

TIP FAKÜLTELERİ İÇİN

MİKROBİYOLOJİ VE İMMÜNOLOJİ KİTABI

EDİTÖR

Prof. Dr. Tuba DAL



© Copyright 2025

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi A.Ş.'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Yayıncı Sertifika No
978-625-375-362-7	47518
Kitap Adı	Baskı ve Cilt
Tıp Fakülteleri İçin Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Kitabı	Vadi Matbaacılık
Editör	Bisac Code
Tuba DAL ORCID iD: 0000-0001-7045-1462	MED052000
Yayın Koordinatörü	DOI
Yasin DİLMEN	10.37609/akya.3534
Sayfa ve Kapak Tasarımı	
Akademisyen Dizgi Ünitesi	

Kütüphane Kimlik Kartı

Tıp Fakülteleri için Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Kitabı / ed. Tuba Dal.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.
888 s. : resim, tablo, şekil, figür. ; 195x275 mm.
Kaynakça ve Dizin var.
ISBN 9786253753627

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Yayınevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Canım Öğrencilerim,

Sizinle geçirdiğim yıllar boyunca, gözlemlediğim en önemli konulardan biri Tıbbi Mikrobiyoloji alanında güncel bir kitap ihtiyacıydı. Bu ihtiyacı gidermek için, alanında uzman değerli meslektaşlarımla birlikte, Tıp Fakülteleri Çekirdek Eğitim Müfredatı'na uygun, kapsamlı bir eser hazırladık.

Bu kitap, sadece bir bilgi kaynağı değil, aynı zamanda ortak çalışmanın ve kardeşliğin bir ürünüdür. Bu gök kubbenin altında hoş bir seda bıraktıysak ne mutlu bize.

Hepinize sevgi ve saygılarımı sunuyorum. Ülkemizin çalışkan, iyi kalpli gençlerine sonsuz güveniyorum. Lütfen hayallerinizden vazgeçmeyin ve tıp alanında başarılı birer hekim olarak insanlara şifa dağıtın.

Prof. Dr. Tuba DAL

EDİTÖR

Tuba DAL

BÖLÜM EDİTÖRLERİ

- Bakteriyoloji: Serap SÜZÜK YILDIZ
- Mikoloji: Ayşe Semra GÜRESER
 - Viroloji: Neşe İNAN
- Parazitoloji: İpek MUMCUOĞLU
 - İmmünoloji: Barış BORAL



Prof. Dr. Tuba DAL

Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı, Halk Sağlığı Phd.

ÖZGEÇMİŞ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. Tıbbi mikrobiyoloji uzmanlık eğitimini Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yaptı. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görevine devam etmektedir. Ayrıca Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarı eğitim ve idari sorumlusu olarak çalışmaktadır. Tuba Dal'ın ulusal ve uluslararası alanlarda yüzden fazla bilimsel makalesi, çok sayıda kitap editörlüğü, bölüm yazarlığı, atfı mevcuttur. Çalışmalarında bakteriyel direnç, hepatitler, HIV, bruselloz, fungal enfeksiyonlar, salgınlar ve moleküler epidemiyoloji gibi konular mevcuttur. Son yıllarda immün sistemi baskılanmış konaklardaki enfeksiyonlara ve iklim değişikliği ile ilgili enfeksiyonlara yoğunlaşmıştır. Evli ve bir kız çocuğu annesidir.

Kitap okumanın yaygınlaştırılması, iklim değişikliği ve enfeksiyonlar gibi alanlarda sivil topluma yönelik gönüllü çalışmalar yapmaktadır.



Prof. Dr. İpek MUMCUOĞLU

Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı, Tıbbi Parazitoloji PhD

ÖZGEÇMİŞ

1972 Karşıyaka, İzmir doğumludur. Lisans eğitimini 1993 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyolojik Bilimler Bölümünde tamamlamıştır. Tıbbi Mikrobiyoloji ihtisasını 1997 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tamamladıktan sonra Tatvan Devlet Hastanesi (1997-2000) ve Manisa Devlet Hastanesinde (2000-2003) Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı olarak görev yapmıştır. 2005-2006 yılları arasında Amerikada University of Pittsburgh'ta "observer" olarak çalışmıştır. Ankara Üniversitesi'nde Tıbbi Parazitoloji doktorasını 2011 yılında tamamlamıştır. Tıbbi Mikrobiyoloji alanında Doçentlik ünvanını 2015 yılında almıştır. Tıbbi Mikrobiyoloji alanında Profesörlük ünvanını ise 12.12.2022 tarihinde almıştır. Tıbbi dergilerde 90 yayını ve 600'den fazla atfı, çok sayıda kitap bölümü vardır ve iki Ulusal Mikrobiyoloji Kılavuzunun ortak yazarıdır. Nisan 2021 tarihinden itibaren Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH'de çalışmaktadır. Evli ve üç çocuk annesidir.



Doç. Dr. Ayşe Semra GÜRESER

Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı

ÖZGEÇMİŞ

1975 yılında Çorum/İskilip'te doğdu. İlkokul, ortaokul ve lise öğrenimini İskilip ilçesinde birincilikle tamamladıktan sonra 1992-1999 yıllarında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2000-2006 yılları arasında öğrenim gördü. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji alanında uzmanlık eğitimini tamamladı. Tez danışmanı Prof. Dr. Sibel Ergüven ile parazitoloji konusunda çalışmalar yaptı ve "Çeşitli hasta gruplarında Blastocystis hominis görülme sıklığı ve semptomlarla ilişkisi" başlıklı tezini tamamlayarak mezun oldu. 2005-2009 yıllarında TC. Sağlık Bakanlığı Şanlıurfa Balıklıgöl Devlet Hastanesinde mikrobiyoloji uzmanı, başhekim yardımcısı ve kalite yönetim sorumlusu olarak çalıştı. 2009-2015 yıllarında Hitit Üniversitesi Çorum Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde mikrobiyoloji uzmanı olarak çalıştı. Aynı kurumda yardımcı doçent, doktor öğretim üyesi olarak akademik yaşamına devam etti. Doçentlik ünvanını alarak 2019-2022 yılları arasında, aynı üniversitede eğitim, öğretim ve araştırma faaliyetlerinde bulundu. Kıbrıs Yakın Doğu Üniversitesi'nde 2015-2016 yıllarında İngilizce Tıbbi Mikoloji Yüksek Lisans dersleri verdi. Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesinin kurulmasında ve Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanlık eğitimi yetkilendirilmesinde katkı sağladı. Mezuniyet sonrası eğitim komisyonunda Çekirdek Eğitim Programı, Tez Yazım Kılavuzu, Asistan Eğitim Programı, Asistan Karnesi hazırlanmasında aktif görevler aldı. 2014-2023 yılları arasında Parazitoloji, Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ve Splenektomili hastalarda immünite ile ilgili bir tanesi Avrupa Birliği Destekli olmak üzere 24 projede görev aldı. Eylül 2022 yılından beri Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde mikrobiyoloji uzmanı ve eğitim görevlisi olarak çalışmaktadır.



Dr. Neşe İNAN

Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı

ÖZGEÇMİŞ

Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi'nden 1997 yılında mezun oldu. Mikroorganizmalara olan ilgisi hastalara olan ilgisine ağır bastığı için tıpta uzmanlık sınavında Klinik Mikrobiyolojiyi tercih etti ve 1998-2003 arasında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimini tamamladı. Uzmanlık eğitimi sırasında, 2002 yılında 2 ay süresince Amerika Birleşik Devletleri, North Carolina Union and Charlotte Regional Medical Center'de Medikal Mikrobiyoloji Laboratuvarında gözlemci olarak bulundu. 2003-2012 yılları arasında Bilim İlaç, Roche Müstahzarları San A.Ş., Bristol-Myers Squibb., Gilead -Sciences olmak üzere çeşitli ulusal ve uluslararası ilaç firmalarında özellikle antibakteriyel, hepatit ve invazif fungal tedavi alanlarında medikal müdür olarak çalıştı. 2012-2015 yılları arasında İstanbul, Gayrettepe Florence Nightingale Hastanesi'nde Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Kan Merkezi Sorumlu Uzman Hekim olarak çalıştı ve Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Kan Merkezi Kurulumu ve ruhsatlandırılması aşamasını yürüttü. Ayrıca aynı yıllarda İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Öğretim Görevlisi, Yrd. Doçent kadrosunda Tıp Fakültesi, Ebelik ve Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Florence Nightingale Hastanesi Hemşirelik Yüksekokulu Hemşirelik Bölümlerinin Mikrobiyoloji ve İmmunoloji Derslerini vermiştir. 2015-2018 yılları arasında Novartis İlaç Firmasında, IL-1(Canakinumab) ve IL-17 inhibitörlerinin (Sekukinumab) adlı ilaçların medikal müdürlüğünü yapmıştır. Aynı dönemde, altı ay Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Yrd. Doçent olarak, tıp fakültesi ve dış hekimliği öğrencilerine Mikrobiyoloji ve İmmunoloji Derslerini vermiş ve akademik faaliyetlerine devam etmiştir. 2018-2019 tarihleri arasında TOBB ETÜ Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında ve 2019-2021 tarihleri arasında Synevo Laboratuvarları Ankara Şubesinin Mesul Müdürü olarak görev almıştır. Aralık 2021'de SBU Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında uzman hekim olarak başladığı görevine devam etmektedir. Mart 2023 tarihinden beri VHSD (Viral Hepatit Savaşım Derneği) yönetim kurulu üyesi olarak çalışmaktadır. KLİ-MUD (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği) üyesidir. Evli ve bir kız çocuğu annesidir.



Doç. Dr. Serap SÜZÜK YILDIZ

Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı, Histoloji ve Embriyoloji yüksek lisans, Tıbbi Mikrobiyoloji phd

ÖZGEÇMİŞ

1974 Tavas, Denizli’de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Ankara’da tamamladı. 1995 yılında Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldu. 1997-1999 yılları arasında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalında Yüksek lisansını tamamladı. 1998-2001 yılları arasında Gazi Üniversitesi Ar-Ge Merkezinde Uzman olarak görev yaptı. 2005 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nden Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlığını aldı. 2005-2006 yılları arasında Ankara Düzen Laboratuvarı’nda arkasından 2006-2009 yılları arasında Bolu İzzet Baysal Devlet Hastanesinde Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı olarak görev yaptı. 2009-2012 yılları arasında Sağlık Bakanlığı Kalite ve Performans müstakil Daire Başkanlığında Kalite Standartları Geliştirme Şube Müdürü olarak çalıştı. 2011-2015 yılları arasında Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında doktora öğrenimini tamamladı. 2012-2014 yılları arasında Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesinde görev yaptıktan sonra 2014 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu’na tıbbi mikrobiyoloji uzmanı olarak atandı. 2017 yılında Üniversiteler Arası Kurul tarafından Doçentlik unvanına hak kazandı. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Avrupa Ofisi tarafından yapılan uluslararası eğitimlerde eğitimlik yaptı. DSÖ Merkezi tarafından yürütülen “Antimicrobial Resistance Costing and Budgeting Tool” çalışmasında ulusal danışmanlık görevinde bulundu. DSÖ tarafından finanse edilen “Türkiye vatandaşları ve Suriyeli göçmenlerde toplum kökenli antibiyotik direncinin belirlenmesi” çalışmasında Proje yürütücülüğü yaptı. 2023 Ocak ayında SB Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı ve Biyolojik Ürünler Daire Başkanı olarak atandı. Halen SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarında eğitim görevlisi olarak görev yapmaktadır. Çalışma konuları arasında bakteriyoloji, antibiyotik direnci, fenotipik ve genotipik testler bulunmaktadır.



Doç. Dr. Barış BORAL

Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanı, Temel İmmünoloji Uzmanı

ÖZGEÇMİŞ

2009 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olduktan sonra, 2011-2015 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıbbi Mikrobiyoloji ihtisası yaparak uzmanlık eğitimimi tamamladı. Ardından, 2016-2018 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel İmmünoloji Bilim Dalı'nda yan dal uzmanlık eğitimimi başarıyla gerçekleştirdi. İmmünolojik hastalıklar, bağışıklık yanıtları ve hematolojik malignitelerin tanı ve tedavi süreçlerine odaklandı. 2019 yılından itibaren, akan hücre ölçer kurslarında eğitici olarak görev almaktadır. Kanser hastalarının prognozunu belirlemeye yönelik biyomarker çalışmaları bulunmaktadır. Ayrıca, immünoloji testlerini yapay zeka ile güçlendirmeye yönelik araştırmalar yaparak bu alanda yenilikçi çözümler üzerinde yoğunlaşmaktadır.

İÇİNDEKİLER

KISIM 1 - BAKTERİYOLOJİ

BÖLÜM 1	Bakterilerin Genel Özellikleri ve Sınıflandırılması.....	3
	<i>Tuba MÜDERRİS</i>	
BÖLÜM 2	Bakteri Genetiği ve Metabolizması	9
	<i>Tuba MÜDERRİS</i>	
BÖLÜM 3	İnsan Mikrobiyomu	15
	<i>Filiz YARIMÇAN</i>	
BÖLÜM 4	Mikrobiyolojik Örneklerin Alınması ve Taşınması	23
	<i>İpek MUMCUOĞLU</i> <i>Esra TAVUKCU</i>	
BÖLÜM 5	Antibiyotiklerin Sınıflandırılması ve Etki Mekanizmaları.....	29
	<i>Osman Sezer CİRİT</i>	
BÖLÜM 6	Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri.....	45
	<i>Mayram HACIOĞLU</i>	
BÖLÜM 7	Antimikrobiyal Direnç Mekanizmaları.....	51
	<i>Gülşen ALTINKANAT GELMEZ</i>	
BÖLÜM 8	Stafilokoklar	69
	<i>Arzu AKŞİT İLKI</i> <i>Dilara TEZER</i>	
BÖLÜM 9	<i>Neisseria ve Moraxella</i>	77
	<i>Aysel KARATAŞ</i> <i>Çiğdem ARABACI</i>	
BÖLÜM 10	Streptokoklar ve Enterokoklar	93
	<i>Sümeyye ZENGİN</i> <i>Pınar SAĞIROĞLU</i>	
BÖLÜM 11	Gram Pozitif Aerop Sporlu Basiller.....	107
	<i>Erdal ÖZBEK</i>	
BÖLÜM 12	Gram Pozitif Aerop Sporsuz Basiller	119
	<i>Taliha KARAKÖK</i>	

BÖLÜM 13	Enterik Gram Negatif Basiller.....	135
	<i>Serap SÜZÜK YILDIZ</i>	
BÖLÜM 14	Nonfermenterler ve Seyrek Gram Negatif Basiller (Hacek Grubu Bakteriler, Capnocytophaga Türleri)	149
	<i>Nural CEVAHİR</i>	
BÖLÜM 15	Vibrio, Campylobacter, Helicobacter	157
	<i>Nida ÖZCAN</i>	
BÖLÜM 16	<i>Haemophilus</i> ve <i>Bordetella</i>	167
	<i>Hasan ZEYBEK</i>	
BÖLÜM 17	Legionella	179
	<i>Mert Emre ÖLMEZ</i> <i>Tuba DAL</i>	
BÖLÜM 18	Bartonella.....	183
	<i>Mert Emre ÖLMEZ</i> <i>Tuba DAL</i>	
BÖLÜM 19	Pasteurella ve Francisella	187
	<i>Neslihan KÜLAHLIOĞLU</i>	
BÖLÜM 20	Brucella	197
	<i>Ayşe Semra GÜRESER</i> <i>Mehmet DAL</i>	
BÖLÜM 21	Mikobakteriler	205
	<i>Özgür YANILMAZ</i>	
BÖLÜM 22	<i>Nocardia</i> ve <i>Actinomyces</i>	213
	<i>Mert Emre ÖLMEZ</i> <i>İpek MUMCUOĞLU</i>	
BÖLÜM 23	<i>Mycoplasma</i> ve <i>Ureaplasma</i>	219
	<i>Berrin UZUN</i>	
BÖLÜM 24	Spiroketler	225
	<i>Ayşe Semra GÜRESER</i> <i>Sevgi ŞAHİN</i> <i>Bengü YABUL</i>	
BÖLÜM 25	<i>Rickettsia</i> , <i>Orientia</i> , <i>Ehrlichia</i> ve <i>Anaplasma</i>	237
	<i>Çiğdem ARABACI</i> <i>Aysel KARATAŞ</i>	
BÖLÜM 26	Chlamydia, Chlamydophila.....	257
	<i>Ayşe Semra GÜRESER</i> <i>Sait DEMİRKAYA</i>	

BÖLÜM 27	Spor Oluşturmayan Anerobik Bakteriler	265
	<i>Kadircan YURDAKUL</i>	
	<i>Özge Nur ARICASOY</i>	
	<i>Melike İÇER</i>	
	<i>Tuba DAL</i>	
BÖLÜM 28	Clostridium	273
	<i>Özge Nur ARICASOY</i>	
	<i>Kadircan YURDAKUL</i>	
	<i>Tuba DAL</i>	
BÖLÜM 29	Tıbbi Mikrobiyolojide Kullanılan Moleküler Yöntemler	283
	<i>Burak AKSU</i>	
BÖLÜM 30	Sterilizasyon, Dezenfeksiyon Yöntemleri.....	289
	<i>Emek TÜRKÜKUL ŞEN</i>	
BÖLÜM 31	Bakteriyolojide Kullanılan Besiyerleri	295
	<i>Gülkan SOLGUN</i>	
BÖLÜM 32	Biyogüvenlik ve Mikroorganizmaların Biyolojik Güvenlik Düzeyleri	303
	<i>Dilara YILDIRAN</i>	

KISIM 2 - MİKOLJİ

BÖLÜM 33	Mantarların Genel Özellikleri ve Sınıflandırılması	313
	<i>Özlem DOĞAN</i>	
BÖLÜM 34	Yüzeyel Mikozymlar	323
	<i>Özlem DOĞAN</i>	
BÖLÜM 35	Subkutan Mikozymlar	329
	<i>Esra TAVUKCU</i>	
	<i>Ece KALAYCI</i>	
	<i>Tuba DAL</i>	
BÖLÜM 36	Sistemik Mikozymlar.....	337
	<i>Özlem DOĞAN</i>	
BÖLÜM 37	Fırsatçı Mikozymlar.....	347
	<i>Esra TAVUKCU</i>	
	<i>Habibe KURTARAN TEK</i>	
	<i>Tuba DAL</i>	
BÖLÜM 38	Antifungaller ve Mikotoksinler	359
	<i>Özlem DOĞAN</i>	

KISIM 3 - VİROLOJİ

BÖLÜM 39	Virüslerin Genel Özellikleri ve Sınıflandırılması	369
	<i>Reyhan Meryem GÖK</i> <i>Ferzan ARSLAN</i> <i>Ayla YENİGÜN</i>	
BÖLÜM 40	Virüslere Bağlı Enfeksiyonlarda Tanı Yöntemleri	375
	<i>Bilal Olcay PEKER</i>	
BÖLÜM 41	Herpesvirüsler.....	389
	<i>Esra NURLU TEMEL</i>	
BÖLÜM 42	Hepatit Virüsleri.....	403
	<i>Neşe İNAN</i>	
BÖLÜM 43	Adenovirüsler	417
	<i>Duygu ÖCAL</i>	
BÖLÜM 44	Poksvirüsler.....	421
	<i>Duygu ÖCAL</i>	
BÖLÜM 45	Papovavirüsler	427
	<i>Ezgi GÜLTEN</i>	
BÖLÜM 46	Parvovirüsler	437
	<i>Ayşe Özlem METE</i>	
BÖLÜM 47	Orthomyxovirus.....	443
	<i>Elif Mukime SARICAOĞLU</i>	
BÖLÜM 48	Paramiksovirüsler.....	451
	<i>Güle ÇINAR</i>	
BÖLÜM 49	Togavirüsler	465
	<i>Mikail BÜLBÜL</i> <i>Mohamed MOHALLIM</i> <i>Tuba DAL</i>	
BÖLÜM 50	Rhabdoviridae.....	475
	<i>Adem KÖSE</i>	
BÖLÜM 51	Pikornavirüsler	483
	<i>Ertan ÖZYURT</i> <i>Aylin DAĞ GÜZEL</i>	
BÖLÜM 52	Reovirüsler	495
	<i>Serap DEMİR TEKOL</i>	
BÖLÜM 53	Kalisivirüsler	499
	<i>Serap DEMİR TEKOL</i>	

BÖLÜM 54	Astrovirüsler	505
	<i>Serap DEMİR TEKOL</i>	
BÖLÜM 55	Koronavirüsler ve Norovirüsler.....	513
	<i>İrem AKDEMİR</i>	
BÖLÜM 56	Arbovirüsler ve Robovirüsler	517
	<i>Seyit Ali BÜYÜKTUNA</i>	
BÖLÜM 57	Retrovirüsler	531
	<i>Ahmet Murat YAVAŞ</i> <i>Yeşim YILDIZ</i>	
BÖLÜM 58	Onkojenik Virüsler	541
	<i>Silva POLAT SARI</i>	
BÖLÜM 59	Prionlar.....	555
	<i>Merve GÜRLER</i>	
BÖLÜM 60	Antiviral İlaçların Sınıflandırılması ve Etki Mekanizmaları.....	561
	<i>Selda KÖMEÇ</i>	

KISIM 4 - PARAZİTOLOJİ

BÖLÜM 61	Tıbbi Parazitolojiye Giriş.....	571
	<i>İpek MUMCUOĞLU</i>	
BÖLÜM 62	Gastrointestinal Sistemde ve Ürogenital Sistemde Yerleşen Protozoonlar.....	581
	<i>İpek MUMCUOĞLU</i>	
BÖLÜM 63	Kan ve Doku Protozoonları.....	611
	<i>İpek MUMCUOĞLU</i> <i>İrem KILIÇGİL</i>	
BÖLÜM 64	Sestodlar	641
	<i>Nezahat KOŞAR</i> <i>Ayşe Semra GÜRESER</i>	
BÖLÜM 65	Trematodlar	653
	<i>Ayşe Semra GÜRESER</i> <i>Ayşegül POLAT</i>	
BÖLÜM 66	Nematodlar.....	661
	<i>Umut BERBEROĞLU</i> <i>Ayşe SEYER ÇAĞATAN</i> <i>Ayşegül TAYLAN ÖZKAN</i>	
BÖLÜM 67	Tıbbi Önemi Olan Eklembacaklılar	683
	<i>Kosta Y. MUMCUOĞLU</i> <i>Aslan YÜREKLİ</i> <i>Mesut MUNGAN</i> <i>Ayşegül TAYLAN ÖZKAN</i>	

KISIM 5 - TEMEL İMMUNOLOJİ

BÖLÜM 68	İmmünolojiye Giriş ve Antijenler	713
	<i>Begüm NALÇA ERDİN</i>	
BÖLÜM 69	Doğal Bağışıklık, Enflamasyon, Fagositoz, Kompleman Sistemi.....	719
	<i>Fulya BAYINDIR BİLMAN</i>	
BÖLÜM 70	Bağışıklık Sistemi Organları, Hücre ve Mediyatörleri.....	729
	<i>Metin Yusuf GELMEZ</i>	
BÖLÜM 71	Antijen Sunumu ve Doku Uygunluk Antijenleri	745
	<i>Mehmet Hakan TAŞKIN</i>	
BÖLÜM 72	Özgül (Edinsel) Bağışıklık Sistemi: Tanıma, Efektör Mekanizmalar, Düzenlenme ve Aktivasyon	755
	<i>Ayşe ARSLAN</i>	
BÖLÜM 73	Aşılar ve Serumlar Aktif ve Pasif Bağışıklık	771
	<i>Tuğba SARI</i>	
BÖLÜM 74	Antimikrobik İmmünite	781
	<i>Hatice KÖSE</i>	
BÖLÜM 75	Aşırı Duyarlılık Reaksiyonları.....	793
	<i>Mehmet SOYLU</i>	
BÖLÜM 76	Transplantasyon İmmünolojisi: Nakil Reddi Mekanizmaları ve Tedavi Stratejileri	803
	<i>Tunç AKKOÇ</i>	
BÖLÜM 77	Tümör İmmünitesi	815
	<i>Alper TOGAY</i>	
BÖLÜM 78	Tolerans ve Otoimmünite	825
	<i>Alev ÇETİN DURAN</i> <i>Uğur ERGÜN</i>	
BÖLÜM 79	Serolojik Testler	831
	<i>Berrin UZUN</i>	
BÖLÜM 80	Temel İmmünoloji, Antijenler, Antikorlar	841
	<i>Tuğba KULA ATİK</i>	
BÖLÜM 81	Akan Hücre Ölçer Çalışma Prensipleri ve Kullanım Alanları.....	849
	<i>Bariş BORAL</i>	
BÖLÜM 82	Nöroinflamasyon ve Kan Beyin Bariyeri	855
	<i>Gülsüm AKDENİZ</i> <i>Pouria BASHİRPOUR</i>	

YAZARLAR

Doç. Dr. İrem AKDEMİR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Tunç AKKOÇ

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünoloji AD.

Doç. Dr. Burak AKSU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Doç. Dr. Çiğdem ARABACI

SBÜ Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Sağlık Uygulama Merkezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Araş. Gör. Dr. Özge Nur ARICASOY

Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Araş. Gör. Dr. Ferzan ARSLAN

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü

Uzm. Dr. Ayşe ARSLAN

İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Tuğba KULA ATİK

Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Uzm. Dr. Umut BERBEROĞLU

T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı

Doç. Dr. Fulya BAYINDIR BİLMAN

İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Barış BORAL

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji SUAM, Temel İmmünoloji Bölümü

Araş. Gör. Dr. Mikail BÜLBÜL

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji

Doç. Dr. Seyit Ali BÜYÜKTUNA

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Nural CEVAHİR

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Doç. Dr. Osman Sezer CİRİT

Gaziantep Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Yard. Doç. Dr. Ayşe SEYER ÇAĞATAN

Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi ve Klinik Mikrobiyoloji AD., Lefkoşa, KKTC

Doç. Dr. Güle ÇINAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Araş. Gör. Dr. Mehmet DAL

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Tuba DAL

Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Araş. Gör. Dr. Sait DEMİRKAYA

Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Doç. Dr. Özlem DOĞAN

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Doç. Dr. Alev ÇETİN DURAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Temel İmmünoloji Bölümü

Uzm. Dr. Begüm NALÇA ERDİN

Kocaeli Darıca Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Uğur ERGÜN

Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü

Doç. Dr. Gülşen ALTINKANAT GELMEZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Doç. Dr. Metin Yusuf GELMEZ

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji AD.

Dr. Reyhan Meryem GÖK

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi Ezgi GÜLTEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Doç. Dr. Ayşe Semra GÜRESER

Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Merve GÜRLER

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Aylin DAĞ GÜZEL

İstanbul Arel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.,

Doç. Dr. Mayram HACIOĞLU

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD.

Prof. Dr. Arzu AKŞİT İLKI

Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Uzm. Dr. Neşe İNAN

SBÜ Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Melike İÇER

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Dr. Ece KALAYCI

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Uzm. Dr. Taliha KARAKÖK

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi

Uzm. Dr. Aysel KARATAŞ

S.B.Ü Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. İrem KILIÇGİL

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi

Uzm. Dr. Nezahat KOŞAR

Erbaa Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Uzm.Dr. Selda KÖMEÇ

Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Adem KÖSE

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD.

Doç. Dr. Hatice KÖSE

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Dr. Öğr. Üyesi Neslihan KÜLAHLIOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Savunma Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi KBRN Savunma AD.

Doç. Dr. Ayşe Özlem METE

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Dr. Mohamed MOHALLİM

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Prof. Dr. İpek MUMCUOĞLU

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Prof. Dr. Kosta Y. MUMCUOĞLU

Parazitoloji Birimi, Mikrobiyoloji ve Moleküler Genetik Bölümü, Enfeksiyon ve Tropikal Hastalıkların İncelenmesi İçin Kuvin Enfeksiyon ve Tropikal Hastalıkları Merkezi İbrance Üniversitesi, Hadassah Tıp Fakültesi, Kudüs, İsrail

Vet. Hek. Mesut MUNGAN

T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü,
Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik
Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ulusal Parazitoloji
Referans Laboratuvarı

Doç. Dr. Tuba MÜDERRİS

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Doç.Dr. Duygu ÖCAL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
AD.

Araş. Gör. Dr. Mert Emre ÖLMEZ

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Prof.Dr. Erdal ÖZBEK

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
AD.,

Doç. Dr. Nida ÖZCAN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
AD.

Yard. Doç. Dr. Ayşegül TAYLAN ÖZKAN

Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
ve Klinik Mikrobiyoloji AD., Lefkoşa, KKTC

Dr. Öğr. Üyesi Ertan ÖZYURT

İstanbul Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Bilal Olcay PEKER

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Araş. Gör. Dr. Ayşegül POLAT

Asis.Dr., Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Doç. Dr. Tuğba SARI

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Dr. Öğr. Üyesi Silva POLAT SARI

İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri
Programı

Dr. Öğr. Üyesi Elif Mukime SARICAOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Doç.Dr. Pınar SAĞIROĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji AD.

Uzm.Dr. Gülkan SOLGUN

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet SOYLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji
AD.

Araş. Gör. Dr. Sevgi ŞAHİN

Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Uzm.Dr. Emek TÜRKEKUL ŞEN

Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Araş. Gör. Dr. Esra TAVUKCU

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji,
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Doç. Dr. Mehmet Hakan TAŞKIN

Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Araş. Gör. Dr. Habibe KURTARAN TEK

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji

Uzm. Dr. Serap DEMİR TEKOL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr Lütfi Kırdar
Şehir Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

Doç. Dr. Esra NURLU TEMEL

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Araş. Gör. Dr. Dilara TEZER

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Doç. Dr. Alper TOGAY

İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji
Laboratuvarı

Doç. Dr. Berrin UZUN

İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Dr. Bengü YABUL

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Özgür YANILMAZ

Marmara Üniversitesi, İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Uzm. Dr. Filiz YARIMÇAN

Acıbadem Labmed Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı

Uzm. Dr. Ahmet Murat YAVAŞ

Beytepe Şehit Murat Erdi Eker Devlet Hastanesi, Ankara

Uzm. Dr. Ayla YENİGÜN

Dr.Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Uzm. Dr. Dilara YILDIRAN

T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ulusal HIV/AIDS Doğrulama Merkezi ve Viral Hepatitler Referans Laboratuvarı

Doç. Dr. Serap SÜZÜK YILDIZ

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Yeşim YILDIZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

Dr. Kadircan YURDAKUL

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Doç.Dr. Aslan YÜREKLİ

SBÜ, Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD.

Araş. Gör. Dr. Sümeyye ZENGİN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

Uzm. Dr. Hasan ZEYBEK

SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği

Doç. Dr. Gülsüm AKDENİZ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD.

Psk. Araş Gör. Pouria BASHIRPOUR

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Sinirbilim Yüksek Lisans

BÖLÜM 1

BAKTERİLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ VE SINIFLANDIRILMASI

Tuba MÜDERRİS¹

GİRİŞ

Prokaryotlar küçük, basit ve genellikle tek hücreli yapılardır. Tüm bakterilerde bulunan hücre duvarı, çoğu bakteride hücre şeklinin ve yapısal bütünlüğün korunması için gerekli olan karmaşık, ağ benzeri bir yapıdır. Ökaryotlarda olmaması antibiyotikler için ideal bir hedef olmasına yol açmıştır. Hücre duvarının yanı sıra diğer yapısal elemanların iyi bilinmesi hastalık patogenezinin anlaşılması ve antimikrobiyal hedeflerin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Bu bölümde bakterilerin sınıflandırılması ve genel özellikleri anlatılacaktır.

MİKROBİYAL YAPININ ELEMENTLERİ

Bütün hücreler çok sayıda benzer özelliklere sahiptir ve aynı bileşenlerin çoğunu içerirler. Hücrelerin hepsi hücre içindeki sitoplazmayı hücre dışından ayıran sitoplazmik membran adı verilen bir geçirgenlik bariyerine sahiptir. Sitoplazma makromoleküllerin (proteinler, yağlar, nükleik asitler ve polisakkaritler), küçük organik moleküllerin (çoğunlukla makromoleküllerin prekürsörleri), çeşitli inorganik iyonların ve ribozomların (hücrenin protein sentezleyen yapıları) sulu bir karışımıdır. Hücre duvarı ise bakteriye güç kazandıran bir yapıdır. Bu yapı, nispeten geçirgen, membranın dışında yer alan ve membranın kendisinden daha güçlü bir katmandır. Bitki hücreleri ve çoğu mikroorganizmada hücre duvarı bulunurken,

nadir istisnalar hariç hayvan hücrelerinde bulunmaz (1). Hücrelerin içyapılarının incelenmesi sonucunda iki model ortaya çıkar. Bunlar prokaryot ve ökaryot olarak adlandırılırlar. Prokaryotlar, bakteri ve arkeleri içerir. Bunlar küçük, oldukça basit yapıli hücrelerdir. Ökaryotlar tipik olarak prokaryotlardan daha büyüktür ve zar ile çevrili organel adı verilen çeşitli yapılar içerirler (1). Prokaryot ve ökaryot hücreler arasındaki farklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Prokaryot ve ökaryot hücrelerin özellikleri (2)*

Özellik	Ökaryot	Prokaryot
Majör gruplar	Alg, mantar, protozoa, bitkiler, hayvanlar	Bakteri
Yaklaşık büyüklük	>5 µm	0,5-3 µm
Nükleer yapılar		
Çekirdek	Klasik membran	Çekirdek zarı yok
Kromozom	DNA diploid genom	Tek, sirküler DNA, haploid genom
Sitoplazmik yapılar		
Mitokondri	Var	Yok
Golgi cisimciği	Var	Yok

¹ Doç.Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., tubamuderris@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-8538-5864

KAYNAKLAR

1. Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Buckley DH, Stahl DA. Brock biology of microorganisms. 14th edition. Pearson Press; 2015. ISBN 978-0-321-89739-8
2. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. 7th edition. Wolters Kluwer Health. ISBN 9781451116595
3. Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. Medical Microbiology. 8th edition. Elsevier Press; 2016. ISBN 978-0-323-29956-5
4. Török E, Moran E, Cooke FJ. Infectious Diseases and Microbiology. 2nd edition. Oxford University Press; 2017. ISBN 978-0-19-967132-8
5. Garde S, Chodiseti PK, Reddy M. Peptidoglycan: Structure, Synthesis, and Regulation. EcoSal Plus; 2021;9(2):eESP-0010-2020. doi: 10.1128/ecosalplus.ESP-0010-2020.
6. Auer GK, Weibel DB. Bacterial Cell Mechanics. Biochemistry. 2017;56(29):3710-3724. doi: 10.1021/acs.biochem.7b00346.
7. Nakamura S, Minamino T. Flagella-Driven Motility of Bacteria. Biomolecules; 2019;9(7):279. doi: 10.3390/biom9070279.
8. Krishnan V. Pilins in gram-positive bacteria: A structural perspective. IUBMB Life; 2015;67(7):533-43. doi: 10.1002/iub.1400.
9. Moir A, Cooper G. Spore Germination. Microbiol Spectr; 2015;3(6). doi: 10.1128/microbiolspec.TBS-0014-2012.

BÖLÜM 2

BAKTERİ GENETİĞİ VE METABOLİZMASI

Tuba MÜDERRİS¹

GİRİŞ

Bakteri genomu, kromozomal ve ekstra kromozomal genlerin tamamından oluşur. Genler biyolojik görevleri olan nükleotid dizileridir. Ökaryotlar her kromozomun birden fazla kopyasını taşıırken (diploid), bakteriler yalnızca tek bir kromozom (haploid) yapısına sahiptir. Bakteriler plazmid, bakteriyofaj gibi ekstra kromozomal yapılar da taşıyabilirler. Bu yapılar bakteri kromozomundan bağımsızdır ve bir hücreden diğerine aktarılabilirler.

Bütün hücreler yaşamlarını sürdürebilmek için bir enerji kaynağına ihtiyaç duyarlar. Metabolik işlemler genellikle büyük makromoleküllerin hücre dışında enzimler vasıtası ile parçalanması sonucu gerçekleşir. Oluşan küçük yapılar hücre içine çeşitli transport sistemleri ile alınır ve çeşitli yollar vasıtası ile ara ürün olan pirüvik aside dönüştürülür. Pirüvik asit ya enerji üretimine ya da yeni karbondioksit, aminoasit, lipid ve nükleik asit sentezinde kullanılır. Kullanılan yollar ise bakterinin özelliklerine göre değişiklik gösterir.

BAKTERİ GENETİĞİ

Tüm canlı organizmaların kalıtsal özellikleri, genetik materyalin yapısı tarafından belirlenir. Bireysel bir hücrenin genetik materyali, tek veya birden fazla kopya olarak bulunan kromozomun içinde organize edilmiş deoksiribonükleik asit (DNA)'dan oluşur. Genetik materyalin tamamına, 'organizmanın genomu' denilir

(1). Prokaryot organizmaların büyük bir kısmında genom haploid ve sirküler kromozom içerisinde, çift zincirli DNA (dsDNA)'dan oluşur (2). Ancak istisnalarda vardır. Örneğin; *Borrelia burgdorferi* lineer DNA'ya sahiptir. Bakterilerde bu sirküler kromozom bir zarla çevrili olmayıp, 'nükleoid' denilen bakteri hücrenin santral bölümünde, sitoplazmada serbest olarak bulunur. Bakteriyal hücresel DNA yaklaşık 106 kDa moleküler ağırlığa, 300-1400 µm uzunluğa sahiptir ve hücrede süper sarmal olarak bulunur (1).

Bakterilerin nükleik asidi, diğer organizmalar gibi 5-karbonlu şeker (ribonükleik asitte (RNA) riboz, deoksiribonükleik asitte (DNA) deoksiriboz), pürin (A; adenin, G; guanin) veya pirimidin (C; sitozin, U; urasil, T; timin) baz (pentozun birinci karbonuna N-glikozid bağ ile bağlı) ve fosfat (pentozun beşinci karbonuna fosfodiester bağ ile bağlı) komponentlerinden oluşur (1).

Çift sarmallı DNA yapısında birbirini tamamlayan zincirler arasında bir etkileşim bulunur. Bu etkileşim birbirine karşılık gelen bazlar arasında gelişen hidrojen bağları ile sağlanır. Adenin DNA zincirlerinde timin, RNA zincirlerinde urasil ile etkileşirken, guanin sitozin ile etkileşir. Sitozin ile guanin arasında üç, adenin ile timin arasında iki hidrojen bağı vardır. DNA çift zincirli iken, messenger RNA (mRNA) tek, ribozomal RNA (rRNA) ve taşıyıcı RNA (tRNA) kıs-

¹ Doç.Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., tubamuderris@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-8538-5864

Anaerobik fermentasyon yolları;

Homolaktik fermentasyon (Homofermentatif); Fermentasyonun en basit şeklidir. Primer ürün laktik asittir. Bazı bakteriler az miktarda asetat, etanol ve format üretebilirler. Glukozun homolaktik fermentasyonu streptokoklar, enterokoklar, pediokoklar ve laktobasiller için karakteristiktir.

Heterolaktik fermentasyon; Pirüvat asetaldehit ve karbondioksite dekarboksile edilir. Asetaldehit daha sonra amonyak ile indirgenir ve alkol dehidrogenoz ile alkole çevrilir. Bu yolu *Leuconostoc* türleri, bazı laktobasiller ve mayalar kullanır.

Karışık asit fermentasyonu; Bu yol ile pirüvat çeşitli son ürünlere (asetik asit, etanol, süksinik asit, formik asit) metabolize edilir

Butanediol fermentasyonu; Bu yol ile aseton oluşur. Voges-Proskauer (VP) testinin temelini oluşturur. Bu test de alkali ortamda α -naftol kullanılarak asetonun saptanmasıdır. Bu yol *Enterobacteriales* ailesinin *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia* grubunda görülür. Karışık asit fermentasyon yolu ile ilişkili olarak pirüvatın bir kısmı 2,3-butanediol'e dönüşmesi ile göreceli olarak asidin miktarı azalır. Bu durum metil-red (MR) reaksiyonundan sorumludur. Bu reaksiyon *Eschericia coli* (MR+/VP-) izolatlarının *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia* grubundan (MR-/VP+) ayrılmasında kullanılır.

Butanol fermentasyonu; Bu yol *Clostridium* cinsinin üyeleri arasında görülür.

Propionik asit fermentasyonu; Bu yol sporsuz, anaerobik, gram pozitif *Propionibacterium* türleri ve *Bacteroides* cinsindeki anaerobik gram negatif basillerde görülür (1).

Solunum

Aerobik ortamda glukozun kullanılmasıdır. Oluşan pirüvat Krebs siklusuna girer ve karbondioksit ve suya kadar parçalanırken ATP üretilir. Ayrıca yüksek enerjili bileşikler de (Nikotinamid adenin dinüleotid; NADH, flavin adenin dinüleotid; FADH) oluşur (1). Bu sıklusa giren her pirüvat molekülünden iki mol

karbondioksit, üç mol NADH, bir mol FADH₂ ve bir mol guanozin trifosfat (GTP) elde edilir (3). Bu bileşikler elektron transport zincirine girerler. Son elektron alıcısı aerobik solunumda oksijen, anaerobik solunumda nitrat, sülfat, karbon dioksit, ferrik iyondur (1, 3). Aerobik solunumda glukozun oksidasyonu ile net 38 ATP sentezlenirken, anaerobik fermentasyon ile net iki ATP sentezlenir. Ayrıca Krebs siklusu boyunca bazı hücre komponentleri (pürin, pirimidin, aminoasit, lipit gibi) de sentezlenir (1). Bu nedenle Krebs siklusu amfibolik döngü (hem anabolik hem de katabolik) olarak da adlandırılır (3).

SONUÇ

Bakteri genomik yapısı ökaryotik hücrelerden farklı olup, kromozomal ve ekstrakromozomal genlerden oluşur. Kromozomal yapı haploid, çift zincirli, halkasal, süpersarmal DNA'dan oluşurken, ekstrakromozomal yapı kromozomdan bağımsızdır ve hücreden hücreye aktarılabilir. Bu sirküler kromozom bir membran ile sınırlı olmayıp, 'nükleoid' denilen bakteri hücresinin santral bölümünde, sitoplazmada serbest olarak bulunur. DNA sentezine replikasyon denir ve bu sentez semikonservatif olarak gerçekleşir. Bakteriler ihtiyaç duydukları proteinleri ise transkripsiyon ve translasyon aşamaları ile sentezleyebilirler. Yine bir bakteri hücresi transformasyon, transdüksiyon ve konjugasyon yolu ile genetik bilgisini değiştirebilir.

Bakteriler yaşamlarını sürdürebilmek ve çoğalabilmek için protein, nükleik asit, polisakkarit, lipit gibi biyokimyasal yapılara ve enerjiye ihtiyaç duyarlar. Bu biyokimyasal yapılardan ihtiyaç duyulan yapı taşları ve makromoleküller sentezlenir. Sentez sırasında kullanılan tüm yapım ve yıkım işlemleri metabolizma olarak adlandırılır. Bakteriler karbon ihtiyaçlarına göre litotrofik ve organotrofik bakteriler olarak ikiye ayrılırken, oksijen ihtiyaçlarına göre zorunlu anaeroplardan, aerotoleran anaeroplardan, fakültatif bakterilerden, zorunlu aeroplardan ve mikroaerofilik organizmalardan beşe ayrılırlar. Enerji ihtiyaçlarını ise fermentasyon veya solunum ile sağlarlar. Solunum bakterinin yapısal özelliklerine göre aerobik veya anaerobik olabilir.

KAYNAKLAR

1. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic mic-

2. Török E, Moran E, Cooke FJ. Infectious Diseases and Microbiology. 2nd edition. Oxford University Press; 2017. ISBN 978-0-19-967132-8

3. Patrick R. Murray, Ken S. Rosenthal, Michael A. Pfaller. Medical Microbiology. 8th edition. Elsevier Press; 2016. ISBN 978-0-323-29956-5

BÖLÜM 3

İNSAN MİKROBİYOMU

Filiz YARIMÇAN¹

GİRİŞ

İnsan vücudunda ona zarar vermeden yaşayan mikroorganizmaların bulunduğu eskiden beri bilinmektedir, bunlara “Normal flora” adı verilmekteydi ve kültür yöntemleriyle tespit edilmekteydi. İnsan Genom Projesi tamamlandıktan, insan genomunda her protein için birer gen bulunmadığı anlaşıldıktan ve “Yeni Nesil Sekans” olarak adlandırılan teknolojilerin geliştirilmesinden sonra, floradaki mikroorganizmaların tespitinde bu teknolojiler kullanılmaya başlandı ve “Normal flora”nın yerini alan “İnsan mikrobiyomu” kavramı ortaya çıktı.

Bu bölümde, mikrobiyom konusu ile ilişkili kavramları açıkladıktan sonra, insan mikrobiyomunun anlaşılması için yapılmış olan projeler ve mikrobiyom tespiti için kullanılan teknolojiler hakkında bilgi verilecektir. Mikrobiyomun fonksiyonlarını sıralandıktan sonra, insan vücudunun her bölgesinde hangi mikroorganizmaların buradaki mikrobiyomu oluşturduğu açıklanacaktır.

TANIMLAR

Mikrobiyota: İnsan vücudunda yaşayan mikroorganizmaların tümü.

Mesela, %40 *Prevotella copri*, %30 *Bacteroides vulgatus*, %30 *Streptococcus spp.*’ten oluşan bir bakteriler birliği “mikrobiyota” olarak adlandırılır.

Mikrobiyom: İnsan vücudunda yaşayan mikroorganizmaların genetik bilgisinin tümü.

Mesela, boyut $2,3 \times 10^{15}$ bp CDS $2,3 \times 10^4$ rRNA genleri $5,0 \times 10^3$ tRNA genleri 10^3 IS elemanları $8,0 \times 10^2$ şeklinde tanımlanan genetik bilgi mikrobiyomdur.

Günümüzde, “insan mikrobiyomu” mikrobiyota ve mikrobiyom kavramlarını bir bütün olarak kapsayan ve yaygın olarak kullanılan terim haline gelmiştir.

Kor mikrobiyom: İnsanların en az %95’inde bulunan ortak mikrobiyom.

İnsan mikrobiyomunun büyük bir kısmının kor mikrobiyomdan oluştuğu ve mikrobiyom fonksiyonlarının bu topluluklar tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir (1).

Sekonder mikrobiyom: Kişiyे özgü çok sayıda türden oluşan mikrobiyom. Herkesin kendine özgü bir mikrobiyoma sahip olmasını sağlar.

Biyçeşitlilik: İnsan mikrobiyomundaki tür sayısı ve her bir türün topluluktaki miktarını değerlendirmek için kullanılan bir kavramdır. Biyçeşitlilik hesaplamada Shannon, Simpson ve Chao endeksleri kullanılmaktadır. Biyçeşitliliğin iyi olması, bağışsık mikrobiyomunun olumsuz etkilere karşı direncinin de iyi olacağı anlamına gelmektedir ve mikrobiyom ile ilişkilendirilen hastalıkların çoğunda biyçeşitliliğin azaldığı gözlemlenmiştir (2).

¹ Uzm.Dr., Acıbadem Labmed Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, filizyarimcan@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8267-0435

jinal mikrobiyomda biyoçeşitliliğin fazla olması istenmez. *Lactobacillus* cinsi bakterilerin çok olması, diğer mikrobiyom mikroorganizmaların az olması, sağlıklı bir vajinal mikrobiyomuna işaret etmektedir. Vajinal mikrobiyomunda az miktarda *Candida albicans* bulunur. Kadınların %15'i *Streptococcus agalactiae*, %5'i de *Staphylococcus aureus* ile kolonizedir. Anatomik olarak anüse yakın olduğu için bağırsak mikrobiyotasındaki gram negatif basillerle de kolonize olabilmektedir.

Sağlıklı insanların mesaneleri sterildir ve üretrada cilt florasına benzer bir içerik bulunur (11).

DERİ MİKROBİYOMU

Derinin stratum corneumunda aerop olan *Streptococcus epidermidis* ve *Staphylococcus aureus*, foliküllerde de anaerop olan *Cutibacterium acnes* bulunmaktadır.

SOLUNUM SİSTEMİ MİKROBİYOMU

Burun ve nazofarenkste *Streptococcus*, *Staphylococcus* ve *Neisseria* cinsi bakterilerden çok sayıda bulunmaktadır. Bronş ve akciğerlere doğru inildikçe bu bakterilerin sayısı gittikçe azalmakta, tespit edilemez hale gelmektedir.

İNSAN MİKROBİYOMU HASTALIK İLİŞKİSİ

Son yıllarda insan mikrobiyomu ile çok sayıda hastalık ilişkisi yoğun bir şekilde çalışıldı, çalışılmaya devam ediliyor. Pek çok bulgu olmasına rağmen, gösterilmiş bir hastalık-mikrobiyom ilişkisinden şu anda bahsedemiyoruz.

Bununla birlikte, bir mikrobiyom mikroorganizmasının travma veya medikal bir işlem sonucunda steril bir bölgeye ulaştığında enfeksiyonlara neden olduğunu biliyoruz. Örneğin, cilt florasında bulunan *Staphylococcus epidermidis* deri bütünlüğü bozulduğu zaman kan dolaşımına geçtiğinde vücutta bulunabilecek protez cisimlere tutunup enfeksiyonlara neden olur. Ağız florasında bulunan viridans grubu streptokoklar, diş fırçalaması, diş tedavisi gibi işlemlerden sonra dolaşıma karışıp, kalp kapakçıklarında bir anormal varlığında buraya tutunup enfektif endokardite neden olabilirler. Ağız mikrobiyotasında bulunan anaerop bakteriler aspire edildiklerinde akciğer apsesi yapabilir. Ağız florasında bulunan *Actinomyces israelii* çenede, akciğerde ve karın boşluğunda apse oluşumuna yol açabilir. Anüs çevresi normal mikrobiyom bakterisi olan *Escherichia coli* ve *Staphylococcus saprophyticus*, kadınlarda mesaneye ulaşip idrar yolu enfeksiyonlarına neden olabilirler.

Ayrıca, deri florası elemanı *Cutibacterium acnes*, bulunduğu yerde çoğalıp akne oluşumuna yol açabilir. Son olarak da vajen florasını oluşturan laktobasiller azaldığında vajinöz olarak adlandırılan hastalık meydana gelir.

SONUÇ

İnsan mikrobiyomu hakkında son 20 yıldır çok fazla miktarda veri elde edildi. Kullanılan teknolojilerin devam eden gelişimiyle mikrobiyom analizinde standart bir yöntem oluşturduğunda, mikrobiyom içeriği ve fonksiyonlarının yanı sıra hastalıklarla ilişkisi de aydınlatılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Neu AT, Allen EE, Roy K. Defining and quantifying the core microbiome: Challenges and prospects. *PNAS*; 2021; 118(51) e2104429118 <https://doi.org/10.1073/pnas.2104429118/-/DCSupplemental>
2. Hong SH, Bunge J, Jeon SO, Epstein, SS. Predicting microbial species richness. *PNAS*; 2006; 103(1):117–122 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0507245102
3. Wernroth ML, Peura S, Hedman AM. Development of gut microbiota during the first 2 years of life. *Sci Rep*; 2022; 12: 9080 <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13009-3>
4. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research* 2020;30(6): 492–506. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0332-7>
5. <https://www.genome.gov/human-genome-project> (10.08.2024 tarihinde ulaşılmıştır)
6. <https://www.hmpdacc.org>(10.08.2024 (10.06.2024 tarihinde ulaşılmıştır)
7. <http://www.metahit.eu> (10.06.2024 tarihinde ulaşılmıştır)
8. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, Thakare RP, Banday S, Mishra AK, Das G, Malonia SK. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. *Biology* 2023;12(7). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/biology12070997>
9. Abellan-Schneyder I, Machado MS, Reitmeier S, Sommer A, Sewald Z, Baumbach J, List M, Neuhaus K. Primer, Pipelines, Parameters: Issues in 16S rRNA Gene Sequencing. *MSphere* 2021; 6(1). <https://doi.org/10.1128/msphere.01202-20>
10. de Vos WM, Tilg H, van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut* 2022;71(5):1020–1032. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>
11. Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, Gillevet PM, Bokhari H, Javed S. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis. *Archives of Microbiology* 2021; 203(7); 3793–3802. <https://doi.org/10.1007/s00203-021-02414-3>

BÖLÜM 4

MİKROBİYOLOJİK ÖRNEKLERİN ALINMASI VE TAŞINMASI

İpek MUMCUOĞLU¹
Esra TAVUKCU²

GİRİŞ

Mikrobiyolojik örneklerin uygun şekilde alınması ve laboratuvara taşınması, güvenilir bir değerlendirme için en önemli basamaktır. Laboratuvar tarafından bildirilen sonuçların doğruluğu, gönderilen örneğin kalitesine bağlıdır. Örnekler alınırken kontaminasyondan kaçınılmalıdır. Özellikle normal mikrobiyotası olan bölgelerden alınan örneklerde kontaminasyon önemli bir sorun oluşturur. Bu organizmalar genellikle kontaminant sayılmakla birlikte fırsatçı patojenler de olabildikleri için sonuçların değerlendirilmesi zorlaşır. Aynı şekilde, kan kültürleri ve lomber ponksiyon gibi işlemler öncesinde cildin dikkatli bir şekilde hazırlanması, ciltte normalde bulunan organizmaların örneği kontamine etme olasılığını azaltır. Bu bölümde mikrobiyolojik örneklerin nasıl alınacakları ve laboratuvara nasıl taşınmaları gerektiği anlatılacaktır.

ÖRNEKLERİN ALINMASINDA GENEL KURALLAR

Örnekler, hastalığın akut evresinde ve mümkünse antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce alınmalıdır. Örnek alma ve taşınma kurallarının belirlendiği bir test rehberinin hazırlanması mikrobiyoloğun sorumluluğundadır. Bu rehber; klinisyen, hemşire ve personel için aşağıdaki bilgileri içermelidir:

- Güvenlik talimatları
- Uygun anatomik bölgenin ve örneğin seçimi
- Örneklerin alınması
- Örnek için uygun taşıma ortamları ve kullanım talimatları
- Kabul edilebilir minimum örnek miktarları
- Zaman ve sıcaklık kısıtlamalarına dair taşıma talimatları
- Hasta demografik bilgilerini içeren etiketleme talimatları
- Hasta hazırlığı için özel talimatlar

Örneklerin alınması ve taşınması için genel bilgiler **Tablo 1**'de özetlenmiştir.

MİKROBİYOLOJİK ÖRNEKLERİN TAŞINMASI

İdeal olarak örnekler alındıktan sonraki iki saat içinde laboratuvara ulaştırılmalıdır. Örneklerin toplandığı tüm kaplar sızdırmaz olmalı ve sızdırmaz plastik torbalar içinde taşınmalıdır. Poşetler biyolojik tehlike etiketiyle işaretlenmelidir. Birçok mikroorganizma, oksijen varlığı, sıcaklık değişiklikleri veya pH değişiklikleri gibi çevresel koşullara duyarlıdır. Bu nedenle, örneklerin gecikme olacaksa, organizma canlılığını sağlamak için özel koruyucu ortamlarının kullanılması gereklidir (1-8).

¹ Prof. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, ipekmumcuoglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6392-8880

² Araş. Gör. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, md.esratavukcu@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-6638-7492

BÖLÜM 5

ANTİBİYOTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI VE ETKİ MEKANİZMALARI

Osman Sezer CİRİT¹

TANIMLAR

Antibakteriyel spektrum: Bir antimikrobiyalin bakterilere karşı etki aralığı. Geniş spektrumlu bir antibakteriyel ilaç çeşitli gram pozitif ve gram negatif bakterileri inhibe edebilirken, dar spektrumlu bir ilaç sınırlı sayıda bakteriye karşı etkilidir.

Bakteriyostatik antibiyotik: Bakterilerin çoğalmasını engelleyen ancak öldürmeyen antibiyotik.

Bakterisidal antibiyotik: Bakterileri öldüren antibiyotik.

Minimum inhibitör konsantrasyon (MİK): Standardize edilmiş bir bakteri süspansiyonunun bir dizi antimikrobiyal seyreltmeye tabi tutulmasıyla belirlenir. Bakterilerin büyümesini engelleyen en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK'tir.

Minimum bakteri yok edici konsantrasyon (MBK): Standartlaştırılmış bir bakteri süspansiyonunun bir dizi antimikrobiyal seyreltmeye tabi tutulmasıyla belirlenir. Popülasyonun %99,9'unu öldüren en düşük antibiyotik konsantrasyonu MBK olarak adlandırılır.

Antibiyotik kombinasyonları: (1) ampirik tedavi veya polimikrobiyal enfeksiyonların tedavisi için antibakteriyel spektrumu genişletmek, (2) tedavi sırasında dirençli organizmaların ortaya çıkmasını önlemek ve (3) sinerjik bir öldürme etkisi elde etmek için kullanılabilen antibiyotik kombinasyonları.

Antibiyotik sinerjisi: Her bir antibiyotiğin aktivitesi ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında birlikte test edildiğinde bakterisidal aktiviteyi artıran iki antibiyotiğin kombinasyonları.

Antibiyotik antagonizması: Bir antibiyotiğin aktivitesinin diğerinin aktivitesine müdahale ettiği antibiyotik kombinasyonu (örneğin, aktivitenin toplamı en aktif bireysel ilacın aktivitesinden daha azdır).

β -Laktamaz: β -laktam sınıfı antibiyotiklerdeki β -laktam halkasını hidrolize ederek antibiyotiği inaktive eden bir enzim. Penisilinler, sefalosporinler ve karbapenemler için spesifik enzimler sırasıyla penisilinazlar, sefalosporinazlar ve karbapenemazlardır.

GİRİŞ

Bazı antibakteriyel ajanlar bakterisidal, diğerleri bakteriyostatiktir (1). Bununla birlikte, bakteriyostatik ajanlar bazı enfeksiyonların tedavisinde başarılıdır çünkü bakteri popülasyonunun artmasını engellerler ve konak savunma mekanizmaları sonuç olarak statik popülasyonla başa çıkabilirler (2). Bununla birlikte, bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda bakteriyostatik ilaçlar daha az etkili olabilir ve bazı enfeksiyonlar (örneğin endokardit) bağışıklık sistemi yeterli bir hastada bile bakterisidal bir ilaç kullanımını gerektirir (2).

¹ Doç. Dr., Gaziantep Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, osmancirit@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0003-1064-3766

edilebilir ajanlar olarak kullanılmasına olan ihtiyacın artmasına neden oldu (13). Kullanılan iki parenteral polimiksin, polimiksin B ve polimiksin E'dir (kolistin, kolistimetat sodyum olarak formüle edilmiştir, ayrıca kolistin metansülfonat sodyum olarak da adlandırılır) (13). Ne yazık ki, kolistine direnç de yaygınlaşmaktadır ve bu organizmalar neredeyse tüm antibiyotiklere dirençli hale gelmektedir (3). Polimiksinler, *Proteus* türleri hariç çoğu gram-negatif organizmaya karşı etkilidir (2).

İDRAR YOLU ANTİSEPTİĞİ

Nitrofurantoin ve metenaminin her ikisi de, ağız yoluyla alındığında, üriner patojenleri inhibe etmeye yetecek kadar yüksek konsantrasyonlarda idrarla emilen ve atılan sentetik bileşiklerdir (2). Nitrofurantoin yalnızca asit idrarda aktiviteye sahiptir (2,14). Bakterisidal aktivitenin mekanizması, ribozomal translasyonun inhibisyonu, bakteriyel DNA hasarı ve Krebs döngüsüne müdahale dahil olmak üzere birden fazla bölgeyi içeriyor gibi görünmektedir (14). Bu mekanizmaların her birinin rolü belirsizdir (14). Bakteriyel nitroredüktazlar tarafından metabolize edilir; bu enzim, nitrofurantoini, bakteriyel ribozomal proteinlere saldıran ve protein sentezinin tamamen inhibisyonuna neden olan oldukça reaktif bir elektrofilik ara maddeye dönüştürür (14). Nitrofurantoin, idrar yolu enfeksiyonlarına neden olan *E. coli* suşlarının

%90'ından fazlasına karşı etkilidir, ancak *Proteus* spp., *Serratia* spp. ve *Pseudomonas* spp. doğal dirence sahiptir (14). İlaç, vankomisine dirençli enterokoklar da dahil olmak üzere enterokok enfeksiyonlarını tedavi etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır (14). *S. aureus* ve *S. saprophyticus* genellikle duyarlıdır (14).

Metenamin, amonyak ve formaldehit üretmek için asit pH'ında hidrolize edilir; antibakteriyel aktiviteye sahip olan formaldehittir, tekrarlayan alt üriner sistem enfeksiyonlarını önlemede etkilidir (2,14).

SONUÇ

Antibiyotikler milyonlarca yıldır bakteriler ve mantarlar tarafından doğal olarak üretilmiş, bunların keşfi ve ticarileştirilmesi, insanların hem tıbbi hem de tarımsal amaçlar için büyük miktarlarda antimikrobiyal ilaç üretmesine ve kullanılmasına olanak sağlamıştır. Bu ilaçlar enfeksiyonları tedavi etmenin yanı sıra, bağışıklık sistemi zayıflamış kişilerde, kemoterapi görenlerde ve organ nakli yapılanlarda bakteriyel enfeksiyonları önleyerek milyonlarca hayat kurtarmıştır. Antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanımı çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların hızla ortaya çıkmasına, ciddi enfeksiyonlar için tedavi seçeneklerinin sınırlandırılmasına, hastanede kalış süresinin uzamasına ve sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların maliyetlerinin artmasına neden olmuştur (15).

KAYNAKLAR

- Lewis JS, Bush K. Antibacterial Agents In: James H. Jorgensen JH, Pfaller MA (eds) Manual of Clinical Microbiology 11th ed. Washington, DC:ASM Press.;2015. p. 1171-1211.
- Goering R. Attacking the enemy: antimicrobial agents and chemotherapy. In Goering R, Zuckerman M, Dockrell HM, Chiodini PL (eds) Mims' Medical Microbiology and Immunology, 7th ed. Edinburgh: Elsevier Inc.;2025. p. 495-539.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Antibacterial Agents. In: Murray PR Rosenthal KS, Pfaller MA (eds) Medical Microbiology. 9th ed. Edinburgh: Elsevier Inc.; 2021. p. 169-177.
- Doi Y. Penicillins In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 251-267.
- Lepak AJ, Andes DR. Cephalosporins In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 268-284.
- Doi Y. Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Doripenem, and Aztreonam In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 285-290.
- Murray BE, Arias CA, Nannini EC. Glycopeptides (Vancomycin and Teicoplanin) and Lipoglycopeptides (Telavancin, Oritavancin, and Dalbavancin) In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 375-395.
- Munita JM, Murray BE, Arias CA. Daptomycin and Quinupristin-Dalfopristin In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 396-404.
- Leggett JE. Aminoglycosides In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 305-317.
- Moffa M, Brook I. Tetracyclines, Glycylcyclines, and Chloramphenicol In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 318-336.
- Cox HL, Donowitz GR. Linezolid, Tedizolid, and Other Oxazolidinones In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 410-415.
- Nesbitt WJ, Aranoff DM. Macrolides

- des and Clindamycin In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 359-374.
13. Kaye KS, Pogue JM, Kaye D. Polymyxins (Polymyxin B and Colistin) In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 405-409.
14. Urinary Tract Agents: Nitrofurantoin, Fosfomicin, and Methenamine In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2020. p. 461-465.
15. Medina E, Pieper DH. Tackling Threats and Future Problems of Multidrug-Resistant Bacteria. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 2016; 398: 3-33.

BÖLÜM 6

ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK TESTLERİ

Mayram HACIOĞLU¹

GİRİŞ

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde etkili bir yaklaşım, etken mikroorganizmanın duyarlı olduğu, enfeksiyon yerine ve tipine uygun antibiyotik seçilmesini gerektirir. Antibiyotik, tedavi için en uygun dozda ve yeterli süre boyunca kullanılmalı ve gereksiz yere kullanılmamalıdır. Mikroorganizmaların cinsleri, türleri ve hatta aynı türün farklı suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları farklı olabileceğinden, klinik örnekten izole edilen mikroorganizmaların antibiyotiklere duyarlılıklarının belirlenmesi oldukça önemlidir. Bu amaçla kullanılan testler antibiyotik duyarlılık testleridir (antibiyoqram). Bu testler ayrıca direnç süreyansında, epidemiyolojik çalışmalarda ve yeni veya kullanımda olan antibiyotiklerin kıyaslanmasında da oldukça önemlidir (1). Bu testlerin yapılabilmesi için antibiyotik tedavisine başlamadan, hastalardan enfeksiyonun çeşidine göre değişen en uygun klinik örnekler en kısa zamanda alınarak laboratuvara gönderilir ve ekimleri yapılarak patojen mikroorganizmalar üretilip izole edilir. İzolasyon sonrası uygun yöntemler (konvansiyonel veya otomatize sistemler) ile etken patojen tanımlanır ve uygun antibiyotiklerle, antibiyotik duyarlılık testleri yapılır.

ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TESTLERİ

Antibiyotik duyarlılık testleri üç yöntemle yapılabilir:

1. Disk difüzyon yöntemi

2. Dilüsyon yöntemi
3. Antibiyotik şerit testi

Disk Difüzyon (Kirby-Bauer) Yöntemi

Bu yöntemin temel prensibi, antibiyotiğin diskten katı besiyerinin yüzeyine difüze olup besiyerine ekilmiş olan bakteriye etki etmesidir. İnkübasyon sonrası duyarlı olan bakteriler antibiyotiğin difüze olduğu alan içinde üreyemez ve şeffaf bir alan yani **inhibisyon zonu** oluşur. Bu inhibisyon zonlarının ölçülmesi ve uluslararası standartlarda verilen klinik sınır değerler ile karşılaştırılması sonucu bakteriler duyarlı, doza bağımlı duyarlı veya dirençli olarak tespit edilirler (2).

Testlerde meydana gelen inhibisyon zonlarının genişliği; antibiyotiğin cinsine ve miktarına, mikroorganizmanın türüne, besiyerinin bileşimine ve miktarına ve inkübasyon koşullarına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Bu nedenle mutlaka testlerin standartlara uygun bir şekilde yapılması gerekmektedir.

1960'lı yılların ikinci yarısında standardize edilen bu test, mikrobiyoloji laboratuvarlarında en sık kullanılan antibiyotik duyarlılık testidir (3). Disk difüzyon yönteminde kolay üreyen bakteriler için Mueller-Hinton agar (MHA) ve daha güç üreyen bakteriler için ise defibrine at kanı ile β -NAD (nikotinamid adenine dinükleotid) eklenmiş MH-Fastidious (MH-F) agar kullanılır. Bakterinin seçici olmayan besiyerindeki

¹ Doç.Dr., İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD., mayram.tuysuz@istanbul.edu.tr
ORCID iD: 0000-0003-0823-631X

KAYNAKLAR

1. TMC. Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar. [Online] https://tmc.dergisi.org/pdf/tmc_supplement_2016.pdf [Accessed: 16th July 2024]
2. Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda SK. Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2016;6(2):71-79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
3. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, et al. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J Clin Pathol* 1966; 45:493-96
4. EUCAST. Antimicrobial susceptibility testing EUCAST disk diffusion method. Version 12.0 January 2024 [Online] https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/2024_manuals/Manual_v_12.0_EUCAST_Disk_Test_2024.pdf [Accessed: 16th July 2024]
5. CDC: Centers for Disease Control and Prevention [Online] https://ftp.cdc.gov/pub/infectious_diseases/artesting/images_photos/disk%20diffusion/DD_11.jpg [Accessed: 20th August 2024]
6. Gilmore BF, Cerl H, Gorman SP. Laboratory evaluation of antimicrobial agents. In: Denyer SP, Hodges N, Gorman SP, Gilmore BF (eds). *Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology*. 8th ed. UK: Wiley-Blackwell; 2011. p. 293-311.
7. Coban AY, Darka O, Tasdelen Fisgin N, et al. The resazurin microplate method for rapid detection of vancomycin resistance in enterococci. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, 2005; 17(4): 361-366. <https://doi.org/10.1179/joc.2005.17.4.361>
8. Aparna N, Devipriya R, Shilpa N, et al. Assessment of minimum inhibitory concentration to vancomycin, tigecycline, linezolid, daptomycin, ceftazidime and mupirocin against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates by antibiotic gradient strips. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 2024; 12: 94-98. 10.18203/2319-2003.ijbcp20240380
9. Keşli R. Antibiyotik Duyarlılık Testleri ve Laboratuvar Uygulamaları. In: Altındış M (eds). *Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvar Kitabı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. p. 107-116
10. Wickens H, Finch R. Clinical uses of antimicrobial drugs. In: Denyer SP, Hodges N, Gorman SP, Gilmore BF (eds). *Hugo and Russell's Pharmaceutical Microbiology*. 8th ed. UK: Wiley-Blackwell; 2011. p. 230-247.
11. King TC, Schlessinger D, Krogstad DJ. The assessment of antimicrobial combinations. *Reviews of infectious diseases*, 1981; 3(3):627-633. <https://doi.org/10.1093/CLINIDS/3.3.627>

BÖLÜM 7

ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ MEKANİZMALARI

Gülşen ALTINKANAT GELMEZ¹

GİRİŞ

1928'de penisilinin keşfi enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede büyük bir devrim yaratmıştır. Ancak, penisilinin keşfinden kısa bir süre geçmesine rağmen 1942 yılında *Staphylococcus aureus*'da penisilin direnci gözlemlenmiştir. 1960-1980 yılları arasındaki yirmi yıllık süreçte ilaç endüstrisi hızlı bir gelişim göstermiştir. 1980'lerden sonra, yeni antibiyotik sınıflarının keşfi önemli ölçüde azalmıştır. Bakteriler geliştirilen her yeni sınıf antibiyotiğe karşı gelmek için çeşitli evrimsel süreçler geçirmiştir. Bugün gelinen noktada bakteriler birçok antibiyotiğe karşı direnç kazanmış ve çok ilaca dirençli kökenler tüm dünyada önemli bir sorun haline gelmiştir (1-3).

Antibiyotik direncinin artışına neden olan en önemli faktör, antibiyotiklerin gereksiz ve uygun-suz kullanılmasıdır. Ayrıca antibiyotik direnci, tıbbi amaçlar dışında tarım ve hayvancılıkta antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımı ile de ilişkilidir. İnsan sağlığı, hayvan sağlığı ve ekosistem ile ayrılmaz bir bütündür ve bu nedenle antibiyotik direnci son yıllarda "Tek Sağlık Yaklaşımı" altında ele alınmaktadır. Antibiyotik direncinin yıllar içerisinde küresel yayılımı tedavi seçeneklerinin azalmasına ve buna bağlı olarak mortalite ve morbidite oranlarında artışa yol açmıştır. Sonuç olarak ciddi enfeksiyonların tedavisi için uzun süreli hastane yatışları gerekmekte ve buna bağlı olarak sağlık hizmeti maliyetleri de önemli ölçüde artmaktadır (1-3).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) antibiyotik direncini 21. yüzyılın en önemli üç halk sağlığı tehdidinden biri olarak adlandırmıştır. Yakın tarihli bir rapora göre, antibiyotik direncinin 2050 yılına kadar yaklaşık 300 milyon ölüme neden olacağı ve küresel ekonomiye 100 trilyon dolar kadar bir kayba yol açacağı tahmin edilmektedir (4). Bu nedenle DSÖ 2015 yılında antibiyotik direnci ile başa çıkabilmek için acil bir eylem planı açıklamıştır. Bu planın hedefleri, antimikrobiyal direnç hakkında farkındalığı arttırmak, sürveyans ve araştırmalar ile verileri güçlendirmek, enfeksiyonların görülme sıklığını azaltmak, antibiyotiklerin kullanımını optimize etmek ve yeni ilaç ve tanı testlerinin geliştirilmesi sağlamaktır (5).

Antibiyotik direnç mekanizmalarının bilinmesi, mevcut etkili antibiyotiklerin daha rasyonel kullanılması açısından hayati önem taşımaktadır. Ayrıca, mevcut direnç mekanizmalarından etkilenmeyen yeni antibiyotiklerin bulunmasına katkı sağlar. Antibiyotik direnç mekanizmalarının ulusal ve uluslararası düzeyde takibi, elde var olan antibiyotiklerin kontrollü kullanılması, gerekli enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınarak antibiyotik dirençli bakterilerin yayılımlarının önlenmesi, tedavi maliyetlerinin ve mortalite oranlarının azalması açısından oldukça önemlidir.

¹ Doç. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., gulsenaltinkanat@yahoo.com ORCID iD: 0000-0003-0274-628X

dönüştüren nitroimidazole redüktazını kodlayan *nim* genleridir. Bu enzim sayesinde antimikrobiyal etkinlik için gerekli olan toksik nitrozo radikallerinin oluşumunu engellenir. *nim* genleri en iyi *Bacteroidetes* filumundaki cinslerde karakterize edilmiştir. Şu anda *Bacteroides*'te kromozomal veya plazmid kaynaklı *nimA–nimH* ve *nimJ* dahil olmak üzere dokuz *nim* geni tanımlanmıştır. Sessiz' bir *nim* geni olan *nimI*, *Prevotella spp.* tarafından kodlanır. (29, 30).

Bunun yanı sıra hücre duvar yapısındaki değişiklikler metronidazolün hücre içine alınımında azalmaya neden olur. Metronidazolün bakteri hücresi içerisine girişi bakteri sitoplazmasındaki indirgen ortamla direkt ilişkilidir. Anaerob bakterilerde sitoplazmadaki indirgenmiş ortamı bakterinin nitroimidazol redüktaz enzim aktivitesi belirler. Bu enzim aktivitesini azalması, hücre içinde yeterince indirgen bir ortamın oluşmamasına ve buna paralel olarak ilacın hücre içine alınımının azalmasına neden olur. Ayrıca *Bacteroides*'lerde RND tipi aktif atım pompaları da metronidazol duyarlılığının azalmasına neden olur.

Anaerob bakterilerin metabolik faaliyetlerinde önemli bir enzim olan piruvat ferrodoksin oksidoredüktaz (PFOR) aktivitesinin azalması ve laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitesinin artışı genellikle *Clostridium perfringens* ve *Bacteroides* türlerinde metronidazol direnci ile ilişkilidir.

Helicobacter pylori izolatlarında metronidazol direnci ilacı aktive eden bir enzimi kodlayan *rdxA* genindeki mutasyonlar sonucu oluşabilir. Ayrıca *frxA* gibi diğer redoks genlerindeki mutasyonlar da *rdxA* mutasyonlarının varlığında sinerjik olarak dirence katkıda bulunabilir. Metronidazolün hücre içine girişinin azalması veya atım pompaları ile dışarı atılması gibi diğer mekanizmalar da dirence katkıda bulunabilir (29,30).

SONUÇ

Antibiyotik direnci yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Antibiyotiklerin gereksiz ve yanlış kullanımı dirençli bakterilerin artışına ve birçok antibiyotik sınıfının etkisiz hale gelmesine neden olmuştur. Antibiyotik direnci karmaşık ve çok faktörlüdür. Çok ilaca dirençli Gram-pozitif ve negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi her geçen gün daha da zorlaşmaktadır. Etkili tedavi seçeneklerinin yetersizliği, enfeksiyon kontrol önlemlerinin eksikliği ve yeni antibiyotiklerin keşfindeki azalma bu sorunu büyütülmektedir. Bu nedenle mikrobiyoloji laboratuvarlarının antibiyotik direnç mekanizmalarını uygun ve doğru yöntemler ile tespit etmesi ve tedavi sürecini bu bilgiler doğrultusunda yönlendirmesi hayati önem taşır.

KAYNAKLAR

1. Uddin TM, Chakraborty AJ, Khusro A, et al. Antibiotic resistance in microbes: History, mechanisms, therapeutic strategies and future prospects. *J Infect Public Health*. 2021;14(12):1750-1766. doi: 10.1016/j.jiph.2021.10.020.
2. Reygaert WC. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol*. 2018;4(3):482-501. doi: 10.3934/microbiol.2018.3.482.
3. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol*. 2020;88(1):26-40. doi: 10.1007/s00239-019-09914-3.
4. The Review on Antimicrobial Resistance. 2014. Antimicrobial Resistance:Tackling a Crisis for the Future Health and Wealth of Nations. <http://amr-review.org>.
5. Mendelson M, Matsoso MP. The World Health Organization Global Action Plan for antimicrobial resistance. *S Afr Med J*. 2015;105(5):325. doi: 10.7196/samj.9644.
6. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiol Spectr*. 2016;4(2):10.1128. doi: 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.
7. Varela MF, Stephen J, Lekshmi M, et al. Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Antibiotics*. 2021;10(5):593. doi: 10.3390/antibiotics10050593.
8. Giedraitienė A, Vitkauskienė A, Naginienė R, et al. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (Kaunas)*. 2011;47(3):137-46.
9. Abushaheen MA, Muzaaheed, Fatahi AJ, Alosaimi M, et al. Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. *Dis Mon*. 2020;66(6):100971. doi: 10.1016/j.disamonth.2020.100971
10. Van Duijkeren E, Schink A, Roberts MC, et al. Mechanisms of Bacterial Resistance to Antimicrobial Agents. *Microbiol Spectr*; 2018; 6:10.1128. doi: 10.1128/microbiolspec.arba-0019-2017
11. García-Álvarez L, Holden MT, Lindsay H, et al. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a novel *mecA* homologue in human and bovine populations in the UK and Denmark: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*, 2011;11:595–603 [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70126-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70126-8).
12. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(3):969-76. doi: 10.1128/AAC.01009-09.
13. Pitout JDD, Peirano G, Kock MM, et al. The Global Ascendancy of OXA-48-Type Carbapenemases. *Clin Microbiol Rev*. 2019;33(1): e00102-19. doi: 10.1128/CMR.00102-19.
14. Roland Leclercq, Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications.

- ons, *Clinical Infectious Diseases*, 2002; 34(4):482–492. doi: 10.1086/324626.
15. Sujatha S, Prahara I. Glycopeptide resistance in gram-positive cocci: a review. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2012; 2012:781679. doi: 10.1155/2012/781679.
 16. Li G, Walker MJ, De Oliveira DMP. Vancomycin Resistance in *Enterococcus* and *Staphylococcus aureus*. *Microorganisms*. 2022;11(1):24. doi: 10.3390/microorganisms11010024.
 17. Shariati, A, Dadashi, M, Moghadam, MT. et al. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus* clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):12689. doi: 10.1038/s41598-020-69058-z.
 18. Mohsen Heidary, Azar Dohkt Khosravi, Saeed Khoshnood, et al. Daptomycin, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018; 73(1): 1–11. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx349>
 19. Hooper DC, Jacoby GA. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1354(1):12–31. doi: 10.1111/nyas.12830.
 20. Correia S, Poeta P, Hébraud M, et al. Mechanisms of quinolone action and resistance: where do we stand? *J Med Microbiol*. 2017 May;66(5):551–559. doi: 10.1099/jmm.0.000475.
 21. Mondal AH, Khare K, Saxena P, et al. A Review on Colistin Resistance: An Antibiotic of Last Resort. *Microorganisms*. 2024; 12(4):772. doi: 10.3390/microorganisms12040772.
 22. Liu Y-Y, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 161–68. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
 23. Mattioni Marchetti V, Hrabak J, Bitar I. Fosfomycin resistance mechanisms in *Enterobacterales*: an increasing threat. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13:1178547. doi: 10.3389/fcimb.2023.1178547.
 24. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, et al. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(1):22–28. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.013
 25. Andrea Brenciani, Gianluca Morroni, Stefan Schwarz, Eleonora Giovanetti, Oxazolidinones: mechanisms of resistance and mobile genetic elements involved, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2022; 77(10):2596–2621. doi: 10.1093/jac/dkac263.
 26. Maarouf, L., Omar, H., El-Nakeeb, M. et al. Prevalence and mechanisms of linezolid resistance among staphylococcal clinical isolates from Egypt. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021; 40:815–823. doi: 10.1007/s10096-020-04045-w.
 27. Nguyen F, Starosta AL, Arenz S, et al. Tetracycline antibiotics and resistance mechanisms. *Biol Chem*. 2014 May;395(5):559–75. doi: 10.1515/hsz-2013-0292.
 28. Ho PL, Ng KY, Lo WU, et al. Plasmid-Mediated OqxAB Is an Important Mechanism for Nitrofurantoin Resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015;60(1):537–43. doi: 10.1128/AAC.02156-15
 29. Simon A Dingsdag, Neil Hunter, Metronidazole: an update on metabolism, structure–cytotoxicity and resistance mechanisms, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2018;73(2):265–279. doi: 10.1093/jac/dkx351.
 30. Alauzet C, Lozniewski A, Marchandin H. Metronidazole resistance and nim genes in anaerobes: A review. *Anaerobe*. 2019;55:40–53. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.004.

BÖLÜM 8

STAFİLOKOKLAR

Arzu AKŞİT İLKİ¹
Dilara TEZER²

GİRİŞ

Stafilokok türleri gram pozitif kok morfolojisinde olup doğada yaygın olarak bulunurlar. Çevre, insan, hayvan derisi ve vücut bölgelerinde kommensal olarak yaşarlar. İmmun yetmezlik, yabancı cisim varlığı, deri bütünlüğünün bozulması gibi durumlarda deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoni, endokardit, sepsis, menenjit gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler. Doğadaki yaygınlıkları hasta örneklerinden izole edildiklerinde enfeksiyon etkeni olarak yorumlanmalarını zorlaştırır, bu nedenle klinik bulguların olup olmadığı önemlidir. Stafilocoklar içinde sıklıkla insanda enfeksiyon yapan önemli türler *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilocok (KNS) olan *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus saprophyticus*'dur (1).

Stafilokok cinsi *Bacillota* (eski adı *firmitutes*) şubesinde, *Bacilli* sınıfında, Bacillales takımında *Staphylococcaceae* ailesinde yer alır. “*Staphylococcus*” terimi, Yunanca “staphyle” (üzüm salkımı) ve “kok” kelimelelerinden türetilmiştir ve üzüm salkımı gibi kümelenmiş kok şeklindeki bakterileri ifade eder. *Staphylococcus aureus* türü, altın sarısı renkte koloniler oluşturduğu için bu adı almıştır (“*aureus*” Latince “altın” anlamına gelir). *S. epidermidis*, deri mikrobiyotasında bulunur ve adını buradan alır (2,3).

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER VE YAPISI

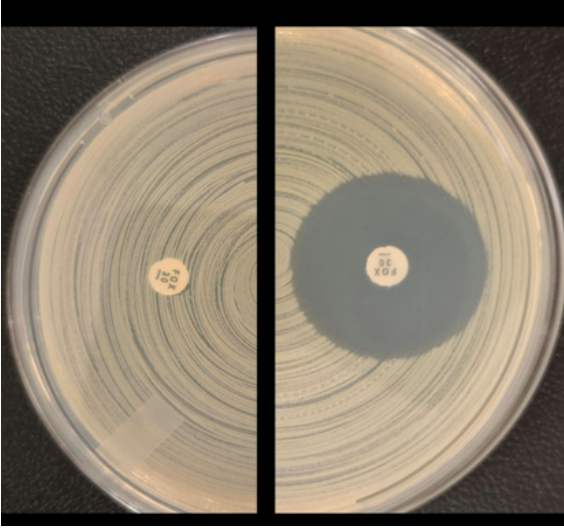
Çapı 0,5 ila 1,5 µm arasında, gram pozitif kok morfolojisinde olan stafilocoklar tek, çiftler veya kısa zincirler halinde görülebilirler de en sık üzüm salkımını andıran kümeler şeklinde görülürler (Şekil 1). Hareketsiz, sporsuz, yüksek tuz konsantrasyonlarına dayanıklı ve katalaz pozitif bakterilerdir. Katalaz enzimi üretmeleri (Şekil 2) ile katalaz üretmeyen Streptokoklardan ayrılabilirler. *S. aureus subsp. anaerobius* ve *S. saccharolyticus* dışındaki tüm stafilocok türleri fakültatif anaeroptur. Bu iki tür anaerop ortamda ürer ve katalaz negatiftirler (1). Stafilocoklardan en virülan tür olan *S.aureus* koagülaz enzimi salgılar. Koagülaz enzimi fibrinojeni fibrine çevirerek plazmayı koagüle etmektedir. Oluşan fibrin ağı bakteriyi fagositozdan korumaktadır. Koagülaz enzimi bir patojenite kriteri olarak bilinir ve *Staphylococcus* türleri koagülaz pozitif ve negatif (KNS) olarak ikiye ayrılabilirler.

Epidemiyoloji

S. aureus ve KNS'ler cilt, burun delikleri, orofarenks, gastrointestinal ve ürogenital sistemde bulunabilir. *S. aureus* taşıyıcılığı nazofarinkste daha yaygındır ve sağlıklı yetişkinlerin %15'i sürekli olarak bu bakteriyi taşır. Taşıyıcılık oranı, hastanede yatan hastalar, tıbbi personel, egzamal cilt hastalığı olanlar ve düzenli olarak iğne kullanan kişilerde daha yüksektir.

¹ Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., ailki@marmara.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3887-7003

² Araş. Gör. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., dilara.tezer@marmara.edu.tr, ORCID iD: 0009-0007-1573-4217



ŞEKİL 9: Sefoksitin diski ile metisilin direnci saptanması (sol metisiline dirençli, sağ metisiline duyarlı)

Stafilokok enfeksiyonlarından korunmada en etkili yöntem el yıkamadır. Gerekli durumlarda kronik taşıyıcıların dekolonizasyonu önerilmektedir. Dekolonizasyon için burun içine günde iki kere %2 mupirosin beş gün süreyle önerilir. Stafilokok aşısı henüz rutin kullanıma girmemiştir, aşı ile ilgili deneysel çalışmalar devam etmektedir (14).

KAYNAKLAR

1. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2017.
2. Bergey DH, Whitman WB, De Vos P, Garrity GM, Jones D. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Vol. 3, the Firmicutes. 2nd ed. New York: Springer; 2009.
3. Oren A, Garrity GM. Valid publication of the names of forty-two phyla of prokaryotes. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2021; 71(10). doi: 10.1099/ijsem.0.005056
4. O'Riordan K, Lee JC. Staphylococcus aureus Capsular Polysaccharides. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17(1): 218-34. doi: 10.1128/CMR.17.1.218-234.2004
5. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 9th ed. Edinburgh; New York: Elsevier; 2021.
6. Clarke SR, Foster SJ. Surface Adhesins of Staphylococcus aureus. *Advances in Microbial Physiology*. 2006; 51: 187-224. doi: 10.1016/S0065-2911(06)51004-5
7. David MZ, Daum RS. Community-Associated Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus : Epidemiology and Clinical Consequences of an Emerging Epidemic. *Clin Microbiol Reviews*. 2010; 23(3): 616-687. doi: 10.1128/CMR.00081-09
8. Cornelissen CN, Hobbs MM. *Microbiology*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020.
9. Argudín MÁ, Mendoza MC, Rodicio MR. Food Poisoning and Staphylococcus aureus Enterotoxins. *Toxins*. 2010; 2(7): 1751-1773. doi: 10.3390/toxins2071751
10. Ladhani S. Understanding the mechanism of action of the exfoliative toxins of Staphylococcus aureus. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 2003; 39(2): 181-189. doi: 10.1016/S0928-8244(03)00225-6
11. Bai AD, Lo CKL, Komorowski AS, et al. *Staphylococcus aureus* bacteraemia mortality: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022; 28(8):1076-1084. doi: 10.1016/j.cmi.2022.03.015
12. Shands KN, Schmid GP, Dan BB, et al. Toxic-Shock Syndrome in Menstruating Women: Association with Tampon Use and Staphylococcus aureus and Clinical Features in 52 Cases. *The New England Journal of Medicine*. 1980; 303(25): 1436-1442. doi: 10.1056/NEJM198012183032502
13. Reingold AL, Hargrett NT, Dan BB, et al. Nonmenstrual Toxic Shock Syndrome: A Review of 130 Cases. *Annals of Internal Medicine*. 1982; 96: 871-874. doi: 10.7326/0003-4819-96-6-871
14. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. (3.baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008.
15. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023-2021 data*. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2023.

BÖLÜM 9

NEISSERIA VE MORAXELLA

Aysel KARATAŞ¹
Çiğdem ARABACI²

NEISSERIA TÜRLERİ

Giriş

Betaproteobacteria şubesinden *Neisseriales* takımından olan *Neisseriaceae* ailesi *Neisseria*, *Eikenella* ve *Kingella* cinsi bakterilerden oluşmaktadır(1,2). Bu aile içinde ağırlıklı olarak yer alan *Neisseria* türlerinden bazıları insanların mukozalarında yerleşik bulunmaktadır. Bu ailenin insanlar için başlıca patojen olan türleri *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*'tir. Diğer *Neisseria* türleri orofarinks, nazofarinks ve seyrek olarak ürogenital ve anogenital mukozalarda kolonize halde bulunmaktadır. Bu grupta insanlar için nadiren patojen olan *N. lactamica*, *N. sicca*, *N. subflava*, *N. mucosa*, *N. flavescens*, *N. cinerea*, *N. canis*, *N. dentrificans*, *N. polysaccharea* ve *N. elongata* yer almaktadır (1-6).

N. gonorrhoeae ve *N. meningitidis* enfeksiyonları tedavi edilmediğinde ciddi sağlık sorunlarına ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilir. Mikrobiyolojik tanı, neden oldukları enfeksiyonların klinik prezentasyonu, kültürde üreme, biyokimyasal özellikleri, serolojik ve moleküler tanı yöntemlerine dayanır. *N. gonorrhoeae* enfeksiyonlarında penisilin ve diğer antibiyotiklere karşı direnç dünya çapında giderek artmaktadır. *N. meningitidis*'in neden olduğu menenjit ve meningokokal sepsis yaygın görülmemekle

birlikte, dünya genelinde ciddi enfeksiyonlardır. *Kingella* ve *Eikenella* gibi türler de subakut bakteriyel endokardit gibi hayatı tehdit edici enfeksiyonlara neden olmaktadır (1,3). Bu nedenle, *Neisseriaceae* ailesinde yer alan mikroorganizmalarla gelişen enfeksiyonlar halk sağlığı açısından önemli bir yer tutmaktadır.

N. GONORRHOEAE VE N. MENINGITIDIS

Genel Özellikleri

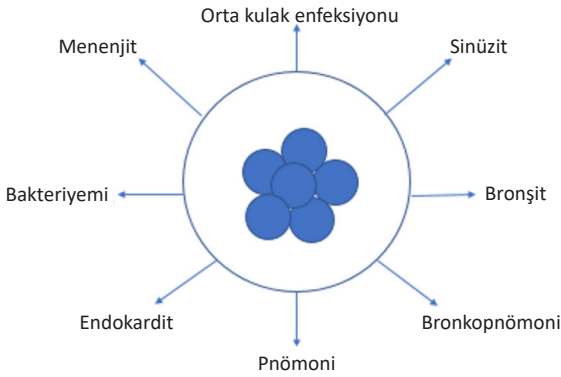
N. gonorrhoeae insanlarda en sık cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) olan gonore (bel soğukluğu) etkenidir. Günümüzde hala CYBH etkenleri arasında en sık görülen mikroorganizmalar arasındadır. *N. gonorrhoeae* tedavisinde penisilin kullanılmasına rağmen günümüzde antibiyotik direnci önemli bir sorundur. *N. meningitidis* ise insan nazofarinksinde kolonize olarak bulunabilir ya da toplum kaynaklı menenjit, fatal meningokokal sepsis ya da bronkopnömoniye neden olabilir. Damlacık yoluyla ve solunum salgıları ile direkt temas ile bulaşır. Her iki patojen de laboratuvarıda üretilebilmesi için zenginleştirilmiş ortama gereksinim duymaktadır (1-6).

¹ Uzm.Dr., S.B.Ü Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, drayselkaratas@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8916-8499

² Doç.Dr., S.B.Ü Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Sağlık Uygulama Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, dr.c.arabaci@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003- 0050- 3225

Patojenite

Solunum yolları mukozasında kolonize olan *M. catarrhalis*, fırsatçı bir patojendir. İmmün yetmezliği veya immün sistemi baskılanmış hastalar, yaşlılar, nötropenik hastalar, baş boyun cerrahisi geçirenler, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) bulunanlar, malignitesi bulunanlar, solunum yolları viral enfeksiyonu geçirenler, entübe hastalar, aspirasyonu olan hastalar, prematürel ve küçük çocuklar *Moraxella* enfeksiyonları için predispozan grupta bulunurlar(1,27).



ŞEKİL 19. *Moraxella catarrhalis*'in neden olduğu klinik enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar kış ve ilkbaharda daha sık görülür. Bebeklerde nazofarengeal kolonizasyon sıktır. Bebek ve çocuklarda orta kulak enfeksiyonları ve sinüzite, erişkinlerde maksiller sinüzite neden olur. Bunun

yanında, altta yatan KOAH'ı bulunan hastalarda alt solunum yollarında kolonize olup akut alevlenmelerde bronşit, bronkopnömoni ve pnömoniyeye neden olur. Nadiren kapak replasmanı olan ve olmayanlarda endokardit, immünsüprese hastalarda ve sağlıklı çocuklarda bakteriyemi, menenjit ve şant enfeksiyonları gibi sistemik enfeksiyonlarda etken olarak bildirilmiştir. Sepsisli hastalarda endotoksin üretimine bağlı DİC gelişimi bildirilmiştir (1,27).

Antimikrobiyal Duyarlılık ve Tedavi

Dünya genelinde beta laktamaz üretimi %80-100 oranındadır. Beta laktamaz üretiminden sorumlu BRO-1 ve BRO-2 genleri kromozomal olarak eksprese edilir ve bakteriyeye penisilin, ampicilin ve amoksisiline karşı direnç geliştirme özelliği sağlar. Nitrosetin disk ve kromojenik sefalosporin testleri kullanılarak beta laktamaz aktivitesi tespit edilebilir(1). İkinci ve 3. kuşak oral ve parenteral sefalosporinler, eritromisin, tetrasiklin, trimetoprim-sülfametoksazol ve beta laktamaz inhibitörlü penisilinlere duyarlıdır. Florokinolon grubuna duyarlı olsa da uzun süreli kinolon grubu antibiyotik kullanımı sonrası direnç gelişimi bildirilmiştir(1,27). Klindamisin direnci oranları da yüksektir. Bu grubun diğer üyelerinden *M. nonliquefaciens* ve *M. osloensis* deri, ağız ve genitoüriner mukozada kolonize olmuştur ve nadiren fırsatçı enfeksiyonlarda etken olarak bildirilmiştir (1,3).

KAYNAKLAR

- Ece Terek G, Feyzioğlu B, Onaç FH, Güreser AS. *Neisseria* Türleri ve *Moraxella Catarrhalis* (Başustaoğlu A, Us AD, Çev Eds) In: *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology* (Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL, Eds), Tokyo, Seventh edition, Ankara: Hipokrat yayınevi; 2017, p: 2774-2893
- Akgün-Karapınar B, Aydın D. *Neisseria* cinsi. (Ağaçfıdan A, Aydın D, Derbentli Ş, Gürler N, Uzun M. Eds), (Ağaçfıdan A. Ed) In: *Tıbbi Mikrobiyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2023:273-279
- Gür D. *Neisseria* Türleri. (Yenen OŞ, Çev.Ed). In: Reidel S, Morse SA, Mietzner T, Miller S, Jawetz, Melnick ve Adelberg *Tıbbi Mikrobiyoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2024, p: 295-305
- Gerçekler D. *Neisseria* ve İlişkili Cinsler. (Us AD, Başustaoğlu A, Çev Eds). In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (Eds). *Tıbbi Mikrobiyoloji*. Ankara: Yedinci Baskı Pelikan Kitabevi; 2016 p: 248-257.
- Küçüker ME. *Neisseria*. (Anğ Ö Çev. Ed). In: Cornelissen CN, Hobs MM. Lippincott Şekillerle Açıklamalı Derleme Ders Kitapları Mikrobiyoloji. İstanbul: Dördüncü baskı Nobel Tıp Kitabevleri; 2022, 103-115
- Tille PM. *Neisseria* and *Moraxella catarrhalis*. Bailey & Scott's *Diagnostic Microbiology*. St.Louis, Missouri:13. Baskı Elsevier; 2014,449-457
- Köksal İ. *Neisseria* Türleri. In (Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M Eds) *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı. İstanbul: 2008: Nobel Tıp Kitabevi:2114-2121
- Tavana AM, AtaEe RA, Jonaidi N, et al. Characteristics of *Neisseria* Species Colonized in the Human's Nasopharynx. *Jundishapur J Microbiol*. 2020;13(6):e99915. doi: 10.5812/jjm.99915.
- Gulati S, Mu X, Zheng B, Reed GW et al. Antibody to Reduction Modifiable Protein Increases the Bacterial Burden and the Duration of Gonococcal Infection in a Mouse Model. *JID* 2015;212 (15) : 311-315
- CDC Public Health Library <https://www.cdc.gov/sti/media/pdfs/2024/03/Penile-discharge-gonorrhea.pdf> Son erişim tarihi:14.12.2024
- CDC Public Health Image Library <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=5178>. Son erişim tarihi:14.12.2024
- CDC Public Health Image Library <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=6784>. Son erişim tarihi:14.12.2024
- CDC Public Health Image Library <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=6784>. Son erişim tarihi:14.12.2024

- aspx?pid=1336. Son erişim tarihi:14.12.2024
14. CDC Public Health Image Library <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=21362> Son erişim tarihi:19.09.2024
 15. CDC Public Health Image Library <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=21365> Son erişim tarihi:19.09.2024
 16. CDC Public Health Image Library https://phil.cdc.gov//PHIL/Images/20041116/7ecce655c41c434b8d5a8c2e3dc0c6a6/6423_lores.jpg. Son erişim tarihi:14.12.2024
 17. CDC Public Health Image Gallery <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=21329>. Son erişim tarihi:09.09.2024
 18. CDC Public Health Image Library <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=21323> Son erişim tarihi:09.09.2024
 19. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA. Et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention.CDC Morbidity and Mortality Weekly Report.; 2021;70:4;71-79. (15.10.2024 tarihinde <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/STI-Guidelines-2021.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
 20. Enhanced Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (EGASP) Surveillance report 2022. World Health Organization 2024. (16.10.2024 tarihinde <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375892/9789240088528-eng.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
 21. Cyr SS, Barbee L, Workowski KA et al. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection 2020. US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention. CDC Morbidity and Mortality Weekly Report 2020. 2020; 69:50;1911-1916. (15.10.2024 tarihinde <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/pdfs/mm6950a6.htm> adresinden ulaşılmıştır).
 22. CDC Public Health Image Library. 02.10.2024 tarihinde <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=23244> adresinden ulaşılmıştır). Son erişim tarihi:14.12.2024
 23. Ota Y, Okada R, Takahashi H, et al. Molecular detection of fluoroquinolone-resistant *Neisseria meningitidis* by using mismatch PCR-restriction fragment length polymorphism technique. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022;12: 10.3389/fcimb.2022.911911
 24. Pizza M, Bekkat-Berkani R, Rappuoli R. Vaccines against meningococcal diseases. 2020;8:10:1521. doi; 10.3390/microorganisma8101521
 25. Walsh L, Clark S, Derrick JP. Beyond the usual suspects: Reviewing infections caused by typically-commensal *Neisseria* species. Journal of Infection. 2023;87:6: 479-489 doi: 10.1016/j.jinf.2023.09.007. Epub 2023 Oct 4.
 26. Boyce CM, Mitchell EB. Difficulties in Differentiating *Neisseria cinerea* from *Neisseria gonorrhoeae* in Rapid Systems Used for Identifying Pathogenic *Neisseria* Species. Journal of Clinical Microbiology. 1985;22: 731-734. doi: 10.1128/jcm.22.5.731-734.1985
 27. Bal-Kayacan Ç. *Moraxella* türleri ve Diğer Gram Negatif Aerob Koklar. In (Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M Eds) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2008:2122-2125
 28. CDC Public Health Image Library. (16.10.2024 tarihinde <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=15012> adresinden ulaşılmıştır). Son erişim tarihi:14.12.2024
 29. CDC Public Health Image Library. (16.10.2024 tarihinde <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=18075> adresinden ulaşılmıştır). Son erişim tarihi:14.12.2024

BÖLÜM 10

STREPTOKOKLAR VE ENTEROKOKLAR

Sümeyye ZENGİN¹
Pınar SAĞIROĞLU²

GİRİŞ

Streptokok cinsindeki türlerin sınıflandırılmasında üç farklı: Serolojik özelliklere dayanan Lancefield gruplamaları (A'dan W'ye); Hemolitik [Tam (beta β) hemoliz, eksik (alfa α) hemoliz ve hemoliz olmaması (gama γ)]; ve Biyokimyasal (fizyolojik) özelliklere dayanan gruplandırma sistemleri kullanılır.

Serolojik sınıflandırma şemasını Rebecca Lancefield 1933'te beta hemolitik streptokoklar için geliştirmiştir. Bu sınıflandırmada kullanılan antijenler, hücre duvarı polisakaritleri veya lipoteikoik asitlerdir. Bu antijenler, immünolojik analizlerle kolayca tespit edilebilir ve bazı önemli streptokok türlerinin hızlı tanımlanmasında fayda sağlar. Diğer streptokoklar özellikle viridans grubu olanlar bazıları beta hemolitik gruplara ait antiserumlarla çapraz reaksiyon verse de Lancefield hücre duvarı grup antijenlerini içermezler.(1)

STREPTOCOCCUS PYOGENES (A GRUBU B HEMOLİTİK STREPTOKOK)

Streptococcus pyogenes insanlarda en önemli bakteriyel patojenlerden biridir. Bu mikroorganizma akut faranjitin en sık görülen bakteriyel nedenidir ve ayrıca çeşitli kutanöz ve sistemik enfeksiyonlara da yol açar. *S. pyogenes* izolatları, klinik örneklerde kısa zincirler oluştururlar, sıvı ortamda ürediklerinde ise daha uzun

zincirler meydana getirirler. Üreme, zenginleştirilmiş kanlı agar ortamında en ideal şekilde gerçekleşir. 24 saatlik inkübasyondan sonra, büyük β -hemoliz bölgeleri olan küçük 1 ila 2 mm'lik beyaz koloniler gözlenir (Resim 1).



RESİM 1. *Streptococcus pyogenes* tam (beta) hemolizi

Hücre Duvarı

Hücre duvarının temel yapıtaşı, diğer gram pozitif bakterilerde de bulunan peptidoglikan tabakasıdır. Hücre duvarının içinde grup-spesifik ve tip-spesifik antijenler bulunur. Hücrenin kuru ağırlığının yakla-

¹ Araş Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., gulersumeyye.26@gmail.com, ORCID iD: 0009-0004-1475-1232

² Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., drpinarsa@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6742-0200

sefalosporinler, ampisilin ve penisilin genellikle *E. faecium*'a karşı etkisizdir ve vankomisin direnci yaygındır. Ayrıca, enterokokların %25'inden fazlası aminoglikozitlere dirençlidir ve aminoglikozitlere ve vankomisine direnç plazmidler aracılığıyla gerçekleşir ve diğer bakterilere aktarılabilir.

Dirençli enterokokları tedavi edebilen daha yeni antibiyotikler geliştirilmiştir. Bunlar linezolid, daptomisin, tigesiklin ve kinupristin/dalfopristin dir. Enterokok enfeksiyonlarını önlemek ve kontrol altına almak zordur. Antibiyotik kullanımının dikkatli bir şekilde kısıtlanması ve uygun enfeksiyon kontrol uygulamalarının uygulanması (örneğin, enfekte hastaların izole edilmesi, hastalarla temas eden herkesin

önlük ve eldiven kullanması) bu bakterilerle kolonizasyon riskini azaltabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak her bir mikroorganizmanın tedavi edilebilmesi için önce kliniğin bilinmesi ardından şüphelenilen mikroorganizmanın tanısına yönelik gerekli testlerin yapılması gerekmektedir. Tanı için mikrobiyolojik olarak altın standart yöntem olan kültür uygulamaları başta yer almakla birlikte son zamanlarda artan farklı moleküler yöntemler de tanıya gitmede yardımcı olmaktadır. Etkene yönelik uygun tedavi de hastalık sonrası komplikasyonları önlemede büyük öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. The Human Immune Response to Streptococcal Extracellular Antigens: Clinical, Diagnostic, and Potential Pathogenetic Implications Get access Arrow, Dwight R. Johnson, Roger Kurlan, James Leckman, Edward L. Kaplan., *Clinical Infectious Diseases*, Volume 50, Issue 4, 15 February 2010, Pages 481–490, <https://doi.org/10.1086/650167>
2. Getting under the Skin: The Immunopathogenesis of Streptococcus pyogenes Deep Tissue Infections Get access Arrow, Linda Johansson, Pontus Thulin, Donald E. Low, Anna Norrby-Teglund, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 51, Issue 1, 1 July 2010, Pages 58–65, <https://doi.org/10.1086/653116>
3. Patrick R. Murray, *Basic Medical Microbiology*, 9th Edition, Elsevier, 2023
4. Robert M. Kliegman, Bonita M.D. Stanton, *Nelson Textbook of Pediatrics* 21th Edition, Elsevier, 2019
5. Maternal Disease With Group B Streptococcus and Serotype Distribution Worldwide: Systematic Review and Meta-analyses, Jennifer Hall, Nadine Hack Adams, Linda Bartlett, Anna C Seale, Theresa Lamagni, Fiorella Bianchi-Jassir, Joy E Lawn, Carol J Baker, Clare Cutland, Paul T Heath, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 65, Issue suppl_2, 15 November 2017, Pages S112–S124, <https://doi.org/10.1093/cid/cix660>
6. Pathogenesis and immunity in enterococcal infections, I G Sava 1, E Heikens, J Huebner, PMID: 20569264 <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03213.x>

GRAM POZİTİF AEROP SPORLU BASİLLER

Erdal ÖZBEK¹

GİRİŞ

Gram pozitif aerop sporlu basiller, oksijen varlığında spor oluşturma yeteneğine sahip Gram pozitif basillerdir. Oluşturdukları spor yapıları nedeniyle pek çok canlı açısından yaşamın mümkün olmadığı çok sıcak veya soğuk gibi iklim koşullarında canlılıklarını sürdürebilirler. Önceleri bu bakterilerin tümü “*Bacillus*” cinsi altında incelenirken, günümüzde onbeş cinse ayrılmıştır (1). Bu bölümde Gram pozitif aerop sporlu basillerden insan sağlığı açısından önemli olan “*Bacillus*” cinsinde yer alan türler incelenecektir.

Bacillus cinsi bakteriler doğal çevrede her yerde bulunurlar ve çoğu tür insanlarda infeksiyon etkeni olarak saptanmamasına karşın *B. anthracis*'in neden olduğu Şarbon hastalığının yanı sıra, gıda kaynaklı hastalıklar, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarına ek olarak nadiren sistemik ve/veya organ tutulumu gösteren enfeksiyonlara neden olabilirler. Doğada yaygın olarak bulunmaları, klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında sıklıkla “kirletici-kontaminant” görülmelerine neden olur. Bazı *Bacillus* türleri; tarım, endüstri ve gıda güvenliği gibi alanlarda yaygın kullanılmaktadır. Bu yönüyle insanlık için faydalı olan *Bacillus* cinsi üyelerinden, *B. anthracis*' in biyolojik silah/biyoterör ajanı olarak kullanılabilir (2).

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER VE PATOGENEZ

Bacillus cinsinin yer aldığı Bacillaceae ailesi, uygun olmayan koşullarda endospor oluşturan çomak şeklindeki Gram pozitif bakterilerden oluşur (Resim 1). Bu aile içerisinde aerob türlerin yanı sıra fakültatif anaerob türler de yer almaktadır (3). *B. anthracis*, *B. cereus* ve *B. subtilis* en bilinen türleridir. *B. anthracis*, insanlarda şarbon hastalığına, *B. cereus* ise gıda kaynaklı enfeksiyonlara neden olurken, *B. subtilis* gıda kaynaklı enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmesine ek olarak endüstriyel alanda sıklıkla kullanılmaktadır (4).

Bazı *Bacillus* türleri kapsül yapısına sahiptirler. Vejetatif hücreler 0.5x1.2 µm ile 2.5x10 µm çapında değişen boyutlarda olup, peritriş flagellalıdır çoğu *Bacillus* türü bu flagellaları aracılığıyla hareket yeteneğine sahiptir. Genellikle 35-37°C'de ve pH 7 civarında üreyebilirler (1). *Bacillus* türleri, koloni morfolojisi açısından çeşitlilik gösterir. Beyaz, krem, sarı, pembe, turuncu ve siyah renklerde pigmentli kolonilere sahip olabilirler. Bazı türlerin kolonileri rizoid (bitki köklerine benzer yayılım) şekilde agarlı besiyeri üzerine yayılır (Resim 2) (5).

¹ Prof.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., erdal.ozbek@dicle.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-8593-224X

Tablo 6: Bacillus Türlerinin Endüstriyel Kullanımı

Tür	Kullanım Alanı	Örnek Uygulamalar
<i>B. subtilis</i>	Enzim Üretimi	Ev deterjanları, nişasta hidrolizi, tekstil, fırıncılık ve içecek sektörleri.
	Protein Üretimi	Yüksek değerli protein ve enzimlerin üretimi.
	Bitki gelişimi	Bitki tohumlarının büyütme, patojenlere karşı koruma.
	Probiyotik	İnsan ve hayvan sağlığını desteklemek için.
<i>B. thuringiensis</i>	Biyopestisid	Tarımda insektisid olarak kullanılır
<i>B. cereus</i>	Probiyotik	Hayvanlar için probiyotik olarak kullanılır.
<i>Geobacillus stearothermophilus</i>	Biyoyakıt Üretimi	Tarımsal atıklardan etanol üretimi.
<i>B. amyloliquefaciens</i>	Bitki Koruma	Bitki yüzeylerinde biyofilm oluşturarak patojenlerin çoğalmasını engeller, bitki gelişimini teşvik eder.

SONUÇ

Gram pozitif aerop sporlu basiller, oksijenli ortamlarda spor oluşturabilen tüm dünyada yaygın olarak toprak, su gibi çevresel ortamlarda yaygın bulunan bakterilerdir. Sahip oldukları spor yapıları sayesinde dünyada ekstrem koşullarda dahi yaşamlarını uzun süre sürdürebilirler. Bu grup içerisindeki cinslerden *Bacillus* cinsi içerisinde yer alan türler insan sağlığı açısından önem taşır. *B. anthracis*' in neden olduğu Şarbon hastalığı esas olarak zoonotik bir hastalıktır. Bulaş en sık bütünlüğü bozulmuş deriden direkt tema s ile olur. Bunun dışında, solunum veya gastrointes-

tinal yol ile bulaşabilir. Şarbon, yüksek ölüm oranına sahip olması, sporların dayanıklılığı ve solunum yoluyla kolayca bulaşması nedeniyle biyolojik silah olarak da kullanılabilir. *B. cereus* ise besin zehirlenmesine neden olur; bu bakteri gıdalarda ısıya dayanıklı toksinler üreterek ishal veya kusmaya neden olan klinik tablolar yaratır. Diğer *Bacillus* türleri ise, nadir de olsa gıda kaynaklı enfeksiyonlara ve fırsatçı enfeksiyonlara sebep olabilir. Ayrıca, birçok *Bacillus* türü biyoteknolojik uygulamalarda, antibiyotik ve enzim üretimi gibi süreçlerde kullanılır.

KAYNAKLAR

- Logan NA, Popovic T, Hoffmaster A. *Bacillus* and other aerobic endospore forming bacteria. In: Manual of Clinical Microbiology, Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al (Eds), American Society for Microbiology Press, Washington, DC 2007. p.455-473.
- Fekete T. *Bacillus* species (not anthracis). Clinical Microbiology Newsletter 31:12, 87-92, 2009 <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2009.05.003>
- Parija S. C. Textbook of Microbiology and Immunology "Second Edition". Puducherry: Elsevier. 2012
- Tortora, G.J., Funke, B.R., Case, C.L. Microbiology: An Introduction. New York: Pearson. 2019.
- Johnson, D.I. Bacterial Pathogens and Their Virulence Factors. New York: Springer, 2018.
- Zeigler D. R., Perkins J. B. *The Genus Bacillus*. Green L. H. (Ed.), Goldman E. (Ed.) Practical Handbook of Microbiology. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group 2021. p. 249-271
- Choudhury, B., Leoff, C., Saile, E., Wilkins, P., Quinn, C., Kannenber, E., and Carlson, R. "The Structure of the Major Cell Wall Polysaccharide of *Bacillus anthracis* is Species-specific". *J. Biol. Chem.* Sep 2006. 281: 27932-27941.
- Boydston, J., Yue, L., Kearney, J., and Turnbough, Jr, C. "The ExsY Protein Is Required for Complete Formation of the Exosporium of *Bacillus anthracis*". *J. Bacteriol.* November 2006. 188(21): 7440-7448.
- Steichen, C., Chen, P., Kearney, J., Turnbough, Jr, C. "Identification of the Immunodominant Protein and Other Proteins of the *Bacillus anthracis* Exosporium". *J. Bacteriol.* March 2003. Vol. 185, No. 6. p. 1903-1910.
- Rasko, A.D., Ravel J., Økstadet O. A., et al. "The genome sequence of *Bacillus cereus* ATCC 10987 reveals metabolic adaptations and a large plasmid related to *Bacillus anthracis* pXO1". *Nucleic Acids Res.* 2004. 32(3): 977-988.
- Procop, G. W., Church, D. L., Hall, et al. G Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology. (Başustaoglu A., Us D. Ed) Ankara. Hipokrat Yayınevi. 2017
- Kozel T.R., Murphy W.J., Brandt S., et al. "mAbs to *Bacillus anthracis* capsular antigen for immunoprotection in anthrax and detection of antigenemia." *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Apr 6;101(14):5042-7. doi: 10.1073/pnas.0401351101
- Brooks, G.F., Carroll, K.C., Butel J.S. et al. (2010). Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. (26). McGraw- Hill, Inc. 2013.
- Inglesby, T. V., O'Toole, T., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E., ... & Tonat, K. (2002). "Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management." *Jama*, 287(17), 2236-2251.
- Meselson, M., Guillemin, J., Hugh-Jones, M., Langmuir, A., Popova, I., Shelokov, A., & Yampolskaya, O. (1994). The Sverdlovsk anthrax outbreak of 1979. *Science*, 266(5188), 1202-1208.

BÖLÜM 12

GRAM POZİTİF AEROP SPORSUZ BASİLLER

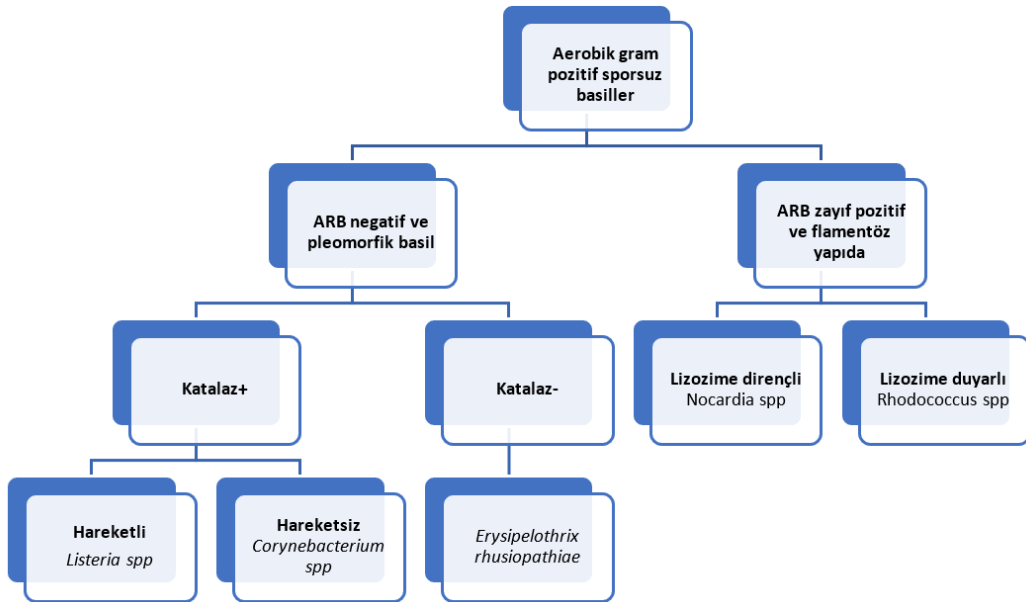
Taliha KARAKÖK¹

GİRİŞ

Bu bölümde Gram pozitif aerop sporsuz basiller olan *Corynebacterium*, *Listeria*, *Erysipelothrix*, *Nocardia* ve *Rhodococcus* türlerinden bahsedilecektir. Bu gruptaki bazı bakteriler, zayıf ARB (aside dirençli boyanma) özelliği ile diğerlerinden ayrılır. Genellikle fırsatçı enfeksiyon ile ilişkilidirler. Şekil 1'de biyokimyasal özelliklerine göre sınıflamaları yer almaktadır.

CORYNEBACTERIUM

Corynebacterium cinsi, hayvan ve bitki patojenlerinin yanı sıra saprofitleri de içeren bakteri grubudur. Bazı *Corynebacterium* cinsleri insanların normal florasının bir parçası olarak deride, üst solunum yollarında ve ürogenital sistemde bulunur. *Corynebacterium* cinsinde 100'den fazla tür bulunur. Bu bakteriler spor oluşturmayan, Gram boyama ile Gram-pozitif, dü-



ŞEKİL 1. Gram pozitif aerop sporsuz basillerin biyokimyasal özelliklerine göre sınıflanması. (ARB: Aside dirençli boyanma)

¹ Uzm.Dr., Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi, talihapala@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4369-229X

Cilt yumuşak doku enfeksiyonu: Pnömoniye eşlik edebilir ya da izole olabilir. Septik artrite, osteomyelitte ve selülide neden olabilir (55,56).

Diğer enfeksiyonlar: Santral kateter enfeksiyonu, periton diyalizi ilişkili peritonit, çoklu organ tutulumlu dissemine hastalık gibi birçok vaka bildirimleri yapılmıştır.

Tanı

Tanı için enfeksiyondan şüphelenilen organdan alınan örnek kültüre edilmelidir. *Rhodococcus* spp.'in kültürde izolasyonu ve tanımlanması, kolistin nalidiksik agar veya fenil-etanol agar gibi seçici besiyerleri ile kolaylaştırılır. Mikrobiyolojik olarak rodokoklar, karbondhidratları fermente edememeleri ile çoğu patojenik koryneform bakteriden ayırt edilebilir (57). Aerop olarak inkübe edilen ve seçici olmayan besiyerlerinde de üretilebilirler. Bakteriye ait somon rendi için 4 günlük inkübasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Bakterinin koloni görünümü genellikle mukoid olmakla birlikte kuru kolonilerde görülebilir. Yapısal olarak zayıf aside dirençli özellik gösterirler. Tür düzeyinde tanımlama sorun olmakla birlikte MALDI TOF MS ile tanımlanması mümkündür.

Tedavi

R. equi genellikle eritromisin ve geniş spektrumlu makrolidler, rifampin, florokinolonlar, aminoglikozidler, glikopeptidler (vankomisin), linezolid ve imipeneme karşı in vitro duyarlıdır. Rifampin ile kombine şekilde bir makrolid veya florokinolon tedavisi verilebilir (57). En az iki aylık tedavi önerilmektedir.

SONUÇ

Corynebacterium spp. cilt kontaminanı olarak bilinmekle birlikte son dönemde birçok fırsatçı enfeksiyonda tanımlanmıştır. *C. diphtheriae* ise difteri hastalığının etkenidir. *Erysipelothrix* spp. insanlarda ve hayvanlarda hastalık yapabilir. İnsanlarda patojen olan tek türü *Erysipelothrix rhusiopathiae*'dir ve cilt enfeksiyonuna neden olur, nadiren endokardit ilişkili sistemik enfeksiyon yapar. *Listeria monocytogenes* kontamine gıdalarla vücuda alınır, sağlıklı yetişkinlerde gastroenterit ile seyrederken, immünsüpresif ve yaşlı bireylerde merkezi sinir sistemi tutulumu ile seyreden sistemik enfeksiyona da neden olabilir. Ayrıca maternal-fetal enfeksiyon yapabilir. Nokardiyoz tipik olarak immünsüprese bireylerde fırsatçı enfeksiyon olarak görülür. Cilt enfeksiyonu, akciğer nokardiyozu ve merkezi sinir sistemi nokardiyozu olarak görülebilir. *Rhodococcus* spp. farklı hayvan türlerinde ve immünsüpresif insanlarda pulmoner ve ekstrapulmoner granülatöz enfeksiyonlara neden olur.

KAYNAKLAR

- Sharma NC, Efstratiou A, Mokrousov I, Mutreja A, Das B, Ramamurthy T. Diphtheria. Nat Rev Dis Primers. 05 Aralık 2019;5(1):1-18.
- Lanéelle MA, Tropis M, Daffé M. Current knowledge on mycolic acids in *Corynebacterium glutamicum* and their relevance for biotechnological processes. Appl Microbiol Biotechnol. Aralık 2013;97(23):9923-30.
- Chandran R, Puthukkichal DR, Suman E, Mangalore SK. Diphtheroids-Important Nosocomial Pathogens. J Clin Diagn Res. Aralık 2016;10(12):DC28-31.
- Hottiger MO. SnapShot: ADP-Ribosylation Signaling. Mol Cell. 18 Haziran 2015;58(6):1134-1134.e1.
- Kitamura N, Hoan TT, Do HM, Dao TA, Le LT, Le TTT, vd. Seroprevalence and Carriage of Diphtheria in Epidemic-Prone Area and Implications for Vaccination Policy, Vietnam. Emerg Infect Dis. Ocak 2023;29(1):70-80.
- Quick ML, Sutter RW, Kobaidze K, Malakmadze N, Nakashidze R, Murvanidze S, vd. Risk Factors for Diphtheria: A Prospective Case-Control Study in the Republic of Georgia, 1995-1996. The Journal of Infectious Diseases. 01 Şubat 2000;181(Supplement_1):S121-9.
- Burkovski A. Diphtheria and its Etiological Agents. İçinde: Burkovski A, editör. *Corynebacterium diphtheriae* and Related Toxigenic Species: Genomics, Pathogenicity and Applications [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [a.yer 26 Temmuz 2024]. s. 1-14. Erişim adresi: https://doi.org/10.1007/978-94-007-7624-1_1
- Chaya KA, Ratageri VH, Holeyannavar MN, Fattapur SR, Wari PK. Ocular Manifestation of Diphtheria in a Fully Immunised Infant. Indian J Pediatr. 01 Mart 2016;83(3):272-3.
- Ilyas S, Yousafzai ZA, Khan I, Amin QK, Bilal M, Ilyas S, vd. Diphtheria's Dual Threat: Amplifying Awareness of Cardiac Complications for Enhanced Intervention. Cureus [Internet]. 13 Mart 2024 [a.yer 26 Temmuz 2024];16. Erişim adresi: <https://www.cureus.com/articles/236934-diphtherias-dual-threat-amplifying-awareness-of-cardiac-complications-for-enhanced-intervention#!/>
- The Genus *Corynebacterium* - ScienceDirect [Internet]. [a.yer 26 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128012383992006>
- Hennart M, Panunzi LG, Rodrigues C, Gaday Q, Baines SL, Barros-Pinkelning M, vd. Population genomics and antimicrobial resistance in *Corynebacterium diphtheriae*. Genome Med. 27 Kasım 2020;12(1):107.
- Garcia CM, McKenna J, Fan L, Shah A. *Corynebacterium Striatum* Bacteremia in End-Stage Renal Disease:

- A Case Series and Review of Literature. *R I Med J* (2013). 01 Ekim 2020;103(8):46-9.
13. Milosavljević MN, Milosavljević JZ, Kocović AG, Stefanović SM, Janković SM, Djesević M, vd. Antimicrobial treatment of *Corynebacterium striatum* invasive infections: a systematic review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 63:e49.
 14. Tauch A, Fernández-Natal I, Soriano F. A microbiological and clinical review on *Corynebacterium kropstedtii*. *Int J Infect Dis*. Temmuz 2016;48:33-9.
 15. Ruiz-Pino M, Foronda-García-Hidalgo C, Alarcón-Blanco P, Gutiérrez-Fernández J. Male genitourinary infections by *Corynebacterium glucuronolyticum*. A review and clinical experience. *Rev Esp Quimioter*. Ekim 2019;32(5):479-84.
 16. Opriessnig T, Forde T, Shimoji Y. *Erysipelothrix* Spp.: Past, Present, and Future Directions in Vaccine Research. *Front Vet Sci*. 15 Nisan 2020;7:174.
 17. Zautner AE, Tersteegen A, Schiffner CJ, Dilas M, Marquardt P, Riediger M, vd. Human *Erysipelothrix rhusiopathiae* infection via bath water – case report and genome announcement. *Front Cell Infect Microbiol*. 24 Ekim 2022;12:981477.
 18. Wang Q, Fidalgo S, Chang BJ, Mee BJ, Riley TV. The detection and recovery of *Erysipelothrix* spp. in meat and abattoir samples in Western Australia. *J Appl Microbiol*. 2002;92(5):844-50.
 19. Wang Q, Chang BJ, Riley TV. *Erysipelothrix rhusiopathiae*. *Vet Microbiol*. 27 Ocak 2010;140(3-4):405-17.
 20. Rostamian M, Rahmati D, Akya A. Clinical manifestations, associated diseases, diagnosis, and treatment of human infections caused by *Erysipelothrix rhusiopathiae*: a systematic review. *Germs*. 31 Mart 2022;12(1):16-31.
 21. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group - PubMed [Internet]. [a.yer 31 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9887159/>
 22. Wang T, Khan D, Mobarakai N. *Erysipelothrix rhusiopathiae* endocarditis. *IDCases*. 2020;22:e00958.
 23. Reboli AC, Farrar WE. *Erysipelothrix rhusiopathiae*: an occupational pathogen. *Clin Microbiol Rev*. Ekim 1989;2(4):354-9.
 24. Veraldi S, Girgenti V, Dassoni F, Gianotti R. Erysipeloid: a review. *Clin Exp Dermatol*. Aralık 2009;34(8):859-62.
 25. Meningitis Due to *Listeria monocytogenes*: A Review of 25 Cases: *New England Journal of Medicine*: Vol 285, No 11 [Internet]. [a.yer 18 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197109092851103>
 26. Craig AM, Dotters-Katz S, Kuller JA, Thompson JL. Listeriosis in Pregnancy: A Review. *Obstet Gynecol Surv*. Haziran 2019;74(6):362-8.
 27. Luque-Sastre L, Arroyo C, Fox EM, McMahon BJ, Bai L, Li F, vd. Antimicrobial Resistance in *Listeria* Species. *Microbiology Spectrum*. 19 Temmuz 2018;6(4):10.1128/microbiolspec.arba-0031-2017.
 28. Guillet C, Join-Lambert O, Le Monnier A, Leclercq A, Mechali F, Mamzer-Brunel MF, vd. Human listeriosis caused by *Listeria ivanovii*. *Emerg Infect Dis*. Ocak 2010;16(1):136-8.
 29. Rocourt J, Hof H, Schrettenbrunner A, Malinverni R, Bille J. [Acute purulent *Listeria seelingeri* meningitis in an immunocompetent adult]. *Schweiz Med Wochenschr*. 22 Şubat 1986;116(8):248-51.
 30. Perrin M, Bemer M, Delamare C. Fatal Case of *Listeria innocua* Bacteremia. *J Clin Microbiol*. Kasım 2003;41(11):5308-9.
 31. Freitag NE, Port GC, Miner MD. *Listeria monocytogenes* – from saprophyte to intracellular pathogen. *Nat Rev Microbiol*. Eylül 2009;7(9):623-8.
 32. Du Toit A. *Listeria* hitchhikes a ride. *Nat Rev Microbiol*. Mayıs 2022;20(5):254-254.
 33. Disson O, Moura A, Lecuit M. Making Sense of the Biodiversity and Virulence of *Listeria monocytogenes*. *Trends Microbiol*. Eylül 2021;29(9):811-22.
 34. Coelho C, Brown L, Maryam M, Vij R, Smith DFQ, Burnet MC, vd. *Listeria monocytogenes* virulence factors, including listeriolysin O, are secreted in biologically active extracellular vesicles. *J Biol Chem*. 25 Ocak 2019;294(4):1202-17.
 35. Chlebicz A, Śliżewska K. *Campylobacteriosis*, *Salmonellosis*, *Yersiniosis*, and *Listeriosis* as Zoonotic Foodborne Diseases: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. Mayıs 2018;15(5):863.
 36. Rovas L, Razbadauskas A, Slauzgalvyte G. *Listeriosis* During Pregnancy: Maternal and Neonatal Consequences—A Case Report. *Int J Womens Health*. 06 Mayıs 2023;15:695-9.
 37. Schlech WF. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection. *Microbiol Spectr*. 7(3):10.1128/microbiolspec.gpp3-0014-2018.
 38. Valenti, M., Ranganathan, N., Moore, L. S., & Hughes, S. (2021). *Listeria monocytogenes* infections: presentation, diagnosis and treatment. *British Journal of Hospital Medicine*, 82(10), 1-6.
 39. Spitzer PG, Hammer SM, Karchmer AW. Treatment of *Listeria monocytogenes* infection with trimethoprim-sulfamethoxazole: case report and review of the literature. *Rev Infect Dis*. 1986;8(3):427-30.
 40. Conville PS, Brown-Elliott BA, Smith T, Zelazny AM. The Complexities of *Nocardia* Taxonomy and Identification. *J Clin Microbiol*. 26 Aralık 2017;56(1):e01419-17.
 41. Traxler RM, Bell ME, Lasker B, Headd B, Shieh WJ, McQuiston JR. Updated Review on *Nocardia* Species: 2006–2021. *Clin Microbiol Rev*. 35(4):e00027-21.
 42. Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis. *J Clin Microbiol*. Ekim 2003;41(10):4497-501.
 43. Engelbrecht A, Saad H, Gross H, Kaysser L. Natural Products from *Nocardia* and Their Role in Pathogenicity. *Microbial Physiology*. 17 Haziran 2021;31(3):217-32.
 44. Kandi V. Human *Nocardia* Infections: A Review of Pulmonary Nocardiosis. *Cureus*. 7(8):e304.
 45. Zijlstra EE, van de Sande WWJ, Welsh O, Mahgoub ES, Goodfellow M, Fahal AH. Mycetoma: a unique neglected tropical disease. *The Lancet Infectious Diseases*. 01 Ocak 2016;16(1):100-12.
 46. Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, vd. Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clin Infect Dis*. 15 Mayıs 2007;44(10):1307-14.
 47. Averbuch D, De Greef J, Duréault A, Wendel L, Tridello G, Lebeaux D, vd. *Nocardia* Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Multicenter International Retrospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis*. 24 Ağustos 2022;75(1):88-97.
 48. Lafont E, Conan PL, Rodriguez-Nava V, Lebeaux D. Invasive Nocardiosis: Disease Presentation, Diagnosis and Treatment – Old Questions, New Answers? *Infect Drug Resist*. 22 Aralık 2020;13:4601-13.
 49. Restrepo A, Clark NM, Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Nocardia* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clin Transplant*. Eylül 2019;33(9):e13509.
 50. Majidzadeh M, Fatahi-Bafghi M. Current taxonomy of *Rhodococcus* species and their role in infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 01 Kasım 2018;37(11):2045-62.
 51. Vázquez-Boland JA, Meijer WG. The pathogenic actinobacterium *Rhodo-*

- coccus equi: what's in a name? *Mol Microbiol.* Temmuz 2019;112(1):1-15.
52. Ayoade F, Vaqar S, Alam MU. Rhodococcus Equi. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 08 Ağustos 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441978/>
53. Spark RP, McNeil MM, Brown JM, Lasker BA, Montano MA, Garfield MD. Rhodococcus species fatal infection in an immunocompetent host. *Arch Pathol Lab Med.* Mayıs 1993;117(5):515-20.
54. Torres-Tortosa M, Arrizabalaga J, Villanueva JL, Gálvez J, Leyes M, Valencia ME, vd. Prognosis and clinical evaluation of infection caused by Rhodococcus equi in HIV-infected patients: a multicenter study of 67 cases. *Chest.* Haziran 2003;123(6):1970-6.
55. Kelmer G, Hayes ME. Regional limb perfusion with erythromycin for treatment of septic physitis and arthritis caused by Rhodococcus equi. *Vet Rec.* 05 Eylül 2009;165(10):291-2.
56. Rallis G, Dais P, Gkinis G, Mourouzis C, Papaioannou V, Mezitis M. Acute osteomyelitis of the mandible caused by Rhodococcus equi in an immunocompromised patient: a case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* Ekim 2012;114(4):e1-5.
57. Yamshchikov AV, Schuetz A, Lyon GM. Rhodococcus equi infection. *The Lancet Infectious Diseases.* 01 Mayıs 2010;10(5):350-9.

ENTERİK GRAM NEGATİF BASİLLER

Serap SÜZÜK YILDIZ¹

GİRİŞ

Enterobacterales takımı Enterobacteriaceae, Erwiniaceae, Pectobacteriaceae, Yersiniaceae, Hafniaceae, Morganellaceae ve Budvicaceae olmak üzere yedi aileden oluşmaktadır. Enterobacterales'in birçok üyesi genellikle fırsatçı patojenler olarak bilinseler de ciddi enfeksiyonlara da neden olabilmektedirler. Özellikle bakterilerin, son yıllarda kazandıkları direnç mekanizmaları sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlarda etken olarak karşımıza çıkarmaktadır (1, 2).

Bu takımda yer alan bakterileri iki ana grupta toplamak mümkündür: ilk grup insanların özellikle gastrointestinal sistem mikrobiyotasında yer alıp endojen enfeksiyonlara neden olanlar; diğer grup ise insanda nadiren kolonize olmalarına karşın hayvanlarda ve ekosistemde yaygın bir şekilde kolonize olabilen ve nadiren insan enfeksiyonlarıyla ilişkili olan türlerden oluşur. Enterobacterles takımı içinde yer alan Yersiniaceae familyasına ait türler mikrobiyota elemanı olmamaları ve insanlarda ciddi enfeksiyonlar oluşturması açısından farklı bir grup oluştururlar. Kültür plaklarında üreyen Enterobacterales türlerinin kolonizasyon/enfeksiyon ayırımının yapılabilmesi için tıbbi mikrobiyoloji uzmanlarının laboratuvar bilgileri ile hastanın klinik bilgilerini birlikte yorumlamalıdır (2, 3,4).

Yeni nesil sekans ile Enterobacterales türlerinin tanımlanması bu türlerin arasındaki ilişkileri daha

iyi ortaya koyabilmektedir. Bunun bir sonucu olarak tür isimlerinde değişiklikler ve türlerin taksonomik yerleşimlerinde değişiklikler olabilmektedir. Grubun karmaşık ve kalabalık olmasına rağmen insanda enfeksiyon yapan türler belirlidir. Bu bölümde insanda etken olarak tanımlanmış cins ve türler anlatılmıştır (1,2).

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER VE PATOGENEZ

Enterobacterales takımında yer alan bakteriler gram negatif basil ve sporsuz bir morfolojiye sahiptirler. Aerop ve fakültatif anaerop ortamlarda üreyebilirler. Seçici olmayan besiyerlerinde kolay ürerler ve seçici besiyerlerinde üreme özellikleri ise tanımlanmalarında kullanılır. MacConkey (MAC), eosin-metilen blue (EMB), Hektoen enterik (HE) agar, xylose-lysine-deoxycholate (XLD) agar gibi seçici ve ayırt edici besiyerlerinde laktozu fermente edip etmemelerine göre farklı renkte koloni oluşturabilirler (Şekil 1). Salmonella-Shigella (SS) agar, safta tuzlarına duyarlı olan mikrobiyota elemanlarının üremesini inhibe ederken *Salmonella* ve *Shigella* türlerinin üremesini sağlar. Katalaz pozitif olan bu grup bakteriler *Plesiomonas* hariç oksidaz negatif olmaları ile non-fermentatif bakterilerden ayrılırlar. 37°C'de *Klebsiella*, *Shigella* *Yersinia*

¹ Doç.,Dr., SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği serapsuzuk@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4820-6986

ilişkili enfeksiyonların önlenmesi için sağlık kuruluşunun temizliği sağlanmalı ve sağlık çalışanlarının el hijyeni uyumunun artırılması sağlanmalıdır. Yoğun bakım ünitelerinde temas izolasyon önlemleri uygulanmalıdır (3, 4, 5).

Enterik ateş tedavisinde florokinolonlar, trimetoprim sülfometaksazol ya da üçüncü kuşak sefalosporin kullanılabilir. Ayrıca taşıyıcıların saptanması ve tedavi edilmesi enfeksiyon kontrolü için önemlidir. *Salmonella* serotip Typhi suşu Ty2la'ya karşı oral çoklu doz aşı veya Vi antijeni içeren parenteral tek doz aşı, endemik bir bölgeye seyahat eden kişilere önerilebilir (4).

Y.pestis enfeksiyonları streptomisin ile tedavi edilebilir ayrıca tetrasiklin ya da trimetoprim sülfametaksazol kullanılabilir. Vebanın kontrolü için kemirgen popülasyonunun azaltılması ve risk altındaki kişilerin aşılması uygundur. Endemik bir bölgeye seyahat eden kişilere veba için inaktive edilmiş çok dozlu aşı mevcuttur. Ancak bu aşı pnömonik vebaya karşı koruma sağlamaz. Pnömonik vebaya maruz kalan bireylere doksisisiklin (yetişkinler) veya trimetoprim/sülfametoksazol (8 yaşından küçük çocuklar) ile profilaksisi önerilir (3, 4).

Tifo ve veba için aşilar rutin kullanım için önerilmemektedir.

SONUÇ

Son yıllarda özellikle yeni nesil sekans ve tüm genom analizi yöntemleri ile Enterobacterales grubunun taksonomisinde ve tür isimlerinde değişiklikler olabilmektedir. Çünkü hem insan mikrobiyotasında hem de ekosistem mikrobiyotasında yaygın olarak bulunan çok geniş bir takımdır. Bu gruptaki bakteriler tipik olarak enterit yapan türleri yanında özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde bir çok sisteme ait enfeksiyonda etken olabilmektedir. Enterobacterales grubunun bir diğer önemli özelliği plazmid aracılığı ile kazandıkları antibiyotik direnç genleri ile çok ilaca dirençli hale gelmeleridir. Bu özellikleri ile sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar ve salgınlar çok sık olarak görülmektedir. Sağlık alt yapısının güçlendirilmesi, hijyen kurallarına uyulması hem enterit hem de sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde önemlidir.

KAYNAKLAR

- Morales-López S, Yepes JA, Prada-Herrera JC, Torres-Jiménez A. Enterobacteria in the 21st century: a review focused on taxonomic changes. *J Infect Dev Ctries*. 2019; 13(4): 265-273. doi: 10.3855/jidc.11216.
- Salmonella, Escherichia and Shigella, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter,* and Selected Other Enterobacteriaceae, Morganellaceae, Erwiniaceae, Hafniaceae, and Selected Enterobacterales, Yersiniaceae. In: Carroll CK, Pfaller M, Karlowsky JA, Landry ML, McAdam A, Patel R, Pritt SB. *Manual of Clinical Microbiology*. Wiley-Blackwell; 2024 p: 746-838
- Enterobacterales. In: Connie R. Mahon, Donald C. Lehman. *Textbook of diagnostic microbiology*. Elsevier; 2023. p: 418-453.
- Gram-Negative Bacilli and Coccobacilli (MacConkey-Positive, Oxidase-Negative). In: Patricia M. Tille. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 15.th ed. Elsevier; 2022. p: 335-361.
- Enterobacteriaceae. In: Koneman's Color Atlas and textbook of Diagnostic Microbiology. 7th edi Wolters Kluwer; 2017, p: 213-315

BÖLÜM 14

NONFERMENTERLER VE SEYREK GRAM NEGATİF BASİLLER (HACEK GRUBU BAKTERİLER, CAPNOCYTOPHAGA TÜRLERİ)

Nural CEVAHİR¹

NONFERMENTER (NONFERMENTATİF) GRAM NEGATİF BASİLLER

Giriş

Nonfermenter gram negatif basiller, karbonhidratları enerji kaynağı olarak kullanamayan ya da onları fermentasyon dışında başka bir metabolik yolla da parçalayamayan bir grup aerop, spor oluşturmeyen basillerdir. Bu mikroorganizmalar karbonhidratları, son elektron alıcısının oksijen olduğu aerop solunum ile kullanırlar (1). Nonfermenter gram negatif basiller içinde çok sayıda cins ve tür olmasına rağmen bu grupta klinik önemi olan *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Acinetobacter baumannii*’den bahsedilecektir.

Pseudomonas aeruginosa

Pseudomonadaceae ailesi içinde *Pseudomonas* cinsi içinde yer almaktadır. *Pseudomonas* cinsinin üyeleri doğada toprak, çürümekte olan organik maddeler, bitki ve sulara bulunmaktadır. Ayrıca hastane ortamında nemli bölgelerde, solunum cihazları, diyaliz ekipmanları, hatta dezenfektan solüsyonlarında bulunurlar. *Pseudomonas aeruginosa*, klinik örneklerden en sık izole edilen *Pseudomonas* cinsidir ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde sorun yaratan, sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonların önemli bir nedenidir (2,3).

P. aeruginosa, ilk kez 1882’de Fransız eczacı Carle Gessard tarafından tanımlanmıştır. *Pseudomonas* adı iki Yunanca kelimedenden türetilmiştir: ‘sahte’ anlamına gelen Pseudo ve ‘tek birim’ anlamına gelen monas; *aeruginosa* ise Latince ‘yeşilimsi-mavi’, ‘paslı bakır’ anlamına gelmektedir (4)

Mikrobiyolojik özellikler ve patogenezi:

P.aeruginosa, polar flagellası ile hareketli, düz veya hafif kıvrımlı, kapsülsüz, sporsuz, nonfermenter gram negatif basildir. Glukoz ve diğer karbonhidratları son elektron alıcısının oksijen olduğu aerop solunum ile (oksidatif olarak) kullanırlar. Kanlı agar ve Mac Conkey besiyerlerinde kolay ürerler. En iyi 37°C’de üremekle birlikte 42°C’de üreyebilme özelliği de bulunmaktadır. Zorunlu aerop olmakla birlikte nitrat içeren ortamlarda nitratı son elektron alıcısı olarak kullanabildiği için anaerop koşullarda da üreyebilmektedir. Sitokrom oksidaz pozitiflerdir. Sitokrom oksidaz varlığı onları *Enterobacteriaceae*’lardan ayırmaktadır. Koyun kanlı agarda ürettiğinde çevreye yayılan geniş gri R tipi, beta hemoliz yapan koloniler oluşturur. Kültürde yayılabilir pigment üretmektedir (piyosyanin (mavi), piyoverdin (sarı-yeşil) ve piyorbün (kırmızı-kahverengi). Kültürde *P. aeruginosa*’nın

¹ Prof.Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., nural.cvhr@gmail.com
ORCID iD: 0000-0001-8764-7701

KAYNAKLAR

1. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2017.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 9th ed. New York: Elsevier; 2021.
3. Jurado-Martín I, Sainz-Mejías M, McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: an audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors. *Int J Mol Sci*; 2021; 22(6): 3128-3163. doi: 10.3390/ijms22063128.
4. Diggle SP, Whiteley M. Microbe Profile: *Pseudomonas aeruginosa*: opportunistic pathogen and lab rat. *Microbiology (Reading)*; 2020; 166(1):30-33. doi: 10.1099/mic.0.000860.
5. Özdemir YE, Kaplan-Yapar B, Borcak D, et al. Antimicrobial susceptibility profiles and key determinants for mortality in *Burkholderia cepacia complex* infections. *Infect Dis Clin Microbiol*; 2023; 5(3):239-250. doi: 10.36519/idcm.2023.259.
6. Gutiérrez Santana JC and Coria Jiménez VR. *Burkholderia cepacia complex* in cystic fibrosis: critical gaps in diagnosis and therapy. *Review Article. Ann Med*; 2024; 56 (1). doi: 10.1080/07853890.2024.2307503.
7. Baylan O. An opportunistic pathogen frequently isolated from immunocompromised patients: *Burkholderia cepacia complex*. *Mikrobiyol Bul*; 2012; 46(2): 304-318 .
8. Leitao JH, Sousa SA, Ferreira AS et al. Pathogenicity, virulence factors, and strategies to fight against *Burkholderia cepacia complex* pathogens and related species. *Appl Microbiol Biotechnol*; 2010; 87: 31-40. <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2528-0>
9. Mikhailovich V, Heydarov R, Zimenkov D, Chebotar I. *Stenotrophomonas maltophilia* virulence: a current view. *Front Microbiol*; 2024; 29; 15:1385631. doi: 10.3389/fmicb.2024.1385631.
10. Bhaumik R, Aungkur NZ, Anderson GG. A guide to *Stenotrophomonas maltophilia* virulence capabilities, as we currently understand them. *Front Cell Infect Microbiol*; 2024;13:1322853. doi: 10.3389/fcimb.2023.1322853.
11. Maure A, Robino E, Van der Henst C. The intracellular life of *Acinetobacter baumannii*. *Trends Microbiol*; 2023; 31(12): 1238-1250. doi: 10.1016/j.tim.2023.06.007.
12. Lucidi M, Visaggio D, Migliaccio A, Capecchi G, Visca P, Imperi F, Zarrilli R. Pathogenicity and virulence of *Acinetobacter baumannii*: Factors contributing to the fitness in healthcare settings and the infected host. *Virulence*; 2024; 15(1): 2289769. doi: 10.1080/21505594.2023.2289769.
13. Yuan L, Lai LM, Zhu X, et al. *Haemophilus aphrophilus* and *Eikenella corrodens* coinfection of brain: An Unusual Case from China. *Infect Drug Resist*; 2024; 17:1439-1445. doi: 10.2147/IDR.S458020.
14. Khaledi M, Sameni F, Afkhami H, et al. Infective endocarditis by HACEK: a review. *J Cardiothorac Surg*; 2022; 17(1):185. doi: 10.1186/s13019-022-01932-5.
15. Nørskov-Lauritsen N. Classification, identification, and clinical significance of *Haemophilus* and *Aggregatibacter species* with host specificity for humans. *Clin Microbiol Rev*; 2014; 27(2): 214-40. doi: 10.1128/CMR.00103-13.
16. Zacarias Mendoza NV, Gamarra Valverde NN, Robles Velarde VJ. Challenges and Insights in *Aggregatibacter aphrophilus* endocarditis: a review of literature. *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc*; 2023; 4(3): 102-108. doi: 10.47487/apcyccv.v4i3.306.
17. Ono R, Kitagawa I, Kobayashi Y. *Cardiobacterium hominis* infective endocarditis: A literature review. *Am Heart J Plus*; 2022; 26. doi: 10.1016/j.ahjo.2022.100248.
18. Yagupsky P. *Kingella kingae*: carriage, transmission, and disease. *Clin Microbiol Rev*; 2015; 28(1): 54-79. doi: 10.1128/CMR.00028-14.
19. Yagupsky P. Pharyngeal colonization by *Kingella kingae*, transmission, and pathogenesis of invasive infections: A Narrative Review. *Microorganisms*; 2022; 10(3): 637-653. doi: 10.3390/microorganisms10030637.
20. Spentzouri D, Baliou S, Ioannou P. Infective endocarditis by *Capnocytophaga species*-A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*; 2024; 60(3):382. doi: 10.3390/medicina60030382.
21. Ahsen A, Korsun P, Albahra F, Nair R, Tariq Z. *Capnocytophaga canimorsus* infection in a 38-year-old male after a dog bite. *Case Rep Infect Dis*; 2023; 2023: 9917898. doi: 10.1155/2023/9917898.

BÖLÜM 15

VIBRIO, CAMPYLOBACTER, HELICOBACTER

Nida ÖZCAN¹

VIBRIO

Vibrio, Latince “titreşen” anlamına gelir, bakteri sahip olduğu polar flagelleri ile hızlı hareketlerinden dolayı bu ismi almıştır. Vibrio cinsi *Vibrionaceae* ailesinden, fakültatif anaerop, fermentatif, 0,5 µm x 1,5-3 µm boyutlarında Gram negatif kıvrık basillerdir. Vibrio cinsi yaygın olarak tatlı ve tuzlu sularda bulunan 100’den fazla tür içerir, türlerin bir kısmı insanda hastalığa neden olur; en sık hastalığa yol açan üç tür *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus* ve *V. vulnificus*’tur (1).

Mikrobiyolojik Özellikler

Vibrio cinsi, polar flagel ve oksidaz enzimi içermesiyle Enterobacteriaceae ailesinden ayrılır. Vibrio türlerinin çoğunda bakterinin virülansını arttıran piluslar bulunur. Vibriolar katalaz pozitifdir, laktoza geç etki eder, üreaz enzimi yoktur, H₂S oluşturmaz(2).

Vibriolar genel üretim besiyerlerinde üreyebilmekle birlikte, dışkıdan izolasyonunu kolaylaştırmak için seçici besiyerleri kullanılmaktadır. Kanlı agarda hemolizli-hemolizsiz, adi agarda düzgün, grimsi mavi koloniler yapar.

Vibrio türleri asidik ortamda canlılıklarını sürdüremez. Mide asit üretiminin nötralize olduğu veya azaldığı hastalar Vibrio enfeksiyonlarına duyarlı hale gelir. Geniş pH aralığında (6.8-10.2) üreyebilir ancak alkali ortamda (pH 7.4-9.6) daha iyi ürer. Alkalin peptonlu suda, besiyeri yüzeyinde zar oluşturarak

hızlı ürer. Safra tuzlarına dirençlidir; TCBS (tiyosülfat, sitrat, bile sükroz agar) gibi seçici besiyerleri safra tuzlarına duyarlı Enterobakterales üyelerini inhibe ederek Vibrio türlerinin dışkıdan izolasyonu için kullanılır. Halofilik Vibrio türleri (*V. parahaemolyticus* ve *V. vulnificus* gibi) çoğalmak için besiyerine tuz (NaCl) eklenmesine ihtiyaç duyarken *V. cholerae* tuz ilavesi olmadan üreyebilir (3).

Vibrioların hücre duvar yapısındaki lipopolisakaritler, kor polisakarit, lipid A ve “O polisakarit” yan zincirinden oluşur. “O polisakarit” yapılarına göre *Vibrio* türleri serogruplara ayrılır. *Vibrio cholerae*, hücre duvarındaki “O somatik antijen” farklılığına göre 200den fazla farklı serogruba ayrılır; O1 ve O139 serovarları kolera toksini üretir ve salgınlarla ilişkilendirilirken diğer serovarlar toksin içermez ve kolera salgınına neden olmaz.

V. cholerae O1 serovarı O1 antijen yapılarına göre Ogawa ve Inaba serotiplerine ayrılır, bazı suşlar hem Ogawa hem Inaba serotip yapılarını içerir ve Hikojima olarak adlandırılır. Bu serotipler epidemiyolojik çalışmalarda önem kazanır. *V. cholerae* O1 ayrıca klasik ve El Tor biyotiplerine ayrılmıştır. Mısır’daki El Tor Karantina İstasyonu’ndan izole edilen El Tor biyotipi polimiksin B’ye dirençli, hemolitik ve çevrede daha iyi yaşayabilme yeteneğine sahip bir *V. cholerae* suşu olup günümüzdeki kolera salgınlarından sorumludur (1).

¹ Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., dr.nidaa@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-6898-7516

lerinden biridir. *H. pylori*'nin CagA ve VacA gibi virülans faktörleri, bu kanserlerin meydana gelmesinde önemli rol oynar (16).

Tanı

H. pylori kolonizasyonunun tespiti, invaziv (endoskopi ve biyopsi) veya invaziv olmayan yollarla (serolojik analiz, nefes testi, dışkı antijen analizi veya PCR) yapılabilir. Uygun şekilde yapıldığında, bu yöntemlerin her biri %95'i aşan bir tanı doğruluğuna sahiptir; her birinin avantajları ve dezavantajları vardır.

Biyopsi ile endoskopi, maliyeti fazla ve invaziv bir prosedürdür, ancak ülserler, kitleler ve darlıklar gibi yapısal lezyonların değerlendirilmesi de dahil olmak üzere çok fazla bilgi sağlayabilir. Kültür, antimikrobiyal direnç arttıkça giderek daha önemli hale gelebilecek antimikrobiyal duyarlılıkların belirlenmesini sağlar. Alternatif olarak, organizmalar Gram, gümüşleme, Giemsa veya akrinin oranj boyası ile hazırlanan histolojik kesitlerde veya immüno Floresan veya immünoperoksidaz yöntemleri ile görüntülenebilir (17). DNA probu ve polimeraz zincir reaksiyonu yeni geliştirilen yöntemlerdir, ancak suşların genotipleme veya antimikrobiyal direnç genlerinin saptanmasının hali hazırda rutin kullanımı yoktur. Seroloji, esasen midenin tamamını örneklediği, biyopsi ise sadece küçük bir bölgeyi örneklediği ve inflamatuvar

süreç düzensiz olabileceği için serolojik analiz biyopsi içeren tanı yöntemlerinden daha duyarlı olabilir (18). Dışkıda *H. pylori* antijen testi, pozitifliği tespit etmek ve tedaviyi sonlandırdıktan sonraki terapötik yanıtları izlemek için uygulanan invaziv olmayan bir yöntemdir. *H. pylori*'nin yüksek üreaz aktivitesi, üre nefes testlerinin geliştirilmesini kolaylaştırmıştır. Bu analizlerin sonuçları üreaz üreten *H. pylori* organizmalarının sayısı ile ilişkilidir ve organizmayı baskılayan ancak ortadan kaldırmayan tedaviden sonra yanlış negatif olabilir. Tedavinin kesilmesinden 1 ila 3 ay sonra testin negatifleşmesi genellikle organizmanın ortadan kaldırıldığını gösterir (19).

Tedavi

H. pylori enfeksiyonunun tedavisinde genellikle üçlü veya dördü antibiyotik protokol tedavileri kullanılır. En yaygın kullanılan tedavi rejimi, bir proton pompası inhibitörü (PPI) ile amoksisilin ve klaritromisin kombinasyonudur. Bu tedavi, bakterileri ortadan kaldırmak ve mide asidini düzenlemek için kullanılır. Alternatif olarak metronidazol ve tetrasiklin içeren dördü rejim tedavileri de tercih edilebilir. Antibiyotik tedavisine dirençli vakalarda, özellikle klaritromisin direnci varlığında tedavi başarısızlıkları daha sık görülmektedir (20).

KAYNAKLAR

- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Vibrio* and related bacteria. In: Medical Microbiology. 9th ed. Edinburg: Elsevier; 2019. p. 271-276.
- Riedel S, Morse SA, Mietzner T, Miller S. *Vibrio*, *Aeromonas*, *Campylobacter*, and *Helicobacter*. In: Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 28th ed. New York: McGrawHill; 2019. p. 261-273.
- Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM. Curved Gram negative bacilli and oxidase-positive fermenters: *Campylobacteriaceae* and *Vibrionaceae*. In: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Arjantin, Wolters Kluwer Health, 2017. p. 414-417.
- Albert MJ. Epidemiology & molecular biology of *Vibrio cholerae* O139 Bengal. Indian J Med Res. 1996;104:14-27.
- Benitez JA, Silva AJ. Integration of Global Regulatory Mechanisms Controlling *Vibrio Cholerae* Behavior. In: Gowder SJT (ed) Cholera [Internet]. InTech; 2012. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/2102>
- Weil AA, Ryan ET. Cholera: recent updates. Curr Opin Infect Dis. 2018 Oct;31(5):455-461.
- Ali M, Lopez AL, You YA, Kim YE, Sah B, Maskery B, Clemens J. The global burden of cholera. Bull World Health Organ. 2012;90(3):209-218A.
- Waldor MK, Ryan ET. *Vibrio cholerae*. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds.) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 2636-2644.
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Campylobacter* and *Helicobacter*. In: Medical Microbiology. 9th ed. Edinburg: Elsevier; 2019. p. 286-292.
- Allos BM, Blaser MJ, Iovine NM, Kirkpatrick BD. *Campylobacter jejuni* and Related Species In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds.) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 2650-2659.
- Waskito L, Salama N, Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2018;23 (Suppl. 1): e12516.
- Skrębinska S, Megraud F, Bessedé E. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter. 2018;23 (Suppl. 1): e12515.
- Kao C-Y, Sheu B, Wu J-J. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. Biomed J. 2016; 39 (1): 14-23.
- Aras RA, Lee Y, Kim S-K, et al. Natural variation in populations of persistently colonizing bacteria affects human host cell phenotype. J Infect Dis. 2003;188:486-496.
- Cover TL, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* and other gastric *Helicobacter* species. In Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Elsevier, 2015. p. 2660-2668.

16. Lawson AJ: Helicobacter. In Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al (editors). Manual of Clinical Microbiology, 11th ed. ASM Press, 2015.
17. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. Helicobacter pylori. Clin Microbiol Rev. 1997;10:720–741.
18. Romero-Gallo J, Pérez-Pérez GI, Novick RP, et al. Responses to Helicobacter pylori whole cell and CagA antigens amongst Ladakh patients undergoing endoscopy. Clin Diagn Lab Immunol. 2002;9:1313–1317.
19. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer: a randomized, controlled study. Ann Intern Med. 1992;116:705–708.
20. O’Morain N, Dore M, O’Connor A, et al. Treatment of Helicobacter pylori infection in 2018. Helicobacter. 2018; 23(Suppl. 1):e12519.

BÖLÜM 16

HAEMOPHILUS VE BORDETELLA

Hasan ZEYBEK¹

HAEMOPHILUS BAKTERİLERİNE GİRİŞ

Haemophiluslar tıbbi mikrobiyolojinin önemli bir bölümünü işgal eden ciddi anlamda biyolojik ve klinik önemi olan bakteri türleridir. *Pasteurellaceae* ailesine ait bu türler, Gram-negatif kok veya kokobasil morfolojisindedirler ve çoğunlukla ağız boşluğu, solunum yolu mukozası ile insan ve hayvanların genital bölgelerinde kolonize olurlar (1). Tarihsel keşfine bakıldığında; 1880'lerde Alman bakteriyolog Karl Lehmann, ampiyemli bir hastanın plevral eksudasından Gram-negatif küçük kokobasilleri izole etmeyi başarmıştır. İnsan ve hayvanlara özgü Haemophilus türleri konakçı tropizmlerine göre değişmekle birlikte en az bir yüzyıldır tanımlanmaktadır. Ayrıca, Haemophilus cinsinin en önemli ve baskın türleri olan *H. influenzae* ve *H. parainfluenzae* pnömoni, orta kulak iltihabı, menenjit ve bakteriyemi gibi birçok enfeksiyona neden olma yetenekleriyle bilinmektedir (Şekil 1). Bu patojenler küresel düzeyde insan ve hayvan popülasyonlarında ciddi morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir (1,2).

HAEMOPHILUS TÜRLERİNİN SINIFLANDIRILMASI VE MORFOLOJİSİ

Pasteurellaceae ailesi, insan ve hayvanların üst solunum yolu ve ağız boşluğundan sıklıkla izole edilen fırsatçı ve patojenik bakterilerden oluşur. Haemophilus türlerini sınıflandırmak için ribozomal DNA gen sekans analizi ve mikroarray tabanlı karşılaştırma-

lı genomik hibridizasyon dahil olmak üzere bir dizi yöntem kullanılmıştır. Taksonomik olarak iyi tanımlanmış insan Haemophilus türleri *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* ve *H. haemolyticus*'tur. 16S rRNA temelli moleküler taksonomi, tür gruplandırmalarında kolaylık sağlamaktadır (1-3).

PATOGENEZ

Patojenik Haemophilus türleri adhezyon faktörleri ve diğer virülans faktörleri ile konak dokularına tutunur ve burada mikroorganizmaların kolonileşmesi kolaylaşır. Bakterinin konak dokulara bu şekilde yapışması, enfeksiyon sürecinin ilk adımını temsil eder. Birçok durumda bu, organizmanın çeşitli ortamlardan ihtiyaç duyduğu bileşikler elde etme stratejisi ve becerisiyle ilgilidir. Bakteriyel hastalıkların kliniğinde enfekte eden organizma ile istila edilen konakçı arasında karmaşık bir denge vardır. Konakçı tarafından mikrobiyal büyümeyi teşvik eden ya da sınırlandıran faktörlerle enfeksiyonun seyri etkilenir (3).

Adhezyon ve Kolonizasyon Mekanizmaları

Birçok çalışma *H. influenzae*, *H. ducreyi* ve diğer Haemophilus türlerinin konak mukozal yüzeylerine yapışma ve kolonize olmak için kullandıkları mekanizmaları ele almıştır. Konak dokulara yapışma yete-

¹ Uzm.Dr., SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, hsnzeybek86@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9145-083X

Makrolid grubu antibiyotiklerden eritromisin, klaritromisin ve azitromisin tedavide etkilidir ve boğmaca hastaları için olduğu kadar PEP için de tedavinin temelini oluşturmaktadır. Boğmaca veya PEP tedavisi için eritromisin önerilmesine rağmen, istenmeyen yan etkiler ilaca uyumun zayıflamasına ve klaritromisin ve azitromisin reçetelenmesinde artışa neden olmuştur. Tedavide TMP-SMZ (Trimethoprim-sulfamethoxazole) de etkilidir. *B. pertussis*'e karşı antimikrobiyal direnç yirmi yılı aşkın süredir sporadik olarak bildirilmektedir. *B. pertussis*'te makrolidlere karşı direnç görülme oranının %1'den az olduğu tahmin edilmektedir (18).

ÖNLEME STRATEJİLERİ

Bazı ülkelerde (özellikle düşük ve orta gelirli ülkeler) boğmaca aşısı kapsamının sürekli olarak düşük olması, büyük salgınların eşlik ettiği endemik boğmaca vakaları ile sonuçlanmaktadır. Şüpheli boğmaca sal-

gınlarında, kontrol önlemleri ilk olarak etkilenen bireyler arasında boğmacanın doğrulanmasıyla başlar. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezine (CDC) göre, salgın durumlarında boğmaca teşhisi kültür ile yapılır (18). PCR ile ilişkili yanlış pozitif sonuç potansiyeli göz önüne alındığında, CDC salgın araştırmaları sırasında PCR kullanımında dikkatli olunmasını tavsiye etmektedir.

Salgın ortamlarında aileler, öğretmenler, kurum yöneticileri, hastaneler ve yerel sağlık departmanları ile sürekli iletişim, verimli ve etkili salgın kontrolü için gereklidir. Bu bireyler ve gruplar arasındaki bilgi akışı şüpheli boğmaca vakalarının sürekli olarak tespit edilmesini kolaylaştıracak ve bu bireylere doğrulayıcı laboratuvar testleri önerilebilecektir. Buna ek olarak toplumdaki üyelere yönelik hastalığın riski hakkında farkındalığı artırmak için eğitim (sosyal medya, radyo, TV ve yazılı medya aracılığıyla) yaygınlaştırılabilir.

KAYNAKLAR

- Mukundan D, Ecevit Z, Patel M, Mars CF, Gilsdorf JR. Pharyngeal Colonization Dynamics of *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus haemolyticus* in Healthy Adult Carriers. *J Clin Microbiol*. 2008 Apr;46(4):1575. doi: 10.1128/JCM.00124-08. Erratum for: *J Clin Microbiol*. 45:3207. PMID: PMC2292902.
- Macias, A. E., McElhaney, J. E., Chaves, S. S., Nealon, J., Nunes, M. C., Samson, S. I., ... & Yu, H. (2021). The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine*. 2021 Mar 15;39 Suppl 1:A6-A14. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.048. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33041103; PMID: PMC7545338
- Church DL, Cerutti L, Gürtler A, Griener T, Zelazny A, Emler S. Performance and Application of 16S rRNA Gene Cycle Sequencing for Routine Identification of Bacteria in the Clinical Microbiology Laboratory. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Sep 9;33(4):e00053-19. doi: 10.1128/CMR.00053-19. PMID: 32907806; PMID: PMC7484979.
- Cooling L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):801-70. doi: 10.1128/CMR.00109-14. PMID: 26085552; PMID: PMC4475644.
- Zararet H, Hurt AC, Clinch B, Barr I, Lee N. Burden of influenza B virus infection and considerations for clinical management. *Antiviral Res*. 2021 Jan;185:104970. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104970. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33159999
- Lewis DA. Epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of *Haemophilus ducreyi* - a disappearing pathogen? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014 Jun;12(6):687-96. doi: 10.1586/14787210.2014.892414. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24597521..
- Wen S, Feng D, Chen D, Yang L, Xu Z. Molecular epidemiology and evolution of *Haemophilus influenzae*. *Infect Genet Evol*. 2020 Jun;80:104205. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104205. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31981610.
- Musher DM. *Haemophilus Species*. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8458/>
- Khattak ZE, Anjum F. *Haemophilus influenzae* Infection. [Updated 2023 Apr 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562176/>
- Keller MA, Stiehm ER. 2000. Passive Immunity in Prevention and Treatment of Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev* 13: <https://doi.org/10.1128/cmr.13.4.602>
- Slack MPE, Cripps AW, Grimwood K, Mackenzie GA, Ulanova M. Invasive *Haemophilus influenzae* Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use. *Clin Microbiol Rev*. 2021 Jun 16;34(3):e0002821. doi: 10.1128/CMR.00028-21. Epub 2021 Jun 2. PMID: 34076491; PMID: PMC8262803.
- Rivera I, Linz B, Harvill ET. Evolution and Conservation of *Bordetella* Intracellular Survival in Eukaryotic Host Cells. *Front Microbiol*. 2020 Oct 15;11:557819. doi: 10.3389/fmicb.2020.557819. PMID: 33178148; PMID: PMC7593398.
- Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt H-J. 2016. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 29:449-486. doi:10.1128/CMR.00083-15.
- Karlin S, Weinstock GM, Brendel V. 1995. Bacterial classifications derived from recA protein sequence comparisons. *J Bacteriol* 177: <https://doi.org/10.1128/jb.177.23.6881-6893.1995>
- Belcher T, Dubois V, Rivera-Millot A, Loch C, Jacob-Dubuisson E. Pathogenicity and virulence of *Bordetella pertussis* and its adaptation to its strictly human host. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):2608-2632. doi: 10.1080/21505594.2021.1980987. PMID: 34590541; PMID: PMC8489951..
- Blanc P, Liu Y, Reveneau N, Cavell B, Gorringe A, Renaud-Mongénie G.

- The role of bactericidal and opsonic activity in immunity against *Bordetella pertussis*. *Expert Rev Vaccines*. 2022 Dec;21(12):1727-1738. doi: 10.1080/14760584.2022.2137145. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36369768.
17. Miguelena Chamorro B, De Luca K, Swaminathan G, Longet S, Mundt E, Paul S. *Bordetella bronchiseptica* and *Bordetella pertussis*: Similarities and Differences in Infection, Immuno-Modulation, and Vaccine Considerations. *Clin Microbiol Rev*. 2023 Sep 21;36(3):e0016422. doi: 10.1128/cmr.00164-22. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37306571; PMCID: PMC10512794.
18. van der Zee ASchellekens JFP, Mooi FR2015.Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin Microbiol Rev* 28:https://doi.org/10.1128/cmr.00031-15

BÖLÜM 17

LEGIONELLA

Mert Emre ÖLMEZ¹
Tuba DAL²

GİRİŞ

1976 yılında lejyonerler arasında çok sayıda ölümlerle sonuçlanan şiddetli bir zatürre salgını toplumun dikkatini çekmiştir. Kapsamlı bir araştırma sürecinin ardından, daha önce tanımlanmamış bir gram-negatif zorunlu aerob basil izole edilmiştir (1-3).

Daha sonraki çalışmalar, *Legionella pneumophila* olarak adlandırılan bir organizmanın çok sayıda salgından ve sporadik enfeksiyondan sorumlu etiyolojik ajan olduğunu tespit etmiştir. Bu organizma, geleneksel boyalarla zayıf boyama özellikleri ve yaygın laboratuvar ortamlarında üreyememesi nedeniyle daha önce tanınmıyordu. *Legionellaceae* familyasının en önemli üyesi, 61 tür ve üç alttür içeren *Legionella*'dır. Bu türlerin yaklaşık yarısı insan hastalıklarına neden olan etkenler olarak tanımlanmış, geri kalanı ise çevresel kaynaklardan izole edilmiştir (2).

GENEL BİLGİLER

L. pneumophila tüm enfeksiyonların %90'ından sorumlu olup, serotip 1 ve 6 en sık izole edilen suşları temsil etmektedir(6).

Legionella cinsinin üyeleri, 0,3 ila 0,9 µm uzunluğunda ve 2 µm genişliğinde ince, pleomorfik, gram-negatif çubuk benzeri bir morfoloji ile karakterize edilir. Organizmalar dokuda gözlemlendiğinde

karakteristik olarak kısa kokobasiller olarak ortaya çıkar, ancak yapay ortamda önemli ölçüde pleomorfizm (20 µm uzunluğa kadar) sergiler. *Legionellaceae* klinik örneklerin boyanmasında tipik olarak kullanılan yaygın reaktiflere tabi tutulduğunda pozitif sonuç vermemesi dikkat çekicidir. Ancak, Dieterle gümüş boyası ile boyanmış dokularda başarılı bir şekilde görüntülenebilirler (2-3).



RESİM 1. 8000X büyütmede *L. pneumophila* (<https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=11152>)

Bu bakteriler L-sistein ile desteklenmiş besiyerlerine ihtiyaç duyarlar ve büyüme demir ile artar. Bakteriler, konak hücrelerinden veya in vitro ortamdan

¹ Araş. Gör. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji mertemreolmez@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-2377-4185

² Prof.Dr., Prof. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. tuba_dal@yahoo.com, ORCID iD : 0000-0001-7045-1462

sorumluluğundadır. Biyokimyasal testler türleri ayırt etmek için yararlı olsa da, kesin tür tanımlaması yalnızca türe özgü gen hedeflerinin sıralanması veya kütle spektrometresi kullanılarak protein profillerinin değerlendirilmesi yoluyla elde edilebilir(1-2).

TEDAVİ VE ÖNLEME

Legionella ile in vitro duyarlılık testleri, organizmaların bu tür testler için tipik olarak kullanılan besiyerlerinde zayıf büyümesi nedeniyle yapılmamaktadır. Ayrıca, in vitro olarak aktif görünen bazı antibiyotiklerin enfeksiyonların tedavisinde etkisiz olduğu gösterilmiştir. Potansiyel bir açıklama, bu antibiyotiklerin *Legionellae*'nin içinde yaşadığı ve çoğaldığı makrofajlara nüfuz edememesidir. Klinik deneyimlerin gözden geçirilmesi, *Legionella* enfeksiyonlarının tedavisi için en uygun antibiyotiklerin makrolidler veya florokinolonlar olduğunu göstermektedir. β -laktam antibiyotikler, izolatların çoğu tarafından β -laktamaz üretilmesi nedeniyle etkisizdir ve bu da makrofajlara nüfuz etme yeteneklerini engeller. Pontiac ateşi için spesifik tedavi, kendi kendini sınırlayan bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu için tipik olarak endike değildir(1-5).

Lejyonellozun önlenmesi, organizmanın çevresel kaynağının tanımlanmasını ve mikrobiyal yükün

azaltılmasını gerektirir. Su kaynağının hiperklorinasyonu ve yüksek su sıcaklıklarının korunmasının pratikte orta derecede başarılı olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, *Legionella* organizmalarının bir su kaynağından yok edilmesi genellikle zordur veya mümkün değildir. Organizmanın hastalığa neden olma potansiyelinin düşük olduğu göz önüne alındığında, su kaynağındaki organizma sayısını azaltmak genellikle yeterli bir kontrol önlemidir(2-3).

Yüksek hastalık riski taşıyan hastaları olan hastanelerin su kaynaklarını *Legionella* varlığı ve hastane nüfusunu hastalık açısından düzenli olarak izlemeleri önerilir. Suyun hiperklorinasyonu veya aşırı ısıtılmasının hastalığı ortadan kaldırmaması durumunda (su kaynağındaki organizmaların tamamen ortadan kaldırılması mümkün değildir), su kaynağının sürekli bakır-gümüş iyonizasyonu gerekli olabilir(2).

SONUÇ

Legionella türleri genellikle ortak alanlarda görülür ve sonuçları ağır olabilecek hastalıklara neden olabilir. Bu sebeple özellikle ortak alanlarda kullanılan klima filtreleri, duş başlıkları gibi kaynak yerlerin temizliğinin ve kontrollerinin dikkatli bir şekilde yapılması halk sağlığı açısından çok önemlidir.

KAYNAKLAR

- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 9th ed. Elsevier; 2020.
- Levinson W. Review of Medical Microbiology and Immunology. 17th ed. McGraw Hill; 2022.
- Tille P. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 14th ed. Elsevier; 2017.
- Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, Stagg HR, Zhang N, Kumar K, et al. Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. Lancet Infect Dis. 2014;14(10):1011-21.
- Fields, B. S., Benson, R. F., & Besser, R. E. (2002). "Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation." *Clinical Microbiology Reviews*, 15(3), 506-526.
- Newton, H. J., Ang, D. K. Y., van Driel, I. R., & Hartland, E. L. (2010). "Molecular pathogenesis of infections caused by *Legionella pneumophila*." *Clinical Microbiology Reviews*, 23(2), 274-298.

BÖLÜM 18

BARTONELLA

Mert Emre ÖLMEZ¹
Tuba DAL²

GİRİŞ

Bartonella cinsi, son yıllarda keşfedilen ve çeşitli insan enfeksiyonlarına neden olan önemli patojenlerden biridir. Bu bakteri, vektörlerle bulaşan ve geniş bir konak yelpazesine sahip olması nedeniyle dikkat çekmektedir. Hem zoonotik hem de insan sağlığını tehdit eden bu mikroorganizmalar, klinik pratikte tanı ve tedavi zorluklarına yol açmaktadır. Bu bölüm, *Bartonella* cinsinin çeşitli türlerine ve bunların patogenezi, klinik bulguları ve laboratuvar teşhis yöntemlerine derinlemesine bir bakış sunmayı amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

Bartonella gram-negatif, kokobasil morfolojisi ile karakterize edilir ve kültürde üretilebilmeleri için uzun inkübasyon süreleri (2 ila 6 hafta) gerektirir. 35 türden oluşur ve bu türlerin en önemlileri *Bartonella bacilliformis*, *Bartonella henselae* ve *Bartonella quintana*'dır(1-2).

Bartonella cinsinin üyeleri çeşitli hayvan rezervuarlarında bulunur ve tipik olarak hastalık kanıtı olmaksızın mevcuttur. *Bartonella* türlerinin çoğu kolonize hayvanlardan insanlara ya doğrudan temas yoluyla ya da dolaylı olarak vektörler aracılığıyla bulaşır. En yaygın vektörler arasında *B. bacilliformis* için kum sinekleri, *B. quintana* için bitler ve *B. henselae*

için pireler yer almaktadır. *Bartonella* enfeksiyonlarının çoğu tekrarlayan ateş ve/veya anjiyoproliferatif lezyonlar (kan dolu kistler) ile karakterizedir (3).

BARTONELLA BACILLIFORMİS

Bartonella bacilliformis, ateş ve şiddetli anemiden(O-roya ateşi) oluşan akut bir hemolitik bakteriyemi olan ve ardından kronik vazoproliferatif nodüllerin (veruga peruana, "Peru sığılı") geliştiği Carrión hastalığından sorumludur. Hastalık, kum sineği vektörü Phlebotomus'un endemik bölgesini temsil eden Peru, Ekvador ve Kolombiya'nın And dağları bölgeleriyle sınırlıdır (1-2).

Enfekte bir tatarcık sineğinin ısırmasını takiben, bakteriler kan dolaşımına erişir, çoğalır ve eritrositleri ve endotel hücrelerini istila eder. Bu süreç enfekte hücrelerin kırılabilirliğini artırır ve retikuloendotelial sistem tarafından temizlenmelerini kolaylaştırır, bu da sonuçta akut anemiye neden olur. Ayrıca sıklıkla miyalji, artralji ve baş ağrısı görülür. Hastalığın bu aşaması humoral bağışıklığın gelişmesiyle son bulur (4).

Carrión hastalığının kronik fazında, 1 ila 2 cm arasında değişen, genellikle kanla dolu (anjiyoproliferatif) kutanöz nodüller 1-2 ay içinde ortaya çıkar ve

¹ Araş. Gör. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji mertemreolmez@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-2377-4185

² Prof. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. tuba_dal@yahoo.com, ORCID iD : 0000-0001-7045-1462

Kedi tırmığı hastalığı için antibiyotik tedavisinin etkinliği henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır. Bununla birlikte, azitromisin kullanımı şu anda potansiyel bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Diğer *B. henselae* enfeksiyonlarının tedavisinde oral eritromisin, doksisiklin veya azitromisin kullanılmaktadır. İn vitro çalışmalar penisilinaza dirençli penisilinlerin, birinci nesil sefalosporinlerin ve klindamisin *Bartonella*'ya karşı etkin olmadığını göstermiştir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda *Bartonella* enfeksiyonlarının prevalansı, *Mycobacterium avium* enfeksiyonlarının önlenmesi için azitromisin veya klaritromisin rutin olarak uygulanması nedeniyle son yıllarda azalmıştır(1).

SONUÇ

Bartonella cinsi bakteriler, hem klinik hem de laboratuvar teşhisinde karmaşık zorluklar sunmaya devam etmektedir. Bu bölüm boyunca, *Bartonella*'nın çeşitli türleri ve bunların neden olduğu enfeksiyonlar ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu mikroorganizmanın neden olduğu enfeksiyonların sıklığının artması, erken tanı ve uygun tedavi stratejilerinin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır. Gelecekte yapılacak çalışmalar, *Bartonella*'nın daha iyi anlaşılmasına ve klinik yönetiminin iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical Microbiology. 9th ed. Elsevier; 2020.
2. Levinson W. Review of Medical Microbiology and Immunology. 17th ed. McGraw Hill; 2022.
3. Tille P. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 14th ed. Elsevier; 2017.
4. Anderson BE, Neuman MA. Bartonella spp. as emerging human pathogens. Clin Microbiol Rev. 1997;10(2):203-19.
5. Spach DH, Koehler JE. Bartonella-associated infections. Infect Dis Clin. 1998;12(1):137-55.

BÖLÜM 19

PASTEURELLA VE FRANCISELLA

Neslihan KÜLAHLIOĞLU¹

GİRİŞ

Pasteurella ve Francisella cinsleri, tıbbi mikrobiyoloji alanında önemli patojenleri içeren gram-negatif bakterilerdir. Her iki cins de zoonoza neden olur ve halk sağlığı açısından önemlidirler. Bu mikroorganizmalar, gerek laboratuvar tanı süreçleri gerekse tedavi yaklaşımları açısından özel dikkat gerektiren patojenler arasında yer almaktadır.

Pasteurella cinsi içinde en sık karşılaşılan tür olan *P. multocida*, özellikle kedi ve köpek ısırıklarından sonra gelişen enfeksiyonların önemli bir etkenidir. Francisella cinsinin en önemli üyesi olan *F. tularensis* ise, tularemi hastalığının etkeni olarak bilinmekte ve biyoterörizm ajanları listesinde yer almaktadır (1-4).

PASTEURELLA

Morfolojik Özellikleri ve Kültür

Pasteurella cinsi bakteriler, mikroskopik olarak 0,3-1,0 µm büyüklüğünde, hareketsiz, sporsuz ve gram-negatif kokobasil morfolojisinde görülürler (1). Özellikle taze kültürlerden hazırlanan preparatlarda bipolar boyanma özelliği gösterirler. Bu bipolar boyanma özelliği, özellikle Wright, Giemsa veya metilen mavisi boyaları ile belirgin hale gelir (Şekil 1). Bakteriler pleomorfik özellik gösterebilir ve çevresel koşullara bağlı olarak morfolojik varyasyonlar sergileyebilirler (2,3).

Pasteurella türleri fakültatif anaerop özellik gösterirler. Optimal üremeleri için %5 CO₂'li ortam ve 37°C sıcaklık gereklidir. Besiyeri tercihi olarak zenginleştirilmiş ortamları tercih ederler. Kanlı agarda 24 saatlik inkübasyon sonrasında 1-2 mm çapında, düzgün kenarlı, nemli ve genellikle hemoliz yapmayan koloniler oluştururlar. Mac Conkey agar gibi seçici-ayırt edici besiyerlerinde üreme göstermemeleri, laboratuvar tanısında önemli bir ayırt edici özelliktir. Pasteurella türleri özellikle kanlı agar ve serum agar gibi zenginleştirilmiş besiyerlerinde ürerler (Şekil 2). Besiyerine sistein eklenmesi büyümeyi belirgin şekilde stimüle eder. Metabolik olarak oldukça aktif olan bu bakteriler, glikoz, mannoz, levüloz ve gliserol gibi çeşitli karbonhidratları fermente edebilme yeteneğine sahiptirler. *P. multocida* suşları arasında gliserol, laktoz, sorbitol, trehaloz ve ksiloz fermantasyonu açısından farklılıklar gözlenebilir. *P. multocida* suşları kanlı agarda genellikle iridesan görünümlü, mavi renkli ve mukoid karakterde koloniler oluştururlar. Bu koloniler dairesel formda ve sulu kıvamdadır. *P. piscicida* türleri ise S-tipi koloniler oluşturur ve diğer türlerden farklı olarak 37°C'de üreme göstermezler. *Pasteurella piscicida* optimum üreme sıcaklığı 20-30°C arasındadır ve %0,5-4 tuz konsantrasyonunda üreyebilme yeteneğine sahiptirler (4-11).

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Savunma Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi KBRN Savunma AD., ORCID iD: 0000-0002-2579-1932

KAYNAKLAR

- Wilson BA, Ho M. Pasteurella multocida: from Zoonosis to Cellular Microbiology. *Clinical Microbiology Reviews*. 2022;26(3):631-655. doi:10.1128/CMR.00024-13
- Sjöstedt A. Tularemia: History, Epidemiology, Pathogen Physiology, and Clinical Manifestations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2020;1105:1-29.
- Köhler W. The present state of species within the genera Streptococcus and Enterococcus. *International Journal of Medical Microbiology*. 2021;297(3):133-150.
- Ellis J, Oyston PCF, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clinical Microbiology Reviews*. 2022;15(4):631-646.
- Harper M, Boyce JD, Adler B. Pasteurella multocida pathogenesis: 125 years after Pasteur. *FEMS Microbiology Letters*. 2021;265:1-10.
- Christenson B. Clinical Aspects on Infections with Pasteurella multocida. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2021;19:1-7.
- Nørskov-Lauritsen N, Kilian M. Reclassification of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Pasteurella species. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2021;56:2135-2146.
- Chen HY, Sodhi M, Murray SR. Clinical Features of Pasteurella multocida Infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021;15:235-239.
- Maurin M, Gyuranecz M. Tularemia: Clinical Aspects in Europe. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*. 2021;16(1):1-12.
- Weber DJ, Hansen AR. Infections associated with animal bites. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2021;25(4):755-770.
- Petersen JM, Schriefer ME. Tularemia: emergence/re-emergence. *Veterinary Research*. 2021;42:7-12.
- Xu, T., Zheng, Y., Liu, B., Kou, M., Jiang, Q., Liu, J., Kang, H., Yang, M., Guo, D., & Qu, L. (2023). Pmorf0222, a Virulence Factor in Pasteurella multocida, Activates Nuclear Factor Kappa B and Mitogen-Activated Protein Kinase via Toll-Like Receptor 1/2. *Infection and immunity*, 91(1), e0019322. https://doi.org/10.1128/iai.00193-22
- Chatelier, E., Mahieu, R., Hamel, J. F., Chenouard, R., Lozac'h, P., Sallé, A., Kouatchet, A., Martin, L., Lavigne, C., Pailhoriès, H., & Urbanski, G. (2020). Pasteurella bacteraemia: Impact of comorbidities on outcome, based on a case series and literature review. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 92, 89–96. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.003
- Porter, Randall S., Hay, Christine M., Pasteurella Endocarditis: A Case Report and Statistical Analysis of the Literature, *Case Reports in Infectious Diseases*, 2020, 8890211, 10 pages, 2020.
- Benga, L., Sager, M., & Christensen, H. (2018). From the [Pasteurella] pneumotropica complex to Rodentibacter spp.: an update on [Pasteurella] pneumotropica. *Veterinary microbiology*, 217, 121-134. https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.03.011.
- Qiu, R., Wei, H., Hu, B., Chen, M., Song, Y., Xu, W., Fan, Z., & Wang, F. (2022). Experimental pathogenicity and comparative genome analysis of high- and low-virulence strains of rabbit-origin Pasteurella multocida. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 90-91, 101889. https://doi.org/10.2139/ssrn.4139002.
- Hurtado, R., Maturrano, L., Azevedo, V., & Aburjaile, F. (2020). Pathogenesis insights for understanding Pasteurella multocida adaptation. *International journal of medical microbiology : IJMM*, 151417. https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2020.151417.
- Újvári, B., Makrai, L., & Magyar, T. (2019). Virulence gene profiling and ompA sequence analysis of Pasteurella multocida and their correlation with host species. *Veterinary microbiology*, 233, 190-195 https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.05.005.
- Wilson, B., & Ho, M. (2013). Pasteurella multocida: from Zoonosis to Cellular Microbiology. *Clinical Microbiology Reviews*, 26, 631 - 655. https://doi.org/10.1128/CMR.00024-13.
- Alifragki, A., Kontogianni, A., Protopapa, I., Baliou, S., & Ioannou, P. (2022). Infective Endocarditis by Pasteurella Species: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 11. https://doi.org/10.3390/jcm11175037.
- Barut S, Çetin İ. A Tularemia outbreak in an extended family in Tokat Province, Turkey. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;13:745-748.
- Brook I. Management of human and animal bite wound infection. *Primary Care*. 2021;30:25-39.
- Mahony, M., Menouhos, D., Hennessey, J., & Baird, R. (2023). Spectrum of human Pasteurella species infections in tropical Australia. *PLOS ONE*, 18. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281164.
- Alifragki, A., Kontogianni, A., Protopapa, I., Baliou, S., & Ioannou, P. (2022). Infective Endocarditis by Pasteurella Species: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 11. https://doi.org/10.3390/jcm11175037.
- Chatelier, E., Mahieu, R., Hamel, J., Chenouard, R., Lozac'h, P., Sallé, A., Kouatchet, A., Martin, L., Lavigne, C., Pailhoriès, H., & Urbanski, G. (2020). Pasteurella bacteraemia: impact of comorbidities on outcome, based on a case series and literature review. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 92, 89–96. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.003
- Porter, R., & Hay, C. (2020). Pasteurella Endocarditis: A Case Report and Statistical Analysis of the Literature. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2020. https://doi.org/10.1155/2020/8890211.
- Guion, T., & Sculco, T. (1992). Pasteurella multocida infection in total knee arthroplasty. Case report and literature review. *The Journal of arthroplasty*, 7, 2, 157-60. https://doi.org/10.1016/0883-5403(92)90009-F.
- Hurtado, R., Maturrano, L., Azevedo, V., & Aburjaile, F. (2020). Pathogenesis insights for understanding Pasteurella multocida adaptation. *International journal of medical microbiology : IJMM*, 151417. https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2020.151417.
- Holst, E., Roloff, J., Larsson, L., & Nielsen, J. (1992). Characterization and distribution of Pasteurella species recovered from infected humans. *Journal of Clinical Microbiology*, 30, 2984 - 2987. https://doi.org/10.1128/jcm.30.11.2984-2987.1992.
- McLendon, M., Apicella, M., & Allen, L. (2006). Francisella tularensis: taxonomy, genetics, and Immunopathogenesis of a potential agent of biowarfare. *Annual review of microbiology*, 60, 167-85. https://doi.org/10.1146/ANNUREV.MICRO.60.080805.142126.
- Bachert, B., & Bozue, J. (2023). Peptidoglycan enzymes of Francisella: Roles in cell morphology and pathogenesis, and potential as therapeutic targets. *Frontiers in Microbiology*, https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1099312.
- Zellner, B., Mengin-Lecreux, D., Tully, B., Gunning, W., Booth, R., & Huntley, J. (2020). A Francisella tularensis L,D-carboxypeptidase plays important roles in cell morphology, envelope integrity, and virulence. *bioRxiv*. https://doi.org/10.1101/817593.
- Gann, P., Rozak, D., Nikolich, M., Bowden, R., Lindler, L., Wolcott, M., & Lathigra, R. (2010). A novel brain heart infusion broth supports the study of common Francisella tularensis serotypes. *Journal of microbiological methods*, 80 2, 164-71. https://doi.org/10.1016/j.mimet.2009.12.005.
- Ottem, K., Nylund, A., Karlsbakk, E., Friis-Møller, A., & Krossøy, B. (2007). Characterization of Francisella sp., GM2212, the first Francisella isolate from marine fish, Atlantic cod (Gadus morhua). *Archives of Microbiology*, 187, 343-350. https://doi.org/10.1007/s00203-006-0198-1.
- Raynaud, C., Meibom, K., Lety, M.,

- Dubail, I., Candela, T., Frapy, E., & Charbit, A. (2006). Role of the wbt Locus of *Francisella tularensis* in Lipopolysaccharide O-Antigen Biogenesis and Pathogenicity. *Infection and Immunity*, 75, 536 - 541. <https://doi.org/10.1128/IAI.01429-06>.
37. Raynaud, C., Meibom, K., Lety, M., Dubail, I., Candela, T., Frapy, E., & Charbit, A. (2006). Role of the wbt Locus of *Francisella tularensis* in Lipopolysaccharide O-Antigen Biogenesis and Pathogenicity. *Infection and Immunity*, 75, 536 - 541. <https://doi.org/10.1128/IAI.01429-06>.
38. Ramsey, K., Ledvina, H., Tresko, T., Wandzilak, J., Tower, C., Tallo, T., Schramm, C., Peterson, S., Skerrett, S., Mougous, J., & Dove, S. (2020). Th-Seq reveals hidden complexity in the utilization of host-derived glutathione in *Francisella tularensis*. *PLoS Pathogens*, 16. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008566>.
39. Ziveri, J., Barel, M., & Charbit, A. (2017). Importance of Metabolic Adaptations in *Francisella* Pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00096>.
40. Wang, Y., Ledvina, H., Tower, C., Kambarev, S., Liu, E., Charity, J., Kreuk, L., Chen, Q., Gallagher, L., Radey, M., Rerolle, G., Li, Y., Penewit, K., Turkarslan, S., Skerrett, S., Salipante, S., Baliga, N., Woodward, J., Dove, S., Peterson, S., Celli, J., & Mougous, J. (2023). Discovery of a unique pathway for glutathione utilization in *Francisella*. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2023.02.02.526638>.
41. Becker, S., Lochau, P., Jacob, D., Heuner, K., & Grunow, R. (2016). Successful re-evaluation of broth medium T for growth of *Francisella tularensis* ssp. and other highly pathogenic bacteria. *Journal of microbiological methods*, 121, 5-7. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2015.11.018>.
42. Gann, P., Rozak, D., Nikolich, M., Bowden, R., Lindler, L., Wolcott, M., & Lathigra, R. (2010). A novel brain heart infusion broth supports the study of common *Francisella tularensis* serotypes. *Journal of microbiological methods*, 80 2, 164-71. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2009.12.005>.
43. Morris, B., Buse, H., Adcock, N., & Rice, E. (2017). A novel broth medium for enhanced growth of *Francisella tularensis*. *Letters in Applied Microbiology*, 64. <https://doi.org/10.1111/lam.12725>.
44. Petersen, J., Schriefer, M., Gage, K., Montenieri, J., Carter, L., Stanley, M., & Chu, M. (2004). Methods for Enhanced Culture Recovery of *Francisella tularensis*. *Applied and Environmental Microbiology*, 70, 3733 - 3735. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.6.3733-3735.2004>.
45. Mekonnen, E., Kebede, A., Tafesse, T., & Tafesse, M. (2019). Investigation of carbon substrate utilization patterns of three ureolytic bacteria. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101429>.
46. Lundström, J., Andersson, A., Bäckman, S., Schäfer, M., Forsman, M., & Thelaus, J. (2011). Transstadial Transmission of *Francisella tularensis* holarctica in Mosquitoes, Sweden. *Emerging Infectious Diseases*, 17, 794 - 799. <https://doi.org/10.3201/eid1705.100426>.
47. Molins, C., Delorey, M., Yockey, B., Young, J., Sheldon, S., Reese, S., Schriefer, M., & Petersen, J. (2010). Virulence Differences Among *Francisella tularensis* Subsp. *tularensis* Clades in Mice. *PLoS ONE*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010205>.
48. Petrosino, J., Xiang, Q., Karpathy, S., Jiang, H., Yerrapragada, S., Liu, Y., Gioia, J., Hemphill, L., González, A., Raghavan, T., Uzman, A., Fox, G., Highlander, S., Reichard, M., Morton, R., Clinkenbeard, K., & Weinstock, G. (2006). Chromosome Rearrangement and Diversification of *Francisella tularensis* Revealed by the Type B (OSU18) Genome Sequence. *Journal of Bacteriology*, 188, 6977 - 6985. <https://doi.org/10.1128/JB.00506-06>.
49. Byström, M., Böcher, S., Magnusson, A., Prag, J., & Johansson, A. (2005). Tularemia in Denmark: Identification of a *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* Strain by Real-Time PCR and High-Resolution Typing by Multiple-Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis. *Journal of Clinical Microbiology*, 43, 5355 - 5358. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.10.5355-5358.2005>.
50. Kugeler, K., Mead, P., Janusz, A., Staples, J., Kubota, K., Chalcraft, L., & Petersen, J. (2009). Molecular Epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48 7, 863-70. <https://doi.org/10.1086/597261>.
51. Barker, J., Chong, A., Wehrly, T., Yu, J., Rodriguez, S., Liu, J., Celli, J., Arulanandam, B., & Klose, K. (2009). The *Francisella tularensis* pathogenicity island encodes a secretion system that is required for phagosome escape and virulence. *Molecular Microbiology*, 74. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2009.06947.x>.
52. Bröms, J., Meyer, L., Lavander, M., Larsson, P., & Sjöstedt, A. (2012). DotU and VgrG, Core Components of Type VI Secretion Systems, Are Essential for *Francisella* LVS Pathogenicity. *PLoS ONE*, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034639>.
53. (1992). Retrospective analysis of platelet serology investigations performed in 1990 by twenty laboratories belonging to the "Cooperative Group for the Study of Platelet Immunology". *Haematologica*, 77 1, 35-9.
54. Michael, G., Bossé, J., & Schwarz, S. (2018). Antimicrobial Resistance in Pasteurellaceae of Veterinary Origin. *Microbiology spectrum*, 6 3. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0022-2017>.
55. Ziveri, J., Barel, M., & Charbit, A. (2017). Importance of Metabolic Adaptations in *Francisella* Pathogenesis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00096>.
56. Nguyen, J., Gilley, R., Zogaj, X., Rodriguez, S., & Klose, K. (2014). Lipidation of the FPI protein IgIe contributes to *Francisella tularensis* ssp. *novicida* intramacrophage replication and virulence. *Pathogens and disease*, 72 1, 10-8. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12167>.
57. Bröms, J., Sjöstedt, A., & Lavander, M. (2010). The Role of the *Francisella tularensis* Pathogenicity Island in Type VI Secretion, Intracellular Survival, and Modulation of Host Cell Signaling. *Frontiers in Microbiology*, 1. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00136>.
58. Degner, N., Galvan-Castillo, R., Alexander, J., Arun, A., De Vries, C., MacIntyre, A., Perkins, B., Ahmed, A., & Smollin, M. (2021). 1030. Chasing the Long Tail of Infectious Diseases: Detecting *Capnocytophaga canimorsus* and *Pasteurella multocida* Infections with A Plasma-based Microbial Cell-Free DNA Next Generation Sequencing Test. *Open Forum Infectious Diseases*, 8, 605 - 606. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.1224>.
59. Dole, V., Banu, L., Fister, R., Nicklas, W., & Henderson, K. (2010). Assessment of *rpoB* and 16S rRNA genes as targets for PCR-based identification of *Pasteurella pneumotropica*. *Comparative medicine*, 60 6, 427-35.
60. Owen, C., Buker, E., Jellison, W., Lackman, D., & Bell, J. (1964). COMPARATIVE STUDIES OF FRANCISELLA TULARENSIS AND FRANCISELLA NOVICIDA. *Journal of Bacteriology*, 87, 676 - 683. <https://doi.org/10.1128/jb.87.3.676-683.1964>.
61. Carter, G. (1990). *Pasteurella* and *Francisella*. 129-142. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-161775-2.50015-3>.
62. Alifragki, A., Kontogianni, A., Protopapa, I., Baliou, S., & Ioannou, P. (2022). Infective Endocarditis by *Pasteurella* Species: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*, 11. <https://doi.org/10.3390/jcm11175037>.
63. Malik, S., Paul, V., Damodaran, T., Prabhakar, D., Khan, A., & Ahmad, S. (2021). 648. Rapid, Non-invasive Detection of Cryptic Tularemia Using a Plasma-Based Microbial Cell-Free DNA Next-Generation Sequencing Test. *Open Forum Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab466.845>.

BÖLÜM 20

BRUCELLA

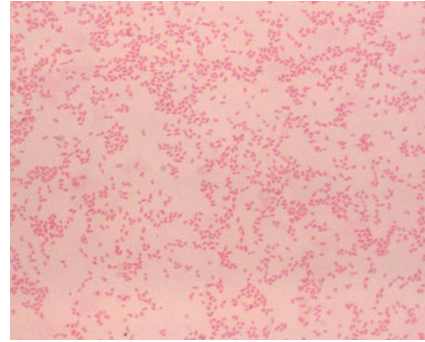
Ayşe Semra GÜRESER¹
Mehmet DAL²

GİRİŞ

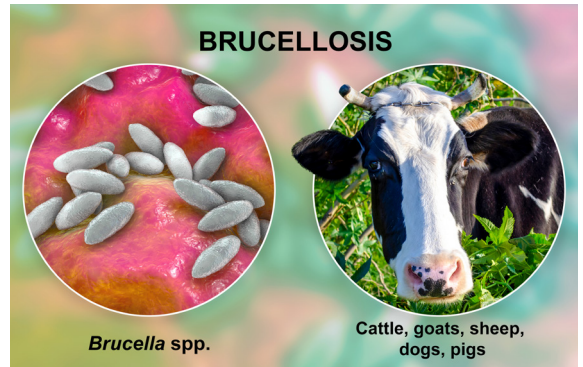
Brucella küçük (0,6-1,5 µm x 0,5-0,7 µm boyutlarında) hareketsiz, kapsülsüz ve sporsuz hücre içi Gram-negatif (geleneksel gram boyama ile zayıf boyanan) bir kokobasildir. (Şekil 1) (1).

Bruselloz, koyun, keçi, sığır, köpek ve domuz gibi hayvanlardan insanlara bulaşan, dünya çapında en sık karşılaşılan zoonotik hastalıktır (1). Bilinen en eski hastalıklardan biridir. Hastalık tarih boyunca Akdeniz, Malta veya Kırım ateşi gibi birçok farklı isimle adlandırılmıştır. 1913'ten sonra ondulan (dalgalı) ateş, 1940'tan sonra ise "bruselloz" adı verilmiştir (1). Ülkemizde halk arasında "peynir hastalığı", "mal hastalığı" ve "koyun hastalığı" olarak da bilinmektedir (2).

Hastalık sterilize edilmemiş süt ve süt ürünleri (çiğ süt ile yapılan taze peynir vb.) ve az pişmiş et gibi gıdalar ile veya veteriner ve hayvancılık yapanlarda meslek hastalığı olarak enfekte hayvansal ürünler ile temas (mukoza veya hasarlı cilt dokusundan) ile ve enfekte aerosollerin inhalasyonu ile bulaşmaktadır (Şekil 2) (3). Yenidoğan enfeksiyonlarına ek olarak, kan ve kemik iliği nakli ve cinsel ilişki yoluyla nadir bulaşma vakaları da bildirilmiştir (4)



ŞEKİL 1. Gram negatif kokobasil görünümünde *Brucella* bakterileri



ŞEKİL 2. *Brucella* bulaş yolları 1967147149

¹ Doç.Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, semrakalay@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6455-593

² Araş.Gör.Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, mehmetdal3@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0003-4624-1088

KAYNAKLAR

1. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015.
2. Yumuk Z, O'Callaghan D. Brucellosis in Turkey-an overview. *International Society for Infectious Diseases*. 2012; 16(4): e228-e235. doi:10.1016/j.ijid.2011.12.011
3. Lai S, Chen Q, Li Z. Human Brucellosis: An Ongoing Global Health Challenge. *China CDC Wkly*. 2021;3(6):120-123. doi:10.46234/ccdcw2021.031
4. Tille PM. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2022.
5. Singh K. Laboratory-acquired infections. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(1):142-147. doi:10.1086/599104.
6. Tian D, Zheng T. Comparison and analysis of biological agent category lists based on biosafety and biodefense. *PLoS One*. 2014;9(6):e101163. doi:10.1371/journal.pone.0101163
7. Olsen SC, Palmer MV. Advancement of knowledge of *Brucella* over the past 50 years. *Veterinary Pathology*. 2014;51(6):1076-1089. doi:10.1177/0300985814540545.
8. Qureshi KA, Parvez A, Fahmy NA et al. Brucellosis: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment-a comprehensive review. *Annals of Medicine*. 2023;55(2):2295398. doi:10.1080/07853890.2023.2295398
9. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. Edinburg London New York Osford Philadelphia St. Louis Sydney: Elsevier; 2021.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Brucellosis. In: *ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022*. Stockholm: ECDC; 2024.
11. Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2019;33(1): e00073-19. doi:10.1128/CMR.00073-19
12. Procop GW, Church DL, Hall GS et al. *Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology*. Philadelphia Baltimore New York London Buenos Aires Hong Kong Sydney Tokyo: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
13. Solís García del Pozo J, Solera J. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials in the treatment of human brucellosis. *PLoS One*. 2012;7(2):e32090. doi:10.1371/journal.pone.0032090 .
14. Maves RC, Castillo R, Guillen A, et al. Antimicrobial susceptibility of *Brucella melitensis* isolates in Peru. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(3):1279-1281. doi:10.1128/AAC.00979-10.
15. Wareth G, Dadar M, Ali H, et al. The perspective of antibiotic therapeutic challenges of brucellosis in the Middle East and North African countries: Current situation and therapeutic management. *Transboundary and Emerging Diseases*. 2022;69(5):e1253-e1268. doi:10.1111/tbed.14502.
16. Elbehiry A, Aldubaib M, Marzouk E, et al. The Development of Diagnostic and Vaccine Strategies for Early Detection and Control of Human Brucellosis, Particularly in Endemic Areas. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(3):654. doi:10.3390/vaccines11030654.

BÖLÜM 21

MİKOBAKTERİLER

Özgür YANILMAZ¹

MİKOBAKTERİLERİN SINIFLANDIRILMASI

- Alem: Bacteria
- Şube: Actinobacteria
- Sınıf: Actinomycetales
- Takım: Corynebacterineae
- Aile: Mycobacteriaceae
- Cins: *Mycobacterium*

Mikobakteriler memelilerde ciddi enfeksiyonlara (tüberküloz, lepra vs.) neden olurlar. Mikobakteri cinsinin en temel özellikleri:

- Yavaş üremeleri
- Aside dirençli olmaları
- Hücre duvarlarında bol miktarda lipid içermeleri

Tüberküloz (TB) önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her yıl 10 milyon insan bu hastalığa yakalanmakta ve yine bu hastalıktan yılda 1,5 milyon kişi yaşamını yitirmektedir. Tüberküloz antik çağlardan beri insanlarda enfeksiyon etkeni olagelmıştır. İnsanlarda en eski mikobakteri yaklaşık 17000 yıl önce yaşamış olan Mısır mumyalarında saptanmıştır.

Hipokrat (MÖ 460-377) hastalık için “phytisis” terimini kullanmıştır. Vesalius (MS 1478) phitisisli hastaların otopsi incelemelerinde akciğerde kaviter lezyonların bulunduğunu bildirmiştir. Willemin (1865’de) tüberkülozlu hastaların kaviterlerinden alı-

nan materyali inokule ettiği tavşanlarda tüberküloz geliştiğini göstermiştir.

Tüberküloza neden olan bakteri 24 Mart 1882’de Robert Koch tarafından tanımlanmış ve gösterilmiştir. Bu başarısı Koch’a 1905 yılında Nobel ödülü kazandırmıştır.

Seibert (1930’da) Saflaştırılmış protein türevi (PPD) testini geliştirmiştir. PPD testi tüberküloz tanısında önemli bir parametredir.

Tüberküloza neden olan etkenler *Mycobacterium tuberculosis complex* grubu içinde toplanmıştır.

Mycobacterium tuberculosis complex

M. tuberculosis: Tek kaynak insan ve en sık görülen patojen

M. bovis: Sığırlarda etken, insanlarda nadiren.

M. africanum: Afrika’da insanlarda çok nadir.

M. canetti

M. ulcerans: Nadiren insanlarda etken.

M. microti: Kemiricilerde etken, insan için patojen değil.

BCG: Bacille Calmett-Guerin.

¹ Doç.Dr., Marmara Üniversitesi, İstanbul Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, dryanilmaz@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3847-7288

MDR-TB (multidrug-resistant tuberculosis) tanımını İzoniazid ve Rifampisine birlikte direnç gösteren izolatlar için kullanılır. XDR-TB (Extensively drug-resistant tuberculosis) ise İzoniazid ve Rifampisine direnç ile birlikte kinolon ailesinin herhangi bir üyesine ve kanamisin, kapreomisin veya amikasininden en az birine karşı direnç olduğu anlamına gelir.

İlaç Direncinin Saptanması

- Kültüre dayalı testler
- Moleküler yöntemler ile ilaç direnci saptanabilir.

Korunma

BCG Aşısı

- *M bovis*'in zayıflatılmış bir suşudur
- İntradermal uygulanır.
- Aşının en önemli yararı milier Tbc ve Tbc menenjit gibi ağır komplikasyon riskini en aza indirgemesidir
- Patojeni öldüren makrofajları aktive eder.

Mycobacterium leprae

Lepra (cüzzam) etkeni. Hansen tarafından 1873'de bulunmuştur. Bu bakteriler 0,2-0,4x1-8 mikrometre boyutlarında, sporsuz, hareketsiz ve aside dirençlidirler. Lepra periferik sinirlerin ve yüzeysel dokunun tutulumu ile seyreden kronik granülatöz bir hastalıktır. Rezervuarı insandır. Yapay besiyerlerinde üretilemez. Farelerin ayak tabanlarında ve armadillolarda yetiştirilebilir. Hayvanlarda bölünme süresi 12-14 gündür. Asya, Afrika ve Latin Amerikada 10 milyon enfekte birey mevcuttur.

Bulaşma

- İnsandan insana uzun süreli temas ile
 - Nazal sekresyon
 - Travmatik inokülasyon
 - Dövmeler
- Bulaşıcılık düşük
- Kuluçka süresi 2-7 yıldır fakat 10 yıllar da sürebilir

Klinik

İki klinik formu vardır.

- Tüberküloid Lepra
 - Güçlü hücrel immün reaksiyon mevcuttur fakat zayıf antikor gelişimi olur.
 - İnfekte dokularda çok sayıda lenfosit ve granülomlar, Langhans hücresi ve az sayıda basil gözlenir.
 - Az sayıda eritematöz/hipopigmente alan gözlenebilir.
 - Tam duyu kaybı ile giden periferik sinir hasarına neden olur.
 - Sinirlerde genişlemeye yol açar.
 - Ig düzeyi normaldir ancak Lepromin testi (+) olarak gözlenir.
- Lepramatöz multibasiller lepra
 - Ağır formudur.
 - Defektif bir hücrel cevap söz konusudur.
 - Güçlü bir antikor cevabı gözlenir.
 - Dermal makrofajlarda ve periferik sinirlerin Schwann hücrelerinde bol miktarda basilin görüldüğü en infeksiyöz formdur.
 - Az sayıda lenfosit ve köpüksü makrofajlar mevcuttur.
 - Çok sayıda eritematöz makül, papül, nodül görülür.
 - Yaygın doku hasarına (nazal kıkırdak, kemik, kulak) neden olur.
 - Yama tarzı duyu kaybı ile giden diffüz sinir tutulumu olur.
 - Hipergamaglobulinemiye neden olur.
 - Sıklıkla eritema nodosum leprosum lezyonları gözlenir.
 - Lepromin testi negatiftir.
 - Hastada aslan görünümüne neden olur.

Tanı

Lepramatöz Lepra

- Direkt baki
 - Burun mukozası ve kulak memesinden asit dirençli boyalı doku kazıntıları alınır ve aside dirençli basiller gösterilir.
- Moleküler yöntemler ile de tanı konabilir (1-3).

KAYNAKLAR

1. Procop G.W., Church D.L., Hall G.S., Janda W.M., Koneman E.W., Schreckenberger P.C., Woods G.L.. Koneman's Color Atlas And Textbook of Diagnostic Microbiology. Seventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2017.
2. Tille P.M. Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology. Thirteenth edition. China. Mosby Inc.; 2014.
3. Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A.. Medical Microbiology. Ninth edition. USA. Elsevier Inc., 2021.

BÖLÜM 22

NOCARDIA VE ACTINOMYCES

Mert Emre ÖLMEZ¹
İpek MUMCUOĞLU²

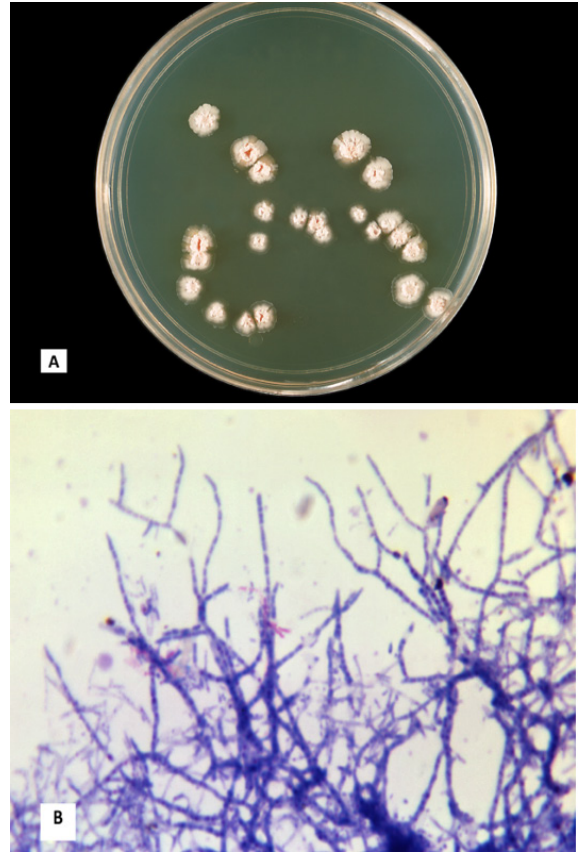
NOCARDIA; GENEL ÖZELLİKLER

Nocardia, gram-pozitif, kısmen aside dirençli boyanan, zorunlu aerobik bakterilerden oluşan bir cinstir. Bu bakteriler, filamentöz yapıları nedeniyle mantar benzeri morfoloji sergilerler. Genellikle toprak, su ve organik materyallerde bulunurlar. Hücre duvarlarında yüksek miktarda mikolik asit bulunur, bu nedenle Kinyoun modifiye asit-fast boyama ile aside dirençli boyanırlar. Bakterinin filamentöz yapısı, kültürlerde 25-35°C arasında yavaş büyüyen koloniler oluşturur; bu koloniler genellikle kuru, buruşuk ve sarıdan turuncuya değişen renktedir ve tipik olarak nemli toprak gibi kokarlar. En sık hastalık etkeni olan türleri ise *Nocardia asteroides*, *Nocardia brasiliensis* ve *Nocardia farcinica*'dır(1-2).

PATOJENİTE ÖZELLİKLERİ

Nocardia türleri, sıklıkla bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde fırsatçı patojenlerdir. Özellikle T-lenfosit eksikliği veya işlev bozukluğu olanlar ile immunsupresif tedavi alanlarda *Nocardia* spp. enfeksiyonu geçirme riski yüksektir(1-3).

Bu bakteriler, hücre duvarlarında bulunan mikolik asit ve arabinogalaktan polimerleri sayesinde toprak ve suda canlı kalabilirler. Süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz enzimleri, *Nocardia* türlerinin fagositik hücrelerden kaçmasına ve oksidatif strese karşı direnç



RESİM 1: A: Middlebrook agarda *N. asteroides* kolonileri. (Kaynak: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=3195>)
B: 1125X modifiye Kinyoun asit fast boyama ile boyanmış doku. Kaynak: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=21742>)

¹ Araş. Gör. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji mertemreolmez@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-2377-4185

² Prof. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, ipekmumcuoglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6392-8880

KAYNAKLAR

1. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2021). *Murray's Microbiology: A Guide to Diagnostic Microbiology*. Elsevier.
2. Bailey, W. R., & Scott, E. G. (2021). *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology* (15th ed.). Elsevier.
3. Brown-Elliott, B. A., & Wallace, R. J. (2002). *Nocardia species: Host-pathogen interactions*. *Clinical Microbiology Reviews*, 15(3), 551-558.
4. Kueny, P., & Kauffmann-Lacroix, C. (2015). *Infections due to Actinomyces species: A review of clinical and microbiological features*. *Journal of Clinical Microbiology*, 53(5), 1532-1540.
5. Santin, M., & Casalini, A. (2017). *Nocardia infections: A review of the clinical characteristics and management of infections in immunocompromised hosts*. *Journal of Infectious Diseases*, 215(8), 1251-1258.
6. Patel, R. (2003). *Clinical microbiology of Nocardia species and their role in human infections*. *Current Opinion in Microbiology*, 6(3), 315-322.
7. Pahwa, S., & Khandekar, S. (2014). *Actinomyces species in clinical infections: Case studies and epidemiology*. *Infectious Disease Reports*, 6(2), 149-155.
8. Brown-Elliott, B. A., & Nash, K. A. (2008). *Nocardia and actinomycosis: Diagnosis and therapy*. *Infectious Disease Clinics of North America*, 22(3), 639-654.

BÖLÜM 23

MYCOPLASMA VE UREAPLASMA

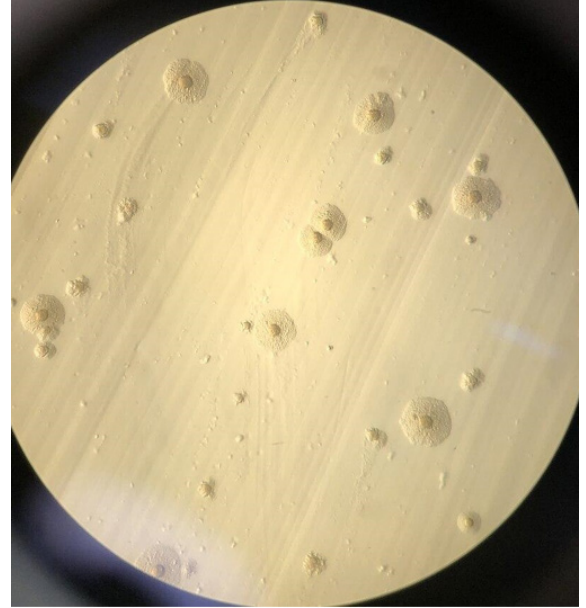
Berrin UZUN¹

GİRİŞ

Mollikütler (hücre duvarı olmayan bakteriler), alışılmış bakterilerden hücresel boyut ve genom büyüklüğü açısından daha küçük olan, doğada serbest yaşayabilen ve bilinen en küçük serbest yaşayan canlılardır (1). 200'den fazla türü olmakla birlikte insan hastalıklarıyla ilişkili 16 tür bulunmaktadır. Tıbbi önemi olan dört patojen *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium* şeklindedir. *M. pneumoniae* solunum yolları enfeksiyonları etkeni, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium* ürogenital enfeksiyonların etkeni olarak izole edilirler (2). Tıbbi önemi olan dört mollikütün farklı özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Mikoplazmalar çok küçük genoma sahip olmaları ve biyosentez yeteneklerinin kısıtlı olmaları nedeniyle çevre koşullarına duyarlıdırlar ve geleneksel bakteriyolojik yöntemlerle incelenemezler. Kültür ortamında üretilebilmesi için nükleik asit öncü molekülleri ve serum/kolesterol gibi sterol kaynağı eklenmiş zenginleştirilmiş besiyerine ve uzun inkübasyona ihtiyaç duyarlar. Üremiş mikoplazma kolonileri, “sahanda yumurta” görünümüne sahip koloniler ile çıplak gözle görülebilen küresel koloniler; üroplazma kolonileri ise 15-60 µm çaplı mikroskop altında küçük büyütme ile görülebilen koloniler oluştururlar. Sahanda yumurta görünümü şu şekilde oluşur: Kolonilerin merkezinde daha yoğun ve agar yüzeyin altına gömülmüş şekilde

üreme olurken, periferde ise agarın yüzeyinde üreme olmaktadır (3).



ŞEKİL 1. *Mycoplasma* sahadında yumurta görünümüne sahip koloniler (https://en.wikipedia.org/wiki/Mycoplasmataceae#/media/File:Mycoplasma_Howe_Bovine_Mastitis_2022.jpg)

Hücre duvarları yoktur, bunun yerine üç katlı sterol içeren hücre membranı içerirler. Kolesterol genelde ökaryotik hücre zarında bulunur ve mikoplazma

¹ Doç.Dr., İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, berrinuzun@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9115-5910

U. urealyticum tedavisinde tetrasiklin ve kloramfenikol kullanılmakta ancak %10'dan fazla süşun dirençli olduğu unutulmamalıdır (3).

SONUÇ

Hücre duvarı olmayan mollikütler, laboratuvarı üretilmeleri zorlu olan bakterilerdir. İzolasyonları için rutin tanısıl besiyerleri dışında özel gereksinimler

içermektedirler. Bu bakterilerin etken olduğu enfeksiyonlarda sıklıkla klinikle tanı konulmaktadır. Tedavide β -laktam antibiyotiklerin bu mikroorganizmalara etkisiz olduğu unutulmamalıdır. Tedavide tetrasiklinler, makrolidler ve kinolanlar seçilmelidir. Tüm diğer antimikrobiyal tedavilerde olduğu gibi, uygun süre ve miktarda etkin antibiyotik kullanımı sağlanarak antibiyotik direnci gelişmesinin önüne geçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mycoplasmas and ureaplasmas In: *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology* (Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL, Eds), Tokyo, Seventh edition, Wolters Kluwer 2017, p: 2774-2893.
2. Sarıbaş Z. Mycoplasma ve Ureoplasma. (Başustaoğlu A, Çev Ed). In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA (Eds). *Klinik Mikrobiyoloji Manuel of Clinical Microbiology*. Ankara, Dokuzuncu Baskı Cilt 1 Atlas Kitapçılık: 2009, p: 257-270.
3. Yenen Osman Şadi. Mikoplazmalar ve Hücre Duvarından Yoksun Bakteriler. (Yenen Osman Şadi, Çev.Ed). In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. *Jawetz, Melnick ve*
4. Mikoplazmalar. (Özgünen Tuncay, Çev.Ed.). In: Levinson Warren (Ed) *Review of Medical Microbiology and Immunology*. Ankara, 9. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri 2008, p:171-172
5. Gerçeker Devran. Mycoplasma ve Ureoplasma. In: Ustaçelebi Ş (Ed). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara, Güneş Kitapevi 1999, p: 595-604

SPIROKETLER

Ayşe Semra GÜRESER¹

Sevgi ŞAHİN²

Bengü YABUL³

GİRİŞ

Spiroketler, uzun, ince, helikal şekilde kıvrımlı Gram negatif bakterilerdir. Hareketli bakterilerdir. Hareketlerini bakterinin hücre duvarına sarılı, flagellaya benzeyen aksiyal fibriller (endoflagella) sağlar. Bu fibriller hücre duvarına plak şeklindeki “insersiyon diskleri” ile bağlanmıştır (1). Spiroketlerde türlerin belirlenmesinde aksiyal fibrillerin ve insersiyon disklerinin sayısı ve bakterinin biyokimyasal özellikleri kullanılır. Morfolojik farklılıklar da tiplendirmede önemlidir:

- **Treponema:** İnce ve sıkı kıvrımlara sahiptir.
- **Borrelia:** Daha kalın ve daha az sıklıkta, gevşek kıvrımlara sahiptir.
- **Leptospira:** *Borrelia*'ya benzer, ancak *Leptospira*'nın uçları kancalıdır.
- **Brachyspira:** Virgül şeklinde (comma-shaped) veya spiral şeklindedir ve her iki ucunda dört flagella'sı bulunur (1).

Spiroket hastalıkları, mikrobiyotada bulunmayan üç cinsin bazı türlerinden kaynaklanır: *Treponema* (*T. pallidum*), *Leptospira* (*L. interrogans*) ve *Borrelia* (*Borrelia recurrentis*, *B. hermsii* ve *B. burgdorferi*).

Borrelia ve *Leptospira* enfeksiyonlarının çoğu vahşi ve evcil hayvanlardan bulaşan zoonozlardır. *T. pallidum*, cinsel temas yoluyla bulaşan bir insan patojenidir (2).

Bazı spiroketler serbest yaşar; bazıları ise insan ve hayvan mikrobiyotasının üyeleridir. Ağız boşluğu, mikrobiyomunun bir parçası olarak bir dizi patojenik olmayan *Treponema* ve *Borrelia* türüne ev sahipliği yapar. Olağandışı koşullar altında, bu spiroketler floradaki anaeroblarla birlikte diş etlerinin, ağız boşluğunun veya yutağın nekrotizan, ülseratif enfeksiyonuna neden olabilir (Vincent enfeksiyonu, siper ağzı) (2).

Hastalık yapan spiroketlerin başlıca özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

TREPONEMA

İnsanda hastalık oluşturan iki *Treponema* türü vardır: *Treponema pallidum* (üç alt tür içerir) ve *Treponema carateum*.

- *T. pallidum* subsp. *pallidum*: Sifilize neden olur.
- *T. pallidum* subsp. *pertenue*: Frengiye (yaws) neden olur.
- *T. pallidum* subsp. *endemicum*: Endemik sifilize (bejel) neden olur.
- *T. carateum*: Pinta hastalığına neden olur.

Tümü morfolojik olarak birbirinin aynısı olup insan vücudunda benzer serolojik yanıtı neden olurlar (1).

¹ Doç.Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, semrakalay@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6455-593

² Araş. Gör. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, sevgisahindr@gmail.com, ORCID iD: 0009-0004-0347-5738

³ Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, benguyabul@hotmail.com, ORCID iD: 0009-0000-9496-7818

EPİDEMİYOLOJİ

Leptospirozis, bir zoonoz olup dünya çapında dağılım gösterir ancak gelişmekte olan ülkelerde ve sıcak iklimlerde enfekte hayvanlarla veya kontamine suyla temas yoluyla bulaşması nedeniyle daha yaygındır (1).

Leptospira'ların farklı türleri ve serovarlarının spesifik rezervuar konakları bulunmaktadır. En yaygın rezervuarları kemiriciler ve diğer küçük memelilerdir. Enfeksiyonun bulaş riski rekreasyonel ortamlarda uzun zaman geçirenlerde (örneğin yüzme, avcılık vb) veya belirli mesleklerde çalışan kişilerde (örneğin çiftçiler, hayvancılıkla uğraşanlar, kesimhane işçileri, avcılar, veterinerler) daha fazladır (1).

YAPTIĞI HASTALIKLAR

Çoğu enfeksiyon subklinikdir ve yalnızca serolojik olarak tespit edilebilir. 7 ila 13 günlük bir kuluçka döneminden sonra, hastalanan kişilerde ateş, titreme, baş ağrısı ve kas ağrısı ile grip benzeri ateşli bir hastalık gelişir. Bu hastalık evresi bakteriyemi ile ilişkilidir. Ateş genellikle organizmaların kandan kaybolmasıyla aynı zamana denk gelen yaklaşık bir hafta sonra düşer, ancak organizmanın serogrubuna bağlı olarak çeşitli klinik belirtilerle tekrarlayabilir (2).

Hastalığın ikinci evresi genellikle üç haftadan fazla sürer ve viral menenjitte benzeyen aseptik menenjit veya kas ağrıları, baş ağrısı, döküntü, pretibial eritematöz lezyonlar, hepatik ve renal tutulumla birlikte daha genel bir hastalık olarak ortaya çıkabilir. En şiddetli formunda (Weil hastalığı), yaygın vaskülit, sarılık, böbrek hasarı ve bazen hemorajik döküntü vardır. Bu tür vakalarda ölüm oranı %10 kadar yüksek olabilir (2).

LABORATUVAR TANISI

Leptospirozis tanısı öncelikle serolojiktir. Spiroketler teorik olarak vücut sıvılarının karanlık alan incelemesinde görülebilir de saptanma ihtimali çok düşüktür çünkü fibrin ve döküntülerle karışma olasılığı yüksektir. Benzer şekilde bakteriler kandan, BOS'tan veya idrardan üretilibilmelerine rağmen tanıda kültür nadiren kullanılır. Çünkü özel besiyeri kullanan laboratuvarlar hem azdır hem de bakterinin çoğalması haftalar alır. Standart serolojik test olan mikroskopik aglütinasyon testi (MAT) referans laboratuvarlarıyla sınırlıdır (2).

TEDAVİ

Penisilin, leptospirozun tüm formları için birincil tedavidir. Doksisisiklin ve seftriakson alternatiflerdir. Doksisisiklin, ormanda nehirlerde yüzenlerde veya gelişmekte olan ülkelere kanoculuk gibi yüksek riskli aktivitelerde bulunan kişilerde kemoprofilaksi için önerilir. Diğer koruyucu önlemler arasında kemirgen kontrolü, kirli olduğu bilinen suların drenajı yer alır. Aşıların hastalığı önlemek için sığırlarda ve evcil hayvanlarda kullanılması insanlarda hastalığın görülme sıklığını azaltmıştır (2).

KAYNAKLAR

1. Tille PM. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2022.
2. Ryan KJ. *Sherris & Ryan's Medical Microbiology*. New York Chicago San Francisco Athens London: McGraw Hill; 2022.
3. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. Edinburg London New York Osford Philadelphia St. Louis Sydney: Elsevier; 2021.
4. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.
5. Antal, G. M., Lukehart, S. A., & Meheus, A. Z. The endemic treponematoses. *Microbes and Infection*. 2002;4(1):83-94. doi.org/10.1016/s1286-4579(01)01513-1
6. Tiecco G, Degli Antoni M, Storti S, et al. A 2021 Update on Syphilis: Taking Stock from Pathogenesis to Vaccines. *Pathogens*. 2021;10(11):1364. doi:10.3390/pathogens10111364
7. Sağlık Bakanlığı. *Sifiliz İstatistikleri*. (Online). https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Dokumanlar/Istatistikler/sifiliz_istatistikleri.pdf. (Accessed 12 Aralık 2024).
8. Mercuri SR, Moliterni E, Cerullo A, et al. Syphilis: a mini review of the history, epidemiology and focus on microbiota. *New Microbiol*. 2022;45(1):28-34.

BÖLÜM 25

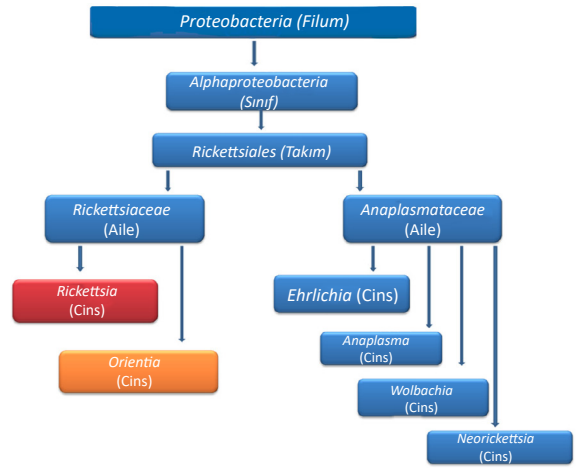
RICKETTSIA, ORIENTIA, EHRLICHIA VE ANAPLASMA

Çiğdem ARABACI¹

Aysel KARATAŞ²

GİRİŞ

Riketsiyal enfeksiyonlar, Batı medeniyeti tarihinde önemli bir rol oynamıştır. Tifüs salgınları 16. yüzyıldan beri bilinmektedir ve her iki dünya savaşında da 100.000'den fazla insanın ölümüne neden olmuştur. Uzun geçmişine rağmen hastalığın nedeni ancak 20. yüzyılın başlarında tespit edilmiştir. 1910' lu yıllarda, Howard Ricketts, Kayalık dağları benekli ateşinin etkeni *Rickettsia rickettsii*'yi laboratuvar hayvanlarında üretmeyi başarmış, ancak çalışmalar sırasında enfekte olmuş ve hayatını kaybetmiştir. Riketsiya ve benzeri organizmalar, eklembacaklılar tarafından omurgalı konakçılara bulaştırılan, zorunlu hücre içi kokobasil lerdir. Bakterileri sınıflandırmak için kullanılan geleneksel yöntemler, hücre içi organizmalar için yeterli değildir. Moleküler yöntemlerin ortaya çıkması, hücre içi bakteriler arasındaki filogenetik ilişkilerin doğru bir şekilde belirlenmesini sağlamıştır. *Proteobacteria* filumunun *Alphaproteobacteria* sınıfı, *Rickettsiales* takımı, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Orientia*, *Rickettsia* ve *Wolbachia* cinslerini içerecek şekilde yeniden sınıflandırılmıştır (Şekil 1). Filogenetik çalışmalar, daha önce *Rickettsiales* takımında sınıflandırılan birkaç bakterinin *Proteobacteria* filumunun α alt grubuna ait olmadığını göstermiştir. *Bartonella* cinsi $\alpha 2$ alt grubuna ve *Coxiella* cinsi γ alt grubuna taşınmıştır (1).



ŞEKİL 1: Riketsiya ve benzeri mikroorganizmaların sınıflandırılması

Şu anda “**rikettsial**”, *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Rickettsia*, *Neorickettsia* ve *Orientia* cinslerindeki organizmaların neden olduğu hastalıkları, “**rikettsioses**” *Rickettsiaceae* familyasındaki (*Rickettsia* ve *Orientia*) organizmaların neden olduğu hastalıkları ve “**Rickettsia**” terimi özellikle *Rickettsia* cinsinin üyelerini ifade eder.

¹ Doç.Dr., S.B.Ü Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Sağlık Uygulama Merkezi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, dr.c.arabaci@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0050-3225

² Uzm.Dr., S.B.Ü Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, drayselkaratas@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-8916-8499

testler, tam kan örnekleri üzerinde gerçekleştirilir. Hastalığın ilk haftasında en yüksek hassasiyete ulaşan bu yöntem, uygun antibiyotiklerin uygulanmasından sonraki 48 saat içinde duyarlılığını kaybetmeye başlar. Pozitif bir PCR sonucu, aktif enfeksiyonun kesin bir göstergesi olarak kabul edilmelidir; ancak negatif bir sonuç, tanıyı tamamen dışlamaz. Bu nedenle, negatif sonuçlar nedeniyle tedavi geciktirilmemelidir. Ayrıca, PCR testi, katı doku ve kemik iliği örneklerindeki DNA'dan ehrlichiosis tanısı koymak için de kullanılabilir (4,13).

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Ehrlichiosis ve anaplasmosis şüphesi olan hastalar doksisisiklinle tedavi edilmelidir. Hastalığın laboratuvar onayına kadar tedavi geciktirilmemelidir. Alternatif tedavi olarak rifampin kullanılabilir. Florokinolonlar, penisilinler, sefalosporinler, kloramfenikol, aminoglikozitler ve makrolidler etkisizdir. Enfeksiyon, kenelerin bulunduğu alanlardan uzak durulması, koruyucu giysiler giyilmesi ve böcek kovucuların kullanılmasıyla önlenir. Gömülü keneler derhal çıkarılmalıdır. Aşı mevcut değildir (2).

KAYNAKLAR

1. Angelakis E, Raoult D. Rickettsia and Rickettsia-Like Organisms. Cohen J, Powderly WG (Ed.), In: Infectious Diseases (pp: 1666-1675). Philadelphia: Elsevier, Fourth Edition, 2017.
2. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Rickettsia, Ehrlichia, and Related Bacteria. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (Ed.), Medical Microbiology (pp.343-352). Philadelphia: Elsevier, Ninth Edition, 2021.
3. Mayer G. Rickettsia, Orientia, Ehrlichia, Anaplasma, Coxiella ve Bartonella. In: Microbiology and Immunology On-line. Hunt, R.C (eds). <http://www.microbiologybook.org/mhunt/flu.htm>.
4. Öksüz L. Rickettsia ve Orientia cinsi. Ali Ağaçfidan (Ed.), Kitap: Tıbbi Mikrobiyoloji (pp. 460-470) İstanbul/Türkiye. Nobel Tıp Kitabevleri, 1. Baskı. 2023.
5. Helminiak L, Mishra S, Kim HK. Pathogenicity and virulence of *Rickettsia*. Virulence. 2022 ;13(1):1752-1771. doi: 10.1080/21505594.2022.2132047. PMID: 36208040; PMCID: PMC9553169.
6. Sahni A, Fang R, Sahni SK, et al. Pathogenesis of Rickettsial Diseases: Pathogenic and Immune Mechanisms of an Endotheliotropic Infection. Annu Rev Pathol. 2019; 14: 127-152. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012800. PMID: 30148688; PMCID: PMC6505701.
7. Tuğrul M.H, Kuloğlu F. "Rickettsia ve Orientia Türleri", Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Ed.), Kitap: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (pp. 1979-1998). İstanbul/Türkiye. Nobel Tıp Kitabevleri; 4. Baskı. 2017.
8. Brouqui P, Bacellar F, Baranton et al: Guidelines for the diagnoses of tick borne bacterial diseases in Europe. Clin Microbiol Infect 2004; 10:1018-32. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.01019.x. PMID: 15606643.
9. Blanton LS. The Rickettsioses: A Practical Update. Infect Dis Clin North Am. 2019 Mar;33(1):213-229. doi: 10.1016/j.idc.2018.10.010. PMID: 30712763; PMCID: PMC6364315.10. <https://www.cdc.gov/typhus/hcp/clinical-overview/clinical-overview-of-epidemic-typhus.html>
11. <https://www.cdc.gov/typhus/hcp/clinical-overview/clinical-overview-of-scrub-typhus.html>
12. Luce-Fedrow A, Lehman ML, Kelly DJ, et al. A Review of Scrub Typhus (Orientia tsutsugamushi and Related Organisms): Then, Now, and Tomorrow. Trop Med Infect Dis. 2018 Jan 17;3(1):8. doi: 10.3390/tropical-med3010008. PMID: 30274407; PMCID: PMC6136631.
13. <https://www.cdc.gov/ehrlichiosis/hcp/diagnosis-testing/index.html>

CHLAMYDIA, CHLAMYDOPHILA

Ayşe Semra GÜRESER¹
Sait DEMİRKAYA²

CHLAMYDIACEAE

Chlamydiales takımının üyesi olan *Chlamydiaceae* ailesinin taksonomisi, *Chlamydia* ve *Chlamydoghila* olarak iki cinse bölünmesinin önerildiği 1999 yılından bu yana tartışmalıdır. Bu isimlendirme resmen kabul edilmiş olsa da bazı uzmanlar deoksiribonükleik asit (DNA) dizileme verilerine dayanarak yapılan bu iki cins ayırımının yanlış olduğunu belirtmiştir. Bu nedenle günümüzde bilimsel literatürde her iki isimlendirme şekli de kullanılmaktadır (1).

Chlamydiaceae ailesinde insan hastalıklarından sorumlu üç tür bulunur:

1. *Chlamydia trachomatis*,
2. *C. (Chlamydoghila) pneumoniae*
3. *C. (Chlamydoghila) psittaci* (1).

Bu bakterilerin ortak özelliği hücre duvarında peptidoglikan tabakanın bulunmaması ve zorunlu hücre içi bakteriler olmalarıdır. *C. trachomatis* önemli insan patojenidir ve konjunktivit ve genital enfeksiyonlar yapar. *C. trachomatis* konjunktivitinin kronik bir formu olan trahom, dünyada önlenilebilir körlüğün önde gelen sebebidir. *C. pneumoniae* ve *C. psittaci* ise solunum yolları patojenleridir (2).

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Chlamydiaceae ailesi üyeleri filtrelerden geçebilecek kadar küçük (0,45 µm) olmaları nedeniyle bir zamanlar virüs olarak kabul edilmiştir. Enerji metabolizmalarının yetersiz olması nedeniyle zorunlu hücre içi parazitlerdir ve enerji paraziti olarak da adlandırılmışlardır (3). Bu bakterilerin ortak özellikleri şunlardır (1):

1. Gram-negatif bakterilerdeki gibi iç ve dış zarları bulunur.
2. Hem DNA hem de ribonükleik asit (RNA) içerirler.
3. Prokaryotik ribozomları vardır.
4. Kendi proteinlerini, nükleik asitlerini ve lipitlerini sentezler.
5. Çok sayıda antibakteriyel antibiyotiğe karşı duyarlıdır.

Bu organizmalar hücre duvarında lipopolisakkarit (LPS) içermeleri bakımından gram negatif bakterilere benzerler. Ancak, LPS'lerinin endotoksin aktivitesi zayıftır (4).

¹ Doç.Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, semrakalay@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6455-593

² Araş. Gör. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, drsaitdemirkaya@gmail.com, ORCID iD:0009-0006-6601-7595

TEDAVİ VE KORUNMA

Klamidyalar, tetrasiklinler, makrolidler ve kinolonlar dahil olmak üzere DNA ve protein sentezini inhibe eden antibiyotiklere duyarlıdır. *C. pneumoniae*, triptofan geri kazanımı veya biyosentez yolağından yok-sun olması nedeniyle ve sülfonamidlere ve trimetoprim'e ise dirençlidir (5).

LGV'li hastaların 21 gün boyunca doksisisiklinle tedavi edilmesi önerilir. Eritromisin tedavisi 9 yaşından küçük çocuklar, hamile kadınlar ve doksisisikline tolerans gösteremeyen hastalar için önerilir. Yetişkinlerde göz ve genital enfeksiyonlar 7 gün boyunca tek doz azitromisin veya doksisisiklinle tedavi edilmelidir. Yenidöğün konjonktiviti ve pnömoni 10 ila 14 gün eritromisin ile tedavi edilmelidir (1).

Endemik hastalığı olan popülasyonun tıbbi bakıma erişimi genellikle sınırlı olduğundan trahomu ön-

lemek zordur. Trahomun ileri evreleriyle ilişkili körlük yalnızca erken hastalığın hemen tedavisi ve tekrar maruziyetin önlenmesiyle önenebilir (2).

Klamidya konjonktiviti ve genital enfeksiyonlar ise güvenli seks uygulamalarının kullanılması ve semptomatik hastaların ve cinsel partnerlerinin tedavisiyle önenebilir (2).

SONUÇ

Sonuç olarak *Chlamydiaceae* farklı yaşam döngüleri olması, peptidoglikan tabakası bulunmaması ve zorunlu hücre içi parazitleri olmaları nedeniyle diğer bakterilerden farklıdır. Kültürde üretilmeleri hücre kültürü ortamını gerektirmesi nedeniyle zordur. Mikrobiyolojik tanıda kültür yerine sitolojik, serolojik, klinik örneklerde doğrudan antijen tespiti, NAAT ve MİF testleri kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. Edinburg London New York Osford Philadelphia St. Louis Sydney: Elsevier; 2021.
- Ryan KJ. Sherris & Ryan's medical microbiology. Eighth edition. New York: McGraw Hill; 2022.
- Mahon CR, Lehman DC. *Textbook of Diagnostic Microbiology*. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2019.
- Tille PM. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2022.
- Bennett JE. *Mandell, Douglas, and Bennett's Infectious Disease Essentials*. Philadelphia: Elsevier; 2017.
- Procop GW, Church DL, Hall GS et al. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Philadelphia Baltimore New York London Buenos Aires Hong Kong Sydney Tokyo: Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
- de Vries HJC, Pannekoek Y, Dean D, et al. Call for consensus in *Chlamydia trachomatis* nomenclature: moving from biovars, serovars, and serotypes to genovariants and genotypes. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2022;28(6):761-763. doi:10.1016/j.cmi.2022.02.013

SPOR OLUŞTURMAYAN ANEROBİK BAKTERİLER

Kadircan YURDAKUL¹

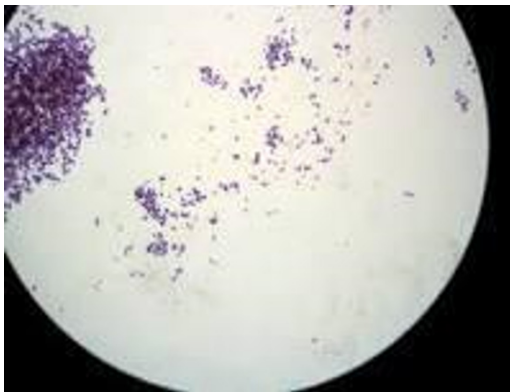
Özge Nur ARICASOY²

Melike İÇER³

Tuba DAL⁴

ANEROBİK GRAM POZİTİF KOKLAR

Anaerobik gram-pozitif koklar genellikle oral kavite, gastrointestinal (Gİ) sistem, genitouriner sistem ve deriyi kolonize ederler. Bunlar, Sinüzit ve plöropulmoner enfeksiyonlara, intraabdominal enfeksiyonlara, endometrit, pelvik apseler ve salpenjitler gibi genitouriner sistem enfeksiyonlarına, selülit ve yumuşak doku enfeksiyonlarına, kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olabilirler. *Anaerococcus*, *Finegoldia*, *Gallicola*, *Peptococcus*, *Parvimonas* cinsleri anaerobik gram pozitif koklar arasında yer almaktadır (Şekil 1).



ŞEKİL 1. *Finegoldia magna*

Anaerobik bakterilerle ilişkili enfeksiyonların laboratuvar tanısında, klinik örnek, deri ve mukozal yüzeyleri kolonize eden anaeroblarla kontamine olacağından zorluklar yaşanmaktadır. Toplanan örnek, organizmaların kaybını önlemek amacıyla oksijensiz bir kapta taşınmalıdır. Örnekler, besin açısından zenginleştirilmiş besiyerinde, anaerobik bir atmosferde uzun süre (örneğin, 5 ila 7 gün) inkübe edilmelidir.

Anaerobik koklar genellikle penisilinlere ve karbapenemlere (örn. imipenem, meropenem, ertapenem) duyarlıdır; geniş spektrumlu sefalosporinler, klindamisin, eritromisin ve tetrasiklinlere karşı orta derecede duyarlılık gösterirler; aminoglikozidlere ise dirençlidirler (tüm anaeroblar gibi).

ANEROBİK GRAM POZİTİF BASİLLER

Spor oluşturmeyen gram-pozitif basiller, cildi ve mukozal yüzeyleri kolonize eden, fakültatif anaerobik veya zorunlu anaerobik bakterilerin çeşitli bir grubunu oluşturur. *Actinomyces*, *Mobiluncus*, *Lactobacillus* ve *Cutibacterium* (*Propionibacterium*) iyi bilinen fırsatçı patojenlerdir.

¹ Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi kadircanyurdakul@gmail.com ORCID iD: 0009-0009-2893-2348

² Araş. Gör. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ozgenurricanesoy@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5818-9120

³ Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, melikeicer2002@gmail.com, ORCID iD: 0009-0003-3349-7623

⁴ Prof.Dr., Prof. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. tuba_dal@yahoo.com, ORCID iD : 0000-0001-7045-1462

(örneğin, imipenem, meropenem) ve β -laktam- β -laktamaz inhibitörleridir (örneğin, piperasilin-tazobaktam). Tanısal veya cerrahi prosedürler sırasında doğal mukozal bariyerlerin bozulması, organizmaların steril bölgelere girmesine neden olabilir. Bu durumda profilaktik antibiyotik tedavisi önerilebilir (1-16).

SONUÇ

Anaerobik gram-pozitif koklar ve basiller, oral kavite, gastrointestinal ve genitouriner sistemlerde fır-

satçı patojenler olarak önemli rol oynar. *Actinomyces* türleri kronik granülomatöz enfeksiyonlara neden olurken, *Bacteroides* ve *Fusobacterium* gibi gram-negatif basiller ciddi intraabdominal ve pleuropulmoner enfeksiyonlarla ilişkilidir. Enfeksiyonların yönetimi, doğru tanı ve etkili antibiyotik tedavisi ile mümkündür. Özellikle, metronidazol ve karbapenemler gibi geniş spektrumlu antibiyotikler anaerobik enfeksiyonların tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ajanlardır.

KAYNAKLAR

- MURDOCH (D.A.) and SHAH (H.N.): Reclassification of *Peptostreptococcus magnus* (Prevot 1933) Holdeman and Moore 1972 as *Finegoldia magna* comb. nov. and *Peptostreptococcus micros* (Prevot 1933) Smith 1957 as *Micromonas micros* comb. nov. *Anaerobe*, 1999, 5, 555-559.
- https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Actinomyces_israelii_NEUF2011
- <https://en.wikipedia.org/wiki/Actinomyces>
- <https://ilovepathology.com/actinomyces/>
- <https://pocketdentistry.com/13-actinomyces-clostridia-and-bacillus-species/>
- <https://tr.wikipedia.org/wiki/Lactobacillus>
- Ranjit E, Raghobanshi BR, Maskey S, Parajuli P. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Its Association with Risk Factors among Nonpregnant Women: A Hospital Based Study. *Int J Microbiol.* 2018 Mar 5;2018:8349601. doi: 10.1155/2018/8349601. PMID: 29692813; PMCID: PMC5859802.
- https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540453/all/Cutibacterium__ex_Propionibacterium__species
- <https://tr.wikipedia.org/wiki/Bifidobacterium>
- <https://www.britannica.com/science/eubacterium>
- https://en.wikipedia.org/wiki/Bacteroides_fragilis
- <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/bacillus-fragilis>
- <https://microbeonline.com/gaspak-anaerobic-system/>
- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. Ninth edition. Edinburg London New York Oxford Philadelphia St. Louis Sydney: Elsevier; 2021. 855 s.
- James Versalovic et al. (2011) *Manual of Clinical Microbiology* 10th Edition
- Karen C. Carrol et al. (2019) *Manual of Clinical Microbiology*, 12th Edition

BÖLÜM 28

CLOSTRIDIUM

Özge Nur ARICASOY¹
Kadirca YURDAKUL²
Tuba DAL³

GİRİŞ

Bu bakteriler toprakta, suda ve atıklarda yaygındır ve hayvanların ve insanların gastrointestinal sistemlerinde normal floranın bir parçasıdır. Çoğu clostridia zararsız saprofitlerdir, ancak bazıları, diyare ve kolit (*Clostridium difficile*), gıda zehirlenmesi (*Clostridium perfringens*), tetanoz (*Clostridium tetani*), botulizm (*Clostridium botulinum*) ve miyonekroz (gazlı gangren) (*Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum*, *Clostridium sordellii*) gibi hastalıklara neden olan insan patojenleridir. Klinik olarak önemli olan türlerin çoğu homolog I grubunda yer almakta ve *Clostridium* cinsinde sınıflandırılmaktadır (Tablo 1, Şekil 1). *Clostridia*'nın virülans özellikleri arasında spor oluşturarak olumsuz çevresel koşullarda hayatta kalabilmesi, oksijensiz bir ortamda hızlı üreyebilmesi, sitolitik toksin, enterotoksin ve nörotoksin üretmesi sayılabilir (Tablo 2, Tablo 3).

Clostridioides cinsi, Lawson ve arkadaşları tarafından *Clostridium difficile* ve *Clostridium manganotii* türlerinin bu yeni cins altında toplanmasıyla önerilmiştir. Bu, klinik açıdan büyük öneme sahip *C. difficile* türünü diğer *Clostridium* türlerinden ayırmak amacıyla yapılmıştır (14). *Clostridioides* cinsi, daha

önce *Clostridium* cinsinde bulunan ve 16S rRNA gen dizileme analizi kullanılarak kendi genetik cinsleri olduğu gösterilen birkaç türü tanımlamak için oluşturulmuştur. Bununla birlikte, her iki isim de hala kullanımdadır ve Uluslararası Prokaryot İsimlendirme Kodu kapsamında geçerlidir (15). 16S rRNA gen dizisi analizine dayanarak, *Clostridium difficile* 'nin en yakın akrabası, %94,7 benzerlik ile *Clostridium manganotii* 'dir ve her ikisi de filogenetik olarak *C. butyricum* ve *Clostridium*'un diğer üyelerinden uzak olan *Peptostreptococcaceae* ailesi içinde yer almaktadır (16).

Tablo 1. Önemli Clostridia türlerinin isimlendirilmesi

Organizma adı	Tür isminin anlamı
<i>Clostridia</i>	Closter, iğsi
<i>C. difficile</i>	Zor (izole edilmesi ve üremesi zor)
<i>C. perfringens</i>	Kırılma (invaziv doku nekrozu ile ilişkili)
<i>C. septicum</i>	Çürüme (sepsis ve hastalıkla ilişkili, yüksek mortalite)

¹ Araş. Gör. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, ozgenuraricasoy@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5818-9120

² Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi kadirca yurdakul@gmail.com, ORCID iD: 0009-0009-2893-2348

³ Prof.Dr., Prof. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. tuba_dal@yahoo.com, ORCID iD : 0000-0001-7045-1462

Laboratuvar Tanısı

- Gıda Kaynaklı Botulizm: Toksin aktivitesi, kontamine gıdada, hastanın serumunda, dışkıında veya mide sıvısında gösterildiğinde doğrulanır.
- Bebek Botulizmi: Toksin, bebeğin dışkıında veya serumunda tespit edilirse ya da organizma dışkıdan izole edilirse doğrulanır (1).
- Yara Botulizmi: Toksin, hastanın serumunda veya yarasında tespit edilirse ya da organizma yaradan izole edilirse doğrulanır.

Toksin aktivitesi genellikle hastalığın erken dönemlerinde bulunur. Tek bir testin duyarlılığı genellikle %60'tan fazla değildir; ancak botulizimli bebeklerin %90'ından fazlasında toksin serumda tespit edilir.

İzolasyonu iyileştirmek için, örnekler spor oluşturmeyen bakterileri öldürmek için 80°C'de 10 dakika ısıtılabilir, ardından anaerobik besiyerinde üretilebilir. Toksin üretimi fare biyotestleri ile doğrulanır. İlgili gıda örnekleri, dışkı örnekleri ve hastanın serum örnekleri de toksin aktivitesi açısından test edilmelidir (1).

Tedavi, Önleme ve Kontrol

Tedavide, yeterli ventilasyon desteği sağlanmalıdır. Organizmanın sindirim sisteminden atılması, gastrik lavaj ve metronidazol veya penisilin tedavisi önerilir. Trivalan botulinum antitoksini kullanımı ile toksin A, B ve E etkisiz hale getirilir (1).

Önleme stratejileri şunları içerir:

- Gıdalardaki sporları yok etmek
- Sporların germinasyonunu önlemek için asidik pH veya soğutma (4°C veya daha soğuk) ile saklama
- Önceden oluşmuş toksini yok etmek için 60°C ila 100°C'de 10 dakika ısıtma
- Bebekler için bal tüketiminden kaçınma (1)

KAYNAKLAR

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medicalmicrobiology. Ninth edition. EdinburgLondon New York OsfordPhiladelphia St. Louis Sydney: Elsevier; 2021. 855 s.
2. Di Bella, S., Sanson, G., Monticelli, J., Zerbato, V., Principe, L., Giuffrè, M., ... & Luzzati, R. (2024). Clostridioides difficile infection: History, epidemiology, risk factors, prevention, clinical manifestations, treatment, and future options. *Clinical Microbiology Reviews*, e00135-23.
3. <https://www.cdc.gov/c-diff/index.html>
4. Seekatz AM, Safdar N, Khanna S. The role of the gut microbiome in colonizationresistanceandrecurrent *Clostridioides difficile* infection. *TherapAdvGastroenterol*. 2022 Nov 18;15:17562848221134396. doi: 10.1177/17562848221134396. PMID: 36425405; PMCID: PMC9679343.
5. Hailegebreal, G. (2017). A review on Clostridium perfringens food poisoning. *Global Research Journal of Public Health and Epidemiology*, 4(3), 104-109.
6. https://tr.wikipedia.org/wiki/Clostridium_perfringens
7. Garrigues, L., Do, T. D., Bideaux, C., Guillouet, S. E., & Meynial-Salles, I. (2022). Insights into Clostridium tetani: From genome to bioreactors. *Biotechnology Advances*, 54, 10778
8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673607612616>

Diğer Clostridium Türleri

Clostridium septicum

Travmatik olmayan miyonekrozise neden olur. Genellikle gizli kolon kanseri, akut lösemi veya diabeti olan hastalarda bulunur. Bağırsak mukozasının bütünlüğü bozulduğunda ve hastanın organizmaya etkili bir yanıt verme kapasitesi azaldığında, hızla dokuya yayılabilir, gaz ve doku tahribatına neden olabilir. Çoğu hasta, ilk belirtilerinden 1 ila 2 gün içinde ölür (1).

Clostridium sordellii

Doğal doğum veya tıbbi olarak indüklenmiş abortus ile ilişkili ölümcül toksik şok sendromuna neden olur (1).

Clostridium tertium

Toprak örneklerinde yaygın olarak bulunur ve genellikle travmatik yaralanmalarla ilişkilidir. Aerobik kültürde büyüyebilir ve gram-negatif gibi görünebilir (1).

Clostridium novyi

Clostridium novyi virülans faktörleri ve toksinlerin üretimine dayanarak dört tipe (A, B, C ve D) sınıflandırılan birkaç ilişkili mikroorganizmayı tanımlamaktadır. Bakteriyofaj kaynaklı α -toksinin varlığı, *C. novyi*'nin alt tiplerini tanımlamada kullanılır. Gazlı gangrene sebep olur (13).

SONUÇ

Clostridium genellikle toprakta, su kaynaklarında ve insan bağırsak florasında bulunurlar. Bu bakterilerin patogenezi, toksinlerin yapısı ve etkileri üzerine inceleme yapmak, önlem ve tedavi yöntemlerini bilmek kritik bir öneme sahiptir.

9. https://www.researchgate.net/publication/277205153_Thermic_dehorning_and_ear_tagging_as_atypical_portals_of_entry_of_Clostridium_tetani_in_ruminants
10. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736467923001580>
11. Smith, T. J., Hill, K. K., & Raphael, B. H. (2015). Historical and current perspectives on *Clostridium botulinum* diversity. *Research in Microbiology*, 166(4), 290-302.
12. <https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/Gastrointestinal%20Sistem%20%C3%B6rneklere.pdf>
13. Aronoff, D. M., & Kazanjian, P. H. (2018). Historical and contemporary features of infections due to *Clostridium novyi*. *Anaerobe*, 50, 80-84.
14. Lawson, P. A., Citron, D. M., Tyrrell, K. L., & Finegold, S. M. (2016). Reclassification of *clostridium difficile* as *clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*, 40, 95-99.
15. Oren, A., & Rupnik, M. (2018). *Clostridium difficile* and *Clostridioides difficile*: two validly published and correct names. *Anaerobe*, 52, 125-126.
16. Bello, S., McQuay, S., Rudra, B., & Gupta, R. S. (2024). Robust demarcation of the family Peptostreptocaceae and its main genera based on phylogenomic studies and taxon-specific molecular markers. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 74(2), 006247.
17. <https://www.shutterstock.com/image-vector/clostridium-perfringens-symptoms-illness-iccon-2280797813>
18. <https://www.shutterstock.com/image-illustration/mechanism-tetanus-disease-3d-illustration-skin-2183617463>

TIBBİ MİKROBİYOLOJİDE KULLANILAN MOLEKÜLER YÖNTEMLER

Burak AKSU¹

GİRİŞ

Günümüzde insan hayatını ve sağlığını tehdit eden enfeksiyon hastalıklarının görülme sıklığı oldukça yüksektir ve bu hastalıkların tanısı ve tedavisi doğrudan etiyolojik ajanın tespitine bağlıdır. Bu nedenle etiyolojiyi zamanında ve doğru şekilde saptamak ve tanımlamak büyük önem taşımaktadır. Enfeksiyon tanısında kullanılan geleneksel tanı yöntemleri temel olarak mikroskopik inceleme, mikrobiyal kültür, spesifik antijen ve antikorları saptama gibi yaklaşımları içerir. Ancak bu yöntemlerin uzun sürede sonuçlanma, düşük duyarlılık ve özgüllük gösterme gibi çeşitli dezavantajları bulunmaktadır. Mikrobiyolojide kullanıma giren moleküler yöntemler tüm bu kısıtlılıkların çözümüne yönelik önemli bir atılım sağlamıştır (1).

Bilimdeki ilerlemeye paralel olarak teknolojide sağlanan gelişmeler, mikroorganizmalara ait genom verilerini içeren veri tabanlarındaki bilgi birikimi ve sarf maliyetlerinin de azalması ile moleküler yöntemler günümüzde tıbbi mikrobiyoloji laboratuvarlarının vazgeçilmez rutin süreçleri haline gelmiştir.

Bu yöntemlerin, canlı mikroorganizmaya gereksinim duymaması, testlerin hem çok hızlı sonuç vermesi hem de yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olmaları kullanıcıların tercihinde büyük bir rol oynamaktadır (2). Buna karşın, çok yüksek duyarlılığa sahip bir testin kullanılması, kontaminasyon riski açısından dikkate alınması gereken bir faktördür. Bu

nedenle, moleküler yöntemlerin uygulamaları sırasında kontaminasyon olasılığı göz önünde tutularak, dikkatli ve titiz çalışma mutlak koşuldur.

Laboratuvarda kullanılacak moleküler yöntemin hedeflenen amaca yanıt verecek bir yaklaşım olması gerekmektedir. Moleküler yöntemlerin temelinde araştırılan patojene özgü nükleik asit moleküllerinin saptanması ve bunların miktarının belirlenmesi yer alır. Patojen yükünün düşük düzeyde olduğu örneklerde nükleik asit miktarı da az olacağından, doğrudan nükleik asit saptamayı hedefleyen yöntemler yeterli duyarlılığa ulaşamazlar.

1983 yılında Kary Mullis tarafından geliştirilen ve DNA'nın in vitro koşullarda çoğaltılmasını sağlayan polimeraz zincirleme reaksiyonu (PZR) ile hedef DNA miktarının düşük olması bir dezavantaj olmaktan çıkmış ve enfeksiyon hastalıklarının tanısında, temelde bu yöntemi kullanan birçok farklı yaklaşım geliştirilmiştir (3).

Tıbbi mikrobiyolojide kullanılan moleküler yöntemler aşağıda görüldüğü şekilde 3 ana başlıkta toplanabilir (Tablo 1).

- Mikroorganizmaları saptamaya/ tanımlamaya yönelik moleküler yöntemler
- Mikroorganizmaları tiplendirmeye yönelik moleküler yöntemler

¹ Doç.Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., baksu@marmara.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-3439-9158

geni pozitif saptansa bile suş antibiyotiğe karşı duyarlı olabilir.

Tıbbi mikrobiyolojide antiviral ilaç direncinin saptanmasına yönelik günümüzde kullanılan temel yaklaşım moleküler yöntemlerdir. Bu sayede HIV, CMV, hepatit B gibi viruslarda ilaç direnciyle ilişkili mutasyonların hızla saptanması ve tedavinin düzenlenmesi mümkün hale gelmiştir (20).

Moleküler yöntemler mikroorganizmalarda virulanstan sorumlu genlerin saptanmasına yönelik olarak da kullanılmaktadır. Örneğin çeşitli toksinlerin (stafilokokal enterotoksinler, E.coli'de shiga toksin gibi), biyofilm üretiminden sorumlu genlerin, dışa atım pompalarını kodlayan genlerin, adezyonda etkili proteinleri kodlayan genlerin saptanmasına yönelik olarak bu yöntemler kullanılmaktadır(21).

SONUÇ

Moleküler yöntemler biyolojinin tüm alanlarında olduğu gibi tıbbi mikrobiyolojide de geniş çapta kabul görmüş ve yaygınlaşmıştır. Bu yöntemler sayesinde enfeksiyon hastalıklarına neden olan patojen mikroorganizmaların hızlı ve doğru tespiti, antibiyotik direncinden sorumlu genlerin belirlenmesi ve salgın analizlerinin çok daha etkin şekilde gerçekleşmesi sağlanmıştır. Başta PZR olmak üzere bu alandaki gelişmelerle beraber tıp dünyasının hizmetine sunulan bu yöntemlerin kullanım alanları her geçen gün genişlemekte ve insan sağlığına sundukları katkı güçlenmektedir.

KAYNAKLAR

- Gu B, Zhuo C, Xu X and El Bissati K. Editorial: Molecular diagnostics for infectious diseases: Novel approaches, clinical applications and future challenges. *Front. Microbiol.* 2023;14:1153827. doi: 10.3389/fmicb.2023.1153827
- Schmitz JE, Stratton CW, Persing DH, Tang YW. Forty Years of Molecular Diagnostics for Infectious Diseases. *J Clin Microbiol.* 2022;60(10):e0244621. doi: 10.1128/jcm.02446-21.
- Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N. Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science.* 1985;20:230(4732):1350-4.
- Valones MA, Guimaraes RL, Brandão LA, de Souza PR, de Albuquerque Tavares Carvalho A, Crovela S. Principles and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: a review. *Braz J Microbiol.* 2009;40(1):1-11. doi: 10.1590/S1517-83822009000100001.
- Weile J, Knabbe C. Current applications and future trends of molecular diagnostics in clinical bacteriology. *Anal Bioanal Chem.* 2009;394(3):731-42. doi: 10.1007/s00216-009-2779-8.
- Vira, H., Bhat, V., & Chavan, P. Diagnostic molecular microbiology and its applications: current and future perspectives. *Clin Microbiol Infect Dis.* 2016; 1(1), 20-31. doi: 10.15761/CMID.1000105
- Patel A, Harris KA, Fitzgerald F. What is broad-range 16S rDNA PCR? *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017;102(5):261-264. doi:10.1136/archdischild-2016-312049.
- Saeed, K., & Ahmad, N. S. Real-time polymerase chain reaction: applications in diagnostic microbiology. *International Journal of Medical Students.* 2013, 1(1): 28-36. doi: 10.5195/ijms.2013.22
- Ramanan P, Siafakas N, Moncany M. Multiplex polymerase chain reaction: a practical approach. *J Clin Lab Anal.* 2002;16(1):47-51. doi: 10.1002/jcla.2058.
- Ramanan P, Bryson AL, Binnicker MJ, Pritt BS, Patel R. Syndromic Panel-Based Testing in Clinical Microbiology. *Clin Microbiol Rev.* 2017;31(1):e00024-17. doi: 10.1128/CMR.00024-17.
- Bustin SA, Mueller R. Real-time reverse transcription PCR (qRT-PCR) and its potential use in clinical diagnosis. *Clin Sci (Lond).* 2005;109(4):365-79. doi: 10.1042/CS20050086.
- Wang L, Guo W, Shen H, Guo J, Wen D, Yu Y, Wu W. Plasma Microbial Cell-Free DNA Sequencing Technology for the Diagnosis of Sepsis in the ICU. *Front Mol Biosci.* 2021;8:659390. doi: 10.3389/fmolb.2021.659390.
- Simar SR, Hanson BM, Arias CA. Techniques in bacterial strain typing: past, present, and future. *Curr Opin Infect Dis.* 2021;34(4):339-345. doi: 10.1097/QCO.0000000000000743.
- Sabat AJ, Budimir A, Nashev D, Sá-Leão R, van Dijl Jm, Laurent F, Grundmann H, Friedrich AW; ESC-MID Study Group of Epidemiological Markers (ESGEM). Overview of molecular typing methods for outbreak detection and epidemiological surveillance. *Euro Surveill.* 2013; 24;18(4):20380.
- Neoh HM, Tan XE, Sapri HF, Tan TL. Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE): A review of the "gold standard" for bacteria typing and current alternatives. *Infect Genet Evol.* 2019;74:103935. doi: 10.1016/j.meegid.2019.103935.
- Ralph D, McClelland M. Arbitrarily primed PCR methods for studying bacterial diseases. *Methods Mol Med.* 1998;15:83-102. doi: 10.1385/0-89603-498-4:83.
- Urwin R, Maiden MC. Multi-locus sequence typing: a tool for global epidemiology. *Trends Microbiol.* 2003;11(10):479-87. doi: 10.1016/j.tim.2003.08.006.
- Kwong JC, McCallum N, Sintchenko V, Howden BP. Whole genome sequencing in clinical and public health microbiology. *Pathology.* 2015;47(3):199-210. doi: 10.1097/PAT.0000000000000235.
- Anjum MF, Zankari E, Hasman H. Molecular Methods for Detection of Antimicrobial Resistance. *Microbiol Spectr* 2017; 5(6). doi: 10.1128/microbiolspec.arba-0011-2017.
- Strasfeld L, Chou S. Antiviral drug resistance: mechanisms and clinical implications. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(3):809-33. doi: 10.1016/j.idc.2010.07.001.
- Alahi MEE, Mukhopadhyay SC. Detection Methodologies for Pathogen and Toxins: A Review. *Sensors (Basel).* 2017;17(8):1885. doi: 10.3390/s17081885.

BÖLÜM 30

STERİLİZASYON, DEZENFEKSİYON YÖNTEMLERİ

Emek TÜRKEKUL ŞEN¹

GİRİŞ

Mikrobiyoloji laboratuvarları, mikroorganizmaların incelendiği ve üzerinde çalışıldığı ortamlardır. Laboratuvar güvenliği, genel laboratuvar hizmetlerinin ayrılmaz bir parçası olarak kabul edilir. Mikrobiyoloji laboratuvar güvenliği uygulamaları genel hatları aşağıda yer almaktadır. Laboratuvarda kendimizi ve başkalarını potansiyel tehlikelerden korumak için sıkı güvenlik uygulamalarına uymak şarttır (1-4).

Laboratuvarda uyulması gereken kurallar (5-7);

- Laboratuvar kullanımı aşamasında, laboratuvar önlüğü, eldiven, koruyucu gözlük ve gerektiğinde maske gibi kişisel koruyucu ekipmanlar (KKE) kullanılmalı,
- Ortam ve kişi güvenliği açısından temiz ve düzenli bir çalışma alanı sağlanmalı,
- Çalışma alanında dağınıklıktan ve dökülmelerden korunmak amaçlı düzenlemeler yapılmalı,
- Atıklar, çevre güvenliğini sağlamak amacıyla sınıflandırılmalı ve uygun poşetlere atılmalı, doğru şekilde imha etmeli,
- Eller sabun ve suyla çalışmadan önce ve sonra yıkanmalı, sabun ile temizlik ortamı bulunamaması durumunda uygun el dezenfektanları tercih edilmeli,
- Laboratuvarda yemek yenilip, sıvı gıdalar içilmemeli,

- Enfeksiyöz ajanlarla ilgili kazalar veya maruziyetler laboratuvardan sorumlu personele bildirilmelidir

GENEL KAVRAMLAR

Sterilizasyon, dezenfeksiyon ve temizlik, maddelerden veya vücut yüzeylerinden mikroorganizmaların uzaklaştırılmasını veya yok edilmesini hedefleyen üç ayrı ama bir o kadar birbiriyle ilişkili terimlerdir.

Sterilizasyon, dezenfeksiyon, dekontaminasyon uygulama etkinliği, mevcut organizma türleri, organizmaların yoğunluğu ve kullanılan germisitle temas süresi, yüzeyin fiziksel ve kimyasal özellikleri (menşeler, çatlaklar, pürüzlü veya düz yüzeyler), sıcaklık, pH, nem ve biyofilm varlığı gibi faktörlere bağlıdır (4,8).

Dekontaminasyon:

Malzeme ya da yüzeylerin, kontaminasyon oluşturan kirleticilerden arındırılarak kullanım öncesi haline döndürülmesinde uygulanan işlemlerin bütünüdür. Kritik olmayan bir alet veya yüzeyi çıplak elle dokunulduğunda kan ve vücut sıvıları ile bulaşı engelleyecek ve enfeksiyon riski oluşturmayacak şekilde arındırma işlemine de dekontaminasyon denir.

¹ Uzm.Dr., Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, emek276@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4328-7190

TIBBİ CİHAZ VE YÜZEYLERDE ENFEKSİYON RİSK SINIFLANDIRMASI

Spaulding 1971 yılında, tıbbi cihazların kullanımı sırasında oluşturdukları enfeksiyon riski derecesine göre akılcı bir sınıflandırma geliştirdi (Tablo 4). Bu sınıflandırma, tıbbi cihazların sterilizasyon ve dezenfeksiyon gereksinimlerini doğru şekilde belirlemeyi amaçlar (23).

Kritik Cihazlar; Steril dokulara veya vasküler sisteme giren cihazlar, en yüksek sterilizasyon gereksinimine sahiptir.

Yarı Kritik Cihazlar; Bütünlüğü bozulmuş deri veya mukoza membranları ile temas eden cihazlar, yüksek düzeyde dezenfeksiyon gerektirir.

Kritik Olmayan Cihazlar; Sadece sağlam deri ile temas eden veya doğrudan hastayla temas etmeyen cihazlar, düşük düzeyde dezenfeksiyon veya temizlikle yeterince güvenli hale gelir.

Dezenfeksiyon ve sterilizasyonun uygun kullanımı ile sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyon oranları azalmaktadır. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında iyi laboratuvar uygulamaları kapsamında kişisel koruyucu ekipman kullanımı, el hijyeni kurallarına uyum, cihaz ve ekipmanların temizliğinde uygun dezenfektan ve/veya sterilizan kullanımı, atık bertarafı konuları özellikle dikkat çeken uygulamalardır. Dezenfeksiyon ve sterilizasyon ile ilgili güncel rehberlerin düzenli takibi, süreç yönetimi için önemlidir (16,19).

KAYNAKLAR

- Rutala WA, Weber DJ. Guideline for disinfection and sterilization of prion-contaminated medical instruments. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31:107–117.
- Rutala, William A. et al. Disinfection and sterilization: An overview. *American Journal of Infection Control.* 2023; Volume 51, Issue 11, Supplement A3-A12
- Levinson, W. E., Chin-Hong, P., Joyce, E. A., Nussbaum, J., Schwartz, B. S. Review of Medical Microbiology and Immunology (Berrin ESEN, Burçin ŞENER Çev. Ed.) (16. Baskı). Birleşik Krallık: McGraw-Hill Education; 2020.
- Sastry, A. S., Bhat K, S. Essentials of Medical Microbiology (3. Baskı). Hindistan: Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited; 2021.
- Tille, P. M. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology (13. Baskı). Amerika Birleşik Devletleri: Elsevier Health Sciences; 2021
- Byrd, Jeffrey J., et al. Guidelines for biosafety in teaching laboratories version 2.0 (Last update: 3/2019) *Journal of microbiology & biology education:* 10-1128.
- Occupational Safety and Health Administration. Laboratory safety guidance. Occupational Safety and Health Administration US OSHA.2011
- Almatroudi, A., Gosbell, IB., Hu, H .*Staphylococcus aureus* dry-surface biofilms are not killed by sodium hypochlorite: Implications for infection control. *J Hosp Infect.* 2016; 93:263-270.
- Mohapatra S. Sterilization and Disinfection. *Essentials of Neuroanesthesia.* (2017) 929–944. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805299-0.00059-2>
- Jorgensen, J. H., & Turnidge, J. D. Decontamination, Disinfection, and Sterilization. *Manual of clinical microbiology.*(2015) P:183-216. <https://doi.org/10.1128/9781555817381.ch13>,
- Rutala, WA · Gergen, MF · Weber, DJ. Efficacy of a washer-disinfector in eliminating healthcare-associated pathogens from surgical instruments. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014; 35. P:883-885.
- Alfa, MJ. Monitoring and improving the effectiveness of cleaning medical and surgical devices. *Am J Infect Control.* (2013); 41. P:56-S59.
- Warburton, P. R. Safe use of chemicals for sterilization in healthcare. *Biomedical Instrumentation & Technology.* (2012). (1), 37-43.
- Bharti, B., Li, H., Ren, Z., Zhu, R., & Zhu, Z. Recent advances in sterilization and disinfection technology: A review. *Chemosphere.* (2022). 308, 136404.
- Wallace, C. A. New developments in disinfection and sterilization. *American journal of infection control.* (2016). 44(5).P: e23-27
- Rutala WA, Weber DJ, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HIPAC). Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities. *Centers for Disease Control and Prevention,* Atlanta, GA. (2017). <https://www.cdc.gov/infection-control/hcp/disinfection-and-sterilization/index.html> (Erişim tarihi: Ekim 2024)
- Rutala WA, Weber DJ. Disinfection of endoscopes: review of new chemical sterilants used for high-level disinfection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* (1999). 20:69-76.
- Aranke, M., Moheimani, R., Phuphanich, M., Kaye, A. D., Ngo, A. L., Viswanath, O., & Herman, J. Disinfectants In Interventional Practices. *Current pain and headache reports.* (2021). 25(4), 21. <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00938-3>
- Esen, Ş., Ersöz, G., Gürler, B., Karabay, O., Koçoğlu, E., and Metin, D. *Dezenfeksiyon Antisepsi Sterilizasyon Rehberi.* Editör: Perçin Renders D, Metin DY. (2019). İstanbul, 31, 32.
- Özer M. Diş Hekimliğinde Sterilizasyon Kontrol Yöntemleri. 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi 20-24 Nisan.Samsun (2005). S:125-131
- Rutala, W. A., & Weber, D. J. (2019). Disinfection, sterilization, and antiseptics: Principles, practices, current issues, new research, and new technologies. *American journal of infection control.* (2019).47S, A1–A2. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.03.035> (Erişim tarihi: Ekim 2024)
- Boyce J. M. Best products for skin antiseptics. *American journal of infection control.* (2023). 51(11S), A58–A63. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2023.02.002> (Erişim tarihi: Ekim 2024)
- Spaulding, E. H. Recommendations for chemical disinfection of medical and surgical materials. *Environmental Aspects of the Hospital.* (1966).1, 65.

BÖLÜM 31

BAKTERİYOLOJİDE KULLANILAN BESİYERLERİ

Gülkan SOLGUN¹

GİRİŞ

Mikroorganizmaları üretmek, canlılıklarının devamını sağlamak, metabolik ürünlerinin elde edilmesi, saf kültürlerini elde etmek, biyokimyasal özelliklerinin incelenmesi, miktarlarını tespit etmek, incelemek, birbirlerinden ayrımını sağlamak, antimikrobiyal duyarlılık araştırmak, antijen elde etmek, aşılarda çalışırken serolojik analiz geliştirmek için çeşitli besiyerleri kullanılır. Besiyerleri canlı veya cansız olabilir. Canlı besiyerlerinden embriyolu yumurta Riketsia için ve hücre kültürü Klamidya için kullanılmakla birlikte genel olarak bakteriyolojide cansız ortamlar kullanılmaktadır

SINIFLANDIRMA

Besiyerleri farklı özelliklerine göre sınıflandırılırlar

Fiziksel özellik

Sıvı besiyeri agar gibi katılaştırıcı madde içermez. Bakteri üremesi besiyerini bulanıklaştırır. Fermentasyon deneylerinde, zenginleştirici besiyeri olarak, kan kültürü yapmak için kullanılır. Etken madde içeren örneklerdeki antibiyotikler ve diğer engelleyici maddelerin besiyeri içinde dilüsyonu ile etkisiz hale getirilmesi için kullanılır.

Yarı katı besiyeri %0.2-0.5 agar içerir. Hareket incelenmesi, fermentasyon deneyleri ve mikroaerofil

bakteri kültürü için uygundur. Saklama besiyeri olarak kullanılabilirdiği gibi, zenginleştirme besiyerleri arasında da yer alır.



ŞEKİL 1. Yarı katı besiyeri

Katı besiyeri %1,5-2 agar içerir. Bakterilerin farklı koloni yapılarını görmek, saf bakteri kültürü elde edilmesi için kullanılır.

Ayrıca hem katı hem sıvı besiyerini bir arada bulduran bifazik besiyeri (castenada) vardır.

Kimyasal özelliklerine göre

Sentetik besiyeri içindeki kimyasal maddelerin formül ve miktarları tam olarak bilinir. Metabolizmanın incelenmesi ve biyolojik saf ürün eldesi için kullanılırlar.

Yarı sentetik besiyeri bileşenlerinin bir kısmının formül ve miktarları tam bilinemez. %0,5 NaCl ve %1 peptondan oluşan peptonlu su, içerdiği peptondan dolayı yarı sentetik besiyeridir.

¹ Uzm.Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, gulkansolgun@yahoo.com, ORCID iD: 0009-0001-9428-474X

temleriyle sterilize edilir. Antibiyotik, üre, karbonhidrat, serum, kan gibi ısıya duyarlı bileşenler otoklavlanmaz, 0,45 µm çaplı porları olan Seitz filtresinde filtrelenir, oda sıcaklığında iken 121°C'de 15 dakika otoklavlanmış olan besiyeri 50 °C 'ye soğuduğunda eklenir. Sıvı besiyeri hemokültür şişelerine 80-100ml, 16*160 mm boyutlu tüplere 5-7 ml ve katı besiyeri düz bir zeminde, aseptik şartlarda steril petrilere 2-3 mm kalınlığında hemen dağıtılır. Gerekli olan besiyerlerine tampon maddeler katılır. Yumurta, serum gibi bol protein içeren besiyerleri otoklav veya kuru sıcak havada pişirilerek, diğerleri agar kullanılarak katılaştırılırlar (1-18).

Kontrol ve depolama

Sterillendikten sonra rastgele alınan en az üç besiyerinin pH'sının uygun olup olmadığı kontrol edilir. Ayrıca sterilite açısından da besiyerlerinin kontrol

edilmesi uygundur. Bunun için en az üç besiyerinin herhangi bir ekim yapılmadan etüvde bir gece inkübe edilmesi gerekir. Her hangi bir üreme olmayan plaklar steril kabul edilir. Besiyerlerinin üretme özelliğinin değerlendirilmesi gerekir. Bunun için ilgili besiyerinde üreyebilen ve üreyemeyen standart suşların ekimi ile kontrol yapılmalıdır. Kullanılacak besiyerleri ışık göremeyecek şekilde karanlıkta +4°C'de depolanır. Besiyerlerinin üzerine üretildiği tarih not edilmelidir.

SONUÇ

Besiyerleri rutin mikrobiyoloji laboratuvarlarının en vazgeçilmez gereçlerinden biridir. Bakterinin özelliğine göre ve üretme amacımıza uygun besiyerleri kullanılmalıdır. Besiyerleri bakterileri üretmek için kullanıldığından sterilitesi büyük önem taşımaktadır. Kontamine besiyerleri klinik sonuçların değerlendirmesini olumsuz yönde etkileyebilir.

KAYNAKLAR

- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 8th Edition.; 2016.
- Kumar S. *Textbook of Microbiology*. 1st Edition.; 2012.
- Bonnet M, Lagier JC, Raoult D, Khelifia S. Bacterial culture through selective and non-selective conditions: the evolution of culture media in clinical microbiology. *New Microbes New Infect*. 2020;34:100622. doi:10.1016/j.nmni.2019.100622
- Karakoç AE UHÖAAN. Çeşitli bakterileri tanımlamada kromojenik CPS ID2 besiyerinin değerlendirilmesi. *Flora*. 2001;6:189-195.
- Lagier JC, Edouard S, Pagnier I, Mediannikov O, Drancourt M, Raoult D. Current and past strategies for bacterial culture in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(1):208-236. doi:10.1128/CMR.00110-14
- Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*; 1992.
- Gamit T, Hajoori DrM, Maisuria N. A Review: Formulation of Alternative Culture Media. *International Journal of Life Science and Agriculture Research*. 2023;02(08). doi:10.55677/ijlsar/V02I08Y2023-01
- Haşçelik G. Mikrobiyolojik Tanıda Yeni Yöntemler.. *ANKEM Derg*. 2013;27(Ek 2):154-156.
- Ifeanyi, V. O., Nwosu, S. C., Okafor, J. O., Onnegbu, C. P., E. N. Comparative studies on five culture media for bacterial isolation. *Afr J Microbiol Res*. 2014;8(36):3330-3334. doi:10.5897/AJMR12.1604
- Girase DS, Girase RG, Girase PP, Jaishwal NR. A novel bacterial culture media: Fruit waste agar. *Research Journal of Pharmacology and Pharmacodynamics*. 2022;14(4):225-233.
- Atlas RM. *Handbook of Microbiological Media*. CRC Press; 2004. doi:10.1201/9781420039726
- Sandle T. History and Development of Microbiological Culture Media.. *J Inst Sci Technol*. Published online 2011:10-14.
- Ripa KT. Microbiological diagnosis of Chlamydia trachomatis infection. *Infection*. 1982;10(S1):S19-S24. doi:10.1007/BF01640710
- Tello-Martin R, Dzul-Rosado K, Zavala-Castro J, Lugo-Caballero C. Approaches for the successful isolation and cell culture of American Rickettsia species. *J Vector Borne Dis*. 2018;55(4):258. doi:10.4103/0972-9062.256560
- Stele A. Development of Culture Media in Clinical Microbial Science. *Research & Reviews: Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. Published online November 25, 2021.
- Mantur BG, Mangalgi SS. Evaluation of Conventional Castaneda and Lysis Centrifugation Blood Culture Techniques for Diagnosis of Human Brucellosis. *J Clin Microbiol*. 2004;42(9):4327-4328. doi:10.1128/JCM.42.9.4327-4328.2004
- Dickson JS, Manke TR, Wesley IV, Baetz AL. Biphasic culture of *Arco-bacter* spp. *Lett Appl Microbiol*. 1996;22(3):195-198. doi:10.1111/j.1472-765X.1996.tb01141.x
- Manna K, Bhattacharjee R, Majumder P, Acharjee J, Paul K. A Composite Review on: Microbial Culture and Growth Curve of Bacteria. *Acta Scientific Microbiology*. Published online March 1, 2024:27-30. doi:10.31080/ASMI.2024.07.1355

BÖLÜM 32

BİYOGÜVENLİK VE MİKROORGANİZMALARIN BİYOLOJİK GÜVENLİK DÜZEYLERİ

Dilara YILDIRAN¹

GİRİŞ

Biyogüvenlik

Patojenik/ enfeksiyöz etkenleri işleyen laboratuvar çalışanları işlerinin doğası gereği çeşitli enfeksiyonlara maruz kalabilmektedir:

- Çalışanın kirli elleriyle mukozalarına temas etmesi,
- Santrifüj, vorteksleme ya da dökülme- saçılma yoluyla oluşan aerosollerin solunması,
- Kesici- delici aletler ile perkütan yaralanmalar,
- Mikroorganizma kültürlerinin biyogüvenlik kabini dışında açılarak tehlikeli aerosoller oluşturulması,
- Laboratuvardan ayrılmadan önce ellerin yıkanmaması gibi çeşitli şekillerde olabilmektedir.

Laboratuvar ilişkili çeşitli enfeksiyonlar, mikrobiyoloji laboratuvarları ile birlikte aynı ortamdaki diğer laboratuvarlarda çalışanlar ve onların ailelerine de bulaşabilir.

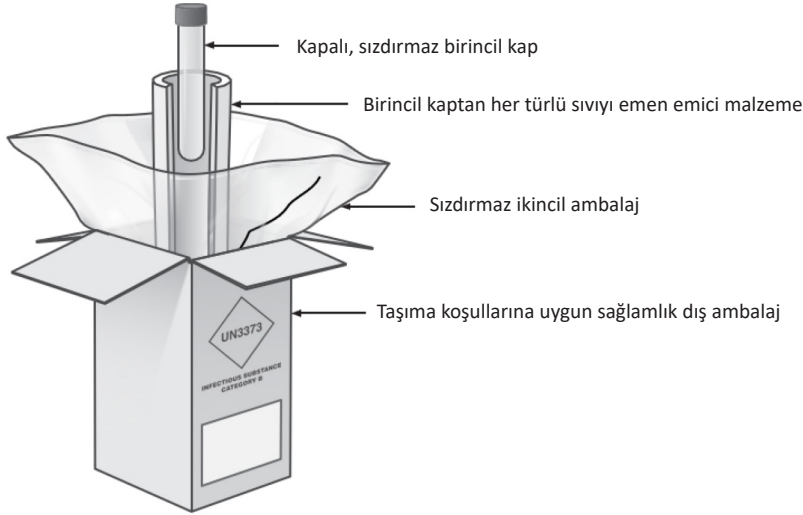
Örneğin, laboratuvar ilişkili enfeksiyonlar ile ilgili yayınlar ilk olarak 20. yüzyılın başlarında ortaya çıkmıştır. 1978'e gelindiğinde Pike ve Sulkin tarafından yapılan dört çalışma, 1930 ile 1978 yılları arasında meydana gelen 168 ölümlü sonuçlanan toplam 4.079 laboratuvar ilişkili enfeksiyon tespit etmiştir. Bu çalışmalarda, çalışanlarda görülen enfeksiyonların en yaygın 10 etkeninin *Brucella spp.*, *Coxiella burnetii*, Hepatit B virüsü (HBV), *Salmonella enterica seroti-*

pi Typhi, *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Blastomyces dermatitidis*, Venezuela at ensefaliti virüsü, *Chlamydia psittaci* ve *Coccidioides immitis* olduğu görülmüştür. Çalışmalar, birçok durumda, enfekte kişinin bir mikrobiyolojik ajanla çalıştığını veya herhangi bir ajan ile çalışan başka bir kişinin yakınında bulunduğunu göstermiştir. Pike ve Sulkin'in yayınlarından sonraki 20 yıl boyunca, Harding ve Byers tarafından yapılan dünya çapındaki bir literatür araştırması, 22'si ölümcül olmak üzere 1.267 laboratuvar ilişkili enfeksiyonu ortaya koymuştur. *Mycobacterium tuberculosis*, *Coxiella burnetii*, Hantavirüs, Arbovirüsler, HBV, *Brucella* türleri, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, HCV ve *Cryptosporidium* türleri 1.267 enfeksiyonun 1.074'ünü oluşturmuştur. Bu yazarlar tarafından bildirilen laboratuvar ilişkili enfeksiyon çalışmalarında da mikrobiyolojik bir ajanla çalışmak, laboratuvarda veya çevresinde olmak veya enfekte hayvanların çevresinde olmak dışında belirgin bir ilişki görülmemiştir. Harding ve Byers tarafından daha yakın tarihten bildirilen laboratuvar ilişkili enfeksiyonların Pike ve Sulkin tarafından bildirilenlerle karşılaştırılması ise sayıların azaldığını göstermektedir. Harding ve Byers, mühendislik kontrollerinin ve biyogüvenlik eğitimine daha fazla vurgu yapılmasının yirmi yıl boyunca laboratuvar ilişkili enfeksiyonlarda görülen belirgin azalmaya katkıda bulunan faktörler olabileceğini belirtmekte-

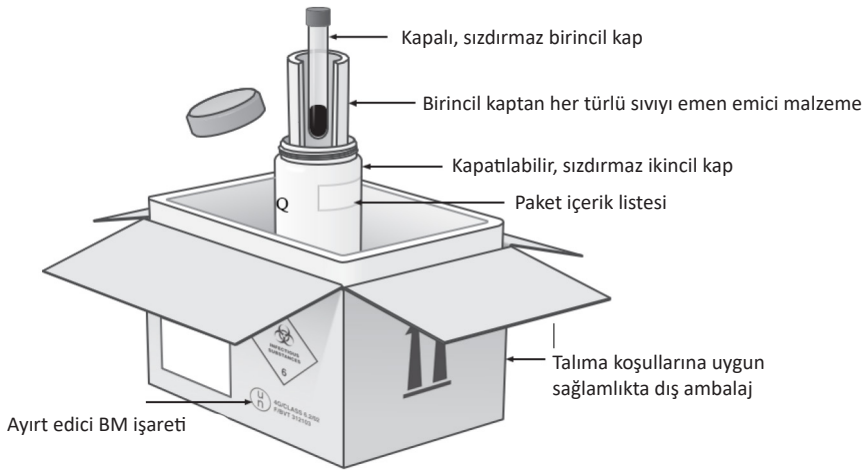
¹ Uzm.Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ulusal HIV/AIDS Doğrulama Merkezi ve Viral Hepatitler Referans Laboratuvarı, dilara.yildiran@saglik.gov.tr, ORCID iD: 0000-0002-3322-3417

ğindeki bilinen ya da bilinmeyen biyolojik etkenlerin patojenitesine göre Kategori A, Kategori B ve insan/hayvan dışı örnekler olarak sınıflandırılır. Bununla birlikte biyolojik etken ya da tehlikeli maddenin içeriğini tanımlamak ve özel taşıma standartlarını ifade

etmek için kullanılan ayırt edici dört basamaklı bir Birleşmiş Milletler (UN) numarası (Şekil 5'te ve 6'da) kullanılır. Taşıma gereklilikleri hakkındaki diğer karakteristik bilgiler, bulaşıcı maddelerin transferi hakkındaki DST kılavuzunda yer alır. (5)



ŞEKİL 6. B Kategorisi bulaşıcı maddeler için uygun üçlü ambalaj malzemelerine örnek. (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337963/9789240011434-eng.pdf?sequence=1>)



ŞEKİL 5. Kategori A bulaşıcı maddeler için uygun üçlü ambalaj malzemelerine örnek. (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337963/9789240011434-eng.pdf?sequence=1>)

KAYNAKLAR

1. Patricia M. Tille. Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology, Fifteenth Edition. Canada: Elsevier; 2022.
2. https://www.cdc.gov/labs/pdf/SF_19_308133-A_BMBL6_00-BO-OK-WEB-final-3.pdf.
3. LouAnn C. Burnett, George Lunn, and Richard Coico. Biosafety: Guidelines for Working with Pathogenic and Infectious Microorganisms. Current Protocols in Microbiology 1A.1.1-1A.1.14, May 2009. doi: 10.1002/9780471729259.mc01a01s13.
4. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Ya-](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/Ya-yinlarimiz/Rehberler/UMS-Laboratuvar_Guvenligi_Rehberi.pdf)
5. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/337963/9789240011434-eng.pdf?sequence=1>.
6. Marlon L. Bayot, Kevin C. King. Biohazard Levels. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. 2022 Sep 19.

BÖLÜM 33

MANTARLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ VE SINIFLANDIRILMASI

Özlem DOĞAN¹

GİRİŞ

Mantarlar, çevremizde yaygın olarak bulunan ve organik maddeleri parçalayan çok çeşitli organizmalardır. Mantarlar tıbbi, veteriner veterinerlik ve endüstriyel alanlarda önemli bir yer tutmaktadır. Tüm mantarlar heterotrofik organizmalar olup saprofitler (ölü veya çürüyen maddeler üzerinde yaşayan organizmalar), simbiyontlar (birlikte yaşayan ve karşılıklı fayda sağlayan organizmalar), kommensaller (bir tarafın fayda sağladığı, diğer tarafın etkilenmediği ilişkiler) veya parazitler (konak üzerinde yaşayan ve ona zarar veren organizmalar) olarak yaşamlarını sürdürürler. Son yıllarda, özellikle bağışıklığı baskılanmış bireyler arasında mantar enfeksiyonları önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Organ ve kemik iliği nakil hastaları, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte bireyler, kanser tedavisi gören hastalar ve invaziv prosedürlere geçen diğer ciddi hastalıkları olan hastalar, mantar enfeksiyonlarına karşı daha duyarlıdır. Mantar enfeksiyonlarının genel insidansı zamanla artmakta ve fırsatçı mantar patojenlerinin listesi her yıl genişlemektedir(1).

MANTAR HÜCRESİNİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Ökaryotik hücre yapısında olan mantar hücreleri, gerçek bir çekirdeğe, hücredeki görevlerine göre özelleşmiş zarla çevrili organellere sahiptir (Tablo 1). Bitkiler ve prokaryotlara benzer olarak mantarlarda da hücre zarının etrafında hücre duvarı bulunur (Şekil 1). Mantar hücrelerinin hücre duvarı, hücre zarının dışında bulunan kitin, mannan, selüloz ve gluklan gibi polisakkaritlerden oluşur ve bu yapı mantar hücrelerine dayanıklılık sağlar ve hücreyi osmotik değişikliklere karşı korur (Şeki 2). Mantarlar, klorofil içermedikleri için kemoheterotroftir, yani organik bileşikleri enerji ve karbon kaynağı olarak kullanırlar.

Mantarlarda hücre zarı ökaryot yapıda olup iki tabakalıdır. Lipid, fosfolipid, sifingolipid, protein, glikoprotein ve sterol içerir. Mantarlar, memeli hücre zarının temel sterolu olan kolesterol yerine, ergosterol ve zymosterol içerir. Ergosterol, memeli hücrelerinde bulunmaması nedeniyle en önemli antifungal ilaç hedeflerinden birini oluşturur. Mantar hücre zarı osmotik geçirgenliği sağlayarak çeşitli bileşiklerin hücreye girişini sağlar, atıkların atılmasında görev alır. Hücre zarı ayrıca hücre duvarındaki polisakkaritleri sentezleyen kitin sentaz ve gluklan sentaz gibi çeşitli enzimleri içerir ve bu enzimler de çeşitli antifungal ilaçların hedeflerini oluşturmaktadır.

Mantar hücresinin sitoplazmasında karmaşık bir

¹ Doç.Dr., Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., ozldogan@ku.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6505-4582

KAYNAKLAR

1. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *The Lancet Infectious Diseases*. 2024;24(7):e428-e38.
2. Pearce C. Biologically active fungal metabolites. In: Needleman SL, Laskin AI, editors. *Advances in Applied Microbiology*. 44: Academic Press; 1997. p. 1-80.
3. Taylor JW. One Fungus = One Name: DNA and fungal nomenclature twenty years after PCR. *IMA Fungus*. 2011;2(2):113-20.
4. Murray, PR, Rosenthal K, Pfaller MA. Fungal classification, structure, and replication. In *Medical Microbiology*. Philadelphia;Elsevier:2021.
5. Bennett JE. Introduction to Mycoses. In G. Bennett (Ed.), *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, Elsevier;2024: 255-3084.

BÖLÜM 34

YÜZEYEL MİKOZLAR

Özlem DOĞAN¹

GİRİŞ

Yüzeysel mantar enfeksiyonları, dünya genelinde oldukça yaygın olup, tropikal ve subtropikal bölgelerde daha sık görülür. Bu enfeksiyonlar genellikle cildin dış katmanlarını, saç ve tırnakları etkiler. Yüzeysel mantar enfeksiyonları, çoğunlukla az veya hiçbir bağışıklık yanıtı oluşturmadan gelişir ve bu nedenle sıklıkla kronik ve tekrarlayıcı olabilirler. Dermatofitler, keratinolitik özellikleri sayesinde keratin içeren dokulara saldırarak enfeksiyona neden olurlar. Dermatofitlerin neden olduğu enfeksiyonlar, genellikle doğrudan deri teması, enfekte kişisel eşyaların paylaşımı (havlu, tarak, ayakkabı gibi) veya kirli yüzeylerle temas yoluyla bulaşır. Ayrıca, bazı dermatofit türleri toprakta veya hayvanlarda bulunabilir ve bu kaynaklardan insanlara bulaşabilir (1).

Dermatofitlerin yanı sıra, diğer mantar türleri de yüzeysel enfeksiyonlara neden olabilir. *Malassezia*

türleri, pityriasis versicolor adı verilen yüzeysel bir enfeksiyona neden olur ve hipopigmente veya hiperpigmente maküller ile karakterizedir. *Hortaea werneckii*, avuç içi veya ayak tabanında koyu renkli lezyonlara yol açan tinea nigra'ya neden olurken, *Trichosporon* türleri ve *Piedraia hortae* sırasıyla beyaz ve siyah piedra olarak bilinen saç enfeksiyonlarına neden olur. Ayrıca, *Candida albicans* da deri ve mukozalarda kızarıklık, kaşıntı ve beyaz plaklar ile karakterize yüzeysel kandidiyazis enfeksiyonlarına neden olabilir. Bu çeşitli mantar enfeksiyonları, doğru tanı ve uygun tedavi yöntemleri ile genellikle başarılı bir şekilde kontrol altına alınabilir, ancak tanının gecikmesi durumunda kronikleşme riski taşır (1). En sık görülen yüzeysel mantar enfeksiyonları ve karakteristik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Yüzeysel mantar enfeksiyonları ve etken mantarlar

Enfeksiyon	Mantar	Klinik Bulgular	Tedavi
Dermatofitoz	Dermatofitler	Ayaklarda, vücutta, saç derisinde ve kasık bölgesinde kaşıntı, kızarıklık, pullanma	Topikal antifungaller (mikonazol, klotrimazol, terbinafin); oral antifungaller (griseofulvin, itrakonazol, flukonazol).
Pityriasis (Tinea) Versicolor	<i>Malassezia</i> türleri	Hipopigmente veya hiperpigmente maküler lezyonlar	Topikal azoller, selenyum sülfid şampuan. Yaygın enfeksiyonlarda oral ketokonazol veya itrakonazol

¹ Doç.Dr., Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., ozldogan@ku.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6505-4582

ropikal bölgelerde görülür ve genellikle çocuklar ve genç yetişkinlerde daha yaygındır. Tinea nigra, epidermin yüzeyel tabakalarına travmatik inokülasyon sonucu oluşur. Tinea nigra, genellikle avuç içlerinde veya ayak tabanlarında görülen kahverengi veya siyah maküller olarak kendini gösterir. Lezyonlar düzensiz dağılımlıdır ve genellikle asemptomatiktir.

Teşhis, deri kazıntılarının mikroskopik incelenmesi ile konur. Pigmentli hifler KOH ile yapılan preparatlarda kolayca görülebilir. *H. werneckii*, mikroskop altında dematisiyöz (kahverengi-siyah pigmentli ve melanin içeren) sık dallanmış septalı hifler olarak görünür. Ayrıca artrokonidya ve uzamış tomurcuklanan hücreler de bulunur. Kültürde, koyu pigmentli kahverengi ya da siyah koloniler oluşturur. Topikal azoller veya Whitfield merhemi (5-10% salisilik asit merhemi) ile tedavi genellikle yeterlidir (5).

BEYAZ PİEDRA

Beyaz piedra, *Trichosporon* türleri tarafından oluşturulan yüzeyel bir saç enfeksiyonudur. Bu enfeksiyon, genellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde görülür ve kötü hijyenle ilişkilidir. Beyaz piedra, genellikle kasık ve aksiller kılları etkiler. Mantar, kıl shaftını çevreler ve saç teli boyunca beyaz veya kahverengi nodüller bir şişlik oluşturur. Bu nodüller yumuşaktır ve

parmaklar arasında kolayca çıkarılabilir. Enfeksiyon, kıl shaftına zarar vermez. Mikroskopik incelemede hif elemanları, artrokonidya ve/veya tomurcuklanan maya hücreleri görülür. Kültürde, *Trichosporon* türleri krem renkli, kuru ve kırışık koloniler oluşturur. Topikal azoller kullanılarak tedavi edilebilir; ancak hijyenin iyileştirilmesi ve enfekte kılların tıraş edilmesi genellikle tıbbi tedaviye gerek kalmadan enfeksiyonu ortadan kaldırır (1,5).

SİYAH PİEDRA

Piedraia hortae tarafından oluşturulan bir saç enfeksiyonudur. Bu enfeksiyon, genellikle tropikal bölgelerde görülür ve kötü hijyenle ilişkilidir. Siyah piedra, genellikle saçlı deriyi etkileyen küçük, koyu nodüller olarak kendini gösterir. Enfeksiyon genellikle asemptomatiktir ve kıl shaftını çevreleyen taş gibi sert hifal bir kütle içerir. Nodülün incelenmesi, hif elemanları ve bunları bir arada tutan çimento benzeri bir maddeyi ortaya çıkarır.

Piedraia hortae, kültürde kahverengi ila kırmızım-siyah pigmentli bir küf olarak büyür. Yaşlandıkça kültürde iğ şeklinde askosporlar oluşur. Siyah piedra tedavisi, saç kesimi ve hijyen alışkanlıklarında değişim ile sağlanır (5).

KAYNAKLAR

1. Chanyachailert P, Leeyaphan C, Bunyaratavej S. Cutaneous fungal infections caused by dermatophytes and non-dermatophytes: An Updated comprehensive review of epidemiology, clinical presentations, and diagnostic testing. *Journal of Fungi*. 2023; 9(6):669.
2. Moskaluk AE, VandeWoude S. Current topics in dermatophyte classification and clinical diagnosis. *Pathogens*. 2022;11(9):957.
3. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, et al. Onychomycosis: An updated review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2020;14(1):32-45.
4. Keshwania P, Kaur N, Chauhan J, et al. Superficial dermatophytosis across the world's populations: Potential benefits from nanocarrier-based therapies and rising challenges. *ACS Omega*. 2023;8(35):31575-99.
5. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Superficial and cutaneous mycoses. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds.) *Medical Microbiology* içinde. Philadelphia, PA: Elsevier;2020.
6. Chowdhary A, Singh A, Kaur A, et al. The emergence and worldwide spread of the species *Trichophyton indotineae* causing difficult-to-treat dermatophytosis: A new challenge in the management of dermatophytosis. *PLoS Pathog*. 2022;18(9): e1010795.
7. Saunte DML, Gaitanis G, Hay RJ. Malassezia-Associated skin diseases, the use of diagnostics and treatment. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:112.

BÖLÜM 35

SUBKUTAN MİKOZLAR

Esra TAVUKCU¹

Ece KALAYCI²

Tuba DAL³

GİRİŞ

Patojen birçok mantar türünde, hastalık sürecinin bir parçası olarak deri altı tutulum görülebilmekle birlikte bazı mantarlar direkt travma sonucu deri yoluyla vücuda girebilir. Subkutan mikozlar, deri altı dokuların (dermis, subkutan doku, kaslar ve bazen kemikler) mantar enfeksiyonlarından etkilenmesiyle ortaya çıkan hastalıklardır. Genel olarak, klinik seyir kronik ve sinsidir; enfeksiyonların çoğu antifungal tedaviye dirençlidir. Subkutan mikozlar genellikle tropikal bölgelerde daha yaygındır, ancak dünya genelinde çeşitli iklimlerde de görülebilir. Subkutanöz mikozlar, bir-

den fazla mantar türünün neden olduğu klinik sendromlardır (Tablo 1). Etken olan mantarlar genellikle düşük patojenik potansiyele sahip kabul edilir ve topraktan, odundan veya çürüyen bitkilerden izole edilir. İnsan vücuduna küçük travmalar, kesikler veya delinmeler yoluyla girerler.

Başlıca subkutan mikoz enfeksiyonları; lenfokutanöz sporotrikoz, kromoblastomikoz, ömikotik miçetoma, subkutanöz entomoftoromikoz ve subkutanöz feohifomikoz şeklinde sayılabilir.

Tablo 1: Subkutan Mikozlarının Yaygın Etkenleri

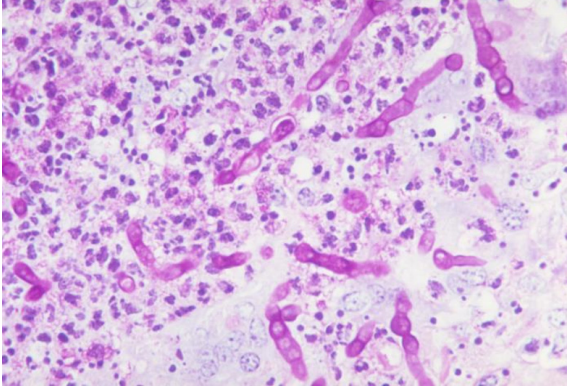
Hastalık	Etyolojik Ajan	Dokudaki Tipik Morfoloji	Tipik Konak Reaksiyonu
Sporotrikoz	<i>Sporothrix schenckii</i> <i>S. brasiliensis</i> <i>S. globosa</i> <i>S. luriei</i>	Pleomorfik, küresel, oval veya puro biçimli mayalar, 2-10 µm çapında, tek veya nadiren çoklu tomurcuklar	Karışık süpüratif ve granülatöz Splendore-Hoeppli materyali mantarı (asteroid cisim) çevreler.
Kromoblastomikoz	<i>Cladophialophora</i> (<i>Cladosporium</i>) <i>carrionii</i> <i>Fonsecaea pedrosoi</i> <i>Phialophora</i> <i>verrucosa</i> <i>Rhinocladiella</i> spp. <i>Exophiala</i> spp.	Büyük, 6 ila 12 µm çapında, küresel, kalın duvarlı, kahverengi muriform hücreler (sklerotik cisimler) görülür. Bu hücreler bir veya iki düzlem boyunca septasyonlara ve pigmentli hiplerle sahip olabilir.	Karışık süpüratif ve granülatöz Psödoepitelyomatöz hiperplazi

¹ Araş. Gör. Dr. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, md.esratavukcu@gmail.com, ORCID:0009-0005-6638-7492

² Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, kalayc.ece@gmail.com, ORCID iD: 0009-0008-6451-4170

³ Prof.Dr., Prof. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. tuba_dal@yahoo.com, ORCID iD : 0000-0001-7045-1462

genişliğinde ve septalı olabilir. Genellikle septasyon noktasında daralır. Çapı 25 µm kadar büyük olabilen kalın duvarlı, veziküler şişkinlikler ve tomurcuklanan maya benzeri yapılar mevcut olabilir.



ŞEKİL 10. *Curvularia harveyi*'nin neden olduğu feohifomikozisli hastadan alınan deri altı doku örneğinin fotomikrografisi (Kronik inflamatuvar granülomun içinde bulunan filamentli hifler ve maya benzeri hücreler). (<https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=4268>)

Epidemiyoloji

Subkutan feohifomikozun yirmiden fazla etkeni gösterilmiştir. En sık görülen etyolojik ajanlar *Exophiala*, *Alternaria*, *Curvularia* ve *Phaeoacremonium* spp. olmuştur (bkz. Tablo 1). Bu mantarlar toprakta ve bitki artıklarında bulunduğu için, enfeksiyon yolunun mantarın travmatik implantasyonuna sekonder olduğu düşünülmektedir.

Klinik

Yaygın olarak subkutan feohifomikoz tek bir inflamatuvar kist olarak ortaya çıkar. Lezyonlar genellikle ayaklarda ve bacaklarda görülür. Ancak eller ve vücudun diğer bölgeleri de etkilenebilir. Lezyonlar yavaş büyür ve aylar veya yıllar boyunca genişler. Sert olabilir ve genellikle ağrısızdır. Lezyonlar bir eklem yakınında bulunurlarsa, sinovyal kist ile karıştırılabilir ve hareketleri engelleyecek kadar büyük hale gelebilirler.

Laboratuvar Tanısı

Tanı kistin cerrahi olarak çıkarılmasıyla konur. Histopatolojik incelemede, fibröz kapsüllü bir inflamatuvar kist, granülatöz reaksiyon ve santral nekroz vardır. Tek ya da kümeler şeklinde pigmentli mantar elemanları, dev hücrelerin içerisinde ve dışındaki nekrotik artıkların ortasında görülür. "El bombası" şeklindeki konidileri tipiktir. Organizmalar kültürde üretilir ve sporülasyon örüntülerine göre tanımlanabilir. Çoğu türün moleküler tanımlaması şu anda ribozomal genlerin dizilenmesi ve özel veri tabanlarıyla karşılaştırma yoluyla gerçekleştirilmektedir.

Tedavi

Kesin tedavi cerrahi eksizyondur. Plak benzeri lezyonlarda cerrahi tedavi uygun olmayabilir ve genellikle eş zamanlı Flusitozin veya İtrakonazol tedavisine yanıt verirler. Posakonazol, Vorikonazol ve Terbinafin de bu mantar gruplarına karşı etkili olabilir (1-4).

KAYNAKLAR

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. Ninth edition. Edinburg/London New York Osford/Philadelphia St. Louis Sydney: Elsevier; 2021. 622-632 s
2. Tille PM. *Bailey&Scott's Diagnostic*

3. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editörler. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Eighth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015.

4. Koga, T., Matsuda, T., Matsumoto, T. et al. Therapeutic Approaches to Subcutaneous Mycoses. *Am J Clin Dermatol* 4, 537-543 (2003). <https://doi.org/10.2165/00128071-200304080-00003>

BÖLÜM 36

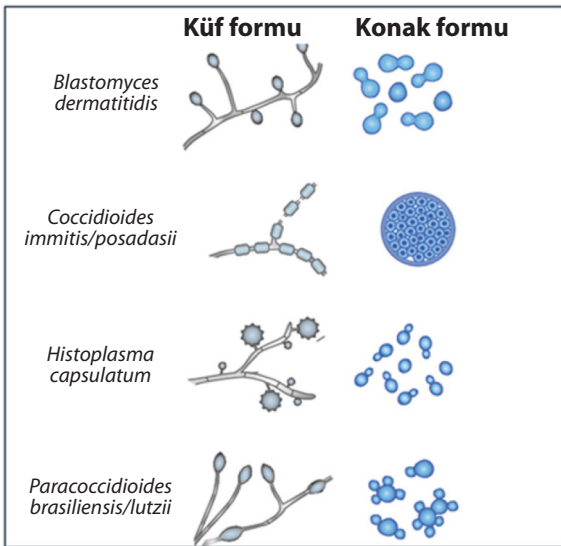
SİSTEMİK MİKOZLAR

Özlem DOĞAN¹

SİSTEMİK (ENDEMİK) MİKOZLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Sistemik mikozlar, tamamı termal dimorfik mantarlardan oluşan ve dünyada belirli bölgelerde yaygın olarak görülen, hemen tüm sistemleri tutabilen bir grup mantar hastalığıdır. Vücutta yaygın tutulum yapabilen ve derin dokulara yerleşebilen bu mantarlar enfeksiyon oluşturmak için diğer mantarlar gibi bağımsızlık sisteminin baskılanmasına ihtiyaç duymaz, tamamen sağlıklı konakta enfeksiyon oluşturabilirler. Bu mantarların tümü, doğada ve oda ısısında küf formunda bulunurken, 37°C'de ve dokularda maya for-

munda bulunurlar (Resim 1). Sistemik mikoz enfeksiyonları konağın mantar sporlarını soluması ile başlar, hemen tümünde ilk tutulan bölge akciğerlerdir. Vakaların büyük bölümünde enfeksiyon sessiz ve asemptomatik olarak seyrederek. Sistemik mikozların en yaygın türleri bu bölümde detaylı olarak incelenecek olan, Histoplazmoz, Blastomikoz, Koksidioidomikoz ve Parakoksidioidomikozdur (1). Sistemik mikozların genel özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.



RESİM 1: Dimorfik mantarların morfolojik özellikleri

HİSTOPLAZMOZ

Histoplasma capsulatum, termal dimorfik bir mantar olup çevrede küf, insan vücudunda ise maya formunda bulunur. Bu mantarın iki varyetesi vardır: *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* Amerika kıtalarında yaygındır, *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* ise Afrika'da görülür. *H. capsulatum*, özellikle kuş ve yarası dışkılarıyla zenginleştirilmiş nemli topraklarda bulunur ve sporları solunarak bulaşır. Hastalık, Amerika'da Ohio ve Mississippi Nehir Vadileri, ayrıca Afrika'nın bazı bölgelerinde endemiktir. Histoplazmoz genellikle akciğerleri etkiler; bağışıklık sistemi zayıf olan bireylerde, özellikle HIV/AIDS hastalarında, enfeksiyon daha ciddi ve yaygın seyreder (2).

¹ Doç. Dr., Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD. ozldogan@ku.edu.tr, ORCID iD:0000-0002-6505-4582

Görüntüleme yöntemleri, özellikle akciğer tutulumunun değerlendirildiği durumlarda önemlidir. Akciğer grafileri, hastalığın akciğerlerdeki yayılımını ve fibrotik değişiklikleri gösterir. Bilgisayarlı tomografi, akciğerlerdeki lezyonların boyutunu ve yerleşimini daha ayrıntılı bir şekilde gösterebilir. Ayrıca, manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri görüntüleme teknikleri, merkezi sinir sistemi tutulumlarının tespiti için kullanılır. Görüntüleme yöntemleri, hastalığın yaygınlığını ve hangi organların etkilendiğini belirlemede kritik bir öneme sahiptir (1,14).

Tanı sürecinde, hastanın klinik bulguları ile laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarının birleştirilmesi gereklidir. Parakoksidiomikozun diğer mantar enfeksiyonları, tüberküloz, lenfoma ve diğer kronik hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Bu nedenle, tanı koyma sürecinde multidisipliner bir yaklaşım önemlidir ve enfeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji ve

radyoloji gibi farklı uzmanlık alanlarının bir arada çalışması gereklidir (14,15).

Tedavi

Parakoksidiomikoz tedavisi, genellikle antifungal ilaçlarla uzun süreli tedaviyi gerektirir. İtrakonazol, çoğu hasta için tercih edilen bir ilaçtır ve hastalığın şiddetine bağlı olarak tedavi süresi 6-12 ay arasında değişir. Bu tedavi süresi boyunca hastalar, düzenli aralıklarla izlenmeli ve tedaviye yanıtları değerlendirilmelidir. İtrakonazol, hastalığın tedavisinde yüksek etkinlik gösteren bir antifungal ajandır ve genellikle iyi tolere edilir. Ağır vakalarda, özellikle yaygın sistemik tutulum veya hayati organların etkilenmesi durumunda, tedaviye amfoterisin B ile başlanabilir. Amfoterisin B tedavisinin ardından, idame tedavisi olarak triazol grubu ilaçlara geçilebilir. Bu tedavi stratejisi, mantar yükünü azaltırken, uzun vadeli nöksleri önlemeyi amaçlar (14-16).

KAYNAKLAR

- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Systemic mycoses caused by dimorphic fungi. In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA, editors. *Medical Microbiology*. 2020: 632-648.e1.
- Deepe GS Jr. Histoplasma capsulatum (Histoplasmosis). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2020: p. 3162-3171.
- Linder KA, Kauffman CA. Histoplasmosis: Epidemiology, diagnosis, and clinical manifestations. *Curr Fungal Infect Rep*. 2019;13:120-128.
- Dao A, Kim HY, Halliday CL, Oladele R, et al. Histoplasmosis: A systematic review to inform the World Health Organization of a fungal priority pathogens list. *Med Mycol*. 2024;62
- Thompson GR III, Gómez BL. Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides, and other dimorphic fungi causing systemic mycoses. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, et al., editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington, DC: ASM Press; 2015. p. 2109-2119.
- Galgiani JN. Coccidioidomycosis (Coccidioides Species). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 3190-3200.
- Sil A, Andrianopoulos A. Thermally dimorphic human fungal pathogens—polyphyletic pathogens with a convergent pathogenicity trait. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5
- Schneider D. Coccidioidomycosis Update and review. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2023;11:169-77.
- Crum NF. Coccidioidomycosis: A contemporary review. *Infect Dis Ther*. 2022;11:713-742.
- Linder KA, Kauffman CA, Miceli MH. Blastomycosis: A review of mycological and clinical aspects. *J Fungi (Basel)*. 2023;14;9(1):117.
- Saccante M, Woods GL. Clinical and laboratory update on Blastomycosis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:367-81
- Benedict K, Roy M, Chiller T, Davis JP. Epidemiologic and ecologic features of Blastomycosis: a review. *Curr Fungal Infect Rep*. 2012;6:327-35.
- Pullen MF, Alpern JD, Bahr NC. Blastomycosis—some progress but still much to learn. *J Fungi*. 2022;8(8):824.
- Teixeira MM, Cattana ME, Matute DR, et al. Genomic diversity of the human pathogen Paracoccidioides across the South American continent. *Fungal Genet Biol*. 2020;140:103395.
- Hahn RC, Hagen F, Mendes RP, et al. Paracoccidioidomycosis: current status and future trends. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(4)
- Peçanha PM, Peçanha-Pietrobom PM, Grão-Velloso TR, et al. Paracoccidioidomycosis: what we know and what is new in epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(10):1098.

BÖLÜM 37

FIRSATÇI MİKOZLAR

Esra TAVUKCU¹
Habibe KURTARAN TEK²
Tuba DAL³

GİRİŞ

Fırsatçı mikozlar, normalde patojen olmayan veya düşük patojenik potansiyele sahip mantarların, bağışıklık sistemi zayıflamış veya belirli risk faktörlerine sahip bireylerde enfeksiyona yol açmasıyla ortaya çıkan hastalıklardır. Bu enfeksiyonlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bu patojenlerin neden olduğu invazif mikozların sıklığı son yirmi yılda önemli ölçüde artış göstermiştir. Kateter ilişkili fungemi ve peritonitten daha lokalize enfeksiyonlara kadar değişen klinik tablolara yol açabilirler. Akciğer, deri ve paranasal sinüsleri tutan enfeksiyonlar yaygın hematogen yayılıma neden olabilir. Bu mantarların çoğu daha önce patojen olarak değerlendirilmezken artık risk altında olan hastalarda invazif mikozların sık nedenleri arasında kabul edilmektedir. Fırsatçı mikozların enfeksiyona yol açması beklenen yüksek riskli gruplar şu şekilde sıralanabilir:

- Kan ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılanlar
- Solid organ nakli, büyük cerrahi (özellikle gastrointestinal cerrahi) geçirenler
- Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastaları
- Kanser hastaları

- İmmünsüpresif tedavi alanlar
- İleri yaş
- Erken doğum geçiren bireyler

Fırsatçı mikozların başlıca nedenleri arasında *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus fumigatus* sayılabilir. Bu ajanlara ek olarak, giderek artan diğer fırsatçı mikoz etkenler listesi Şekil 1'de gösterilmiştir.

KANDİDİYAZ

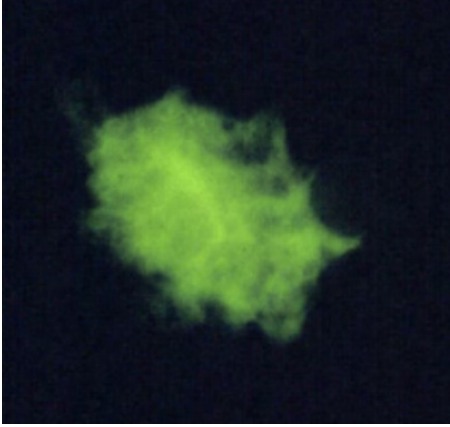
Fırsatçı fungal patojenlerin en önemli grubu *Candida* türleridir. *Candida* normal flora elemanıdır. Ağızdan rektuma kadar gastrointestinal sistem, vajina, üretra, deri, el ve ayak tırnaklarının altında bulunur. Sağlıklı kişilerin %25 ila %50'sinin normal ağız florasının bir parçası olarak *Candida* taşıdığı tahmin edilmektedir. Yüzden fazla *Candida* türü tanımlanmış olmasına rağmen, *C. albicans* klinik örneklerden en sık izole edilen türdür ve hastanın klinik servisine ve altta yatan hastalığına bağlı olarak genellikle mukozal izolatların %90 ila %100' ünü oluşturur.

Candida enfeksiyon riskini artıran durumlar şu şekilde sayılabilir:

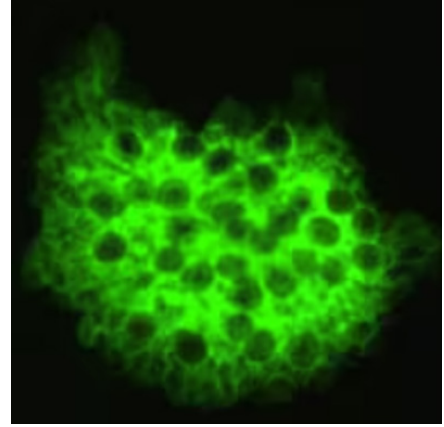
¹ Araş. Gör. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, md.esratavukcu@gmail.com, ORCID iD: 0009-0005-6638-7492

² Araş. Gör. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, habibekurtaran@outlook.com, ORCID iD: 0009-0000-1034-2416

³ Prof. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. tuba_dal@yahoo.com, ORCID iD : 0000-0001-7045-1462



ŞEKİL 15. *Pneumocystis jirovecii*'ye karşı monoklonal antikorlar kullanılarak dolaylı immüno Floresan boya. (<https://www.cdc.gov/dpdx/pneumocystis/index.html>)



ŞEKİL 16. *Pneumocystis jirovecii*'yi hedef alan monoklonal antikorlar kullanılarak doğrudan immüno Floresan antikor boyama. Bu görüntü, malignitesi olan bir hastadan alınan bronkoalveolar lavaj (BAL) örneğinden alınmıştır. (<https://www.cdc.gov/dpdx/pneumocystis/index.html>)

Tedavi

Hem profilaksi hem de tedavide temel olarak Trimetoprim- Sülfametoksazol kullanılabilir. AIDS'li hastalarda alternatif olarak Pentamidin, Trimetoprim- Dapson, Klindamisin- Primakin, Atovukon, Trimetoksazol kullanılabilir (1-9).

KAYNAKLAR

- Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. Ninth edition. Edinburg London New York Oxford Philadelphia St. Louis Sydney: Elsevier; 2021. p 650-674 s
- Tille PM. *Bailey & Scott's diagnostic microbiology*. Fourteenth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2017. p 822-834
- Mahon, Connie R., and Donald C. Lehman. *Textbook of Diagnostic Microbiology*. Sixth edition. Elsevier Health Sciences, 2022. p. 597-605
- Kohler JR, Casadevall A, Perfect J. The spectrum of fungi that infects humans. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;5:a019273
- Bilgehan, H. *Klinik Mikrobiyoloji*. İkinci baskı. İzmir: Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları; 1995
- Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl 4):5-24.
- Dealler, SF. *C.albicans* colony identification in 5 minutes in a microbiology laboratory. *Clin Microbiol* 1991; 29(5):1081-1082.
- KLİMUD, Solunum Sistemi Örneklerinin Laboratuvar İncelemesi Rehberi. 2.Baskı. 2022. ANKARA. KLİMUD-SOL.REH.10/22.Ver02. (10.08.2024 tarihinde https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/KLİMUD%20Rehberleri_solunum%20sistemi_ver02.pdf adresinden ulaşılmıştır).
- Tortorano AM, Richardson M, Røilides E, van Diepeningen A, Cairra M, Muñoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl 3):27-46

BÖLÜM 38

ANTİFUNGALLER VE MİKOTOKSİNLER

Özlem DOĞAN¹

GİRİŞ

Antifungal ajanların tarihçesi, tıbbi kimya alanındaki ilerlemelere paralel olarak gelişmiştir. 1950'lerde, *Streptomyces nodosus* adlı bir bakteri türünden izole edilen Amfoterisin B'nin keşfi, sistemik antifungal tedavilerde bir dönüm noktası olmuştur. Amfoterisin B, geniş bir mantar spektrumuna karşı etkili olup, özellikle invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde önemli bir rol oynamıştır. 1970'lerde, azol sınıfı antifungal ajanlar, özellikle ketokonazol ile başla-

rak, mantar hücre membranının yapısını hedef alan yeni tedavi seçenekleri sunmuştur. Azoller, ergosterol biyosentezini inhibe ederek mantar hücrelerinin hayatta kalmasını engeller. 2000'li yıllarda ise, ekinokandinler tanıtılmış ve bu ajanlar mantar hücre duvarının sentezini hedef alarak, özellikle azollere dirençli enfeksiyonların tedavisinde etkili olmuştur. Antifungal ilaçlar ve etki mekanizmaları Tablo 1'de özetlenmiştir (1,2).

Tablo 1: Antifungal ilaçlar ve etki mekanizmaları

Antifungal Sınıfı	Örnek İlaçlar	Etki Mekanizması	Etkilediği Hücre Bölümü
Polyenler	Amfoterisin B, Nistatin	Ergosterol'e bağlanarak hücre membranında porlar oluşturur, hücre içeriği sızar ve hücre ölümü gerçekleşir.	Hücre membranı, ergosterol
Azoller	Ketokonazol, İtrakonazol, Flukonazol, Vorikonazol	Lanosterol 14-alfa-demetilaz enzimini inhibe ederek ergosterol sentezini bozar, hücre membranı stabilitesini kaybeder.	Hücre membranı, ergosterol
Alilaminler	Terbinafin	Squalen epoksidaz enzimini inhibe ederek ergosterol öncüllerinin sentezini engeller, membran bütünlüğü bozulur.	Hücre membranı, ergosterol
Ekinokandinler	Kaspofungin, Mikafungin, Anidulafungin	Beta-(1,3)-D-glukan sentezini inhibe ederek hücre duvarının yapısal bütünlüğünü bozar.	Hücre duvarı
Mitotik İnhibitörler	Griseofulvin	Mikrotübüllere bağlanarak hücre bölünmesini engeller.	Mikrotübüller
Antimetabolitler	Flusitozin	RNA ve DNA sentezini bozarak hücre büyümesini durdurur.	Nükleik asit sentezi (RNA ve DNA)

¹ Doç.Dr., Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., ozldogan@ku.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-6505-4582

Tablo 2: Önemli mikotoksinler (devamı)

Mikotoksin	Üreten Mikroorganizmalar	Etkilenen Organ ve Sistemler	Bulunduğu Yiyecekler
T-2 Toksini	<i>Fusarium sp.</i>	Bağıışıklık Sistemi, Cilt (Dermatotoksik), Sindirim Sistemi	Buğday, arpa, mısır
Sitrinin	<i>Penicillium citrinum</i> , <i>Aspergillus spp.</i>	Böbrekler (Nefrotoksik), Karaciğer	Pirinç, mısır, tahıllar, peynir
Patulin	<i>Penicillium expansum</i> , <i>Aspergillus clavatus</i>	Sinir Sistemi (Nörotoksik), Bağıışıklık Sistemi, Sindirim Sistemi	Elma, üzüm, diğer çürük meyveler
Ergot Alkaloidleri	<i>Claviceps purpurea</i>	Sinir Sistemi (Nörotoksik), Kan Damarları (Vazokonstriktör)	Çavdar, buğday, arpa
Alternariol	<i>Alternaria alternata</i>	Genetik Materyal (Genotoksik), Üreme Sistemi (Antiöstrojenik)	Domates, elma, buğday, sebzeler

SONUÇ

Antifungal ilaçlar, mantar enfeksiyonlarının tedavisinde hayati rol oynayan ve mantar hücrelerinin gelişimini durduran veya onları öldüren ajanlardır. Ancak, bu ilaçların etkinliği, mantarların geliştirdiği direnç mekanizmaları tarafından ciddi şekilde tehdit edilmektedir. Direnç, genellikle ilaç hedeflerinde meydana gelen mutasyonlar, ilaçların hücre içine girişini engelleyen veya dışarı atan mekanizmaların aktif hale gelmesi, ya da hücre zarının yapısında değişiklikler yapması sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Bu durum, özellikle invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisini zorlaştırmakta ve tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Ayrıca, bazı mantar türleri, toksin üreten mikotoksinlerle hem insan sağlığına hem de tarım ürünlerine zarar verebilmektedir. Mikotoksinler, gıda güvenliğini tehdit eden önemli biyolojik risk faktörleridir. Bu nedenle, antifungal tedavi stratejilerinin etkinliği ve mikotoksin kontrolü, halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Carmo A, Rocha M, Pereirinha P, Tomé R, et al. Antifungals: From pharmacokinetics to clinical practice. *Antibiotics*. 2023;12(5):884.
- Singh M, Neha Gurpreet Rathour A, Dey U, et al. Antifungal agents: a comprehensive review of mechanisms and applications. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2022;29(4):1343-1358.
- Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1999;12(4):501-517. doi: 10.1128/CMR.12.4.501. PMID: 10515900; PMCID: PMC88922.
- Shirsat SP, Tambe KP, Dhakad GG, et al. Review on antifungal agents. *Res J Pharmacodyn*. 2021;13(4):147-154
- Espinel-Ingroff A, Arendrup MC, Pfaller MA, et al. Antifungal Agents. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, et al., editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015. p. 1985-2003.
- Scholar E. Antifungal Agents. In: Enna SJ, Bylund DB, editors. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference*. Elsevier; 2007;1-3.
- Dodds Ashley ES, Lewis R, Lewis JS, et al. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clinical Infectious Diseases*, 2006;43(1):28-39.
- Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(8):805-817.
- Espinel-Ingroff A. Antifungal agents. In: Schaechter M, editor. *Encyclopedia of Microbiology*. 3rd ed. Academic Press; 2009. p. 205-222.
- Cross JT Jr, Hickerson SL, Yamauchi T. Antifungal drugs. *Pediatr Rev*. 1995;16(4):123-133. DOI: 10.1542/pir.16-4-123.
- Fisher MC, Alastruey-Izquierdo A, Berman J, et al. Tackling the emerging threat of antifungal resistance to human health. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(9):557-567. DOI: 10.1038/s41579-022-00720-1.
- Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, et al. Mechanisms of antifungal drug resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5
- Arendrup MC, Perlin DS. Mechanisms of resistance to antifungal agents. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, et al., editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015. p. 2031-2046.
- Throckmorton K, Isham NC, Ghannoum MA, et al. Mycotoxins. In: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, et al., editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015. p. 2188-2195.
- Khan R, Anwar F, Mohamad Ghazali E. A comprehensive review of mycotoxins: Toxicology, detection, and effective mitigation approaches. *Helvion*. 2024;10

BÖLÜM 39

VİRÜSLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ VE SINIFLANDIRILMASI

Reyhan Meryem GÖK¹

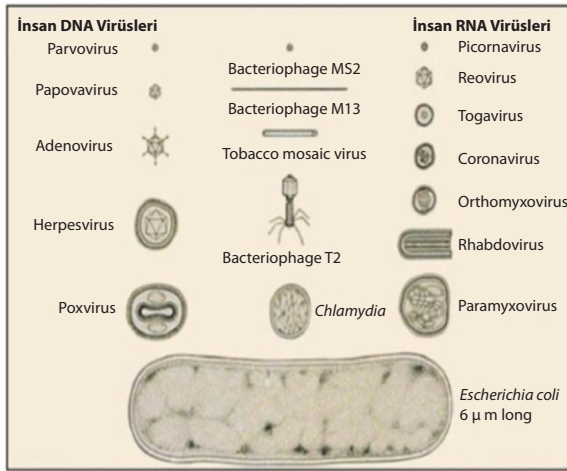
Ferzan ARSLAN²

Ayla YENİGÜN³

GİRİŞ

Viral Yapı

İnsanlarda hastalığa neden olan virüsler yaklaşık 20 ila 300 nm arasında değişir. En büyük virüsler bile ışık mikroskobu ile tespit edilemezler (Şekil 1). Virüs parçacıkları, bir elektron mikroskobu kullanılarak görüntülenebilir.



ŞEKİL 1. Temsili virüslerin ve bakteriyofajların boyutlarının bakterilere göre kıyaslanması. DNA, Deoksiribonükleik asit; RNA, ribonükleik asit. (Murray PR, Drew WL, Kobayashi GS ve diğerleri, editörler. Medical Microbiology, St Louis: Mosby; 1990'dan alınmıştır.)

Virüs parçacıkları, virionlar olarak adlandırılır ve genellikle iki veya üç ana bölümden oluşur:

- 1- **Core (iç nükleik asit çekirdeği):** Ribonükleik asit (RNA) veya deoksiribonükleik asit (DNA) içerir.
- 2- **Protein kapsid:** Nükleik asidi çevreleyen ve koruyan bir protein katmandır. «Nükleokapsid» terimi ise kapsitle çevrili nükleik asit genomunu tanımlamak için kullanılır.
- 3- **Lipid içeren bir zarf:** Bazı virüslerde lipid zarf bulunur ve virüsü çevreler. Zarflı virüsler, çevresel koşullara, özellikle kuruma ve tahribata karşı oldukça duyarlıdır. Bu nedenle genellikle solunum yoluyla, cinsel temasla veya parenteral yolla bulaşır. Zarf içermeyen virüsler ise «çıplak» virüsler olarak adlandırılır. Çıplak virüsler, çevresel faktörlere karşı oldukça dirençlidir ve bu nedenle genellikle dışkı-ağız yoluyla bulaşarak enfeksiyon yaparlar. Pek çok virüste zarf yüzeyinden uzanan glikoprotein çıkıntılar bulunmaktadır.

Viral genom yapısı:

Viral genom virüsün çoğalma mekanizmasını belirler. Bir dizi viral genom yapısı vardır; bunlar arasında (+) polariteye sahip RNA, (-) polariteye sahip RNA ve DNA genomları bulunur. Viral genomlar tek sarmallı

¹ Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, remer.gok@gmail.com, ORCID iD: 0009-0001-6792-8247

² Araş. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği md.ferzanarслан@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-3934-3150

³ Uzm.Dr, Dr.Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, aylaveda@hotmail.com ORCID iD: 0000-0002-7519-313X

KAYNAKLAR

1. Pekar O. B. Virüs Şüpheli Örneklerin Laboratuvara Transportu ve Virolojik Tanı Yöntemleri. Dal T, Yanılmaz Ö (ed.), *Güncel Laboratuvar Tıbbı* içinde. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2021.p.125-132.
2. Gültekin O.E. Covid19 hastalığında bakteriyel koenfeksiyonlar. Dal T (ed.), *Mikrobiyolojide Güncel Konular II* içinde. Ankara: Akademisyen Yayınevi Bilimsel Araştırmalar Kitabı; 2022.p.1-17.
3. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. Ninth edition. Edinburg London New York Osford Philadelphia St. Louis Sydney: Elsevier; 2021.
4. Overview of the methods and strategies in Virology. In: Tille, PM (ed.) *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 15th ed. St Louis, Missouri: Elsevier; 2022.p.884-889.

VİRÜSLERE BAĞLI ENFEKSİYONLARDA TANI YÖNTEMLERİ

Bilal Olcay PEKER¹

NUMUNE SEÇİMİ, TOPLANMASI, TAŞINMASI VE İŞLENMESİ

Tanı laboratuvarları, test istemi, numune toplama ve taşıma, analitik test, raporlama ve kalite süreçleri aracılığıyla hasta bakımını üstlenenlere etkili sonuçlar sunmayı amaçlar. Bunu sağlayabilmek için hasta numunelerinin uygun yerlerden, doğru miktarda ve doğru hastalık döneminde alınması gerekmektedir. Bu parametreler hizmet sağlayıcılarının kolayca erişebileceği elektronik bir istem ağında, bir test kataloğunda bir araya getirilmelidir. Bu kaynakta, klinik semptomlar, viral etiyolojiler, numune türleri, toplama yöntemleri, tanı yöntemleri, gereken hacimler ve taşıma kapları hakkında bilgiler yer almalıdır. Viral enfeksiyonları araştırmak için uygun örneklerin seçimi moleküler, antijen, kültür, seroloji veya histopatoloji testleri gibi kullanılan yöntemlere bağlı olarak yapılmalıdır. Her yöntemin farklı performans özellikleri ve hacim gereksinimleri vardır ve farklı numune kaynakları gerektirebilir. Virüs izolasyonu için alınan numuneler her zaman soğuk ve nemli tutulmalıdır. Sürüntü örnekleri dakron veya rayon uçlu eküvyon ile alındıktan sonra, içerisinde tamponlanmış tuz solüsyonu, protein stabilize edici maddeler, pH indikatörü, bakteriyel ve fungal kontaminasyonu önlemek için antibiyotik ve antifungal bulunan viral transport medium (VTM) içinde taşınmalıdır. Amniyotik sıvı, kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar ve bronkoalveolar

lavaj (BAL) gibi sıvı örnekler genellikle VTM gerektirmez. Kan örneği için gerekli hacim hastanın yaşına bağlı olarak 2 ile 10 ml arasındadır. Heparin gibi antikoagülanlar polimeraz zincir reaksiyonu'nu (PZR) engelleyebilir ve moleküler testler için EDTA'lı tüpler tercih edilir. Seroloji için pıhtılaşmış kan, serum ayırma tüplerinde toplanabilir. Virüs izolasyonunda virüse bağlı olarak tam kan veya serum tercih edilebilir. Viral kültür için alınan örnekler laboratuvara 2 ile 4 saat içinde, 2 – 8°C'lik taşıma koşullarında bir termos şişede veya strafor kutuda buzla soğutulmuş (ancak dondurulmamış) olarak numune taşıma kaplarında gönderilmelidir. Uluslararası veya şehirler arası taşınmada virüsü dondurulmuş halde tutmak için numunelerin kuru buz (katı CO₂) içinde paketli kaplarda taşınması gerekir. Biyolojik malzemeler, kırılma ihtimaline karşı çift cidarlı ve emici dolgulu kaplar gibi koruyucu önlemler alınarak taşınmalıdır (1-3).

Numune alınacak bölge ve numunenin türü klinik semptomlara ve şüpheli hastalığın patogenezeine bağlıdır. Genel olarak, solunum yolu enfeksiyonlarında burun-boğaz sürüntüleri veya nazofarengeal örnekler tercih edilir. Genital sistemden, göz veya veziküller deri lezyonları dahil olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerinden sürüntü alınabilir. Gaita örneği gastrointestinal sistemin enterik ve yaygın enfeksiyonla-

¹ Doç.Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, olcaypeker@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-8735-2962

yalnızca bir veya iki pasaj için alt kültüre alınabilirler. Primer hücre çeşitleri; Afrika yeşil maymun böbrek (Vero), tavşan böbrek (Rabbit kidney; RK), insan embriyonik böbrek hücresi. Diploid hücreler sınırlı çoğalma (20-50 pasaj) potansiyelinde olan normal diploid karyotipe sahip hücrelerdir. Diploid hücre çeşitleri; Fibroblastlar (insan embriyonik akciğer dokusundan izole edilen MRC-5, WI-38, insan yenidoğan sünnet derisi; HFF, vb.). Heteroploid hücreler ise sınırsız pasajlanabilen özelliğe sahiptir. Heteroploid hücre çeşitleri; insan epidermoid akciğer karsinomu (A549), insan epidermoid karsinom (HEp-2), insan serviks adenokarsinom (HeLa), madin-darby köpek böbrek (MDCK) hücresi vb (18-19).

Embriyonlu yumurta ve deney hayvanları üzerinde yapılan virüs izolasyonu genellikle araştırma amaç-



ŞEKİL 6. Zenginleştirilmiş sıvı vasat içeren hücre kültür şişesi. Hücreler konuldukları şişe ve plaklarda tek tabaka halinde çoğalırlar.

lı olarak viral patogeneze, aşı ve antiviral çalışmalarda kullanılır. Birçok viral etken için aşı çalışmalarında embriyonlu tavuk yumurtası kültür yöntemi tercih edilmektedir. İn vitro stratejiye karşı in vivo strateji seçimi, etkene bağlı olarak değişebilmektedir. Süt emen farelerin aşılması insan enterovirüsü A'nın tespitinde faydalı olurken, doku kültürü insan enterovirüsü B'nin tespiti için daha iyidir. Bazı virüsler transfeksiyon yoluyla eklenebilen spesifik reseptörlere veya organlara benzeyen birden fazla hücre tipinden oluşan daha karmaşık sistemlere (organotipik kültürler) ihtiyaç duyar (9,19).

SONUÇ

Belirli klinik durumlar laboratuvar sonuçlarının güvenilirliğini ciddi şekilde etkileyebileceğinden, çok önemli bazı pratik konular unutulmamalıdır. Bu durumlar teşhis zincirinin herhangi bir aşamasında meydana gelebilir. Bu sorunlar arasında farklı virüsler veya nükleik asitlerle kontaminasyon, duyarlılık ve özgüllük nedeniyle yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlar, numunelerin karıştırılması ve etiketleme hataları yer almaktadır. Laboratuvarlar belirli bir öneme sahip (panik değer test sonuçları örn. BOS'da izole edilen viral etkenler) veya güvenilir olmayan sonuçlar için test tekrarı yoluyla doğrulama isteyebilir. Laboratuvar tanı yöntemlerinin bir hastalığın nedeninin teşhis edilmesi gibi bariz bir konunun yanı sıra, diğer birçok önemli klinik ve halk sağlığı sorusunu yanıtlamak için kullanıldığını unutmamak çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Akbaş F, editor. Enfeksiyöz Madde Taşıma Rehberi. In: *Ulusal Mikrobiyoloji Standartları Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi*. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2014 (27/08/2024 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/mikrobiyoloji-referans-laboratuvarlari-ve-biyolojik-urunler-db/Dokumanlar/Rehberler/UMS_LabTaniRehberi_Cilt_3.pdf adresinden ulaşılmıştır.)
2. Khare R, Grys TE. Specimen Requirements Selection, Collection, Transport, and Processing. In: Loeffelholz MJ, Hodinka RL, Young SA, Pinsky BA (eds.) *Clinical Virology Manual*. 5th ed. Washington: ASM Press; 2016. p. 57-77.
3. Pretorius M, Venter M. Diagnosis of Viral Infections. In: Green robin J (ed.) *Viral Infections in Children*. Springer Cham; 2017. p. 151-82.
4. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Laboratory Diagnosis of Virus Diseases. In: Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA (eds.) *Fenner and White's Medical Virology*. 5th ed. Elsevier Academic Press; 2017. p. 135-54.
5. Dunn JJ. Specimen Collection, Transport, and Processing: Virology. In: Jorgensen JH, Pfaller MA (eds.) *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington: ASM Press; 2015. p. 1405-21.
6. Landry ML, Tang YW. Immunologic and Molecular Methods for Viral Diagnosis. In: Detrick B, Schmitz JL, Hamilton RG (eds.) *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology*. 8th ed. Washington: ASM Press; 2016. p. 538-49.
7. Us D, Ergünay K. Virüs enfeksiyonlarının tanısında klasik yöntemler. In: Us AD, Ergünay K (eds.) *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. Ankara: Bilimsel Top Yayınevi; 2012. p. 690-725.
8. Greninger AL, Wang D, Storch GA, Jerome KR. Diagnostic Virology. In: Howley PM, Knipe DM (eds.) *Fields Virology*. 7th ed. Wolters Kluwer; 2024. p. 525-54.
9. Lipkin WI, Mishra N, Briese T. Screening for Viral Infections. In: Bamford DH, Zuckerman M (eds.) *Encyclopedia of Virology*. 4th ed. Elsevier; 2021. p. 91-7.
10. Xia D, Wadford DA. Serologic (Antibody Detection) Methods. In: Loeffelholz MJ, Hodinka RL, Young SA, Pinsky BA (eds.) *Clinical Virology Manual*. 5th ed. Washington: ASM Press;

2016. p. 105–16.
11. Hedman K, Nurmi V. Serological Approaches for Viral Diagnosis. In: Bamford DH, Zuckerman M (eds.) *Encyclopedia of Virology*. 4th ed. Elsevier; 2021. p. 15–21.
 12. Us AD. Klasik serolojik yöntemler. In: Us AD (ed.) *Temel İmmünoloji ve Seroloji*. Ankara: Hipokrat Kitabevi; 2016. p. 115–38.
 13. Cardenas AM, Alby K. Nucleic Acid Amplification by Polymerase Chain Reaction. In: Loeffelholz MJ, Hodinka RL, Young SA, Pinsky BA (eds.) *Clinical Virology Manual*. 5th ed. Washington: ASM Press; 2016. p. 129–36.
 14. Calabretto M, Di Carlo D, Maggi F, Antonelli G. Diagnosis; Future Prospects on Direct Diagnosis. In: Bamford DH, Zuckerman M (eds.) *Encyclopedia of Virology*. 4th ed. Elsevier; 2021. p. 112–7.
 15. Whitfield NN, Wolk DM. Quantitative Molecular Methods. In: Loeffelholz MJ, Hodinka RL, Young SA, Pinsky BA (eds.) *Clinical Virology Manual*. 5th ed. Washington: ASM Press; 2016. p. 145–66.
 16. Harsh, Tripathi P. Medical viruses: diagnostic techniques. *Virology Journal*. 2023;20(143):1–13.
 17. Bartkus J. DNA Sequencing for Clinical and Public Health Virology: Some Assembly Required. In: Loeffelholz MJ, Hodinka RL, Young SA, Pinsky BA (eds.) *Clinical Virology Manual*. 5th ed. Washington: ASM Press; 2016. p. 173–99.
 18. Landry ML, Leland D. Primary Isolation of Viruses. In: Loeffelholz MJ, Hodinka RL, Young SA, Pinsky BA (eds.) *Clinical Virology Manual*. 5th ed. Washington: ASM Press; 2016. p. 79–93.
 19. Ginocchio CC, Van Horn G, Harris P. Reagents, Stains, Media, and Cell Cultures: Virology. In: Jorgensen JH, Pfaller MA (eds.) *Manual of Clinical Microbiology*. 11th ed. Washington: ASM Press; 2015. p. 1422–31.

BÖLÜM 41

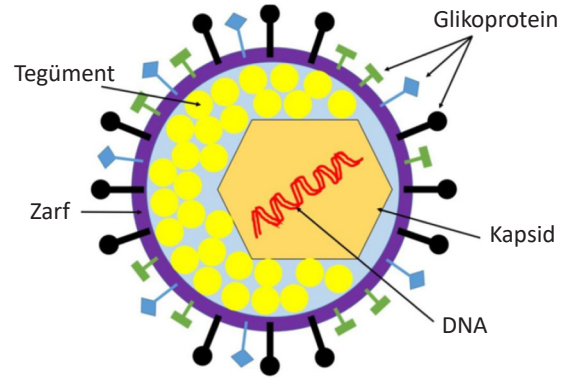
HERPESVİRÜSLER

Esra NURLU TEMEL¹

GİRİŞ

Klinik virolojinin en geniş ailesine sahip olan Herpes virüslerin yapmış oldukları enfeksiyonlar, geçmişte olduğu gibi günümüzde de güncelliğini korumaya devam etmektedir. “Herpes” Yunan dilinde sürünmek veya emeklemek anlamına gelen “Herpenia” kelimesinden gelmektedir (1). İnsanlık tarihinde, hafif mukokutanöz enfeksiyonlardan ölümcül komplikasyonlara kadar uzanan farklı hastalıklara neden olmaları ve uzun süren klinik sonuçlara yol açmaları nedeni ile bu ismi almışlardır. Human herpes virüsler (HHV) litik, latent ve onkolojik transformasyon etkisine sahiptirler. Bu potansiyelleri nedeni ile özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ağır klinik sonuçlara yol açabilmektedirler.

Herpes virüsler, büyük yapılı, zarflı, çift iplikli ve lineer DNA genomuna sahip virüsleri içeren önemli bir gruptur. Virion, yaklaşık olarak 150 nm çapında ve 160 kapsomerden oluşan ikozadeltahedral kapsid ile çevrilidir. Bu kapsidin etrafında, glikoprotein yapıda çıkıntılar içeren bir zarf bulunmaktadır. Zarf, konak hücrenin iç çekirdek zarından orijin alır. Herpes virüsler, adezyon, füzyon ve immün sistemden kaçış için çok sayıda glikoprotein kodlayabilirler. Kapsid ile zarf arasındaki alanda (tegüment), replikasyonu başlatan viral proteinler ve enzimler bulunmaktadır (Şekil 1) (2).



ŞEKİL 1. Herpes virion yapısı (3)

Herpes virüs ailesi, 2020 yılında Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından 130 türü içeren bir aile olarak tanımlanmıştır (4). Taksonomik sınıflandırmada; *Duplodnaviria* üst aleminde, *Heunggongvirae* aleminde, *Peploviricota* şubesinde, *Herviviricetes* sınıfında ve *Herpesvirales* takımında yer almaktadır. Genellikle hayvanları enfekte eden yüzlerce herpes virüsü olmasına rağmen, sekiz tanesi insanları enfekte ederler. HHV grubunda; Herpes simpleks tip 1 ve 2 (HSV-1, HSV-2), Varisella-zoster virüs (VZV), Epstein-Barr virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Human Herpes virüs tip-6 (HHV-6), Human Her-

¹ Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., dresratemel@gmail.com
ORCID iD: 0000-0003-4618-168X

İNSAN HERPES VİRÜSÜ 8 (KAPOSI SARKOMU İLE İLİŞKİLİ HERPESVİRÜS)

Human herpes virüs 8 (HHV-8) virüsüne ait DNA dizileri; Kaposi sarkomu, primer efüzyon lenfoma, multisentrik castleman hastalığı ve germinotropik lenfoproliferatif bozukluğu olan olgulara ait biyopsi örneklerinde PCR analizi ile keşfedilmiştir. Kaposi sarkomu, AIDS ile ilişkili, karakteristik fırsatçı hastalıklardan biridir (41).

Yaygınlığı coğrafi değişim gösterir ve Afrika'da prevalansı %80'e yükselir. Tükürük ve cinsel yol ile bulaşır. HHV-8 de, EBV gibi B hücrelerini hedefler. Diğer herpes virüsleri gibi latent ve litik döngülere sahiptir. Primer enfeksiyon genellikle asemptomatiktir. Tek bulgu HHV-8 antikor serokonversiyonudur. Semptomatik klinik seyir nadirdir ve yalnızca çocuklarda, homoseksüel erkeklerde ve immünsuprese bireylerde olabilir (42). Sağlıklı çocuklarda, febril makülopapüler döküntü şeklinde semptomlar görülürken bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde; ateş eşlik eden lenfadenopati, splenomegali, artralji görülebilir. HHV-8 için özgün ve duyarlı standart serolojik testler bulunmamaktadır. Virüsün dönemsel reaktivasyonu ve sıklıkla sessiz kalması nedeni ile PCR testlerinin tanısal değeri sınırlıdır. Kaposi sarkomu tanısı öncelikli olarak histopatolojik değerlendirme ile konur. Bununla birlikte HHV-8 latent nükleer antijen-1 (LANA-1)'in spesifik olduğu gösterilmiştir. Bağışıklık

sistemi baskılanmış hastalarda tedavi önerilmemekle birlikte etkin bir anti-viral ilaç tespit edilememiştir (36,42).

HERPES VİRÜS SIMIAE (B VİRÜSÜ)

Asya maymunlarına özgü bir virüsdür. Virüs, insanlara maymun ısırıkları ya da tükürüğü ile veya viroloji laboratuvarında kullanılan doku ve hücreler ile bulaşmaktadır. İnsan enfekte olduğunda, virüs giriş yerinde, ağrı kızarıklık ve veziküller oluşabilir. Ensefalopati klinik olarak gelişebilir ve sıklıkla ölümcüldür veya hayatta kalanlarda beyin hasarı gelişebilir. Tanıda PCR kullanılabilir (13,14).

SONUÇ

Herpes virüs ailesinin biyolojik döngüsü; viral replikasyon sırasında konak hücrenin tahrip edilmesi, bağışıklık sisteminin enfeksiyonu kontrol altına alması ve virüsün latent duruma geçmesini içerir. Birincil enfeksiyonların ve reaktivasyonun kontrolünde, doğal ve kazanılmış immünite çok önemli bir rol oynar. Herpes virüslerinin immün sistemden kaçabilme yeteneği, konağın yaşamı süresince gelişebilecek ciddi hastalıklara zemin hazırlar. Enfeksiyonun yaygın olması da kontrolünü güçleştirir. Bu nedenle, mortalitenin ve morbiditenin azaltılması için yeni terapötik yaklaşımlara ve aşuların geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Beswick TS. The origin and the use of the word herpes. *Medical History*. 1962;6(3):214-232. doi:10.1017/s002572730002737x
- Rybicki PE (ed.) *Cann's Principles of Molecular Virology*. 7th ed. NY: Academic Press; 2023
- Alandijany T. Host Intrinsic and Innate Intracellular Immunity During Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Infection. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10: 2611.doi:10.3389/fmicb.2019.02611
- Gatherer D, Depledge DP, Hartley CA, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Herpesviridae 2021. *Journal of General Virology*. 2021;102(10):001673. doi:10.1099/jgv.0.001673
- Kurtoğlu MG. Herpesviridae: Genel Bilgiler. Kurtoğlu MG, Biten AA (eds). *Human Herpes Virüsleri* içinde. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p. 1-12.
- Georgopoulos AP, James LM. Immunogenetic profiles of 9 human herpes virus envelope glycoproteins. *Scientific Reports*. 2024;14(1):20924. doi:10.1038/s41598-024-71558-1
- Kawaguchi Y, Mori Y, Kimura H. *Human Herpesviruses*. 1th ed. NY: Springer Singapore; 2018.
- Mettenleiter TC, Klupp BG, Granzow H. Herpesvirus assembly: an update. *Virus Research*.2009;143(2):222-234. doi:10.1016/j.virusres.2009.03.018
- Arduino PG, Porter SR. Herpes Simplex Virus Type 1 infection: overview on relevant clinico-pathological features. *Journal of Oral Pathology and Medicine*.2008;37(2):107-121. doi:10.1111/j.1600-0714.2007.00586.x
- Omarova S, Cannon A, Weiss W, et al. Genital Herpes Simplex Virus-An Updated Review. *Advances in Pediatrics*. 2022;69(1):149-162. doi:10.1016/j.yapd.2022.03.010
- WHO. Herpes simplex virüs. [Online] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex> [Accessed: 13th September 2024]
- Aurelian, L. Herpes Simplex Viruses. In: Specter S, Hodinka RL, Young SA, Wiedbrauk DL (eds). *Clinical Virology Manual*. 2009. p.424-453.
- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and *Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. NY: Churchill Livingstone; 2015.
- Murray PR, Rosenthal K, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 9th ed. NY: Elsevier; 2020.
- Bal T. Herpes simpleks virüs enfeksiyonunun kliniği ve tedavisi. In: Kurtoğlu MG, Biten AA (eds). *Human Herpes Virüsleri*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. p.46-52.
- Bektaş M. Varisella zoster virüs kliniği ve tedavisi. In: Kurtoğlu MG, Biten AA (eds). *Human Herpes Virüsleri*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023.p.71-80.

17. Tommasi C, Breuer J. The Biology of Varicella-Zoster Virus Replication in the Skin. *Viruses*. 2022;14(5):982. doi:10.3390/v14050982
18. Freer G, Pistello M. Varicella-zoster virus infection: natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiologica*. 2018;41(2):95-105.
19. Dayan RR, Peleg R. Herpes zoster- typical and atypical presentations. *Postgraduate Medicine*. 2017;129(6):567-571. doi:10.1080/00325481.2017.1335574
20. Gupta M, Shorman M. Cytomegalovirus. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
21. O'Connor CM. Cytomegalovirus (CMV) Infection and Latency. *Pathogens*. 2021;10(3):342. doi:10.3390/pathogens10030342
22. Fulkerson HL, Nogalski MT, Collins-McMillen D et al. Overview of Human Cytomegalovirus Pathogenesis. *Methods in Molecular Biology*. 2021;2244:1-18. doi:10.1007/978-1-0716-1111-1_1
23. Şencan İ, Taşbakan İM, Çağ Y. EK-MUD Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi ve Uzlaşma raporu. 2021.
24. Griffiths P, Reeves M. Pathogenesis of human cytomegalovirus in the immunocompromised host. *Natura Reviews Microbiology*. 2021;19(12):759-773. doi:10.1038/s41579-021-00582-z
25. Godsell J, Chan S, Slade C, et al. Cytomegalovirus in primary immunodeficiency. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2021;34(6):663-671. doi:10.1097/QCO.0000000000000797
26. Pinninti S, Boppana S. Congenital cytomegalovirus infection diagnostics and management. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2022;35(5):436-441. doi:10.1097/QCO.0000000000000874
27. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell*. 2022;185(20):3652-3670. doi:10.1016/j.cell.2022.08.026
28. Bu GL, Xie C, Kang YF et al. How EBV Infects: The Tropism and Underlying Molecular Mechanism for Viral Infection. *Viruses*. 2022;14(11):2372. doi:10.3390/v14112372
29. Lupo J, Truffot A, Andreani J et al. Virological Markers in Epstein-Barr Virus-Associated Diseases. *Viruses*. 2023; 15(3):656. https://doi.org/10.3390/v15030656
30. Huang W, Bai L, Tang H. EBV infection: the micro and macro worlds. *Virology Journal*. 2023;20(1):220. doi:10.1186/s12985-023-02187-9
31. Dunmire SK, Verghese PS, and Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *Journal of Clinical Virology* 2018;102: 84-92.
32. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015;390(Pt 1):211-240. doi:10.1007/978-3-319-22822-8_9
33. Yao Y, Kong W, Yang L, Ding Y, Cui H. Immunity and Immune Evasion Mechanisms of EBV. *Viral Immunology*. 2023;36(5):303-317. doi:10.1089/vim.2022.0200
34. Overkamp M, Quintanilla-Martinez L, Fend F. EBV-assozierte lymphoproliferative Erkrankungen [EBV-associated lymphoproliferative disorders]. *Pathologie (Heidelberg)*. 2022;43(4):282-291. doi:10.1007/s00292-022-01081-5
35. Chakravorty S, Afzali B, Kazemian M. EBV-associated diseases: Current therapeutics and emerging technologies. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1059133. doi:10.3389/fimmu.2022.1059133
36. Çelik M, Karahocagil MK. Human herpes 6,7,8 virüs enfeksiyonlarının kliniği ve tedavisi. In: Kurtoglu MG, Biten AA (eds). *Human Herpes Virüsler*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023.p.71-80.
37. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005;18(1):217-245. doi:10.1128/CMR.18.1.217-245.2005
38. Mori Y, Yamanishi K. HHV-6A, 6B, and 7: pathogenesis, host response, and clinical disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E (eds). *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007.
39. Dollard SC, Karnauchow TM. Human herpesviruses 6, 7 and 8. In: Loeffelholz MJ, Hodinka RL, Young SA, Pinsky BA (eds). *Clinical Virology Manual*. 2016.p.399-412.
40. Pantry SN, Medveczky PG. Latency, Integration, and Reactivation of Human Herpesvirus-6. *Viruses*. 2017;9(7):194. doi:10.3390/v9070194.
41. Iftode N, Rădulescu MA, Aramă ŞS, Aramă V. Update on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8)-review. *Romanian Journal of Intern Medicine*. 2020;58(4):199-208. doi:10.2478/rjim-2020-0017
42. Patel R, Lurain K, Yarchoan R et al. Clinical management of Kaposi sarcoma herpesvirus-associated diseases: an update on disease manifestations and treatment strategies. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2023;21(9):929-941. doi:10.1080/14787210.2023.2247161

HEPATİT VİRÜSLERİ

Neşe İNAN¹

*Sarılık arkadaşlarımızın tanı koyduğu bir hastalıktır
(Sir William Osler)*

GİRİŞ

Viral hepatitlerin geçmişi antik çağlara dayanmaktadır. 5000 yıl önce Çin yazıtlarında yaşanan sarılık salgınları dökümanite edilmiş, M.Ö.beşinci yüzyılda Hipokrat sarılığı tanımlamıştır. 1970 öncesinde fekal-oral yolla bulaşan **enfeksiyöz hepatit** veya kan/kan ürünleri ile bulaşan **serum hepatiti** olarak sınıflandırılan hepatit virüsleri ile ilgili gelişmeler özellikle son 30 yılda gerçekleşmiş klinik öneme sahip **HAV, HBV, HCV, HDV** ve **HEV** olarak farklı özellikteki hepatit virüsleri tanımlanmıştır (Tablo-1). Bu virüsler morfolojik, biyolojik, genetik, hastalık şiddeti, coğrafi dağılım, bulaş yolu, tedavi seçenekleri ve korunma yolları açısından farklılıklarına rağmen karaciğer dokusuna olan **tropizmleri** ve benzer klinik tablolara yol açmaları nedeni ile **hepatit virüsleri** olarak adlandırılmışlardır. Bu yüzden sadece klinik bulgulara dayanılarak yapılan ayırım güvenilir değildir. Hepatit olup olmadığımızı öğrenmenin tek yolu kan testidir.

Viral hepatitlerin **tanısında;**

- fizik muayene (hepatomegali)
- karaciğer fonksiyon testlerini (ALT, AST, GGT) içeren biyokimyasal testler,
- tam kan sayımı dahil hematolojik testler,
- virüse özgü antikor ve antijenleri saptayan serolojik testler,
- virüsün genotipi, viral yükü ve ilaç direncini saptayan moleküler mikrobiyolojik testler,

- USG, MRI, fibroscan (elastografi) gibi radyolojik yöntemler,
- karaciğer yetmezliği, fibrozu, nekroinflamasyonu ve sirozun belirlenmesinde
 - invaziv testler (karaciğer biyopsi dokusunun Metavir, Ishak gibi skorlama sistemleri kullanılarak histopatolojik olarak incelenmesi)
 - invaziv olmayan biyokimyasal testler; fibrotest, APRI indeksi (AST-trombosit oranı), FIB-4 indeksi (yaş, AST, ALT, trombosit sayısı) vb.

gibi çok sayıda test kullanılır, bu testler aynı zamanda viral hepatitlerin epidemiyolojisi, hastalığın seyrinin izlenmesi, hastanın monitörizasyonu, tedavi ve aşı yanıtının belirlenmesi ve hasta takibinde kullanılmaktadır.

HAV ve HEV kontamine su ve gıdalardan fekal-oral yolla bulaşarak akut hepatite yol açarken HBV, HCV ve HDV kontamine kan/kan ürünleri ve vücut sıvılarından parenteral yolla bulaşmakta akut ve kronik hepatite yol açmaktadır. Hepatit virüsleri akut hepatite yol açarlar, 6 aydan uzun süren enfeksiyonlar kronik enfeksiyon olarak adlandırılır.

Viral hepatitler hiçbir belirti vermeden asemptomatik olarak seyredebilir. Gözde ve ciltte **sarılık (ikter, icterus, jaundice)** (Şekil-1), halsizlik, iştah kaybı, kusma, bulantı, ishal, baş ağrısı, karın ağrısı, kaşıntı, ateş, açık renkli gaita, koyu renkli idrar, kas ve eklem

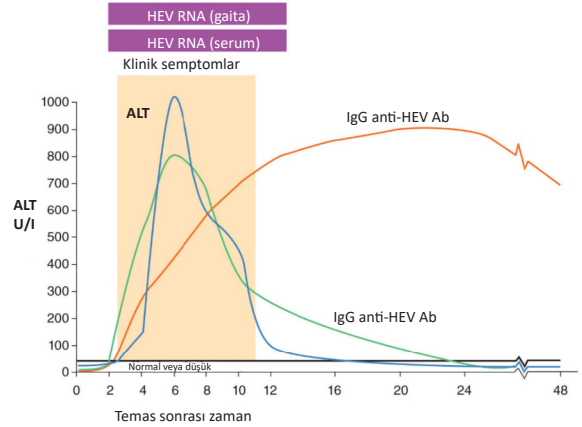
¹ Uzm. Dr., SBÜ Dr.Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, neseurdogan@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-1559-6244

ladır (%1-2). HEV ile temas sonrası inkübasyon süresi yaklaşık 40 gündür (2-10 hafta), gaitada virüsün atılımı hastalığın başlangıcından birkaç gün öncesinden 3-4 hafta sonrasına kadar devam eder. Çoğu vaka asemptomatiktir ve virüs kendiliğinden temizlenir. Semptomatik vakalar genellikle kendini sınırlayan ikterik hastalığa yol açar. Ateş, bulantı, karın ağrısı, anoreksiya, halsizlik ve hepatomegali gibi hepatit semptomları görülebilir. Gelişmekte olan ülkelerde sarılık semptomatik vakaların %40'ında görülürken bu oran gelişmiş ülkelerde %75'tir. Yüksek endemisitenin görüldüğü bölgelerde semptomatik enfeksiyon en sık genç erişkinlerde görülür, çocukluk çağında genellikle asemptomatik veya sarılığın görülmediği hafif hastalık şeklinde görüldüğünden genellikle tanı konulamaz. Çocukluk çağında semptomatik hastalık riski düşük olmasına rağmen infantlarda dahil çocuklarda ciddi hastalık gelişebilir. Gebelerde ciddi enfeksiyonlara yol açar (%10-40 mortalite). Üçüncü trimesterde mortalite oranları daha yüksektir. Neonatal dönemde erken doğum, fetus kaybı ve fetal distres gibi ağır fetal sonuçlara neden olabilir. Ciddi hastalık kendini fulminant karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati, koagülopati ve ölüm şeklinde gösterebilir. Solid organ nakli geçirmiş hastalarda post-transplant dönemde genotip 3 ile enfeksiyon, kronik enfeksiyona ilerleme ile sonuçlanabilir. Solid organ nakilli hastalara benzer şekilde HIV(+) hastalarda ve kemoterapi alan hematolojik maligniteli hastalarda kronik HEV taşıyıcılığı buna bağlı kronik HEV enfeksiyonuna, hızla siroza ve karaciğer yetmezliğine ilerlemiş vakalar bildirilmiştir.

Laboratuvar Tanısı

Klinik olarak diğer akut viral hepatitlerden ayırmak mümkün değildir. ELISA testleri ile **HEV IgM** ve **IgG** antikorları saptanabilir. Akut hepatit E tanısında

HEV IgM önemlidir, ayrıca dışkı ve plazma örneklerinde ters transkriptaz **polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)** ile **HEV-RNA** saptanabilir.



ŞEKİL 12: Akut HEV'in doğal seyri (Adapted from CDC and obgynkey.com/hepatitits web site)

Tedavi ve Korunma

Spesifik tedavisi bulunmamaktadır. HEV enfeksiyonuna karşı en etkili yaklaşım temiz su kaynakları ve uygun sanitasyon önlemleri ile toplum düzeyinde HEV bulaşının engellenmesidir. Gıda kaynaklı HEV riski için et üretim süreçlerindeki kontrol süreçlerinin düzeltilmesi gereklidir. Gebelerde ve altta yatan kronik karaciğer hastalığı olanlarda özellikle yüksek ölüm oranları göz önüne alındığında etkili aşı gelişimi için ortak çabalar sarf edilmiş, 2011 yılında Çin'de geliştirilen Hecolin (HEV239, virüs-benzeri partükül aşısı) adlı aşının etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir. Özellikle kontamine su kaynaklı salgınların kontrol altına alınması için aşılama önerilmiştir. İmmünsuprese kronik vakalarda ribarin ve interferon tedavilerinden fayda görülebilir (1-30).

KAYNAKLAR

- McNabb KM, Parashar V. Clinical Virology In: Mahon CR, Lehman DC (eds.) *Textbook of Diagnostic Microbiology*. 7th ed. St Louis Elsevier;2023. p.745-748.
- Gholizadeh O, Akbarzadeh S, Ghanzafari HM, et al. Hepatitis A: Viral Structure, Classification, Life Cycle, Clinical Symptoms, Diagnosis Error, and Vaccination. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*.2023;2023:4263309. Published 2023 Jan 4. doi:10.1155/2023/4263309
- Yu, Y., Wan, Z., Wang, J. H. et al. Review of human pegivirus: Prevalence, transmission, pathogenesis, and clinical implication. *Virulence*.2022;13(1),324-341. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2029328>
- Gore, E. J., Gard, L., Niesters, H. G. M., et al. Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker. *Frontiers in Medicine*.2023;10,1168400. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1168400>
- Almaqati, T., Elnagi, E. A., Al Zahrani, F. et al. Molecular epidemiology of SEN virüs among blood donors and renal dialysis patients. *Acta Bio-medica Atenei Parmensis*.2022;93(5), e2022237. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i5.13005>
- Hepatitis Virüsleri. In: Ryan, KJ, Ray, CG ve Sherris, JC (eds.) *Sherris Medical Microbiology*. 5th ed. McGraw Hill Education; 2010.
- Miguere, M., Lhomme, S., & Izopet, J. Hepatitis A: Epidemiology,

- High-Risk Groups, Prevention and Research on Antiviral Treatment. *Viruses*.2021;13(10),1900. <https://doi.org/10.3390/v13101900>
8. Viruses in Human Diseases. In: Tille, PM (ed.) *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 15th ed. St Louis, Missouri: Elsevier; 2022.p.900-929.
 9. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a>
 10. Magnius, L., Mason, W. S., Taylor, J. Et al. Ictv Report Consortium. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepadnaviridae. *The Journal of General Virology*.2020;101(6),571–572. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001415>
 11. Nguyen, M. H., Wong, G., Gane, E. Et al. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clinical Microbiology Reviews*.2020;33(2),e00046-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00046-19>
 12. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (9 April 2024)
 13. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2017;67(2):370-398. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.021.
 14. https://www.vhhd.org/tr/hepatit-b-klavuzu-2-23_a.html (Türkiye Hepatit B Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023)
 15. Sallam, M., & Khalil, R. Contemporary Insights into Hepatitis C Virus: A Comprehensive Review. *Microorganisms*.2024;12(6), 1035. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12061035>
 16. Hepatitis viruses In: Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA (eds.). *Medical microbiology*. 9th edition. Edinburg London New York Osford Philadelphia St. Louis Sydney: Elsevier;2021.p.550-564
 17. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (9April 1014)
 18. Lee, J., Tian, Y., Chan, S. T. et al. TNF- α Induced by Hepatitis C Virus via TLR7 and TLR8 in Hepatocytes Supports Interferon Signaling via an Autocrine Mechanism. *PLoS pathogens*.2015; 11(5), e1004937. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004937>
 19. Vo-Quang, E., & Pawlowsky, J. M. 'Unusual' HCV genotype subtypes: origin, distribution, sensitivity to direct-acting antiviral drugs and behaviour on antiviral treatment and retreatment. *Gut*.2024;73(9), 1570–1582. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-332177>
 20. <https://www.vhhd.org/tr/hepatit-c-kullanim-klavuzu-2-23-p> (Türkiye Hepatit C Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023)
 21. Li, H. C., Yang, C. H., & Lo, S. Y. Hepatitis C Viral Replication Complex. *Viruses*.2012;13(3),520. <https://doi.org/10.3390/v13030520>
 22. Gopalakrishna, H., Mironova, M., Dahari, H. et al. Advances and Challenges in Managing Hepatitis D Virus: Evolving Strategies. *Current Hepatology Reports*;2024;23(1),32–44. <https://doi.org/10.1007/s11901-024-00643-w>
 23. Pearlman B. Hepatitis Delta Infection: A Clinical Review. *Seminars in Liver Disease*;2023;43(3),293–304. <https://doi.org/10.1055/a-2133-8614>
 24. Guerra, J. A. A. A., Kampa, K. C., Morsolotto, D. G. B. et al. Hepatitis E: A Literature Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*;2017;5(4),376–383. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00012>
 25. Sridhar, S., Lau, S. K., & Woo, P. C. Hepatitis E: A disease of re-emerging importance. *Journal of the Formosan Medical Association*.2015;114(8),681–690. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2015.02.003>
 26. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e> (20 July 2024)
 27. Lynch JA, Lim JK, Asaga PEP, et al. Hepatitis E vaccine-Illuminating the barriers to use. *PLoS Neglected Tropical Diseases*.2023;17(1):e0010969. doi:10.1371/journal.pntd.0010969
 28. Huang, X., Lu, J., Liao, M., Huang, Y., Wu et al. Progress and Challenges to Hepatitis E Vaccine Development and Deployment. *Vaccines*.2024;12(7),719. <https://doi.org/10.3390/vaccines12070719>
 29. Das, A., Rivera-Serrano, E.E., Yin, X. et al. Cell entry and release of quasi-enveloped human hepatitis viruses. *Nature Reviews Microbiology*.2023;21,573–589. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00889-z>
 30. https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_1

BÖLÜM 43

ADENOVİRÜSLER

Duygu ÖCAL¹

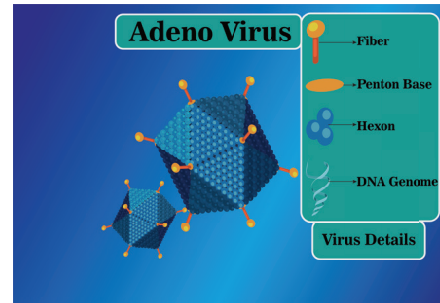
GİRİŞ

1953 yılında Rowe ve arkadaşları, çocukların adenoidlerinden elde edilen doku kültürlerinde bozulmalara neden olan bir “adenoid dejenerasyon ajanı” tanımladılar (1). 1954’te Hilleman ve Werner, askerlerden benzer bir ajan izole etti ve buna RI-67 adını verdiler (2). İki virüsün ilişkili olduğu gösterildi ve 1956’da bu virüslere “adenovirüs” adı verildi. Epidemiyolojik çalışmalar, adenovirüsleri akut solunum, göz ve gastrointestinal hastalıkların önemli bir nedeni olarak tanımladı. İnsan adenovirüsleri Adenoviridae ailesine, Mastadenovirus cinsine aittir. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) tarafından immünolojik, biyolojik ve genetik özelliklere dayanarak yedi ‘insan adenovirüsü’ (HAdV) (A’dan G’ye) tanınmıştır (3).

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER VE PATOGENEZ

Adenovirüsler, çapı 70 ila 90 nm olan büyük, zarfsız, ikozahedral virüslerdir. Her bir partikül, yaklaşık 30-40 geni kodlayan yaklaşık 36000 baz çiftlik tek, doğrusal, çift sarmallı bir DNA molekülünden oluşur. DNA, her iki 5’ ucunda bir terminal proteine kovalent olarak bağlıdır ve çekirdek proteinler tarafından çevrelenmiştir (4).

Adenovirüslerin kapsidi yedi yapısal proteinden oluşur. Ana kapsid proteinleri hekson, penton bazı ve fiberdir (HAdV-F türlerinde uzun ve kısa fiber). Kapsid, 20 üçgen yüzey oluşturan 240 üçlü heksondan ve her birinin 12 köşesinde bulunan birer pentondan oluşan 252 kapsomerden oluşur. Her bir penton, bir pentamerik baz ve bir terminal düğümü hücrel reseptörlerle (Şekil 1). Hekson, tüm HAdV’lerde ortak olan antijenik bölgeler içerir, ancak bu bölgeler kapsid içinde yer aldığından nötralize edici antikorlar oluşmaz. Hekson ayrıca dış yüzeyinde serotip-spesifik nötralize edici antikorları indükleyen ϵ determinantını içerir. Fiber, serotip-spesifik antijenik belirleyiciler ve tür-spesifik antijenik belirleyiciler içerir. Fiberin düğüm bölgesi, in vitro olarak hemagglütinasyondan sorumlu olan ve hemagglütinasyon inhibe edici antikorları indükleyen γ determinantını içerir (3).



ŞEKİL 1. Adeno Virüs

¹ Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., docal@ankara.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-9929-267X

ADENOVİRÜSLERİN VEKTÖR OLARAK KULLANIMI

Heterolog DNA'nın taşınması için vektör olarak adenovirüsler kullanılabilir. Adenovirüsler, güvenilir bir şekilde çok miktarda çoğaltılabilmelerinden, konakçı kromozomlarına entegre olmamalarından, neden olduğu hastalıkların genellikle hafif veya subklinik seyretmesi ve aşıları ile ilgili bağışıklık yanıtları hakkında yeterli bilgi olmasından dolayı gen aktarımı için

önemli avantajlar sunar. Ayrıca, virülans genlerinin genetik manipülasyonu adenovirüsleri daha da zayıflatabilirken, reseptör bağlanma bölgelerinin mühendisliği belirli hücre hedeflerinin enfeksiyonunu teşvik etmek için yapılabilir, bu da yabancı DNA'nın iletimini daha etkili hale getirir (13-15).

KAYNAKLAR

- Rowe WP, Huebner RJ, Gilmore LK et al. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. *Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1953;84: 570–573.
- Hilleman MR, Werner JH. Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness. *Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1954;85: 183–188.
- Heim A and Kajon AE. Adenoviruses. In: Carroll KC, Pfaller MA (eds.) *Manual of Clinical Microbiology*. 13th Ed. American Society for Microbiology Press, John Wiley and Sons; 2023. p.2058-2070
- Adenoviruses. In: Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MA (eds.) *Medical Microbiology*. 7th Ed Elsevier Saunders p. 454-460
- Gerçekler D. Diğer DNA virüsleri. *Basitleştirilmiş Klinik Mikrobiyoloji* içinde, 6th Ed. Ankara Nobel Tıp Kitabevi; 2018. p 290-295
- Echavarría M, Maldonado D, Elbert G et al. Use of PCR to demonstrate presence of adenovirus species B, C, or F as well as coinfection with two adenovirus species in children with flu-like symptoms. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006; 44:625–627.
- Brown M, Grydsuk JD, Fortsas et al. Structural features unique to enteric adenoviruses. *Archives of Virology*. Suppl.1996;12:301-7. doi: 10.1007/978-3-7091-6553-9_32. PMID: 9015127.
- Levinson W. Adenoviruses. In: *Review of Medical Microbiology and Immunology*. 14th Edition New York NY: McGraw; 2016. p. 323–324
- Rocholl C, Gerber K, Daly J et al. Adenoviral infections in children: The impact of rapid diagnosis. *Pediatrics*. 2004;113:e53
- Esposito DH, Gardner TJ, Schneider E et al. Outbreak of pneumonia associated with emergent human adenovirus serotype 14—Southeast Alaska, 2008. *Journal Infectious Disease*. 2010;202:214–222.
- Mahon C, Lehman DC, Manuelis G (eds.), *Mahon, Textbook of Diagnostic Microbiology*. 5th Edition, 2015 Saunders of Elsevier p: 696
- Majhen D, Calderon H, Chandra N et al. Adenovirus-based vaccines for fighting infectious diseases and cancer: progress in the field. *Human Gene Therapy*. 2014;25(4):301-17. doi: 10.1089/hum.2013.235.
- Trivedi PD, Byrne BJ, Corti M. Evolving Horizons: Adenovirus Vectors' Timeless Influence on Cancer, Gene Therapy and Vaccines. *Viruses*. 2023;15(12):2378. doi: 10.3390/v15122378. PMID: 38140619; PMCID: PMC10747483.
- Ricobaraza A, Gonzalez-Aparicio M, Mora-Jimenez L et al. High-Capacity Adenoviral Vectors: Expanding the Scope of Gene Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 May 21;21(10):3643. doi: 10.3390/ijms21103643. PMID: 32455640; PMCID: PMC7279171.
- Burrell, Christopher J., Colin R. et al. Murphy. In: *Fenner and White's Medical Virology*. Academic Press, 2016.p: 263-272

BÖLÜM 44

POKSVİRÜSLER

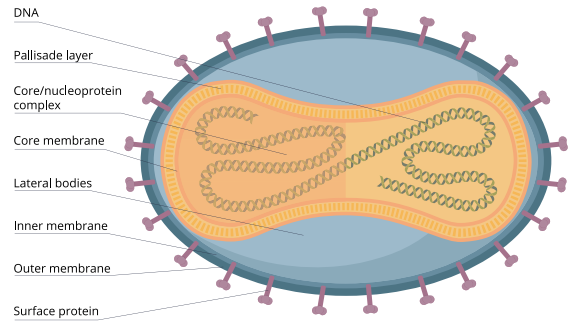
Duygu ÖCAL¹

GİRİŞ

Poksvirüsler, en büyük virüslerdir neredeyse ışık mikroskopuyla görülebilirler ve virüsler içinde en karmaşık yapıya sahip ailedir. Yaklaşık 230×300 nm boyutlarında olup ovalden tuğla şekline değişen karmaşık bir yapıya sahiptirler. Tuğla şeklinin merkezinde, yüzlerce proteini kodlayan büyük karmaşık DNA genomu bulunmaktadır. Poxvirüs virionu, sitoplazmada viral mRNA sentezinin gerçekleşmesini sağlamak için, DNA'ya bağımlı RNA polimeraz da dahil olmak üzere birçok enzim taşır. Poxvirüslerin replikasyonu, DNA içeren diğer virüslerden farklı olarak, tüm çoğalma döngüsünün konakçı hücre sitoplazmasında gerçekleşmesiyle benzersizdir. Bu nedenle, poksvirüsler, mRNA ve DNA sentezi için gerekli enzimleri ve diğer DNA virüslerinin normalde konakçı hücreden aldığı faaliyetleri kodlamak zorundadır. Virüsün genomu, her iki ucu birleşmiş büyük, çift sarmallı, doğrusal DNA'dan oluşur (1-3).

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Çoğu türün viryonları tuğla şeklindedir, $250 \times 200 \times 200$ nm boyutlarındadır ve yüzeyde düzensiz tübüller dizilimi gösterir. Virionlar, çekirdek, yan cisimler, dış zar ve bazen bir zarf içeren karmaşık bir yapıya sahiptir (Şekil 1).



ŞEKİL 1. Poxvirus

Genom, lineer çift sarmallı DNA'dan oluşur. DNA molekülü kovalent olarak kapalı terminallere ve ters terminal tekrarlarına sahiptir. Poksvirüsler, diğer DNA virüslerinden farklı olarak, transkripsiyon ve replikasyon için gereken tüm enzimleri kendileri kodlar. Replikasyon sitoplazmada gerçekleşir. DNA'nın replike olduğu bölge sitoplazmik fabrika olarak adlandırılır ve bu bölgeye Guarnieri inklüzyon cisimciği adı verilir. Zarflı virionlar ekzositoz yoluyla salınırken, zarfsız virionlar hücre lizisi ile salınır (1-4). Poxvirüslerin tıbbi önem taşıyan türleri ve oluşturduğu hastalıklar Tablo 1'de görülmektedir.

¹ Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., docal@ankara.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-9929-267X

İNEK ÇİÇEĞİ

Klinik

İnsanlarda orf (koyun ve keçi çiçek virüsü) veya inek çiçeği (vaccinia) virüsü ile enfeksiyon genellikle hayvanın lezyonlarıyla doğrudan temas sonucu ortaya çıkan mesleki bir risk olarak görülür. İnek çiçek virüsü sadece Avrupa ve Rusya'nın batı bölgelerinde bulunmuştur. İnsanlarda inek çiçeği lezyonları genellikle ellerde veya yüzde tekli makülopapüler döküntüler olarak ortaya çıkar. Sıkça veziküler lezyonlar gelişir ve genellikle iz bırakmadan 25 ila 35 gün içinde geriler. Bu lezyonlar şarbonla karıştırılabilir. Sistemik olarak; mide bulantısı, ateş ve lenfadenopati görülür. İnek çiçeği virüsünün rezervuar konakçıları kemirgenlerdir; virüs bu kemirgenlerden ara sıra ineklere, insanlara, evcil kedilere ve çeşitli hayvanat bahçesi hayvan türlerine yayılabilir (2,6).

Tanı, Tedavi ve Korunma

Virüs kültürde çoğaltılabilir veya elektron mikroskopu ile doğrudan görülebilir, ancak genellikle semptomlar ve hasta geçmişi ile teşhis edilir.

PARAPOXVİRÜSE

Klinik

Orf virüsü, sığır papüler stomatit dahil parapoxvirüsler virüs, pseudocowpox virüsü (sütçü nodülü) ve sealpox virüsü insanlarda mesleki enfeksiyonlara neden olur ve en yaygın olanı orf enfeksiyonlarıdır. Orf, bulaşıcı püstüler dermatit veya koyun ve keçilerin ka-

buklu ağzı olarak da bilinir. Koyunların bu hastalığı dünya genelinde görülür ve özellikle ilkbahar ve yaz aylarında kuzularda bulunur. Lezyonlar genellikle dudaklarla çevresindeki deride sınırlı kalan papül-veziküler döküntülerdir. İnsanlarda inkübasyon süresi iki ila dört gündür. Lezyonlar genellikle ellerde, ön kolların üzerinde veya nadiren yüzde görülür; bu lezyonlar genellikle tekildir, ancak birden fazla lezyon vakası da bildirilmiştir. Lezyon maküler, papüler ve papillomatöz olarak seyreder (1,6).

Pseudocowpox virüs (sütçü nodülü), parapoxvirüsün neden olduğu bir enfeksiyondur. Klinik olarak orf hastalığına benzer; lezyonlar, enfekte ineklerin memeleriyle temas sonucu oluşur ve 4-7 günlük bir kuluçka süresine sahiptir. Orf hastalığına benzer şekilde, nodüller altı klinik aşamadan geçtikten sonra 4-6 hafta içinde iyileşir. Orf ve sütçü nodülleri birbirini taklit edebilir veya pyojenik granülomlar, sporotrikoz veya atipik mikobakteriyel enfeksiyonlarla karıştırılabilir (6,10).

Tanı, Tedavi ve Korunma

Parapoxvirus enfeksiyonunun teşhisi, klinik (lezyon morfolojisi), epidemiyolojik kanıtlar (son zamanlarda sığır, koyun veya deniz memelileri ile temas) ve negatif boyanmış lezyon materyalinin elektron mikroskopu (ovoid partiküller ve çapraz iplikçiklerin varlığı) ile yapılır. Enfeksiyonun hayvan kaynağı bilinmeden, klinik bulgular, histoloji veya elektron mikroskopu ile orf, sütçü nodülü (yalancı inek çiçeği) ile ayırt edilemez. Tanımlanmalarında PZR tabanlı tanı testleri önemlidir (6,12).

KAYNAKLAR

1. Heim A and Kajon AE. Poksviruses In: Carroll KC (ed) and Pfaller MA (eds.) *Manual of Clinical Microbiology* 13th Ed. American Society for Microbiology Press, John Wiley and Sons 2023. p.2147-2162
2. Poxviruses In: Murray PR, Rosenthal KS and Pfaller MA (eds.) *Medical Microbiology* 7th Ed Elsevier Saunders p. 447-452
3. Gerçeker D. Diğer DNA virüsleri. *Basitleştirilmiş Klinik Mikrobiyoloji* içinde, 6th Ed. Ankara Nobel Tıp Kitabevi; 2018.p.290-291
4. Damon I, Jahrling P, LeDuc J. Poxviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR et al (eds.) *Principles and Practice of Clinical Virology*, 5th Edition Press Great Britain by Anony Rowe Ltd Chippenham Wilts, 2004.p. 491-509
5. Kondas AV, Olson VA. Poxviruses In: Loeffelholz MJ (ed.) *Clinical Virology Manual*, 5th Edition/ Washington DC: ASM Press, 2016.p.457-471
6. Burrell CJ, Colin R.H, and Frederick A.M. *Fenner and White's Medical Virology*. Academic Press, 2016.
7. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Erişim tarihi: 15.08.2024. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-monkeypox-outbreak>
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Erişim tarihi: 15.08.2024. Available from: <https://www.cdc.gov/poxvirus/mpox/index.html>
9. World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 15.08.2024. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>
10. Friedman-Kien AE, Rowe WP, Banfield WG. Milker's nodules: isolation of a poxvirus from a human case. *Science*. 1963; 140:1335-1336.
11. Groves RW, Wilson-Jones E, MacDonald DM. Human orf and milker's nodule: a clinicopathologic study. *Journal of American Academy of Dermatology*. 1991;25:706-711.
12. Inoshima Y, Morooka A, Sentsui H. Detection and diagnosis of parapoxvirus by the polymerase chain reaction. *Journal of Virologic Methods*. 2000; 84:201-208.

BÖLÜM 45

PAPOVAVİRÜSLER

Ezgi GÜLTEN¹

GİRİŞ

Papillomavirüsler ve polyomavirüsler daha önceleri papovavirüs kategorisinde beraber ele alınmaktaydı. Ancak günümüz nomenklaturünde papovavirüsler iki ayrı aileye ayrılarak incelenmektedir: **Papillomaviridae** ve **Polyomaviridae** (1). Bu iki virüs ailesinin temel farklılıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

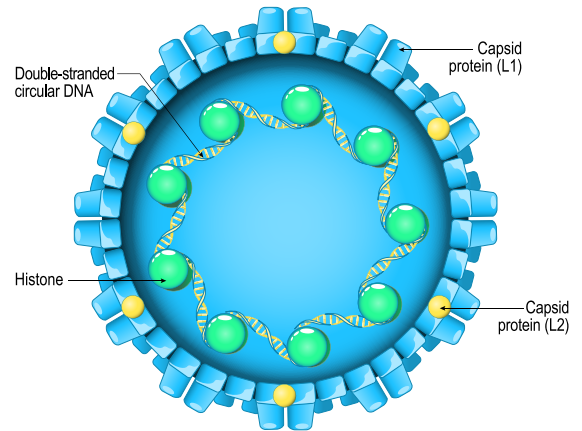
PAPİLLOMAVİRÜSLER

Viroloji

Papillomavirüsler çok sayıda vertebralı canlıyı enfekte edebilirler. Genetik materyal homolojilerine göre değerlendirildiğinde insan papillomavirüslerinin (HPV) 200'den fazla tipi olduğu bilinmektedir. Farklı HPV tipleri Papillomaviridae ailesinin 49 cinsinden beşi içinde sınıflandırılır: Alfa, beta, gama, mu ve nu. HPV konağa spesifiktir. Her bir HPV tipi farklı histopatolojik değişimlere neden olmaktadır.

HPV papillom ve siğillerle seyreden epidermal lezyonlarla ilişkilendirilmiştir. Siğillerin enfeksiyöz olabildiği 19. yüzyıl sonlarında insana enjekte edilen siğil ekstraktlarının siğil oluşturabildiğinin görülmesiyle anlaşılmıştır (2). 1907'de ise Ciuffo isimli bir araştırmacı enfeksiyöz ajanın virus olduğunu bildirmiştir (3). HPV benign lezyonların yanı sıra; başta serviks kanseri olmak üzere çeşitli malignitelere de neden olmaktadır.

Küçük (55 nm çapında) ve zarfsız olan papillomavirüsler ikozahedral simetriye sahiptir (1). Genetik materyalleri çift zincirli sirküler DNA yapısındadır. İkozahedral kapsid yapısı L1 (büyük kapsid proteini) ve L2 (küçük kapsid proteini) yapısal proteinlerinden oluşur. Şekil 1'de HPV yapısal konfigürasyonu şematize edilmektedir. HPV DNA'sı 7-8 erken viral gen (E1-E8) ve iki yapısal geç kapsid protein geni (L1 ve L2) kodlamaktadır. Erken genler viral replikasyon ve transformasyonun düzenlenmesinde rol alırlar. Papillomavirüslerin polimeraz genleri bulunmamaktadır. Bu nedenle replikasyonları konak hücreye bağımlıdır (1,2).



ŞEKİL 1: HPV (insan papillomavirüsü) yapısal konfigürasyonu

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., ezgiotop@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0248-7716

KAYNAKLAR

- Ahmad N, Drew WL, Lagunoff M. Papilloma and Polyoma Viruses. In: Ryan KJ, Ray CG (eds.) *Sherris Medical Microbiology*. 6th Ed. International Edition: Mc Graw Hill Education; 2014. p.333-342.
- Bonnez W. Papillomaviruses. In: *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.p.1916-1930e6.
- Ciuffo G. Imneste positivo con filtrato di verruca volgare. *G Ital Mal Veneree*. 1907;48: 12-17.
- Conway MJ, Meyers C. Replication and assembly of human papillomaviruses. *Journal of Dental Research*. 2009;88: 307-317. doi: 10.1177/0022034509333446.
- Klingelutz AJ, Roman A. Cellular transformation by human papillomaviruses: lessons learned by comparing high- and low-risk viruses. *Virology*. 2012;424: 77-98. doi: 10.1016/j.virol.2011.12.018.
- Pang CL, Thierry F. Human papillomavirus proteins as prospective therapeutic targets. *Microbial Pathogenesis*. 2013;58: 55-65. doi: 10.1016/j.micpath.2012.11.002.
- The Papillomaviruses*. In: Garcea RL, DiMaio D (eds.). New York: Springer; 2007.
- Rautava J, Syrjänen S. Biology of human papillomavirus infections in head and neck carcinogenesis. *Head Neck Pathology*. 2012;6(suppl 1): S3-S15. doi: 10.1007/s12105-012-0367-2.
- Larsson PA, Liden S. Prevalence of skin diseases among adolescents 12-16 years of age. *Acta Dermato Venereologica*. 1980;60: 415-423. PMID: 6162313.
- Fairley CK, Gay NJ, Forbes A, et al. Hand-genital transmission of genital warts? An analysis of prevalence data. *Epidemiology and Infection*. 1995;115: 169-176. doi: 10.1017/s0950268800058234.
- McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, et al. Prevalence of HPV in adults aged 18-69: United States, 2011-2014. NCHS Data Brief. 2017;280: 1-8. PMID: 28463105
- Dinh TH, Sternberg M, Dunne EF, et al. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999-2004. *Sexually Transmitted Diseases*. 2008;35: 357-360. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181632d61.
- Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2012;45: 671-694, viii-ix. doi: 10.1016/j.otc.2012.03.006.
- Patel T, Morrison LK, Rady P, et al. Epidermodysplasia verruciformis and susceptibility to HPV. *Disease Markers*. 2010;29: 199-206. doi: 10.3233/DMA-2010-0733.
- The Nobel Prize. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008. Harald zur Hausen. (15/08/2024 tarihinde <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2008/hausen/facts/> adresinden ulaşılmıştır).
- Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. Chapter 16: HPV vaccines in immunocompromised women and men. *Vaccine*. 2006;24: S140-S146. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.120.
- Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92: 1500-1510. doi: 10.1093/jnci/92.18.1500.
- Madeleine MM, Patel NS, Plasmeijer EI, et al. Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. *British Journal of Dermatology*. 2017;177: 1208-1216. doi: 10.1111/bjd.15931
- Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, et al. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *British Journal of Cancer*. 2002;87: 75-80. doi: 10.1038/sj.bjc.6600367.
- Madeleine MM, Johnson LG, Smith AG, et al. Comprehensive analysis of HLA-a, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, and HLA-DQB1 loci and squamous cell cervical cancer risk. *Cancer Research*. 2008;68: 3532-3539. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6471.
- Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32: 1-21. doi: 10.1016/0190-9622(95)90177-9.
- Graziottin A, Serafini A. HPV infection in women: psychosexual impact of genital warts and intraepithelial lesions. *The Journal of Sexual Medicine*. 2009;6: 633-645. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01151.x.
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Annals of Internal Medicine*. 2000;132: 810-819. doi: 10.7326/0003-4819-132-10-200005160-00009.
- Lam JU, Rebolj M, Dugue PA, et al. Condom use in prevention of human papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *Journal of Medical Screening*. 2014;21: 38-50. doi: 10.1177/0969141314522454
- Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, et al. Consistent condom use reduces the genital human papillomavirus burden among high-risk men: the HPV infection in men study. *Journal of Infectious Disease*. 2013;208: 373-384. doi: 10.1093/infdis/jit191.
- Centers for Disease Control and Prevention. HPV Vaccination. (15/08/2024 tarihinde <https://www.cdc.gov/hpv/vaccines/index.html> adresinden ulaşılmıştır).
- Tan CS, Koralnik JJ, JC, BK, and Other Polyomaviruses: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). In *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Ninth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2020.p. 1931-1939e4.
- Padgett BL, Walker DL, ZuRhein GM, et al. Cultivation of papova-like virus from human brain with progressive multifocal leucoencephalopathy. *Lancet*. 1971;1: 1257-1260. doi: 10.1016/s0140-6736(71)91777-6.
- Gardner SD, Field AM, Coleman DV, et al. New human papovavirus (B.K.) isolated from urine after renal transplantation. *Lancet*. 1971;1: 1253-1257. doi: 10.1016/s0140-6736(71)91776-4.
- Allander T, Andreasson K, Gupta S, et al. Identification of a third human polyomavirus. *Journal of Virology*. 2007;81: 4130-4136. doi: 10.1128/JVI.00028-07.
- Gaynor AM, Nissen MD, Whiley DM, et al. Identification of a novel polyomavirus from patients with acute respiratory tract infections. *PLoS Pathogens*. 2007;3: e64. doi: 10.1371/journal.ppat.0030064.
- Siebrasse EA, Reyes A, Lim ES, et al. Identification of MW polyomavirus, a novel polyomavirus in human stool. *Journal of Virology*. 2012;86: 10321-10326. doi: 10.1128/JVI.01210-12.
- Lim ES, Reyes A, Antonio M, et al. Discovery of STL polyomavirus, a polyomavirus of ancestral recombinant origin that encodes a unique T antigen by alternative splicing. *Virology*. 2013;436: 295-303. doi: 10.1016/j.virol.2012.12.005.
- Feng H, Shuda M, Chang Y, et al. Clonal integration of a polyomavirus in human merkel cell carcinoma. *Science*. 2008;319: 1096-1100. doi: 10.1126/science.1152586.
- van der Meijden E, Janssens RW, Lauber C, et al. Discovery of a new human polyomavirus associated with trichodysplasia spinulosa in an immunocompromised patient. *PLoS Pathogens*. 2010;6: e1001024. doi: 10.1371/journal.ppat.1001024.
- Mayberry CL, Nelson CDS, Maginnis MS. JC polyomavirus attachment and

- entry: potential sites for PML therapeutics. *Current Clinical Microbiology Reports*.2017;4:132–141. doi: 10.1007/s40588-017-0069-3.
37. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JC virus, uses serotonin receptors to infect cells. *Science*. 2004;306: 1380–1383. doi: 10.1126/science.1103492.
 38. Dugan AS, Eash S, Atwood WJ. Update on BK virus entry and intracellular trafficking. *Transplant Infectious Disease*. 2006;8: 62–67. doi: 10.1111/j.1399-3062.2006.00153.x.
 39. Boldorini R, Allegrini S, Miglio U, et al. Serological evidence of vertical transmission of JC and BK polyomaviruses in humans. *Journal of General Virology*.2011;92: 1044–1050. doi: 10.1099/vir.0.028571-0.
 40. Knowles WA. Discovery and epidemiology of the human polyomaviruses BK virus (BKV) and JC virus (JCV). *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2006;577: 19–45. doi: 10.1007/0-387-32957-9_2.
 41. Weber T, Trebst C, Frye S, et al. Analysis of the systemic and intrathecal humoral immune response in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Infectious Disease*. 1997;176: 250–254. doi: 10.1086/514032.
 42. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain*. 1958;81: 93–127. doi: 10.1093/brain/81.1.93.
 43. Power C, Gladden JG, Halliday W, et al. AIDS- and non-AIDS-related PML association with distinct p53 polymorphism. *Neurology*. 2000;54: 743–746. doi: 10.1212/wnl.54.3.743.
 44. Berger JR, Kaszovitz B, Post MJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection: a review of the literature with a report of sixteen cases. *Annals of Internal Medicine*. 1987; 107:78–87. doi: 10.7326/0003-4819-107-1-78.
 45. Nickeleit V, Hirsch HH, Zeiler M, et al. BK-virus nephropathy in renal transplants-tubular necrosis, MH-C-class II expression and rejection in a puzzling game. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15: 324–332. doi: 10.1093/ndt/15.3.324.
 46. Hirsch HH, Brennan DC, Drachenberg CB, et al. Polyomavirus-associated nephropathy in renal transplantation: interdisciplinary analyses and recommendations. *Transplantation*. 2005;79: 1277–1286. doi: 10.1097/01.tp.0000156165.83160.09.
 47. Nickeleit V, Klimkait T, Binet IF, et al. Testing for polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2000;342: 1309–1315. doi: 10.1056/NEJM200005043421802.
 48. Coleman DV, Mackenzie EF, Gardner SD, et al. Human polyomavirus (BK) infection and ureteric stenosis in renal allograft recipients. *Journal of Clinical Pathology*. 1978;31: 338–347. doi: 10.1136/jcp.31.4.338.
 49. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, et al. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *New England Journal of Medicine*. 1986;315: 230–234. doi: 10.1056/NEJM198607243150405.
 50. Rorije NM, Shea MM, Satyanarayana G, et al. BK virus disease after allogeneic stem cell transplantation: a cohort analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2014;20: 564–570. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.01.014.
 51. Marzocchetti A, Di Giambenedetto S, Cingolani A, et al. Reduced rate of diagnostic positive detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid in cases of suspected progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of potent antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43: 4175–4177. doi: 10.1128/JCM.43.8.4175-4177.2005.
 52. Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: data from the Italian registry investigative neuro AIDS (IRINA). *Journal of Neurovirology*. 2003;9: 47–53. doi: 10.1080/13550280390195388.
 53. Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *Journal of Neurovirology*. 2001;7: 386–390. doi: 10.1080/13550280152537292.
 54. Marra CM, Rajicic N, Barker DE, et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS*. 2002;16: 1791–1797. doi: 10.1097/00002030-200209060-00012.
 55. Osorio S, de la Camara R, Golbano N, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after stem cell transplantation, unsuccessfully treated with cidofovir. *Bone Marrow Transplantation*. 2002;30: 963–966. doi: 10.1038/sj.bmt.1703704.
 56. Herrlinger U, Schwarzler F, Beck R, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: cidofovir therapy in three patients with underlying hematological disease. *Journal of Neurology*. 2003;250: 612–614. doi: 10.1007/s00415-003-1037-9.
 57. Verma S, Cikurel K, Koranik JJ, et al. Mirtazapine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with polycythemia vera. *Journal of Infectious Disease*. 2007;196: 709–711. doi: 10.1086/520514.
 58. Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *Journal of Neurovirology*. 2013;19: 351–358. doi: 10.1007/s13365-013-0173-y.
 59. Vasudev B, Hariharan S, Hussain SA, et al. BK virus nephritis: risk factors, timing, and outcome in renal transplant recipients. *Kidney International*. 2005;68: 1834–1839. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00602.x.
 60. Dall A, Hariharan S. BK virus nephritis after renal transplantation. *Clinical Journal of American Society Nephrology*. 2008;3: S68–S75. doi: 10.2215/CJN.02770707.
 61. Behre G, Becker M, Christopeit M. BK virus encephalitis in an allogeneic hematopoietic stem cell recipient. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;42: 499. doi: 10.1038/bmt.2008.198.
 62. Sandler ES, Aquino VM, Goss-Shohet E, et al. BK papova virus pneumonia following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*.1997;20:163–165.doi: 10.1038/sj.bmt.1700849.
 63. Kahan AV, Coleman DV, Koss LG. Activation of human polyomavirus infection detection by cytologic technics. *American Journal of Clinical Pathology*. 1980;74:326–332. doi: 10.1093/ajcp/74.3.326.
 64. Traystman MD, Gupta PK, Shah KV, et al. Identification of viruses in the urine of renal transplant recipients by cytomorphology. *Acta Cytologica*. 1980;24: 501–510. PMID: 6255715.
 65. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *New England Journal of Medicine*. 2002;347: 488–496. doi: 10.1056/NEJMoa020439.
 66. Miller AN, Glode A, Hogan KR, et al. Efficacy and safety of ciprofloxacin for prophylaxis of polyomavirus BK virus-associated hemorrhagic cystitis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17: 1176–1181. doi: 10.1016/j.bbmt.2010.12.700.

BÖLÜM 46

PARVOVİRÜSLER

Ayşe Özlem METE ¹

GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ:

Parvum Latince “küçük” anlamına gelir ve Parvoviridae memeli hücrelerini enfekte edebilen en küçük DNA virüsleri arasındadır. Virionlar, ikosahedral simetriye sahip yaklaşık 22 nm çapında zarfsız parçacıklardır (Şekil 1). Parvoviridae, sırasıyla omurgalı veya omurgasız hücreleri enfekte etme yeteneklerine göre Parvovirinae ve Densovirinae olmak üzere iki alt familyaya ayrılırdı ancak konağa bağlı sınıflamanın yetersiz olduğu yeni keşfedilen türlerle ortaya konulmuş olup bu iki alt familyaya üçüncü olarak Hamaparvovirinae eklenmiştir (Tablo 1). Omurgalılarda enfeksiyon yapabilen Parvovirinae, transkripsiyon haritalarına, otonom olarak veya yardımcı bir virüsle çoğalma yetenekleri ve dizi homolojilerine göre sekiz cinse daha ayrılır. Bu sekiz cins: Protoparvovirus (önceden Parvovirus), Dependoparvovirus, Erythroparvovirus, Bocaparvovirus, Amdoparvovirus, Aeparvovirus, Copiparvovirus ve Tetraparvovirus’tur (1). En az beş farklı parvovirüs türünün insanları enfekte ettiği bilinmektedir. Parvovirus B19 (B19V), en iyi karakterize edilmiş olanıdır, Erythroparvovirus cinsinin bir üyesi olarak sınıflandırılmıştır. Diğer insan virüsleri insan adeno-ilişkili virüsler (AAV’ler veya Dependoparvovirüsler), insan bocaparvovirüsü (HBoV), yeni oluşturulan Tetraparvovirus cinsinin bir üyesi olan insan Parv4 virüsü ve insan protopar-

vovirüsleridir [İnsan bufavirüsü (BuV), tusavirüsü (TuV) ve kutavirüsü (CuV)] (2). İnsan bocaparvovirüsü (HBoV’ler) solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir ve bazı gastroenterit vakalarıyla ilişkilendirilebilir. İnsan bağımlı parvovirüs enfeksiyonları (adeno ilişkili virüsler) asemptomatiktir ve modifiye bağımlı parvovirüsler gen terapisi için vektör olarak kullanılır. Hastalıkların insan protoparvovirüsleri ve Parv4 enfeksiyonuyla ilişkisi net değildir. İnsanda en iyi tanımlanmış ve en sık görülen tür olduğundan bu bölümde parvovirus B19 (B19V)’dan bahsedilecektir.

Prevalans ve insidansı B19V enfeksiyonu çocukluk çağında yaygındır ve 15 yaşına gelindiğinde çocukların yaklaşık %50’sinde B19V’ye karşı saptanabilir immünoglobulin G (IgG) bulunur. Enfeksiyon yetişkinlikte de görülür ve yaşlı insanların %80’inden fazlasında tespit edilebilir antikor bulunur (3).

Ilıman iklimlerde B19V enfeksiyonları kış sonu, ilkbahar ve yaz aylarının başında daha sık görülür (4). Viremi sırasında hastaların solunum salgılarında B19V DNA’sının bulunması, enfeksiyonun genellikle solunum yoluyla bulaştığı ve yayıldığını düşündürmektedir ayrıca virüs yakın temasla da kolaylıkla bulaşabilir (5).

¹ Doç.Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., ayseozlem_ornek@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-0994-4465

Maternal B19V'ye bağlı hidrops fetalisin tedavisinde intrauterin kan transfüzyonunun rolünün faydalı olduğu gösterilmiştir. Ancak rahim içi kan naklinin riskleri vardır. B19V ile ilişkili hidropsun kendiliğinden düzeldiği bilinmektedir ve fetus doğum sırasında normal olabilir (26).

Korunma:

Genel solunum yolu önlemlerinin dışında parovirus enfeksiyonlarından korunmak için efektif bir aşı ve/veya spesifik bir önlem yoktur. Parvovirus boş kapsid aşısı çalışmaları sürmektedir. Parvovirus yayılımı için aplastik krizlerde 7 gün damlacık izolasyonu öneriliren uzun süren ya da persistan enfeksiyonlarda izolasyon süresi hastane yatışı boyunca sürdürülmelidir (27).

KAYNAKLAR

1. International Committee on Taxonomy of Viruses: ICTV. <https://ictv.global/taxonomy> (Accessed 12th Dec 2024)
2. Kevin E. Brown. Human Parvoviruses, Including Parvovirus B19V and Human Bocaparvoviruses. Bennet JE, Dolin R and Blaser MJ (ed). *Mandell, Douglas and Bennet's Principals and Practice of Infectious Diseases* 9th edition içinde. Philadelphia:Elsevier. 2020. p. 1969-1975
3. Rohrer C, Gartner B, Sauerbrei A, et al. Seroprevalence of parvovirus B19 in the German population. *Epidemiol Infect.* 2008;136:1564–1575.
4. Anderson MJ, Cohen BJ. Human parvovirus B19 infections in United Kingdom 1984-86. *Lancet.* 1987;1:738–739.
5. Chorba T, Coccia P, Holman RC, et al. The role of parvovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease). *Journal of Infectious Disease.* 1986;154:383–393.
6. Yunoki M, Tsujikawa M, Urayama T, et al. Heat sensitivity of human parvovirus B19. *Vox Sanguinis.* 2003;85:67–68.
7. Bartolomei Corsi O, Azzi A, Morfini M, et al. Human parvovirus infection in haemophiliacs first infused with treated clotting factor concentrates. *J Med Virol.* 1988;25:165–170.
8. Ozawa K, Ayub J, Hao YS, et al. Novel transcription map for the B19 (human) pathogenic parvovirus. *Journal of Virology.* 1987;61:2395–2406.
9. Ozawa K, Ayub J, Young N. Translational regulation of B19 parvovirus capsid protein production by multiple upstream AUG triplets. *J Biol Chem.* 1988;263: 10922–10926.
10. Momoeda M, Wong S, Kawase M et al. A putative nucleoside triphosphate-binding domain in the nonstructural protein of B19 parvovirus is required for cytotoxicity. *Journal of Virology.* 1994;68(12):8443–8446. doi:10.1128/JVI.68.12.8443-8446.1994
11. Moffatt S, Yaegashi N, Tada K, et al. Human parvovirus B19 nonstructural (NS1) protein induces apoptosis in erythroid lineage cells. *Journal of Virology.* 1998;72:3018–3028.
12. Kaufmann B, Simpson AA, Rossmann MG. The structure of human parvovirus B19. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:11628–11633.
13. Kaufmann B, Chipman PR, Kostyuchenko VA, et al. Visualization of the externalized VP2 N termini of infectious human parvovirus B19. *Journal of Virology.* 2008;82:7306–7312.
14. Zádori Z, Szelei J, Lacoste MC, et al. A viral phospholipase A2 is required for parvovirus infectivity. *Developmental Cell.* 2001;1(2):291–302. doi:10.1016/s1534-5807(01)00031-4
15. Servant A, Laperche S, Lallemand F, et al. Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. *Journal of Virology.* 2002;76:9124–9134.
16. Yaegashi N, Niinuma T, Chisaka H, et al. Parvovirus B19 infection induces apoptosis of erythroid cells in vitro and in vivo. *Journal of Infection.* 1999;39:68–76.
17. Morey AL, Ferguson DJ, Fleming KA. Ultrastructural features of fetal erythroid precursors infected with parvovirus B19 in vitro: evidence of cell death by apoptosis. *J Pathol.* 1993;169:213–220.
18. Rouger P, Gane P, Salmon C. Tissue distribution of H, Lewis and P antigens as shown by a panel of 18 monoclonal antibodies. *Rev Fr Transfus Immunohematol.* 1987;30:699–708.
19. Weigel-Kelley KA, Yoder MC, Srivastava A. Alpha5beta1 integrin as a cellular coreceptor for human parvovirus B19: requirement of functional activation of beta1 integrin for viral entry. *Blood.* 2003;102:3927–3933.
20. Naides SJ, Weiner CP. Antenatal diagnosis and palliative treatment of non-immune hydrops fetalis secondary to fetal parvovirus B19 infection. *Prenat Diagn.* 1989;9:105–114.
21. Fügen Yarkın. İnsan Parvovirusları. Ustaçelebi Ş (Ed). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* içinde. Ankara: Güneş Kitabevi. 1999. p. 791-796.
22. Gallinella G, Zuffi E, Gentilomi G, et al. Relevance of B19 markers in serum samples for a diagnosis of parvovirus B19-correlated diseases. *J Med Virol.* 2003;71:135–139.
23. Enders M, Weidner A, Rosenthal T, et al. Improved diagnosis of gestational parvovirus B19 infection at the time of nonimmune fetal hydrops. *J Infect Dis.* 2008;197:58–62.
24. Bonvicini F, Bua G, Manaresi E, et al. Antiviral effect of cidofovir on parvovirus B19 replication. *Antiviral Res.* 2015;113:11–18.
25. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med.* 1990;113:926–933.
26. Fairley CK, Smoleniec JS, Caul OE, et al. Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19 infection. *Lancet.* 1995;346:1335–1337.
27. Centre of Diseases Control <https://www.cdc.gov/parvovirus-b19/prevention-treatment/> (Accessed 16th Dec 2024)

ORTHOMYXOVIRUS

Elif Mukime SARICAOĞLU¹

GİRİŞ

Orthomyxoviridae ailesi zarflı, negatif polariteli, tek zincirli, segmentli ribonükleik asit (RNA) virüsleridir (1). Genellikle yabani hayvanları enfekte eden Quaranjavirüs ve Thogotovirüs, somon balıklarında enfeksiyöz anemiye neden olan İsavirüs ve İnfluenza virüsleri bu ailenin üyeleridir (2-5). Dört tip influenza virüsü vardır: A, B, C ve D. İnfluenza A ve B virüsleri ılıman iklimlerde kış aylarında insanlarda mevsimsel hastalık salgınlarına neden olur. İnfluenza C virüsü genellikle hafif hastalığa neden olur ve insanlarda salgına neden olmaz (6). İnfluenza D; ilk olarak 2011 yılında izole edilmiş olup 2016 yılında sınıflandırmaya girmiştir (7). İnfluenza C ile yapısal olarak oldukça benzer olan influenza D; primer olarak sığırları etkileyen ve diğer hayvanlara da bulaşabilen bir virüsdür, ancak insanlara bulaşarak hastalığa neden olduğuna dair bir bilgi yoktur (8,9). Genomik yapılarındaki özellikleri ile influenza virüsleri sıklıkla antijenik değişikliğe uğrama potansiyeline sahiptirler (10). Bu durum pandemilerin önceden tahmini ve kontrolünü zorlaştırmaktadır. Hastalıktan korunmanın oldukça önemli olduğu solunum yolu ile bulaşan bu virüse karşı inaktif ve canlı aşılar geliştirilmiştir (11). Tedavide ve profilaksiste 2 sınıf antiviral ajanın kullanımına onay verilmiştir. Bu bölümde ağırlıklı olarak epidemiyolojik öneme sahip olan influenza virüslerinden bahsedilecektir.

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLER

İnfluenza virüsleri 80-120 nm boyutlarında sferik ya da filamentöz formda, zarflı, pleomorfik, RNA virüsleridir (10). Ribonükleoprotein (RNP) ve matriks protein antijenlerindeki farklılıklara göre 4 majör sınıfa ayrılır (influenza A, B, C ve D). İnfluenza A diğerlerine göre daha ağır hastalığa ve yaygın epidemilere neden olan ve antijenik değişikliklerin oldukça sık görüldüğü tiptir. Memeliler ve kuşlar başta olmak üzere birçok konağı enfekte edebilir. İnfluenza B antijenik olarak daha stabil olup, insanları ve fokları enfekte etmektedir, daha sınırlı salgınlara neden olabilir. İnfluenza C insanlarda ve domuzlarda daha hafif hastalığa neden olmaktadır (12). Primer olarak sığırları etkileyen influenza D virüsü ise sığır ve domuz gibi tarım hayvanlarında görülmekte, insan sağlığı üzerindeki etkisi ve patogenezi hakkında çok az şey bilinmektedir. Bugüne kadar insana bulaşı bildirilmemiştir (13). İnsanda hastalık yaptığı bilinen influenza tiplerinin karşılaştırması Tablo 1'de verilmiştir (10,12).

İnfluenza virüsleri için uluslararası kabul görmüş isimlendirme kuralı şu şekildedir (CDC);

- Antijenik tip (örn; A, B, C, D)
- Konak orijini (örn; kuş, domuz, at, vb.)
- İlk görüldüğü coğrafi bölge (örn; Taiwan, Denver vb.)
- Suş numarası (örn; 7, 15 vb.)
- İzolasyon yılı (örn; 57, 98 vb.)

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., elifmoyturk@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-7613-2398

kenelerle ilişkilendirilmiştir ve geniş bir coğrafi dağılıma sahiptir (41). Bu zamana kadar Thogotovirus cinsindeki iki virüsün (Thogoto ve Dhori virüsleri) insanlarda enfeksiyona ve hastalığa neden olduğu; Avrupa, Asya ve Afrika'nın bazı bölgelerinde yaşayan insanlarda Thogoto virüsüne karşı antikorlar olduğu tespit edilmiştir. 1966 yılında Nijerya'da bu virüsle enfekte olmuş iki kişi tanımlanmıştır. İlk hasta ateşli bir hastalığı olan ve daha sonra nöromiyelitis optika gelişen bir erkek hasta, ikincisi ise menenjit gelişen ve 6 gün sonra orak hücreli aneminin komplikasyonları nedeniyle ölen 14 yaşında bir çocuktur (42,43). İnsanlarda Dhori virüsüne karşı antikorlar Thogoto virüsüne karşı olanlarla benzer bir dağılımda bildirilmiştir. Dhori virüsüne kazara laboratuvarında maruz kaldıktan sonra hastalık gelişen beş hasta tanımlanmıştır. 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde bir kişide yeni bir Thogotovirus ile ilişkili febril hastalık rapor edilmiştir (3).

İSAVIRUS

Somon balıklarında enfeksiyöz anemiye neden olan orthomyxovirus ailesinin diğer bir üyesi olan isavirüstür. Genomu en az 10 protein kodlar. Virüsün birkaç farklı suşu vardır. En yaygın olanları Avrupa suşu ve Kuzey Amerika suşudur. İsavirüs ile enfekte balık-

larda şiddetli anemi görülür. Virüs balıkların DNA içeren olgun kırmızı kan hücrelerini enfekte edebilir. Virüsün bulaşı ve doğal konağı hakkında henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır (44).

QUARANJAVIRUS

Quaranjavirüs genellikle yumuşak keneler aracılığı ile taşınan kene-kaynaklı virüslerdir. Bu grubun Johnston Atoll virüs ve Quaranfil virüs (QRFV) olmak üzere 2 üyesi bulunmaktadır. QRFV Mısır'da ateşli bir çocuk hastada izole edilmiştir. Quaranjavirüs ve ilişkili virüslerin insanda enfeksiyon yapabileceği kabul edilmekle birlikte, insandaki patojenitesi ile ilgili henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır (45).

SONUÇ

İnfluenza virüsleri, isavirüs, quaranjavirüs ve thogotovirus'ün üyesi olduğu negatif polariteli bir RNA virüs ailesidir. Orthomyxovirus ailesinde epidemiyolojik öneme sahip olan üyesi influenza virüsleridir. Virüsün antijenik yapısındaki değişiklikler direncin çok az olduğu veya hiç olmadığı risk altındaki popülasyonda yeni varyantlarla enfeksiyona yol açar. Hastalıktan korunmada aşılama oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Uribe M, Rodríguez-Posada ME, Ramirez-Nieto GC. Molecular Evidence of Orthomyxovirus Presence in Colombian Neotropical Bats. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:845546. doi: 10.3389/fmicb.2022.845546
2. Lvov DK, Al'khovskii SV, Shchelkanov Mlu, et al. [Taxonomic status of the Tyulek virus (TLKV) (Orthomyxoviridae, Quaranjavirus, Quaranfil group) isolated from the ticks *Argas vulgaris* Filippova, 1961 (Argasidae) from the birds burrow nest biotopes in the Kyrgyzstan]. *Voprosy Virusologii*. 2014;59(2):28-32. doi: 10.36233/0507-4088-262.
3. Kosoy OI, Lambert AJ, Hawkinson DJ, et al. Novel thogotovirus associated with febrile illness and death, United States, 2014. *Emerging Infectious Disease*. 2015;21(5):760-764. doi:10.3201/eid2105.150150
4. Ballard JR, Mickley R, Gibbs SE, et al. Prevalence and distribution of wellfleet bay virus exposure in the common eider (*somateria mollissima*). *Journal of Wildlife Disease*. 2017;53(1):81-90. doi:10.7589/2016-01-019
5. Batts WN, LaPatra SE, Katona R, et al. Molecular characterization of a novel orthomyxovirus from rainbow and steelhead trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Virus Research*. 2017;230:38-49. doi:10.1016/j.virusres.2017.01.005
6. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Types of influenza viruses. (21/08/2024 tarihinde <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm> adresinden ulaşılmıştır)
7. Hause BM, Ducatez M, Collin EA, et al. Isolation of a novel swine influenza virus from Oklahoma in 2011 which is distantly related to human influenza C viruses. *PLoS Pathogen*. 2013;9(2):e1003176. doi:10.1371/journal.ppat.1003176. doi:10.1371/journal.ppat.1003176
8. Sheng Z, Ran Z, Wang D, et al. Genomic and evolutionary characterization of a novel influenza-C-like virus from swine. *Archives of Virology*. 2014;159(2):249-255. doi:10.1007/s00705-013-1815-3
9. Su S, Fu X, Li et al. Novel Influenza D virus: Epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. *Virulence*. 2017;8(8):1580-1591. doi:10.1080/21505594.2017.1365216
10. Treanor JJ. Influenza Viruses, Including Avian Influenza and Swine Influenza. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds.) *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 9th edition. Philadelphia, PA; 2020. p.2143-2168.
11. Francis T Jr, Salk JE, Pearson HE, et al. Protective effect of vaccination against influenza A. *The Journal of Clinical Investigation*. 1945;24(4):1536-46. doi:10.1172/JCI101633
12. Ahmad N, Drew WL, Lagunoff M. Influenza, Parainfluenza, Respiratory Syncytial Virus, Adenovirus and Other Respiratory Viruses. In: Ryan KJ, Ray CG (eds.) *Sherris Medical Microbiology*. 6th edition. USA, 2014. P161-183.
13. Liu R, Sheng Z, Huang C, et al. Influenza D virus. *Current Opinion in Viro-*

- logy. 2020;44:154-161. doi:10.1016/j.coviro.2020.08.004
14. Bavnoli L, Maga G. The 2009 influenza pandemic: Promising lessons for antiviral therapy for future outbreaks. *Current Medical Chemistry*. 2011; 18: 5466-75. doi:10.2174/092986711798194397
 15. Tong S, Li Y, Rivaller P, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109:4269-4274. doi:10.1073/pnas.1116200109
 16. Ma W, Garcia-Sastre A, Schwemmler M. Expected and unexpected features of the newly discovered bat influenza A-like viruses. *PLoS Pathogens*. 2015;11:e1004819. doi:10.1371/journal.ppat.1004819
 17. Xu X, Lindstrom SE, Shaw MW, et al. Reassortment and evolution of current human influenza A and B viruses. *Virus Research*. 2004;103:55-60. doi:10.1016/j.virusres.2004.02.013
 18. Chen W, Calvo PA, Malide D, et al. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death. *Nature Medicine*. 2001;7:1306-1312. doi:10.1038/nm1201-1306
 19. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science (New York, N.Y.)* 2004;305:371-376. doi:10.1126/science.1097211
 20. Masurel N, Marine WM. Recycling of Asian and Hong Kong influenza A virus hemagglutinins in man. *American Journal of Epidemiology*. 1973;97:44-49. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a121483
 21. Larson HE, Parry RP, Tyrrell DAJ. Impaired polymorphonuclear leucocyte chemotaxis after influenza virus infection. *British Journal of Diseases of the Chest*. 1980;74:56-62.
 22. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. *Lancet*. 1933;2:66-68.
 23. Francis T Jr. A new type of virus from epidemic influenza. *Science (New York, N.Y.)*. 1940;92:405-408. doi:10.1126/science.92.2392.405
 24. Taylor RM. A further note on 1233 ("influenza C") virus. *Archive für die Gesamte Virusforschung*. 1951;4:485-495. doi:10.1007/BF01241168
 25. Azziz Baumgartner E, Dao CN, Nasreen S, et al. Seasonality, timing, and climate drivers of influenza activity worldwide. *The Journal of Infectious Diseases*. 2012;206:838-846. doi:10.1093/infdis/jis467
 26. Türkiye'de İnfluenza Sürveyansı. (26/08/2024 tarihinde https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/bulasici-hastaliklar-ve-erken-uyari-db/Birimler/Saha_Epidemiyolojisi_ve_Erken_Uyari/9-DILEKINFLUENZA.pdfTürkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı adresinden ulaşılmıştır).
 27. Simonsen L, Clarke MJ, Williamson DW, et al. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *American Journal of Public Health*. 1997;87:1944-1950. doi:10.2105/ajph.87.12.1944
 28. Reed C, Chaves SS, Daily Kirley P, et al. Estimating influenza disease burden from Population-Based Surveillance data in the United States. *PLoS ONE*. 2015;10:e0118369. doi:10.1371/journal.pone.0118369
 29. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-Associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *New England Journal of Medicine*. 2005;353:2559-2567. doi:10.1056/NEJMoa051721
 30. DC. Severe methicillin-resistant Staphylococcus aureus community-acquired pneumonia associated with influenza - Louisiana and Georgia, December 2006. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2007;56:325-339
 31. Crum-Cianflone NF. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis. *Clinical Microbiology Review*. 2008;21:473-494. doi:10.1128/CMR.00001-08
 32. Karjalainen J, Nieminen MS, Heikkilä J. Influenza A1 myocarditis in conscripts. *Acta Medica Scandinavica*. 1980;207:27-30. doi:10.1111/j.0954-6820.1980.tb09670.x
 33. MacDonald KL, Osterholm MT, Hedberg CW, et al. Toxic shock syndrome: a newly recognized complication of influenza and influenza like illness. *JAMA*. 1987;257:1053-1058. doi:10.1001/jama.257.8.1053
 34. Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;36:567-574. doi:10.1086/367623
 35. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;68(10):1790. doi: 10.1093/cid/ciz044
 36. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza Specimen Collection. (25/08/2024 tarihinde <https://www.cdc.gov/flu/pdf/professionals/flu-specimen-collection-poster.pdf> adresinden ulaşılmıştır)
 37. Bui M, Whittaker G, Helenius A. Effect of M1 protein and low pH on nuclear transport of influenza virus ribonucleoproteins. *Journal of Virology*. 1996;70:8391-8401. doi:10.1128/JVI.70.12.8391-8401.1996
 38. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, et al. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A in humans. *New England Journal of Medicine*. 1982;307:580-584. doi:10.1056/NEJM198209023071002
 39. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, et al. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. *Journal of Virology*. 2004;78:12665-12667. doi:10.1128/JVI.78.22.12665-12667.2004
 40. Grip Aşısı. (26/08/2024 tarihinde <https://grip.saglik.gov.tr/tr/grip-asisi.html> adresinden ulaşılmıştır).
 41. Briese T, Chowdhary R, Travassos RA, et al. Upolu virus and Aransas Bay virus, two presumptive bunyaviruses, are novel members of the family *Orthomyxoviridae*. *Journal of Virology*. 2014;88:5298-309. doi:10.1128/JVI.03391-13
 42. Moore DL, Causey OR, Carey DE, et al. Arthropod-borne viral infections of man in Nigeria, 1964-1970. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*. 1975;69:49-64. doi:10.1080/00034983.1975.11686983
 43. Butenko AM, Leshchinskaya EV, Semashko IV, et al. Dhori virus—a causative agent of human disease. 5 cases of laboratory infection. *Voprosy Virologii*. 1987;32:724-9
 44. Tello, M, Vergara, F, Spencer, E. Genomic adaptation of the ISA virus to Salmo salar codon usage. *Virology Journal*;10: 223. doi:10.1186/1743-422X-10-223
 45. Kobayashi D, Kuwata R, Kimura T, et al. Detection of Quarantavirus-Like Sequences from Haemaphysalis hystricis Ticks Collected in Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2022;75(2):195-198. doi:10.7883/joken.JJID.2021.129

PARAMİKSOVİRÜSLER

Güle ÇINAR¹

PARAMİKSOVİRÜSLERİN ÖZELLİKLERİ

Paramyxoviridae, farklı enfeksiyon türlerine neden olduğu bilinen tek sarmallı RNA virüslerinden oluşan bir ailedir. Solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli etkenlerinden parainfluenza ve respiratuar sinsityal virüs (RSV) ile çocukluk çağıının en yaygın bulaşıcı hastalıklarından olan kabakulak ve kızamık etkenlerini içerir. Bulaşma solunum damlacıkları veya doğrudan temas yoluyla gerçekleşir. Solunum yolu patojenlerinin replikasyonu solunum epiteliyle sınırlıyken, kızamık ve kabakulak tüm vücuda yayılır ve yaygın hastalık oluşturur. Aşıların ve ilaçların geliştirilmesi ve kullanılmasıyla birlikte, bu virüslere bağlı ciddi hastalıkların görülme sıklığı büyük ölçüde azalmakla birlikte neden oldukları hastalıklar dünya genelinde yüksek mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedirler. Bu virüslerin yayılmasını önlemek için aşıların uygun şekilde uygulanması, ellerin uygun şekilde yıkanması, uygun hijyen koşulları ve gerekli durumlarda yüz maskelerinin kullanılması şiddetle teşvik edilmelidir.

Paramiksovirusler sitoplazmada replike olan zarflı, tek sarmallı negatif polariteli RNA virüsleridir. Paramyxoviridae ailesi, insanlarla ilgili Pneumovirinae ve Paramyxovirinae olmak üzere iki alt aile içerir.

Pneumovirinae alt familyası Pneumovirus (solunum sinsityal virüsü) cinsini içerirken, Paramyxovirinae alt familyası Morbillivirus (kızamık virüsü/rubeola), Respirovirus (parainfluenza virüsleri 1 ve 3) ve Rubulavirus (kabakulak virüsü ve parainfluenza virüsleri 2 ve 4) cinslerini içerir (1).

YAPI VE KOMPOZİSYON

Paramyxoviridae'nin morfolojisi pleomorfiktir, çapı 150 nm veya daha fazla olan partiküllerin boyutları bazen 700 nm'ye kadar çıkabilir. Viral genom doğrusal, negatif polariteli, tek sarmallı, segmentsiz RNA'dır ve yaklaşık 15 kb büyüklüğündedir. Genomun segmentlere ayrılmamış olması, sık sık genetik yeniden düzenleme şansını ortadan kaldırır ve antijenik stabiliteye neden olur. Paramiksoviruslerin çoğu altı yapısal protein içerir. Virüsün heliks nükleokapsidini (çapı 13 veya 18 nm) oluşturan ve ana iç proteini temsil eden nükleokapsid (N) proteini, transkripsiyon ve RNA replikasyonunda işlev gören viral polimeraz aktivitesinde yer alan diğer iki büyük protein (P ve L) olmak üzere viral RNA ile kompleks oluşturan üç proteini vardır. Viral zarfın oluşumunda üç protein rol oynar. Matriks (M) proteini viral zarfın temelini oluşturur. Hem N hem de viral yüzey glikoproteinlerine karşı bir afinitesi vardır ve viriyon montajında

¹ Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, guleaydin@ankara.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7635-8848

KAYNAKLAR

- Lamb RA, Parks GD. Paramyxoviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM (editors). *Fields Virology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. pp. 1449–1496.
- Simmonds P, Adams MJ, Benkő M et al. Consensus statement: virus taxonomy in the age of metagenomics. *Nature Reviews Microbiology*. 2017; 15: 161–168.
- Parks GD, Alexander-Miller MA. Paramyxovirus activation and inhibition of innate immune responses. *Journal of Molecular Biology*. 2013;425(24):4872-4892. doi:10.1016/j.jmb.2013.09.015
- Parks GD, Alexander-Miller MA. Paramyxovirus activation and inhibition of innate immune responses. *Journal of Molecular Biology*. 2013 Dec 13;425(24):4872-92. doi: 10.1016/j.jmb.2013.09.015. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24056173; PMCID: PMC3940258.
- Khuri-Bulos N, Lawrence L, Piya B, Wang L, Fannesbeck C, Faouri S, Shehabi A, Vermund SH, Williams JV, Halasa NB. Severe outcomes associated with respiratory viruses in newborns and infants: a prospective viral surveillance study in Jordan. *British Medical Journal Open*. 2018 May 20;8(5): e021898.
- Tregoning JS, Schwarze J: Respiratory viral infections in infants: Causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23:74.
- Beaird OE, Freifeld A, Ison MG, et al. Current practices for treatment of respiratory syncytial virus and other non-influenza respiratory viruses in high-risk patient populations: a survey of institutions in the Midwestern Respiratory Virus Collaborative. *Transplant Infectious Disease* 2016; 18:210.
- Domachowske J, Halczyn J, Bonville CA. Preventing Pediatric Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatric Annals*. 2018 Sep 01;47(9):e371-e376. [PubMed: 30208197]
- Savic M, Penders Y, Shi T, et al. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respiratory Viruses*. 2023; 17:e13031.
- Mahony JB: Detection of respiratory viruses by molecular methods. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008; 21: 716.
- Ginocchio CC, McAdam AJ: Current best practices for respiratory virus testing. *Journal of Clinical Microbiology*. 2011;49:S44.
- Langedijk A, Allicock O, Van Wijk M, et al. Saliva as an alternative to nasopharyngeal swabs for detection of respiratory syncytial virus (RSV) in children. *European Respiratory Journal*. 2022; 60:4519.
- Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory Syncytial Virus: Infection, Detection, and New Options for Prevention and Treatment. *Clinical Microbiology Reviews*. 2017; 30:277.
- Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. *British Medical Journal*. 2019; 366:l5021.
- Foolad F, Aitken SL, Shigle TL, et al. Oral Versus Aerosolized Ribavirin for the Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Clinical Infectious Disease*. 2019; 68:1641.
- French CE, McKenzie BC, Coope C, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2016; 10:268.
- Schildgen V, van den Hoogen B, Fouchier R, et al: Human metapneumovirus: Lessons learned over the first decade. *Clinical Microbiology Reviews*. 2011;24:734.
- Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health* 2021; 9:e33.
- Papenburg J, Boivin G: The distinguishing features of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus. *Reviews in Medical Virology*. 2010;20:245.
- Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of human metapneumovirus infection in young children. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368:633.
- Panda S, Mohakud NK, Pena L, et al. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *International Journal of Infectious Disease*. 2014; 25:45.
- Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human parainfluenza virus in children younger than 5 years for 2018: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021; 9:e1077.
- Pawelczyk M, Kowalski ML. The Role of Human Parainfluenza Virus Infections in the Immunopathology of the Respiratory Tract. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2017; 17:16.
- Schaap-Nutt A, Liesman R, Bartlett EJ, et al. Human parainfluenza virus serotypes differ in their kinetics of replication and cytokine secretion in human tracheobronchial airway epithelium. *Virology* 2012; 433:320.
- Howard LM, Edwards KM, Zhu Y, et al. Parainfluenza Virus Types 1-3 Infections Among Children and Adults Hospitalized With Community-acquired Pneumonia. *Clinical Infectious Disease* 2021; 73:e4433.
- Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza Virus Infection. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016; 37:538.
- Takamura S, Roberts AD, Jelley-Gibbs DM, et al. The route of priming influences the ability of respiratory virus-specific memory CD8+ T cells to be activated by residual antigen. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2010; 207:1153.
- Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Journal of Infectious Disease*. 2016; 213:584.
- Waghmare A, Englund JA, Boeckh M. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2016; 127:2682.
- Anderson LJ, Seward JF. Mumps epidemiology and immunity: the anatomy of a modern epidemic. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2008; 27:S75.
- Clemmons NS, Redd SB, Gastañaduy PA, et al. Characteristics of Large Mumps Outbreaks in the United States, July 2010–December 2015. *Clinical Infectious Disease*. 2019; 68:1684.
- Litman N, Baum SG. Mumps Virus. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds), Churchill Livingstone, New York 2015.
- Centers for Disease Control and Prevention. Mumps: Complications. <https://www.cdc.gov/mumps/hcp.html#complications> (Accessed on June 21, 2023).
- Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 9: Mumps. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt09-mumps.html> (Accessed on June 21, 2023).
- Centers for Disease Control and Prevention. Mumps: Questions and Answers about Lab Testing. <http://www.cdc.gov/mumps/lab/qa-lab-test-infect.html#st3> (Accessed on June 21, 2023).
- World Health Organization. Guide for clinical case management and infection prevention and control during

- a measles outbreak <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331599> (Accessed on February 16, 2022).
37. Hübschen JM, Gouandjika-Vasilache I, Dina J. Measles. *Lancet* 2022; 399:678.
 38. Bester JC. Measles and Measles Vaccination: A Review. *Journal of American Medical Association Pediatr.* 2016; 170:1209.
 39. Bolotin S, Osman S, Hughes SL, et al. In Elimination Settings, Measles Antibodies Wane After Vaccination but Not After Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Infectious Disease.* 2022; 226:1127.
 40. Campbell H, Lopez Bernal J, Bukasa A, et al. A Re-emergence of Subacute Sclerosing Panencephalitis in the United Kingdom. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2023; 42:82.
 41. Zubach V, Beirnes J, Hayes S, et al. Diagnostic accuracy of commercially available serological tests for the detection of measles and rubella viruses: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Microbiology.* 2024; 62:e0133923.
 42. Gohil SK, Okubo S, Klish S, et al. Healthcare Workers and Post-Elimination Era Measles: Lessons on Acquisition and Exposure Prevention. *Clinical Infectious Disease* 2016; 62:166.
 43. Clayton BA. Nipah virus: transmission of a zoonotic paramyxovirus. *Current Opinion in Virology* 2017; 22:97.
 44. Field HE. Hendra virus ecology and transmission. *Current Opinion in Virology* 2016; 16:120.

BÖLÜM 49

TOGAVİRÜSLER

Mikail BÜLBÜL¹
Mohamed MOHALLIM²
Tuba DAL³

GİRİŞ

Togavirüsler, Togaviridae ailesine ait, zarflı, tek sarmallı ve pozitif polariteli RNA virüsleridir. Bu virüs ailesi, insanlarda ve hayvanlarda hastalık yapabilen iki ana cins içerir. Bu cinsler Alfavirüs ve Rubivirüs olarak isimlendirilirler. Alfavirüsler genellikle arthropod vektörlerle yayıldıkları için arbovirüsler (arthropod-borne virüs) içerisinde sınıflandırılırlar. Rubivirüs cinsi içerisinde ise rubella (kızamıkçık) virüsü yer alır (1).

TOGAVİRÜSLERİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Togavirüsler, başta sivrisinekler olmak üzere vektörler aracılığıyla bulaşır. Alfavirüsler genellikle sivrisineklerden insanlara veya diğer memelilere bulaşan enfeksiyonlara neden olur. Chikungunya virüsü, Sindbis virüsü, Venezuelan equine encephalitis virüsü ve Eastern equine encephalitis virüsü Alfavirüslere örnek olarak verilebilir.

Rubella virüsü ise insandan insana doğrudan temas veya damlacık yolu ile yayılır. Rubella, endemik bölgelerde çocukluk çağı hastalığı olarak yaygındır, ancak aşılamanın yaygın olduğu bölgelerde nadir görülür.

Togavirüslerin etken olduğu hastalıklar, dünya genelinde özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde

ciddi sağlık sorunlarına yol açmaktadır. Ayrıca, bazı Togavirüsler zoonotik olup hayvanlardan insanlara bulaşabilir. Bu virüsler, insan sağlığı açısından önemli epidemiyolojik ve klinik sonuçlara sahiptir.

ALFAVİRÜSLER

Alfavirüsler genellikle arthropod vektörlerle yayıldıkları için arbovirüsler içerisinde sınıflandırılırlar. Bu virüsler omurgalıları (örn; memeliler, kuşlar) ve omurgasızları (örn; sivrisinekler, keneler) içeren geniş bir konak dağılımına sahiptirler. Hayvanlarla veya hayvan rezervuarıyla yayılan hastalıklar zoonoz olarak adlandırılır. Bazı alfavirüs örnekleri aşağıdaki Tablo 1'de belirtilmiştir.

ALFAVİRÜSLERİN YAPISI VE REPLİKASYONU

Alfavirüsler, ikozahedral kapsidli, pozitif polariteli, mRNA sentezleyen tek sarmallı RNA virüsleridir. Çapları yaklaşık 70 nm olup, zarflı bir yapıya sahiptirler. Togavirüs genomu erken ve geç proteinleri kodlar.

Alfavirüslerin yüzeyinde, viral zarf ile birleşik glikoprotein çıkıntıları (spike proteinler) bulunur. Bu glikoproteinler, enfekte edilecek hücreye bağlanmada

¹ Araş. Gör. Dr. Dr. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji, ORCID iD: 0009-0001-2016-0357

² Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, 22080141016@aybu.edu.tr, ORCID iD: 0009-0006-7016-327X

³ Prof.Dr., Prof. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. tuba_dal@yahoo.com, ORCID iD : 0000-0001-7045-1462

Toplum Bağışıklığı (Sürü Bağışıklığı):

Rubella aşılmasının yaygın olduğu toplumlarda, toplum bağışıklığı gelişir ve bu sayede rubella virüsü yayılma şansını kaybeder. Gebe kadınlar, aşılanmamış bireylerle temas etme riski taşıdığı için toplum bağışıklığı önemlidir. Aşı programlarının yaygın ve titizlikle uygulanması, KRS insidansını neredeyse sıfıra indirme potansiyeline sahiptir.

Rubella ve Halk Sağlığı:

Rubella ve KRS, aşılamanın yeterli olmadığı veya düzensiz uygulandığı ülkelerde hala önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Küresel ölçekte rubella eliminasyonu için DSÖ'nün önerdiği stratejiler şunlardır:

- Aşılamaya erişimin artırılması ve aşı karışıklığı ile mücadele edilmesi gereklidir. Özellikle hamilelik öncesi aşılama ile KRS'nun önüne geçilebilir.
- Rubella bağışıklık durumu bilinmeyen kadınlar, gebelik öncesinde taranmalı ve bağışık olmayanlar aşılanmalıdır. Ayrıca, kadınlara doğurganlık çağında ikinci bir doz MMR aşısı yapılması önerilebilir.

- Rubella şüphesi olan vakaların hızla tanı alması ve izole edilmesi, virüsün yayılımını önlemek açısından önemlidir. Ayrıca, rubella enfeksiyonu geçiren gebe kadınların yakın takibi gereklidir.

RUBELLA'NIN ELİMİNASYONU

Dünya genelinde birçok ülke rubella eliminasyonu için çalışmalarını sürdürmektedir. DSÖ'nün hedefi, rubellanın 2020 yılına kadar eliminasyonunu sağlamaktır; ancak bazı bölgelerde aşılama oranlarındaki yetersizlik nedeniyle bu hedef ertelenmiştir. Avrupa, Güneydoğu Asya ve Afrika kıtalarında rubella ve KRS hala yaygın bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir (1-6).

Sonuç olarak, rubellanın toplumda kontrol altına alınması, doğurganlık çağındaki kadınların aşılama ve hastalığın eradikasyonu için aşılama programlarının eksiksiz uygulanması önem taşır. Rubella aşısının yaygınlaştırılması ve toplum bağışıklığının sağlanması, hastalığın yayılmasını önlemede ve KRS'yi tamamen ortadan kaldırmada kilit rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Patrick R. Pfaller Ken S. Rosenthal, M.A.P., *Medical Microbiology-Elsevier*. 2020.
2. Wikipedia, *Alphavirus* <https://en.wikipedia.org/wiki/Alphavirus#/media/File:Ijms-20-04657-g003.webp>.

3. Suchowiecki, K., et al., *Persistent joint pain following arthropod virus infections*. *Current rheumatology reports*, 2021. **23**: p. 1-12.
4. *Virology, Rubella virus and birth defects* <https://virology.ws/2016/02/17/rubella-virus-and-birth-defects/>. 2016.
5. Das, P.K. and M. Kielian, *Molecular*

6. *and structural insights into the life cycle of rubella virus*. *Journal of virology*, 2021. **95**(10): p. 10.1128/jvi.02349-20.
6. CDC, *Rubella* <https://www.cdc.gov/rubella/hcp/clinical-overview/index.html> <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=4284>.

BÖLÜM 50

RHABDOVIRIDAE

Adem KÖSE¹

GİRİŞ

Kuduz virüsü, Mononegavirales takımı, Rhabdoviridae familyasının Lyssavirus cinsinde yer alan nörotropik bir virüstür. Rhabdoviridae familyası, omurgalılar, omurgasızlar ve bitkilerden oluşan 150'den fazla virüsten oluşmaktadır. Rhabdovirüsler yaklaşık 180 nm uzunluğunda ve 75 nm genişliğindedir. Segmentsiz, negatif iplikçikli tek RNA'ya sahip zarflı bir virüstür. Çember şeklinde sarılmış bir nükleokapsidi çevreleyen ve glikoprotein peplomerlerini içeren lipid yapıda bir zarftan oluşur. Virüse mermi şeklindeki morfolojiyi, peplomerler ve nükleokapsid yapısı vermektedir. Virüs, 11-12 kb boyutunda doğrusal yapıda bir ssRNA molekülü içerir. Yakından ilişkili virüsler, yarasalarda bulunur ve yarasalarda kuduz benzeri hastalık tablolarına neden olabilir. Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi'ne (ICTV) göre Lyssavirus cinsi, genetik yakınlık kriterlerine göre farklı virüs türlerine ayrılmıştır. Bu sınırlama, coğrafi dağılım ve konak çeşitliliği ile de desteklenmektedir. Kuduz ve kuduz ilişkili virüsler, genetik akrabalıklarına göre çeşitli filogruplara ayrılmıştır:

- Filogrup I, kuduz virüsü, Duvenhage virüsü, Avrupa yarasa lyssavirüsü (EBLV) 1, EBLV 2, Avustralya yarasa lyssavirüsünü (ABLV), Irkut virüsünü ve ayrıca sadece yarasalarda tespit edilen bazı virüsleri içermektedir.

- Filogrup II, Shimoni yarasa virüsü, Lagos yarasa virüsü ve Mokola virüsü
- Ek filogruplarda, Batı Kafkasya yarasa virüsü, Iko-ma virüsü ve Lleida yarasa lyssavirüsü yer alır.

Tüm memeli türleri kuduza yakalanabilir, ancak sadece sınırlı sayıda hayvan rezervuar konakçı görevi görebilir. Rezervuar konakçılar; çoğunlukla Canidae (köpek, çakal, sırtlan, kurt, tilki), Mustelidae (gelin-cik, kokarca, sansar,porsuk), Viverridae (firavun fareleri ve misk kedisi), Procyonidae (rakunlar) familyalarının üyeleri ve Chiroptera (yarasalar) takımının üyeleridir. Kuşlar deneysel olarak kuduz virüsü ile enfekte edilebilir. Deneysel olarak enfekte olmuş kuşlarda bile klinik vakalar çok olağan değildir.



ŞEKİL 1: Virüsün elektron mikroskop görüntüsü

¹ Doç.Dr. İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları AD., ORCID ID: 0000-0002-1853-1243

yıkama sıvısı) viral nükleik asitler veya antijenler aranarak yapılabilir; ancak negatif test sonuçları kuduzu dışlamada güvenilir değildir.

Kuduz antijenleri genellikle immüno Floresan ile tespit edilir, ancak immünohistokimya, ELISA'lar ve ticari hızlı antijen testleri de kullanılabilir.

RT-PCR testleri (tüm lyssavirus tahlillerinin yanı sıra daha spesifik testleri de içerir) tanıda bazen kullanılır.

Aşı yanıtlarını tespit etmeye yönelik serolojik testler arasında, virüs nötralizasyon testleri (VN) ve ELISA testleri yer alır, ancak uluslararası seyahatler için yalnızca VN testleri önerilir.

Serolojik testler, kuduz virüsüne verilen reaksiyonları ayırt edemez.

TEDAVİ

Kuduz, klinik belirtiler ortaya çıktıktan sonra herhangi bir tedavi girişimine bakılmaksızın, daima

ölümcüldür. Bundan dolayı insanlara yönelik saldırı riskinden dolayı hayvanlara herhangi bir tedavi girişiminde bulunulmaz ve ötenazi yapılır. Endemik bölgelerde bile kuduz vakasına maruz kalma riskini en aza indirmek için hızlı müdahale önemlidir. Kuduzla karşılaşan veya kuduzdan şüphelenen veteriner hekimler, hastalık raporlama konusunda ulusal ve/veya yerel yönergelerle uymalıdır, bildirimlerinin zamanında yapılması ve sağlık otoritelerinin derhal bilgilendirilmesi gerekir (16-30).

KORUNMA

- Evcil hayvanınız varsa aşılayın
- Yaban hayatına maruziyetlerini azaltmak için evcil hayvanlarınızın kontrolünü sağlayın
- Sokak hayvanlarının sayısını azaltmak için onları kısırlaştırın
- Başiboş veya hasta hayvanları yerel idarelere ve hayvan kontrol merkezlerine mutlaka bildirin

KAYNAKLAR

1. <https://virus.stanford.edu/rhabdo/rhabdoviridae.html>
2. Wu G, Selden D, Fooks AR, Banyard A. Inactivation of rabies virus. *J Virol Methods*. 2017;243:109-12.
3. Amarasinghe GK, Aréchiga Ceballos NG, Banyard AC, Basler CE, Bavari S et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2018. *Arch Virol*. 2018;163(8):2283-94.
4. http://www.who-rabies-bulletin.org/About_Rabies/Classification.aspx
5. International Committee on Taxonomy of Viruses [ICTV]. *Virus Taxonomy: 2019 Release EC 51*, Berlin, Germany, July 2019 Email ratification March 2020 (MSL #35) Genus Lyssavirus. Available at: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Accessed 17 Feb 2021.
6. <http://study.com/academy/lesson/rabies-virus-structure-and-function.html>
7. Lu XX, Zhu WY, Wu GZ. Rabies virus transmission via solid organs or tissue allotransplantation. *Infect Dis Poverty*. 2018;7(1):82
8. <http://www.cdc.gov/rabies/transmission/virus.html>
9. Chiou HY, Jeng CR, Wang HY, Inoue S, Chan FT, Liao JW, Chiou MT, Pang VF. Pathology and molecular detection of rabies virus in ferret badgers associated with a rabies outbreak in Taiwan. *J Wildl Dis*. 2016;52(1):57-69.
10. <http://www.who.int/rabies/epidemiology/en/>
11. Blanton JD, Palmer D, Dyer J, Rupprecht CE. Rabies surveillance in the United States during 2010. *J Am Vet Med Assoc* 2011;239:773-83.
12. <http://www.cdc.gov/rabies/diagnosis/animals-humans.html>
13. Dacheux L, Bourhy H. Diagnostic tests for human rabies. *Rev Sci Tech*. 2018;37(2):581-93.
14. World Organization for Animal Health [OIE]. *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*. OIE; 2018. Rabies. Available at: https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.01.17_RABIES.pdf. Accessed 2 Feb 2021.
15. Dacheux L, Wacharapluesadee S, Hemachudha T, Meslin FX, Buchy P, Reynes JM, Bourhy H. More accurate insight into the incidence of human rabies in developing countries through validated laboratory techniques. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(11):e765.
16. Marston DA, Jennings DL, MacLaren NC, Dorey-Robinson D, Fooks AR, Banyard AC, McElhinney LM. Pan-lyssavirus real time RT-PCR for rabies diagnosis. *J Vis Exp*. 2019;(149). doi: 10.3791/59709.
17. http://www.cdc.gov/rabies/medical_care/vaccine.html
18. Caicedo Y, Paez A, Kuzmin I, Niezgodna M, Orciari LA, Yager PA, Recuenco S, Franka R, Velasco-Villa A, Willoughby RE Jr. Virology, immunology and pathology of human rabies during treatment. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):520-8.
19. Du Pont V, Plemper RK, Schnell MJ. Status of antiviral therapeutics against rabies virus and related emerging lyssaviruses. *Curr Opin Virol*. 2019;35:1-13.
20. Jackson AC. Current and future approaches to the therapy of human rabies. *Antiviral Res*. 2013;99(1):61-7.
21. Jackson AC. Therapy of human rabies. *Adv Virus Res*. 2011;79:365-75.
22. Manning SE, Rupprecht CE, Fishbein D, Hanlon CA, Lumlerdacha B, Guerra M, Meltzer MI, Dhankhar P, Vaidya SA, Jenkins SR, Sun B, Hull HF; Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human rabies prevention--United States, 2008: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-3):1-28.
23. <http://www.cdc.gov/rabies/prevention/people.html>

24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/20368119>
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recovery of a patient from clinical rabies--California, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(4):61-5.
26. Moore SM. Rabies: current preventive strategies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019;49(4):629-41.
27. Moore SM. Rabies prevention: the role of serology in parenteral vaccination of companion animals and livestock. *Rev Sci Tech.* 2018;37(2):461-72.
28. O'Brien KL, Nolan T; SAGE Working Group on rabies. The WHO position on rabies immunization - 2018 updates. *Vaccine.* 2019;37 Suppl 1(Suppl 1):A85-7.
29. Pattanaik A, Mani RS. WHO's new rabies recommendations: implications for high incidence countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(5):401-6.
30. Warrell MJ. Simplification of rabies postexposure prophylaxis: a new 2-visit intradermal vaccine regimen. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;101(6):1199-1201.

BÖLÜM 51

PİKORNAVİRÜSLER

Ertan ÖZYURT¹
Aylin DAĞ GÜZEL²

GİRİŞ

Picornaviridae ailesi, virüsler arasında en geniş ailelerden biridir ve küçük boyutlu, pozitif tek sarmallı RNA içeren çıplak kapsit yapılarıyla karakterizedir. Bu aile, enterovirüs, rhinovirüs, cardiovirüs, apthovirüs, hepatovirüs (hepatit A virüsü), kobuvirüs ve parechovirüs gibi toplamda 12 cins ayrılmıştır (Tablo-1). Rhinovirüsler, geçmişte ayrı bir cins olarak sınıflandırılmış olsa da günümüzde enterovirüs cinsine dahil edilmiştir. İnsan ve hayvanlarda önemli hastalık etkenleri olan bu virüsler, aseptik menenjit, paralizi, ensefalit, plöridina, herpangina, el-ayak-ağız hastalığı, myokardit, perikardit, akut hemorajik konjunktivit, pnömoni, ishal, döküntülü hastalık gibi çeşitli hastalıklara neden olabilirler (Tablo-2). Özellikle enterovirüslerin neden olduğu poliomyelit, küresel

eradikasyon programlarıyla kontrol altına alınmaya çalışılan önemli bir hastalıktır (1, 2).

Picornaviridae ailesi, Enterovirüs, Rhinovirüs, Hepatovirüs, Cardiovirüs ve Aphthovirüs gibi cinsleri içeren 230'dan fazla virüsü kapsayan geniş bir virüs ailesidir. Bu virüsler, adlarında da belirtildiği gibi küçük (pico) RNA virüsleri olup, çıplak kapsid yapılarına sahiptirler. Rhinovirüs cinsi 2005 yılından itibaren Enterovirüs cinsine dahil edilmiştir. İnsan enterovirüslerinin en az 90 serotipi bulunmaktadır ve bunlar arasında poliovirüsler, koksaki A ve B grubu virüsler ile ekovirüsler yer alır. Her bir enterovirüs serotipi, farklı hastalık tablolarına neden olabilir veya aynı hastalık tablosunu farklı hedef dokularda tetikleyebilir. Önceden enterovirüsler içinde yer alan hepatit A

Tablo 1: Tıbbi önemi olan Picornavirüsler (3)

Virüs	Enfeksiyonun başlangıç bölgesi	Mide asidi tarafından inaktive edilme	Replikasyon için optimal sıcaklık	Hastalıklar
Poiovirüs	Gastrointestinal (GIS)	Hayır	37° C	Poliomyelit
Coxsackie virüsler	GIS	Hayır	37° C	Menenjit, Miykardit, El-ayak-ağız hastalığı, v.b.
Echovirüsler	GIS	Hayır	37° C	Menenjit
Hepatit A virüs	GIS	Hayır	37° C	Hepatit
Rhinovirüs	Üst solunum yolu	Evet	33° C	Soğuk algınlığı

¹ Dr.Öğr.Üyesi, İstanbul Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ertan.ozyurt@maltepe.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5832-4652

² Dr. Öğr. Üyesi, İstanbul Arel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., aylindagguzel@arel.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5774-9712

Patogenez ve Bağışıklık

Rhinovirüs enfeksiyon etkenlerinin giriş kapısı üst solunum yoludur ve enfeksiyon genellikle bu bölge ile sınırlıdır. Rhinovirüslerin 37°C'de zayıf bir şekilde üremesi nedeniyle, nadiren alt solunum yolu hastalıklarına yol açtıkları gözlemlenmektedir.

Bağışıklık, serotipe özgü bir yanıt olarak gelişir ve burada humoral antikorlardan ziyade nazal salgılardaki IgA'nın rolü daha önemlidir. 2 ile 4 günlük kuluçka süresinin ardından aksırma, nazal tıkanıklık, boğaz ağrısı, öksürük ve baş ağrısı sıkça gözlemlenen semptomlardır. Ancak diğer sistemik semptomlar genellikle az görülmektedir. Hastalık, ortalama olarak bir hafta kadar sürmektedir. Hastalığın kliniğinde benzer soğuk algınlığına neden olan diğer patojenler arasında koronavirüsler, adenovirüsler, influenza C virüsü ve coxsackie virüsleri de dikkate alınmalıdır.

Tanı

Klinik belirtilere göre tanıda en yaygın yöntemler arasında nazal sürüntü örneklerinin alınması ve moleküler tekniklerle Rhinovirüs RNA'sının tespit edilmesi yer almaktadır. PZR (PCR) gibi duyarlı ve spesifik moleküler yöntemler, Rhinovirüsün varlığını hızlı bir şekilde belirlemeye olanak tanır.

Serolojik testler, antikor yanıtını değerlendirerek tanıya katkıda bulunabilir; ancak Rhinovirüslerin geniş serotip çeşitliliği nedeniyle serolojik yöntemlerin tanısal değeri sınırlıdır. Klinikte genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları ile karşılaşırlar ve di-

ğer viral patojenlerden ayırt edilmesi gereken durumlarda laboratuvar testleri kritik öneme sahiptir.

Asemptomatik enfeksiyonlar nedeniyle, rhinovirüs enfeksiyonları bazen tanı koymayı zorlaştırabilir. Bununla birlikte, hastanın klinik durumu ve epidemiolojik veriler de tanı sürecinde dikkate alınmalıdır. Soğuk algınlığı gibi yaygın belirtilerle ortaya çıkan rhinovirüs enfeksiyonları, genellikle tanı sürecini basitleştirirken, diğer viral etkenlerin dışlanması için dikkatli bir değerlendirme gerekmektedir.

Tedavi, Korunma ve Kontrol

Rhinovirüs enfeksiyonlarının tedavisinde antiviral ilaçların etkinliği kanıtlanmamış olup, spesifik bir antiviral tedavisi mevcut değildir. Pleconaril, Vapendavir, Pirodavir ve Rupintrivir gibi antiviral ajanlar üzerinde klinik çalışmalar sürdürülmektedir. Çok sayıda serotipin varlığı nedeniyle aşılarda geliştirilmesi zorlu görünmektedir. Günümüzde, insandan insana viral geçişin azaltılması amacıyla alınabilecek önlemler (maske kullanımı, el hijyeni ve sosyal mesafe gibi) hastalıktan korunmada fayda sağlayabilir.

Sitrik asit (rinovirüsleri inaktive eden) ve sodyum lauril sülfat (influenza virüsü ve respiratuvar sinsityal virüs gibi zarflı virüsleri inaktive eden bir deterjan) kombinasyonunun kullanıldığı kağıt mendiller, solunum sekresyonları ile kontamine olmuş ellerde virüsü temizlemek amacıyla kullanıldığında bulaşmayı sınırlamaktadır. Yüksek doz vitamin C'nin Rhinovirüsle indüklenen soğuk algınlığını önlemedeki etkinliği ise sınırlıdır (4).

KAYNAKLAR

- Sertöz R, B. S. Picornavirus Ailesi, D. M. Topcu W A, Söyletir G (Ed.), *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* (4th baskı), Nobel Tıp Kitabevleri; 2017, p.1622–26.
- Will Irving, Dlawer Ala'Aldeen, T. B. *Medical Microbiology*, (E. Owen, Ed.) (First.), Taylor & Francis Group, 2005, p.458-69
- Warren Levinson. *Medical microbiology and immunology*, Michael Weitz and Brian Kearns (Ed.), *Pathology Exam Review* (Fourteenth.), McGraw-Hill Education, San Francisco; 2016, p.333–341. doi:10.1093/lab-med/24.8.531
- Jacobs, S. E.; Lamson, D. M.; St. George, K.; Walsh, T. J. Human Rhinoviruses, *Clinical Microbiology Reviews*, C. 26, Sayı 1, 2015,135–162. doi:10.1128/CMR.00077-12
- Ken S. Rosenthal, M. J. T. *Rapid Review Microbiology and Immunology*, (Edward F. Goljan, Ed.) *Journal of Chemical Information and Modeling* (Third., C. 01), Elsevier Inc. 2013;p.112-60
- Pons-Salort, M.; Parker, E. P. K.; Grassly, N. C. The epidemiology of non-polio enteroviruses: recent advances and outstanding questions., *Current opinion in infectious diseases*, C. 28, Sayı 5, 2015; 479–87. doi:10.1097/QCO.000000000000187
- Murray P.R., Rosenthal K.S., P. M. A. Picornaviruses, P. M. A. Murray P.R., Rosenthal K.S. (Ed.), *Medical Microbiology* (7th baskı), Elsevier Inc., 2016; p. 495–505.
- Bottino, C.; Castriconi, R.; Pende, D. Identification of PVR (CD155) and Nectin-2 (CD112) as cell surface ligands for the human DNAM-1 (CD226) activating molecule., *The Journal of experimental medicine*, C. 198, Sayı 4, 2003; 557–67. doi:10.1084/jem.20030788
- Belnap, D. M.; McDermott, B. M.; Filman, D. J. Three-dimensional structure of poliovirus receptor bound to poliovirus., *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, C. 97, Sayı 1, 2000; 73–8. doi:10.1073/pnas.97.1.73
- Dünyada çocuk felci vakaları, etkin aşılama sayesinde bitme noktasına geldi. 2023; *Klimik*, adresinden erişildi <https://www.klimik.org.tr/2023/10/25/dunyada-cocuk-felci-vakalari-etkin-asilama-sayesinde-bitme-noktasina-geldi/>
- Ohka, S.; Yang, W.-X.; Terada, E. Retrograde Transport of Intact Po-

- liovirus Through the Axon via the Fast Transport System, *Virology*, C. 250, Sayı 1, 1998; 67–75. doi:10.1006/viro.1998.9360
- 11 Ohka, S.; Nomoto, A. Recent insights into poliovirus pathogenesis, *Trends in Microbiology*, C. 9, Sayı 10, 2001; 501–506. doi:10.1016/S0966-842X(01)02200-4
- 13 Cara C Burns, Ousmane M Diop, Roland W Sutter, O. M. K. (2014). Vaccine-derived polioviruses, *J Infect Dis*, C. 1, Sayı 210. 2014; 283-93. doi:10.1093/infdis/jiu295
- 14 Minor, P. D. Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges, *Virology*, C. 479–480, 2015; 379–392. doi:10.1016/j.virol.2015.03.032
- 15 Mao, Q.; Wang, Y.; Yao, X. Coxsackievirus A16: epidemiology, diagnosis, and vaccine, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, C. 10, Sayı 2, 2014; 360–367. doi:10.4161/hv.27087
- 16 Sertöz R, B. S. Picornavirus Ailesi, D. M. Willke Topcu A, Söyletir G (Ed.), *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji* (4th baskı), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017; p.1622–26.
- 17 Mendelsohn, C. L.; Wimmer, E.; Racaniello, V. R. Cellular receptor for poliovirus: molecular cloning, nucleotide sequence, and expression of a new member of the immunoglobulin superfamily, *Cell*, C. 56, Sayı 5, 1989; 855–65. doi:10.1016/0092-8674(89)90690-9

BÖLÜM 52

REOVİRÜSLER

Serap DEMİR TEKOL¹

GİRİŞ

Reovirüsler, *Reoviridae* ailesine ait, çift sarmallı RNA (dsRNA) genomuna sahip, zarfsız virüslerdir. Bu virüsler, insanlardan hayvanlara, hatta bazı bitkilere kadar çok geniş bir konak yelpazesinde enfeksiyonlara yol açabilen önemli patojenlerdir. “Reovirüs” terimi, 1959 yılında Albert Sabin tarafından, “Respiratory Enteric Orphan” ifadesinin kısaltması olarak bir grup solunum ve bağırsak virüsü için önerilmiştir (1,2). Başlangıçta bu virüslerin solunum yolu ve bağırsak enfeksiyonlarına yol açtığı bilinmekteydi. Ancak, zamanla reovirüslerin patojenik özellikleri daha iyi anlaşılmış ve bu virüslerin klinik etkileri yalnızca solunum yolu ve gastroenterit ile sınırlı kalmamış, aynı zamanda onkolitik viroterapi gibi terapötik uygulamalar için umut verici bir araştırma alanı yaratmıştır (3,4).

SINIFLANDIRMA

Reoviridae ailesi, çeşitli morfolojik özelliklere ve genetik farklılıklara sahip birçok virüsü içermekle birlikte *Spinareovirinae* ve *Sedoreovirinae* olarak iki ana alt aileye ayrılır. Her iki alt ailede de, farklı virüs cinsleri bulunur ve bunlar, morfolojik özelliklerine ve biyolojik özelliklerine göre daha küçük gruplara ayrılmıştır (1).

Spinareovirinae alt ailesi, genellikle yüzeylerinde büyük dikenler veya kuleler bulunan virüsleri içerir. Bu dikenler, virüs parçacığının yüzeyinde, ikosahed-

ral simetrisinin beşgen köşelerinde yer alır. *Orthoreovirus*, *Rotavirus*, *Cypovirus* bu alt aile içinde incelenir. *Orthoreovirus*, memelilerde, özellikle insanlarda, solunum ve bağırsak enfeksiyonlarına yol açabilen virüsleri içerir. Bu virüsler, genellikle asemptomatik enfeksiyonlar veya hafif hastalıklarla ilişkilidir. *Rotavirus*, çocuklar yaş grubunda yaygın olan ve ciddi gastroenterit tablolarına yol açabilen bir virüs cinsidir. *Rotavirüsler*, çocuklarda dehidratasyona neden olan ishalin başlıca nedenidir. *Cypovirus* ise, özellikle böcekler arasında yayılabilen virüsleri içerir (1).

Sedoreovirinae alt ailesi, dikenleri olmayan, daha düzgün veya neredeyse küresel yapıya sahip virüsleri kapsar. Genellikle daha az belirgin yüzey çıkıntılara sahip bu virüsler, *Spinareovirinae* alt ailesine göre farklı yapısal özelliklere sahiptir. *Sedoreovirinae* alt ailesinde *Orbivirus* ve *Seadornavirus* cinsi yer alır. *Orbivirus*, vektörler aracılığıyla yayılan ve genellikle eklembacaklılar tarafından taşınan virüsleri içerir. Bu cins içinde yer alan bazı virüsler, hayvanlarda, özellikle sığır ve koyunlarda hastalıklara yol açar. Eklembacaklılar aracılığıyla bulaşan başka bir cins olan *Seadornavirus*, *Orbivirus* ile benzer özellikler gösterir ve yine vektörler tarafından taşınır(1).

Bu sınıflandırma, *Reoviridae* ailesindeki virüslerin biyolojik özellikleri ve hastalık etmenliği açısından büyük farklılıklar gösterdiğini ortaya koyar. Her cins,

¹ Uzm.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, serapdemir@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6525-1818

KAYNAKLAR

1. Attoui H M P.P.C., Becnel J, Belaganahalli S., Bergoin M., Brussard C.P., Chappell J.D.Ciarlet M., del Vas M., & other authors. Family Reoviridae. Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses: Elsevier; 2012.
2. Sabin AB. Reoviruses. A new group of respiratory and enteric viruses formerly classified as ECHO type 10 is described. *Science*. 1959;130(3386):1387–9. [PubMed: 14440555]
3. Dermody TS, Parker JSL, Sherry B. Orthoreovirus In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, & Wilkins; 2013 p. 1304–46.
4. Phillips MB, Stuart JD, Rodríguez Stewart RM, Berry JT, Mainou BA, Boehme KW. Current understanding of reovirus oncolysis mechanisms. *Oncolytic Virother*. 2018 Jun 14;7:53–63. doi: 10.2147/OV.S143808
5. Gomatos PJ, Tamm I, Dales S, Franklin RM. Reovirus type 3: physical characteristics and interaction with L cells. *Virology*. 1962;17:441–54. [PubMed: 13900037]
6. Joklik WK. The molecular biology of Reovirus. *J Cell Physiol*. 1970;76(3):289–301. doi:10.1002/jcp.1040760308. [PubMed: 5502351]
7. Coombs, K.M. Reovirus structure and morphogenesis. *Curr. Top. Microbiol. Immunol*. 2006, 309, 117–167
8. Reinisch KM, Nibert ML, Harrison SC. Structure of the reovirus core at 3.6 Å resolution. *Nature*. 2000; 404(6781):960–7. Epub 2000/05/09. <https://doi.org/10.1038/35010041> PMID: 10801118.
9. Danthi P, Holm G. H, Stehle T, Dermody TS. 2013. Reovirus receptors, cell entry, and signaling, p 42–71. In Pöhlmann S, G Simmons (ed), *Viral entry into cells*. Springer, Georgetown, TX. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7651-1>
10. Auguste AJ, Kaelber JT, Fokam EB, Guzman H, Carrington CV, Erasmus JH, et al. A newly isolated reovirus has the simplest genomic and structural organization of any reovirus. *Journal of virology*. 2015; 89(1):676–87. Epub 2014/10/31. <https://doi.org/10.1128/JVI.02264-14> PMID: 25355879; PubMed Central PMCID: PMC4301156.
11. Peng R, Wang M, Shahar S, Xiong G, Zhang Q, Pang L, Wang H, Kong X, Li D, Duan Z. Epidemiological, molecular, and evolutionary characteristics of G1P[8] rotavirus in China on the eve of RotaTeq application. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024 Dec 9;14:1453862. doi: 10.3389/fcimb.2024.1453862. PMID: 39717546; PMCID: PMC11666228.
12. Du Y, Chen C., Zhang X., Yan D., Jiang D., Liu X., et al. (2022). Global burden and trends of rotavirus infection-associated deaths from 1990 to 2019: an observational trend study. *Virology*. 19, 1–10. doi: 10.1186/s12985-022-01898-9
13. Droeger C., Khalil I. A., Rao P. C., Cao S., Blacker B. F., Ahmed T., et al. (2018). Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA Pediatr*. 172, 958–965. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1960

BÖLÜM 53

KALİSİVİRÜSLER

Serap DEMİR TEKOL¹

GİRİŞ

1972 yılında, Amerika Birleşik Devletleri'nin Ohio eyaletindeki Norwalk kasabesindeki bir okulda meydana gelen gastroenterit salgını sırasında keşfedilen Norwalk virüsü, sonradan norovirüs olarak adlandırılan ilk kalisivirüs türüdür (1). Bu virüsün, insanlarda akut gastroenterite yol açan bir etken olarak tanımlanması, kalisivirüslerin bilimsel literatürdeki önemini pekiştirmiş ve bu virus ailesinin patojenik potansiyelinin anlaşılmasında önemli bir adım olmuştur. Norwalk virüsünün keşfi, kalisivirüslerin gastroenterit gibi yaygın sağlık sorunlarına neden olan başlıca patojenler arasında yer almasına yol açarak bu virüslerin biyolojisi üzerine yapılan araştırmaların hız kazanmasını sağlamıştır. Sapovirüsler gibi kalisivirüs ailesinin diğer üyeleri ve alt türleri bu virüslerin yalnızca insanlarda değil, aynı zamanda çeşitli hayvan türlerinde de hastalıklara yol açtığı ortaya çıkmıştır. Elektron mikroskobu ve genetik analiz yöntemlerindeki teknolojideki gelişmeler, kalisivirüslerin moleküler yapıları, genetik çeşitlilikleri ve patojenik mekanizmalarının ayrıntılı bir şekilde incelenmesine olanak tanımıştır. Kalisivirüslerin yüksek bulaşıcılığı ve çevresel etmenlere karşı gösterdikleri direnç, küresel sağlık açısından önemli bir tehdit oluşturmuş, ayrıca su ve gıda yoluyla kolayca yayılabilmesi, hijyen ve sanitasyon önlemlerine dair farkındalığı artırmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kalisivirüslerin evrimsel çeşitliliği, bağışıklık yanıtları ve potansiyel tedavi

yaklaşımları üzerine yoğunlaşmış, norovirüslerin özellikle kış aylarında büyük halk sağlığı sorunlarına yol açmaya devam etmesi, bu virüslerin önlenmesine yönelik araştırmaların önemini sürdürmüştür.

SINIFLANDIRMA

Hem insanlarda hem de hayvanlarda enterik ve hepatik hastalıklara neden olan kalisivirüsler, *Caliciviridae* ailesine ait, tek sarmallı RNA virüsleridir. Genomik yapıları ve morfolojik özellikleri bakımından belirli bir düzenlemeye sahip olup, geniş bir taksonomik sınıflandırmaya sahiptir. *Caliciviridae* ailesi, 11 cinsten oluşur; bunlardan yedisi memelileri enfekte (Lagovirus, Norovirus, Nebovirus, Recovirus, Sapovirus, Valovirus ve Vesivirus), iki cins kuşları (Bavovirus, Nacovirus) ve iki cins balıkları enfekte eder (Minovirus ve Salovirus). Her cinste 1-2 tür bulunur. Geniş konak yelpazesi, enfeksiyonun geniş bir spektrumda görülmesine yol açar; bunlar arasında gastroenterit (norovirus, sapovirus, nebovirus, recovirus ve nacovirus), lezyonlar ve solunum yolu hastalıkları (vesivirus), nekrotizan hepatit ve kanama, ölümlü sonuçlanabilir (lagovirus) yer alır (2). *Caliciviridae* ailesinin en önemli ve en çok bilinen cinslerinden biri olan norovirüsler, dünya genelinde büyük gastroenterit salgınlara neden olmaktadır. Bu virüslerin, genetik çeşitliliği oldukça yüksektir ve sekiz farklı genogruplara

¹ Uzm.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, serapdemir@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6525-1818

KAYNAKLAR

- Kapikian AZ., Acute viral gastroenteritis, Preventive Medicine, Volume 3, Issue 4, 1974, Pages 535-542, ISSN 0091-7435, [https://doi.org/10.1016/0091-7435\(74\)90019-X](https://doi.org/10.1016/0091-7435(74)90019-X).
- Zerbini F.M., Siddell S.G., Lefkowitz E.J., Mushegian A.R., Adriaenssens E.M., Alfenas-Zerbini P., Dempsey D.M., Dutilh B.E., Garcia M.L., Hendrickson R.C., et al. Changes to virus taxonomy and the ICTV Statutes ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2023) Arch. Virol. 2023;168:175. doi: 10.1007/s00705-023-05797-4. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Vinje J., Estes M.K., Esteves P., Green K.Y., Katayama K., Knowles N.J., L'Homme Y., Martella V., Vennema H., White P.A., et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Caliciviridae. J. Gen. Virol. 2019;100:1469-1470. doi: 10.1099/jgv.0.001332. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Vinje J., Estes M.K., Esteves P., Green K.Y., Katayama K., Knowles N.J., L'Homme Y., Martella V., Vennema H., White P.A. Family: Caliciviridae. [(accessed on 8 August 2024)]. Available online: <https://ictv.global/report/chapter/caliciviridae/caliciviridae>.
- Prasad BV, Hardy ME, Dokland T, Bella J, Rossmann MG, Estes MK. X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid. Science. 1999 Oct 8;286(5438):287-90. doi: 10.1126/science.286.5438.287. PMID: 10514371.
- Sosnovtsev SV, Green KY. Identification and genomic mapping of the ORF3 and VPg proteins in feline calicivirus virions. Virology. 2000 Nov 10;277(1):193-203. doi: 10.1006/viro.2000.0579. PMID: 11062050.
- Karst SM, Wobus CE, Goodfellow IG, Green KY, Virgin HW. Advances in norovirus biology. Cell Host Microbe. 2014 Jun 11;15(6):668-80.
- Asanaka M, Atmar RL, Ruvoilo V, Crawford SE, Neill FH, Estes MK. Replication and packaging of Norwalk virus RNA in cultured mammalian cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Jul 19;102(29):10327-32. doi: 10.1073/pnas.0408529102. Epub 2005 Jul 7. PMID: 16002473; PMCID: PMC1177355.
- Lambden PR, Caul EO, Ashley CR, Clarke IN. Sequence and genome organization of a human small round-structured (Norwalk-like) virus. Science. 1993;259:516-518. doi: 10.1126/science.8380940.
- Oka T, Wang Q, Katayama K, Saif LJ. Comprehensive review of human sapoviruses. Clin Microbiol Rev. 2015 Jan;28(1):32-53. doi: 10.1128/CMR.00011-14. PMID: 25567221; PMCID: PMC4284302.
- Desselberger U. Caliciviridae Other Than Noroviruses. Viruses. 2019;11:286. doi: 10.3390/v11030286
- Gren KY. Caliciviridae In: Knipe DM, Howley PM (eds) FIELDS Virology p:582;Baltimore: Williams &Wilkins, 2013
- Kang G, Hale AD, Richards AF, Jesudason MV, Estes MK, Brown DW. Detection of 'Norwalk-like viruses' in Vellore, southern India. Trans Roy Soc Trop Med and Hyg. 2000;94:681-683. doi: 10.1016/s0035-9203(00)90231-1.
- Kojima S, Kageyama T, Fukushi S, Hoshino FB, Shinohara M, Uchida K, Natori K, Takeda N, Katayama K. Genogroup-specific PCR primers for detection of Norwalk-like viruses. J Virol Methods. 2002;100:107-114. doi: 10.1016/s0166-0934(01)00404-9.
- Liu C, Grillner L, Jonsson K, Linde A, Shen K, Lindell AT, Wirtgart BZ, Johansen K. Identification of viral agents associated with diarrhoea in young children during a winter season in Beijing, China. J Clin Virol. 2006;35:69-72.

ASTROVİRÜSLER

Serap DEMİR TEKOL¹

GİRİŞ

Astrovirüsler (AstV'ler), çeşitli konakçıları enfekte edebilen, zoonotik potansiyeli olan ve halk sağlığı açısından giderek daha fazla önem kazanan virüslerdir. İlk kez 1975 yılında çocukların dışkı örneklerinden elektron mikroskobu ve histopatolojik incelemelerle keşfedilen bu virüsler, özellikle insanlarda gastroenterite neden olmalarıyla tanınmaktadır. Bununla birlikte, daha sonraki araştırmalar astrovirüslerin, memeliler, kuşlar ve sürüngenler gibi farklı hayvan türlerinde ensefalit, nefrit ve hepatit gibi çeşitli klinik tablolara yol açtığını ortaya koymuştur.

Moleküler tanı yöntemlerindeki gelişmeler ve yeni hayvan modellerinin kullanılmasıyla astrovirüsler hakkında önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmakla birlikte halen virüsün biyolojisi, patojenitesi ve zoonotik geçişi hakkında aydınlatılması gereken pek çok alan bulunmaktadır. Hem insan hem de hayvan sağlığı üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulduğunda, astrovirüslerle ilgili kapsamlı incelemelerin yapılması gerekmektedir.

TARİHÇE VE SINIFLANDIRMA

Appleton ve Higgins (1975), kusma ve ishal yakınmasıyla hastaneye başvuran çocukların dışkı örneklerini elektron mikroskobu ile incelediklerinde, 28-30 nm boyutlarında partiküllerin varlığını saptamışlardır

(1). Aynı yıl, Madeley ve Cosgrove, gastroenterit nedeniyle hastaneye yatırılan bebeklerin dışkılarında, yıldız şeklinde morfolojiye sahip küçük yuvarlak virüsleri tespit etmişlerdir. Bu tespit, virüslerin tanımlanmasında önemli bir basamak olmuş ve bu partiküller için, Yunanca “yıldız” anlamına gelen “astron” kelimesinden esinlenerek “astrovirus” (AstV) terimi kullanılmaya başlanmıştır (2). 1995 yılında yayınlanan Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi (ICTV) altıncı raporunda *Picornaviridae* ve *Caliciviridae* ailelerinden ayrı yeni bir virüs ailesi olarak *Astroviridae* ismi belirlendi. Başlangıçta, viryon morfolojisi temel alındığından aile içinde tek bir cins bulunmaktaydı. Daha sonra enfekte ettiği konakçıların kökenine göre memeli türleri enfekte eden *Mamastrovirus* (MAstV) ve kanatlı türleri enfekte eden *Avastrovirus* (AAstV) olarak iki cins tanımlandı. Her cins içindeki sınıflandırma konakçı aralığına ve zamanla kapsid dizisindeki genetik farklılıklara göre “viral türler” veya “genotipler” olarak ayrıldı. Günümüzde, astrovirüslerin *ORF2* kapsid proteinleri, *ORF1a* veya *ORF1b* RNA bağımlı RNA polimerazlarının genetik farklılıklarına göre toplamda 33 alt tür tanımlanmıştır. HAstV'lerin ise 8 serotipi tespit edilmiştir (3, 4).

Viral sınıflandırma, esas olarak genetik yakınlığa dayanmaktadır ve yeni astrovirüs dizilerinin, yeni bir türe sınıflandırılabilmesi için %20 veya daha fazla

¹ Uzm.Dr. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, serapdemir@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6525-1818

KAYNAKLAR

- Appleton H, Higgins PG. 1975. Viruses and gastroenteritis in infants. *Lancet* i:1297. (Letter.)
- Madeley CR, Cosgrove BP. 1975. 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis. *Lancet* 6:451–452.
- Monroe SS, Jiang B, Stine SE, Koopmans M, Glass RI. 1993. Subgenomic RNA sequence of human astrovirus supports classification of Astroviridae as a new family of RNA viruses. *J. Virol.* 67:3611–3614.
- Monroe SS, Carter MJ, Herrmann JE, Kurtz JB, Matsui SM. 1995. Astroviridae, p 364–384. In Murphy FA, Bishop DHL, Ghabrail SA, Jarvis AW, Martelli GP, Mayo MA, Summers MD (ed), *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses*. Sixth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Springer-Verlag, Vienna, Austria.
- Risco C, Carrascosa JL, Pedregosa AM, Humphrey CD, Sanchez-Fauquier A. 1995. Ultrastructure of human astrovirus serotype 2. *J. Gen. Virol.* 76:2075–2080.
- Carter MJ, Willcocks MM. The molecular biology of astroviruses. *Arch Virol Suppl.* 1996; 12:277–85.
- Méndez E., Murillo A., Velázquez R., Burnham Aa., Arias C. F. 2013. Replication cycle of Astroviruses. in: Schultz-Cherry, S.(Ed.) *Astrovirus Research: Essential Ideas, Everyday Impacts, Future Directions*. pp.19–45 Springer New York.
- Jiang B, Monroe SS, Koonin EV, Stine SE, Glass RI. 1993. RNA sequence of astrovirus: distinctive genomic organization and a putative retrovirus-like ribosomal frame shifting signal that directs the viral replicase synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 90:10539–10543.
- Koopmans MP, Bijen MH, Monroe SS, Vinje J. 1998. Age-stratified seroprevalence of neutralizing antibodies to astrovirus types 1 to 7 in humans in The Netherlands. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 5:33–37.
- Lee R, Lessler J, Lee R, Rudolph K, Reich N, Perl T, Cummings D. 2013. Incubation periods of viral gastroenteritis: a systematic review. *BMC Infect. Dis.* 13:446.
- Lee YW, Yang SI, Kim JM, Kim JY. 2013. Clinical features and role of viral isolates from stool samples of intussusception in children. *Pediatr. Gastroenterol. Hepatol. Nutr.* 16:162–170.
- Sebire NJ, Malone M, Shah N, Anderson G, Gaspar HB, Cubitt WD. 2004. Pathology of astrovirus associated diarrhoea in a paediatric bone marrow transplant recipient. *J. Clin. Pathol.* 57:1001–1003. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2004.017178>.
- Mendez-Toss M, Griffin DD, Calva J, Contreras JF, Puerto FI, Mota F, Guiscafe H, Cedillo R, Munoz O, Herrera I, Lopez S, Arias CF. 2004. Prevalence and genetic diversity of human astroviruses in Mexican children with symptomatic and asymptomatic infections. *J. Clin. Microbiol.* 42:151–157.
- Moser LA, Schultz-Cherry S. 2005. Pathogenesis of astrovirus infection. *Viral Immunol.* 18:4–10.
- Hodges K, Gill R. 2010. Infectious diarrhea: cellular and molecular mechanisms. *Gut Microbes* 1:4–21.
- Night PK, Moeser A, Ali RA, Blikslager AT, Koci MD. 2010. Astrovirus infection induces sodium malabsorption and redistributes sodium hydrogen exchanger expression. *Virology* 401:146–154.
- Guix S, Bosch A, Ribes E, Dora Martinez L, Pinto RM. 2004. Apoptosis in astrovirus-infected CaCo-2 cells. *Virology* 319:249–261.
- Koopmans MP, Bijen MH, Monroe SS, Vinje J. 1998. Age-stratified seroprevalence of neutralizing antibodies to astrovirus types 1 to 7 in humans in The Netherlands. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 5:33–37.
- Lukashov VV, Goudsmit J. 2002. Evolutionary relationships among Astroviridae. *J. Gen. Virol.* 83:1397–1405.
- Hemert FJ, Berkhout B, Lukashov VV. 2007. Host-related nucleotide composition and codon usage as driving forces in the recent evolution of the Astroviridae. *Virology* 361:447–454.
- Tse H, Chan W-M, Tsoi H-W, Fan RYY, Lau CCY, Lau SKP, Woo PCY, Yuen K-Y. 2011. Rediscovery and genomic characterization of bovine astroviruses. *J. Gen. Virol.* 92:1888–1898.
- Koopmans M, Cliver DO, Bosch A. 2008. *Foodborne viruses: progress and challenges*. ASM Press, Washington, DC.
- De Benedictis P, Schultz-Cherry S, Burnham A, Cattoli G. 2011. Astrovirus infections in humans and animals—molecular biology, genetic diversity, and interspecies transmissions. *Infect. Genet. Evol.* 11: 1529–1544. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2011.07.024>.
- Bosch A, Guix S, Pintó RM. 2013. Epidemiology of human astrovirus, p 1–18. In Schultz-Cherry S (ed), *Astrovirus Research: Essential Ideas, Everyday Impacts, Future Directions*. Springer, New York, NY.
- Reither K, Ignatius R, Weitzel T, Sedu-Korkor A, Anyidoho L, Saad E, Djie-Maletz A, Ziniel P, Amoo-Sakyi F, Danikuu F, Danour S, Otchwemah R, Schreier E, Bienzle U, Stark K, Mockenhaupt F. 2007. Acute childhood diarrhoea in northern Ghana: epidemiological, clinical and microbiological characteristics. *BMC Infect. Dis.* 7:104.
- Glass RI, Noel J, Mitchell D, Herrmann JE, Blacklow NR, Pickering LK, Dennehy P, Ruiz-Palacios G, de Guerrero ML, Monroe SS. 1996. The changing epidemiology of astrovirus-associated gastroenteritis: a review. *Arch. Virol. Suppl.* 12:287–300.
- Willcocks MM, Ashton N, Kurtz JB, Cubitt WD, Carter MJ. 1994. Cell culture adaptation of astrovirus involves a deletion. *J. Virol.* 68:6057–6058.
- Cubitt WD, Mitchell DK, Carter MJ, Willcocks MM, Holzel H. 1999. Application of electron microscopy, enzyme immunoassay, and RT-PCR to monitor an outbreak of astrovirus type 1 in a paediatric bone marrow transplant unit. *J. Med. Virol.* 57:313–321.
- Rovida F, Campanini G, Sarasini A, Adzasehoun KMG, Piralla A, Baldanti F. 2013. Comparison of immunologic and molecular assays for the diagnosis of gastrointestinal viral infections. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 75:110–111.
- Bosch A, Pinto RM, Villena C, Abad FX. 1997. Persistence of human astrovirus in fresh and marine water. *Water Sci. Technol.* 35:243–247.
- Dalton RM, Pastrana EP, Sánchez-Fauquier A. 2003. Vaccinia virus recombinant expressing an 87-kilodalton polyprotein that is sufficient to form astrovirus-like particles. *J. Virol.* 77:9094–9098.
- Colbère-Garapin F, Martin-Latil S, Blondel B, Mousson L, Pelletier I, Autret A, François A, Niborski V, Grompone G, Catonnet G, van de Moer A. 2007. Prevention and treatment of enteric viral infections: possible benefits of probiotic bacteria. *Microbes Infect.* 9:1623–1631.
- Superti F, Seganti L, Orsi N, Desideri N, Stein ML, Tinari A, Marziano ML, Donelli G. 1990. In vitro effect of synthetic flavanoids on astrovirus infection. *Antiviral Res.* 13:201–208.
- Bjorkholm M, Celsing F, Runarsson G, Waldenström J. 1995. Successful intravenous immunoglobulin therapy for severe and persistent astrovirus gastroenteritis after fludarabine treatment in a patient with Waldenström's macroglobulinemia. *Int. J. Hematol.* 62:117–120.

BÖLÜM 55

KORONAVİRÜSLER VE NOROVİRÜSLER

İrem AKDEMİR¹

KORONAVİRÜSLER

Giriş ve Epidemiyoloji

Günümüzde insanda hastalık tablosu oluşturduğu tanımlanmış olan yedi tür koronavirüs bulunmaktadır (1,2).

1. HCoV-229E
2. HCoV-OC43
3. HCoV-NL63
4. HCoV-HKU1
5. SARS-CoV (Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüsü)
6. MERS-CoV (Orta Doğu Solunum Sendromu Koronavirüsü)
7. SARS-CoV-2 (COVID-19'un nedeni olan Koronavirüsü)

Bu virüslerden ilki dördü soğuk algınlığına neden olurken diğer üçü daha ciddi solunum hastalıklarına yol açabilir. SAR-CoV ve MERS-CoV sırasıyla 2002 ve 2012 yıllarından itibaren belirli bir coğrafyada etki gösteren ve salgınlar yapan ciddi solunum yolu hastalığı ile oldukça etkili olmuş ve pek çok ölüme neden olmuşlardır. SARS-CoV için 2003 yılından bu yana vaka bildirimleri olmamakla birlikte MERS-CoV için sınırlı sayıda vaka bildirimleri her yıl devam etmektedir (1). SARS-CoV-2 ise küresel pandemiye neden olan COVID-19'un etkeni olup, ilk vakalar 2019 Aralık ayında Çin'de görülmüştür. Ocak 2020'de virüsün izo-

le edilmesiyle devam eden süreç WHO'nun 11 Mart 2020'de pandemi ilanı ile devam etmiştir. Temmuz 2024 itibarıyla etkisi azalmış olmakla birlikte, dünyanın her yerinde halen COVID-19 vakaları bildirilmektedir (3).

Diğer koronavirüsler HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 ve HKU1 olup sıklıkla hafif üst solunum yolu enfeksiyon kliniğine neden olan virüslerdir ve nadiren bebeklerde ve yaşlılar ve de altta yatan immün sistemi baskılayan hastalığı olan kişilerde ciddi enfeksiyon tablosu oluşturabilirler. Yine bu kişilerde solunum yetmezliği ile ölüme neden olabilirler (1).

Koronavirüsler sıklıkla damlacık yoluyla bulaşır ve bu nedenle hasta kişilerin izolasyonu çok önemlidir. Enfekte yüzeylerden direkt temas ile de bulaşabilirler (3).

Mikrobiyolojik özellikler ve patogenezi:

Koronavirüsler, Coronaviridae ailesi, Nidovirales adlı virüs grubuna aittir. Pozitif yönlü tek zincirli RNA virüsleridir. Genomları, yaklaşık olarak 26 ila 32 kb çifti uzunluğunda olup, büyük RNA virüs genomları arasında yer alırlar. Bu büyük genomik yapı sebebiyle sık mutasyona uğrayabilmektedirler (2,4).

¹ Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., İremakd@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0001-5136-9148

Patogenezini incelediğimizde sıklıkla ağız yolu ile alınmasının ardından ince bağırsak hücrelerinde replike olarak çoğaldıkları bilinmektedir. Enfekte bireyin dışkı, kusmuk içeriği ve kontamine yiyecekler en önemli bulaş kaynaklarıdır. Yine enfekte kişiden direkt temas ile de bulaşabilir. Girişin ardından bağırsak hücrelerinde oluşturduğu işlev bozukluğu ile enterit kliniğini oluşturur. Bağırsak epitelinde bulunan glikanlar ve diğer bazı yüzey proteinleri adı verilen oluşumlar hücre içine girmesini sağlayan ve ardından da replikasyonu sağlayan yapılardır. Böylece ince bağırsak epitelini hasarlanır ve bulantı, kusma, ishal karın ağrısı gibi gastrointestinal şikayetler karşımıza çıkar (1,11,12).

Çevresel koşullara karşı oldukça dirençli olmaları nedeniyle ortamlardan temizlenmesi oldukça zor olup yüksek düzeyli klorlu dezenfektanla temizlenmeleri mümkün olabilir (1).

Hastalık tablosu sıklıkla 2-3 gün içinde düzelse de dışkı ile virüs atılımı iki haftaya varacak sürelerde devam edebilir. İmmünoşüpresif bireylerde bu süre daha da uzayabilir (1).

Çok fazla antijenik değişiklik yapabilme kapasiteleri nedeniyle insan bağışıklık sistemi tarafından tanınmaları ve yanıt oluşturulması, aşı geliştirilmesi zordur ve şu an için geliştirilmiş bir aşısı bulunmamaktadır (11).

TANI

Norovirüs enfeksiyonlarının kesin tanısı PCR ile konulmaktadır. Pratik uygulamada ise hasta sayısının çok olması, spesifik bir tedavinin olmaması ve de PCR testlerinin her sağlık kurumunda ulaşılabilir olmaması nedeniyle hastalar genellikle hastalar klinik tanı ile izlenir (11,12).

Tanı için immunokromatografik prensiple çalışılan testlerin yalancı negatiflik verme ihtimalleri oldukça yüksek olup kullanımları kısıtlıdır (9).

TEDAVİ

Norovirüsler için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Özellikle çocuklarda ve kırılğan gruplarda ishale bağlı gelişebilecek dehidratasyon ve elektrolit bozukluklarının yönetilmesi ve hastaneye yatışın sağlanması çok önemlidir (1).

KORUNMA

Etkin bir aşının ve tedavisinin olmamasının da nedeniyle norovirüsler en sık görülen ishal etkenlerindedir. Tuvalet kullanımı sonrası, küçük çocuklarda bez değiştirmeden önce ve sonra, gıda hazırlanacağı durumlarda el hijyeni sağlanması en önemli korunma yöntemidir. Hızlı yayılması nedeniyle ishalleri vakalarda kümelenmeler görüldüğünde özellikle de kalabalık yaşam alanlarında çok dikkatli olunmalı ve gereken planlamalar yapılmalıdır (1,9).

KAYNAKLAR

- Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editörler. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Ninth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. 1 s.
- Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 27 Temmuz 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- <https://www.cdc.gov/covid/index.html>.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. Mart 2019;17(3):181-92.
- Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci*. 21 Nisan 2020;50(SI-1):549-56.
- Kesheh MM, Hosseini P, Soltani S, Zandi M. An overview on the seven pathogenic human coronaviruses. *Rev Med Virol*. Mart 2022;32(2):e2282.
- Title : Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) COVID-19 illustration Personal Author(s) : Eckert, Alissa;Higgins, Dan; Corporate Authors(s) : Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Office of the Associate Director for Communications. Division of Public Affairs. Published Date : 2020 Series : PHIL ID ; 23313 URL : <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/86942>.
- Yüce M, Filiztekin E, Özkaya KG. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 15 Ocak 2021;172:112752.
- <https://www.cdc.gov/norovirus/site.html#php>.
- <https://www.bcm.edu/departments/molecular-virology-and-microbiology/emerging-infections-and-biodefense/specific-agents/norovirus>.
- Morillo SG, Timenetsky M do CST. Norovirus: an overview. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2011;57(4):453-8.
- Capece G, Gignac E. Norovirus. İçinde: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [a.yer 29 Haziran 2024]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513265/>

ARBOVİRÜSLER VE ROBOVİRÜSLER

Seyit Ali BÜYÜKTUNA ¹

GİRİŞ

Arbovirüsler ve robovirüsler, dünya genelinde insan sağlığını tehdit eden ve önemli halk sağlığı sorunlarına yol açan iki farklı virüs grubudur (1, 2). Arbovirüsler, “arthropod-borne viruses” ifadesinin kısaltması olup, sivrisinekler, keneler ve diğer eklembacaklılar aracılığıyla bulaşan virüslerdir. Özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygın olan arbovirüsler, küresel ısınma ve artan uluslararası seyahatlerle birlikte yeni coğrafi bölgelere yayılma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, arbovirüs kaynaklı hastalıkların kontrolü ve önlenmesi, ulusal ve uluslararası sağlık otoriteleri için büyük bir öncelik haline gelmiştir (3).

Öte yandan, robovirüsler ise «rodent-borne viruses» ifadesinin kısaltması olup, kemirgenler aracılığıyla bulaşan virüslerdir. Genellikle insanlara kemirgenlerin idrar, dışkı veya tükürükleriyle bulaşır. Robovirüsler, özellikle kırsal ve düşük gelirli bölgelerde yaygın olup insan-hayvan etkileşimlerinin arttığı yerlerde daha sık görülür. Bu nedenle, robovirüs kaynaklı hastalıkların izlenmesi ve kontrolü, özellikle epidemiyolojik çalışmalar ve halk sağlığı müdahaleleri açısından büyük önem taşır (4).

Her iki virüs grubu farklı vektörler ve konakçılar aracılığıyla yayılmalarına rağmen, insan sağlığı üzerindeki etkileri ve neden oldukları hastalıklar açısından benzerlikler taşır. Arbovirüslerin ve robo-

virüslerin yayılmasını ve bulaşma yollarını anlamak, bu hastalıkların kontrol altına alınması ve gelecekteki salgınların önlenmesi için kritik bir adımdır. Bu bölümde, arbovirüsler ve robovirüslerin biyolojik özellikleri, bulaşma mekanizmaları, klinik belirtileri ve halk sağlığı üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde incelenecektir.

ARBOVİRÜSLER

Arbovirüsler doğada esas olarak kan emen eklembacaklı vektörler tarafından duyarlı omurgalı konaklara taşınan geniş bir virüs grubunu ifade eder. Bilinen 500'den fazla arbovirüs vardır ve bunların yaklaşık 100'ü insanlarda hastalığa neden olabilmektedir. Arbovirüslerin başlıca eklembacaklı vektörleri sivrisinekler, keneler ve tatarcıklardır. Arbovirüsler, en az sekiz farklı taksonomik aileye ait çeşitli virüs gruplarından oluşur ve çoğu arbovirüs tek sarmallı, zarflı RNA virüsleridir (5-7). Bu virüsler doğrudan temas veya enfekte eklembacaklıların ısırıkları yoluyla insanlara geçer. Ayrıca, insandan insana bulaşma genellikle sağlık altyapısının yetersiz olduğu hastanelerde sağlık personeli arasında gerçekleşebilir (3). Dünyanın çeşitli bölgelerinde pek çok arboviral enfeksiyon görülmektedir. Bilinen en yaygın arbovirüs enfeksiyonları; Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Dang

¹ Doç.Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., alibuyuktuna@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-6518-7361

TANI

Lassa ateşi tanısı, klinik belirtiler, epidemiyolojik öykü ve laboratuvar testlerinin kombinasyonu ile konur. Lassa ateşinin tanısı genellikle RT-PCR testiyle yapılır. Endemik bölgelerde daha çok virüse spesifik IgM ve IgG antikorlarını tespit eden ELISA testleri uygulanır, ancak bu testlerin duyarlılığı virüsün genetik çeşitliliğinden etkilenebilir. Kültür ve postmortem tanılar ise yüksek izolasyonlu laboratuvarlarda gerçekleştirilmelidir (70).

TEDAVİ

Lassa ateşi için spesifik bir tedavi olmamakla birlikte, ribavirin bazı hastalarda etkili olabilir; tedavi genellikle semptomatik yönetim ve destekleyici bakım, hemodinamik stabilitenin sağlanması, elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi, pıhtılaşma faktörlerinin izlenmesi ve gerektiğinde diyalizi içerir (71).

KAYNAKLAR

- Al-Eitan L, Alnemri M, Alkhalil M, et al. Rodent-borne viruses in the region of Middle East. *Rev Med Virol.* 2023;33(4): e2440. doi:10.1002/rmv.2440.
- Dhanushkumar T, Selvam PK, Santos ME, et al. Rational design of a multivalent vaccine targeting arthropod-borne viruses using reverse vaccinology strategies. *Int J Biol Macromol.* 2024;258(Pt 1):128753. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.128753.
- El Ghassem A, Abdoullah B, Deida J, et al. Arthropod-Borne Viruses in Mauritania: A Literature Review. *Pathogens.* 2023;12(11): 1370. doi:10.3390/pathogens12111370.
- Hardgrove E, Zimmerman DM, von Fricken ME, et al. A scoping review of rodent-borne pathogen presence, exposure, and transmission at zoological institutions. *Prev Vet Med.* 2021; 193:105345. doi: 10.1016/j.prevetmed.2021.105345.
- Meltzer E. Arboviruses and viral hemorrhagic fevers (VHF). *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(2):479-496. doi: 10.1016/j.idc.2012.02.003.
- Xia H, Wang Y, Atoni E, et al. Mosquito-Associated Viruses in China. *Virol Sin.* 2018;33(1):5-20. doi:10.1007/s12250-018-0002-9.
- Artsob H, Lindsay R, Drobot M. Arboviruses. In: Quah SR, editor. *International Encyclopedia of Public Health (Second Edition)*. second edition. Oxford: Academic Press; 2017. p. 154-160.
- Shahhosseini N, Wong G, Babuadze G, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Asia, Africa and Europe. *Microorganisms.* 2021;9(9):1907. Published 2021 Sep 9. doi:10.3390/microorganisms9091907.
- Flick R, Flick K, Feldmann H, et al. Reverse genetics for Crimean-congo hemorrhagic fever virus. *J Virol.* 2003;77(10):5997-6006. doi:10.1128/jvi.77.10.5997-6006.2003.
- Aslam S, Latif MS, Daud M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Risk factors and control measures for the infection abatement. *Biomed Rep.* 2016;4(1):15-20. doi:10.3892/br.2015.545.
- Büyüktuna SA, Doğan HO. Diagnosis, Prognosis and Clinical Trial in Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. In: Ahmad, S.I. (eds) *Human Viruses: Diseases, Treatments and Vaccines*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-71165-8_11.
- Temur AI, Kuhn JH, Pecor DB, et al. Epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) in Africa-Underestimated for Decades. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(6):1978-1990. doi:10.4269/ajtmh.20-1413.
- Gozel MG, Bakir M, Oztop AY, et al. Investigation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission from patients to relatives: a prospective contact tracing study. *Am J Trop Med Hyg.* 2014;90(1):160-162. doi:10.4269/ajtmh.13-0306.
- Tsergouli K, Karampatakis T, Haidich AB, et al. Nosocomial infections caused by Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J Hosp Infect.* 2020;105(1):43-52. doi: 10.1016/j.jhin.2019.12.001.
- Madison-Antenucci S, Kramer LD, Gebhardt LL, et al. Emerging Tick-Borne Diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(2): e00083-18. doi:10.1128/CMR.00083-18.
- Ergönül O. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(4):203-214. doi:10.1016/S1473-3099(06)70435-2.
- Whitehouse CA. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2004;64(3):145-160. doi: 10.1016/j.antiviral.2004.08.001.
- Zandi M, Rasooli A, Soltani S, et al. Biosensor-based methods for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus detection. *J Vector Borne Dis.* 2021;58(4):383-385. doi:10.4103/0972-9062.328976.
- Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2017). *Arch Virol.* 2017;162(8):2505-2538. doi:10.1007/s00705-017-3358-5.
- Raabe VN. Diagnostic Testing for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *J Clin Microbiol.* 2020;58(4):e01580-19. doi:10.1128/JCM.01580-19.

KORUNMA VE KONTROL

Lassa ateşinin önlenmesi, kişisel hijyen önlemleri ve kemirgen kontrolü ile sağlanır. Kemirgenlerle temasın azaltılması, yiyeceklerin ve suyun uygun şekilde saklanması ve kişisel koruyucu ekipman kullanımı önemlidir. Şu ana kadar LASV enfeksiyonunun önlenmesi için lisanslı bir aşı bulunmamakla birlikte aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir (72, 73).

SONUÇ

Arbovirüsler ve robovirüsler, doğal ekosistemler ve insan sağlığı üzerinde karmaşık etkileşimlere sahip olup, yapmış oldukları hastalıklar ile salgın riski taşımaktadırlar. Bu virüslerin biyolojisi, ekolojisi ve epidemiyolojisi üzerine yapılan çalışmalar, gelecekteki salgınların önlenmesi ve kontrolü için hayati öneme sahiptir. Geliştirilecek yeni tanı ve tedavi yöntemleri, bu tehditlerin etkilerini azaltmada kilit rol oynayacaktır.

21. Wölfel R, Paweska JT, Petersen N, et al. Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo haemorrhagic fever virus patients. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(7):1097-1100. doi:10.3201/eid1307.070068.
22. Mazzola LT, Kelly-Cirino C. Diagnostic tests for Crimean-Congo haemorrhagic fever: a widespread tickborne disease. *BMJ Glob Health.* 2019;4(Suppl 2):e001114. doi:10.1136/bmjgh-2018-001114.
23. Hawman DW, Feldmann H. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(7):463-477. doi:10.1038/s41579-023-00871-9.
24. Büyüktuna SA, Hasbek M, Öksüz C, et al. COVID-19 Co-infection in a patient with Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Case Report. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(3):445-451. doi:10.5578/mb.20219813.
25. Leblebicioglu H, Ozaras R, Fletcher TE, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever in travellers: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(2):73-80. doi: 10.1016/j.tmaid.2016.03.002.
26. Odigie AE, Stufano A, Schino V, et al. West Nile Virus Infection in Occupational Settings-A Systematic Review. *Pathogens.* 2024;13(2):157. doi:10.3390/pathogens13020157.
27. Garrigós M, Garrido M, Panisse G, et al. Interactions between West Nile Virus and the Microbiota of Culex pipiens Vectors: A Literature Review. *Pathogens.* 2023;12(11):1287. doi:10.3390/pathogens12111287.
28. Bampali M, Konstantinidis K, Kellis EE, et al. West Nile Disease Symptoms and Comorbidities: A Systematic Review and Analysis of Cases. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(9):236. doi:10.3390/tropicalmed7090236.
29. Petersen LR, Brault AC, Nasci RS. West Nile virus: review of the literature. *JAMA.* 2013;310(3):308-315. doi:10.1001/jama.2013.8042.
30. Hart J Jr, Tillman G, Kraut MA, et al. West Nile virus neuroinvasive disease: neurological manifestations and prospective longitudinal outcomes. *BMC Infect Dis.* 2014;14:248. doi:10.1186/1471-2334-14-248.
31. Sambri V, Capobianchi MR, Cavrini F, et al. Diagnosis of west nile virus human infections: overview and proposal of diagnostic protocols considering the results of external quality assessment studies. *Viruses.* 2013;5(10):2329-2348. doi:10.3390/v5102329.
32. Sejvar JJ. Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. *Viruses.* 2014;6(2):606-623. doi:10.3390/v6020606.
33. Cendejas PM, Goodman AG. Vaccination and Control Methods of West Nile Virus Infection in Equids and Humans. *Vaccines (Basel).* 2024;12(5):485. doi:10.3390/vaccines12050485.
34. Mustafa MS, Rasotgi V, Jain S, et al. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control. *Med J Armed Forces India.* 2015;71(1):67-70. doi: 10.1016/j.mjafi.2014.09.011.
35. Kok BH, Lim HT, Lim CP, et al. Dengue virus infection- a review of pathogenesis, vaccines, diagnosis and therapy. *Virus Res.* 2023; 324:199018. doi: 10.1016/j.virusres.2022.199018.
36. Wahala WM, Silva AM. The human antibody response to dengue virus infection. *Viruses.* 2011;3(12):2374-2395. doi:10.3390/v3122374.
37. Carrington LB, Simmons CP. Human to mosquito transmission of dengue viruses. *Front Immunol.* 2014; 5:290. doi:10.3389/fimmu.2014.00290.
38. Tai AY, McGuinness SL, Robosa R, et al. Management of dengue in Australian travellers: a retrospective multicentre analysis. *Med J Aust.* 2017;206(7):295-300. doi:10.5694/mja16.01056.
39. Harapan H, Michie A, Sasmono RT, et al. Dengue: A Minireview. *Viruses.* 2020;12(8):829. doi:10.3390/v12080829.
40. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Geneva: World Health Organization; 2009.
41. Wiwanitkit V. Dengue fever: diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(7):841-845. doi:10.1586/eri.10.53.
42. de Lima Cavalcanti TYV, Pereira MR, de Paula SO, Franca RFO. A Review on Chikungunya Virus Epidemiology, Pathogenesis and Current Vaccine Development. *Viruses.* 2022;14(5):969. doi:10.3390/v14050969.
43. Deeba F, Islam A, Kazim SN, et al. Chikungunya virus: recent advances in epidemiology, host pathogen interaction and vaccine strategies. *Pathog Dis.* 2016;74(3): ftv119. doi:10.1093/femspd/ftv119.
44. Beltrán-Silva SL, Chacón-Hernández SS, Moreno-Palacios E, et al. Clinical and differential diagnosis: Dengue, chikungunya and Zika." *Revista Médica del Hospital General de México* 81.3 (2018): 146-153. doi: 10.1016/j.hgmx.2016.09.011.
45. Noret M, Herrero L, Rulli N, et al. Interleukin 6, RANKL, and osteoprotegerin expression by chikungunya virus-infected human osteoblasts. *J Infect Dis.* 2012;206(3):457-459. doi:10.1093/infdis/jis368.
46. Andrew A, Navien TN, Yeoh TS, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for the diagnosis of Chikungunya virus infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(2): e0010152. doi: 10.1371/journal.pntd.0010152.
47. Bartholomeeusen K, Daniel M, LaBeaud DA, et al. Author Correction: Chikungunya fever. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):26. doi:10.1038/s41572-023-00442-5.
48. Ferraris P, Yssel H, Missé D. Zika virus infection: an update. *Microbes Infect.* 2019;21(8-9):353-360. doi: 10.1016/j.micinf.2019.04.005.
49. Hamel R, Liégeois F, Wicht S, et al. Zika virus: epidemiology, clinical features and host-virus interactions. *Microbes Infect.* 2016;18(7-8):441-449. doi: 10.1016/j.micinf.2016.03.009.
50. Pielnaa P, Al-Saadawe M, Saro A, et al. Zika virus-spread, epidemiology, genome, transmission cycle, clinical manifestation, associated challenges, vaccine and antiviral drug development. *Virology.* 2020; 543:34-42. doi: 10.1016/j.virol.2020.01.015.
51. LaRocque RL, Ryan ET. Personal Actions to Minimize Mosquito-Borne Illnesses, Including Zika Virus. *Ann Intern Med.* 2016;165(8):589-590. doi:10.7326/M16-1397.
52. Modjarrad K, Lin L, George SL, et al. Preliminary aggregate safety and immunogenicity results from three trials of a purified inactivated Zika virus vaccine candidate: phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Lancet.* 2020;395(10241):1906. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31427-8.
53. Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. *J Clin Virol.* 2015; 64:160-173. doi: 10.1016/j.jcv.2014.08.030.
54. Giancchetti E, Cianchi V, Torelli A, et al. Yellow Fever: Origin, Epidemiology, Preventive Strategies and Future Prospects. *Vaccines (Basel).* 2022;10(3):372. doi:10.3390/vaccines10030372
55. Domingo C, Charrel RN, Schmidt-Chanasit J, et al. Yellow fever in the diagnostics laboratory. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7(1):129. doi:10.1038/s41426-018-0128-8.
56. Gibney KB, Edupuganti S, Panella AJ, et al. Detection of anti-yellow fever virus immunoglobulin m antibodies at 3-4 years following yellow fever vaccination. *Am J Trop Med Hyg.* 2012;87(6):1112-1115. doi:10.4269/ajtmh.2012.12-0182.
57. Bae HG, Nitsche A, Teichmann A, et al. Detection of yellow fever virus: a comparison of quantitative real-time PCR and plaque assay. *J Virol Methods.* 2003;110(2):185-191. doi:10.1016/s0166-0934(03)00129-0.
58. Sbrana E, Xiao SY, Guzman H, et al. Efficacy of post-exposure treatment of yellow fever with ribavirin in a

- hamster model of the disease. *Am J Trop Med Hyg.* 2004;71(3):306-312. doi:10.4269/ajtmh.2004.71.306.
59. Mendes ÉA, Pilger DRB, Santos Nastri ACS, et al. Sofosbuvir inhibits yellow fever virus in vitro and in patients with acute liver failure. *Ann Hepatol.* 2019;18(6):816-824. doi: 10.1016/j.aohep.2019.09.001.
60. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. (2014). Yellow fever. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. <https://iris.who.int/handle/10665/204192>.
61. Hansen CA, Barrett ADT. The Present and Future of Yellow Fever Vaccines. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(9):891. doi:10.3390/ph14090891.
62. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect.* 2019;21S: e6-e16. doi:10.1111/1469-0691.12291.
63. Jiang H, Zheng X, Wang L, et al. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virol Sin.* 2017;32(1):32-43. doi:10.1007/s12250-016-3899-x.
64. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11(8):539-550. doi:10.1038/nrmicro3066.
65. Mattar S, Guzmán C, Figueiredo LT. Diagnosis of hantavirus infection in humans. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015;13(8):939-946. doi:10.1586/14787210.2015.1047825.
66. Dheerasekara K, Sumathipala S, Muthugala R. Hantavirus Infections-Treatment and Prevention. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2020;12(4):410-421. doi:10.1007/s40506-020-00236-3.
67. Krüger DH, Ulrich R, Lundkvist A A. Hantavirus infections and their prevention. *Microbes Infect.* 2001;3(13):1129-1144. doi:10.1016/s1286-4579(01)01474-5.
68. Asogun DA, Günther S, Akpede GO, et al. Lassa Fever: Epidemiology, Clinical Features, Diagnosis, Management and Prevention. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):933-951. doi:10.1016/j.idc.2019.08.002.
69. Garry RF. Lassa fever- the road ahead. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(2):87-96. doi:10.1038/s41579-022-00789-8.
70. Efe UO, Edward EO, Chinaza AA, Emmanuella OC, et al. Lassa Fever: A Mini Review of Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *Asian J. Res. Infect. Dis.* 2024;15(8):7-13. doi: 10.9734/ajrid/2024/v15i8363.
71. Murphy HL, Ly H. Pathogenicity and virulence mechanisms of Lassa virus and its animal modeling, diagnostic, prophylactic, and therapeutic developments. *Virulence.* 2021;12(1):2989-3014. doi:10.1080/21505594.2021.2000290.
72. Sulis G, Peebles A, Basta NE. Lassa fever vaccine candidates: A scoping review of vaccine clinical trials. *Trop Med Int Health.* 2023;28(6):420-431. doi:10.1111/tmi.13876.
73. Mofolorunsho KC. Outbreak of lassa fever in Nigeria: measures for prevention and control. *Pan Afr Med J.* 2016; 23:210. doi:10.11604/pamj.2016.23.210.8923.

RETROVİRÜSLER

Ahmet Murat YAVAŞ¹

Yeşim YILDIZ²

RETROVİRÜSLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Retrovirüsler, iki adet tek iplikçikli RNA'ya sahip virüslerdir. Replikasyonları sırasında, RNA genomlarını bir DNA genomuna çevirmek için ters transkriptaz enzimlerini kullanırlar. DNA genomu daha sonra RNA'ya çevrilebilir ve viral proteinler oluşturulabilir. Ek olarak, yeni oluşan viral DNA, konakçının hücresel DNA'sına entegre olabilir. Birçok retrovirüs, AIDS ve bazı kanser türleri de dahil olmak üzere hastalıklarla ilişkilidir.

Virüs parçacıklarının çapı yaklaşık 100 nm'dir; bir lipit zarf, RNA genomunu çift sarmallı DNA'ya kopyalayan ters transkriptaz (RT) ve çift sarmallı viral DNA'nın provirüs olarak konak kromozomal DNA'sına organizasyon entegrasyonunu katalize eden integras (IN) enzimleri de dahil olmak üzere yapısal ve katalitik proteinlerden oluşur. Temel genom organizasyonu ve çoğalma mekanizmaları alfa retrovirüs Rous sarcoma virüs gibi model virüslerde tanımlanmış olsa da, günümüzde en yoğun şekilde çalışılan retrovirüs insan patojeni olan lentivirüs HIV-1 (İnsan İmmünyetmezlik Virüsü)'dir.

Retrovirüsler, insan ve hayvanlarda çeşitli hastalıklara neden olabilir ve özellikle kanser, bağışıklık sistemi bozuklukları ve nörolojik hastalıklarla ilişkili oldukları gösterilmiştir. Retrovirüsler, ilk kez 1908 yı-

linda keşfedilmiş olup o zamandan bu yana biyomedikal araştırmalarda önemli bir yere sahip olmuştur. İlk retrovirüsler, onkoretrovirüsler olarak adlandırılan ve kanserojen etkiye sahip virüslerdir. Onkoretrovirüsler, konak hücrelerde tümör oluşumuna yol açabilen virüslerdir ve bu özellikleri nedeniyle yoğun bir şekilde araştırılmıştır.

Retrovirüslerin Tarihi

1980'lerin başında, HIV (İnsan İmmünyetmezlik Virüsü) olarak bilinen retrovirüs keşfedilmiş ve AIDS'in (Edinilmiş İmmünyetmezlik Sendromu) etiyolojik ajanı olarak tanımlanmıştır. Bu gelişme, retrovirüslerin sağlık üzerindeki etkilerine dair farkındalığı artırmış ve bu virüslerin biyolojisi üzerine birçok araştırma yapılmasına yol açmıştır.

HTLV-1 ilk olarak; 1980'de kütanöz T hücreli lenfoma hastasında, HTLV-2 ise ilk defa 1982 yılında tüylü hücreli lösemi hastasından izole edilmiştir. Ardından 1984 yılında HTLV-III bildirilmiştir.

Retrovirüslerin Sınıflandırılması

Retrovirüsler, temel olarak üç ana gruba ayrılır: Onkoretrovirüsler, Lentivirüsler ve Spumavirüsler. Onkoretrovirüsler, kansere neden olma potansiyeline

¹ Uzm.Dr., Beytepe Şehit Murat Erdi Eker Devlet Hastanesi Ankara, ahmetm1323@outlook.com, ORCID iD: 0009-0002-8598-7571

² Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., ysmlydz6@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-3006-4112

Tablo 3: HIV tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar ve etki mekanizmaları

Giriş ve Füzyon inhibitörleri	Enfuvirtide, maraviroc
NRTI (nükleozid ters transkriptaz inhibitörleri)	Tenofovir, adefovir, zidovudine, didanosine, stavudine, emtricitabine, abacavir, lamivudine
NNRTI (nükleozid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri)	Efavirenz, rilpivirine, nevirapine, dapivirine or etravirine
Proteaz inhibitörleri	Ritonavir, darunavir
İntegraz inhibitörleri	Dolutegravir, raltegravir

HIV'den korunma ve aşı çalışmaları

HIV bulaşını önlemek, virüsün yayılmasını kontrol altına almanın en önemli yollarından biridir. En yaygın korunma yöntemleri arasında korunmalı cinsel ilişki, steril enjeksiyon malzemelerinin kullanımı ve HIV pozitif bireylerin antiretroviral tedavi (ART) alması yer alır. Korunmalı cinsel ilişki, prezervatif kullanımı ile sağlanabilir ve HIV dahil birçok cinsel yolla bulaşan enfeksiyona karşı koruma sağlar.

HIV'in anneden bebeğe geçişi, özellikle gebelik, doğum ve emzirme sırasında gerçekleşebilir. Bu geçişi önlemek için, HIV pozitif annelere gebelik süresince ve doğumdan sonra ART uygulanır. Ayrıca, doğum sırasında sezaryen tercih edilebilir ve doğum sonrası bebeklere antiretroviral profilaksi verilir.

Pre-ekspozisyon profilaksisi (PrEP) ve post-ekspozisyon profilaksisi (PEP) de HIV'e karşı etkili korunma yöntemleridir. PrEP, HIV negatif risk altındaki bireylerin HIV'e maruz kalma riskini azaltmak için antiretroviral ilaçlar kullanmasını içerirken, PEP

HIV'e maruz kalma sonrası alınan bir ilaç tedavisidir ve bulaş riskini azaltmak amacıyla kullanılır. Uzun etkili enjekte edilebilir kabotegravir ve dapivirin intravajinal halkası gibi yeni teknolojiler HIV enfeksiyonunu önlemede umut vadetmektedir.

HIV'e karşı aşı geliştirme çalışmaları, virüsün karmaşık yapısı ve sürekli mutasyon geçirmesi nedeniyle zorlu bir süreçtir. Şu ana kadar birçok klinik deneme yapılmış olmasına rağmen, henüz tam anlamıyla etkili bir HIV aşısı bulunamamıştır. Ancak, bu alandaki araştırmalar devam etmekte ve umut verici gelişmeler kaydedilmektedir. Aşı geliştirme stratejileri arasında, HIV'in bağışıklık sisteminden kaçma mekanizmalarını hedef alan ve virüsün bağışıklık sistemine karşı güçlü bir yanıt oluşturmasını sağlayan aday aşılar bulunmaktadır. "mRNA" tabanlı aşılar gibi yeni teknolojiler, HIV'e karşı potansiyel olarak etkili aşılardan geliştirilmesine yönelik umutları artırmaktadır. HIV aşısı geliştirilmesi, küresel HIV salgınının kontrol altına alınmasında kilit rol oynayabilir.

KAYNAKLAR

- National Human Genome Research Institute (<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Retrovirus>)
- Pedersen, Finn & Mikkelsen, Jacob. (2021). Retroviral Replication. 10.1002/9780470015902.a0029306.
- Liu CH, Grandi N, Palanivelu L, Tramontano E, Lin LT. Contribution of Human Retroviruses to Disease Development-A Focus on the HIV- and HERV-Cancer Relationships and Treatment Strategies. *Viruses*. 2020 Aug 4;12(8):852.
- World Health Organization. (2024). HIV/AIDS. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- Centers for Disease Control and Prevention. (2024). HIV Basics. Retrieved from <https://www.cdc.gov/hiv/basics/index.html>.
- U.S. Department of Health and Human Services. (2024). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Retrieved from <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.
- UNAIDS. (2023). Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. Retrieved from <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
- Barre-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy JF. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nature Reviews Microbiology*. 2013;11(12):877-883.
- Gallo RC, Montagnier L. The discovery of HIV as the cause of AIDS. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(24):2283-2285.
- Patrick R. Murray., Basic medical microbiology / First edition. | Philadelphia, PA: Elsevier, [2018]
- Meissner ME, Talledge N, Mansky LM. Molecular Biology and Diversification of Human Retroviruses. *Front Virol*. 2022;2:872599.
- Mahieux R, Gessain A. HTLV-1 and associated adult T-cell leukemia/lymphoma. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer; 2017. p. 223-241.
- Calattini S, Chevalier SA, Duprez R, Bassot S, Froment A, Mahieux R, Gessain A. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology*. 2005 May 9;2:30. doi: 10.1186/1742-4690-2-30.
- Tagaya Y, Gallo RC. The Exceptional Oncogenicity of HTLV-1. *Front Mic*

- robiol 2017; 8:1425
15. Mahieux R, Gessain A. The human HTLV-3 and HTLV-4 retroviruses: new members of the HTLV family. *Pathol Biol (Paris)* 2009; 57:161
 16. Gaudray G, Gachon F, Basbous J, et al. The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcriptional factor that down-regulates viral transcription. *J Virol* 2002; 76:12813.
 17. Thé G, Bomford R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993; 9:381. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol* 2012; 3:388.
 18. Fox JM, Mutalima N, Molyneux E, et al. Seroprevalence of HTLV-1 and HTLV-2 amongst mothers and children in Malawi within the context of a systematic review and meta-analysis of HTLV seroprevalence in Africa. *Trop Med Int Health* 2016; 21:312
 19. Taylor GP, Bodéus M, Courtois F, et al. The seroepidemiology of human T-lymphotropic viruses: types I and II in Europe: a prospective study of pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38:104.
 20. (Matsuoka M, Green PL. The HBZ gene, a key player in HTLV-1 pathogenesis. *Retrovirology*. 2009;6(1):71.
 21. Katsuya H, Ishitsuka K, Utsunomiya A, et al. Treatment and survival among 1594 patients with ATL. *Blood*. 2015;126(24):2570-2577.
 22. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science* 2003; 299:1713.
 23. Jones KS, Petrow-Sadowski C, Huang YK, et al. Cell-free HTLV-1 infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4(+) T cells. *Nat Med* 2008; 14:429.
 24. Takenouchi N, Jones KS, Lisinski I, et al. GLUT1 is not the primary binding receptor but is associated with cell-to-cell transmission of human T-cell leukemia virus type 1. *J Virol* 2007; 81:1506.
 25. Hieshima K, Nagakubo D, Nakayama T, et al. Tax-inducible production of CC chemokine ligand 22 by human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)-infected T cells promotes preferential transmission of HTLV-1 to CCR4-expressing CD4+ T cells. *J Immunol* 2008; 180:931.
 26. Bangham CRM, Matsuoka M. Human T-cell leukaemia virus type 1: parasitism and pathogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017; 372.
 27. Kakuda K, Ikematsu H, Chong WL, et al. Molecular epidemiology of human T lymphotropic virus type 1 transmission in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 2002; 66:404.
 28. Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gottuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: Recent knowledge about an ancient infection. *The Lancet Infectious Diseases*. 2007;7(4):266-281. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70081-6.
 29. Hermine O, Ramos JC, Tobinai K. A review of new findings in adult T-cell leukemia-lymphoma: A complex and multifaceted disease. *Cancer Science*. 2018;109(7):2105-2114. doi: 10.1111/cas.13624.
 30. Malik B, Taylor GP. Can We Reduce the Incidence of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma? Cost-Effectiveness of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Antenatal Screening in the United Kingdom. *Br J Haematol* (2019) 184:1040-3. doi: 10.1111/bjh.15234)
 31. Varandas CMN, da Silva JLS, Primo JRL, et al. Early Juvenile Human T-cell Lymphotropic Virus Type-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: Study of 25 Patients. *Clin Infect Dis* 2018; 67:1427.
 32. Miley WJ, Suryanarayana K, Manns A, et al. Real-time polymerase chain reaction assay for cell-associated HTLV type I DNA viral load. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2000; 16:665.
 33. Bazarbachi A, Plumelle Y, Carlos Ramos J, et al. Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alpha in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4177-4183.
 34. Ratner L, Waldmann TA, Janakiram M, Brammer JE. Rapid progression of adult T-cell leukemia-lymphoma in transplant recipients: Implications for HTLV-1 screening. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(8):860-861.
 35. Silva MCMD, Pereira RSB, Araujo ACA, Filho EGDS, Dias AL, Cavalcante KS, Sousa MS. New Perspectives about Drug Candidates Targeting HTLV-1 and Related Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Nov 2;16(11):1546.
 36. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABE, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene*. 2005;24(39):6058-6068.
 37. Macchi B, Balestrieri E, Mastino A. Effects of nucleoside-based antiretroviral chemotherapy on human T cell leukaemia/lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) infection in vitro. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:1327.
 38. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, et al. Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. *Neurol Clin Pract* 2021; 11:49.
 39. (World Health Organization. (2024). HIV/AIDS. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>).
 40. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/data-book-2023_en.pdf (Accessed on June 05, 2024).
 41. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0482-who-i-as-hiv-statistics_aw-1_final_ys.pdf?sfvrsn=61d39578_3
 42. <https://www.cdc.gov/hiv/testing/index.html>
 43. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Pre-exposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(27):2587-2599.
 44. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(5):399-410.
 45. U.S. Department of Health and Human Services. (2024). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Retrieved from <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>)
 46. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(9):795-807.
 47. Ford N, Migone C, Calmy A, et al. Benefits and risks of rapid initiation of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2018;32(1):17-23.
 48. Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F, et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial. *The Lancet*. 2018;392(10143):232-243.
 49. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17(4):261-279.
 50. Excler JL, Ake J, Robb ML, Kim JH, Plotkin SA. Nonneutralizing functional antibodies: A new “old” paradigm for HIV vaccines. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2014;21(8):1023-1036.
 51. Gülden Yılmaz, Kan ve Kan Ürünleri İle Bulaşan Viruslar: HIV ve Diğer Retrovirüsler; <https://www.klimikdergisi.org/en/2021/01/05/kan-ve-kan-urunleri-ile-bulasan-viruslar-hiv-ve-diger-retroviruslar-2/>
 52. https://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines_testing_recommendedlabtestingalgorithm.pdf

BÖLÜM 58

ONKOJENİK VİRÜSLER

Silva POLAT SARI¹

GİRİŞ

Onkojenik virüsler, kanser gelişimine katkıda bulunabilen veya doğrudan kanser hücrelerinin çoğalmasını tetikleyebilen virüslerdir. Bu virüslerin onkojenik özellikleri, genetik materyallerinin konak hücrelerinin DNA'sına entegre olarak hücreSEL büyüme ve bölünmeyi kontrol eden genlerin işlevlerini etkileyebilmesiyle ilişkilidir. Onkojenik virüsler, genellikle aşağıdaki mekanizmalarla kanser gelişimine katkıda bulunur:

- **Hücre Döngüsü Kontrolü:** Onkojenik virüsler, konak hücrelerinin döngüsünü etkileyen proteinler üretir, bu da hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesine yol açabilir.
- **Apoptoz İnhibisyonu:** Bu virüsler, apoptoz (hücre ölümü) sürecini engelleyerek, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını sağlayabilirler.
- **Bağışıklık Yanıtının Baskılanması:** Onkojenik virüsler, konak bağışıklık sisteminin tepkisini azaltarak, kanser hücrelerinin tespit edilmesini zorlaştırabilirler.

Onkojenik virüslerin tanınması, kanserin erken teşhisi ve tedavisi açısından önemlidir. Ayrıca, bu virüslere karşı geliştirilen aşılarda ve tedavi yöntemleri, kanserin önlenmesi ve tedavisinde potansiyel stratejiler sunar. Aşağıdaki tablo, onkojenik virüslerin özelliklerini ve ilişkili oldukları kanser türlerini özetlemektedir (Tablo 1). Onkojenik virüsler, kanserin

moleküler temellerinin anlaşılmasında ve yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır (1, 2).

HEPATİT B VİRÜSÜ (HBV)

Hepatit B, *Hepadnaviridae* ailesine ait, kısmen çift sarmallı bir DNA virüsü olan Hepatit B virüsü enfeksiyonundan kaynaklanmaktadır. HBV, karaciğerde replike olarak hem akut hem de kronik hepatite yol açabilir. Kronik HBV enfeksiyonları, karaciğer fibrozisi, siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK) gibi karaciğer hastalıklarına yakalanma riskini artırmaktadır. Hepatit B, güvenli ve etkili aşı sayesinde önlenebilir olmasına rağmen insan yaşamı ve sağlığı için ciddi bir tehdit olarak kabul edilmektedir.

Mikrobiyolojik Özellikler: Dane partikülleri olarak da adlandırılan enfeksiyöz Hepatit B viryonu esas olarak hepatositleri enfekte eder ve replike olur. HBV viryonu, 42 nm boyutunda olup, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) tarafından oluşturulan bir dış lipoprotein zarfa ve çift iplikli, gevşemiş dairesel DNA (relaxed circular DNA, rcDNA) genomunu çevreleyen hepatit B core antijeni (HBcAg) tarafından oluşturulan ikozahedral bir nükleokapside sahiptir. HBV genomu 3,2 kb uzunluğunda kısmen çift sarmallı bir DNA molekülü olup tam bir negatif iplikçik ve rcDNA konformasyonunda değişken uzunlukta bir pozisi-

¹ Dr.Öğr.Üyesi, İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, silvapolat@aydin.edu.tr, ORCID iD: 0000-0001-6985-0562

nin ilerleyen aşamalarında adetler arası kanama veya cinsel ilişki sonrası kanama gibi belirtiler ve kötü kokulu vajinal akıntı görülebilir; bu belirtiler başka sağlık sorunları ile de ilişkili olabilir (43-46).

Epidemiyoloji: Rahim ağzı kanseri, 2022'de dünyada genelinde yaklaşık 660.000 yeni vaka ile kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türüdür. Bu kanserin neden olduğu 350.000 ölümün %94'ü düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmiştir. En yüksek insidans ve ölüm oranları Sahra altı Afrika, Orta Amerika ve Güneydoğu Asya'da gözlemlenmektedir. Bu durum, HPV aşılması, servikal tarama ve tedavi hizmetlerine erişimdeki eksiklikler ve sosyal-ekonomik faktörlerden kaynaklanan eşitsizlikleri göstermektedir. HIV ile yaşayan kadınlar, rahim ağzı kanserine yakalanma riski açısından daha yüksek bir risk grubundadır ve bu vakaların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır (44).

Rahim ağzı kanseri vakalarının %99,8'i HPV 16 ve 18 tipleri ile ilişkilidir ve bu türler, invaziv karsinomların yaklaşık %70'inde tespit edilmektedir. 25 yaşından büyük cinsel aktif kadınlar arasında HPV enfeksiyonu yaygındır. Çoğu enfeksiyon kendiliğinden geçse de, bazıları kalıcı hale gelebilir. Kronik yüksek riskli HPV enfeksiyonları, 30 yaş üzerindeki kadınlarda yüksek dereceli servikal intraepitelyal lezyonlar veya invaziv rahim ağzı kanseri gelişme olasılığını artırmaktadır. Düşük riskli HPV türleri genellikle benign lezyonlarla ilişkilidir (44, 45).

HPV enfeksiyonu risk faktörleri arasında yaş, yaşam tarzı, zayıflamış bağışıklık sistemi ve cinsel temaslar bulunmaktadır. Yaş ilerledikçe, hem anatomik değişiklikler hem de bağışıklık sisteminin zayıflaması nedeniyle HPV enfeksiyonlarının kronikleşme riski artar. Risk faktörleri arasında sigara içmek, erken yaşta cinsel ilişkiye başlamak, çok sayıda cinsel partner

ve korunmasız cinsel ilişki yer almaktadır. Servikal kanser vakalarının %95'inden fazlasında HPV başlıca neden olarak tanımlanmıştır. Ayrıca HIV ile ko-enfeksiyon, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı ve diğer enfeksiyonlar da bu risk faktörlerini artırmaktadır (44-46).

Tanı ve Tedavi: En yaygın HPV testi, en az 13 yüksek risk HPV tipinin DNA'sının tespitine yöneliktir. Bu tipler arasında HPV-16, 18 ve 31 gibi türler bulunmaktadır. Testler, DNA amplifikasyonu veya hibridizasyon ile gerçekleştirilir. Pozitif sonuç alan bireylerde, rahim ağzında olası kanser öncesi değişiklikler değerlendirilmelidir. Kadınların 30 yaşından itibaren her 5-10 yılda bir tarama yaptırmaları önerilmektedir; HIV pozitif bireyler için bu süre her 3 yılda bir olarak belirlenmiştir. Prekanseroz lezyonlar genellikle belirti vermediği için düzenli taramalar büyük önem taşımaktadır (39, 40).

Tedavi, kanser öncesi lezyonların tedavisi için çeşitli yöntemleri içerir ve genellikle basit bir süreçtir. Kolposkopi, termal ablasyon ve kriyoterapi gibi yöntemler, rahim ağzı kanseri riskini azaltmak için etkilidir. Toplumsal bilinç artırılması ve sağlık hizmetlerine erişim, önleme ve kontrol için önemlidir (39, 40).

2023 itibarıyla dünya genelinde 6 HPV aşısı mevcuttur ve bunlar, HPV-16 ve 18'e karşı koruma sağlar. Aşı, cinsel olarak aktif olmadan önce 9-14 yaş arası kız çocuklarına yapılmalıdır. Bağışıklık sistemi zayıf olan kişiler için 2 veya 3 doz önerilmektedir. Erkek çocuklarının da aşılması, HPV'nin yaygınlığını azaltmak ve erkeklerdeki kanserleri önlemek için önemlidir. HPV enfeksiyonunu önlemenin yolları arasında sigara içmemek ve kondom kullanmak da yer almaktadır (39, 40).

KAYNAKLAR

- MacLennan SA, Marra MA. Oncogenic Viruses and the Epigenome: How Viruses Hijack Epigenetic Mechanisms to Drive Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 May 31;24(11):9543.
- Krump NA, You J. Molecular mechanisms of viral oncogenesis in humans. *Nature Reviews Microbiology*. 2018 Nov;16(11):684-698.
- Chuang YC, Tsai KN, Ou JJ. Pathogenicity and virulence of Hepatitis B virus. *Virulence*. 2022 Dec;13(1):258-296.
- Yuen, MF, Chen, DS., Dusheiko, G. *et al*. Hepatitis B virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18035 (2018).
- Zhang M, Chen H, Liu H, Tang H. The impact of integrated hepatitis B virus DNA on oncogenesis and antiviral therapy. *Biomark Res*. 2024 Aug 15;12(1):84.
- Agustiniingsih A, Rasyak MR, Turyadi, Jayanti S, Sukowati C. The oncogenic role of hepatitis B virus X gene in hepatocarcinogenesis: recent updates. *Explor Target Antitumor Ther*. 2024;5(1):120-134.
- Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2024.
- Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024.
- Nguyen MH, Wong G, Kane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis,

- and Therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Feb 26;33(2):e00046-19.
10. Roger S, Ducancelle A, Le Guillou-Guillemette H, Gaudy C, Lunel F. HCV virology and diagnosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021 May;45(3):101626.
 11. Li HC, Yang CH, Lo SY. Hepatitis C Viral Replication Complex. *Viruses.* 2021 Mar 22;13(3):520.
 12. Khatun M, Ray R, Ray RB. Hepatitis C virus associated hepatocellular carcinoma. *Adv Cancer Res.* 2021;149:103-142.
 13. Heredia-Torres TG, Rincón-Sánchez AR, Lozano-Sepúlveda SA, Galan-Huerta K, Arellanos-Soto D, García-Hernández M, Garza-Juarez AJ, Rivas-Estilla AM. Unraveling the Molecular Mechanisms Involved in HCV-Induced Carcinogenesis. *Viruses.* 2022 Dec 11;14(12):2762.
 14. Accelerating access to hepatitis C diagnostics and treatment: overcoming barriers in low- and middle-income countries. *Global progress report 2020.* Geneva: World Health Organization; 2021
 15. Brites C, Grassi MF, Quaresma JAS, Ishak R, Vallinoto ACR. Pathogenesis of HTLV-1 infection and progression biomarkers: An overview. *Braz J Infect Dis.* 2021 May-Jun;25(3):101594.
 16. Nozuma S, Kubota R, Jacobson S. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and cellular immune response in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 2020 Oct;26(5):652-663.
 17. Aghajanian S, Teymoori-Rad M, Molaverdi G, Mozhgani SH. Immunopathogenesis and Cellular Interactions in Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Front Microbiol.* 2020 Dec 22;11:614940.
 18. Zhang LL, Wei JY, Wang L, Huang SL, Chen JL. Human T-cell lymphotropic virus type 1 and its oncogenesis. *Acta Pharmacol Sin.* 2017 Aug;38(8):1093-1103.
 19. Eusebio-Ponce E, Anguita E, Paulino-Ramirez R, Candel FJ. HTLV-1 infection: An emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. *Rev Esp Quimioter.* 2019 Dec;32(6):485-496.
 20. Ferreira QR, Novaes AF, Santana CS, Umeda AS, de Souza Nascimento JO, de Freitas Santos JPM, Fernandes LA, Moura MN, Amorim RL, Cavalcanti VN, da Cruz ALB, Barreto FK, Costa DT. Neurological aspects of HTLV-1 infection: symptoms in apparently asymptomatic carriers. *J Neurovirol.* 2024 Apr 23.
 21. Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front Microbiol* 2012; 3: 388.
 22. El Hajj H, Bazarbachi A. Interplay between innate immunity and the viral oncoproteins Tax and HBZ in the pathogenesis and therapeutic response of HTLV-1 associated adult T cell leukemia. *Front Immunol.* 2022 Jul 22;13:957535.
 23. Sertöz R, Turhan A, Bozkurt H, Samhoğlu P, Değirmenci A, Aydınok Y, et al. Investigation of anti-HTLV I/II seroprevalence in healthy blood donors in Izmir region, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(4): 579-84.
 24. Isache C, Sands M, Guzman N, Figueroa D. HTLV-1 and HIV-1 co-infection: a case report and review of the literature. *IDCases* 2016; 4: 5355.
 25. World Health Organization. (2021). Human T-lymphotropic virus type 1: technical report. World Health Organization.
 26. Mesnard JM, Barbeau B, Césaire R, Péloponèse JM. Roles of HTLV-1 basic Zip Factor (HBZ) in Viral Chronicity and Leukemic Transformation. Potential New Therapeutic Approaches to Prevent and Treat HTLV-1-Related Diseases. *Viruses.* 2015 Dec 9;7(12):6490-505.
 27. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell.* 2022 Sep 29;185(20):3652-3670.
 28. Rozman M, Korać P, Jambrosic K, Židovec Lepej S. Progress in Prophylactic and Therapeutic EBV Vaccine Development Based on Molecular Characteristics of EBV Target Antigens. *Pathogens.* 2022 Jul 30;11(8):864.
 29. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein-Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.* 2018 Jun 13;8:211.
 30. Münz C. Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Nov;17(11):691-700.
 31. Huang W, Bai L, Tang H. Epstein-Barr virus infection: the micro and macro worlds. *Viol J.* 2023 Oct 2;20(1):220.
 32. van der Meulen E, Anderton M, Blumenthal MJ, Schäfer G. Cellular Receptors Involved in KSHV Infection. *Viruses.* 2021 Jan 17;13(1):118.
 33. Casper C, Corey L, Cohen JL, Damania B, Gershon AA, Kaslow DC, Krug LT, Martin J, Mbulaiteye SM, Mocarski ES, Moore PS, Ogumbo JG, Phipps W, Whitby D, Wood C. KSHV (HHV8) vaccine: promises and potential pitfalls for a new anti-cancer vaccine. *NPJ Vaccines.* 2022 Sep 20;7(1):108.
 34. Weed DJ, Damania B. Pathogenesis of Human Gammaherpesviruses: Recent Advances. *Curr Clin Microbiol Rep.* 2019;6(3):166-174.
 35. Iftode N, Rădulescu MA, Aramă ȘS, Aramă V. Update on Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV or HHV8) - review. *Rom J Intern Med.* 2020 Dec 17;58(4):199-208.
 36. Cesarman E, Chadburn A, Rubinstein PG. KSHV/HHV8-mediated hematologic diseases. *Blood.* 2022 Feb 17;139(7):1013-1025.
 37. Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. *Am J Clin Dermatol.* 2017 Aug;18(4):529-539.
 38. Coen N, Duraffour S, Snoeck R, Andrei G. KSHV Targeted Therapy: An Update on Inhibitors of Viral Lytic Replication. *Viruses.* 2014; 6(11):4731-4759.
 39. Mlynarczyk-Bonikowska B, Rudnicka L. HPV Infections—Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024; 25(14):7616.
 40. Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *J Infect Public Health.* 2023 Apr;16(4):626-631.
 41. Balhara N, Yadav R, Ranga S, Ahuja P, Tanwar M. Understanding the HPV associated cancers: A comprehensive review. *Mol Biol Rep.* 2024 Jun 14;51(1):743.
 42. Rosendo-Chalma P, Antonio-Véjar V, Ortiz Tejedor JG, Ortiz Segarra J, Vega Crespo B, Bigoni-Ordóñez GD. The Hallmarks of Cervical Cancer: Molecular Mechanisms Induced by Human Papillomavirus. *Biology (Basel).* 2024 Jan 27;13(2):77.
 43. McBride AA. Human malignancies associated with persistent HPV infection. *Oncologist.* 2024 Jun 3;29(6):457-464.
 44. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020.
 45. McBride AA. Oncogenic human papillomaviruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017 Oct 19;372(1732):20160273.
 46. Pešut E, Đukić A, Lulić L, Skelin J, Šimić I, Milutin Gašperov N, Tomaić V, Sabol I, Grce M. Human Papillomaviruses-Associated Cancers: An Update of Current Knowledge. *Viruses.* 2021 Nov 6;13(11):2234.

BÖLÜM 59

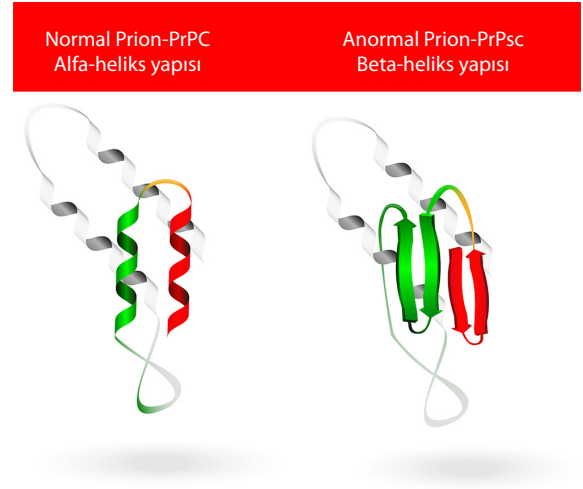
PRİONLAR

Merve GÜRLER¹

GİRİŞ

Üç boyutlu yapıya sahip makromoleküllerden biri olan proteinler, zayıf fiziksel bağlarla katlanmalar yapar. Bu katlanmalar sırasında oluşabilecek herhangi bir değişiklik (yanlış katlanma veya aminoasit diziliminde herhangi bir mutasyon) ile polipeptit zincirindeki katlanma biçimi bozulan proteinler, “protein kontrol sistemi” ile tespit edilerek yıkılır (5). Katlanmalar sırasında oluşan değişiklikler ile protein doğal formunu kaybeder. Hücrenel prion proteini de böyle hatalı katlanmalar sonucunda hem insanları hem de hayvanları etkileyen ölümcül ve nörodejeneratif hastalıklar olan prion hastalıklarına neden olmaktadır (6). Bu hastalıkların etkeni üzerinde yapılan çalışmalar «enfektif prionlar» (hastalık yapan prion, anormal prion) üzerinde yoğunlaşmıştır (Şekil-1). Hastalık etkeninin prion olabileceği, ilk kez 1982 yılında Prusiner tarafından iddia edilmiştir (7). Aslında normal prion (PrP^c) glikoprotein yapısında olup insan ve hayvanların hücre membranında (sinir sistemi, dalak, lenforetiküler sistem) yer almaktadır. Enfektif prion ise normal hücrelerde bulunan prionun yanlış katlanması sonucu meydana gelir (8). Enfektif prion, hücre içinde birikerek vakuol dejenerasyonuna ve bazı fibriller (Scrapie Associated Fibrils=SAF) yapılarının oluşumuna sebep olur, beyin süngerimsi bir form alır

ve sonuçta canlı hayatını kaybeder (9). Enfektif prion, çeşitli katlanmalar sonucu oluştuğu için sindirim enzimlerinden (proteolitik enzimler) çok az etkilenir. Etken bakteri ve virüsten farklı olarak virion veya genom yapısı da taşımadığı için RNAase veya DNase enzimlerinden etkilenmez ve immün yanıt oluşturmaz. Bu nedenle hastalanan canlıda enfektif priona karşı spesifik antikorlar saptanamamıştır (1, 2).



ŞEKİL 1. Normal prion proteini ile anormal prion proteininin yapılarının karşılaştırılması

¹ Uzm.Dr., Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, mervecamoz@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4170-3709

guanidyum tiosiyanat ve üre kullanımını enfektivitenin azalmasına neden olur (2). Günümüzde prion hastalıklarının tedavisine yönelik, prionların enfektif forma dönüşümünü engellemeye yönelik ilaç geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Ancak bu ilaçların hastalı-

ğın sadece erken evrelerinde etkili olabilecekleri bildirilmiştir (15). Bunun dışında nöroinvazyonu durdurma, enfeksiyonun nörotoksik etkilerini azaltma, MSS'nin bozulmuş fonksiyonlarını onarmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir (4).

KAYNAKLAR

1. Fishbein L. Transmissible spongiform encephalopathies, hypotheses and food safety: an overview. *Science of the Total Environment*. 1998;217(1-2):71-82.
2. Godon KH, Honstead J. Transmissible spongiform encephalopathies in food animals: human food safety and animal feed safety concerns for veterinarians. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 1998;14(1):49-70.
3. Collins S, McLean C, Masters C. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2001;8(5):387-97.
4. Hüseyinoğlu N. Bulaşıcı süngerimsi ensefalopatiler: Halk sağlığı açısından güncel bir bakış. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*. 2011;1(1):34-40.
5. Chaudhuri TK, Paul S. Protein-misfolding diseases and chaperone-based therapeutic approaches. *The Federation of European Biochemical Societies journal*. 2006;273(7):1331-49.
6. Marijanovic Z, Caputo A, Campana V, Zurzolo C. Identification of an intracellular site of prion conversion. *Journal of the Public Library of Science pathogens*. 2009;5(5):e1000426.
7. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982;216(4542):136-44.
8. Thackray AM, Knight R, Haswell SJ, Bujdosó R, Brown DR. Metal imbalance and compromised antioxidant function are early changes in prion disease. *Biochemical Journal*. 2002;362(2):253-8.
9. Wells G, Hawkins S, Green R, Austin A, Dexter I, Spencer Y, et al. Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. *Veterinary Record*. 1998;142(5):103-6.
10. Roucou X, LeBlanc AC. Cellular prion protein neuroprotective function: implications in prion diseases. *Journal of Molecular Medicine*. 2005;83:3-11.
11. Cohen FE, Prusiner SB. Pathologic conformations of prion proteins. *Annual Review of Biochemistry*. 1998;67(1):793-819.
12. Prusiner SB. Neurodegenerative diseases and prions. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(20):1516-26.
13. Chakraborty C, Nandi S, Jana S. Prion disease: a deadly disease for protein misfolding. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2005;6(2):167-77.
14. Brandel J-P, Culeux A, Grzmarova K, Levavasseur E, Lamy P, Privat N, et al. Amplification techniques and diagnosis of prion diseases. *Revue Neurologique*. 2019;175(7-8):458-63.
15. Şevik M. Prion Hastalıkları Terapötik Yaklaşımları. *Istanbul Medical Journal*. 2014;15(2).
16. Haltia M. Human prion diseases. *Annals of medicine*. 2000;32(7):493-500.
17. Jansen C, Van Swieten J, Capellari S, Strammiello R, Parchi P, Rozemuller A. Inherited Creutzfeldt-Jakob disease in a Dutch patient with a novel five octapeptide repeat insertion and unusual cerebellar morphology. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2009;80(12):1386-9.
18. Ladogana A, Puopolo M, Croes E, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005;64(9):1586-91.
19. Furuya K, Kawahara N, Yamakawa Y, Kishida H, Hachiya NS, Nishijima M, et al. Intracerebroventricular delivery of dominant negative prion protein in a mouse model of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dura graft transplantation. *Neuroscience letters*. 2006;402(3):222-6.
20. Collinge J. Variant creutzfeldt-jakob disease. *The Lancet*. 1999;354(9175):317-23.
21. Baldelli L, Provini F. Fatal familial insomnia and agrypnia excitata: autonomic dysfunctions and pathophysiological implications. *Autonomic Neuroscience*. 2019;218:68-86.
22. Yılmaz H. Prion Hastalıkları-Bulaşabilen Süngerimsi Ensefalopatiler. *Ankara Dergisi*, İstanbul. 2002.
23. Madec J, Belli P, Calavas D, Baron T. Efficiency of Western blotting for the specific immunodetection of proteinase K-resistant prion protein in BSE diagnosis in France. *The Veterinary Record*. 2000;146(3):74-6.
24. Sakudo A, Ikuta K. Fundamentals of prion diseases and their involvement in the loss of function of cellular prion protein. *Protein and peptide letters*. 2009;16(3):217-29.
25. Saá P, Castilla J, Soto C. Presymptomatic detection of prions in blood. *Science*. 2006;313(5783):92-4.

ANTİVİRAL İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI VE ETKİ MEKANİZMALARI

Selda KÖMEÇ¹

GİRİŞ

Virüs, konakçı vücut dışında kendi kendine üreyemeyen mikroskobik bir organizmadır. Virüsler genetik materyal olarak ribonükleik asit (RNA) veya deoksiribonükleik asit (DNA) taşırlar ve bunlar tek sarmallı veya çift sarmallı olabilir[1]. Soğuk algınlığı gibi yaygın bir hastalıktan kanser ile ilişkili olabilen birçok hastalığa kadar etken olabilen mikroorganizmalardır. Virüslerin bulaşı çeşitli yollarla olabilir: influenza, suçiçeği, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve çiçek gibi hastalıklara neden olan virüsler aerosol yolla; kolorado kene humması ve sarıhumma gibi hastalıklara yol açan virüsler eklem bacaklılar ve keneler aracılığıyla bulaşırken, AIDS, uçuk, nezle, genital herpes ve kuduzdan sorumlu virüsler fiziksel temasla; sarılığa, çocuk felcine ve viral gastroenteritlere neden olan bazı virüsler ise su veya gıda yolu ile bulaşabilmektedirler [2].

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ), 2019 yılında açıkladığı "Sağlığı olumsuz etkilemesi beklenen 10 tehdit" başlığı altındaki maddelere bakıldığında viral enfeksiyonların çokluğu dikkat çekicidir. Listeye göre milyarlarca kişi küresel influenza salgını, antibiyotik direnci, ebola ve diğer yüksek riskli patojenler (diğer bazı kanamalı ateşler, Zika, Nipah, Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) and Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) ve ciddi bir salgına neden olabilecek bilinmeyen bir patojene

karşı hazırlıklı olma ihtiyacını temsil eden X hastalığı), aşı karışıklığı, Dang ateşi ve HIV gibi enfeksiyon hastalıklarına dayalı bazı zorluklarla yüzleşecektir [3].

Enfeksiyon süreci viral türler arasında farklılık gösterir; ancak virüsler konakçıları enfekte ederken belirli ortak adımları izlerler. Virüs enfeksiyonunun tipik aşamaları şunlardır:

- (i) Bağlanma ve giriş: başlangıçta, virüsün zarfındaki glikoproteinler konak hücre zarındaki reseptör/ko-reseptör moleküllerine bağlanır, bu da virüsün endositoz yoluyla konak hücre içine girişini kolaylaştırır.
- (ii) Virüsün kaplamasının çözülmesi: hücre içine girmiş virüsün kapsidi konak hücre enzimleri tarafından parçalanır ve viral bileşenler (genetik materyal ve proteinler) konak sitozolüne salınır.
- (iii) Viral genomun replikasyonu ve transkripsiyonu: DNA veya RNA'dan oluşan viral genom, sırasıyla genom ve mesajcı RNA (mRNA) moleküllerinin çoklu kopyalarını üretmek için replikasyonunun ve transkripsiyonunun gerçekleştiği çekirdeğe taşınır. Replikasyon mekanizması DNA/RNA, tek/çift sarmallı gibi genom türüne göre değişir. RNA genomu sitoplazmanın kendisinde çoğalabilir.
- (iv) Protein sentezi: Viral mRNA'lar, konak hücreyi protein sentez mekanizması kullanılarak sitoplazmada yapısal ve düzenleyici proteinleri üretir.

¹ Uzm.Dr. Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, seldakomec@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6726-0048

KAYNAKLAR

1. Tompa DR, Immanuel A, Srikanth S, Kadirvel S. Trends and strategies to combat viral infections: A review on FDA approved antiviral drugs. *Int J Biol Macromol.* 2021;172:524-41.
2. Dar BPW, Öksüz Z, Algül Ö. Antiviral ilaçlardaki gelişmeler ve değerlendirilmesi. *Lokman Hekim Derg.* 2019;9(2):160-70.
3. Ten threats to global health in 2019: WHO; 2019 [Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
4. Adamson CS, Chibale K, Goss RJ, Jaspars M, Newman DJ, Dorrington RAJCSR. Antiviral drug discovery: preparing for the next pandemic. *Chem Soc Rev.* 2021;50(6):3647-55.
5. Li G, Jing X, Zhang P, De Clercq E. Antiviral classification. *Encyclopedia of Virology.* 4th ed 2021. p. 121-30.
6. Katzung BG, Kruidering-Hall M, Trevor AJ, Tuan RL, Vanderah TW. *Katzung & Trevor's pharmacology examination & board review.* 13rd Edition ed: McGraw-Hill Education; 2021.
7. Goodman LS. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 14th ed. Laurence L. Brunton, Knolmann BC, editors: McGraw-Hill New York; 2023.
8. Kausar S, Said Khan F, Ishaq Mujeeb Ur Rehman M, Akram M, Riaz M, Rasool G, et al. A review: Mechanism of action of antiviral drugs. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211002621.

BÖLÜM 61

TIBBİ PARAZİTOLOJİYE GİRİŞ

İpek MUMCUOĞLU¹

GİRİŞ

İnsan parazit enfeksiyonları, dünyanın tropik ve subtropik bölgelerinde daha sık görülmekle birlikte, tüm dünyada milyarlarca kişiyi etkileyen büyük bir hastalık yüküne sahiptirler. Yaptıkları hastalıklar asemptomatikten ölümcüle kadar değişen klinik tablolar ile ortaya çıkabilir. Bu enfeksiyonlar endemik popülasyonlar üzerinde; ağır hastalık, ölüm, iş gücü kaybı, çocuklarda büyüme geriliği ve ciddi ekonomik yük de dahil olmak üzere oldukça büyük bir etki yaratmaktadırlar. Uluslararası seyahat ve göç hareketlerinin artması paraziter enfeksiyonların normalde görülmedikleri başka bölgelere taşınmasını kolaylaştırmıştır. Parazit hastalıklarının önemini arttırdığı bir diğer grup ise bağışıklık sistemi baskılanmış olan hastalardır (1,2).

Parazitlerin bulaş kaynaklarının anlaşılması ve korunma yöntemlerinin geliştirilmesi için yaşam döngülerinin tanımlanması gereklidir. Parazit enfeksiyonlarının bir kısmı “rezervuar konak” olarak adlandırılan yabani ve evcil hayvanlardan insanlara bulaşan zoonotik enfeksiyonlardır. Parazitler hayatlarını bir ya da birden fazla konakta geçirebilirler. Parazitlerin olgunlaşmamış formlarının yerleştiği konak ya da konaklar “ara konak”; erişkin ya da eşeyli üreyen formlarını barındıran konaklar ise “son konak” olarak adlandırılırlar. Bazı durumlarda ise insanlar sadece “rastlantısal konak” tırlar (1,3).

Parazit enfeksiyonlarının bir kısmı asemptomatik geçirilirken, bazıları konağın yıkıcı hasarına ve sonunda ölümüne neden olabilir. Özellikle; bağışıklık yetmezliği olan hastalar ya da çok genç/ çok yaşlı kişiler, parazit enfeksiyonlarını daha ağır geçirirler. Bazı parazitler, insan vücudunda yaptığı hastalık sırasında çoğalarak sayısını arttırırken (ör: *Giardia intestinalis*), bazıları sayıları artmaksızın sadece büyüyüp olgunlaşırlar (ör: *Tenia* spp.).

Bu bölümde insanlarda hastalık yapan parazitlerin sınıflandırması, bulaş yolları ve laboratuvar tanıları genel hatlarıyla anlatılacaktır.

PARAZİTLERİN SINIFLANDIRILMASI

İnsanlarda hastalığa neden olan parazitler: **protozoonlar, helmintler ve ektoparazitler** olarak sınıflandırılır (2-4).

Protozoonlar; doğada serbest yaşayabilen tek hücreli parazitlerdir. İnsan bağırsağında yerleşen protozoonlar, diğer insanlara kontamine eller veya kontamine olmuş yiyeceklerin tüketilmesi ile fekal-oral yolla bulaşır. İnsanların kanında veya dokusunda yaşayan protozoonlar ise diğer insanlara bir ara konak aracılığıyla bulaşır. İnsan hastalıklarına neden olan protozoonlar, yapılarına ve hareket etme şekillerine

¹ Prof.Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, ipekmumcuoglu@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-6392-8880

Tablo 5. Sık görülen insan parazitlerinin bulaş yolları, enfeksiyon bölgeleri ve klinik örneklerde görülen formlar (devamı)

Parazit adı	Parazitin bulaş yolu	Parazitin enfeksiyon yaptığı bölge(ler)	Parazitin örnekte görülmesi beklenen formları
<i>Onchocerca volvulus</i>	Simulium cinsi sineklerin ısırması	Nodüllerde (erişkinler), deri ve gözde (mikrofilaryalar)	Mikrofilaryaların görülmesi
<i>Loa loa</i>	Chrysops cinsi sinekler	Göz (erişkin), Kan (mikrofilarya)	Mikrofilaryaların ve erişkinlerin görülmesi

KAYNAKLAR

1. Tille PM. Chapter 46: Overview of the Methods and Strategies in Parasitology. In: Patricia M. Tille, ed. Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology, 15th edition.. Canada, Elsevier 2022.
2. Garcia, Lynne S. Classification and Nomenclature of Human Parasites. In: Cherry J, Harrison GJ, Kaplan SL (eds). Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Eighth Edition. Pennsylvania, PA. 2019:2113-2117
3. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern. <https://www.cdc.gov/dpdx/index.html>. Erişim Tarihi 15.08.2024
4. Garcia LS. Practical Guide To Diagnostic Parasitology. Third edition. Washington DC: ASM Press; 2021.
5. Garcia LS, Arrowood M, Kokoskin E, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Laboratory Diagnosis of Parasites from the Gastrointestinal Tract. Clin Microbiol Rev. 2018.31:10.1128/cmr.00025-17.
6. UK Standards for Microbiology Investigations. Investigation of specimens other than blood for parasites. <https://www.gov.uk/government/publications/smi-b-31-investigation-of-specimens-other-than-blood-for-parasites>.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory Diagnosis of Blood-borne Parasitic Diseases. Approved Guideline.M15A. Wayne, PA:2000.
8. Lou J, Yu Y, Dai F. Laboratory Test for Diagnosis of Parasitic Diseases. Radiology of Parasitic Diseases. 2016; 8:25-46.

Erişim Tarihi: 15.08.2024

BÖLÜM 62

GASTROİNTESTİNAL SİSTEMDE VE ÜROGENİTAL SİSTEMDE YERLEŞEN PROTOZOONLAR

İpek MUMCUOĞLU¹

GİRİŞ

İntestinal ve ürogenital sistemde yerleşen protozoonlar farklı filogenetik sınıflarda yer almaktadır. GİS tutulumu yapan başlıca Protozoa şubeleri arasında Sarcomastigophora (amipler ve flajellatlar), Ciliophora (*Balantidium coli*) ve Apicomplexa (coccidia) bulunur. Ürogenital yerleşen *T. vaginalis* ise Sarcomastigophora şubesinde yer alır.

Bu bölümde anlatılan protozoonların **Tablo 1.**'de bulaş yolları, enfeksiyon yaptıkları bölgeler ve direkt tanıda görülen formları özetlenmiştir.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEME YERLEŞEN AMİPLER

Gastrointestinal sisteme yerleşen on amip türü bulunmuştur. Bunlar: *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba dispar*, *Entamoeba moshkovskii*, *Entamoeba bangladeshi*, *Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba polecki*, *Entamoeba gingivalis*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*'dir. Bu türler arasında yalnızca *E. histolytica* patojenik olarak kabul edilir ve yaptığı hastalık "amebiyaz ya da amipli dizanteri" olarak isimlendirilir (1,2).

Entamoeba histolytica

E. histolytica enfeksiyonları tüm dünyada görülmele birlikte tropik ve subtropik bölgelerde daha yaygındır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), *E. histolytica*'nın yılda yaklaşık 50 milyon vakaya ve 110.000 ölüme neden olduğunu bildirmiştir (3). İnsanların bir kısmı bu parazit için asemptomatik taşıyıcılardır. Uzun yıllar boyunca, *E. histolytica*'nın iki ayrı alt türü olduğu, birinin patojenik olduğu diğèrinin ise asemptomatik enfeksiyonlara neden olduğunu düşünülmüştür. Ancak daha sonra rRNA çalışmaları ile patojenik suşların *E. histolytica* ve patojenik olmayan türlerin *E. dispar*/*E. moshkovski*/*E. bangladeshi* olduğu belirlenmiş ve ayrı türler olarak sınıflandırılmışlardır (4).

Yaşam Döngüsü ve Morfoloji

E. histolytica, dışkıyla kirlenmiş yiyecek, su veya kontamine eller aracılığıyla olgun kistlerin yutulması yoluyla oluşur (**Şekil 1**). Kistler dış ortamda haftalarca yaşayabilir ve bulaşıcı kalabilirken, dışkıda atılan trofozoitler vücudun dışına çıktıklarında hızla yok edilirler. Yutulan kistler bağırsakta açılır ve trofozoit formları oluşur. Kalın bağırsağa göç eden trofozoitler bağırsak lümeninde kalabilir (dizanteri, asemptomatik taşıyıcı) veya mukozayı geçerek karaciğer, beyin, vb gibi bağırsak dışı bölgelere ulaşabilir (5).

Kist Morfolojisi: Olumsuz koşullarda, trofozoitler prekestlere dönüşür. Kistlerin çapı 10-20 µm arasında değişir. Kist yutulduktan sonra, ortam asidik ise hiçbir değişiklik meydana gelmez; ancak pH nötr

¹ Prof.Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, ipekmumcuoglu@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6392-8880

KAYNAKLAR

- Lynn Shore Garcia (eds). Diagnostic Medical Parasitology. 6th edition, 2020. ASM Press, Washington, USA. Chapter 24: Intestinal protozoa. p: 6-51. ISBN:978155819002
- Berrin Esen, Burçin Şener (eds). Lange Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. 16. Baskı, Bölüm 52: Protozoon parazitler, sayfa 434-450. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2022. ISBN: 978-975-277-913-6.
- Saidin S, Othman N, Noordin R. Update on laboratory diagnosis of amoebiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(1):15-38. doi:10.1007/s10096-018-3379-3.
- Morán P, Serrano-Vázquez A, Rojas-Velázquez L, et al. Amoebiasis: Advances in Diagnosis, Treatment, Immunology Features and the Interaction with the Intestinal Ecosystem. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11755. Published 2023 Jul 21. doi:10.3390/ijms241411755.
- Center of Disease Control. Laboratory identification of parasites of public health concern. <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>. (18.12.2024 tarihinde ulaşılmıştır.)
- Carrero JC, Reyes-López M, Serrano-Luna J, et al. Intestinal amoebiasis: 160 years of its first detection and still remains as a health problem in developing countries. *Int J Med Microbiol.* 2020;310(1):151358. doi:10.1016/j.ijmm.2019.151358.
- Roediger R, Lisker-Melman M. Pyogenic and Amebic Infections of the Liver. *Gastroenterol Clin North Am.* 2020;49(2):361-377. doi:10.1016/j.gtc.2020.01.013.
- Guillén N. Pathogenicity and virulence of *Entamoeba histolytica*, the agent of amoebiasis. *Virulence.* 2023;14(1):2158656. doi:10.1080/21505594.2022.2158656
- Guzmán-Téllez P, Martínez-Castillo M, Flores-Huerta N, et al. Lectins as virulence factors in *Entamoeba histolytica* and free-living amoebae. *Future Microbiol.* 2020;15: 919-936. doi:10.2217/fmb-2019-0275.
- Isenberg, H.D. (ed.). 2004. Clinical Microbiology Procedures Handbook, 2nd ed., p. 9.0.1-9.10.8.3. ASM Press, Washington, D.C.
- Gatti S, Swierczynski G, Robinson F, et al. Amebic infections due to the *Entamoeba histolytica*-*Entamoeba dispar* complex: a study of the incidence in a remote rural area of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg.* 2002;67(1):123-127. doi:10.4269/ajtmh.2002.67.123
- Fotadar R, Stark D, Beebe N, Marriott D, Ellis J, Harkness J. Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):511-532. doi:10.1128/CMR.00004-07.
- Schuster, F. L., and G. S. Visvesvara. 2004. Amebae and ciliated protozoa as causal agents of waterborne zoonotic disease. *Vet. Parasitol.* 126:91-120.
- Royer TL, Gilchrist C, Kabir M, et al. *Entamoeba bangladeshi* nov. sp., Bangladesh. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9):1543-1545. doi:10.3201/eid1809.120122.
- Stensvold CR, Suresh GK, Tan KS, et al. Terminology for *Blastocystis* subtypes--a consensus. *Trends Parasitol.* 2007;23(3):93-96. doi:10.1016/j.pt.2007.01.004
- Olyaeie A, Sadeghi A, Yadegar A, Mirsamadi ES, Mirjalali H. Gut Microbiota Shifting in Irritable Bowel Syndrome: The Mysterious Role of *Blastocystis* sp. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:890127. Published 2022 Jun 20. doi:10.3389/fmed.2022.890127.
- Stensvold CR, Sørland BA, Berg RPKD, et al. Stool Microbiota Diversity Analysis of *Blastocystis*-Positive and *Blastocystis*-Negative Individuals. *Microorganisms.* 2022;10(2): 326. Published 2022 Jan 31. doi:10.3390/microorganisms10020326.
- Stensvold CR, Tan KSW, Clark CG. *Blastocystis*. *Trends Parasitol.* 2020;36(3):315-316. doi:10.1016/j.pt.2019.12.008.
- Vivancos V, González-Alvarez I, Bermejo M, Gonzalez-Alvarez M. Giardiasis: Characteristics, Pathogenesis and New Insights About Treatment. *Curr Top Med Chem.* 2018;18(15):1287-1303. doi:10.2174/1568026618666181002095314
- Clinical Laboratory Standards Institute. 2005. *Procedures for the Recovery and Identification of Parasites from the Intestinal Tract*. Approved guideline M28-A2. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa.
- Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Sergi CM, Kam JKM. Giardiasis: An Overview. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019;13(2):134-143. doi:10.2174/1872213X13666190618124901
- Lynn Shore Garcia (eds). Diagnostic Medical Parasitology. 6th edition, 2020. ASM Press, Washington, USA. Chapter 24: Intestinal protozoa. Coccidian parasites p: 57-98. ISBN:978155819002
- Gibson AR, Striepen B. Cryptosporidium. *Curr Biol.* 2018;28(5): R193-R194. doi:10.1016/j.cub.2017.11.070.
- Chalmers RM, Davies AP, Tyler K. Cryptosporidium. *Microbiology (Reading).* 2019 May;165(5):500-502. doi: 10.1099/mic.0.000764. PMID: 31268415.
- Widmer G, Carmena D, Kváč M, et al. Update on *Cryptosporidium* spp.: highlights from the Seventh International Giardia and *Cryptosporidium* Conference. Mise à jour sur *Cryptosporidium* spp.: Faits saillants de la Septième Conférence Internationale sur Giardia et *Cryptosporidium*. *Parasite.* 2020;27:14. doi:10.1051/parasite/2020011
- Rathish B, K R. *Sarcocystis*. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 34662091.
- Yang Y, Dong H, Su R, et al. High prevalence of *Sarcocystis* spp. infections in cattle (*Bos taurus*) from central China. *Parasitol Int.* 2018;67(6):800-804. doi:10.1016/j.parint.2018.08.006
- Bojko J, Reinke AW, Stentiford GD, Williams B, Rogers MSJ, Bass D. Microsporidia: a new taxonomic, evolutionary, and ecological synthesis. *Trends Parasitol.* 2022;38(8):642-659. doi:10.1016/j.pt.2022.05.007
- Whelan TA, Fast NM. Microsporidia. *Curr Biol.* 2023 Sep 25;33(18):R936-R938. doi: 10.1016/j.cub.2023.06.076. PMID: 37751700.
- Edwards T, Burke P, Smalley H, Hobbs G. *Trichomonas vaginalis*: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Crit Rev Microbiol.* 2016;42(3):406-417. doi:10.3109/1040841X.2014.958050
- Van Gerwen OT, Opsteen SA, Graves KJ, Muzny CA. Trichomoniasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2023;37(2):245-265. doi:10.1016/j.idc.2023.02.001.

KAN VE DOKU PROTOZOONLARI

İpek MUMCUOĞLU¹
İrem KILIÇGİL²

KAN VE DOKU PROTOZOONLARININ GENEL SINIFLANDIRILMASI

Bu bölümde anlatılacak kan ve doku protozoon parazitlerin; enfeksiyon yaptıkları bölge, bulaş yolları ve tanısal formları Tablo 1'de özetlenmiştir.

SERBEST YAŞAYAN AMİPLER

Giriş

Serbest yaşayan amipler; *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* spp., *Balamuthia mandrillaris* ve *Sappinia diploidea*'dir (1).

Bu grupta yer alan protozoonlar, genellikle klinik olarak güç tanımlanan enfeksiyonlara neden olurlar. Bu enfeksiyonlar: *Naegleria fowleri*'nin neden olduğu primer amipli meningoensefalit (PAM); *Acanthamoeba* türleri ve *Balamuthia mandrillaris*'in neden olduğu granülomatöz amipli ensefalit (GAE); ve *Acanthamoeba* türlerinin neden olduğu amipli keratit, cilt lezyonları ve sinüzittir. *Sappinia diploidea*'nın, tek bir olguda ensefalite neden olduğu doğrulanmıştır ve hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Serbest yaşayan amiplerin genel özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Bu organizmalar nemli toprakta ve tatlı su kaynaklarında yaşar ve bakterilerle beslenirler. (1-3). Klora dirençli oldukları için tatlı su kaynaklarında, amip kistleri hayatta kalabilir ve bazı hücre içi bakteriler

için vektör olarak kabul edilir (örneğin, *Legionella* türleri, *Campylobacter jejuni*, *Listeria monocytogenes*, *Vibrio cholerae*, *Mycobacterium leprae*, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pickettii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Chlamydia pneumoniae*, ekovirüsler ve polyovirüsler) (3,4).

Naegleria fowleri

N. fowleri'nin neden olduğu primer amipli meningoensefalit (PAM), özellikle çocukları ve genç yetişkinleri etkileyen, ani başlangıçlı ve hızla seyreden ölümcül bir hastalıktır.

Yaşam Döngüsü ve Morfoloji

Naegleria fowleri'nin yaşam döngüsünde üç aşama vardır: kist, trofozoit ve kamçılı form. *N. fowleri* tatlı suda, toprakta, jeotermal kuyularda ve az klorlanmış eğlence ve musluk sularında bulunur. Trofozoitler, genellikle yüzme sırasında burun mukozasına nüfuz ederek ve koku alma sinirleri yoluyla beyne geçerek primer amebik meningoensefalite (PAM) neden olur (Şekil 1.). İnsanlarda görülen tek form amip formudur. Boyutları 7-35 µm arasında değişir. Amip formundaki organizmalar, çevreye aktarıldıktan sonra kamçılı forma dönüşür. Kistler genellikle yuvarlaktır

¹ Prof.Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği
ipekmumcuoglu@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6392-8880

² Dr., Yıldırım Bayazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi. iremkilicgil@gmail.com, ORCID iD:0009-0002-4068-6388

T. cruzi ile çalışan laboratuvar personeli, son derece bulaşıcı tripomastigot formunun işlenmesinde yer alan tehlikenin farkında olmalıdır. Önlemler arasında eldiven ve gözlük yer alır. Tüm klinik örnekler standart önlemler kullanılarak işlenmelidir.

TRYPANOSOMA RANGELİ

T. rangeli ilk olarak Tejera tarafından reduviid böceklerin bağırsak içeriğinin incelenmesi sırasında tanımlanmıştır. *T. rangeli* enfeksiyonları, asemptomatik seyredir. Aynı coğrafik bölgede görüldüğü için bu iki parazit tanıda karıştırılabilir. Bu durum daha ciddi seyreden *T. cruzi* enfeksiyonunun teşhisini zorlaştırmıştır.

Yaşam Döngüsü ve Morfoloji

Reduviid böceği kan emme sırasında enfekte olduktan sonra, *T. rangeli* bağırsaktan lenf dolaşımı aracılığıyla tükürük bezlerine göç eder. İnsanlara bulaşma, reduviid (triatomid) böcek ısırması sırasında enfekte tükürükten yaraya metasiklik tripomastigotların aşılması yoluyla olur. Reduviid böceklerde, *T. rangeli* ve *T. cruzi* tripomastigotları bir arada bulunabilir. Tripomastigotları daha büyüktür (30 µm), serbest bir kamçıya sahiptir, çekirdek vücudun ortasından öndedir ve kinetoplast subterminal yerleşimlidir (5).

Klinik Hastalık

İnsan enfeksiyonları görünüşe göre asemptomatiktir ve insan gönüllülerde patojeniteye dair hiçbir kanıt tespit edilmemiştir (26).

Tanı

İnce ve kalın kan yaymaları ve buffy coat konsantrasyon teknikleri kullanılarak enfekte hastaların kanında tripomastigotlar tespit edilebilir. Parazitler Giemsa veya Wright boyası ile boyanabilir Ksenodiagnoz, kültür (Novy-MacNeal-Nicolle ortamı) veya laboratuvar hayvanlarına (fareler) enjekte edilerek tanı konulabilir. *T. rangeli* için serolojik testler yoktur.

Epidemiyoloji ve Önleme

T. rangeli enfeksiyonları hem Orta hem de Güney Amerika'da bulunmuştur. Bazı bölgelerde, *T. rangeli* enfeksiyonları popülasyonda *T. cruzi* enfeksiyonlarından çok daha sık görülmektedir. *T. rangeli*, taşıyıcı reduvid vektörün yaşam süresini kısaltır (26). Enfekte olan hayvanlar arasında keseli sıçanlar, kemirgenler, karıncayiyenler, rakunlar, köpekler ve primatlar bulunur. *T. rangeli*, konak hayvanlar ve insanlar için zararsız görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Lynn Shore Garcia (eds). Diagnostic Medical Parasitology. 6th edition, 2020. ASM Press, Washington, USA. Chapter 24: Free living Amobae. p: 667-690. ISBN:978155819002
- Berrin Esen, Burçin Şener (eds). Lange Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. 16. Baskı, Bölüm 52: Kan ve Doku protozoonları, sayfa 434-450. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2022. ISBN: 978-975-277-913-6.
- Ahmad Zamzuri M'I, Abd Majid FN, Mihat M, et al. Systematic Review of Brain-Eating Amoeba: A Decade Update. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):3021. Published 2023 Feb 9. doi:10.3390/ijerph20043021
- Chaúque BJM, da Silva TCB, Dos Santos DL, et al. Global prevalence of free-living amoebae in solid matrices: A systematic review with meta-analysis. *Acta Trop*. 2023;247:107006. doi:10.1016/j.actatropica.2023.107006
- Center of Disease Control. Laboratory identification of parasites of public health concern. <https://www.cdc.gov/dpdx/index.html>. (18.12.2024 tarihinde ulaşılmıştır.)
- Trabelsi H, Dendana F, Sellami A, et al. Pathogenic free-living amoebae: epidemiology and clinical review. *Pathol Biol (Paris)*. 2012;60(6):399-405. doi:10.1016/j.patbio.2012.03.002
- Bourli P, Eslahi AV, Tzoraki O, Karanis P. Waterborne transmission of protozoan parasites: a review of worldwide outbreaks: an update 2017-2022. *J Water Health*. 2023;21(10):1421-1447. doi:10.2166/wh.2023.094
- Taravaud A, Fechtali-Moute Z, Loiseau PM, Pomel S. Drugs used for the treatment of cerebral and disseminated infections caused by free-living amoebae. *Clin Transl Sci*. 2021;14(3):791-805. doi:10.1111/cts.12955
- Gelman BB, Popov V, Chaljub G, et al. Neuropathological and ultrastructural features of amebic encephalitis caused by *Sappinia diploidea*. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(10):990-998. doi:10.1093/jnen/62.10.990
- Lynn Shore Garcia. Diagnostic Medical Parasitology, 2020. 6th edition. ASM Press, Washington, USA. Chapter 25: Protozoa from other body sites. p: 704-718. ISBN:978155819002
- Center of Disease Control. Laboratory identification of parasites of public health concern. <https://www.cdc.gov/dpdx/toxoplasmosis/index.html>. (18.12.2024 tarihinde ulaşılmıştır.)
- Mumcuoglu I, Toyran A, Cetin F, et al. Evaluation of the toxoplasmosis seroprevalence in pregnant women and creating a diagnostic algorithm. *Mikrobiyol Bul*. 2014;48(2):283-291. doi:10.5578/mb.7000
- Montazeri M, Mehrzadi S, Sharif M, et al. Drug Resistance in *Toxoplasma gondii*. *Front Microbiol*. 2018;9:2587. Published 2018 Oct 29. doi:10.3389/fmicb.2018.02587
- Center of Disease Control. <https://www.cdc.gov/toxoplasmosis/about/index.html>. (18.12.2024 tarihinde ulaşılmıştır.)
- Lynn Shore Garcia. Diagnostic Medical Parasitology. 6th edition, 2020. ASM Press, Washington, USA. Chapter 26: Malaria and Babesiosis. p: 719-776. ISBN:978155819002

16. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>. (18.12.2024 tarihinde ulaşılmıştır.)
17. Center of Disease Control. Laboratory identification of parasites of public health concern. <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index.html>
18. Garcia LS. Malaria. *Clin Lab Med*. 2010;30(1):93-129. doi:10.1016/j.cll.2009.10.001
19. Stanistic DI, Good MF. Malaria Vaccines: Progress to Date. *BioDrugs*. 2023;37(6):737-756. doi:10.1007/s40259-023-00623-4
20. Waked R, Krause PJ. Human Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36(3):655-670. doi:10.1016/j.idc.2022.02.009
21. Lynn Shore Garcia. Diagnostic Medical Parasitology. 6th edition, 2020. ASM Press, Washington, USA. Chapter 27: Leishmaniasis. p: 778-809. ISBN:978155819002
22. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. (18.12.2024 tarihinde ulaşılmıştır.)
23. Pace D. Leishmaniasis. *J Infect*. 2014;69 Suppl 1:S10-S18. doi:10.1016/j.jinf.2014.07.016
24. Lynn Shore Garcia. Diagnostic Medical Parasitology. 6th edition. ASM Press, Washington, USA. Chapter 28: Trypanosomiasis. p: 810-844. ISBN:978155819002
25. Center of Disease Control. <https://www.cdc.gov/dpdx/trypanosomiasis-african/index.html>. (18.12.2024 tarihinde ulaşılmıştır.)
26. Moretti NS, Mortara RA, Schenkman S. *Trypanosoma cruzi*. *Trends Parasitol*. 2020;36(4):404-405. doi:10.1016/j.pt.2019.10.002

BÖLÜM 64

SESTODLAR

Nezahat KOŞAR¹
Ayşe Semra GÜRESER²

GİRİŞ

Sestodlar vücutları yassı, halkalarla parçalara ayrılmış segmentli parazitlerdir. Yassı solucanlar olarak da adlandırılırlar. Hermafrodit canlılardır ve dış yüzeyleri düz bir kütikula tabakası ile kaplıdır. Yumurtaları *Diphyllobothrium* türleri hariç- kapaksızdır (1). Tıbbi öneme sahip sestodlar ince barsak sestodları ve doku sestodları olarak iki gruba ayrılır.

İnce barsak sestodları, vücut yüzeylerinden absorpsiyon yolu ile konağın sindirim sisteminden besinleri alarak beslenir. Vücutları iki kısımdan oluşur. “Skoleks” olarak adlandırılan kısım baş kısmıdır ve barsağa tutunan kısımdır. Başın yanlarında çekmen denilen vantuzları ve başın tepesinde “rostellum” denilen bir disk yapısı bulunur. Bu diskin etrafı bazı türlerinde çengeller ve dikenler ile döşenmiştir. Baş kısmından sonra “strobila” olarak adlandırılan gövde kısmı bulunur (2).

Bu bölümde ince barsak sestodlarından *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Diphyllobothrium latum*, *Hymenolepis nana*, *Hymenolepis diminuta*, *Dipylidium caninum* ve doku sestodlarından *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Diphyllobothrium spp* (Sparganosis), *Multiceps spp* (Coenurosis)’den bahsedilecektir.

İNTESTİNAL (İNCE BARSAK) SESTODLAR

Taenia saginata

İnsanlara içinde tenya larvası bulunan sığır etlerinin çiğ veya az pişmiş olarak tüketilmesi ile bulaştığı için sığır tenyası olarak da bilinen *T. saginata*, halen dünyanın büyük bir bölümünde endemiktir. Parazitin baş kısmında çengelleri olmadığı için silahsız tenya olarak da adlandırılmaktadır. İnsanlar tenya türlerinde tek kesin konaktır (1). Erişkin formu tenyaza, larvaları ise hayvanlarda sistiserkoza neden olur.

Yapı ve Epidemiyoloji

Erişkin *T. saginata* yaklaşık 1000-2000 halka içerebilir ve boyu 4 ila 8 metreye ulaşabilir (Şekil 1). Baş kısmında dört emici disk (çekmen) ve bir “rostellum” (çengel veya diken içermeyen) bulunur. Parazitin gövdesi “proglottid” denilen halkalarla bölünmüş segmentli bir vaziyettedir. Bu bölünmeye “strabilizasyon” denir. Gövdedeki ilk halka immature halde bulunur. Sonraki halkalar ise mature (seks organları) haldedir. En son halkaları ise yumurtalar ile doludur bunlara “gravid” segment (gebe halkalar) denir. Gebe halkaların 15-25 ana uterus dalı bulunur. Gebe halka dizisi bazen parazitin gövdesinden kopar ve anüsten dışarı

¹ Uzm.Dr., Erbaa Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, nezahatkosar@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9966-9051

² Doç.Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, semrakalay@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6455-5932

KAYNAKLAR

- Heyneman D. Cestodes. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 89.
- Silva CV, Costa-Cruz JM. A glance at *Taenia saginata* infection, diagnosis, vaccine, biological control and treatment. *Infectious Disorders Drug Targets*. 2010;10(5):313-321. doi:10.2174/187152610793180894
- Laranjo-González M, Devleesschauber B, Trevisan C, et al. Epidemiology of taeniosis/cysticercosis in Europe, a systematic review: Western Europe. *Parasites & Vectors*. 2017;10(1):349. doi:10.1186/s13071-017-2280-8
- Braae UC, Thomas LF, Robertson LJ, et al. Epidemiology of *Taenia saginata* taeniosis/cysticercosis: a systematic review of the distribution in the Americas. *Parasites & Vectors*. 2018;11(1):518. doi:10.1186/s13071-018-3079-y
- Jongwutiwes S, Putaporntip C, Chantachum N, et al. Jejunal perforation caused by morphologically abnormal *Taenia saginata* infection. *The Journal of Infection*. 2004;49(4):324-328. doi:10.1016/j.jinf.2003.09.003
- Ide L. To differentiate *Taenia* eggs. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012;50(8):2836-2837. doi:10.1128/JCM.01282-12
- Sharma S, Dubey SK, Iyer RN. Chemotherapy of cestode infections. *Drug research*. 1980;24:217-266. doi:10.1007/978-3-0348-7108-2_5
- García HH, Gonzalez AE, Evans CA, et al. Gilman RH; Cysticercosis Working Group in Peru. *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet*. 2003;362(9383):547-556. doi:10.1016/S0140-6736(03)14117-7
- Gómez-Morales MA, Gárate T, Blocher J, et al. Present status of laboratory diagnosis of human taeniosis/cysticercosis in Europe. *European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2017;36(11):2029-2040. doi:10.1007/s10096-017-3029-1
- Zammarchi L, Strohmeier M, Bartalesi F, et al. Epidemiology and management of cysticercosis and *Taenia solium* taeniasis in Europe, systematic review 1990-2011 [published correction appears in *Public Library of Science one*. 2013;8(12). doi:10.1371/annotation/1bcc3e5b-1159-412b-be86-b18d94515cc2]. *Public Library of Science one*. 2013;8(7):e69537. doi:10.1371/journal.pone.0069537
- Flisser A, Viniegra AE, Aguilar-Vega L, et al. Portrait of human tapeworms. *The Journal of Parasitology*. 2004;90(4):914-916. doi:10.1645/GE-3354CC
- Aydın Teke T, Kaman A, Gayretli Aydın ZG, et al. A rare pediatric case of neurocysticercosis misdiagnosed as brain abscess. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2017;41(4):223-225. doi:10.5152/tpd.2017.5239
- Yamashita P, Kelsey J, Henderson SO. Subcutaneous cysticercosis. *The Journal of Emergency Medicine*. 1998;16(4):583-586. doi:10.1016/s0736-4679(98)00039-0
- Gripper LB, Welburn SC. Neurocysticercosis infection and disease-A review. *Acta tropica*. 2017;166:218-224. doi:10.1016/j.actatropica.2016.11.015
- Pujari A, Bhaskaran K, Modaboyina S, et al. Cysticercosis in ophthalmology. *Survey of Ophthalmology*. 2022;67(2):544-569. doi:10.1016/j.survophthal.2021.07.002
- González LM, Montero E, Harrison LJ, et al. Differential diagnosis of *Taenia saginata* and *Taenia solium* infection by PCR. *Journal of Clinical Microbiology*. 2000;38(2):737-744. doi:10.1128/JCM.38.2.737-744.2000
- Salgado P, Rojas R, Sotelo J. Cysticercosis. Clinical classification based on imaging studies. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157(17):1991-1997. doi:10.1001/archinte.157.17.1991
- Dorny P, Brandt J, Zoli A, et al. Immunodiagnostic tools for human and porcine cysticercosis. *Acta Tropica*. 2003;87(1):79-86. doi:10.1016/s0001-706x(03)00058-5
- Keeling JE. The chemotherapy of cestode infections. *Advances in Chemotherapy*. 1968;3:109-152.
- García HH, Lescano AG, Gonzales I, et al. Cysticidal Efficacy of Combined Treatment With Praziquantel and Albendazole for Parenchymal Brain Cysticercosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(11):1375-1379. doi:10.1093/cid/ciw134
- Chai JY, Darwin Murrell K, Lymbery AJ. Fish-borne parasitic zoonoses: status and issues. *International Journal for Parasitology*. 2005;35(11-12):1233-1254. doi:10.1016/j.ijpara.2005.07.013
- Fuchizaki U, Ohta H, Sugimoto T. Diphyllbothriasis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2003;3(1):32. doi:10.1016/s1473-3099(03)00486-9
- Choi HJ, Lee J, Yang HJ. Four human cases of *Diphyllbothrium latum* infection. *The Korean Journal of Parasitology*. 2012;50(2):143-146. doi:10.3347/Kjp.2012.50.2.143
- Lee EB, Song JH, Park NS, et al. A case of *Diphyllbothrium latum* infection with a brief review of diphyllbothriasis in the Republic of Korea. *The Korean Journal of Parasitology*. 2007;45(3):219-223. doi:10.3347/kjp.2007.45.3.219
- Raether W, Hänel H. Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of zoonotic cestode infections: an update. *Parasitology Research*. 2003;91(5):412-438. doi:10.1007/s00436-003-0903-9
- Cong W, Elsheikha HM. Biology, epidemiology, clinical features, diagnosis, and treatment of selected fish-borne parasitic zoonoses. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 2021;94(2):297-309.
- Ziarati M, Zorriehzahra MJ, Hassantabar F, et al. Zoonotic diseases of fish and their prevention and control. *The Veterinary Quarterly*. 2022;42(1):95-118. doi:10.1080/01652176.2022.2080298
- Mirdha BR, Samantray JC. *Hymenolepis nana*: a common cause of paediatric diarrhoea in urban slum dwellers in India. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2002;48(6):331-334. doi:10.1093/tropj/48.6.331.
- Galan-Puchades MT. *Hymenolepis nana* vs. *Taenia solium* life cycle. *Parasite Immunology*. 2015;37(8):429. doi:10.1111/pim.12204
- Al-Mekhlafi HM. The neglected cestode infection: epidemiology of *Hymenolepis nana* infection among children in rural Yemen. *Helminthologia*. 2020;57(4):293-305. doi:10.2478/helm-2020-0038
- Cabada MM, Morales ML, Lopez M, et al. *Hymenolepis nana* impact among children in the highlands of Cusco, Peru: an emerging neglected parasite infection [published correction appears in *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017 Apr;96(4):1004. doi: 10.4269/ajtmh.964err]. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016;95(5):1031-1036. doi:10.4269/ajtmh.16-0237
- Farid Z, Ayad El-Masry N, Wallace CK. Treatment of *Hymenolepis nana* with a single oral dose of praziquantel. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1984;78(2):280-281. doi:10.1016/0035-9203(84)90301-8
- Panti-May JA, Rodriguez-Vivas RI, García-Prieto L, et al. Worldwide overview of human infections with *Hymenolepis diminuta*. *Parasitology Research*. 2020;119(7):1997-2004. doi:10.1007/s00436-020-06663-x
- Narasimham MV, Panda P, Mohanty I, et al. *Dipylidium caninum* infection in a child: a rare case report. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2013;31(1):82-84. doi:10.4103/0255-0857.108738
- Rousseau J, Castro A, Novo T, et al.

- Dipylidium caninum* in the twenty-first century: epidemiological studies and reported cases in companion animals and humans. *Parasites and Vectors*. 2022;15(1):131. doi:10.1186/s13071-022-05243-5
36. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clinical Microbiology Reviews*. 2004;17(1):107-135. doi:10.1128/CMR.17.1.107-135.2004
 37. WHO. Echinococcosis. (17/05/2021 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/echinococcosis> adresinden ulaşılmıştır).
 38. Ok ÜZ, Kilimcioğlu AA, Özkol M. Türkiye'de İnsanlarda Kistik Ekinokokkoz. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2020;54(3): 510-522. doi: 10.5578/mb.69712.
 39. Özbilgin A, Kilimcioğlu AA. Cystic Echinococcosis, In: Özcel MA, Özbek Y, Ak M (eds), *Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları*. İzmir: Meta Basım; 2007. P. 541-66.
 40. Ben Jomaa S, Haj Salem N, Hmila I, et al. Sudden death and hydatid cyst: A medicolegal study. *Legal medicine / Japanese Society of Legal Medicine*. 2019;40:17-21. doi:10.1016/j.legal-med.2019.07.001
 41. Moro PL, Gilman RH, Verastegui M, et al. Human hydatidosis in the central Andes of Peru: Evolution of the disease over 3 years. *Clinical Infectious Diseases:an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1999;29(4):807-812. doi:10.1086/520440
 42. Yılmaz GR, Babür C. Ekinokokkosis tanısı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*.2007;64(3): 35-44.
 43. Wuestenberg J, Gruener B, Oeztuerk S, et al. Diagnostics in cystic echinococcosis: serology versus ultrasonography. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2014;25(4):398-404. doi:10.5152/tjg.2014.7112
 44. Çaycı M, Tihan D. Karaciğer kist hidatik tedavisinde güncel yaklaşım. *Uludağ Tıp Dergisi*. 2016;42(1):53-59.
 45. Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. *International Journal of Infectious Diseases*. 2009;13(2):125-133. doi:10.1016/j.ijid.2008.03.037
 46. Conraths FJ, Deplazes P. *Echinococcus multilocularis*: Epidemiology, surveillance and state-of-the-art diagnostics from a veterinary public health perspective. *Veterinary Parasitology*. 2015;213(3-4):149-161. doi:10.1016/j.vetpar.2015.07.027
 47. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. *Bulletin of the World Health Organization*.1996;74(3):231-242.
 48. Anantaphruti MT, Nawa Y, Vanvanitchai Y. Human sparganosis in Thailand: an overview. *Acta Tropica*. 2011;118(3):171-176. doi:10.1016/j.actatropica.2011.03.011
 49. Varcasia A, Tamponi C, Ahmed F, et al. *Taenia multiceps coenurosis*: a review. *Parasites and Vectors*. 2022;15(1):84. doi:10.1186/s13071-022-05210-0

TREMATODLAR

Ayşe Semra GÜRESER¹

Ayşegül POLAT²

GİRİŞ

Trematodlar iki tarafı simetrik, uzunlukları birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen, tek parça ve segmentiz solucanlardır. Üreme sistemlerine göre iki ana kategoriye ayrılırlar: **hermafroditler ve Schistosoma'lar** (1). Trematodların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Trematodların erişkinleri immün sistemden etkilenmeden insan dokularında (hermafroditler) ve damar sisteminde (*Schistosoma*) onlarca yıl yaşayabilir ve hayati organlara zarar verebilirler.

Morfolojik olarak bütün trematodlarda ağız ve karın kısımlarında çekmen denilen emici bir vantuz bulunur, baş kısmında ise bazı türlerde çekmen, bazılarında kütikül bulunur (1). Vücutları hem besin alımında hem de korunmada yardımcı olan tegüment olarak adlandırılan pul ya da dikenli bir kitin tabakası ile örtülüdür. Dolaşım sistemi, vücut boşluğu ve duyu organı bulunmaz (2).

Sindirim sistemi ağız vantuzundan başlar ve iki taraflı olarak çatallanmadan önce yutak ve yemek borusu olarak devam eder ve solucanın arka ucunda kör bir şekilde sonlanır. Parazit sindirilmemiş yiyecekleri ağız boşluğundan kusarak boşaltım yapar (1).

Hermafroditlerin yetişkinleri hem erkek hem de dişi gonatlar içerir ve kapaklı yumurtalar üretir. Buna karşılık, *Schistosoma*'ların farklı cinsiyetleri vardır ve döllenmiş dişi kapaksız yumurtalar bırakır. İki grubun benzer yaşam döngüleri vardır. *Schistosoma*'ların bulaşması larvaların deriye nüfuz etmesiyle gerçekleşir ve yalnızca tek bir ara konak vardır. Diğer trematodlar ise enfekte balık, kabuklular veya ikinci ara konak görevi gören su bitkileri ile oral yoldan bulaşır (3).

Trematod enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir. Hastalarda yorgunluk, hafif bilişsel veya fiziksel bozukluk gibi morbiditeler ortaya çıkabileceği gibi hastaların küçük bir kısmında parazit miktarının fazla olmasına bağlı olarak daha ciddi hastalık tablosu ortaya çıkar (3).

İnsanları enfekte eden trematodlardan burada yalnızca en büyük tıbbi öneme sahip beş tanesi tartışılacaktır. Hepsi *Schistosoma* cinsinin üyeleri olan kan parazitleri; *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma haematobium* ve *Schistosoma japonicum* ve hermafrodit karaciğer ve akciğer trematodları; *Fasciola hepatica*, *Dicrocoelium dendriticum*, *Clonorchis sinensis* ve *Paragonimus* spp.

¹ Doç. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, semrakalay@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0002-6455-5932

² Araş. Gör. Dr., Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, aysegulkoyun1@gmail.com, ORCID iD: 0009-0002-2896-8673

westermani gibi trematodlar, farklı organ sistemlerini etkileyen ciddi enfeksiyonlara neden olabilirler. *Scistosoma* türleri ise, intravasküler parazitler olarak farklılık gösterir ve kronik enfeksiyonlarla sonuçlanan ciddi sağlık sorunlarına yol açar. Bu enfeksiyon-

ların tanısı, klinik belirtilerin yanı sıra laboratuvar testleriyle desteklenir ve uygun tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınabilir. Trematod enfeksiyonlarının yaygın olduğu bölgelerde koruyucu önlemler, halk sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ryan KJ. *Sherris & Ryan's Medical Microbiology*. New York: McGraw Hill; 2022.
2. Garcia LS. *Diagnostic Medical Parasitology*. American Society for Microbiology Press; 2006.
3. Bennett JE. *Mandell, Douglas, and Bennett's Infectious Disease Essentials*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
4. Jones MK, et al: Trematodes. In Versalovic J, et al, editors: *Manual of Clinical Microbiology*, Washington, DC; American Society for Microbiology Press:2011.
5. Tille PM. *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. St. Louis, Missouri; Elsevier; 2022.
6. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. Edinburg London New York Oxford Philadelphia St. Louis Sydney. Elsevier; 2021:855.
7. John DT, Petri WA Jr: *Markell and Voge's Medical Parasitology*. Philadelphia; Elsevier; 2006.

BÖLÜM 66

NEMATODLAR

Umut BERBEROĞLU¹
Ayşe SEYER ÇAĞATAN²
Ayşegül TAYLAN ÖZKAN³

GİRİŞ

Kesitleri nedeniyle “yuvarlak solucan” olarak adlandırılan nematodlar, insan sağlığında önemli rol oynayan bir helmint grubudur. Toprak ve suda, insan ve hayvan dokularında olmak üzere çeşitli ortamlarda bulunabilen nematodların serbest yaşayabilen türleri yanı sıra parazitik yaşamı tercih edenleri de vardır. Nematodların, trematodlar ve sestodlardan ayrılmasını sağlayan bir takım karakteristik özellikleri vardır (Tablo 1).

İnsan sağlığı açısından önemli olan birçok nematod enfeksiyonu daha çok tropikal ve subtropikal bölgelerde ihmal edilen Tropikal Hastalıklar (Neglected Tropical Disease NTD) arasında yer alarak, yoksul ve yetersiz hizmet alan, genellikle sağlık ve sanitasyon tesislerine sınırlı erişimi olan insanları etkiler. Bu hastalıklar uzun vadeli sakatlıklara ve üretkenliğin azalmasına yol açabildikleri için yoksulluk döngüsünü sürdürür. Bağırsak solucanları büyümeyi engelleyerek, zihinsel ve bilişsel eksikliklere neden olarak ayrıca kalp, karaciğer ve beyin gibi önemli organlara zarar vererek özellikle çocuklarda önemli morbidite nedenidir. Bu durum çocukların eğitim performansını bozup okul katılımını azaltarak gelecekteki kazançlarını da olumsuz yönde etkiler.

Parazitik nematod türleri, insan vücudunu konak olarak kullanmak üzere evrimleşerek çeşitli hastalıklara ve sağlık sorunlarına yol açmaktadırlar. Vücuttaki yerleşimlerine göre genellikle üç ana kategoriye ayrılırlar (Tablo 2).

İNTESTİNAL SİSTEM NEMATODLARI

Bulaş (*Enterobius* hariç) daha çok insan dışkıyla kontamine topraklardaki yumurta/larvalar aracılığıyla olduğu için bu helmintler “geohelment” veya “toprak yoluyla bulaşan” bağırsak kurtları olarak adlandırılmaktadırlar. Özellikle işlenmemiş insan dışkısı gübre olarak kullanıldığında sebze, meyve gibi gıdalar ve içecekler aşırı derecede kontamine olur. Genellikle bu tür topraklarda oynayan çocuklar enfeksiyon açısından daha yüksek risk taşırlar.

Ascaris lumbricoides

Dünya çapında yaklaşık 800 milyon insanı etkilemekte olan küresel çapta en yaygın tür olan bu solucan (bağırsak kurdu) daha çok tropikal ve subtropikal bölgelerde sanitasyon koşullarının kötü olduğu bölgelerde yaygındır. Ancak gelişmiş ülkelerin kırsal,

¹ Uzm. Dr., T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı, umutberberoglu78@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-6163-9137

² Yard. Doç. Dr., Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi ve Klinik Mikrobiyoloji AD., Lefkoşa, KKTC, aseyer@ciu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5096-898X

³ Yard. Doç. Dr., Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi ve Klinik Mikrobiyoloji AD., Lefkoşa, KKTC, ataylan@ciu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8421-3625

KAYNAKLAR

1. Anderson RC. Nematode Parasites of Vertebrates: Their Development and Transmission. 2nd Ed. CABI Publishing. 2000;p. 1-16
2. Behniafar H., Sepidarkish M., Tadi MJ, et al. The global prevalence of *Trichuris trichiura* infection in humans (2010-2023): A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health* 2024;17; 800-809. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.03.005>
3. Blaxter ML and Bird DM. Parasitic nematodes. *Nature*; 1997; 389(6649); 235-242. <https://doi.org/10.1038/38448>
4. CDC, DPDx-Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern (28.12.2024 tarihinde <https://www.cdc.gov/dpdx/az.html> adresinden ulaşılmıştır).
5. Chitwood DJ and Perry RN. Nematodes: Structure, development, and classification. In *Plant Nematology*; CABI Publishing. 2009;p. 3-43.
6. Demir FT. Filariyazis: Derinin Paraziter Hastalıkları. 1. Baskı. Türkiye Klinikleri; 2021; p;77-82.
7. Garcia LS. Diagnostic Medical Parasitology. 5th Ed. American Society for Microbiology Press; 2007
8. Hotterbeekx A, Jolien Perneel J, Vieri MK, et al. The Secretome of Filarial Nematodes and Its Role in Host-Parasite Interactions and Pathogenicity in Onchocerciasis-Associated Epilepsy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*; 2021; Vol: 11 <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.662766>
9. Levinson W, Chin- Hong P, Joyce EA, et al. Tibbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji (Lange), 16. Baskı; Güneş Tıp Kitabevleri, 2022.
10. Marie C and Petri WA. Nematodes (Roundworms). MSD Manuel Professional version. 2022. (28.12.2024 tarihinde <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/nematodes-roundworms> adresinden ulaşılmıştır).
11. Murray, Rosenthal and Pfaller. Murry Tibbi Mikrobiyoloji 7. Baskı. Hipokrat Kitabevi, 2016.
12. Özdil K., Karataş N., Zincir H. Halk Sağlığı Uygulamalarının *Enterobius vermicularis*'in Korunma ve Kontrolündeki Önemi. *Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi*. 2020;9(2);154-163. <https://doi.org/10.17100/nevbi-tek.696744>
13. Ryan KJ. Sherris Tibbi Mikrobiyoloji. 7. Baskı. Hipokrat Kitabevi, 2019.
14. Salim M, Masroor MS, Parween S. An overview on human helminthic parasitology I. Nematodes, the roundworms. *The Journal of Medical Research*; 2021; 7(5):161-166. <https://doi.org/10.31254/jmr.2021.7510>
15. Schad GA, Warren KS. Hookworm Disease: Current Status and New Directions. Taylor & Francis. 1990.
16. Veessenmeyer AF. Important Nematodes in Children. *Pediatric clinics of North America*; 2022;69(1);129-139. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2021.08.005>
17. Wright KA. The nematode cuticle: *Its surface and the epidermis: Function, homology, analogy-A current consensus*. *International Journal for Parasitology*; 1987;17(2);343-351. [https://doi.org/10.1016/S0020-7519\(87\)80019-7](https://doi.org/10.1016/S0020-7519(87)80019-7).

BÖLÜM 67

TIBBİ ÖNEMİ OLAN EKLEMBACAKLILAR

Kosta Y. MUMCUOĞLU¹

Aslan YÜREKLİ²

Mesut MUNGAN³

Ayşegül TAYLAN ÖZKAN⁴

GİRİŞ

Tüm hayvan türlerinin yaklaşık %85'ini oluşturan eklembacaklılar (Arthropoda) Kambriyen dönemden beri en az 525 milyon yıldır varlıklarını sürdürmektedir. En derin deniz tabanından en yüksek dağlara kadar tüm ekosistemlerde belirlenmiş olan eklembacaklılar çeşitliliği en fazla olan hayvan grubudur. Bilimsel olarak yaklaşık dünyada 1,2 milyon tür belirlenmişse de yaklaşık on milyon türün var olduğu tahmin edilmektedir. Eklembacaklılar polinatör olarak organik maddelerin geri dönüşümü, besin kaynağı ve bal ve ipek gibi malzemelerin üreticisi olarak insanlar açısından muazzam öneme sahiptir. Diğer yandan sokarak, ısırarak veya toksinleri aracılığıyla insanlara doğrudan zarar verebilecekleri gibi bir çok ölümcül hastalığı da bulaştırabilirler.

Arthropoda çok çeşitli habitatlarda gelişmek üzere adapte olmuş, ekolojik açıdan en önemli Insecta ve Arachnida sınıflarını kapsar. Bu sınıfların farklı ortamlara başarıyla adaptasyonlarının başlıca nedeni iç

organlarını dış etkilerden koruyan ve kitinden yapılmış bir dış iskelete sahip olmalarıdır. Büyümeye devam edebilmek için, kütiküllerini (dış iskelet) gömlek değiştirme yoluyla yenilemeleri gerekir.

Genel olarak, eklembacaklıların vücudu ve bacakları bölünmüştür. Böceklerin vücudu baş, göğüs ve karın olmak üzere ikiye ayrılırken, akarların ve kenelerin vücudunda dış bölünme belirtisi yoktur. Örümceklerde ve akreplerde, vücut baş ve gövde olarak ikiye ayrılırken, kırkayaklarda ve çıyanlarda vücut baş ve gövdeden oluşur.

Eklembacaklıların içinde hemolimf olarak bilinen açık bir dolaşım sistemi vardır ve bu sıvının içinde sindirim, solunum ve genital organları bulunur. Tüm vücut genellikle kimyasal ve mekanik sensörler olarak görev yapan kıllarla kaplıdır. Çoğu eklembacaklılar yumurta bırakırken (ovipar), bazı türlerde yumurtalar annenin içinde çatladıktan sonra canlı yavrular olarak doğarlar (vivipar).

¹ Parazitoloji Birimi, Mikrobiyoloji ve Moleküler Genetik Bölümü, Enfeksiyon ve Tropikal Hastalıkların İncelenmesi İçin Kuvın Enfeksiyon ve Tropikal Hastalıkları Merkezi İbrance Üniversitesi, Hadassah Tıp Fakültesi, Kudüs, İsrail, ORCID iD: 0000-0001-8125-6099

² Doç.Dr., SBÜ, Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD., aslanyurekli03@hotmail.com ORCID iD: 0000-0003-2812-2133

³ Vet. Hek., T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı, Ulusal Parazitoloji Referans Laboratuvarı, mesutmungan@gmail.com, ORCID iD: 0009-0000-6898-9386

⁴ Yard.Doç. Dr., Uluslararası Kıbrıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi ve Klinik Mikrobiyoloji AD., Lefkoşa, KKTC, ataylan@ciu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-8421-3625

3. Isırık bölgesini antiseptikle temizleyip ve elleri iyice yıkamak,
4. Kene kaynaklı hastalıklar açısından ateş, döküntü gibi semptomları izlemek; Bulgular ortaya çıkması halinde en yakın sağlık kuruluşuna başvurmak.

KAYNAKLAR

Bitler:

1. Barros JM, Dias CR. Pediculosis pubis: Clinical presentation, diagnosis, and management. *Dermatology Online Journal*. 2019;25(4): 1-5.
2. Batır MB, Yasin Y, Jaiswal A, Tabak T, Kurt Ö. First report of the gene mutations associated with permethrin resistance in head lice (*Pediculus humanus capitis* De Geer, 1767) from primary school children in Istanbul (Türkiye) and Nagarkot (Nepal). *Pathogens*. 2024;13(12): 1116.
3. Fu YT, Yao C, Deng YP, Elsheikha HM, Shao R, Zhu XQ, Liu GH. Human pediculosis, a global public health problem. *Infectious Diseases of Poverty*. 2022;11(1): 58.
4. Lavoipierre M, Cumming S. A global perspective on pediculosis pubis. *Epidemiology and Infection*. 2018;146(7): 839-848.
5. Mumcuoglu KY, Pollack RJ, Reed DL, Barker SC, Gordon S, Toloza AC, et al. International recommendations for an effective control of head louse infestations. *International Journal of Dermatology*. 2021;60(3): 272-280.
6. Mumcuoglu KY, Taylan Özkan A. 28. Bölüm: Bit Enfestasyonları. In: *Tıbbi Parazitoloji ve Pratik Uygulamaları*. Eroğlu F, Çetinkaya Ü (eds.). Efe Akademik Yayıncılık. 2024, p. 167-172.
7. Senoz S, Bilgener E, Mumcuoglu KY, Taylan-Ozkan A. Pediculicide regulations and usage trends in Türkiye in 2015-2022. *International Journal of Dermatology*. 2024;63(3): 359-367. <https://doi.org/10.1111/ijd.17001>.
8. Walker DH, McGinnis LM. Lice: The biology and management of head, body, and pubic lice. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;67(1): 121-126.

Pireler:

9. Bitam I, Dittmar K, Parola P, Whiting MF, Raoult D. Fleas and flea-borne diseases. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010; 14(8): e667-76.
10. Feingold BF, Benjamini E, Michaeli D. The allergic responses to insect bites. *Annual Review of Entomology*. 1968;13(1): 137-158.
11. İnci A, Doğanay M, Özdarendeli A, Düzlü Ö, Yıldırım A. Overview of zoonotic diseases in Turkey: The one health concept and future threats. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2018;42(1): 39.

12. Keskin A, Hastriter MW, Beaucournu JC. Fleas (Siphonaptera) of Turkey: species composition, geographical distribution and host associations. *Zootaxa*, 2018;4420(2): 211-228.
13. Rust MK, Dryden MW. The biology, ecology, and management of the cat flea. *Annual Review of Entomology*, 1997;42: 451-473.

Tahtakuruları:

14. Doggett SL, Dwyer DE, Peñas PF, Russell RC. Bed bugs: clinical relevance and control options. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25(1): 164-192.
15. Doggett SL, Lee CY. Historical and contemporary control options against bed bugs, *Cimex* spp. *Annual Review of Entomology*. 2023;68: 169-190.
16. Doggett SL, Miller DM, Lee CY (Eds.). *Advances in the Biology and Management of Modern Bed Bugs*. John Wiley & Sons; 2018.
17. Dursun A, Fent M. First record of *Cimex lectularius* Linnaeus, 1758 (Cimicidae: Heteroptera) for Amasya. *Journal of the Heteroptera of Turkey*. 2024;6: 35-38.
18. Goddard J, Deshazo R. Bed bugs (*Cimex lectularius*) and clinical consequences of their bites. *JAMA* 2009;301: 1358-1366.
19. Lee CY, Wang C, Su NY. Perspective on biology and management of bed bugs: introduction. *Journal of Economic Entomology*. 2023;116(1): 1-4.
20. Leung AK, Lam JM, Barankin B, Leong KF, Hon KL. Bed bug infestation: An updated review. *Current Pediatric Reviews*. 2024;20(2): 137-149.
21. Palenchar DJ, Gellatly KJ, Yoon KS, Mumcuoglu KY, Shalom U, Clark JM. Quantitative sequencing for the determination of kdr-type resistance allele (V419L, L925I, I936F) frequencies in common bed bug (Hemiptera: Cimicidae) populations collected from Israel. *Journal of Medical Entomology*. 2015;52(5): 1018-1027.
22. Ruh E, Taylan Özkan A. Parazitlerden kaynaklanan salgınlar: Dünyadan ve Türkiye'den örnekler. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 2023;57(2): 317-329. <https://doi.org/10.5578/mb.20239926>.

Miyaz:

23. Balcıoğlu IC, Ecemiş T, Ayer A, Öz-

bel Y. Subungual myiasis in a woman with psychiatric disturbance. *Parasitology International*. 2008;57(4): 509-511.

24. Mumcuoglu KY. Human Lice, Bed Bugs, Sand Flies, Myiasis, and Leeches. In: *Manson's Tropical Diseases*. Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White NJ, Garcia PJ (Eds.), 24th. Edition, Elsevier, 2023. pp. 840-853.
25. Singh A, Singh Z. Incidence of myiasis among humans-a review. *Parasitology Research*. 2015;114(9): 3183-3199. doi: 10.1007/s00436-015-4620-y.
26. Taylan-Ozkan A, Babur C, Kilic S, Nalbantoglu S, Dalkilic I, Mumcuoglu KY. Radial mastoidectomy caused by *Psychoda albipennis* (Diptera: Nematocera) in Turkey. *Int J Dermatol*. 2004;43: 904-905.
27. Uzun L, Cinar F, Beder LB, Aslan T, Altıntas K. Radial mastoidectomy cavity myiasis caused by *Wohlfahrtia magnifica*. *Journal of Laryngology and Otology*. 2004;118: 54-56.
28. Zumpt F. Myiasis in Man and Animals in the Old World. *Butterworth-Heinemann*; 1965.

Sivrisinekler:

29. Alten SB, Çağlar SS, Ozer N. Malaria and its vectors in Turkey. *European Mosquito Bulletin* 2000;7: 27-33.
30. Dahmana H, Mediannikov O. Mosquito-borne diseases emergence/resurgence and how to effectively control it biologically. *Pathogens*. 2020;9(4): 310.
31. Demirci B, Bedir H, Öztürk M, Akiner MM. Status of the invasive mosquito species *Aedes aegypti* (L., 1762) and *Aedes albopictus* (Skuse, 1895) (Diptera: Culicidae) in Turkey. *Turkish Journal of Entomology*. 2021;45(2): 279-292.
32. Ergunay K, Gunay F, Erisoz Kasap O, Oter K, Gargari S, Karaoglu T, et al.. Serological, molecular and entomological surveillance demonstrates widespread circulation of West Nile virus in Turkey. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2014;8(7): e3028.
33. Fostini AC, Golpanian RS, Rosen JD, Xue RD, Yosipovitch G. Beat the bite: pathophysiology and management of itch in mosquito bites. *Itch*. 2019;4(1): 19. doi: 10.1097/

- itx.0000000000000019 30.
34. Heilesen B. Studies on mosquito bites. *Acta Allergologica*. 1949;2(3): 245-267. doi: 10.1111/j.1398-9995.1949.tb03310.x.
35. Mellanby K. Man's reaction to mosquito bites. *Nature*. 1946;158: 554. doi: 10.1038/158554c0.
36. Peng Z, Yang M, Simons FER. Immunologic mechanisms in mosquito allergy: correlation of skin reactions with specific IgE and IgG antibodies and lymphocyte proliferation response to mosquito antigens. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1996;77(3): 238-244.
37. Simons FE, Peng Z. Skeeter syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1999;104(3): 705-707. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70348-9.
38. Vander Does A, Labib A, Yosipovitch G. Update on mosquito bite reaction: Itch and hypersensitivity, pathophysiology, prevention, and treatment. *Frontiers in Immunology*. 2022;13: 1024559.
39. Zhou YH, Zhang ZW, Fu YF, Zhang GC, Yuan S. Carbon dioxide, odors, heat and visible cues affect wild mosquito landing in open spaces. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2018;12: 86. doi: 10.3389/fnbeh.2018.00086.
- Tatarcıklar/Kum sinekleri:**
40. Abdeladhim M, Kamhawi S, Valenzuela JG. What's behind a sand fly bite? The profound effect of sand fly saliva on host hemostasis, inflammation and immunity. *Infection, Genetics and Evolution*. 2014;28: 691-703.
41. Alkan C, Erisoz Kasap O, Alten B, de Lamballerie X, Charrel RN. Sandfly-borne phlebovirus isolations from Turkey: new insight into the sandfly fever Sicilian and sandfly fever Naples species. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2016;10(3): e0004519.
42. Ergünay K, Polat C, Özkul A. Vector-borne viruses in Turkey: a systematic review and bibliography. *Antiviral Research*. 2020;183: 104934.
43. Theodos CM, Titus RG. Salivary gland material from the sand fly *Lutzomyia longipalpis* has an inhibitory effect on macrophage function in vitro. *Parasite Immunology*. 1993;15(8): 481-487.
44. Touray M, Bakirci S, Ulug D, Gulsen SH, Cimen H, Yavasoglu SI, et al. Arthropod vectors of disease agents: their role in public and veterinary health in Turkey and their control measures. *Acta Tropica*. 2023;243: 106893.
45. Çarhan A, Uyar Y, Özkaya E, Ertek M, Dobler G, Dilcher M, et al. Characterization of a sandfly fever Sicilian virus isolated during a sandfly fever epidemic in Turkey. *Journal of Clinical Virology*. 2010;48(4): 264-269.
- Arılar/Yaban arıları**
46. Bilò MB, Danieli MG, Moroncini G, Martini M. Hymenoptera venom allergy and anaphylaxis. *Current Pharmaceutical Design*. 2023;29(3): 165-177.
47. Golden DB. Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(3): 439-447.
48. Pasaoglu G, Sin BA, Misirligil Z. Rush hymenoptera venom immunotherapy is efficacious and safe. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2006;16(4): 232.
49. Canitez Y. Arı alerjisi. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*. 2017;9: 109-116.
50. Kalyoncu AF, Demir AU, Özcan Ü, Özkuyumcu C, Şahin AA, Bariş YI. Bee and wasp venom allergy in Turkey. *Annals of Allergy Asthma and Immunology*. 1997;78: 408-412.
- Hamamböcekleri / Karıncalar**
51. Brenner RJ, Kramer RD. Cockroaches (Blattaria). In: *Medical and Veterinary Entomology*, Chapter 6, 2019. pp. 61-77.
52. Nasirian H. Infestation of cockroaches (Insecta: Blattaria) in the human dwelling environments: a systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica*. 2017;167: 86-98.
53. O'Rourke FJ. The medical and veterinary importance of the Formicidae. *Insectes Sociaux*. 1956;3: 107-118.
54. Blum MS. Ant venoms: chemical and pharmacological properties. *Journal of Toxicology: Toxin Reviews*. 1992;11(2): 115-164.
- Skabiyes**
55. Duran S, Yürekli A. Quality of life and satisfaction with life in patients with skin diseases. *Psychology Health and Medicine*. 2023;28(10): 2848-2859.
56. Uzun S, Durdu M, Yürekli A, Mülayim MK, Akyol M, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of scabies. *International Journal of Dermatology*. 2024;63(12): 1642-1656.
57. Yürekli A, Can İ, Oğuz M. Using ultraviolet light in diagnosing scabies: Scabies' sign via Wood's lamp. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2023;89(5): e195-e196.
58. Yürekli A, Muslu İ, Pektaş SD, Alataş ET, Aydoğdu CT, Daşgin D. Using ultraviolet dermoscopy in diagnosing scabies. *Experimental Dermatology*. 2023;32(11): 1996-1999.
59. Yürekli A. A new sign with UV dermoscope in the diagnosis of scabies: Ball sign. *Skin Research and Technology*. 2023;29(5): e13336.
60. Yürekli A. Is there a really resistance to scabies treatment with permethrin? In vitro killing activity of permethrin on *Sarcoptes scabiei* from patients with resistant scabies. *Dermatologic Therapy*. 2022;35(3): e15260.
- Demodeks**
61. Bitton E, Aumond S. *Demodex* and eye disease: a review. *Clinical and Experimental Optometry*. 2021;104(3): 285-294.
62. Yurekli A, Botsali A. The comparative in vitro killing activity of tea tree oil versus permethrin on *Demodex folliculorum* of rosacea patients. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2022;21(5): 2268-2272.
63. Yürekli A, Aytakin S. Demodikozis. *Kartal SP, editör. Dermatoloji - Güncel*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2023. pp.78-81.
- Ev tozu akarları:**
64. Akdemir C, Karaman Ü, Güler NC, Direkel Ş, Uzunoğlu E, Şentürk H, Ayhan U. Prevalence of house dust mites and prevalence of Der p 1 and Der f 1 in Ordu, Giresun, Trabzon and Rize provinces. *Prevalence*. 2023;47(3): 179-183.
65. Arlian LG, Morgan MS. A review of house dust mite allergens. *Allergy and Clinical Immunology International*, 2019;31(1): 1-12.
66. Aykut M, Erman ÖK, Doğan S. Seasonal changes of house dust mite population in Bitlis and Muş provinces of Turkey. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*. 2013;37(2): 113-117.
67. Colloff MJ. Dust mites. CSIRO Publishing, Collingwood, Australia. 2009.
68. Devi AK, Anggraeni S. Atopic dermatitis due to house dust mite: A review. *International Journal of Research Publications*, 2023;117(1): 15.
69. Gülbahar O, Mete N, Kokuludağ A, Sin AZ, Sebik F. House dust mite allergens in Turkish homes. *Allergy*. 2004; 59(2): 231-241.
70. Mumcuoğlu KY, Özkan AT. Preventive measures to avoid contact with house dust mites and their allergens. *Acarological Studies*. 2020;2(1): 1-6.
71. Platts-Mills TAE, de Weck AL. Dust mite allergens and asthma: review and future directions. *Journal of Allergy and Immunology*. 2021;45(4): 350-360.
72. Thomas WR. House dust mite allergens: biology and role in allergic diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2020;59(2): 110-130.
- Diğer akarlar**
73. Acici M, Demirtaş S, Gürlü AT, Bölükbaş CS, Şinasi UM. A diagnostic survey of chigger mites (Acari: Trombiculidae) of wild rodents and soricomorphs in Turkey. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*. 2021;27(1).
74. Akdemir C, Gülcan E, Tanritanir P. Case report: *Dermanyssus gallinae* in a patient with pruritus and skin

- lesions. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2009;33(3): 242-244.
75. Doğan S. An overview of research on the family Cheyletidae (Acariformes) in Turkey, with a checklist of the Turkish cheyletid mites. Systematic and Applied Acarology. 2022;27(6): 1132-1151.
76. Emre S, Yaglı S, Metin A, Kiliçarslan A, Pektas SD. Şeylettiella dermatiti. Turkish Archives of Dermatology and Venereology. 2011;45(4): 213.
77. Mumcuoğlu KY, Keskin A, Aykut M, Zeytun E, Taylan Ozkan A. Tıbbi Önemi Olan Akarlar. Chapter 10. In: Genel Akaroloji. Dogan S, Ozman-Sullivan SK (eds.). Nobel Akademik Kitabevi, Turkey. 2023. pp. 243-280.
- Keneler**
78. Bakırcı S, Aysul N, Bilgiç HB, Hacılarlıoğlu S, Eren H, Karageç T. Tick bites on humans in southwestern region of Turkey: species diversity. Türkiye Parazitoloji Dergisi. 2019;43(1): 30-35.
79. Bursali A, Keskin A, Tekin S. A review of the ticks (Acari: Ixodida) of Turkey: species diversity, hosts and geographical distribution. Experimental and Applied Acarology. 2012;57: 91-104.
80. Guglielmone AA, Robbins RG, Apasnaskevich DA, Petney TN, Estrada-Peña A, Horak IG. The Hard Ticks of the World. Springer, Dordrecht. 2014.
81. İnci A, Yildirim A, Duzlu O, Doganay M, Aksoy S. Tick-borne diseases in Turkey: A review based on one health perspective. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2016;10(12): e0005021.
82. Karaer Z, Guven E, Nalbantoglu S, Kar S, Orkun O, Ekdal K, Kocak A, Akcay A. Ticks on humans in Ankara, Turkey. Experimental and Applied Acarology. 2011;54: 85-91.
83. Karasartova D, Gureser AS, Gokce T, Celebi B, Yapar D, Keskin A, et al. Bacterial and protozoal pathogens found in ticks collected from humans in Corum province of Turkey. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2018;12(4): e0006395.
84. Kar S, Yilmazer N, Akyildiz G, Gargili A. The human infesting ticks in the city of Istanbul and its vicinity with reference to a new species for Turkey. Systematic and Applied Acarology. 2017;22(12): 2245-2255.
85. Keskin A, Keskin A, Bursali A, Tekin S. Ticks (Acari: Ixodida) parasitizing humans in Corum and Yozgat provinces, Turkey. Experimental and Applied Acarology. 2015;67: 607-616.
86. Touray M, Bakirci S, Ulug D, Gulsen SH, Cimen H, Yavasoglu SI, et al. Arthropod vectors of disease agents: their role in public and veterinary health in Türkiye and their control measures. Acta Tropica. 2023;243:106893.

İMMÜNOLOJİYE GİRİŞ VE ANTİJENLER

Begüm NALÇA ERDİN¹

GİRİŞ

İnsanlar yaşamları boyunca birçok enfeksiyon etkeni ile karşılaşır ve vücudumuz normal çalışan bir immün sistem sayesinde başarılı bir şekilde bu etkenlerle başa çıkabilmektedir. Bazı durumlarda ise immün sistemin fonksiyonları bozulmakta, enfeksiyon etkenlerine gereken cevap verilememekte ya da bazen organizmanın kendi dokularına karşı immün cevap oluşmaktadır. İmmünoloji oldukça karmaşık yapılar ve mekanizmalarla işleyen bu olağanüstü sistemin hem normal çalışma davranışlarını hem de patolojik durumlardaki anormal fonksiyonlarını daha iyi anlamamıza yardımcı olur. Antijenler de bu sistemin aktif ve olmasında kilit rol oynarlar.

İMMÜNOLOJİYE GİRİŞ

İmmünoloji, organizmanın bağışıklık sistemleri ile ilgilenen bilim dalıdır. Fransızca “immunologie” kelimesinden türeyerek Türkçe’ye yerleşmiştir (1). **İmmünoloji**, vücudumuzdaki bağışıklık olayları ve vücudumuzun çeşitli yabancı maddelere karşı savunma mekanizmalarını; bunun yanı sıra bağışıklık sisteminin yapısını, normal ve normal dışı fonksiyonlarını da inceler.

Vücudumuz kendisine yabancı olan maddeleri, yani antijenleri, tanıyabilme ve organizmayı kendisine zarar verebilecek olan bu antijenlerden koruyabil-

mek için çeşitli mekanizmalarla cevap oluştururken, aynı zamanda kendi dokularına karşı toleranslı kalma özelliğine sahiptir (2). Oluşan bu cevaba ‘**immün yanıt**’, sonuçta vücudun bu antijenlerden korunmasının sağlanması durumuna da ‘**immünite**’ veya ‘**bağışıklık**’ denir. İmmün sistemin kendi dokularına zarar vermeme durumuna da ‘**immüntolerans**’ denir. İmmün yanıtın oluşturulmasında çok sayıda molekül, hücre, organ, doku ve sistem görev yapmaktadır ve bunların hepsine birden ‘**immün sistem**’ veya ‘**bağışıklık sistemi**’ adı verilir.

İnsanlar yaşamları boyunca birçok enfeksiyon etkeni ile karşılaşma riskine sahiptirler. İmmün sistemin en önemli işlevi bu enfeksiyonları engellemek ve gelişen enfeksiyonları ortadan kaldırmaktadır (3). İmmün sistemi doğuştan ya da sonradan bozulmuş hastalarda gördüğümüz ciddi, uzun süren ve ölüme kadar götürebilen enfeksiyonlar immün sistemin vücudumuz için yaşamsal olan fonksiyonlarını anlamamız açısından oldukça önemlidir. İmmün sistem aynı zamanda bazı tümörlerin büyümesinin engellenmesinde, vücudu hasarlı bölgelerdeki ölü dokulardan arındırarak, doku onarımını başlatmada da görev almaktadır (4).

Tüm bu yaşamsal fonksiyonlarına ve immüntolerans özelliğine rağmen bazı durumlarda immün

¹ Uzm.Dr., Kocaeli Darıca Farabi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, begumnalca@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9782-5671

KAYNAKLAR

1. <https://sozluk.gov.tr/> (Erişim tarihi:14.08.2024)
2. Trier N.H, Houen G. Antibody Cross-Reactivity in Auto-Immune Diseases. *Int.J.Mol.Sci*; 2023; 24, 13609. doi: 10.3390/ijms241713609
3. Murphy K, Weaver C, Berg L.J. *Jane-way's Immunobiology*, 10th ed.; W. W. Norton & Company: New York, NY, USA, 2022.
4. Chi H, Pepper M, Thomas PG. Principles and therapeutic applications of adaptive immunity. *Cell*; 2024; 187(9):2052-2078. doi: 10.1016/j.cell.2024.03.037
5. Rosenblum M.D, Remedios K.A, Abbas A.K. Mechanisms of human auto-immunity. *J. Clin. Investig*; 2015; 125: 2228–2233. doi: 10.1172/JCI7808
6. Abbas AK, Lichtman AH. *Basic Immunology*, Third Edition. Harvey RA (eds). Lippincott Williams&Wilkins, a Wolters Kluwer business. Anđ Ö (çeviri editörü) Lippincott'un Şekillerle Açıklamalı Derleme Ders Kitapları: Mikrobiyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti., 2017, İstanbul
7. Chi H, Pepper M, Thomas PG. Principles and therapeutic applications of adaptive immunity. *Cell*; 2024; 187(9): 2052-2078. doi: 10.1016/j.cell.2024.03.037.
8. Lu L.L, Suscovich T.J, Fortune S.M, et al. Beyond binding: antibody effector functions in infectious diseases. *Nat. Rev. Immunol*; 2018; 18: 46–6. doi: 10.1038
9. Farber D.L, Netea M.G, Radbruch A, et al. Immunological memory: lessons from the past and a look to the future. *Nat. Rev. Immunol.*; 2016; 16: 124–128. doi: 10.1038/nri.2016.13
10. Tuffs SW, Dufresne K, Rishi A, et al. Novel insights into the immune response to bacterial T cell superantigens. *Nat Rev Immunol.*; 2024; 24(6): 417-434. doi: 10.1038/s41577-023-00979-2
11. Blackman MA. From Superantigens to "Real" Viral Antigens. *Viral Immunol.* 2020; 33(3): 211-214. doi: 10.1089/vim.2019.0172
12. Özbek M, Hitit M, Ergün E, et al. Toll Benzeri Reseptörler. *MAKÜ Sag.Bil. Enst.Derg.*;2017;5(2):180-92. doi: 10.24998/maeusabed.335529
13. <https://www.microbiologybook.org/Turkish-immunol/immunolchapter-3turk.htm> (Erişim tarihi:14.08.2024)

DOĞAL BAĞIŞIKLIK, ENFLAMASYON, FAGOSİTOZ, KOMPLEMAN SİSTEMİ

Fulya BAYINDIR BİLMAN¹

GİRİŞ

Bağışıklık sistemi doğal (non-spesifik) bağışıklık sistemi ve kazanılmış/adaptif (spesifik) bağışıklık sistemi şeklinde iki ana alt bölümden oluşmaktadır.

Doğal immun sistem saldırıya geçen mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattıdır. Bu yanıtı oluştururken hem hücresel hem de humoral komponentler devreye girer (Abbas AK, 2016). Temelde enfeksiyonlara karşı bariyer görevi yapacak anatomik özelliklere (bütünlüğü bozulmamış deri epitel hücreleri, respiratuar, gastrointestinal ve genitoüriner sistem mukozaları ve salgıları) de sahiptir. Kazanılmış immun sistem ise ikinci savunma hattı olarak görev yapar ve gelen ilk sinyallere derhal cevap oluşturan doğal immun sisteme sıkı bir etkileşimle bağlıdır (Tablo 1).

DOĞAL BAĞIŞIKLIK

Doğuştan gelen bağışıklık, konak savunmasının ön hattı olarak hizmet eder ve normal konak florasını tolere ederken enfeksiyonun önlenmesinde önemli bir rol oynar. Aynı zamanda kendinden olan ve olmayanı (self/non-self) ayırtedebilme özelliği sayesinde malign dönüşüme uğramış hücreleri de elimine etmekte görev yapar. Doğal bağışıklıktaki kusurlar invaziv, yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarla ilişkilidir. Doğal immun sistemin uygunsuz aktivasyonu da otoinflamatuar durumlara (Romatoid artrit, ailesel Akdeniz ateşi gibi) yol açabilir. Doğal immun sistem, süreç

ilerlerken kazanılmış bağışıklık tepkilerinin gelişimini yönlendirir. Bu nedenle düzgün çalışması sağlık için kritik öneme sahiptir.

Doğal immun yanıt deri ve mukozaların epitelyal bariyeri ile başlar. Epitelyal yüzeyler aşılması zor bir fiziksel bariyer oluşturur (Tablo 2). Deri epitel hücrelerinin deskuamasyonu sayesinde de yüzeylere yapışan bakterilerden deri temizlenmiş olur. Solunum sistemindeki silier hareketler, intestinal peristaltizm ve buralardaki mukusun partikülleri yakalayıcı etkisi hava yollarının ve gastrointestinal sistemin mikroorganizmaları uzaklaştırma yollarıdır. Gözyaşı ve tükürük salgısının yıkayıcı eylemi oküler ve oral enfeksiyonları önlemeye yardımcı olmaktadır. Ter içeriğindeki yağ asitleri ve düşük molekül ağırlıklı antimikrobiyal polipeptidler bakteri hücre duvarında iyon geçişi sağlayan kanallar oluşturabilmektedir. Gastrik sekresyon ve terin düşük pH'ı da bakteriyel çoğalmayı engellemektedir. Sekresyonlarda bulunan lizozim ve fosfolipazlar da bakteri hücre duvarını yıkabilir ve membran stabilitesini bozabilirler. Bu bariyerler çeşitli durumlarda (doku bütünlüğünde bozulma, yanık, kimyasal maruziyeti vs) aşılabildiğinde dokulara ve dolaşıma geçmeye hazırlanan mikroorganizmalar, fagositoz yapma kabiliyetinde olan hücreler tarafından yakalanır (Akira S, 2006). Dendritik hücreler, mast hücreleri, natural killer hücreler,

¹ Doç.Dr., İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, f_bilman@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7962-6134

Tablo 4: Kompleman eksikliği ile ilişkili hastalıklar (devamı)

Eksik komponent	Sonuç	Klinik İlişki
C3	Opsonizasyon yokluğu C5a ve MAK oluşmaması	Tekrarlayan çocukluk çağı enfeksiyonları, <i>N.meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> , diğer kapsüllü bakteriler, otoimmün hastalıklar
Faktör H, Faktör I, NeF	Sıvı faz C3 konvertazın regülasyon yokluğu, ağır kazanılmış C3 yetmezliği	Enfeksiyon, membranoproliferatif glomerulonefrit
C5, C6, C7,C8, C9	MAK oluşmaması	Tekrarlayan, yaygın <i>Neisseria</i> spp enfeksiyonları
Serum karboksipeptidaz N	C3a, C5a, bradikinin kontrolünde yetersizlik	Tekrarlayan anjioödem
C1 INH	C1 ve bradikinin regülasyonunun kaybı	Tekrarlayan anjioödem
Heterozigot Faktör H, Faktör I, CD46	Membran faz C3 konvertazın regülasyon yokluğu	Atipik hemolitik üremik sendrom, yaşla ilgili maküler dejenerasyon
DAF, CD59	Otolog hücrelerde kompleman aktivasyonunun regülasyonunda yetersizlik	Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri
Kompleman reseptör 3 CR3 veya CD11b/CD18	İnaktif iC3b'yi bağlamada yetersizlik	LAD sendrom <i>Pseudomonas</i> spp ve <i>S.aureus</i> enfeksiyonları

KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System, fifth ed. Elsevier Inc. 2016, Canada.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006; 24;124(4):783-801. doi: 10.1016/j.cell.2006.02.015.
- Puhr S, Lee J, Zvezdova E, Zhou YJ, Liu K. Dendritic cell development-History, advances, and open questions. *Seminars in Immunology* 2015; 27,6: 388-396. doi.org/10.1016/j.smim.2016.03.012
- Leulier F, Lemaitre B. Toll-like receptors-taking an evolutionary approach. *Nature reviews Genetics*. 2008; 9(3):165-78. doi: 10.1038/nrg2303.
- Köllisch G, Kalali BN, Voelcker V, et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. *Immunology* 2005; 114(4):531- 41. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02122.x.
- Jenkins SJ, Allen JE. The expanding world of tissue-resident macrophages. *Eur J Immunol*. 2021; 51:1882-1896. doi: 10.1002/eji.202048881.
- Yapıcı Eser H. Stres, İmmünoloji ve İnflamasyon. Şar V, editör. Stres ve Bedensel Hastalıklar: Günümüzde Psikosomatik Tıp. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.22-6.
- Kesikli SA, Güç D. Steril İnflamasyon ve İnflamasyon. *ANKEM Derg* 2011;25(Ek 2):102-109.
- Kemper C, Pangburn MK, Fishelson Z. Complement nomenclature 2014. *Mol Immunol* 2014;61(2):56-58. doi: 10.1016/j.molimm.2014.07.004.
- Schröder-Braunstein J, Kirschfink M. Complement deficiencies and dysregulation: Pathophysiological consequences, modern analysis, and clinical management. *Mol Immunol* 2019; 114:299- 311. doi: 10.1016/j.molimm.2019.08.002.
- Coss SL, Zhou D, Chua GT, et al. The complement system and human autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2022;102979. doi: 10.1016/j.jaut.2022.102979.
- Saito H, Ando S, Morishita N, et al. A Combined Lymphokine-activated Killer (LAK) Cell Immunotherapy and Adenovirus-p53 Gene Therapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Research* 2014; 34(7): 3365-3370.
- Mayilyan KR. Complement genetics, deficiencies, and disease associations. *Protein Cell* 2012; 3(7): 487-496. doi: 10.1007/s13238-012-2924-6.

BÖLÜM 70

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ORGANLARI, HÜCRE VE MEDİYATÖRLERİ

Metin Yusuf GELMEZ¹

GİRİŞ

İmmün sistem kendinden olmayan tüm çevresel, enfeksiyöz, patojen vb. ajanlara karşı organizmayı koruyan bir savunma mekanizmasıdır. İmmün sistem hücreleri patojenlerin protein, lipid, karbonhidrat, polisakkarid gibi yapılarını, vücudun mutasyona uğrayarak farklılaşan moleküllerini, tümör hücrelerini, enfeksiyöz olmayan bazı küçük kimyasalları ve hatta bazı durumlarda vücudun öz antijenlerini tanıyarak yanıt oluşturur (1).

İmmün sistem, yaklaşık 500 milyon yıl önce evrimleştiği düşünülen ve filogenetik olarak daha eski olan doğal immün sistem ile yaklaşık 360 milyon yıl önce evrimleştiği düşünülen ve omurgalılarda bulunan edinsel immün sistemden oluşur. Doğal immün sistem, mikroorganizmaların vücuda girişini engelleyen epitel bariyer, bu bariyeri aşan mikroorganizmaları tanıyıp hızla yanıt oluşturan fagositler, doğal lenfoid hücreler ile kompleman, interferon gibi çeşitli çözünür moleküllerden oluşur. Mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattı özgül olmayan yanıtlarla gerçekleştirilir. Öte yandan mikroorganizmaya karşı daha geç ama daha güçlü, özgül ve kalıcı yanıt oluşturan edinsel immün sistem T ve B lenfositler ile antikorlardan oluşur. Farklı görevleri üstlenen bu iki sistem birbiriyle oldukça koordineli bir şekilde çalışır (2).

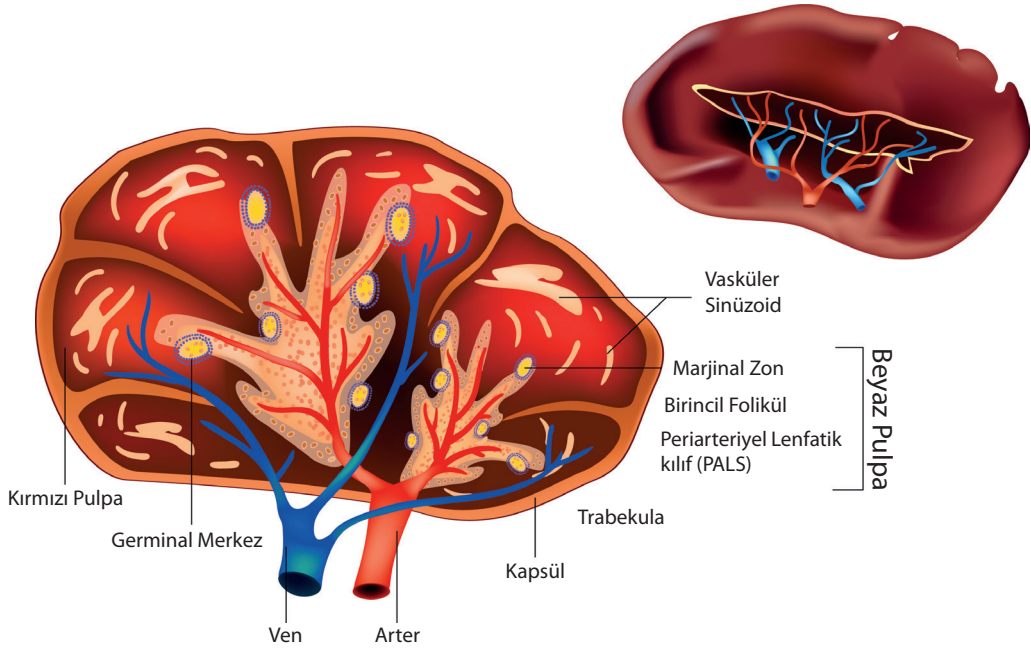
Bu bölümde sırasıyla doğal ve edinsel immün sistem hücreleri ile immün sistem dokuları ele alınarak özellikleri, fonksiyonları ve rolleri hakkında bilgi verilecektir.

İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ

Yunanca kan anlamına gelen “haima” ve yapmak anlamına gelen “poiein” kelimelerinden türeyen hematopoez kan yapımı anlamına gelmektedir. Sağlıklı bir erişkinde her gün yaklaşık 5×10^{11} hücre üretilmektedir. Diğer kan hücreleri gibi immün sistem hücreleri de embriyogenezin ilk ayı içinde yolk sac kesesinde üretilmeye başlar, ilerleyen süreçte fetal karaciğer immün sistem hücrelerinin üretildiği merkez haline alır. Fetal dönemin 7. ayından itibaren kemik iliği immün sistem hücrelerinin üretildiği esas odaktır ve doğumdan sonra da bu görevi üstlenmeye devam eder (1,3).

İmmün sistem hücrelerini büyüklük, çekirdek yapısı, sitoplazmik granüllerin boyanma özelliği gibi çeşitli morfolojik farklılıklarını kullanılarak ayırt etmek ve değerlendirmek için kullanılan temel yöntemlerden biri periferik yayma preparat hazırlama/boyama tekniğidir. Mikroskop altında incelendiğinde yuvarlak ve sitoplazmanın büyük kısmını kaplayan çekirdeğe sahip lenfositler ile böbrek ya da fasulye

¹ Doç. Dr. İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji AD., yusufmetin@istanbul.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-5279-0855



ŞEKİL 10: Dalağın Morfolojisi.

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Seattle: Elsevier; 2022.
2. Alkan ŞŞ. Bağışıklığı anlamak. İstanbul: İstanbul Nobel Tıp Kitabevi; 2018.
3. Ahmad H, Jahn N, Jaiswal S. Clonal Hematopoiesis and Its Impact on Human Health. *Annu Rev Med.* 2023;27(74):249-260. doi: 10.1146/annurev-med-042921-112347.
4. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt I. İmmunoloji. Ankara: Palme Yayıncılık; 2008.
5. Liew PX, Kubers P. The Neutrophil's Role During Health and Disease. *Physiological Reviews.* 2019; 1;99(2):1223-1248. doi: 10.1152/physrev.00012.2018.
6. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular Mechanisms, Role in Physiology and Pathology. *Biochemistry (Mosc).* 2020;85(10):1178-1190. doi: 10.1134/S0006297920100065.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Temel immünoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2022.
8. Miyake K, Karasuyama H. Emerging roles of basophils in allergic inflammation. *Allergy International.* 2017;66(3):382-391. doi: 10.1016/j.alit.2017.04.007.
9. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaili SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *The Journal of Cellular Physiology.* 2018; 233(9):6425-6440. doi: 10.1002/jcp.26429.
10. Kucuksezer UC, Aktas-Cetin E, Esen F, Tahrali İ, Akdeniz N, Gelmez MY, et al. The role of natural killer cells in autoimmune diseases. *Frontiers Immunology.* 2021;25(12):622306. doi: 10.3389/fimmu.2021.622306.
11. Gelmez MY, Pur-Ozyigit L, Deniz G. How the Innate Lymphoid Cells Improved Our Understanding of the Mechanisms of Allergic Diseases and Influenced the Standpoint? *Asthma Allergy Immunology.* 2024; 22(1): 10-23 doi: 10.21911/aai.313.
12. Akoğlu T, Ar MC, Patroğlu T. İmmünoloji. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2017.
13. Ahmad H, Jahn N, Jaiswal S. Clonal Hematopoiesis and Its Impact on Human Health. *Annu Rev Med.* 2023;27(74):249-260. doi: 10.1146/annurev-med-042921-112347.
14. Wang Y, Liu J, Burrows PD, Wang JY. B Cell Development and Maturation. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2020;1254:1-22. doi: 10.1007/978-981-15-3532-1.
15. Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Therapy.* 2023; 19;8(1):235. doi: 10.1038/s41392-023-01471.
16. Ransmayr B, Köstel Bal S, Thian M, Svaton M, van de Wetering C, Hafemeister C, et al. LTβR deficiency causes lymph node aplasia and impaired B cell differentiation. *Science Immunology.* 2024; 22;9:eadq8796. doi: 10.1126/sciimmunol.adq8796.
17. Lowe JS, Anderson PG. Stevens & Lowe's Human Histology (Fourth Edition). Elsevier; 2015.

ANTİJEN SUNUMU VE DOKU UYGUNLUK ANTİJENLERİ

Mehmet Hakan TAŞKIN¹

GİRİŞ

Antijenler, immün sistemin yabancı maddeleri tanıyıp yanıt oluşturmalarını sağlayan, vücudu savunmaya yönlendiren moleküllerdir. T-lenfosit bağımlı antijenler, genellikle protein yapısındadır ve immün yanıt oluşturabilmek için yardımcı T lenfositlerine sunulmalıdır. Bu antijenler, yardımcı T lenfosit uyarımı olmadan yanıt veremezler. T-lenfosit bağımlı antijenler, antijen sunucu hücreler tarafından işlenip T hücrelerine sunulduktan sonra, yardımcı T lenfositleri B hücrelerini aktive ederek antikor üretimini başlatır. T-lenfosit bağımsız antijenler ise polisakkarit ve lipit gibi moleküllerdir. Bunlar, işlenmeden immün yanıtı uyandırabilir ve yardımcı T-lenfosit uyarımına ihtiyaç duymazlar. Süperantijenler ise protein yapısında olup, işlenmeden doğrudan T lenfositlerini uyarır.

Antijenler ve ilgili peptitler, MHC molekülleri tarafından bağlanarak CD4+ ve CD8+ T hücrelerine sunulur. MHC, bu peptitleri sergileyerek bağışıklık sisteminin antijenleri tanımalarını sağlar ve yalnızca peptitleri bağlayıp sunabilir. MHC sınıf I molekülleri tüm çekirdekli hücrelerde bulunur. MHC sınıf II molekülleri ise sadece antijen sunma işlevine sahip bağışıklık sistemi hücrelerinde eksprese edilir. Temelde, MHC sınıf I molekülleri, peptitleri CD8+ T hücrelerine sunarak bu hücrelerin aktivasyonunu sağlar. MHC sınıf II molekülleri ise peptitleri CD4+ T hücrelerine sunar ve bu hücrelerin etkinleşmesini tetikler. Bu sü-

reç, T hücrelerinin efektör hücrelere dönüşüp dönüşmeyeceğini belirleyen önemli bir adımdır (1-6).

ANTİJEN SUNAN HÜCRELERİN (ASH) İŞLEVLERİ

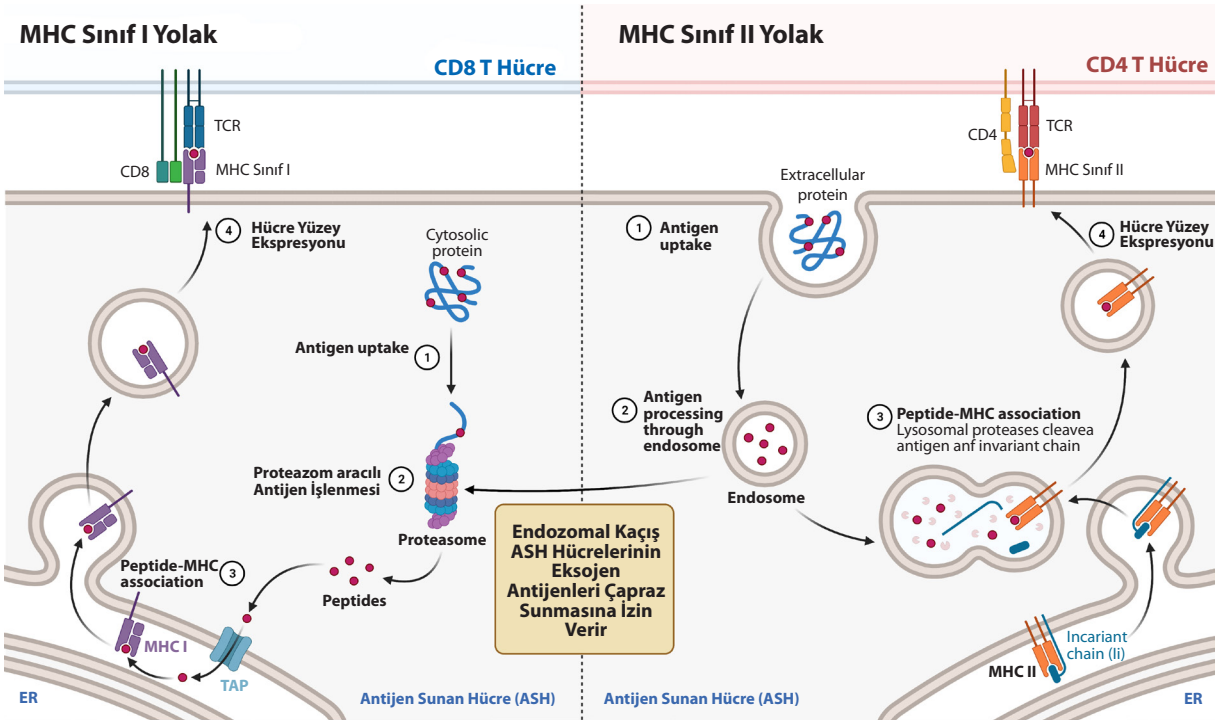
T lenfositlerine antijenleri sunan hücreler, antijen sunucu hücrelerdir. Bu hücreler, naif T hücrelerini ya da daha önce farklılaşmış efektör T hücrelerini aktive ederek, immün yanıtın başlatılmasında ve antijen sunumunda önemli bir rol oynar.

Profesyonel antijen sunucu hücreler:

Sınıf II MHC molekülleri eksprese edip, CD4+ T lenfositlerini aktive eden dentritik hücreler (DH'ler), makrofajlar ve B lenfositler bu grupta yer alırlar (Şekil 1).

- **Dentritik hücreler:** Naif ASH'lerdir. Dentritik hücrelerin fagositik aktiviteleri yok veya çok düşüktür. MHC Class I ve Class II molekülü eksprese ederler. Antijen sunucu hücreler arasında, T hücrelerini aktive etmede ve T hücre yanıtlarını başlatmada en etkili olan hücreler DH'lerdir.
- **Makrofajlar:** Fagositer hücrelerdir ve bu özellikleri ile doğal/nonspesifik bağışıklığın önemli unsurlarından sayılırlar. Ancak makrofajların fonksiyonlarından biri de antijenleri işlemek ve sunmaktır.

¹ Doç.Dr., Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., mhtaskin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1374-7766



ŞEKİL 8: MHC Sınıfı II ile antijen sunumu (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:APC_Cross-Presentation.png)

KAYNAKLAR

1. La Gruta N.L, Gras S, Daley S.R, et al. Understanding the drivers of MHC restriction of T cell receptors. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:467-478.
2. Anderson D.A, Murphy K.M, Briseno C.G. Development, diversity, and function of dendritic cells in mouse and human. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10:a028613.
3. Eisenbarth S.C. Dendritic cell subsets in T cell programming: location dictates function. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:89-103.
4. Vargas, P, et al., 2016. Innate control of actin nucleation determines two distinct migration behaviours in dendritic cells. *Nat. Cell Biol.* 18 (1), 43-53.
5. Braud V.M., Allan D.S.J., and McMichael A.J. (1999) Functions of nonclassical MHC and non-MHC-encoded class I molecules. *Current Opinion in Immunology* 11, 100-108.
6. Neeffes J.I., Jongma M.L., Paul P, and Bakke O. (2011) Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nature Reviews Immunology* 11, 823-836.
7. West, M.A., et al., 2004. Enhanced dendritic cell antigen capture via toll-like receptor-induced actin re-modeling. *Science* 305 (5687), 1153-1157.
8. Ben A Hulette 1, Cindy A Ryan, G Frank Gerberick. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2002 Aug 1;182(3):226-33. doi: 10.1006/taap.2002.9447. Elucidating changes in surface marker expression of dendritic cells following chemical allergen treatment.
9. Chunyu Tong, Yimin Liang, Xianle Han, Zhelin Zhang, Xiaohui Zheng, Sen Wang, and Bocui Song*. *Research Progress of Dendritic Cell Surface Receptors and Targeting. Biomedicines.* 2023 Jun; 11(6): 1673. Published online 2023 Jun 9. doi: 10.3390/biomedicines11061673
10. Teixeira A, Russo E, Halin C. Taking the lymphatic route: dendritic cell migration to draining lymph nodes. *Semin Immunopathol.* 2014;36:261-274.
11. Worbs T, Hammerschmidt S.I, Förster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:30-48.
12. William R Heath, Yu Kato, Thiago M Steiner, Irina Caminschi. Antigen presentation by dendritic cells for B cell activation. *Curr Opin Immunol.* 2019 Jun;58:44-52. doi: 10.1016/j.coi.2019.04.003. Epub 2019 May 6.
13. Claudia V. Jakubzick, Gwendalyn J. Randolph & Peter M. Henson. Mono-cyte differentiation and antigen-presenting functions. *Nature Reviews Immunology* volume 17, pages 349-362 (2017).
14. Blum J.S, Wearsch P.A, Cresswell P. Pathways of antigen processing. *Ann Rev Immunol.* 2013;31:443-473.
15. Babbitt B.P, Allen P.M, Matsueda G, et al. Binding of immunogenic peptides to Ia histocompatibility molecules. *Nature.* 1985;317:359-361 (The first demonstration of the direct binding of antigenic peptides to MHC molecules.) La Gruta N.L, Gras S, Daley S.R, et al.
16. Rene C, Lozano C, Eliaou J.F. Expression of classical HLA class I molecules: regulation and clinical impacts—Julia Bodmer Award Review 2015. *HLA.* 2016;87:338-349.
17. Roche P.A, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:203-216.
18. Petersdorf E.W, O’Hugin C. The MHC in the era of next-generation sequencing: implications for bridging structure with function. *Hum Immunol.* 2019;80:67-78.
19. Rossjohn J, Gras S, Miles J.J, et al. T cell antigen receptor recognition of antigen-presenting molecules. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:169-200.
20. Maupin-Furlow, J., 2012. Proteasomes

- and protein conjugation across domains of life. *Nat. Rev. Microbiol.* 10 (2), 100–111.
21. Akira, S., Uematsu, S., Takeuchi, O., 2006. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124 (4), 783–801.
 22. Adams, E.J., Luoma, A.M., 2013. The adaptable major histocompatibility complex (MHC) fold: structure and function of nonclassical and MHC class I-like molecules. *Annu. Rev. Immunol.* 31 (1), 529–561.
 23. Blander, J.M., 2016. The comings and goings of MHC class I molecules herald a new dawn in cross-presentation. *Immunol. Rev.* 272 (1), 65–79.
 24. Choi, N.M., Majumder, P., Boss, J.M., 2011. Regulation of major histocompatibility complex class II genes. *Curr. Opin. Immunol.* 23 (1), 81–87.
 25. Pauwels, A.-M., et al., 2017. Patterns, receptors, and signals: regulation of phagosome maturation. *Trends Immunol.* 38 (6), 407–422.
 26. Jurewicz, M.M., Stern, L.J., 2019. Class II MHC antigen processing in immune tolerance and inflammation. *Immunogenetics* 71 (3), 171–187.
 27. Mantegazza, A.R., et al., 2013. Presentation of phagocytosed antigens by MHC class I and II. *Traffic* 14 (2), 135–152.
 28. Paul, P., et al., 2011. A genome-wide multidimensional RNAi screen reveals pathways controlling MHC class II antigen presentation. *Cell* 145 (2), 268–283.

ÖZGÜL (EDİNSEL) BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ: TANIMA, EFEKTÖR MEKANİZMALAR, DÜZENLENME VE AKTİVASYON

Ayşe ARSLAN¹

GİRİŞ

Doğal bağışıklık sisteminin elemanları olan nötrofiller, monosit/makrofajlar, dendritik hücreler (DH) ve doğal öldürücü hücreler (natural killer/NK) birçok mikroorganizmaya karşı ilk savunma hattını sağlarlar. Doğal bağışıklık, bir enfeksiyon etkenini veya yabancı bir molekülü daha önce hiç karşılaşmamış olsa bile hemen tanır, dakikalar ya da saatler içinde ilk tepkiyi verir. Doğal bağışık yanıt; etkene özgü değildir, hafızası yoktur ve enfeksiyöz mikroorganizmaları ortadan kaldırmada yeterli değildir. Özgül (edin sel-kazanılmış) bağışıklık sisteminin hücreleri (T ve B lenfositler) ise, patojenlere karşı hedefe yönelik, etkili, uzun süreli bir yanıt geliştirmesini sağlarlar. Ayrıca aynı patojenle yeniden karşılaşma durumunda daha hızlı ve güçlü bir koruma sunar (Şekil 1).

Özgül bağışıklığın temel hücreleri T ve B lenfositlerdir. Makrofajlar ve DH'ler hem doğal bağışıklıkta hem de özgül bağışıklıkta köprü rolü oynarlar. B lenfositler ve onların ürünleri olan antikorlar hücre dışı (ekstraselüler) patojenleri ortadan kaldırırken, T-lenfositler majör histokompatibilite kompleksi (MHC) glikoproteinleri aracılığıyla hücre yüzeyine taşınmış halde sunulan antijenleri hedef alarak hücre içi (int-raselüler) patojenleri yok eder.

Özgül bağışıklığın özellikleri şu şekilde sıralanabilir;

- **Özgüllük:** Her bir antijene farklı cevap oluşturabilir.
- **Çeşitlilik:** İmmün sistemin çeşitli antijenlerine cevap verebilme.
- **Bellek:** Aynı antijen ile tekrar karşılaşmada daha hızlı ve güçlü yanıt.
- **Klonal genişleme:** Antijen ile karşılaşma sonucu, antijene uygun reseptörleri taşıyan klonların aktive olup çoğalması.
- **Özelleşme:** Farklı antijenlere en uygun bağışık yanıt.
- **Kasılma ve yaşam dengesi:** Yeni karşılaştığı antijenlere cevap.
- **Öz antijenleri tanıma:** Konak yabancı antijen ayırımı.

Edinsel bağışıklıkta, spesifik antijenler; antikorlar ve T hücresi reseptörleri (T cell receptor-TCR) tarafından tanınır. Antikorlar; patojenlerin dışındaki antijenleri veya toksinler gibi çözünebilir materyaller olarak tanırken, TCR, konak hücrelerinin yüzeyindeki MHC moleküllerine bağlı peptitleri tanır. Özgül bağışık yanıtın hücresel ve humoral (salgısal) olmak üzere iki mekanizması vardır.

¹ Uzm.Dr., İzmir Şehir Hastanesi, aysedemirarslan35@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-4934-4889

Humoral İmmün Yanıtın Düzenlenmesi

B hücreleri, işlevlerini yerine getirdikten sonra giderek kaybolur ve humoral immün yanıt fizyolojik olarak azalır. Biyokimyasal reaksiyonlardaki gibi antikorların da kendileri üzerinde negatif geri bildirim (negative feedback) etkisi vardır. Antikor aracılı bas-kılama iki mekanizma ile gerçekleşir. Birincisi, dolaşımındaki antikorlar ile antijene yanıt oluşturan B hücreleri antijene bağlanmak için birbirleri ile **rekabet eder** ve bu rekabet sonucunda B hücrelerinin klonal

genişlemesi engellenmiş olur. Diğer mekanizmada ise, oluşan antijen-antikor kompleksleri B hücrelerindeki Fc (**Fc γ RIIB**) reseptörleri tarafından tanınarak bağlanır. **Fc γ RIIB** reseptörü antijen-antikor kompleksine bağlandığında BCR kompleks tarafından indüklenen sinyalleri durdurarak inhibe edici sinyaller iletir ve böylece B hücre yanıtlarını sonlandırır. Bu mekanizma ile, yeterli miktarda IgG antikorunu üretildiğinde humoral immün yanıt sonlandırılır (1-15).

KAYNAKLAR

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. (2023). Basic Immunology, Functions and Disorders of the Immune System (Seventh Edit). Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2021). Cellular and Molecular Immunology (Tenth Edit). Philadelphia: Elsevier Health Sciences.
3. Punt J, Stranford S, Jones P, Owen J. (2023). Kuby Immunology (Eighth Edit). New York: Macmillan Learning.
4. Burmester GR, Pezzutto A, Ulrichs T, Aicher A. (2003). Color atlas of immunology. Vol. 18. New York: Thieme.
5. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. (2017). Roitt's Essential Immunology (13th Edit). London: Wiley Blackwell.
6. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. (2001). Immunobiology: the immune system in health and disease (Vol. 2). New York: Garland Pub.
7. Mackay IR, Rosen, FS, Delves PJ, Roitt IM. (2000). The immune system. N Engl J Med, 343(1), 37-49.
8. Lam N, Lee Y, Farber DL. (2024). A guide to adaptive immune memory. Nature Reviews Immunology, 1-20.
9. Cancro MP, Tomayko MM. (2021). Memory B cells and plasma cells: The differentiative continuum of humoral immunity. Immunological reviews, 303(1), 72-82.
10. Muroyama Y, Wherry EJ. (2021). Memory T-cell heterogeneity and terminology. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 13(10), a037929.
11. Schijns V, Majhen D, Van Der Ley P, Thakur A, Summerfield A, Berisio R, et al. (2021). Rational vaccine design in times of emerging diseases: The critical choices of immunological correlates of protection, vaccine antigen and immunomodulation. Pharmaceutics, 13(4), 501.
12. Stavnezer J, Schrader CE. (2014). IgH chain class switch recombination: mechanism and regulation. The Journal of Immunology, 193(11), 5370-5378.
13. Bonilla FA, Oettgen HC. (2010). Adaptive immunity. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 125(2), S33-S40.
14. Tokoyoda K, Hauser AE, Nakayama T, Radbruch A. (2010). Organization of immunological memory by bone marrow stroma. Nature Reviews Immunology, 10(3), 193-200.
15. Gutzeit C, Chen K, Cerutti A. (2018). The enigmatic function of IgD: some answers at last. European journal of immunology, 48(7), 1101-1113.

AŞILAR VE SERUMLAR AKTİF VE PASİF BAĞIŞIKLIK

Tuğba SARI¹

GİRİŞ

Bağışıklama, bireylerin bulaşıcı hastalıklara karşı bağışıklık kazanmasını sağlayan süreçtir. Virüs, bakteri ve parazit gibi hastalandırıcı özelliği olan patojenlerin, hastalık yapma özellikleri ya da varsa salgıladığı toksinlerin etkileri ortadan kaldırılarak geliştirilen biyolojik ürünlere aşı denir. Aşılar koruyucu sağlık müdahalesi olarak sağlam ve risk altındaki kişilere yapılır ve kişileri hastalıklardan ve hastalıkların neden olduğu sekel ve komplikasyonlardan korur. Böylece hastalandırma özelliği olan patojen ve toksinleri vücut daha önceden tanıyarak onlara karşı bir savunma geliştirir. Bu sayede patojen ya da toksiniyle karşılaştığında bağışıklık sistemi harekete geçer ve kişi ya hastalığa yakalanmaz ya da hastalansa bile hastalığa bağlı komplikasyon ve mortal sonuçların gelişmesinin önüne geçilmiş olunur. Elde edilen bu bağışıklık genellikle ömür boyu vücutta kalır ve hastalık etkeni ile karşılaşınca yeniden harekete geçer (1).

Bağışıklama, aşıyla önlenebilir hastalıkların ve ölümlerin önlenmesi açısından en başarılı halk sağlığı müdahalesidir. Örneğin, aşilar sayesinde tüm Dünyadan çiçek hastalığının eradike edilmesi bu başarılarından en önemlileridir. Aşılanarak bağışık hale gelmiş bireylerin oluşturduğu toplumlarda belirli bir toplum bağışıklığına ulaşıldığında, yaş, gebelik, komorbid hastalıklar ya da aşı alerjisi nedeniyle aşılanamayan gruplar da dahil olmak üzere tüm toplum hastalıklardan korunur ve salgınlar görülmez (1).

Edward Jenner tarafından 1798'de çiçek aşısı ve etkileri ile ilgili makale ilk kez yayınlanmıştır (2). Oysa ki yüzyıllar öncesinde Çin, Hindistan ve Osmanlı Devleti'nde aşı uygulamaları yapılmaktaydı. Osmanlı sarayında uygulanan ve Lady Mary Montague tarafından batıya tanıtılan ilk aşı uygulaması Cowpox veziküllerinden alınan materyalin sağlıklı kişilere enjekte edilmesi şeklindeydi (3).

Modern aşı bilimi Louis Pasteur tarafından geliştirilmiştir. İlk olarak tavuk kolera aşısı geliştirmiş, daha sonra hayvanlar için şarbon ve beş yıl sonra kuduz aşısını bulunmuştur (4-6). Daha sonra bu çalışmalar Elmer Salmon ve Theobald Smith tarafından geliştirilmiş ve bu bilim adamlarının çalışmaları diğerleri tarafından geliştirilerek 19. yüzyıl bitmeden kolera, veba ve tifoya karşı aşı geliştirilmesi başarmıştır (7-9).

Yirminci yüzyılla birlikte grip ve Rotavirüs gibi birçok enfeksiyon hastalığı aşı ile önenebilir hale gelmiştir. Yirminci yüzyılda geliştirilen aşı türleri "canlı atenüe, öldürülmüş patojen ya da subünit aşı" olarak adlandırılan antijen içeren (protein, polisakkarid veya konjuge vb.) aşılardır. Çiçek aşısı sayesinde ise bu hastalık Dünya üzerinden tamamen yok edilmiş ve bu hastalığa karşı aşılınmaya gerek kalmamıştır (10). 1986 yılında ise Hepatit B surface antijen rekombinat aşı üretilmiştir.

¹ Doç.Dr. Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD. tsari@pau.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-3204-2371

SONUÇ

Sonuç olarak bağışıklama ile hedeflenen, enfeksiyonun gelişmesinin tamamen önlenmesi, bulaştırıcılığı önleme bazen de ancak ağır ve ölümcül hastalığın gelişmesini önlemektir. Aşılama programları sayesinde özellikle bebek ve çocuk ölümlerinde belirgin azalma

sağlanmış ve çiçek hastalığı gibi bazı hastalıkların Dünyadan tamamen ortadan kalkması mümkün kılınmıştır. Çok daha güvenli ve etkili bağışıklama için aşılarla ve antiserumlarla ilgili birçok çalışma devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. <https://asi.saglik.gov.tr/>
2. Jenner, E. (1798) An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae. Low, London
3. Iwasaki, Akiko, and Saad B. Omer. "Why and how vaccines work." *Cell* 183.2 (2020): 290-295.
4. Pasteur, L. (1880) De l'attenuation du virus du cholera des poules. C.R. Acad. Sci. Paris 91, 673^680.
5. Pasteur, L., Chamberland, C.-E. and Roux, R. (1881) Sur la vaccination charbonneuse. C.R. Adac. Sci. Paris 92, 1378^1383.
6. Pasteur, L. (1885) Methode pour prevenir la rage apres morsure. C.R. Acad. Sci. Paris 101, 765^772.
7. Salmon, D.E. and Smith, T. (1886) On a new method of producing immunity from contagious diseases. *Am. Vet. Rev.* 10, 63^69.
8. Kolle, W. (1896) Zur aktiven immunisierung der menschen gegen cholera. *Cent.bl. Bakteriol. I. Abt. Jena* 19, 97^104.
9. Haffkine, W.M. (1897) Remarks on the plague prophylactic fluid. *Br. Med. J.* 1, 1461.
10. World Health Organization (1980) The Global Eradication of Small-pox. Final report of the global commission for the certification of smallpox eradication. *Public Health No. 4*, WHO, Geneva. [9] Fenner, F., Henderson, D.A., Arita, I. et al. (1988) Smallpox and its eradication. WHO, Geneva
11. Christensen, D. (2016). Vaccine adjuvants: Why and how. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12(10), 2709–2711. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1219003>
12. Glennly A.T., Pope C.G., Waddington H., Wallace U. *Immunological notes. XVII-XXIV. J. Pathol. Bacteriol.* 1926;29:31–40.
13. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-intravenous-immune-globulin-ivig-therapy?search=vaccine%20serum%20active%20passive%20immunity&source=search_result&selectedTitle=7%7E150&usage_type=default&display_rank=7
14. Medzhitov, Ruslan, Paula Pres-ton-Hurlburt, and Charles A. Janeway Jr. "A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity." *Nature* 388.6640 (1997): 394-397.
15. Banchereau, Jacques, and Ralph M. Steinman. "Dendritic cells and the control of immunity." *Nature* 392.6673 (1998): 245-252.
16. Gupta, Tania, and Shishir K. Gupta. "Potential adjuvants for the development of a SARS-CoV-2 vaccine based on experimental results from similar coronaviruses." *International immunopharmacology* 86 (2020): 106717. <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/thiomersal-and-vaccines/thiomersal-vaccines>
17. Institute of Medicine. 2004. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Washington, DC: The National Academies Press. doi: 10.17226/10997.
18. Agnandji S.T., Lell B., Soulanoudjingar S.S., Fernandes J.F., Abosolo B.P., Conzelmann C., Methogo B.G., Doucka Y., Flamen A., Mordmüller B., RTS,S Clinical Trials Partnership First results of phase 3 trial of RTS,S/AS01 malaria vaccine in African children. *N. Engl. J. Med.* 2011;365:1863–1875.
19. <https://www.who.int/malaria/media/malaria-vaccine-implementation-qa/en/>
20. Van Der Meeren O., Hatherill M., Nduba V., Wilkinson R.J., Muyoyeta M., Van Brakel E., Ayles H.M., Henostroza G., Thienemann F., Scriba T.J. Phase 2b Controlled Trial of M72/AS01E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2018;379:1621–1634.
21. Ballow M. Mechanisms of immune regulation by IVIG. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Dec;14(6):509-15. doi: 10.1097/ACI.0000000000000116.
22. https://www.uptodate.com/contents/overview-of-intravenous-immune-globulin-ivig-therapy?search=vaccine%20serum%20active%20passive%20immunity&source=search_result&selectedTitle=7%7E150&usage_type=default&display_rank=7
23. Kaveri SV, Dietrich G, Hurez V, Kazatchkine MD. Intravenous immunoglobulins (IVIg) in the treatment of autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 1991 Nov;86(2):192-8. doi: 10.1111/j.1365-2249.1991.tb05794.x.
24. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 2012 Nov 22;367(21):2015-25. doi: 10.1056/NEJMra1009433. PMID: 23171098.
25. Ballow M. The IgG molecule as a biological immune response modifier: mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Feb;127(2):315-23; quiz 324-5. doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.030.
26. Ballow M. Mechanisms of immune regulation by IVIG. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014 Dec;14(6):509-15. doi: 10.1097/ACI.0000000000000116.
27. McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol.* 2001;55:77-104. doi: 10.1146/annurev.micro.55.1.77.
28. Takei S, Arora YK, Walker SM. Intravenous immunoglobulin contains specific antibodies inhibitory to activation of T cells by staphylococcal toxin superantigens [see comment]. *J Clin Invest.* 1993 Feb;91(2):602-7. doi: 10.1172/JCI116240.
29. Norrby-Teglund A, Basma H, Andersson J, McGeer A, Low DE, Kotb M. Varying titers of neutralizing antibodies to streptococcal superantigens in different preparations of normal polyspecific immunoglobulin G: implications for therapeutic efficacy. *Clin Infect Dis.* 1998 Mar;26(3):631-8. doi: 10.1086/514588.
30. Ashkenazi S, Cleary TG, Lopez E, Pickering LK. Anticytotoxic-neutralizing antibodies in immune globulin preparations: potential use in hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr.* 1988 Dec;113(6):1008-14. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80572-9.
31. Bayry J, Ahmed EA, Toscano-Rivero D, Vonniessen N, Genest G, Cohen CG, Dembele M, Kaveri SV, Mazer BD. Intravenous Immunoglobulin:

- Mechanism of Action in Autoimmune and Inflammatory Conditions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Jun;11(6):1688-1697. doi: 10.1016/j.jaip.2023.04.002.
33. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2001 Sep 6;345(10):747-55. doi: 10.1056/NEJMra993360.
34. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, El-Gamal Y, Harville TO, Hossny E, Mazer B, Nelson R, Secord E, Jordan SC, Stiehm ER, Vo AA, Ballou M. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Mar;139(3S):S1-S46. doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.023.
- National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2004. Immunization Safety Review: Vaccines and Autism. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/10997>.
35. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev.* 2003 Oct;17(4):241-51. doi: 10.1016/s0887-7963(03)00038-5.

ANTİMİKROBİK İMMÜNİTE

Hatice KÖSE¹

GİRİŞ

İmmün sisteminin temel görevi, çeşitli organizmalar tarafından oluşturulan enfeksiyonlara karşı savunmayı sağlamaktır. Konak bağışıklık sistemi ile patojenik mikroorganizmalar arasındaki etkileşim, hem doğal, hem de edinsel (adaptif, kazanılmış) bağışıklık yanıtlarını içeren karmaşık bir süreçtir. Doğal immünite erken dönemde savunmayı sağlarken, enfeksiyon etkenlerinin vücuda girmesini engelleyen ilk savunma hattını da oluşturur. İlk savunma mekanizmaları deri ve mukoza bariyerleri, epitelde bulunan hücreler ve doğal antibiyotiklerdir. Eğer mikroorganizmalar dokulara veya kan dolaşımına geçerlerse, fagositler, doğal öldürücü hücreler (NK) ve kompleman proteinleri ile yanıt verilir. Edinsel immünite ise, daha geç devreye giren, daha sürdürülebilir ve güçlü bir yanıt oluşturur. Edinsel immünite, humoral ve hücrel immünite olarak ikiye ayrılır. Humoral immünite, antikorlar aracılığıyla hücre dışında bulunan etkenlere karşı yanıtta önemli iken, hücrel immünite ise T lenfositler aracılığı ile hücre içinde bulunan etkenlere karşı savunma sağlar. Bu ayırım immün sistemin enfeksiyon etkenlerine karşı en etkili yanıtı vermek için özel ve ayrı yollar kullandığını göstermektedir. Bu bölümde bakteri, virüs, parazit ve mantarlara karşı gelişen immün yanıtlar gözden geçirilecektir (1,2).

BAKTERİLERE KARŞI İMMÜNİTE

Hücre Dışı Bakterilere Karşı İmmünite

Hücre dışı bakteriler konak hücresi dışında, kan, bağ dokusu, hava yolu lümeni ve gastrointestinal sistem gibi doku boşluklarında replike olma yeteneğine sahiptir. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Vibrio cholerae* hücre dışı bakterilere örnek olarak verilebilir. Çoğu hücre dışı bakteri patojeniktir ve hastalık iki mekanizma ile oluşur. İlk olarak bakteriler enflamasyonu tetikleyerek doku hasarına sebep olur, ikincisi ise bakterinin çeşitli patolojik etkileri olan toksinler üretmesidir. Endotoksinler, gram negatif bakteri hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit (LPS) kompleksidir, makrofaj ve diğer hücreleri aktive ederek sitokin üretimine sebep olurlar. Ekzotoksinler ise sitotoksik etkisi nedeniyle konak hücrelerinin ölümüne sebep olurken, protein sentez inhibisyonu, su ve iyon transportunun inhibisyonu gibi farklı etkileri de bulunmaktadır (1).

Doğal İmmünite: Hücre dışı bakterilere karşı doğal immün yanıtın ana mekanizmaları fagositoz, kompleman aktivasyonu ve enflamatuvar yanıttır. Hücre dışı bakterilerin fagositozu Şekil 1'de gösterilmiştir.

¹ Doç. Dr., Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, drhaticekose@hotmail.com
ORCID ID: 0000-0001-7806-7019

IFN γ 'nın sıtma, kriptosporidiyoz ve toxoplazmoz gibi çoğu protozoon enfeksiyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (1,6).

Helmintik enfeksiyonlara karşı korunma IgE antikoru ve eozinofillerin etkinleşmesi ile olur. Helminthler naif CD4+T lenfositlerin, etkin Th2 hücrelere farklılaşmasını uyarır ve bu hücrelerden IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılanır. IL-4 IgE izotip dönüşümünü sağlar, IL-5 ise eozinofilleri etkinleştirir. IgE'nin mast hücrelerini sensitize etmesiyle granüller (eozinofil kemotaktik faktör) salınır. Mast hücreleri ve eozinofillerin etkisiyle parazitler barsaktan atılır. Bazı intestinal nematodların mukus üretimi ve persistans artışı ile barsaktan uzaklaştırılması IgE gerektirmeden, Th2 hücrelerden salgılanan sitokinlerin etkisiyle olur (1,8).

Parazitlere karşı gelişen edinsel immün yanıt doku hasarına katkıda bulunabilir. Bazı parazit ve onların ürünleri fibrozisin eşlik ettiği granümatöz reaksiyonlara sebep olabilir. Örneğin karaciğerde bulunan *Schistosoma mansoni* yumurtaları IL-4 aracılı granülom formasyonu oluşumuna ve eşlik eden fibrozis nedeniyle siroz ve portal hipertansiyona sebep olabilir. Lenfatik filariyaziste parazitlerin lenfatik damarlarda birikimi kronik hücre aracılı immün yanıt sebebiyle fibrozis ile sonuçlanır. Kronik ve persistan parazitik enfeksiyonlar antijen antikor kompleksleri oluşumuna sebep olur. İmmün kompleksler kan damarları ve böbrek glomerüllerinde depolanarak şistozomiyaz ve sıtmada olduğu gibi vaskülit ve nefrite sebep olur. Parazit antijenleri ve öz antijenler arasındaki çapraz reaksiyon sebebiyle chagas hastalığında kardiyomiopati görülmektedir. Parazitik enfeksiyonlarda görülen nonspesifik immünsupresyon nedeniyle bakteriyel ve viral enfeksiyonlara duyarlılık artar (1).

Parazitlerin İmmün Sistemden Kaçış Mekanizmaları

Parazitler immünojenitesini azaltarak ve konak immün yanıtlarını inhibe ederek koruyucu immünte- den kaçabilirler. Parazitlerin immün sistemden kaçış mekanizmalarına yüzey antijenlerinin değişimi, STL ve kompleman gibi mekanizmalara direnç geliştirme, konak hücre dışında yaşama veya kist formasyonu oluşturma örnek olarak verilebilir. Parazitler farklı mekanizmalarla konak immün yanıtlarını baskırlar. Parazit antijenlerine karşı T hücre anejisi ciddi şistozomiyazda görülür. *Leishmania* gibi bazı parazitler regülatör T lenfosit gelişimini uyararak immün yanıtı baskılayabilir. Sıtma ve Afrika tripanosomiyazisinde daha nonspesifik ve yaygın immünsupresyon görülür. Bu immünsupresyon aktive makrofaj ve T lenfositlerden immünsupresif sitokin üretimine, T hücrelerinde ve T hücre aktivasyonunda defektlere bağlıdır. Parazitlerin immün sistemden kaçış mekanizmaları Tablo 4'de gösterilmiştir (1,6,9,17).

Tablo 4: Parazitlerin immün sistemden kaçış mekanizmaları

İmmün kaçış mekanizması	Örnekler
Antijenik değişiklik	Tripanozomalar, <i>Plasmodium</i>
Kompleman ve STL'e kazanılmış direnç	Schistosomalar, <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i>
Konak immün yanıtlarının inhibisyonu	Filaria, Tripanozomalar
Antijen gizleme	Schistosomalar, <i>Ascaris</i>

KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Immunity to microbes. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). *Cellular and molecular immunology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 365-388.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Innate immunity the early defence against infections. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). *Basic immunology: Functions and disorders of the immune system*. 5th ed. Missouri: Elsevier; 2016. p.27-53.
- Acosta IC, Alonzo III F. The Intersection between bacterial metabolism and innate immunity. *Journal of Innate Immunity*. 2023;15:782-803. doi: 10.1159/000534872
- Mondeme M, Carnoy C, Sirard JC, et al. Treatment of bacterial infections with β -lactams: Cooperation with innate immunity. *Infection and Immunity*. 2023;91(2): e00503-22. doi:10.1128/iai.00503-22
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Humoral immune responses, activation of B lymphocytes and production of antibodies. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). *Basic Immunology: functions and disorders of the immune system*. 5th ed. Missouri: Elsevier; 2016. p.147-168.
- Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Adversarial strategies during infection. In: Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM (eds). *Roitts essential immunology*. 13th ed. UK: Wiley Bla-

- ckwell; 2017. p. 322-349
7. Collins M, Goepfert P, Clenerman P, et al. Failures of host defense mechanisms. In: Murphy K, Weaver C (eds). *Janeway's immunobiology*. 9th ed. New York and London: Garland Science; 2017. p. 533-601
 8. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Effector mechanisms of T cell-mediated immunity, functions of T cells in host defense In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*. 5th ed. Missouri: Elsevier; 2016. p.129-146
 9. Thakur A, Mikkelsen H, Jungersten G. Intracellular pathogens: Host immunity and microbial persistence strategies. *Journal of Immunology Research*. 2019;1356540. doi:10.1155/2019/1356540
 10. Lionakis MS, Drummond RA, Hohl TM. Immun responses to human fungal pathogens and therapeutic prospects. *Nature Reviews Immunology*. 2023; 23: 433-452. doi:10.1038/s41577-022-00826-w
 11. Plato A, Hardison SE, Brown GD. Pattern recognition receptors in anti-fungal immunity. *Seminars in Immunopathology*. 2015; 37: 97-106. doi: 10.1007/s00281-014-0462-4
 12. Woodring T, Deepe GS, Levitz SM, et al. They shall not grow mold: Soldiers of innate and adaptive immunity to fungi. *Seminars in Immunology*. 2023; 65: 101673. doi:10.1016/j.smim.2022.101673.
 13. Rai KR, Shrestha P, Yang B, et al. Acute infection of viral pathogens and their innate immune escape. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:672026. doi: 10.3389/fmicb.2021.672026
 14. Carty M, Guy C, Bowie AG. Detection of viral infections by innate immunity. *Biochemical Pharmacology*. 2021;183:114316. doi:10.1016/j.bcp.2020.114316
 15. Theel ES, Pritt BS. Parasites. *Microbiology Spectrum*. 2016; 4(4): DMIH2-0013-2015. doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0013-2015.
 16. Inclan-Rico JM, Siracusa MC. First responders: innate immunity to helminths. *Trends in Parasitology*. 2018; 34(10): 861-880. doi:10.1016/j.pt.2018.08.007.
 17. Shao S, Sun X, Chen Y, et al. Complement Evasion: An effective strategy that parasites utilize to survive. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:532. doi: 10.3389/fmicb.2019.00532

AŞIRI DUYARLILIK REAKSİYONLARI

Mehmet SOYLU¹

GİRİŞ

Bağışıklık sistemi, organizmanın enfeksiyonlara ve yabancı antijenlere karşı savunmasında hayati bir rol oynar. Ancak bazen bu sistem, uzun süreli veya tekrarlayan antijen maruziyeti sonucunda aşırı veya uygunsuz tepkiler verebilir. Bu tür anormal immün yanıtlar, **aşırı duyarlılık reaksiyonları** olarak adlandırılır ve konak dokularda hasara yol açabilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları, altta yatan immüno-lojik mekanizmalara göre dört ana tipe ayrılır:

1. **Tip I (Ani Aşırı Duyarlılık):** IgE antikorlarının aracılık ettiği, mast hücreleri ve bazofillerin hızlı degranülasyonu ile karakterize edilen ve antijenle temas sonrası dakikalar içinde gelişen reaksiyonlardır.
2. **Tip II (Antikor Aracılı Sitotoksinite):** Antikorların doğrudan hücre yüzey antijenlerine veya hücre dışı matriks bileşenlerine bağlanmasıyla başlayan ve sonuçta hedef hücrelerin hasarına veya fonksiyon bozukluğuna neden olur.
3. **Tip III (İmmün Kompleks Aracılı Aşırı Duyarlılık):** Çözünebilir antijenlerle antikorların oluşturduğu immün komplekslerin dokularda birikmesi ve buna bağlı enflamatuar yanıtların gelişmesiyle ortaya çıkar.

4. **Tip IV (Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık):** T lenfositlerinin aracılık ettiği ve genellikle antijenle temastan saatler veya günler sonra gelişen hücresel immün yanıtlarla karakterize aşırı duyarlılık tipidir.

Bu bölümde, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının temel immüno-lojik mekanizmaları, klinik ve patolojik özellikleri incelenecek, ayrıca bu süreçlerin kontrolü için mevcut yaklaşımlar ele alınacaktır (1).

Tip I Aşırı Duyarlılık: Mekanizmalar, Klinik Bulgular ve Tedavi Yaklaşımları

Tip I aşırı duyarlılık, yaygın olarak “ani aşırı duyarlılık” veya “anafilaktik aşırı duyarlılık” olarak bilinir ve genellikle zararsız olan çevresel antijenlere, yani alerjenlere karşı abartılı bir bağışıklık yanıtı ile karakterizedir. Bu aşırı duyarlılık, T yardımcı 2 (Th2) hücrelerinin aktivasyonu, immüno-globulin E (IgE) üretimi ve ardından mast hücreleri ve bazofillerin degranülasyonu ile sonuçlanarak histamin gibi inflammatuar mediyatörlerin salınımına yol açar. Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonlarının klinik spektrumu, alerjik rinit ve ürtiker gibi hafif durumlardan, hayatı tehdit eden anafilaksiye kadar geniş bir yelpazeye sahiptir (Şekil 1) (2).

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., mehmet.soylu@ege.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-9145-1506

ta yatan mekanizmaların anlaşılması ile uygun tanı ve tedavi stratejilerinin uygulanması önemlidir.

Son olarak, **Tip IV aşırı duyarlılık**, T hücreleri tarafından yönetilen ve gecikmiş başlangıçlı bir immün yanıt olarak karşımıza çıkar. Bu reaksiyon tipi, lokalize temas dermatitinden sistemik granüloamatöz inflamasyona kadar geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Tip IV aşırı duyarlılık mekanizmalarının anlaşılması, doğru tanı koyma ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için önemlidir, böylece hastalığın etkili bir şekilde yönetilmesi sağlanabilir.

Bu dört aşırı duyarlılık tipinin immünolojik mekanizmalarının detaylı bir şekilde anlaşılması, ilgili hastalıkların doğru tanı ve tedavisinde büyük önem taşımaktadır. Güncel bilimsel çalışmalar, bağışıklık sisteminin bu karmaşık tepkilerini daha etkili bir şekilde yönetebilmek amacıyla, patojenik süreçleri hedef alan ve yan etkileri en aza indiren yeni tedavi yöntemleri geliştirmeye yöneliktir. Bu sayede, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve hastalıkların seyrini olumlu yönde etkilemek mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

- Levinson W. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji: A Guide to Clinical Infectious Diseases*. (Berrin Esen, Burçin Şener, Çev. Ed.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2022. s. 568-577.
- Abbas M, Moussa M, Akel H. *Type I Hypersensitivity Reaction*. (17 Ekim 2024 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560561/> adresinden ulaşılmıştır).
- Kanagaratham C, Burton O, Santos J, et al. Allergen-specific IgA antibodies block IgE-mediated activation of mast cells and basophils. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:881655. doi:10.3389/fimmu.2022.881655.
- Kitahata Y, et al. Prolonged culture of mast cells with high-glucose medium enhances the Fc epsilon RI-mediated degranulation response and leukotriene C4 production. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2010;152(Suppl 1):22-31. doi:10.1159/000312122.
- Gohal G, Moni SS, Bakkari MA, El-mobark ME. A review on asthma and allergy: current understanding on molecular perspectives. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(19):5775. doi:10.3390/jcm13195775b.
- Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organization Journal*. 2020;13(2):100080. doi:10.1016/j.wa-jou.2019.100080.
- Ezechukwu HC, Adegboye OA, Okunowo WO. Targeting IgE and Th2-cytokines in allergy: brief updates on monoclonal antibodies and antibody gene therapy. *Allergies*. 2023;3(2):90-104. doi:10.3390/allergies3020007.
- Bajwa SF, Mohammed RH. *Type II Hypersensitivity Reaction*. (18 Ekim 2024 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563264/> adresinden ulaşılmıştır).
- Momtazmanesh S, Rezaei N. Hypersensitivity. *Encyclopedia of Infection and Immunity*. Rezaei N, ed. Elsevier; 2022:243-258. doi:10.1016/B978-0-12-818731-9.00032-X.
- Loriamini M, Cserti-Gazdewich C, Branch DR. Autoimmune hemolytic anemias: classifications, pathophysiology, diagnoses and management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(8):4296. doi:10.3390/ijms25084296.
- Reggiani F, L'Imperio V, Calatroni M, et al. Goodpasture syndrome and anti-glomerular basement membrane disease. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2023;41(4):964-974. doi:10.55563/clinexprheumatol/tep3k5.
- Dressler L, Wlodarski R, Reznia K, et al. Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(11):2235. doi:10.3390/jcm10112235.
- Morshed SA, Davies TF. Graves' disease mechanisms: the role of stimulating, blocking, and cleavage region TSH receptor antibodies. *Hormone and Metabolic Research*. 2015;47(10):727-734. doi:10.1055/s-0035-1559633.
- Rwebembera J, Nascimento BR, Minja NW, et al. Recent advances in the rheumatic fever and rheumatic heart disease continuum. *Pathogens*. 2022;11(2):179. [Online makale] 2022 Jan 28. doi:10.3390/pathogens11020179.
- Myle AK, Al-Khattabi GH. Hemolytic disease of the newborn: a review of current trends and prospects. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*. 2021;12:491-498. doi:10.2147/PHMT.S327032.
- Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology: American Society of Hematology Education Program*. 2016;2016(1):690-697. doi:10.1182/asheducation-2016.1.690.
- Usman N, Annamaraju P. *Type III Hypersensitivity Reaction*. (22 Ekim 2024 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559122/> adresinden ulaşılmıştır).
- Eggleton P. Hypersensitivity: immune complex mediated (type III). *Wiley Online Library*. 2013. doi:10.1002/9780470015902.A0001138.PUB3.
- Chen YY, Sun X, Huang W, et al. Therapeutic apheresis in kidney diseases: an updated review. *Renal Failure*. 2022;44(1):842-857. doi:10.1080/0886022X.2022.2073892.
- Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: classification of hypersensitivity reactions. *Allergy and Asthma Proceedings*. 2012;33(Suppl 1):96-99. doi:10.2500/aap.2012.33.3561.
- Marwa K, Kondamudi NP. *Type IV Hypersensitivity Reaction*. (22 Ekim 2024 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562228/> adresinden ulaşılmıştır).
- Ishii A, Oboki K, Nambu A, et al. Development of IL-17-mediated delayed-type hypersensitivity is not affected by down-regulation of IL-25 expression. *Allergology International*. 2010;59(4):399-408. doi:10.2332/allergolint.10-OA-0218.
- Pahal P, Pollard EJ, Sharma S. *PPD Skin Test*. (23 Ekim 2024 tarihinde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556037/> adresinden ulaşılmıştır).
- Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139(8):683-693. doi:10.7326/0003-4819-139-8-200310210-00012.
- Wen WL, et al. Successful management of type IV hypersensitivity reactions to human insulin analogue with injecting mixtures of biphasic insulin aspart and dexamethasone. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2019;118(4):843-848. doi:10.1016/j.fjma.2019.01.004.

TRANSPLANTASYON İMMÜNOLOJİSİ: NAKİL REDDİ MEKANİZMALARI VE TEDAVİ STRATEJİLERİ

Tunç AKKOÇ¹

GİRİŞ

Transplantasyon immünolesi, organ ve doku nakilinde ortaya çıkan bağışıklık sorunlarını ele alan kritik bir alandır. Bu disiplinin temel amacı, nakledilen dokunun alıcının bağışıklık sistemi tarafından reddedilmesini önlemek ve başarılı bir nakil süreci sağlamak için bağışıklık yanıtının mekanizmalarını anlamak ve yönetmektir. Nakil sonrası grafitin reddedilmesi, alıcının bağışıklık sisteminin nakledilen dokuya karşı spesifik bir immün yanıt oluşturmalarıyla gerçekleşir. Bu bağlamda, transplantasyon immünolesi; immünojik tanıma, alloantijenlere karşı geliştirilen yanıtlar ve bu yanıtların immünosupresif tedaviyle nasıl kontrol altına alınabileceği konularını araştırır. Bu bilgi, nakil sonrası komplikasyonların önlenmesi ve uzun dönem graft başarısının artırılmasına yönelik stratejilerin geliştirilmesi açısından hayati önem taşır.

İmmünojik Tolerans: Temel İlkeler ve Klinik Önemi

İmmünojik tolerans, antijenle karşılaşan lenfositlerin o antijene karşı bir immün yanıt geliştirmemesi olarak tanımlanır (1). Bu durum, immün sistemin antijene özgül yanıtlarını düzenleyerek zararlı immün reaksiyonları önlemesi açısından hayati bir öneme sahiptir. Antijene özgül bir reseptöre sahip lenfositler, ilgili antijenle karşılaştıklarında üç farklı olasılıkla karşılaşabilirler:

- İmmünojenik Yanıt Gelişimi:** Lenfositler, antijenle karşılaşmalarını takiben aktive olabilir, çoğalabilir ve efektör hücreler veya bellek hücrelerine farklılaşabilir. Bu durum, immün sistemin bir patojene karşı etkili bir savunma geliştirdiği yararlı bir immün yanıtın temelini oluşturur. Bu tür bir yanıtta yol açan antijenler immünojenik olarak tanımlanır (2).
- Toleransın Gelişimi:** Lenfositler, antijene karşı fonksiyonel olarak etkisiz hale gelir veya apoptoz yoluyla elimine edilir. Bu durumda, immün sistem söz konusu antijene tolerans gösterir ve bu tip bir yanıtta neden olan antijenler tolerojenik olarak adlandırılır (3).
- Duyarsızlık Durumu:** Bazı durumlarda, antijene özgül lenfositler hiçbir yanıt vermez ve antijeni yok sayar. Bu duruma immünojik duyarsızlık denir (4).

Fizyolojik koşullarda, mikroorganizmalar genellikle immünojenik, kendi antijenlerimiz ise tolerojeniktir. İmmünojik toleransın oluşumu, alerjik ve otoimmün hastalıkların tedavisinde, ayrıca organ ve doku transplantasyonlarında immün yanıtın kontrol edilmesi ve reddin önlenmesi gibi klinik uygulamalarda temel bir hedef olarak değerlendirilmektedir (5,6).

¹ Prof.Dr., Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İmmünolesi AD., tuncakkoc@yahoo.com ORCID iD: 0000-0001-9179-2805

Transplantasyon İmmünolojisinde Gelişmeler ve Gelecek Perspektifleri

Transplantasyon immünolojisi, organ ve doku nakillerinde bağışıklık sisteminin nakledilen dokuyu reddetmesini önleme ve graft toleransını destekleme stratejilerinin geliştirilmesine odaklanan kritik bir bilimsel alandır. Hiperakut, akut ve kronik rejeksiyon süreçleri, alloantijenlerin bağışıklık sistemi tarafından tanınması ve buna verilen yanıtlarla şekillenmekte olup, T hücreleri, B hücreleri ve doğal bağışıklık bileşenlerinin bu süreçlerdeki rolleri transplantasyon başarısını belirleyen temel unsurlardır. Modern immünosupresif tedaviler, özellikle akut rejeksiyonun kontrol altına alınmasında önemli ilerlemeler sağlamış olsa da, enfeksiyon ve malignite gibi yan etkiler uzun dönem tedavi yönetimini karmaşıklaştırmakta ve kronik rejeksiyon hâlâ graft kaybının önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.

Son yıllarda, bağışıklık sistemini daha spesifik ve hedefe yönelik bir şekilde düzenleyebilecek yenilikçi yaklaşımlar umut vaat etmektedir. Düzenleyici T hücrelerinin işlevselliğinin artırılması, makrofaj polarizasyonunun kontrolü ve epigenetik modülasyon gibi stratejiler, hem rejeksiyonu önlemek hem de graftın uzun dönem sağkalımını desteklemek açısından potansiyel taşımaktadır. Bunun yanında, xenotransplantasyon gibi deneysel stratejiler, organ bağışi yetersizliğine çözüm olabilecek potansiyele sahiptir ancak bu yöntemler hâlâ biyolojik ve teknik zorluklarla karşı karşıyadır. Gelecekteki araştırmalar, immünolojik reddin moleküler mekanizmalarını daha derinlemesine anlamayı ve spesifik immün toleransı sağlamaya yönelik terapilerin klinik uygulamalara entegrasyonunu hedefleyecektir. Bu gelişmeler, transplantasyon sonrası komplikasyonları azaltarak hasta yaşam kalitesini artırmayı ve uzun dönem başarısını güvence altına almayı amaçlamaktadır.

KAYNAKLAR

- Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, & Shiv Pillai. (2020). Transplantation Immunology. In *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System* (6th ed., Chapter 10, pp. 191–212).
- Klein, J., & Sato, A. (2000). The HLA system: first of two parts. *The New England Journal of Medicine*, 343(10), 702–709. doi:10.1056/NEJM200009073431006
- Saeed, S., Quintin, J., Kerstens, H. H. D., et al. (2014). Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity. *Science*, 345(6204), 1250684. DOI: 10.1126/science.1251086
- Corthay, A. (2004). A three-cell model for activation of naïve T-helper cells. *Scandinavian Journal of Immunology*, 60(1-2), 93–96. doi: 10.1111/j.1365-3083.2006.01782.x
- Reddy, P., & Ferrara, J. L. M. (2003). Pathophysiology of graft-versus-host disease: implications for novel preventative and therapeutic strategies. *Nature Reviews Immunology*, 3(5), 397–406. https://doi.org/10.1038/nri1084
- Shlomchik, W. D. (2007). Graft-versus-host disease. *Nature Reviews Immunology*, 7(5), 340–352. https://doi.org/10.1038/nri2000
- Ferrara, J. L. M., Levine, J. E., Reddy, P., & Holler, E. (2009). Graft-versus-host disease. *The Lancet*, 373(9674), 1550–1561. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60237-3
- Spiering, R., & van der Wagen, M. (2020). Mechanistic insights into tolerance induction strategies in transplantation. *Nature Reviews Immunology*, 20(5), 303–317. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0274-6
- Zeiser, R., & Blazar, B. R. (2017). Pathophysiology of chronic graft-versus-host disease and therapeutic targets. *New England Journal of Medicine*, 377(26), 2565–2579. https://doi.org/10.1056/NEJMra1703472
- Kitchens, W. H., Chae, O. M., Uehara, S., et al. (2007). Macrophage depletion suppresses cardiac allograft vasculopathy in mice. *American Journal of Transplantation*, 7(12), 2682–2688. doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01997.x
- Klein, J., & Sato, A. (2000). The HLA system: second of two parts. *The New England Journal of Medicine*, 343(11), 782–786. doi.org/10.1056/nejm200009143431106
- Mickelson, E. M., Fefer, A., Storb, R., & Thomas, E. D. (1976). Correlation of the relative response index with marrow graft rejection in patients with aplastic anemia. *Transplantation*, 22(4), 294–330.
- Spellman, S., Setterholm, M., Maiers, M., Noreen, H., Oudshoorn, M., Fernandez-Viña, M., et al. (2008). Advances in the selection of HLA-compatible donors: refinements in HLA typing and matching over the first 20 years of the National Marrow Donor Program Registry. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 14(Suppl 1), 37–44. doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.05.001
- Zacher, T., van Rooijen, N., Rothstein, D. M., Shlomchik, W. D., & Lakkis, F. G. (2009). An innate response to allogeneic monocytes is mediated by monocytes. *American Journal of Transplantation*, 9(3), 711–718. doi.org/10.4049/jimmunol.0902194
- Zou, Y., & Stastny, P. (2009). The role of major histocompatibility complex class I chain-related gene A antibodies in organ transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 14(4), 414–418. DOI: 10.1097/MOT.0b013e-32832d835e
- Kahan, B. D. (1999). Cyclosporine: a revolution in transplantation. *Transplantation Proceedings*, 31(Suppl 1), 14S–15S.
- Marsh, S. G. (2009). WHO nomenclature committee for factors of the HLA system: nomenclature for factors of the HLA system, update. *Tissue Antigens*, 74(4), 364–366. doi: 10.1111/j.1399-0039.2007.00911.x
- Tacke, F., & Zimmermann, H. W. (2014). Macrophage polarization in liver injury and repair. *Hepatology*, 60(3), 1060–1069. doi.org/10.3389/fmed.2021.814496
- Dai, H., Friday, A. J., Abou-Daya, K. I., Williams, A. L., Mortin-Toth, S., Nicotra, M. L., ... & Lakkis, F. G. (2017). Donor SIRPa polymorphism modulates the innate immune response to allogeneic grafts. *Science immunology*, 2(12), eaam6202. DOI: 10.1126/sciimmunol.aam6202
- Kissmeyer-Nielsen, F., Olsen, S., Petersen, V. P., & Fjeldborg, O. (1966). Hyperacute rejection of kidney allografts associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. *The Lancet*, 288(7465), 662–665. doi.org/10.1016/S0140-6736(66)92829-7

TÜMÖR İMMÜNİTESİ

Alper TOGAY¹

GİRİŞ

Kanser, dünya genelinde hem çocuklar hem de yetişkinlerde en önemli ölüm ve hastalık nedenlerinden biridir. Kanser hücrelerinin ölümcül olması, kontrolsüz büyüme, apoptoz direnci ve uzak organlara metastaz yapma yeteneklerinden kaynaklanır. Bu özellikler, normal dokuların hasar görmesine ve fonksiyonel bozukluklara yol açar. Bağışıklık sistemi, kanser hücrelerini tanıyıp yok etmeye çalışır, ancak bazı tümörler bağışıklık yanıtını atlatan mekanizmalar geliştirir. Bu nedenle, kanser immünoterapisi son yıllarda önemli başarılar elde etmiştir.

1950'lerde Macfarlane Burnet ve Lewis Thomas, bağışıklık sisteminin, tümör oluşumunu engelleyici bir işlevi olduğunu öne süren "immün gözetim" kavramını geliştirdi. Bu teori, bağışıklık sisteminin, kanserleşme potansiyeline sahip hücreleri tanıyıp yok edebileceğini belirtir. İmmün yetmezlik durumlarında, belirli tümör türlerinin daha sık görüldüğü gözlemlenmiştir. Kanser immünoterapisi, bağışıklık yanıtını uyararak tümör hücrelerini hedef alır ve yok eder.

Tümör antijenleri, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanımasını sağlar ve bu antijenlere yönelik adaptif immün yanıtlar, kanser büyümesini ve yayılmasını önlemede önemlidir. T hücreleri, özellikle CD8+ sitotoksik T lenfositler, tümörlere karşı bağışıklık yanıtının önemli bir bileşenidir. Çeşitli kanser tip-

lerinde, yüksek T hücre varlığının daha iyi prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Tümörlere karşı bağışıklık yanıtlarının etkisiz olmasının birkaç nedeni vardır. Tümör hücreleri, bağışıklık sistemini baskılayan mekanizmalar geliştirir, antijenlerini kaybederek tanınmamaya çalışır veya hızlı büyüyerek bağışıklık sistemi tepkisinden kaçır. Bu nedenle, kanser immünoterapisi ile bağışıklık yanıtını güçlendiren tedavi stratejileri geliştirilmiştir. Bu stratejiler, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini daha etkili bir şekilde yok etmesini sağlamayı amaçlar.

TÜMÖR ANTİJENLERİ

Malign tümörlere karşı bağışıklık yanıtları, kanser hücrelerinin ifade ettiği ve bağışıklık sistemi tarafından tanınabilen çeşitli molekül türlerini hedef alır. T hücresi yanıtlarını uyarıcı antijenler, koruyucu bağışıklık yanıtları için en önemli antijen türleridir. T hücresi immün yanıtlarını ortaya çıkaran tümör antijenleri birkaç grupta sınıflandırılabilir.

Tümör neoantijenleri, mutasyona uğramış genler tarafından kodlanan ve normal hücrelerde bulunmayan antijenlerdir. Bu nedenle, bağışıklık sistemi tarafından yabancı olarak algılanırlar. Neoantijenler genellikle kanserin gelişimi sırasında ortaya çıkan rastgele mutasyonlar sonucu oluşur ve bu mutasyon-

¹ Doç.Dr., İzmir Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, alpertogay@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5256-0064

(GVHD) riski taşır. Bu hastalık, donör T hücrelerinin alıcının sağlıklı dokularına saldırması sonucu ortaya çıkar ve ciddi komplikasyonlara yol açabilir.

Kanser immünoterapisi alanındaki kontrol noktası inhibitörleri ve CAR-T hücre tedavisi gibi yenilikler, HSC nakliyle birlikte lösemi tedavisinde umut vaat eden yeni stratejiler sunmaktadır (1-29).

SONUÇ

Tümör immünolojisi, kanser hücrelerini hedef alan tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde kritik bir rol oynar ve kanser tedavisinin geleceğinde önemli bir yere sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Abul K. Abbas MBBS, Andrew H. Lichtman MD, PhD and Shiv Pillai MBBS P. Cellular and Molecular Immunology, 9th ed. Immunity to Tumors. 2018. p. 397-416.
2. Nathan MR, Schmid P. The emerging world of breast cancer immunotherapy. Breast [Internet]. 2018;37:200-6.
3. Burnet F.M. The concept of immunological surveillance. Progr Exp Tumor Res. 1970;13:1-27.
4. Schumacher T.L, Hacohen N. Neoantigens encoded in the cancer genome. Curr Opin Immunol. 2016;41:98-103.
5. Ward J.P, Gubin M.M, Schreiber R.D. The role of neoantigens in naturally occurring and therapeutically induced immune responses to cancer. Adv Immunol. 2016;130:25-74.
6. Thomas A, Teicher B.A, Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy. Lancet Oncol. 2016;17:e254-e262.
7. Trabolsi A, Arumov A, Scha J.H. T cell-activating bispecific antibodies in cancer therapy. J Immunol. 2019;203:585-592.
8. Fritz J.M, Lenardo M.J. Development of immune checkpoint therapy for cancer. J Exp Med. 2019;216:1244-1254.
9. Kalbasi A, Ribas .A. Tumor-intrinsic resistance to immune checkpoint blockade. Nat Rev Immunol. 2020;20:25-39.
10. Keenan T.E, Burke K.P, Van Allen E.M. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. Nat Med. 2019;25:389-402.
11. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. Science. 1996;271:1734-1736.
12. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. J Exp Med. 2000;192:1027-1034
13. Patel S.A, Minn A.J. Combination cancer therapy with immune checkpoint blockade: mechanisms and strategies. Immunity. 2018;48:417-433.
14. Postow M.A, Sidlow R, Hellmann M.D. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med. 2018;378:158-168.
15. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. N Engl J Med. 2015;373:1490-1492.
16. Wolchok J. Putting the immunologic brakes on cancer. Cell. 2018;175:1452-1454.
17. Demaria O, Cornen S, Daeron M, et al. Harnessing innate immunity in cancer therapy. Nature. 2019;574:45-56.
18. Hegde P.S, Chen D.S. Top 10 challenges in cancer immunotherapy. Immunity. 2020;52:17-35.
19. Waldmann AD, Fri JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev Immunol. 2020;May 20:1-18.
20. Brightman S.E, Naradikian M.S, Miller A.M, Schoenberger S.P. Harnessing neoantigen specific CD4 T cells for cancer immunotherapy. J Leukocyte Biol. 2020;107:625-633.
21. Brown C.E, Mackall C.L. CAR T cell therapy: inroads to response and resistance. Nat Rev Immunol. 2019;19:73-74.
22. June C.H, O'Connor R.S, Kawalekar O.U, et al. CAR-T cell immunotherapy for human cancer. Science. 2018;359:1361-1365.
23. Majzner R.G, Mackall C.L. Clinical lessons learned from the first leg of the CAR T cell journey. Nat Med. 2019;25:1341-1355.
24. Singh A.K, McGuirk J.P. CAR T cells: continuation in a revolution of immunotherapy. Lancet Oncol. 2020;21:e168-e178.
25. Stroncek D.F, Reddy O, Highfill S, Panch S.R. Advances in T-cell immunotherapies. Hematol Oncol Clin North Am. 2019;33:825-837.
26. Yamamoto T.N, Kishton R.J, Restifo N.P. Developing neoantigen-targeted T cell-based treatments for solid tumors. Nat Med. 2019;25:1488-1499.
27. Bommareddy P.K, Sheigiar M, Kaufman H.L. Integrating oncolytic viruses in combination cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2018;18:498-513.
28. Finn O.J. The dawn of vaccines for cancer prevention. Nat Rev Immunol. 2018;18:183-194.
29. Sahin U, Tureci O. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. Science. 2018;359:1355-1360.

BÖLÜM 78

TOLERANS VE OTOİMMÜNİTE

Alev ÇETİN DURAN¹

Uğur ERGÜN²

GİRİŞ

Öz antijenlerimize yanıtızsızlık durumu olan immüno-
lojik tolerans, santral ve periferik tolerans mekaniz-
malarını içermektedir. Bu basamaklarda hem T len-
fosit hem de B lenfosit toleransı söz konusudur. Farklı
nedenlerle tolerans mekanizmalarındaki aksaklıklar
otoimmüniteye neden olmaktadır (1).

TOLERANS

İmmün sistem gelişimi sırasında kendi antijenleri
(öz antijen-self antijen) ile yabancı antijenleri ayıra-
bilme ve öz antijenlere yanıt vermemeyi öğrenir. Öz
antijenlere yanıt vermeme durumuna **immüno-
lojik tolerans** denir. Toleransın indüklenmesi bir tedavi
yaklaşımı olabilir: Organ nakli (transplant) sonrası
transplantların rejeksiyonunun (reddinin) önlenmesi
için çok önemlidir (1,2).

Timusta T lenfositlerin olgunlaşma sürecinde öz
antijenlere yanıt veren lenfositler ortadan kaldırılır-
ken, yanıtız kalanlar yaşamlarına devam eder. Bu
durum öz antijenlere yanıtızsızlığı sağlayan mekaniz-
malarla mümkündür. Bu mekanizmalarda meydana
gelecek bir bozukluk, immün sistemin kendi hücre ve
dokularına saldırmasına yani “**otoimmünite**” ye ne-
den olur. Sonuç olarak da otoimmün hastalıklar kar-
şımıza çıkmaktadır. O halde öz antijenlere yanıtızsızlığa

neden olan mekanizmaları anlamak ve bu mekaniz-
malarda gelişebilecek aksaklıklara neler neden olabi-
lir bu durumları irdelemek otoimmün hastalıkların
patogenezini kavrayabilmek için son derece önemli-
dir (1-3).

İmmüno- lojik Tolerans Mekanizmaları

T Lenfosit Toleransı

Tolerans mekanizmasında hem T hücreleri hem de
B hücreleri rol oynasa da, asıl önemli işlevi T hücre
toleransı üstlenir. T lenfositlerin kendinden olan ile
olmayan ayırt edebilme yeteneğini kazandığı ana sü-
reç timusta gerçekleşir ve timusta öz antijenlere kar-
şı kazanılan toleransa **santral tolerans** denir. Timik
hücrelerin vücuttaki öz antijenleri tanıyabilmesi için
otoimmün düzenleyici (**autoimmune regülatör-AI-
RE**) adı verilen transkripsiyon faktörü etkili olur ve
öz antijenlerin timusta ekspresyonunu artırır. AIRE
proteinini kodlayan gende meydana gelen mutasyon-
lar sonucunda, immün sistemin doku ve organlara
saldırdığı **otoimmün poliendokrinopati sendromu (au-
toimmune polyendocrine syndrome-APS)** gelişir (1,2).

Bir antijene özgül lenfosit, o antijen ile karşılaşın-
ca, üç olasılık söz konusudur:

¹ Doç.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Temel İmmünoloji Bölümü, alevectndrn@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-1681-8240

² Uzm.Dr., Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Bölümü, mdbalkes10@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-6111-0030

SONUÇ

Bazı otoantikörler, hastalık başlamadan yıllar önce saptanabilmektedir ve gelecek hastalığın belirteci olarak değerlendirilebilmektedir. Kısacası otoantikörler belirli bir hastalık bulunmadan da normal sağlıklı bireylerde de karşımıza çıkmaktadır. Kadınlarda ve

orta yaşta daha sık görülür. Otoimmün hastalıkların tanısında anamnez, klinik bulgular, fizik muayene ile birlikte otoantikörlerin varlığının gösterilmesi son derece önemlidir.

Tablo 1: Önemli otoimmün hastalıklar, hedef otoantijenler ve otoantikörler

OİH	Etkilenen Organlar	Otoantijen	Otoantikör
Sistemik OİH			
SLE	Eklemler, böbrek, deri, akciğer, kan damarları, kan hücreleri, kalp, karaciğer, MSS	DNA, histon, deoksiribonükleoprotein, kromatin, nükleer ve ribonükleer proteinler	ANA, ds-DNA, anti-Sm, antifosfolipid antikörleri
RA	Sinovyal eklemler	Romatoid faktör, CCP, Kollajen	Anti-CCP, RF, anti-Carp
SS	Tükürük ve gözyaşı bezleri, karaciğer	Nükleer antijenler, ribonükleoproteinler	ANA, anti-Ro, anti-SSA, anti-SSB
Sistemik sklerozis	Akciğer, kalp, deri, böbrek, GIS	Nükleer antijenler, nükleolus, sentromer, DNA topoizomeras-1	Anti-Scl70, anti-sentromer
Polimiyozit/ Dermatomyozit	Bağ ve kas dokusu	PM-Scl, Jo-1 (histidil-tRNA sentaz), Mi-1, Mi-2 (DNA helikaz), SRP	Anti-Jo1, Mi-2, anti-Pm-Scl
Mikst bağ dokusu hastalığı	Pek çok organ tutulumu	Ul-ribonükleoprotein	Anti-RNP
Organa Özgü OİH			
Hashimoto Tiroidi	Tiroid	Tiroperoksidaz (TPO), tiroglobulin (Tg)	Anti-TPO, anti-TG
PBS	Karaciğer	Mitokondriyal antijen	AMA
Tip-1 DM	Pankreas	Pankreas beta hücreleri, insülin reseptörü, insülin, GAD	GADA, IA-2A, IAA, ZnT8A
Goodpasture sendromu	Böbrek, akciğer	GBM, Tip-IV kollajen	Anti-GBM

OİH: Otoimmün Hastalık, SLE: Sistemik lupus eritematozus, RA: Romatoid artrit, Anti-CCP: Anti siklik sitrüllemiş peptid, SS: Sjögren sendromu, SRP: Signal recognition particle, PBS: Primer biliyer siroz, AMA: Anti-mitokondriyal antikör, DM: Diabetes mellitus, GAD: glutamat dekarboksilaz, GBM: Glomerül bazal membran

KAYNAKLAR

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). Basic Immunology Functions and Disorders of the Immune System. 6th Edition, 2020. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). Cellular and Molecular Immunology. 8th Edition, 2015. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Peter J. Delves, Seamus J. Martin, Dennis R. Burton, Ivan M. Roitt. Roitt's Essential Immunology 11th Edition. Blackwell Publishing; 2008.
- Schwartz RH. Historical overview of immunological tolerance. Cold Spring Harb Perspect Biol; 2012;4(4):a006908. doi: 10.1101/cshperspect.a006908.
- Raimondi G, Turunquist HR, Thomson AW. Frontiers of immunological tolerance. Methods Mol Biol; 2007;380:1-24. doi: 10.1007/978-1-59745-395-0_1.
- Waldmann H. Mechanisms of immunological tolerance. Clin Biochem. 2016;49(4-5):324-328. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.05.019.
- Manjarrez-Orduño N, Quách TD, Sanz I. B cells and immunological tolerance. J Invest Dermatol; 2009;129(2):278-288. doi: 10.1038/jid.2008.240.
- Sfriso P, Ghirardello A, Botsios C, et al. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. J Leukoc Biol; 2010;87(3):385-395. doi: 10.1189/jlb.0709517.
- Romagnani S. Immunological tolerance and autoimmunity. Intern Emerg Med;2006;1(3):187-196. doi: 10.1007/BF02934736.
- [https://www.klimud.org.otoantikorlarinlaboratuvar tanisi rehberi](https://www.klimud.org.otoantikorlarinlaboratuvartanisi rehberi)
- <https://www.anapatterns.org> (erişim tarihi: 21.09.2024)
- Shirafkan F, Hensel L, Rattay K. Immune tolerance and the prevention of autoimmune diseases essentially depend on thymic tissue homeosta-

- sis. *Front Immunol*; 2024;15:1339714. doi: 10.3389/fimmu.2024.1339714.
13. Martins VC, Busch K, Juraeva D, et al. Cell competition is a tumour suppressor mechanism in the thymus. *Nature*; 2014; 509(7501):465–470. doi: 10.1038/nature13317.
14. Peaudecerf L, Lemos S, Galgano A, et al. Thymocytes may persist and differentiate without any input from bone marrow progenitors. *J Exp Med*; 2012; 209(8):1401–1408. doi: 10.1084/jem.20120845.
15. Yamano T, Nedjic J, Hinterberger M, et al. Thymic B cells are licensed to present self antigens for central T cell tolerance induction. *Immunity*; 2015; 42(6):1048–1061. doi: 10.1016/j.immuni.2015.05.013
16. Luis TC, Luc S, Mizukami T, et al. Initial seeding of the embryonic thymus by immune-restricted lymphomyeloid progenitors. *Nat Immunol*; 2016;17(12):1424–1435. doi: 10.1038/ni.3576.
17. Kumar P, Saini S, Khan S, et al. Restoring self-tolerance in autoimmune diseases by enhancing regulatory T-cells. *Cell Immunol*; 2019;339:41–49. doi: 10.1016/j.cellimm.2018.09.008.
18. Xing Y, Hogquist KA. T-cell tolerance: central and peripheral, Cold Spring Harb Perspect Biol; 2012;4(6):a006957. doi: 10.1101/cshperspect.a006957.

SEROLOJİK TESTLER

Berrin UZUN¹

GİRİŞ

Antijen-antikor tepkimeleri dolayısıyla serolojik olaylar özgül reaksiyonlardır. Bir antijen sadece kendisi veya kendisiyle yakın akraba bir antijen tarafından üretilen antikorla reaksiyona girmektedir (1,2). Serolojik testler; elde belirgin antijenlerin bulunması halinde buna uyan antikorların araştırılması ya da elde belirgin antikorları içeren bağışık serumların bulunması halinde buna uyan antijenlerin araştırılması temeline dayanmaktadır. Bu testlerle, ortamda bulunan antijen ya da antikorun yalnızca bulunup bulunmadığına değil aynı zamanda ne kadar miktarda (niceliksel) bulunduğu da tespit edilir (3). Öte yandan akraba antijenler arasında çapraz reaksiyonlar görülebileceği ve testlerin yararının sınırlanabileceği de akılda tutulmalıdır (2). Serolojik testlerin kullanım amaçları şu şekilde sıralanabilir:

- 1- Enfeksiyon hastalıklarının tanısında;
 - a. Mikroorganizmaların kültürü yapılamadığında (örneğin, frengi etkeni, hepatit A,B,C virüsleri gibi),
 - b. Mikroorganizmanın kültürünün yapılamasının çok tehlikeli olduğu durumlarda (örneğin, riketsiyalar),
 - c. Kültür yöntemlerinin kolayca kullanılabilir olmaması hallerinde (örneğin, Human Immunodeficiency Virus, Epstein Barr Virus),
 - d. Mikroorganizmanın üremesinin zaman aldığı durumlarda (örneğin, mikoplazma)

- 2- Otoimmün hastalıkların tanısında
- 3- Kan gruplarının ve HLA tiplerinin tanısında (2)

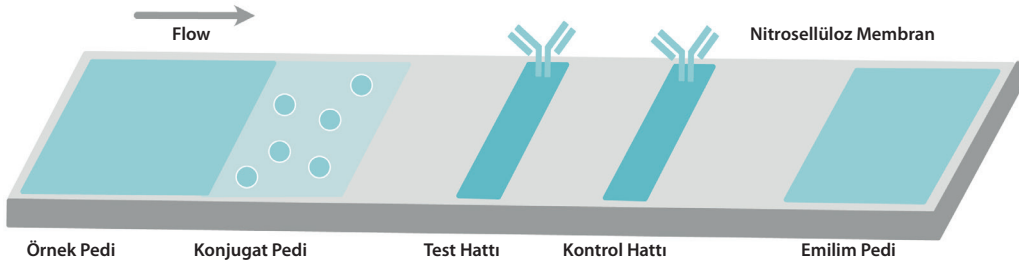
Serolojik testlerin enfeksiyon hastalıklarının tanısı için kullanıldığı durumlarda unutulmaması gereken, antikor yanıtlarının zaman aldığıdır. Antikor titre artışının 4 kat ve daha fazla olduğunun gösterilmesi tanı koydurur. Ancak bu durumda hastanın çoğunlukla iyileşmiş olduğu ve tanının geriye dönük konulduğu akılda tutulmalıdır. Eğer hasta serumunda IgM antikorunu tanımlayabilecek bir test varsa, halen var olan enfeksiyonun tanısında yararlı olur. IgG antikorunun tespiti genellikle geçirilmiş enfeksiyonun göstergesidir (4).

Serolojik testlerde; antijenler kendilerine tam olarak uyan antikorlarla birleştiklerinde, antikorun Fc parçası etkinlik kazanır ve serolojik reaksiyonlar olan presipitasyon, aglütinasyon ve ortamda komplemanın yer alması durumunda lizis gerçekleşir. Tıbbi laboratuvarlarda bu gerçekleşen presipitasyon, aglütinasyon ve kompleman reaksiyonları serolojik testler olarak kullanılmaktadır (3).

PRESİPİTASYON TESTLERİ

Presipitasyon, suda erimiş multivalan (en az üç birleşme değerli) antijenlerin eşit miktarda antikorlarıyla birleşip çözünür olmayan antijen-antikor kompleksleri oluşturup gözle görülür bir çökelti meydana getirmesiyle sonuçlanan olaydır (1). Antijen erimiş olduğu için çözelti içerisinde (2).

¹ Doç.Dr., İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, berrinuzun@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-9115-5910



ŞEKİL 8. Lateral Flow Testler

var ise, katı fazdaki antijene işaretli olan bu antikor bağlanır ve ölçülen ışımaya az olur, sonuç pozitiftir. Aradığımız antikor az ise, katı fazdaki antijene işaretli antikor bağlanacağından yüksek ışımaya ölçülür ve sonuç negatiftir. Kantitatif değer ölçülmektedir.

RIA yöntemiyle yapılan testlerden **Radioallergo-sorbant test (RAST)** ve **Radioimmunosorbant testleri (RIST)** serumda antijene özgül IgE antikorlarının arandığı testlerdir (6).

5. İmmunoblot Yöntem

Katı faz olarak nitrosellüloz membran şeritlerin kullanıldığı yöntemdir. Hasta örneğindeki antikorlar kalitatif olarak tespit edilir. Bu yöntemde mikroorganizmaya ait seçilmiş antijenler, rekombinant olarak hazırlanarak, nitrosellüloz membranın belli noktalarına yerleştirilmektedir. Şeritler üzerine hasta serumu eklenir. İnkübasyon sonrası yıkanır ve enzimle işaretli AHG eklenir. İnkübasyon ve yıkama işleminin tekrardan sonra substrat ilavesiyle oluşan renk değişimi, koyu renk bantlar şeklinde görülür. Bu yöntem **Rekombinant İmmunoblot assay (RIBA)** ve **Line İmmunoassay (LIA)** formatlarında uygulanabilmektedir (13).

6. İmmünokromatografik Testler / Kaset Testler

Bu testlere hızlı tanı testleri (Rapid Diagnostic tests: RDT)/ hasta başı testler (Point of care: POC) de denmektedir. Nitrosellüloz membran üzerine emdirilmiş kolloidal altın veya florofor ile işaretli özgül antikorların örnekteki antijeni yakalaması ve bu kompleksin kapiller akım ile test çizgisine ulaşarak buradaki antikorlara bağlanmasına dayanır. Sonuçlar koyu renkli gözle görünür bantların oluşması ile değerlendirilir. Bu yöntem, test sürecinde işaretli antijenin numunedeki kendine özgü antikorla birleştikten sonra memb-

ran boyunca akarak hareket etmesi nedeniyle **lateral flow (akım) yöntemleri** olarak da bilinmektedir. Kaset veya şerit şeklinde olabilir (Şekil 8) (13,16).

KAYNAKLAR

1. Uzun Berrin. Temel immünoloji ve antijen-antikor reaksiyonları. In: Dal Tuba (Ed). *Güncel Laboratuvar Tıbbi*. İstanbul Tıp Kitapevleri. 2021, p:133-140
2. Laboratuvarında antijen- antikor tepkimeleri. (Özgünen Tuncaç, Çev.Ed.). In: Levinson Warren (Ed) *Review of Medical Microbiology and Immunology* Ankara, 9. Baskı. Güneş Tıp Kitapevleri 2008, p:171-172
3. Serolojik tepkimeler. In: Bilgehan H (ed). *Temel İmmünoloji ve Bağışıklık Bilimi*, İzmir Onuncu Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi 2002; p: 406-407
4. Yenen Osman Şadi, Bağışıklık bilimi (İmmünoloji). (Osman Şadi Yenen, Çev.Ed.) In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA(eds). *Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 2014, p: 123-148
5. Presipitasyon. In: Bilgehan H (ed). *Temel İmmünoloji ve Bağışıklık Bilimi*, İzmir, Onuncu Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi 2002; p: 407-411
6. Albay Cemalettin. İmmünolojik teknikler. In: Ustaçelebi Ş (Ed). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara, Güneş Kitapevi 1999, p:325-336
7. İmmünolojik tanı yöntemleri. (Anğ-Küçükler M, Tümbay E, Anğ Ö, Ertutan Z, Çev.Ed.) In: Bienz KA, Eckert J, Kayser FH, Zinkernagel RM, (Eds). *Tıbbi Mikrobiyoloji Anlamak Öğrenmek Başvurmak için 9.baskı*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 2022; p: 116-123.
8. Erman Daloğlu Aylin. Serolojik testler. In: Dal Tuba (Ed). *Güncel Laboratuvar Tıbbi*. İstanbul Tıp Kitapevleri. 2021, p: 141-146
9. Aglutinasyon. In: Bilgehan H (ed). *Temel İmmünoloji ve Bağışıklık Bilimi*, İzmir, Onuncu Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi 2002; p: 411-424
10. Wanger A, Chavez V, Huang RSP, Wahed A, Actor JK, Dasgupta A. Antigen and antibody testing. In: *Microbiology and Molecular Diagnosis in Pathology*. Elsevier 2017, p: 221-32.
11. Yenen Osman Şadi, Spiroketler ve diğer spiral mikroorganizmalar. (Osman Şadi Yenen, Çev.Ed.) In: Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA(eds). *Jawetz, Melnick ve Adelberg Tıbbi Mikrobiyoloji*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 2014, p: 327-339
12. Klasik Serolojik yöntemler. In: Us A.Dürdal, (Ed). *Temel İmmünoloji ve Seroloji*. 2016, p: 115-135
13. Laboratory Diagnosis by Immunologic Methods. In: *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*

(Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC, Woods GL, Eds), Tokyo, Seventh edition, Wolters Kluwer 2017, p: 335-401

14. Aglutinasyon aksaklıklarının ortaya çıkarılması. In: Bilgehan H (ed). *Temel İmmünoloji ve Bağışıklık Bilimi*, İzmir, Onuncu Baskı, Barış Yayınları Fakülteler Kitapevi 2002; p: 457-458
15. ELISA Fundamental principle, How It Works (internet), (cited 2020 Aug 3). Available from: <https://www.booster.com/protokol-and-troubleshooting/elisa-principle>
16. Hornbeck PV. Enzyme-linked immunosorbent assay. *Curr Protoc Immunol* (Internet). 2015 Aug 3;110:2.1.1-2.1.23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26237010/>
17. İşaretli katı faz yöntemleri. In: Us A.Dürdal, (Ed). *Temel İmmünoloji ve Seroloji*. 2016, p: 141-173

TEMEL İMMÜNOLOJİ, ANTİJENLER, ANTİKORLAR

Tuğba KULA ATİK¹

İMMÜN SİSTEM ELEMANLARI

İmmün yanıtın sağlanmasında görev alan tüm organlar, dokular, hücresel elemanlar ve çözünür halde bulunan moleküllerin hepsi birlikte immün sistemi oluşturmaktadır. Lenfoid organlar olarak da isimlendirilen immün sistem organları, primer lenfoid organlar ve sekonder lenfoid organlar olarak ikiye ayrılmaktadır. B lenfositlerin ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin geliştiği ve farklılaştığı kemik iliği ile T lenfositlerin geliştiği ve olgunlaştığı timus, primer lenfoid organları oluşturmaktadır. Lenfositlerin antijenlerle karşılaştığı ve antijenik uyarılara yanıt verdiği lenf nodları yanında dalak, mukoza ile ilişkili lenfoid dokular (sindirim yolu, solunum yolu, ürogenital yol) ve deri ile ilişkili lenfoid doku, sekonder lenfoid organları oluşturmaktadır (Şekil 1) (1-4).

İmmün sistem hücresel elemanlarından granulositler (nötrofil, bazofil, eozinofil), monosit/makrofaj, dendritik hücre (DH) ve mast hücreleri miyeloid hücre öncüllerinden gelişirken, T lenfositler, B lenfositler ve NK hücreleri lenfoid hücre öncüllerinden gelişmektedir (Şekil 2).

Kanda en fazla bulunan hücreler olan nötrofiller, etkin olarak fagositoz yapan, enfeksiyon anında olay yerine ilk gelen hücrelerdir. Eozinofil, bazofil ve mast hücreleri özellikle alerjik reaksiyonlarda ve paraziter enfeksiyonlarda etkindir. Kanda bulduklarında monosit, dokulara geçtiklerinde ise makrofaj olarak

isimlendirilen, yüzeylerinde MHC-I/II, Toll benzeri reseptörler (TLR) gibi farklı reseptörleri barındıran bu hücreler temelde fagositik makrofajlar ve antijen sunan hücreler olarak iki gruba ayrılmaktadır. MHC molekülleri insanda 6. kromozomun kısa kolunda yer alan bölge tarafından kodlanmakta, 'kendine ait' veya 'kendine ait olmayan' moleküllerin ayrımının yapılıp tanımlanmasında merkezi rol oynamaktadır. MHC-II moleküllerini yüksek düzeyde ekspres edip profesyonel antijen sunan hücreler olarak görev yapan DH'ler, doğal immün yanıt ve kazanılmış immün yanıt arasındaki ilişkiyi sağlayan temel hücrelerdir. Kanda, lenfoid organlarda, MALT, SALT gibi farklı yerlerde bulunan DH'ler hem patojenlerin antijenlerini yüzeylerinde sergileyerek T lenfositlere antijen sunumu yapmakta hem de salgıladıkları sitokinler ile CD4 T lenfositlerin farklılaşmasını sağlamaktadırlar. Foliküler DH'ler ise MHC-II moleküllerini içermezler, bunun yerine sahip oldukları antikorların Fc kısımlarının ve kompleman komponentlerinin bağlandığı reseptörler sayesinde B lenfositlere antijenleri sunup humoral immün yanıtta rol oynamaktadırlar. NK hücreleri, B ve T lenfositler gibi lenfoid seriden gelişmesine rağmen onlardan farklı olarak doğal immün yanıtta görev almaktadırlar. Viral enfeksiyonlarda, anti-tümör aktivitede, bakteriyel ya da protozoal enfeksiyonlarda görev alan, antijene özgül olmayan ve MHC ile antijen sunumuna ihtiyaç duymayan hücrelerdir. İşlevleri yüzeylerinde bulunan inhibitör ve

¹ Doç.Dr., Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD., tkulaatik@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2433-1977

KAYNAKLAR

1. Uş DA. *Temel İmmünoloji ve Seroloji*. (1. Baskı). Ankara: Hipokrat; 2016.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Cellular and Molecular Immunology*. (10th Edition). San Francisco: Elsevier; 2021.
3. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt's Essential Immunology*. (13th Edition). Oxford: Wiley-Blackwell; 2017.
4. Uzun B. Temel İmmünoloji ve Antijen-Antikor Reaksiyonları., Dal T (Ed.), *Güncel Laboratuvar Tıbbı*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021. p. 133-140.
5. Edgar JDM. Clinical immunology. *Ulster Med J*. 2011;80(1):5-14.
6. Eftimie R, Gillard JJ, Cantrell DA. Mathematical models for immunology: current state of the art and future research directions. *Bull Math Biol*. 2016;78(10):2091-134. doi: 10.1007/s11538-016-0214-9.
7. Berthelot JM, Sibilia J. Trained immunity and autoimmune disease: did we sin before adam? *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):293-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.006.
8. Alter G, Ottenhoff THM, Joosten SM. Antibody glycosylation in inflammation, disease and vaccination. *Semin Immunol*. 2018;39:102-10. doi:10.1016/j.smim.2018.05.003.

BÖLÜM 81

AKAN HÜCRE ÖLÇER ÇALIŞMA PRENSİBİ VE KULLANIM ALANLARI

Bartış BORAL¹

GİRİŞ

Akan hücre ölçer hücrelerin ve partikülleri akan bir sıvı içerisinde teker teker analiz edilmesini sağlayan bir tekniktir. Bu yöntem genellikle hücrelerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini (boyut, granülarite, yüzey ve sitoplazma proteinleri gibi) hızlı bir şekilde ölçmek için kullanılır.

Akan hücre ölçer teknolojisi, yıllar içerisinde kullanıldıkça hücre biyolojisi, immünoloji ve hematopoetik gelişim sürecini anlamamızda önemli katkıları olmuştur. Akan hücre ölçer heterojen bir popülasyondaki tek bir hücrenin çoklu özelliklerini kısa bir süre içerisinde analiz edebilmektedir. Heterojen bir popülasyonda tek bir hücrenin detaylı incelenmesi, araştırmacılara ve klinik uzmanlara, hücrelerin farklı özelliklerini anlamada büyük bir avantaj sunar. Bu, özellikle kanser araştırmaları ve bağışıklık sistemi çalışmalarında önemli bir rol oynar, çünkü hücresel farklılıkları anlamak, hastalıkların tanı ve tedavisinde kritik öneme sahiptir (1, 2).

Modern akan hücre ölçerler, saniyede birkaç bin hücreyi analiz etme kapasitesine sahiptir. Hücreler, tek sıra halinde bir ışık demetinin (genellikle bir lazer ışını) içinden geçer; üretilen sinyaller, hücrenin boyutuna ve hücrenin iç karmaşıklığına veya granülaritesine bağlıdır. Akan hücre ölçer bu özelliklere dayanarak farklı hücre popülasyonlarını tanımlayabilir. Akan hücre ölçer, immünoloji, kanser araştırmaları, mik-

robiyoloji, hücre biyolojisi ve hematoloji gibi birçok farklı disiplinde geniş bir uygulama yelpazesi bulunmaktadır (1).

AKAN HÜCRE ÖLÇERİN ÇALIŞMA PRENSİBİ

Akan hücre ölçer üç ana bileşeni vardır;

1. Akışkan sistemi; Örneklerin lazere düzgün bir şekilde yönlendirilmesini sağlar.
2. Optik Sistem; Hücrelerden gelen ışık bilgilerini toplar.
3. Bilgisayar ve Elektronik Sistemi; Bilgisayar ve elektronik sistemi ise optik sistemden gelen verileri dijital hale getirerek analiz sonuçlarının görüntülenmesini mümkün kılar.

Akışkan Sistemi

Akışkan sisteminin amacı, hücreleri (veya parçacıkları) askıda tutarak lazer okuma noktasına (hücrelerin lazer ışınından geçtiği nokta) birer birer sunmaktır. Bu, "hidrodinamik odaklama" olarak bilinen bir süreçle gerçekleştirilir (Şekil 2.1). Hidrodinamik odaklama, hücrelerin doğru bir şekilde hizalanmasını sağlayarak, analiz sırasında hataların önlenmesine yardımcı olur. Bu işlem, akan hücre ölçer hassasiyetini artırarak sonuçların güvenilirliğini sağlamakta-

¹ Doç.Dr., Dr. A. Y. Ankara Onkoloji SUAM, Temel İmmünoloji Bölümü, boralbaris@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2175-8163

Klinik Araştırmalar

Yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin etkinliklerini test etmek için kullanılabilir.

Mikrobiyoloji alanında

Mikrobiyolojide, akan hücre ölçerler çeşitli mikroorganizmaların (bakteri, virüs, mantar, protozoa gibi) sayısını ve özelliklerini hızlı ve hassas bir şekilde belirlemek için kullanılır (9, 10).

- **Mikroorganizma Sayımı:** Akan hücre ölçerler, mikroorganizma sayısını belirlemek için kullanılır. Özellikle düşük yoğunluktaki mikroorganizma popülasyonlarının hızlı bir şekilde sayılmasını sağlar.
- **Mikroorganizma Boyut ve Biçim Analizi:** Bu cihazlar, mikroorganizmaların boyutlarını ve şekillerini belirlemek için kullanılabilir. Bu, özellikle çeşitli türlerin ayırımında ve morfolojik özelliklerin belirlenmesinde önemlidir.
- **Kültür İzleme:** Hücrelerin büyüme ve çoğalma süreçlerini izlemek için kullanılır. Bu, mikroorganizmaların kültürlerdeki gelişimini ve verimliliğini takip etmek açısından faydalıdır.

- **Enfeksiyon ve Kontaminasyon İzleme:** Gıda ve su örneklerinde enfeksiyon ve kontaminasyon seviyelerini izlemek için kullanılır. Bu, özellikle sağlık ve güvenlik standartlarını sağlamak için kritik bir uygulamadır.
- **Antimikrobiyal Testler:** Farklı antimikrobiyal ajanların etkinliğini değerlendirmek için kullanılır. Örneğin, antibiyotiklerin bakterilere karşı etkinliğini test etmekte faydalıdır.
- **Hücre Popülasyonu Analizleri:** Çeşitli mikroorganizma popülasyonlarının dinamiklerini anlamak ve kontrol altında tutmak için kullanılır. Bu, özellikle endüstriyel fermentasyon süreçlerinde önemlidir.

Özetle, akan hücre ölçerler, tıbbi tanı ve tedavi takibinden gıda endüstrisine, çevre bilimlerinden mikrobiyolojiye kadar geniş bir yelpazede uygulanmaktadır. Bu cihazlar, hücre canlılığı, nekroz ve apoptoz analizi ile mikroorganizma sayımı ve enfeksiyon takibi gibi kritik işlemlerde önemli bir rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Brown M, Wittwer C. Flow cytometry: principles and clinical applications in hematology. *Clin Chem* 2000, 46(8 Pt 2):1221-9.
2. Robinson JP. Flow Cytometry. *Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering*. 2004. pp. 630-40.
3. Nunez R. Flow cytometry: principles and instrumentation. *Curr Issues Mol Biol* 2001, 3(2): 39-45.
4. U. Noomnarm and R.M. Clegg. Fluorescence lifetimes: fundamentals and interpretations. *Photosynth Res*; 101 (2009):181-94.
5. P.K. Chattopadhyay, C.M. Hogerkorp and M. Roederer. A chromatic explosion: the development and future of multiparameter flow cytometry. *Immunology*; 125 (2008):441-9.
6. M.P. Bristow, D.H. Bundy and A.G. Wright. Signal linearity, gain stability, and gating in photomultipliers: application to differential absorption lidars. *Appl Opt*; 34 (1995):4437-52.
7. Herault O, Colombat P, Domenech J, et al. A rapid single-laser flow cytometric method for discrimination of early apoptotic cells in a heterogeneous cell population. *Br J Haematol*. 1999;104(3):530-537. doi:10.1046/j.1365-2141.1999.01203.x
8. Ullas S, Sinclair C. Applications of Flow Cytometry in Drug Discovery and Translational Research. *Int J Mol Sci*. 2024;25(7):3851. Published 2024 Mar 29. doi:10.3390/ijms25073851
9. Alvarez-Barrientos A, Arroyo J, Cantón R, Nombela C, Sánchez-Pérez M. Applications of flow cytometry to clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(2):167-195. doi:10.1128/CMR.13.2.167
10. Robinson JP. Overview of Flow Cytometry and Microbiology. *Curr Protoc Cytom*. 2018;84(1):e37. doi:10.1002/cpcy.37

NÖROİNFLAMASYON VE KAN BEYİN BARIYERİ

Gülsüm AKDENİZ¹
Pouria BASHİRPOUR²

GİRİŞ

Vücudun kritik işlevlerini kontrol eden merkezi sinir sistemini (MSS) beyin ve omurilik sıvısından oluşur.

Merkezi sinir sistemi, “bağışıklık ayrıcalıklı” bir organ olarak kabul edilir ve benzersiz bir anatomi ve fizyolojiye sahiptir. Ancak bu fikir son birkaç on yılda sorgulanmıştır. Merkezi sinir sistemi dokusu ve periferik kan dolaşımı arasında bulunan kan-beyin bariyeri (KBB), kan damarları ve beyin parankimi arasındaki hücresel ve moleküler değişimi düzenler. Endotel hücreleri, perisitler ve astrositler KBB'nin başlıca bileşenleridir ve aralarındaki bazal membran da KBB işlevi ve bütünlüğü için gereklidir. Kan-beyin bariyerinin önemli bir işlevi, merkezi sinir sisteminin (MSS) homeostazını korumaktır. Bu bariyerin disfonksiyonunun, Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH), amiyotrofik lateral skleroz (ALS), multipl skleroz (MS) ve felç gibi çeşitli nörolojik hastalıklar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Romatoid artrit gibi otoimmün hastalığı olan bireylerde tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörü ile tedavinin, MSS iltihabını ve ardından KBB bozulması riskini artırdığı bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, SARS-CoV-2 ile enfekte olanlarda veya lenfositoma için kimerik antijen reseptörü (CAR)-T hücre tedavisi kullanan hastalarda, periferik iltihaplanmanın KBB bozulmasına neden olduğu savunulmaktadır. Periferik inflamasyon, bağışıklık sisteminin aktivasyonunu

ve MSS dışındaki patolojik uyarılara karşı proinflamatuar sitokinlerin salınımını ifade etmektedir. Örneğin mikroorganizmaların lipopolisakkarit (LPS) yapısı periferik inflamasyona neden olmakta ve KBB işlevini etkileyebilmektedir.

KBB'NİN YAPISI, BİLEŞENLERİ, FONKSİYONU

Nörovasküler ünite (NVÜ) genellikle endotel hücreleri, mural hücreler (yani vasküler düz kas hücreleri ve perisitler), bazal membran, glia hücreleri (astro-sitler ve mikroglia hücreleri) ve nöronlardan oluşur. Bu yapılar toplu olarak KBB'nin bütünlüğüne katkıda bulunurlar.

Endotel hücreleri:

Endotel hücreleri (EH) tüm kan damarlarının iç astarını oluşturur. KBB EH'leri yapı ve işlev olarak diğer dokulardakilerden oldukça farklıdır, bu farklar şöyle sıralanabilir:

- sıkı bağlantılar nedeniyle çözünen maddelerin parasetil taşıması engellenir
- fenestrasyonlar yoktur ve transsitoz azalır, bu da çözünen maddelerin transselüler taşımasını sınırlar

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., akdenizgulsum@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-9411-3318

² Psk. Araş Gör., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sinirbilim Yüksek Lisans, p.bashirpour@gmail.com, ORCID iD: 0009-0000-9989-7791

KAYNAKLAR

- Huang X, Hussain B, Chang J. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: effects and mechanisms. *CNS Neurosci Ther.* 2021;27(1):36-47.
- Liu Y, Zhang S, Li X, et al. Peripheral inflammation promotes brain tau transmission via disrupting blood-brain barrier. *Biosci Rep.* 2020;40:BSR20193629.
- García-Domínguez I, Veselá K, García-Revilla J, et al. Peripheral inflammation enhances microglia response and nigral dopaminergic cell death in an in vivo MPTP model of Parkinson's disease. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:398.
- Herrera AJ, Espinosa-Oliva AM, Oliva-Martin MJ, Carrillo-Jimenez A, Venero JL, de Pablos RM. Collateral damage: contribution of peripheral inflammation to neurodegenerative diseases. *Curr Top Med Chem.* 2015;15:2193-2210.
- Mei M, Zhou Y, Liu M, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of dexrazoxane on dopaminergic neuron degeneration in rodent models of Parkinson's disease. *Neuropharmacology.* 2019;160:107758.
- Fabis MJ, Scott GS, Kean RB, Koprowski H, Hooper DC. Loss of blood-brain barrier integrity in the spinal cord is common to experimental allergic encephalomyelitis in knockout mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:5656.
- Qin X, Akter F, Qin L, et al. Adaptive immunity regulation and cerebral ischemia. *Front Immunol.* 2020;11:689.
- Ao L-Y, Yan Y-Y, Zhou L, et al. Immune cells after ischemic stroke onset: roles, migration, and target intervention. *J Mol Neurosci.* 2018;66:342-355.
- Bernstein DL, Zuluaga-Ramirez V, Gajghate S, et al. miR-98 reduces endothelial dysfunction by protecting blood-brain barrier (BBB) and improves neurological outcomes in mouse ischemia/reperfusion stroke model. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40:1953-1965.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
- Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371:1507-1517.
- Larochelle C, Alvarez JI, Prat A. How do immune cells overcome the blood-brain barrier in multiple sclerosis? *FEBS Lett.* 2011;585:3770-3780.
- Labus J, Woltje K, Stolte KN, et al. IL-1beta promotes transendothelial migration of PBMCs by upregulation of the FN/alpha5beta1 signalling pathway in immortalised human brain microvascular endothelial cells. *Exp Cell Res.* 2018;373:99-111.
- Tan S, Shan Y, Lin Y, et al. Neutralization of interleukin-9 ameliorates experimental stroke by repairing the blood-brain barrier via down-regulation of astrocyte-derived vascular endothelial growth factor-A. *FASEB J.* 2019;33:4376-4387.
- Labus J, Hackel S, Lucka L, Danker K. Interleukin-1beta induces an inflammatory response and the breakdown of the endothelial cell layer in an improved human THBMEC-based in vitro blood-brain barrier model. *J Neurosci Methods.* 2014;228:35-45.
- Menard C, Pfau ML, Hodes GE, et al. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. *Nat Neurosci.* 2017;20:1752-1760.
- Chen W, Ju X-Z, Lu Y, Ding X-W, Miao C-H, Chen J-W. Propofol improved hypoxia-impaired integrity of blood-brain barrier via modulating the expression and phosphorylation of zonula occludens-1. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25:704-713.
- Biesmans S, Meert TF, Bouwknecht JA, et al. Systemic immune activation leads to neuroinflammation and sickness behavior in mice. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:271359.
- Zhang C, Brandon NR, Koper K, Tang P, Xu Y, Dou H. Invasion of peripheral immune cells into brain parenchyma after cardiac arrest and resuscitation. *Aging Dis.* 2018;9:412-425.
- McKittrick CM, Lawrence CE, Carswell HV. Mast cells promote blood brain barrier breakdown and neutrophil infiltration in a mouse model of focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35:638-647.