

DUS AKADEMİSİ BEYİN FIRTINASI MİKROBİYOLOJİ

Feyyaz AKAY, MD

- * **Normal mikrobiyota:** Sağlıklı insanın deri, müköz membranlarında bulunur. Bu mikroorganizmaların genetik içeriklerine **mikrobiyom** adı verilir.
- * **Mikrobiyotanın görevleri:** 1. Mikrobiyal patojenlere karşı koruyucu, 2. Sindirime yardımcı, 3. Toksinlerin parçalanmasında yardımcı, 4. İmmun sistemin maturasyonu ve homeostazi
- * **Mikrobiyotanın bozulması örnekleri:** 1. Bakteriyel vajinoz, 2. Periodontit, 3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları
- * **Resident flora:** Kalıcıdır; Verilen yaşta, ilgili bölgede düzenli olarak bulunur. Bozulursa yeniden oluşabilir.
- * **Transient flora:** Geçicidir; Deri ve müköz membranlarda saatler, günler ya da haftalarca bulunabilen nonpatojen ya da potansiyel patojen (resident flora bozulduğunda) mikroorganizmaları içerir.
- * Human Microbiom Project (HMP)' de kullanılan yöntem: **16 S rRNA analizi**
- * **Salmonella, Shigella, M.tuberculosis** gibi bakteriler normal florada bulunmaz (kesin patojen)

Pnömokok/ Meningokok/ Hib

Kapsül, NF kolonizasyonu, IgA proteaz

NORMAL MİKROBİYOTA	
Yer	Önemli Mikroorganizmalar
Deri	Staphylococcus epidermidis , Staphylococcus aureus (az sayıda), Micrococcus türleri, α-hemolitik ve nonhemolitik streptokoklar (Streptococcus mitis), Corynebacterium, Cutibacterium , Peptostreptococcus, Acinetobacter, Az sayıda diğer organizmalar (Candida, P. aeruginosa vb.) * Deri florasını etkileyen faktörler: pH, Sebaseöz sekresyonların içerisindeki yağ asitleri, Lizozim * Deri hem fiziksel bariyer hem de keratinositler, patern tanıma reseptörleri (TLR, mannoz reseptörleri, NOD-like reseptörler) aracılığı ile mikroorganizmayı tanıır ve doğal yanıt meydana gelir (immünolojik bariyer). Vaka: Candida' ya bağlı santral venöz kateter enfeksiyonu
Nazofarinks	Difteroidler, Nonpatojenik Neisseria türleri, α-hemolitik streptokoklar S. epidermidis, Nonhemolitik streptokoklar, Moraxella, Anaeroblar (Prevotella, Anaerob koklar, Fusobacterium türleri vb.), Az miktarda: Haemophilus , Pnömokoklar , Neisseria meningitidis , S. aureus, Gram (-) basiller
Ağız florası	Doğumdan sonra 4-12 saat içerisinde Viridans streptokoklar resident floranın en belirgin üyesi olur ve yaşam boyu bu şekilde devam eder. Yaşamın erken dönemlerinde Aerob, anerob Stafilokoklar, Neisseria, M. catarrhalis, Laktobasiller; dışın patlamasının ardından anaerob spiroketler, Prevotella melaninogenica, Fusobacterium, Rothia, Capnocytophaga, Anaerob Vibrio ve Laktobasiller; ayrıca Aktinomyces, Candida Dental Plak ve Diş Çürüğü * Dental plak ve periodontal hastalıklar , biyofilm üretiminin devamı sonucu meydana gelirler. * Dental plak, kompleks bir biyofilm olarak kabul edilir. Biyofilm ilk olarak, mineralize diş yüzeyini kaplayan dental pelikül ile ilişkili oluşur. Pelikül, tükürük ve diğer oral sekresyonlardan köken alan protein ve glikoproteinlerden meydana gelir. Plak oluşumu iki düzeyde meydana gelir. Birincisi, plağın dişeti çizgisine göre anatomik yerleşimidir; en erken plak supragingival dir ve daha sonra subgingival plağa dönüşebilir. İkinci düzey ise plak içindeki tabakalaşma, plakta yer alan bakteriler ve pelikül ile bakteri-bakteri bağlanma mekanizmalarıdır. İlk kolonize olan çoğunlukla, gram pozitif bakteriler dir. Prototip erken kolonizatör Streptococcus sanguinis'tir; ancak diğer streptokoklar (S. mutans, S.mitis, S.salivarius, S.oralis, S. gordonii), Laktobasiller ve Actinomyces türleri de genellikle bulunur. Geç kolonizörler biyofilmde 2–4 gün gibi kısa bir sürede ortaya çıkabilir ve başlıca gram negatif anaeroblardan (Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium, Veillonella), anaerob, spiroketlerden (Treponema denticola) ve daha fazla Actinomyces türünden oluşur. * Çürük , dişlerin yüzeyden başlayıp içeri doğru ilerleyen parçalanmasıdır. İlk olarak tamamen hücresiz olan yüzey mine tabakası demineralize olur (bakterinin glikoliz neticesi asit açığa çıkarması ile). Ardından açığa çıkan dentin ve kök yüzeyindeki sementin parçalanması, protein matriksinin bakteriyel sindirimini meydana gelir. Çürüğün başlangıcında baskın mikroorganizma S. mutans 'tır; ancak plak biyofilminin birçok üyesi lezyonların gelişimine katılır [Diğer streptokoklar (S. salivarius, S. sanguinis, S. sobrinus), Laktobasiller (L. acidophilus, L. casei) ve Aktinomiçetler (A. viscosus, A. naeslundii)] * Plak kaynaklı periodontal hastalık iki ayrı hastalık tablosunu kapsar: gingivit ve kronik periodontit (dental plaktaki bakteriler tarafından). Porphyromonas gingivalis 'in, tüm biyofilmin büyüme ve gelişimini değiştirecek şekilde doğal bağışıklığı bozduğu öne sürülmüştür. Capnocytophaga (gram negatif, fusiform, anaerob) ve Rothia (gram pozitif, pleomorfiki, aerob) granülositopenik hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilir. * Çürüğün kontrolü: 1. Plağın fiziksel olarak uzaklaştırılması, 2. Sükroz alımının sınırlandırılması, 3. Yeterli protein içeren iyi beslenme, 4. Ağızda mevcut karbonhidratların sınırlandırılması ve sık temizlik ile asit üretiminin azaltılması,Dişlere flor uygulanması veya florlu su içilmesi, minenin asit direncini artırır. * Periodontal hastalığın kontrolü: Kalkülusun (kalsifiye depozit) uzaklaştırılmasını ve iyi ağız hijyenini gerektirir.

NORMAL MİKROBİYOTA - 2	
Yer	Önemli Mikroorganizmalar
GİS, Rektum	* Anaeroblar (Bacteroides, kalın barsakta en fazla bulunan resident bakteri) Salmonella, Shigella, Yersinia, Vibrio ve Campylobacter türleri dışındaki çeşitli Enterobacterales üyeleri (suya dışkı bulaşı), Glukozu fermente etmeyen gram negatif basiller, Enterokoklar, α-hemolitik ve nonhemolitik streptokoklar, Difteroidler, S. aureus (az sayıda), Mayalar (az sayıda) * Barsak, doğumda sterildir; fakat besinlerle birlikte mikroorganizmalar kısa sürede barsağa ulaşır. * Anne sütü ile beslenen çocukta (özellikle doğumdan birkaç ay sonra) Bifidobacteria hakimdir (biberonla beslenen çocukta karışık flora bulunur ve Laktobasiller daha az belirgindir). * Beslenme alışkanlığı barsak florasını belirler: ** Hayvansal ağırlıklı diyet: Safra toleranlar (Alistipes, Bilophila, Bacteroides) artar,bitkisel polisakkaridleri metabolize eden Firmicutes' ler (Roseburia, Eubacterium rectale, Ruminococcus bromii) azalır. * YBÜ' de yatan yenidoğanlarda Enterobacterales üyeleri (Klebsiella, Citrobacter, Enterobacter) kolonize olur. * Midede Helicobacter pylori kalıcı olabilir. Midenin asidik ortamı V.cholerae' ya karşı koruyucudur. * İntestinal içeriklerin pH' sı alkalileştikçe resident flora artar (en fazla flora çekum ve transvers kolondadır: 10¹¹-10¹² bakteri/mL) * Sigmoid kolon ve rektumda fekal kitlenin %60' ı bakterilerden oluşur. * Üst barsakta mukozada Bacteroides, Clostridiales; lümende Enterobacterales, Enterokoklar * Diyarede bakteri içeriği azalır, stazda artar. * Kolonda anaeroblar, fakültatiflerden 1000 kat daha fazladır. Normal erişkinde kolondaki resident bakteriyel floranın %96-99' u anaeroblardan oluşur: Bacteroides, Firmicutes, Actinobacteria, Verrucomicrobiota, Fusobacteria, Proteobacteria * Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu (FMT): C.difficile tedavisinde; Eksik olan Bacteroides, Firmicutes türlerini yerine koyarak kolon mikrobiyotasını doğal haline döndürür (Bakteriyel interferans ile patojenlerin yerini zararsız bakteriler alır). * Barsak perforasyonuna bağlı abse: B.fragilis (penisilin dirençli!), Clostridium, Peptostreptokoklar, Enterobacterales (E.coli); Mikst flora * Pelvik abse: Prevotella bivia, Prevotella disiens
Genital	Corynebacterium, Lactobacillus, α-hemolitik ve nonhemolitik streptokoklar Nonpatojenik Neisseria türleri, Enterokoklar, Enterobacterales üyeleri ve diğer gram negatif basiller, S. epidermidis, Candida albicans ve diğer mayalar, U.urealyticum, Anaeroblar (Prevotella, Clostridium, Peptostreptococcus), G.vaginalis, Mobilincus * Doğumun ardından vajinada aerobik laktobasiller belirir ve vajen pH' sı asidik olduğu sürede devam eder. pH nötral hale geldiğinde (puberteye kadar) florada kok ve basillerden oluşan karşılık bir flora bulunur. Puberte ile aerobik ve anaerobik laktobasiller yeniden büyük sayılara ulaşır ve karbonhidratlardan (özellikle glikojen) asit üretimi ile floranın asiditesinin sürdürülmesine katkı sağlar. Laktobasillerin kaybı neticesinde bakteriyel vajinoz ortaya çıkar. * Menapozdan sonra laktobasillerin sayısı azalır, karışık flora geri döner. * Doğurganlık çağındaki kadınların %25' inin vajinal florasında GBS bulunur (YD enfeksiyonunu önlemek için gebede 35-37. haftalarda taranır).
Konjonktiva	Difteroidler, S.epidermidis, Nonhemolitik Streptokoklar, Neisseria, Moraxella
Üretra	Her iki cinsiyette de anterior üretrada deri ve perinedeki flora elemanları düşük miktarda bulunur.

Enfeksiyon Kontrolü İçin Önlemler		
Önlem Türü	Hasta/ Enfeksiyon Örneği	Uygulanan Önemli Önlemler
Standart	Bütün hastalar	1. El hijyeni, 2. Solunum hijyeni, öksürme adabı 3. Güvenli enjeksiyon uygulamaları 4. İğne ve bistürilerin uygun şekilde bertaraf edilmesi
Standart	Kan, sekresyon ya da vücut sıvılarına maruziyet ihtimali-varsa	Maske, yüz siperi, koruyucu gözlük, eldiven ya da önlük gibi kişisel koruyucu ekipmanların kullanılması
Temas (contact)	1. Dışkı inkontinansı (C.difficile, Norovirüs) 2. Yaygın döküntü (Suçiçeği) 3. Akıntılı yaralar	1. Eldiven ve önlük giyilmesi 2. Odanın dezenfekte edilmesi
Damlacık (droplet)	1. Solunum yolu virüsleri (Influenzae vb.) 2. B.pertussis 3. N.meningitidis ile erken dönem enfeksiyon	1. Hasta ve sağlık çalışanı için maske ya da yüz siperi kullanılması 2. Odanın dezenfekte edilmesi
Havayolu (airborne)	1. Tüberküloz 2. Kızamık 3. Hastanın öksürdüğü suçiçeği (N95' siz SaKaT :)	1. İzolasyon odası (negatif basınçlı oda) 2. Hasta ve sağlık çalışanı için maske ya da yüz siperi (mümkünse N95 respiratör kullan) 3. Odanın dezenfekte edilmesi
* Solunum İzolasyonu Hangi Durumlarda Uygulanır? 1. HIV + olan hastalarda pulmoner ve ekstrapulmoner Tüberküloz 2. Tüberküloz (larenks ve akciğer) 3. Kızamık 4. Suçiçeği* 5. Yaygın zona* *Temas izolasyonu da gereklidir * Kişisel Koruyucu Ekipman Giyim Sırası: Önlük - Maske - Gözlük - Eldiven (ÖMGE) Çıkarma sırası: Eldiven - Gözlük - Önlük - Maske		

- **Mantarlar için besiyeri - SDA**
- **Güvercin dışkısı içeren toprakta bol bulunur, inahalsyon yolu ile bulaşır. Sağlıklı konakta hafif AC enfeksiyonu, immunsupresif konakta menenjit, çini mürekkebi ile boyandığında polisakkarid kapsülü gösterilir...
C.neoformans**
- **Hücre duvarı mikolik asit içerenler (ARB+)?... Mikobakteri, Nocardia, Rhodococcus**
- **Mikolik asidi var; fakat ARB (-)?... Corynebacterium**

- Germ tüp testi (+), Klamidospor oluşumu?... *C.albicans* (45 derecede çoğalır), *C.dublinensis* (45 derecede çoğalamaz)
- Candida... Pamukçuk vs., Yüzeyel enfeksiyona karşı T lenfosit

Candida Türleri ve Özellikleri	
Tür	Özellik
<i>Candida albicans</i>	* 37°C' de germ tüp oluşturabilir. Mısır unlu – tween 80 agar gibi besiyerlerinde Klamidospor oluşturabilir. * 45°C' de üreyebilir.
<i>Candida dublinensis</i>	* 37°C' de germ tüp oluşturabilir. Mısır unlu – tween 80 agar gibi besiyerlerinde Klamidospor oluşturabilir. * 45°C' de üreyemez.
<i>Candida glabrata</i>	* Psödohif, gerçek hif, germ tüp oluşturmaz. * Azollere intrinsik ve edinilmiş direnç gösterir.
<i>Candida parapsilosis</i>	* Kateterle ilişkili fungemiye neden olabilir. * Dev hücreler oluşturmaları tipik özelliğidir.
<i>Candida auris</i>	* İlk kez 2009 senesinde otitis eksterna ile ilişkili tanımlanmıştır. * Yüksek patojeniteye sahip, multi-drug rezistan bir mayadır. ** Flukonazol' e intrinsik dirençlidir; Amfoterisin-B, Ekinokandin ve 5-FU' ya direnç bildirilmiştir. * Önemli bir nozokomiyal patojendir. * Tanı → Geleneksel yöntemlerle yanlış tanımlanabilir. Doğru tanımlama için MALDI-TOF MS ya da moleküler yöntemler kullanılabilir. * Tedavi → Amfoterisin B ya da Ekinokandinler önerilir.
Kandidemilerde en sık <i>C.albicans</i> izole edilir.	

- **İmplant: Kritik alet; Sterilizasyon**
- **Endoskop: Yarı Kritik Alet; Yüksek düzey dezenfeksiyon
-%2 Gluteraldehit-**
- **Aldehitler: YDD, Sterilizan**
- **Sterilizan temel fark... Bakteri sporları**

- **P.falciparum?... Muz şeklinde gametosit, birden fazla taşlı yüzük, Maurer lekeleri, Çıkıntılı formlar (serebral sıtma, karasu humması)**
- **P.falciparum, P.knowlesi ↑ hiperparazitemi (Eritrositlerin $\geq$ % 10 tutulması)**
- **Aralarındaki Fark: Periferik yaymada P.falciparum' da erken formlar görülürken (genç halka formları ve gametositler), P.knowlesi' de hem erken hem de ileri formlar görülür. P.falciparum şizontları ve trofozoid formları genellikle karaciğer ve dalakta bulunduğundan periferik yayma preparatlarında nadiren gözükür**

- **HPV?... Zarfsız DNA virüsü; Rekombinan aşı (L1); Tip 6-11:Laringeal papillom/ Kondiloma akümünata; Tip 16,18: Kanser**
- **MRS... mecA - PBP2a- Seftobiprol/ Seftarolin harici BL direnci; HA-MRSA: Vankomisin**
- **Deriden kabarık olmayan hipo/hiperpigmente alanlarla karakterize lezyon, mikroskopide kalın duvarlı, tomurcuklanan maya hücreleri... M.furur (T.versicolor)**
- **İmmunsupresif konakta kronik sulu diyare; Dışkıda ARB (+) ookistler: Crptosporidium (5-7), Cyclospora (8-10), Cystoisospora (>10)**

- **HBV serolojisi: Anti-HBs: Bağışıklık, Anti-HBc: Hastalık; seces**
- **Anaerob inceleme için kullanılan besiyeri... Tiyoglukolatlı buyyon**
- **Protein sentezini inhibe eden toksinler**
- **ADP ribozilasyonu ile EF-2 inaktivasyonu: Difteri, P.aeruginosa
Ekzotoksin A**
- **60 S (28 S): Shiga toksin (S.dysanteriae, Kromozomal), Shiga-like toksin
(EHEC; Faj)**

- **Faj aracılı kodlanan toksinler: ShigA-like, Botulinum, Cholerae, Difteri, Eritrojenik**
- **Biyolojik İndikatörlerde Kullanılan Bakteri Sporları**
- **Geobacillus stearothermophilus → Buhar, Formaldehit, Hidrojen peroksit**
- **Bacillus atrophaeus (B.subtilis) → Kuru ısı, Etilen oksit**
- **Bacillus pumilus → İrradiasyon (gama ışınları)**

- **Mantarların diğer ökaryotlardan iki önemli farkı?... Ergosterol, Hücre duvarı (Kitin + BG)**
- **Terbinafin (Aliaamin): Skualen - Lanosterol çevrimi (SE) inh.**
- **Azoller: Lanosterol - Ergosterol (14 alfa demetilaz) inh.**
- **Polienler (Amfoterisin B, Nistatin): Ergosterol' e bağlanıp**
- **Ekinokandinler (CAspafungin vs.): Beta-glukan sentez inh.**

- **TBC... Hücre içi (hücresel yanıt), Makrofaj (APC; IL-12), T lenfosit (IFN-gama)**
- **>55 yaş atipik pnömoni, kontamine su, hiponatremi... Legionella**
- **Genç hasta atipik pnömoni, büllöz mirenjit, soğuk aglütinin, hemolitik anemi... Mycoplasma**
- **Legionella, Mycoplasma... Gram boyama ile boyanmaz**
- **Gram pozitif sporlu basiller?... Bacillus (aerob), Clostridium (anaerob)**

- **Botulinum toksin?... ACh saliverilmesi irreversibl inhibisyonu (SNARE proteinlerini parçalar), Flask paralizi; Konserve, Bal tüketimi; Periferik etkili**
- **Tetanoz toksin... GABA-Glisin saliverilmesi inhibisyonu; Spastik paralizi**
- **RAT (Dynein protein)?... Tetanoz toksin, Kuduz virüsü, HSV**
- **Demir eksikliği anemisinde yol açabilen parazit?... A.duodenale, N.americanus**
- **Vitamin B12 eksikliğine neden olabilen parazit?... D.latus**



- **Dimorfik mantarlar?... Sporothrix schenckii, Histoplasma capsulatum, Paracoccidioides brasiliensis, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, Talaromyces (Penicilium) marneffeii [ŞEVKİ HOCANIN PARALI CİMRİ BİRADERİ:]**
- **Slime faktör?... S.epidermidis, S.mutans, P.aeruginosa (Alginat; KF)**
- **Toxoplasma... Kedi (ana konak, ookist), Koyun (ara konak, bradizoid)**
- **Topoizomeraz II (DNA giraz), IV... DNA süpersarmal hale getirir, Kinolonlar**

- **poli-D-glutamik asit yapıda kapsüle sahip olan?... B.anthraxis**
- **S.pyogenes kapsülü... Hyalüronik asit yapıda, immun yanıtı uyarmaz**
- **Pnömoni vakasında balgam örneğinde gram pozitif mum alevi şeklinde diplokoklar tespit ediliyor?... Pnömonokok**
- **PMK' de oral Vankomisin, Fidaksomisin kullanılır. Rekürren ve refrakter vakalarda fekal transplantasyon yapılabilir**

Gram Negatif Nonfermenter Basiller				
* Glukoz, Laktoz ve Sükroz gibi şekerleri fermente etmezler (TSI agarda alkali-alkali reaksiyon oluştururlar).				
	Pseudomonas aeruginosa	Burkholderia cepaciae	Stenotrphomonas maltophilia	Acinetobacter
Oksidaz	+	+	-	-
42°C' de çoğalma	+ ¹	-	-	-
Hareket	+	+	+	-
Pigment	Piyosiyanin (mavi), Piyoverdin (yeşil) ²	-	Lavanta yeşili, gri koloniler	-
Koku	Üzüm/ tako	Toprak	Amonyak	-
Hangi hasta (anahtar kelimeler)?	Nötropeni, Nem ³ , KF (Alginat) ⁴ , Yanık, İnvaziv girişim Ektima gangrenozum (elastaz)	KF KGH	Uzun antibiyotik kullanımı	YBÜ hastası
Önemli Direnç	MDR	MDR/ Panrezistan	Karbapenem	MDR/ XDR
Tedavi (ipucu)	Antipsödomonal ilaç Piperasilin/Tazobaktam + AG (Tobramisin)	TMP-SMX	TMP-SMX	Kolistin (Ör: MDR Acinetobacter)
P.aeruginosa Burkholderia cepacia S.maltophilia Acinetobacter				

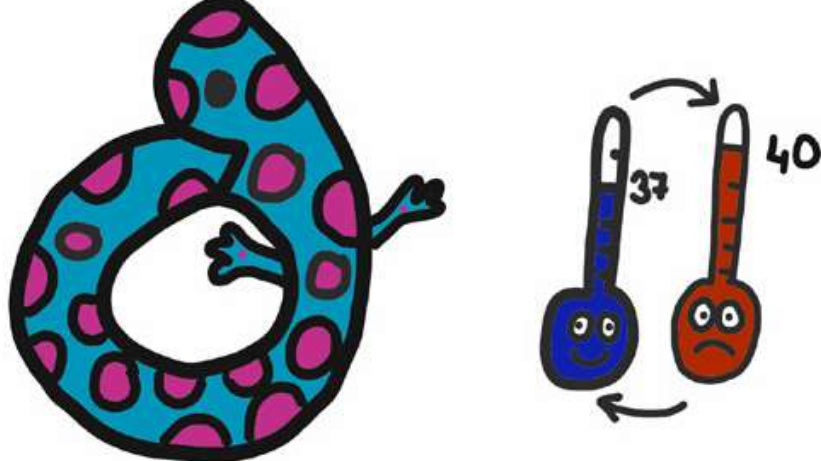
- **Çoklu İlaça Dirençli (MDR) Tüberküloz → İzoniazid ve Rifampin direnci**
- **Yaygın İlaça Dirençli Tüberküloz (XDR) → İzoniazid + Rifampin + Florokinolon ve ikinci sıra enjektabl ilaçtan (Amikasin, Kapreomisin ya da Kanamisin) en az birine direnç ya da INH+ Rifampin+ Florokinolon + Bedakulin ya da Linezolid direnci söz konusu**
- **Brucella: Süt ürünü tüketimi ardından ondülan ateş, eklem ağrısı, HSM, LAM; Oksidaz, üreaz (+) küçük kokobasiller; BSL-3 (inhalasyon); Tanı: tüp aglütinasyon $\geq 1: 160$), kültür**
- **Brucella çapraz reaksiyon → F.tularensis, S.enterica, V.cholerae, E.coli O:157H:7, Y.enterocoltica O:9**
- **Prozon: Antikor fazla/ dilüsyon; Blokan antikorlar: Coombs**

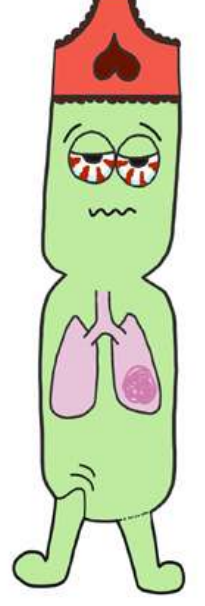
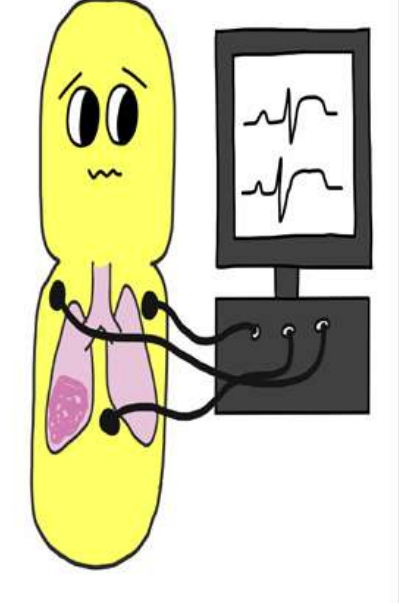
- **F.tularensis: Tier 1 ajanlar içerisinde; BSL-3; Biyogüvenlik Kategori A; Ülseroglandüler (kene, tavşan ısırığı; ülsere lezyon+LAM); Orofaringeal (BL tedavisine yanıt vermeyen tonsilit + Fistülize olabilen LAM); İnsandan insana bulaşmaz; Tanı: BCYE agar (sistein); Seroloji (en sık); Gentamisin (çocukta), Streptomisin (erişkin)**
- **Kültür negatif endokardit yapan Bartonella: B.hanselae, B.quintana**
- **B.bacilliformis: İki evreli enfeksiyon yapar: 1. Oroya Ateşi: Ağır anemi, 2. Verruga Peruana: Deri lezyonları**

- **Pertussis toksin → A-B yapıda toksin olup, lenfositoz, histamin duyarlılığı ve insülin salıverilmesi**
- **Boğmaca lab: Lenfositoz ve hipoglisemi**
- **Örnek: Nazofaringeal swab ya da nazofaringeal aspirat (PCR -en duyarlı-, Kültür)**
- **Spiroketler: Aksiyel filaman; Treponema/ Leptospira ışık mikroskopunda görülemez (çok ince; karanlık saha); Borrelia: Giemsa ile boyanır**

Bazı Önemli Isırık Etkenleri	
* Isırığa yaklaşımda ilk yapılacak → Yara yerinin bol su ve sabunla yıkanması * Hayvan ısırıkları tedavi → Amoksisilin-Klavulanat (alternatifler: tetrasiklin, florokinolon)	
Rat-bite fever (Fare ısırığı ateşi) → Streptobacillus moniliformis, Spirillum minus (Sevimli FARE:)	
Streptobacillus moniliformis	Spirillum minus (Özellikle Asya' da)
* Morfoloji → Pleomorfik gram negatif basil * Bulaş → Fare ısırığı, Kontamine süt/su (Haverhill fever) * Kültür → Yapay besiyerinde üretilebilir (Yavaş ürer, ≥3 gün; %5-10 CO₂) Tüpün dibinde tipik "puff ball" görünümü * Klinik → Ateş, titreme, peteşiyal döküntü, çok ağrılı poliartrit * Tanı → Kültür, 16 S rRNA sekans, MALDI-TOF MS	* Morfoloji → Sıkı kıvrımlı gram negatif basil * Bulaş → Fare ısırığı * Kültür → Yapay besiyerinde üretilemez * Klinik → Yara iyileşmesinden 1-4 hafta sonra ağrılı şişlik, lenfadenit, lenfanjit; daha sonra ateş, titreme, baş ağrısı, maküler döküntü Komplikasyonlar: Endokardit, miyokardit, hepatit, menenjit, splenomegali * Tanı → Klinik + Giemsa/ Wright boyama (kan, eksüda, lenf nodu)
Pasteurella multocida	
* Kedi, köpek ısırığı sonrası deri ve yumuşak doku enfeksiyonuna neden olabilen gram (-) kokobasildir (hareketsiz ve bipolar boyanır; oksidaz, katalaz ve indol +; üreaz negatif). * Sistemik enfeksiyonlara da yol açabilir (menenjit, sepsis, endokardit, osteomyelit, konjonktivit, endoftalmit, İYE). * Kanlı ve Çikolata agarda üremesine karşın, Mac Conkey agarda üremez (Kültürde ürediğinde fare benzeri koku verir)	
Capnocytophaga canimorsus	
* Köpek ısırıkları ile geçebilen gram negatif fusiform basildir. Mikroaerofiliktir. * İmmüsupresif, alkolik, splenektomili hastalarda sepsise neden olabilir.	
Eikenella corrodens	
* İnsan ısırığı sonrası deri ve kemik enfeksiyonlarına neden olur. * İlaç kullanıcılarında ve immüsupresif hastalarda sepsis ve yumuşak doku enfeksiyonlarına neden olabilir.	
Herpes B Virüsü	
* Maymun ısırığı sonrası ölümcül ensefalit tablosuna neden olur (Maymunda latent enfeksiyon).	

- **Leptospira: Rodent idrarı ile bulaş, Weil hastalığı, aseptik menenjit; EMJH (Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris), Kültürde yavaş ürer; Uzun zincirli yağ asidi oksidasyonu (karbonhidratlar ve aminoasitler temel kaynak değil)**
- **Klamidya: Zorunlu hücre içi, İnklüzyon cisimciği, Canlı hücre kültürü; Çoğalmasında iki evre: EC, RC; MOMP: Serovar/ tipe özgü antijen**

Rekürren Ateş (RA; Relapsing fever)		
Özellik	Epidemik Rekürren Ateş	Endemik Rekürren Ateş
Etken	Borrelia recurrentis 	Borrelia duttonii, Borrelia hermsii, Borrelia turicatae Mortalite: Epidemik RA > Endemik RA 
Bulaş	İnsan vücut biti (Bitin enfekte kanı emmesinden sonra ezilmesi ile)	Ornithodoros keneleri (Kene ısırığı ya da kenenin ezilmesi; transovaryal geçiş görülebilir)
Patogenez	Antijenik varyasyon (B.recurrentis, N.gonorrhoeae)	
Klinik	Rekürren ateş (tekrarlayan ateş atakları) → 3-10 gün enkübasyonun ardından ani titreme ve ateş ile başlar. Ateş 3-5 gün sürer, sonra 4-10 gün ateşsiz dönem gelir (3-10 atak). Ateşli dönemde Spiroketler kanda var, ateşsiz dönemde yoktur. İmmünite kısa sürelidir.	
Tanı	Ateş yükselirken alınan kanda Wright/ Giemsa boyama ile eritrositlerin arasında Spiroketler görülür (B.recurrentis' te VDRL' de yalancı pozitiflik görülebilir).	
Tedavi	Tetrasiklin, Eritromisin, Penisilin	

Özellik	C.trachomatis	C.pneumoniae	C.psittaci
Bulaş	Cinsel, Anne → bebek	Aerosol, kişiden kişiye	Kuş dışkısı aerosolleri (papağan, kanarya, muhabbet kuşu vs.)
İnklüzyon morfolojisi	Yuvarlak, vakuoler	Yuvarlak, yoğun	Büyük, değişik şekillerde, yoğun
İnklüzyonlarda glikojen (iyot +)	Var	Yok	Yok
Sülfonamide	Duyarlı	Dirençli	Dirençli
Serovar sayısı	15	1	≥ 4
EC Morfolojisi	Yuvarlak	Yuvarlak/ Armut şeklinde	Yuvarlak
Plazmid	Var	Yok	Var
Klinik	Trahom, CYBH, İnfanтта pnömoni, LGV	Pnömoni, bronşit, farenjit, sinüzit, koroner arter hastalığı	Psittakoz, Pnömoni, Nedeni bilinmeyen ateş
Tanı	PCR (NAAT)	MIF seroloji (en sensitif)	Seroloji, PCR
Tedavi	Doksisiklin, Azitromisin	Makrolid, Tetrasiklin, Florokinolon	Doksisiklin
			

FAGOSİTLER		
Özellik	Nötrofil (Polimorf Nüveli Lökosit)	Mononükleer Fagositler [Makrofaj (doku)/ Monosit (kan)]
Köken	Kemik iliği HSC	Monosit: Kemik iliği HSC Dokudaki Makrofaj : Yolk sac, Fetal KC kök hücreleri
Yüzay belirteci	CD11b, CD18, CD15, CD66b, CD10	CD11b, CD14 , CD68, CD16, CD64, CCR5
Dokudaki yaşam	1-2 gün	Günler-haftalar, yıllar
Fagositoz	+	+
Degranülasyon	Majör yanıt	Belirgin değil
ROS aracılı öldürme	Fagosit oksidaz aracılı, hızlıca <i>(Oxidative burst)</i>	Daha az belirgin
NO	Düşük düzeyde ya da yok	iNOS ile var
MHC II ile antijen sunumu	-	+
Sitokin saliverilmesi	Hücre başına düşük seviye	Yüksek miktarda
Piropitozis(kaspaz-1↑) / Efferositoz (apoptotik hücre temziliği)	-	+
NET oluşumu ¹	+ (nükleer içerik dışarı atılır)	-
Üretmini artıran	G-CSF/ GM-CSF	GM-CSF
Özellik	Çekirdeği multilobüle; Enflamasyonda olay yerine ilk göç eden hücredir. Spesifik granüller: Lizozim, kollajenaz, elastaz Azurofilik granüller: MPO, defensin, katelisinidin ROS Aracılı Öldürme <pre> graph TD O2 -- "NADPH (Fagosit) oksidaz" --> O2m[O2•-] O2m -- "Süperoksit dismutaz" --> H2O2[H2O2] H2O2 -- "Myeloperoksidaz" --> HOCl[HOCl•] </pre>	Dokularda bulunan makrofaj örnekleri: Alveoler makrofajlar (akciğer), Kupffer hücreleri (karaciğer), Mikroglial hücreler (beyin), Sinüzoidal makrofajlar (dalak), Miyokardial makrofajlar (kalp), Dermal makrofajlar (deri), Lamina propria makrofajları (barsak) Sağlıklı hücrelerde bulunan CD47, makrofajdaki inhibitör SIRPα reseptörüne bağlandığında makrofaj için “beni yeme” sinyali oluşur. Klasik Tip Makrofaj (M1): Sistemik enflamatuvar yanıtta görevlidir. TLR ya da IFN-gama tarafından uyarılır. Klasik Olmayan Tip Makrofaj (M2): Doku onarımında (Anjiogenez, Fibrozis, Kollajen sentezi) görevlidir. IL-4 ya da IL-13 tarafından uyarılırlar. M2 makrofajlar TGF-beta, IL-10 üreterek antiinflamatuvar etki meydana getirirler.
* Erişkinde Normal Kanda Hücre Dağılımı: Nötrofil (%40-60), Lenfosit (%20-40), Monosit (%2-8), Eozinofil (%1-4), Bazofil (<%1) * IL-3: Hematopoezis; IL-7: Lenfositler serinin uyarımı * CD (Cluster of differentiation): Bu hücre yüzey proteinleri ile immün hücreler ayırt edilir. Monoklonal antikörler ile gösterilir. * Flow Sitometri: İmmun sistem hücrelerinin sayı ve tiplerinin periferik kanda tespiti için kullanılır.		
¹ Nötrofiller, DNA ve granül proteinlerinden oluşan yapışkan antimikrobiyal ağlar salıverebilir (NET: Neutrophil Extracellular Trap). NET oluşumu sırasında nötrofiller genellikle ölür (NETosis). Cerahatin esas komponentini ise ölü nötrofiller oluşturur.		

Dendritik Hücreler (DC)

- * **Profesyonel antijen sunan** hücrelerdir (Hareketli olmaları ve antijeni lenfoid dokulara kadar taşımaları nedeni ile makrofajlara göre T Lenfositleri daha etkin uyarırlar)
- * Lenfoid dokular, mukozalar, epitel yüzeyleri, organ parenkimlerinde bulunurlar.
- * Uzun membran uzantıları içerirler (uzantıları nöron dendritlerine benzer).
- * **PAMP ve DAMP'** ları algırlarlar.
- * Çoğu DC **CD11c** eksprese eder, FLT3L' ye bağımlı gelişir, **Naif T lenfositini aktive edebilir**, Tolerans oluşturabilir.
- * **Sitokin salgırlar, Fagositoz yaparlar, Doğal ve Adaptif yanıtta görev alırlar.**

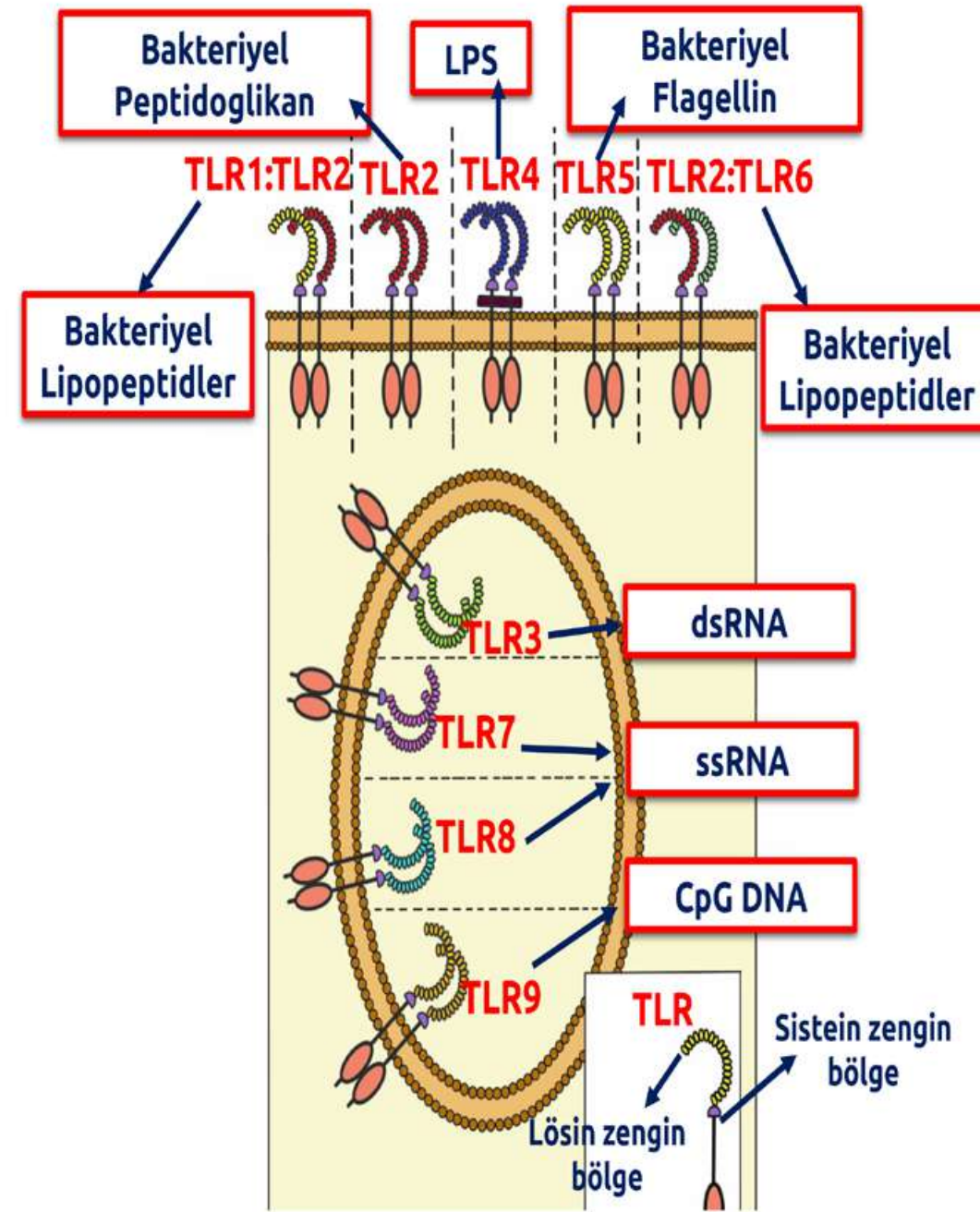
Dendritik Hücre Alt Tipleri

- * **Konvensiyonel DC (cDC):** Mikrobiyal peptidi T hücrelerine sunar; Epitel ve Lenfoid organlarda
- * **cDC1: Cross-presentation** (ekzojen antijeni MHC-I üzerinden CD8+TL' ye sunar) yapar; CD8 TL aktivasyonu, Antiviral/ Antitümoral yanıtta görevli; IL-12 üretir
- * **cDC2:** CD4+TL yanıtı oluşturur; **en fazla** bulunan DC alt türü
- * **Plazmasitoid DC (pDC):** **Tip 1 interferon** üretir (antiviral; yüksek oranda TLR7 ve 9 ekspresyonu); Aktivasyonun ardından plazma hücrelerine benzer
- * **Monosit kökenli DC:** İnflamasyon bölgesine gelen monositlerden gelişir, cDC benzeri fonksiyon; (Markerları: CD11c, CD11b, CCR2)
- * **Langerhans Hücre:** **Epidermis'** te bulunur, Birbeck granülleri içerir (tenis raketi görünümü), Görev: Antijen sunumu, CD4+ TL aktivasyonu, Tolerans gelişimi
Embriyonik fetal KC/ yolk sac' ten köken alır
- * **Foliküler Dendritik Hücre (FDC):** Gerçek DC değil, **Kemik iliğinden köken almaz** (mezenkimal kökenli), **T hücreye antijen sunmaz (MHC II içermez)**; Lenf foliküllerinde bulunur, **B hücre aktivasyonuna** yardım eder

NK Hücre

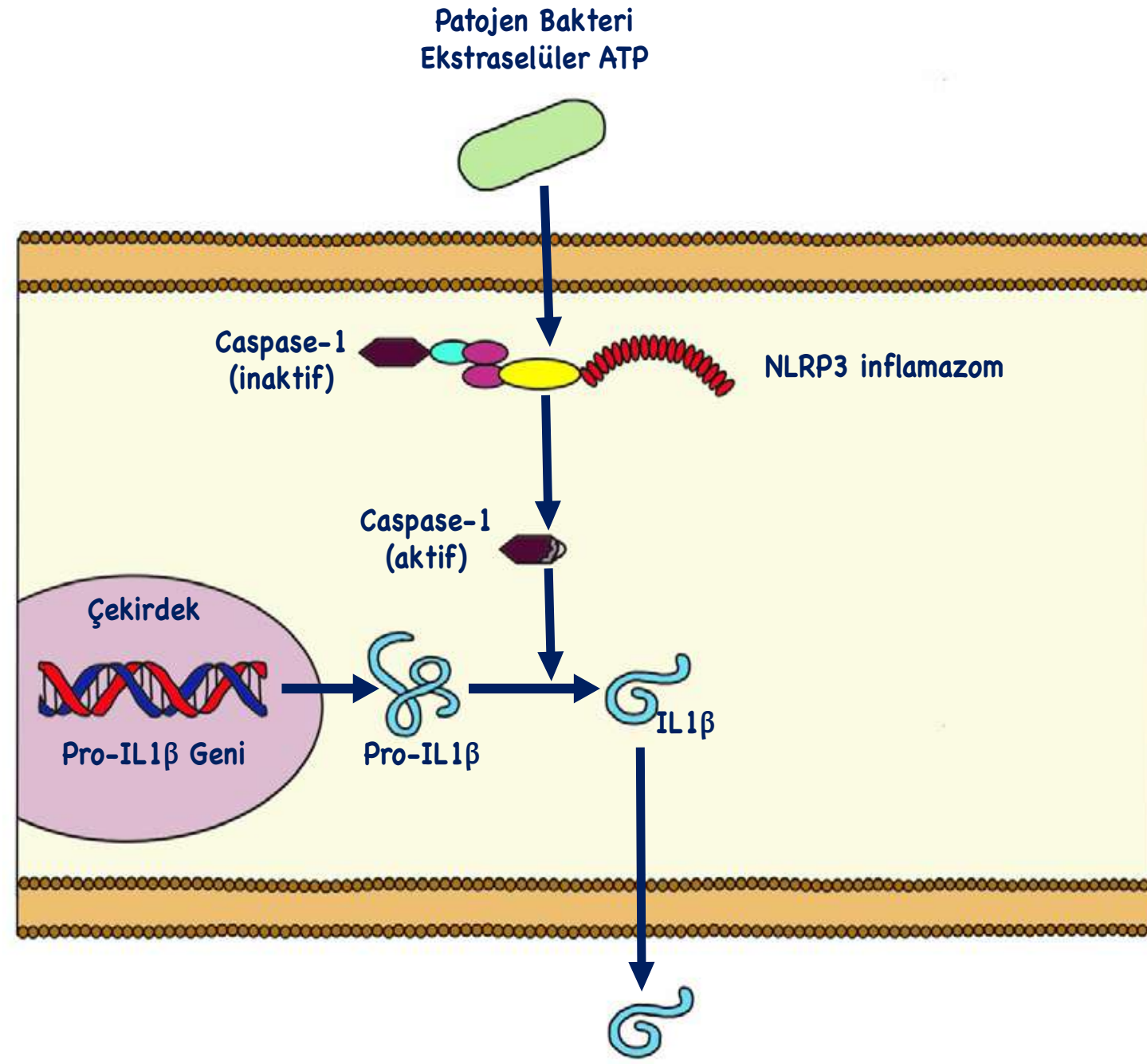
- * Virüslere, intraselüler bakterilere, tümör hücrelerine karşı etkili, doğal yanıt elemanı hücredir.
- * Büyük granülleri bulunur; CD3/TCR negatif, CD16/56 pozitifler.
 - ** CD16 ile IgG₁ ve G₃ ile işaretli mikroorganizmayı tanıyıp, öldürürler (ADCC)
- * MHC-I sinyali azalan hedef hücreyi perforin ile delerler, buradan içeri gönderdikleri granzimleri ile apoptozisi uyarırlar.
 - ** MHC-I' i tanıyan inhibitör reseptörleri: KIR, CD94/NKG2A
 - ** NK hücre Aktivatör Reseptörleri: Stresli/enfekte hücrelerde artan ligandları tanırırlar.
 1. NKG2D: Stres, viral enfeksiyon, tümör gibi durumlarda artan MICA, MICB, ULBP gibi ligandları tanır.
 2. NCR (Natural Cytotoxicity Receptors): NKp30, NKp44, NKp46 viral/ tümör ligandlarını tanır.
 3. CD16 (FcγRIII): ADCC' de görev alır.
- * IL-12/15/ 18 Tip 1 İnterferon aracılı uyarılır. Ürettiği IFN-gama aracılı makrofajları uyarır.

Toll-benzeri reseptörler (Toll-like receptors; TLRs)



- * **PAMP ve DAMP** (HMGB1, HSP)' ları tanır.
 - * Dendritik hücre, Fagositler, B lenfositler, Endotel hücre ve diğer birçok hücrede bulunur.
 - * TLR'ler, hücre dışı bölgelerinde ligand bağlanmasında görev alan, karakteristik **sisteinden zengin** motiflerle çevrili **lösinden zengin** tekrarlar içeren ve sitoplazmik kuyruklarında sinyal iletimi için zorunlu olan bir **Toll/IL-1 reseptör (TIR)** domeni taşıyan, dimerik integral membran glikoproteinleridir (**TIR domanini intraselüler**).
 - * TLR majör transkripsiyon faktörleri: **Nuclear factor κ B (NF- κ B)**, Interferon regulatory factor 3 (IRF3) ve IRF7
 - * Adaptör proteinler: MyD88 (TLR3 harici diğerlerinde), TRIF (TLR-3,4)
 - * Endozomal bulunan TLR' ler: **TLR-3, TLR7, TLR8, TLR9** (diğer TLR' ler hücre yüzeyinde bulunur).
- Hangi TLR neyi tanır?
- * TLR1+TLR2, TLR2+TLR6: Bakteriyel lipopeptidleri tanır.
 - * **TLR2** → **Bakteriyel peptidoglikan** (özellikle gram pozitif), **lipoteikoik asit**
 - * **TLR3** → **Viral çift iplikli RNA**
 - ** TLR3, TRIF, TBK1, TRAF3, **UNC-93B1** genetik defekti → **HSV Ensefaliti**
 - *** UNC-93B: TLR3, TLR7, TLR8 ve TLR9' un endozoma yerleşiminde görevli (Tip I interferon üretimi)
 - * **TLR4** → **Gram negatif lipopolisakkaridi**
 - ** TLR4'ün LPS tanıması için LBP (LPS binding protein), CD14, MD2 gerekli
 - * **TLR5** → **Bakteri flagellası**
 - * TLR7 → Tek iplikli RNA
 - * TLR8 → Tek iplikli RNA
 - * **TLR9** → **Metillenmemiş oligonükleotidlerin** (CpG DNA)
 - * TLR10 → İnflamatuvar + Antiinflamatuvar; H.pylori LPS' yi tanır
 - * TLR1 ve TLR6 → Multipl diaçil peptidleri tanır (Ör: Mycoplasma)

NOD-Like Reseptörler (NLR)



* PAMP ve DAMP' ları tanıyabilirler. Bazıları inflamazom oluşturur.

NLR Alt Aileleri: 1. NLRA: MHC II ekspresyonu, 2. NLRB: İnflamazom oluşumu, 3. NLRC (NOD1/2): NF-KB aktivasyonu, İnflamazom oluşumu, Otofaji 4. NLRP: İnflamazom oluşumu

* **NOD Like Reseptör-1:** Gram negatif hücre duvarındaki mezodiaminopimelik asit tarafından uyarılır.

* **NOD Like Reseptör-2:** Gram negatif ve pozitif hücre duvarındaki muramil dipeptid tarafından uyarılır (NOD2 mutasyonu → Crohn Hastalığı)

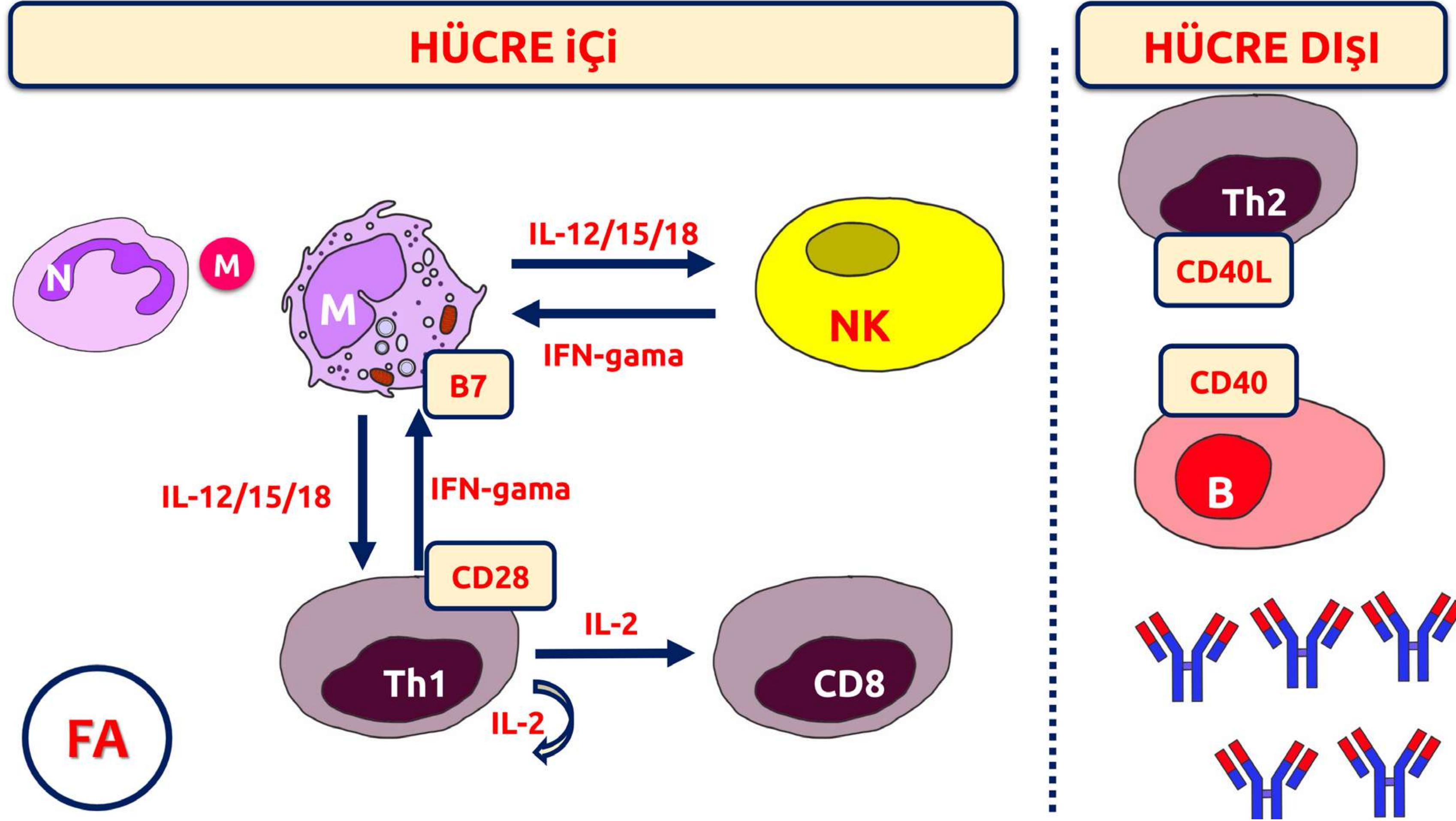
* NOD1/NOD2 aktivasyonu → RIP2 aktivasyonu → NF-κB aktivasyonu → İnflamatuvar sitokin üretimi

* **İnflamazom:** Enfeksiyon ve hücre hasarına yanıt olarak sitozolde oluşan multiprotein enzimatik komplekslerdir. Proteolitik olarak kaspaz-1 aktivasyonu, sonrasında da IL-1B ve IL-18 aktivasyonu meydana gelir. NLRP3 inflamazomu: ATP, Ürik asit kristali, Kolesterol kristali, Silika, Asbest, ROS, Bakteriye toksinler, Düşük sitozolik K⁺ tarafından uyarılır.

Piropitozis: Kaspaz-1, Gasdermin' i keser → Membranda por oluşur → Hücre şişmesi, Membran yıkımı, IL-1 salıverilmesi

İnflamazom ilişkili Hastalıklar (IL-1B): Gut, Ateroskleroz (kolesterol kristalleri), Metabolik sendrom, Tip II DM, Psödogut, Silika, Asbest solunması ile AC' de fibrozis, Cryopyrin ilişkili periyodik sendrom (CAPS), Alzheimer H (B-amiloid)

İMMÜNOLOJİ ÖZET



- **IgM?... Pentamer [J zinciri; Kompleman aktivasyonu; Soğuk antikorlar, İlk üretilen (T hücre yardımsız)]**
- **IgA?... Kolostrum, Salgılarda dimer (J zinciri), Mukozaların Ig' i**
- **IgA proteaz?... Pnömonokok, Meningokok, H.influenzae, Gonokok**
- **IgG... Sekonder yanıt temel IG' i, Serumda en fazla bulunan, yarı ömrü en uzun, anneden bebeğe geçen (FcRn), Kompleman aktivasyonu, ADCC' de en fazla bulunan**

ADR

- Tip 1 ADR
- Th2 (IL-4: IgE; IL-5: Eozinofil; IL-13: IgE, Mukus)
- Erken dönem: Bazofil, Mast
- Primer mediatör: Histamin, Triptaz
- Sekonder mediatör: LT, PG
- Geç dönem: Eozinofil (MBP,ECP)
- Eozinofiller Galektin-10 içerir (Galektin-10, eozinofil aktivasyonundan sonra kristalleşip Charcot-Leyden kristallerini meydana getirir).
- Tedavi: Anafilaksi' de birinci seçenek Epinefrin
- Tip 1 ADR Örnekleri: Anafilaksi, İlaç, yemek alerjileri, Bronşial Astım, Alerjik rinit (saman nezlesi), Atopik Dermatit

ADR

- Tip 2 ADR: Hemoliz
- Antikor Aracılı Hücresel Disfonksiyon: Myastenia gravis (ACh reseptörlerine karşı antikorlar), Graves (TSH reseptörlerine karşı antikorlar)
- Antikor Bağımlı Hücresel Sitotoksisite' de Rol Alan Hücreler (CD16)
- Makrofaj
- Eozinofil
- Nötrofil
- NK

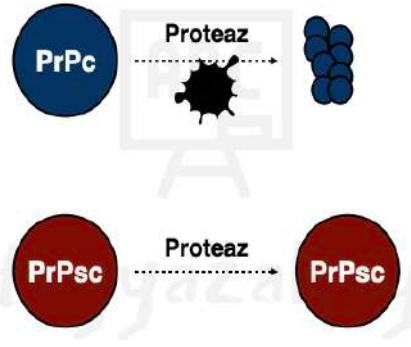
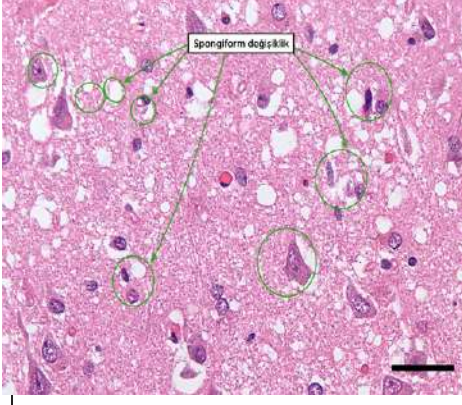
ADR

- Tip 3 ADR: İmmun kompleksler (Artrit, Vaskülit, Glomerülonefrit)
- SLE (apoptotik çekirdeklerin klirensinde defekt), Poststreptokokal Glomerülonefrit (ARA tip 2), Reaktif Artrit (Yersinia), Serum Hastalığı, Arthus Reaksiyonu (lokal)

ADR

- Tip 4 ADR: T lenfosit
- Direkt Sitotoksosite: STL; Tip 1 DM, Viral hepatitteki hepatosit hasarı
- Enflamatuvar reaksiyon: CD4+TL; Romatoid Artrit (Th17), Multipl Skleroz, Psöriazis, Kontakt Dermatit, İnflamatuvar Barsak Hastalığı (Crohn Hastalığı), Candidin deri testi, Tüberkülin Deri Testi



Aselüler Canlılar (Virüs, Viroid, Prion)		
* Viroid → Tek iplikli çembersel RNA içerir; herhangi bir protein kodlamaz; bitkilerde hastalıklara neden olur * Prion → Nükleik asit içermeyen protein yapılarıdır, İmmun sistemi uyarmazlar Prion Patogenezi 1. PrPc (hücresele prion) → Alfa helikal yapıdadır, proteazlar tarafından yıkılabilir 2. PrPsc (patojen prion) → Alfa helikal yapı yerini beta'ya bırakır, proteazlara dayanıklı hale gelir		
İnsan Prion Hastalıkları		
Hastalık	Patogenez	Bulaş/ Özellik
Kuru	Bulaşıcı/ Enfeksiyöz	Beyin dokusu tüketimi (kannibalizm) Klinik → İlerleyici tremor + Ataksi (demans yok)
Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJD)	1. Bulaşıcı/ Enfeksiyöz 2. Herediter/ Genetik (%10) * OD * Nokta, insersiyon mutasyonları 3. Sporadik  	1. Korneal transplant, beyin elektrodları, GH iyatrojenik bulaşı * Kan transfüzyon bir vaka var; IV ilaç kullanımı riski artırmaz 2. Germ hücre mutasyonu 3. En sık form, muhtemelen somatik hücrede yeni mutasyonla Kuru ve CJD → Spongiform değişiklik (Nöronal vakuolizasyon ve nöron kaybı sonucu; demiyelinizasyon ve inflamasyon yok) Korunma → Sterilizasyon + Özel prosedür (NaOH ilavesi gibi) Klinik (Birikim temelde serebral kortekste; Çoğu 50-70 yaş) * Semptomlar yavaş yavaş ortaya çıkar ve ilerleyicidir * Temel bulgular → Demans, miyoklonik sıçrama * Diğer bulgular → Ataksi, afazi, görme kaybı, hemiparezi * Terminal dönem → Hasta konuşamaz, Akinezi, Koma 1 yıl içerisinde ölüm Tanı 1. Beyin biyopsisi → Spongiform değişiklik, Nöron kaybı, Gliosis, Amiloid plaklar (bazı vakalarda) 2. İnflamasyon yoktur 3. BOS' ta 14-3-3 proteini tespiti tanıyı destekler 4. Quacking assay → Hasta BOS' una rekombinan PrPc eklenir ve karışım kuvvetlice çalkalanır. eğer BOS' ta PrPsc varsa, rekombinan PrPc, PrPsc' ye çevrilir ve Thioflavin T boyası ile gözterilir. 5. EEG → Periyodik keskin (trifazik) dalga kompleksleri 6. İmmünohistokimya * Tanıda seroloji yok (Prion proteinlerine antikor oluşmaz) * Tanıda kültür yok (kültürde üretilemez)
Varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığı	Bulaşıcı/ Enfeksiyöz	Deli dana hastalığı olan ineğin eti ya da sinirinin tüketimi Florid plaklar → Çiçek benzeri amiloid plaklar, etrafında vakuol halkası bulunur Tonsil dokusunda prion proteini gösterilebilir.
Gerstmann Sträussler Scheinker Sendromu	Herediter/ genetik	Germ hücre mutasyonu
Fatal Familyal İnomnia	Herediter/ genetik	Germ hücre mutasyonu Klinik (Birikim temelde Talamus' ta) * Progresif insomnia, Otonom sistem disfonksiyonu, Demans, Ölüm

HSV			
	HSV-1	HSV-2	Açıklama
Primer Enfeksiyon (en sık asemptomatik)			
Gingivostomatit	+	-	* Çocukta ateş, irritabilite, ağızda veziküler lezyonlar
Faringotonsillit	+	-	
Keratokonjonktivit	+	-	* Göz kapağında dendritik keratit, korneal ülser, vezikül → Rekürrens ile skar ve körlük
Neonatal enfeksiyon	±	+	* En sık doğum kanalındaki veziküler lezyonla temas sonucu * En sık semptomatik klinik primer HSV-2 enfeksiyonunu 3. trimesterde geçirenlerde * Alt grupları: 1. SEM (skin, eye, and/ore mouth), 2. İzole MSS, 3. Dissemine enfeksiyon; belirgin konjenital anomali yok * Aktif lezyonu ya da pozitif viral kültürü olan kadında sezeryan ile önlenabilir.
Rekürren Enfeksiyon			
Herpes labialis (en sık), Keratit	+	-	* Herpes labialis (Uçuk): Dudak ve burun mukokutanöz bileşkesinde kümelenmiş veziküller
Primer ya da Rekürren Enfeksiyon			
Kutanöz Herpes	+	+	
Herpetik dolama (Herpetic whitlow)	+ (primer)	+	* Diş hekimleri parmak ya da ellerinde lokalize, püstüler lezyon
Herpes gladiatorum	+ (primer)	+	* Güreşçiler, yakın vücut teması olanlarda
Ekzema herpeticum	+	-	* Atopik dermatit (ekzema)li hastanın enfeksiyonu, Sıklıkla çocukta, Atopik dermatit sahasında veziküler lezyon
Genital Herpes	±	+	* Erkek ve kadında genital ve anal bölgede ağırlı veziküloülseratif lezyonlar (primer, sekondere göre daha ciddi ve uzun süreli) * Primer enfeksiyonda → Ateş, İnguinal adenopati * Tanı → PCR
Herpes Ensefaliti (HSV-1 sporadik ensefalit en sık nedeni)	+	±	* Temporal lobda nekrotik lezyon * Klinik → Ateş, baş ağrısı, kusma, nöbet, mental durum değişikliği Nörolojik sekel, Tedavi edilmezse %70 mortal (tedavi ile %25) * Tanı → PCR ile HSV DNA (en sensitif), MR ile lezyon, Lenfosit ↑, Glukoz normal, BOS’ ta eritrositler
Herpes Menenjiti	±	+	* HSV-2’ ye bağlı aseptik menenjit, sıklıkla ılımlı seyirli, kendini hafif bir sekelle sınırlandırır.
Eritema multiforme	+	+	* Gövde, el, ayakta maküler ya da papüler tarzda, simetrik, “Target”, “Bull's eye” lezyon (immun aracılı) * Diğer nedenleri → M.pneumoniae, HBV, HCV * M.pneumoniae → S.Johnson sendromu en sık enfeksiyöz nedeni
* HSV → T hücre fonksiyonları baskılanmış bireylerde dissemine enfeksiyon (özefajit, pnömoni gibi)			
Laboratuvar Tanısı → PCR (NAAT), Viral kültür (sensitivite ve hız PCR> Viral kültür; PCR ile HSV-1 ve 2 ayırdı yapılabilir); MSS, Genital enfeksiyonlarda PCR; ELISA (gG’ ye yönelik monoklonal antikorlar ile HSV-1 ve 2 ayrımı); Tzank yayma (vezikül tabanından alınan örneğin Giemsa ile boyanması ile multinükleer dev hücreler gösterilebilir)			
Tedavi * Oral Asiklovir/ Valasiklovir (ön-ilaç)/ Famsiklovir → Orolabial Herpes, Genital Herpes (sünnet HSV-2 enfeksiyon riskini ↓) ** Viral timidin kinaz ile monofosforile olurlar, selüler kinazlarla tirfosfat (aktive) formuna çevrilip, viral DNA polimerazı inhibe ederler. Latent enfeksiyonlara etki etmezler. Asiklovir dirençli vakalarda Foskarnet kullanılabilir. ** Valasiklovir/ Famsiklovir Özellikle HSV-2’ ye bağlı rekürren enfeksiyon tedavisinde * IV Asiklovir → HSV Ensefaliti, Neonatal Herpes, İmmunsupresif hastada Herpes * Topikal Gansiklovir/ Trifluridin → HSV Keratokonjonktiviti (oral Asiklovir de kullanılabilir)			

- **Mpox: Bulaş**
- **1. Hayvandan insana → Enfekte bölgeler ya da vücut sıvıları ile direkt temas, Hayvanların tırmalaması, ısırması, Enfekte hayvan etlerinin yenmesi, Kontamine nesnelerle temas**
- **2. İnsandan insana → Respiratuvar sekresyonlar, Deri lezyonları veya genital bölge ile temas, Fomit (yatak örtüleri)**
- **Klinik: Smallpox benzeri klinik (daha hafif) + LAP belirgin (Smallpox' tan ayırdı)**
- **2022 salgını → Genital ve perianal bölgede mukokutanöz lezyonlar (başlangıçta cinsel yolla aktarıldı)**
- **Tanı: Klinik, epidemiyolojik bilgi ve laboratuvar kombinasyonu (PCR, Seroloji)**

- **Polyomavirüsler**
- **SV40: T antijeni → p53 ↓, Rb ↓ (hamster, farede onkojenik; Rhesus maymunlarında bulunur, Polio aşısı kontaminasyonu)**
- **JC Virüs: İmmunsupresifte oligodendrotsit (beyaz cevher) tutulumu**
 - **Yavaş Virüs Enfeksiyonları → PML, SSPE**
- **BK virüs: Böbrek transplantında böbrek tutulumu**
- **İmmunkompleks birikimi ile artrit → Parvovirüs B19, HBV, Rubella**
- **Çocukluk Çağında Maküler ya da Makülopapüler Döküntü Nedenleri → 1.Kızamık, 2. Kızamıkçık, 3. Kızıl, 4. Roseola infantum, 5. Hastalık :)**
- **Ömür boyu bağışıklık → Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Parvovirüs B19, Roseola infantum**

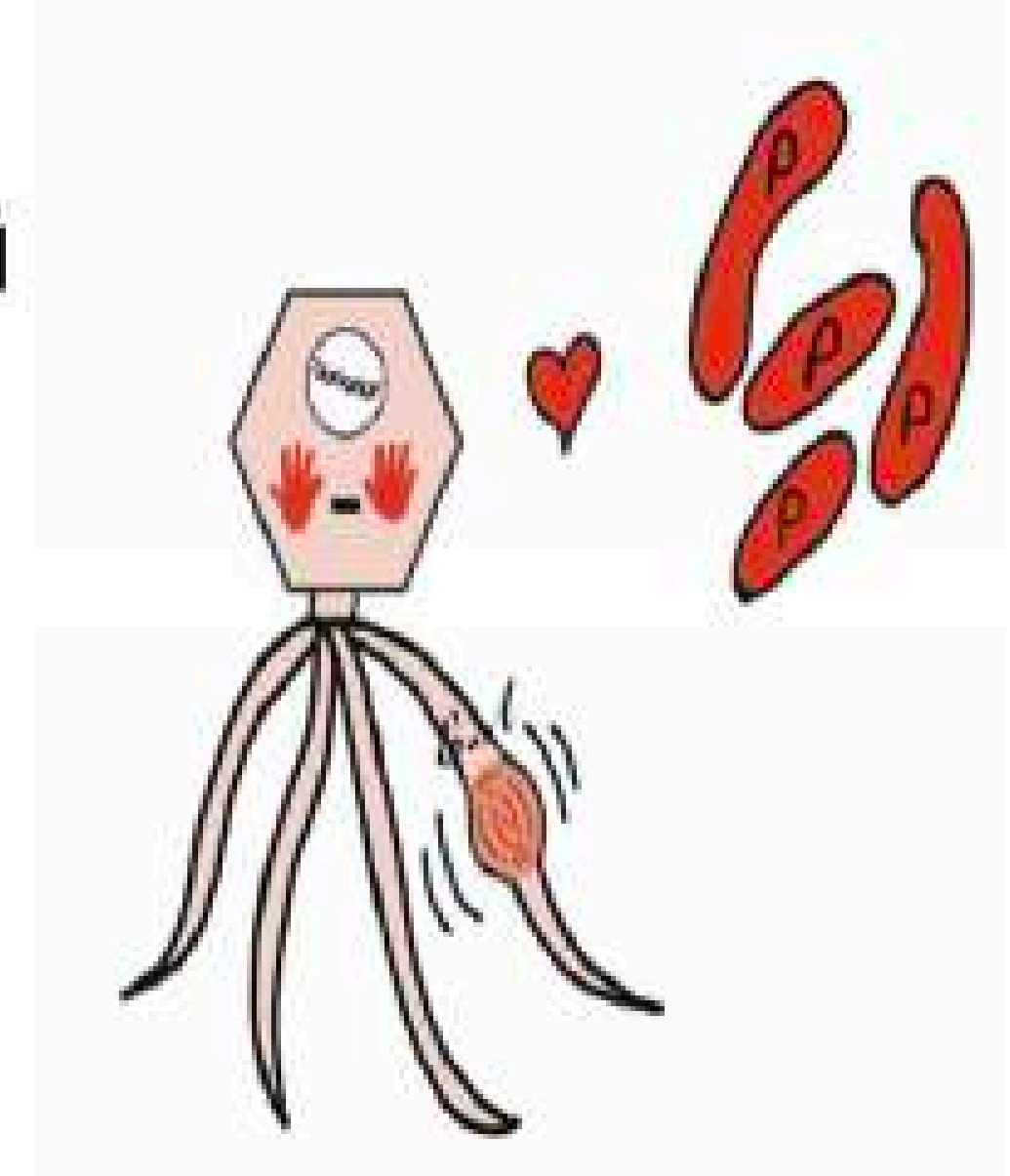
Eritroblast **P** antijeni
(Aplastik kriz, H.fetalis)

Tek **PAR**çalı tek DNA virüsü

PARvovirüs **B19**

ARtrit

Beşinci Hastalık

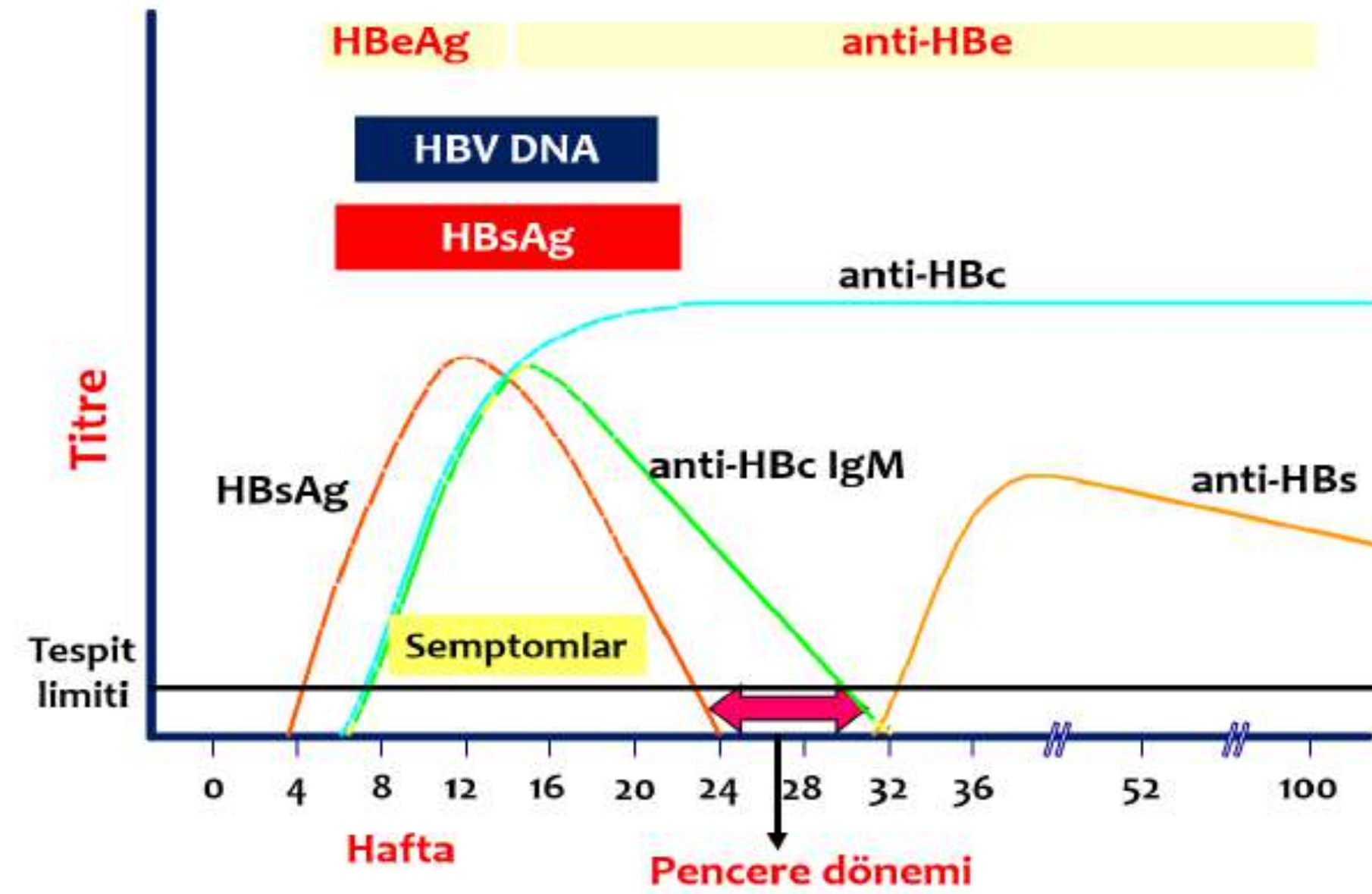


- **Replikasyonları Sırasında Çekirdeğe Uğrayan RNA Virüsleri → Influenzae virüs, HDV, Retrovirüsler**
- **Cap snatching → Influenzae virüsü mRNA' sının ribozomlar tarafından tanınabilmesi için konak hücre mRNA' sından 5'cap yapısını çalar**
- **Influenzae Virüs Tedavi**
- **1. Nöraminidaz inhibitörleri → Influenzae A ve B' ye etkili; Oseltamivir (oral), Zanamivir (Nazal sprey), Peramavir (IV)**
- **2. mRNA sentezini (cap snatching ribonükleaz) inhibitörü → Influenzae A ve B' ye etkili; Baloksavir (oral)**
- **3. M2 iyon kanalı inhibitörü (direnc nedeni ile önerilmiyor) → Influenzae A' ya etkili; Amantadin (oral), Rimantadin (oral)**
- **Korunma → Canlı ve inaktif aşı , Oseltamivir, Baloksavir**
- **İnaktif aşı → Influenzae A ve B Hemaglütinin ve Nöraminidazı;**

- **Kızamık virüsü: Paramiksovirüs; Malnutrisyonlu, Vitamin A eksikliği olan, Hücresel yanıtı ↓ bireylerde (AIDS gibi) daha ağır seyreder. Döküntü: STL; CD46 [IL-12 ↓ → Hücresel yanıt ↓ → PPD negatifleşir (Anerji)]; 10-14 gün enkübasyonun ardından Ateş + 3C [Conjunctivitis, Coryza (burun akıntısı), Coughing (öksürük)] → Koplik lekeleri → Makülopapüler döküntü**
- **Kızamık komplikasyonlar Pnömoni (en mortal, aşı önler); SSPE**

- **Nipah Virüsü → %70 mortalite ile seyreden ensefalit etkeni; Doğal rezervuarı meyve yarasaları (Pteropus türleri); Bulaş: Sıklıkla ara konak olan domuzlar aracılı; insandan insana (vücut sıvıları, tükürük, solunum sekresyonları); Primer Güney Asya ülkelerinde; BSL-4 (etkin bir aşısı, tedavisi yok)**
- **HBV Seroloji → Anti-HBs (bağışıklık); Anti-HBc (hastalık; etkenle karşılaşma); pozitifleşme sırası: sec**

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe
Akut HBV	+	-	IgM (+)	+	-
Pencere Dönemi	-	-	IgM (+)	-	+
Kronik HBV (Yüksek enfektivite)	+	-	IgG (+)	+	-
Kronik HBV (Düşük enfektivite)	+	-	IgG (+)	-	+
Hastalığı Geçirerek Bağışıklık	-	+	+	-	+
Aşılanarak Bağışıklık	-	+	-	-	-



Coronavirüsler

* Nonsegmenter, **pozitif polariteli, tek iplikli, zarflı**, helikal simetrlili RNA virüsleridir.

* **Alfa Coronavirüs** → 229E, NL63; **Beta Coronavirüs** → OC43, HKU1, SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2

* Klinik: SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2 (COVID-19) → **Pnömoni, İnsan + Hayvan, KOAH' ta ↑** ; Diğer dörtlü → Nezle

* **Biyogüvenlik** → **BSL-2**: Non-propagatif testler (sekans, amplifikasyon) **BSL-3**: Propagatif testler (virüs izolasyonu, kültürü, nötralizasyon)

* **R₀ değeri** (enfekte bireyin, duyarlı toplumda ortalama kaç kişiye hastalığı bulaştırdığı) **en ↑ → SARS-CoV-2 Omicron varyant**

Özellik	SARS-CoV-1	MERS	SARS-CoV-2
İlk tanımlandığı yıl - Köken aldığı ülke	2003 - Çin	2012 - Sudi Arabistan	2019 - Çin
En yakın ilişkili yarasa Coronavirüsü	Çin nalburunlu yarasa CoV (Yarasa → Ara konak → İnsan)	Yakın atası yok; muhtemelen Afrika pipistrel yarasaları	Laos nalburunlu yarasa (SARS CoV-1 gibi yarasa kökenli)
Ara hayvan rezervuarı	Misk kedileri (Civet cats)	Develer	?
Bulaş/ Klinik/ Tanı	Respiratuvar / Soğuk algınlığı, ateş, pnömoni, hipoksi, lenfopeni, ARDS, multiorgan hasarı/ PCR, Seroloji		
Karakteristik özellik	100 günde kontrol altına alındı; Laboratuvar maruziyeti ile ilgili sekonder küçük salgınlar	Kişiden kişiye yayılım nadir, Genelde sağlık kuruluşlarında salgınlar	Anosmi , ↑ bulaştırmıcılık ve immün kaçış gösteren varyantlar
Pandemi/ Aşısı	-/-	-/-	+/- mRNA, protein subünit, viral vektör (Adenovirüs)¹

SARS-CoV-2 Replikasyonu (sitoplazmada)

1. Tutunma → Virüs Spike (S) proteinleri ile hücre yüzeyindeki **ACE-2** reseptörüne tutunur (Neuropilin-1 → Diğer reseptör).

* SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2 için reseptör → **ACE-2**; MERS-CoV için reseptör → **CD26 (Dipeptidil peptidaz 4)**

* **ACE2 mimetikler** → ACE2' yi taklit ederek S proteinini tuzağa düşürür

* **Aşı kaynaklı antikorlar/ Terapötik antikorlar** → Spike proteinine bağlanan nötralizan antikorlar

2A (Hücre Yüzeyi Yolu)	2B (Endozomal Yol)
Hücre yüzeyindeki TMPRSS2 proteazı Spike' ın S2 bölgesini keser * Camostat → TMPRSS2 inhibitörü	Virüs, endositozla hücre içerisine alınır
3A (Membran Füzyonu) TMPRSS2 sonrası spike konformasyonu değişir ve viral zarf, hücre membranı ile füzyon yapar	3B Endozomal asidifikasyon meydana gelir * Hidroksiklorokin/ Klorokin → Endozomal asidifikasyonu ↓
	4B (Katepsin aktivasyonu) Endozom içerisindeki Cathepsin L , S2 bölgesini keser
	5B (Membran füzyonu) Viral zarf, endozom membranı ile füzyon yapar

6. Uncoating → Viral RNA sitoplazmaya salıverilir

7. Translasyon → **(+)** **polariteli RNA** mRNA gibi davranır

8. Poliprotein oluşumu → Genomdan iki büyük **poliprotein** sentezlenir

9. Proteazlar ile parçalanma → **Viral proteazlar**, oluşan poliproteinleri fonksiyonel proteinlere ayırır

**** Nirmatrelvir** → **Oral proteaz inhibitörü**, CYP3A4 inhibitörü olan **Ritonavir** ile birlikte kullanılır (Nirmatrelvir seviyesi ↑)

**** RNA polimeraz oluşumu** (oluşan proteinlerden birisi **RNA-bağımlı RNA polimeraz**dır), Yeni RNA' lar sentezlenir, Coronavirüs'e özgü **"nested" (iç içe geçmiş) mRNA** yapıları oluşur, mRNA' lardan yapısal proteinler sentezlenir ER/ Golgi ile ilişkili bölgelerde virüsün montajı meydana gelir.

**** Molnupiravir** → NHC öncülü, oral ön-ilaç; **Viral RNA polimeraz aracılı viral RNA' ya dahil olup, ölümcül viral mutasyonların birikimine** neden olur

**** Remdesivir** → **RNA bağımlı RNA polimerazı** inhibe eder; **Hospitalize hastada IV** verilir

10. **Zarf, ER' den kazanılır**

¹ Aşılar → Ağır hastalık, ARDS ve ölümü belirgin azaltır (**en etkili korunma**)

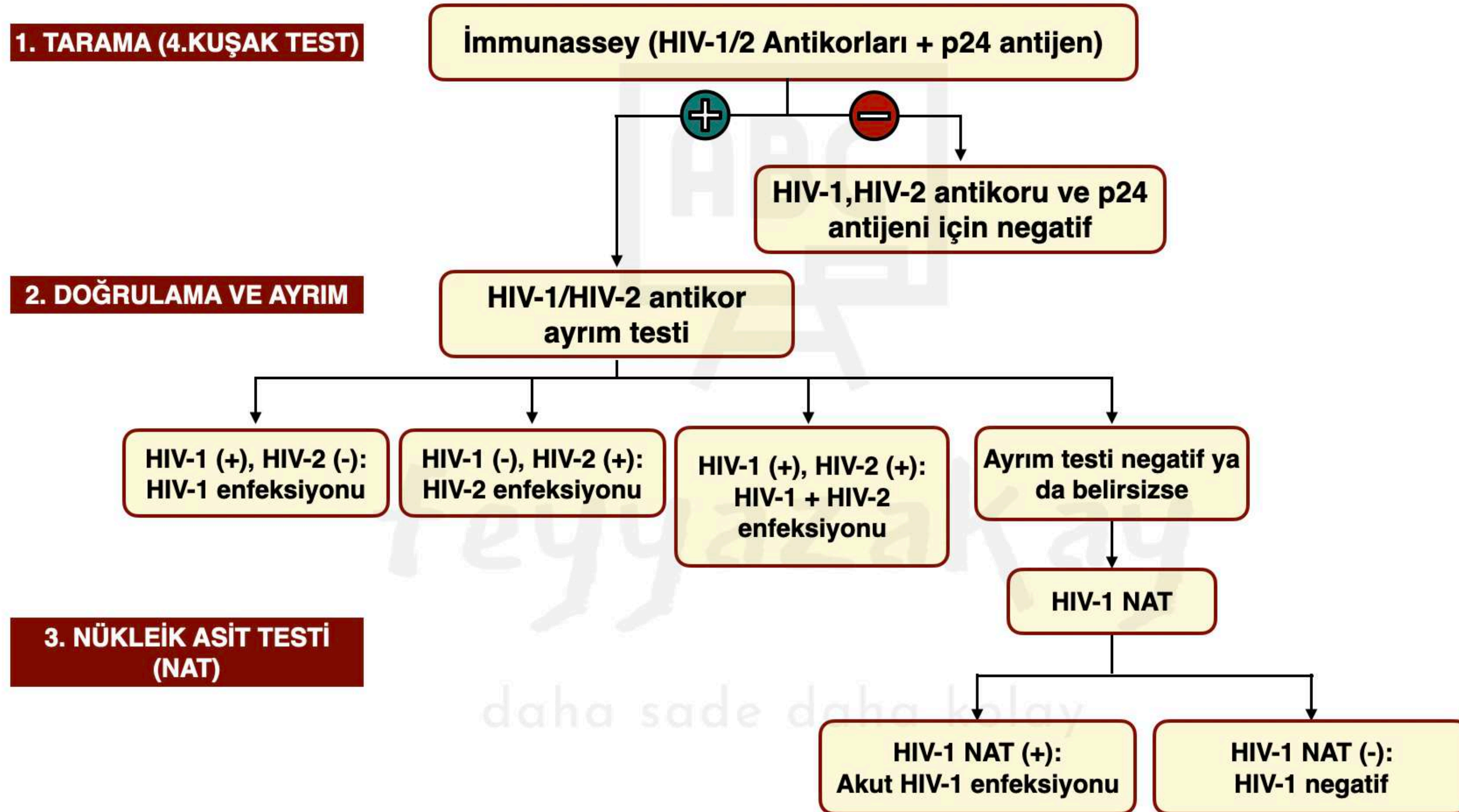
COVID-19 Tedavisi

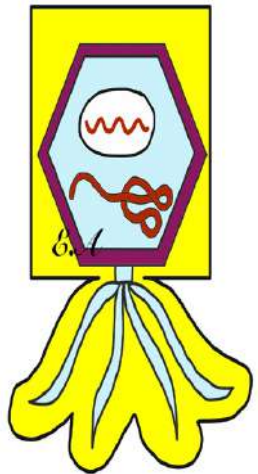
1. **Viral replikasyonu inhibe edenler** → İlaç (Remdesivir, Nirmatrelvir, Molnupiravir), Antikor (EUA; Konvalesan plazma)

2. **Sitokin fırtınasına etkinlik gösterenler** → İlaç (Deksametazon, Baricitinib + Remdesivir), Antikor (Tocilizumab → IL-6)

Pozitifleşme sırası (ilkten sona):

HIV RNA >> p24 >> Anti-HIV



Hemorajik Ateşler	
* Ağır viral enfeksiyonlar olup, ateş, kanama, şok, çoklu organ yetmezliğine neden olabilirler. * Etken Aileler → 1. Bunyaviridae (Hantavirüsler) → Rodent-borne; 2. Arenaviridae → Rodent-borne; 3. Filoviridae (Ebola, Marburg)	
Virüs	Özellik
Hantavirüsler	* Rezervuar → Rodent (rodentlerde kronik/ persistan enfeksiyon) * Bulaş → Rodent idrar, dışkı, tükürüğü inhalasyonu * Klinik 1. Hemorajik Ateş + Renal Sendrom (HFRS) * Asya, Avrupa' da * Virüsler → Hantaan, Seoul, Dobrova, Puumala virüsler * Hantaan, Dobrova → Daha ağır * Puumala → Daha hafif (nephropathia epidemica) * Klinik → Ateş, miyalji, baş ağrısı, hipotansiyon, interstisyel nefrit, akut böbrek yetmezliği (Mortalite %5-15) * Tedavi → Destek, Korunma → Kemirici kontrolü 2. Hantavirüs Pulmoner Sendromu (HPS) * Amerika kıtası, ilk vaka 1993 * Klasik etken → Sin Nombre virüs * Rezervuar → Deer mouse (Peromyscus maniculatus; ana) * Klinik → Başlangıçta ateş, miyalji, halsizlik; sonra hızla gelişen pulmoner ödem, solunum yetmezliği (%30 ve üzeri mortalite) * Patogenez: Vasküler endotel fonksiyon kaybı * Kişiden kişiye bulaş yok (Andes virüs istisna)
Arenavirüsler	* Zarflı, segmenter RNA virüsleridir. * Bulaş → Kemirici idrarı, Tükrük, Dışkı, Aerosoller (Artropod vektörü yoktur) * 1. Lassa Ateşi, 2. Güney Amerika Hemorajik Ateşleri, 3. Lenfositik Koryomenenjit Virüsü
Filovirüsler (Ebola ve Marburg)  Ebola virüs	* Filamentöz yapıda, nonsegmenter, negatif iplikli, helikal simetridir, zarflı RNA virüsleridir. * En uzun virüs ailesidir. * En virülan virüs ailesindendir, kültürleri yapılırken BSL-4 koşulların sağlanması gerekir. Ebola * 5 türü bulunur → Zaire (insan için en patojen olan) * Doğal rezervuar → Meyve yarasaları (muhtemel) * Bulaş → Kan, vücut sıvıları, Ölü bedenlerle temas, İğne ve kesici alet yaralanmaları * Patogenez → Glikoproteini, endotelial hücreleri öldürerek hemorajiye neden olur. Klinik (Ebola Hemorajik Ateşi; EHA): Kanama, şok, DİK, Mortalite (%90' lara varan) * Tanı → PCR (Viral RNA), ELISA ile antijenlerin tespiti, IgM antikorları tespiti, Hücre kültürü (Maymun hücrelerine, BSL-4 koşullarda), Elektron mikroskopta Ebola, Marburg virüsler görülebilir * Tedavi → Monoklonal antikor (Zaire Ebola suşuna etkili, erken kullanım daha yararlı, Ebola virüs yüzey glikoproteinini hedefler) * Korunma → 1. Hasta kanı, sekresyonlarının uygun şekilde yönetilmesi 2. Kişisel koruyucu ekipman ile sekonder yayılımın ↓ 3. Maruz kaldığı düşünülen kişiler 21 gün karantinaya alınmalı 4. Ebola virus Zaire aşısı (rZEBOV) → VSV (vesicular stomatitis virus)-vektörlü canlı, rekombinan aşı; Ebola yüzey glikoproteinlerini içerir; temas öncesi ya da temas sonrası uygulanabilir Diğer aşılar → 1. Rekombinan Adenovirüs aşısı (Ebola glikoprotein genini taşır), 2. Rekombinan vaccina aşısı (3 Ebola suşu + 1 Marburg suşuna ait protein genleri içerir)

Cryptococcus neoformans vs Cryptococcus gattii		
Özellik	Cryptococcus neoformans	Cryptococcus gattii
Polisakkarid kapsül	+	+
Ekolojik kaynak	Güvercin çıkartısından zengin toprak	Okaliptüs ağaçları
Temel bulaş	İnhalasyon ¹	İnhalasyon ¹
Konak tercihi	İmmunsupresif > İmmun sistemi normal (özellikle CD4TL< 100-200/mm ³)	İmmun sistemi normal >İmmunsupresif
Klinik	MSS enfeksiyonu (En sık fungal menenjit etkeni)	Parankim, Kriptokokkoma, MSS enfeksiyonu
Mortalite	Daha yüksek	Daha düşük (granülom oluşumu ile ciddi nörolojik sekel)
Coğrafi dağılım	Yaygın	Daha sınırlı
¹ Primer olarak en sık AC tutulur. Ardından hematojen ve lenfojen yayılımla merkezi sinir sistemi başta olmak üzere diğer bölgelere yayılım gösterir. Kutanöz, mukokutanöz, kemik ve iç organ tutulumu gösterebilir. Yayılım gösterdiğinde koryoretinit, optik sinir invazyonu gibi göz tutulumu, vertebra ve kemik çıkıntılarında kemik lezyonları, prostat tutulumu gözlenebilir.		
Cryptococcus neoformans Virülans Faktörleri: 37°C' de üreyebilmesi Kapsül üretimi: Fagositozdan korur, hücresel ve hümoral yanıtı suprese eder, Antijen sunumunu, NO üretimini ↓ Melanin üretimi: Membrana bağlı fenol oksidaz ile üretilir ve hücre duvarında depolanır. Hücre duvar bütünlüğünü ve negatif yükünü artırır (fagositozdan korur). Alfa-mating fenotip: STE12alfa geni ile ilişkilidir (kapsül ve melanin üretiminde önemli).		

- **Apicomplexa (Sporozoonlar): Cryptosporidium, Cyclospora, Cystoisospora, Sarcocystis, Toxoplasma, Babesia, Plasmodium**

Filaryal Nematodlar					
Özellik	Wuchereria bancrofti	Brugia malayi	Loa loa	Mansonella spp.	Onchocerca volvulus
Vektör (Bulaş)	Sivrisinek (Anopheles, Aedes, Culex)		Mango sineği	Tatarcık (Culicoides spp.) ya da karasinek (Simulium spp)	Karasinek (Simulium)
Hayvan rezervuar	Yok	Kedi, maymun	-	M.perstans: Şempanze, goril M.streptocerca: Maymun	-
Yerleşim	Lenf bezleri		Subkutan doku, kaslar, gözün ön kısmı	Kan ve subkutan doku	Subkutan doku ¹
Mikrofilaryası	Kırlı	Kırlı (Giemsa ile parlak pembe boyanır)	Kırlı	Kılıfsız	Kılıfsız
Klinik	Lenfatik filaryazis Başlangıç → Ateş, titreme, lenfadenit İlerleyen dönem → Lenf bezlerinde büyüme, abse, tıkanıklık sonucu elefantiyazis (ekstremiteler, skrotum, testis), asit, plevral efüzyon Tropikal Pulmoner Eozinofili: AC' de kalan mikrofilaryalara verilen immün yanıt neticesinde meydana gelir. Özellikle üçüncü dekkadaki erkeklerde görülür. Not: W.bancrofti, B.malayi, O.volvulus, üreme ve metabolizmaları için Wolbachia cinsi bakterilere bağımlıdır (endosimbiyotik ilişki).		Loiazis Başlangıç → Eozinofili + Calabar şişliği ² Erişkinlerin konjonktiva altına göç eder → İritasyon, ağrılı konjesyon, göz kapağı ödemi ve görme kaybı	Genellikle asemptomatik ; Dermatit, lenfadenit, hidrosel ve elefantiyazis M.perstans: Alerjik deri reaksiyonu, ödem ve Calabar şişlikleri M.ozzardi: Lenf bezlerinde şişme ve hidrosel M.streptocerca: Deride ödem ve elefantiyazis	Nehir körlüğü, Nakalanga sendromu (O.volvulus ile enfekte bireylerde görülen büyüme geriliği, epilepsi, endokrin disfonksiyon ve mental gerilik ile karakterize edilmiş bir cücelik formu)
Tanı	Kanda mikrofilaryaların gösterilmesi (mikrofilarya üretimi noktürnal ya da aralıksız olabilir; yoğunlaştırma için membran-filtrasyonu kullanılabilir) Seroloji		Calabar şişliği, Gözde kurtçuk hareketi, Eozinofili, Kanda mikrofilarya ⁴	Kanda mikrofilarya , Seroloji	Dokuda mikrofilaryalar , Seroloji, PCR
Tedavi	Mikrofilarya → Dietilkarbamazin (DEC) (Alternatif: İvermektin +Albendazol) Erişkin → Doksisiklin (endosimbiyoz)		Dietilkarbamazin , Albendazol, İvermektin	M.pertans: DEC Diğerleri: İvermektin	Cerrahi + İvermektin; Doksisiklin

¹ **O.volvulus:** Larvaları, deriden **subkutanöz dokuya geçer** ve burada erkek ve dişi formları meydana gelir. Erişkinler, fibröz subkutanöz nodüllere çevrilir ve burada yıllarca canlı kalır. Dişisi, erkeği tarafından döllenmesinin ardından **kılıfsız mikrofilaryalar** üretir. Mikrofilaryalar kapsüllerinden dışarı çıkarak deri, göz gibi dokulara göç ederler.

² **Calabar şişliği:** Parazitlerin subkutanöz dokulara göç ederek alerjik reaksiyon sonucu büyük,nodüller oluşturmaları ile meydana gelen genellikle ekstremitelerde görülen geçici, ağrılı, kaşıntılı lezyonlardır.

³ **O.volvulus Kliniği:** Mikrofilaryalarının dokular arası göçü sırasında ürettiği antijenlere karşı meydana gelen enflamatuvar reaksiyon sonucu meydana gelir. Göz enfeksiyonları ise hem mikrofilaryaların invazyonuyla hem de immunkomplekslerin gözde birikimine bağlı meydana gelir.Ateş, eozinofili ve ürtiker şeklinde başlar. Ardından subkutanöz nodüller meydana gelir. Baş ve boyunda oluşanlar, göze göç ederek körlüğe neden olabilir. Nodüllerin genital organların yakınlarında oluşmasıyla bir elefantiyazis formu olan sarkık kasık meydana gelebilir.

⁴ **Loa loa:** Diğer filaryalardan farklı olarak mikrofilaryaları primer olarak **gündüz** kanda bulunur. NAAT tanıda kullanılabilir.

Youtube: Feyyaz AKAY

Gram pozitifler Özet

Gram negatifler Özet

İmmünoloji Özet

Oldies-Goldies

Sitokinler

