

Yedinci Baskı

SHERRIS TIBBİ MİKROBİYOLOJİ

EDİTÖR

KENNETH J. RYAN, MD

ÇEVİRİ EDİTÖRLERİ

Prof. Dr. A. DÜRDAL US

Prof. Dr. AHMET BAŞUSTAOĞLU



© Hipokrat Yayınevi 2019

ISBN: 978-605-9160-96-4

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği; bu kitabın basım, yayın ve satış hakları Hipokrat Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz.

Çeviri Hipokrat Kitabevi'nin tek sorumluluğunda yapılmaktadır. Uygulayıcılar ve araştırmacılar, burada açıklanan her türlü bilgi, yöntem veya deneyin değerlendirilmesinde ve kullanımında her zaman kendi deneyim ve bilgilerine güvenmeleri gerekmektedir. Tıp ve fizyoterapi bilimindeki hızlı gelişmeler nedeni ile uygulamalardaki değişimler takip edilmelidir. Yasalar ölçüsünde Mc Graw-Hill, yazarlar, editörler veya katkıda bulunanlar tercümeden veya burada yer alan herhangi bir yöntem, ürün, talimat veya fikirlerin kullanımı veya işletilmesinden veya ürünlerin yükümlülüğü, ihmali veya başka bir sebeple kişilerde veya mülkte oluşabilecek herhangi bir yaralanma ve/veya zarardan ötürü sorumluluk kabul etmez.

UYARI

Tıp sürekli değişen bir bilimdir. Yeni araştırma ve klinik deneyim bilgilerimizi genişlettikçe, tedavi ve ilaç uygulamalarında değişikliklere ihtiyaç duyulmaktadır. Yazarlar ve bu çalışmanın yayıncısı, yayın sırasında kabul edilen standartlara tam ve genel olarak uygun olan bilgileri, güvenilir olduğuna inanılan kaynaklardan kontrol ederek sağlamaya çalışmışlardır. Ancak, insan hatası veya tıbbi bilimlerdeki değişiklikler göz önüne alındığında, ne yazarlar, ne yayıncı ne de bu çalışmanın hazırlanmasında veya yayınlanmasında yer alan diğer herhangi bir taraf, burada yer alan bilgilerin her açıdan doğruluğu, hatası veya eksikliği veya bu çalışmada yer alan bilgilerin kullanımından elde edilen sonuçlar için tüm sorumluluğu reddeder. Okuyuculara, burada bulunan bilgileri diğer kaynaklarla desteklemeleri önerilir. Örneğin ve özellikle; okuyuculara, uygulamayı planladıkları her ilacın ambalajında yer alan ürün bilgi formundan kontrol ederek bu kitapta yer alan bilgilerin doğruluğu ve önerilen dozda veya uygulama kontrendikasyonlarında değişikliklerin olmadığından emin olmalarını öneririz. Bu öneri, yeni veya nadir kullanılan ilaçlar için özellikle önemlidir.

Orijinal Eser Adı

Sherris Medical Microbiology

This translation of "Sherris Medical Microbiology, Seventh Edition" is published by arrangement with Mc Graw-Hill

Orijinal Eser Yayıncısı

Mc Graw-Hill

Orijinal ISBN

978-1-259-85980-9

Editör

Kenneth J. Ryan, MD

Çeviri Eser Adı

Sherris Tıbbi Mikrobiyoloji

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. A. Dürdal Us

Prof. Dr. Ahmet Başustaoglu

Grafik-Tasarım

Hipokrat Grafik Tasarım

Baskı - Cilt

Sözkesen Matbaacılık

İvedik Organize 1518. Sokak Matsit İş Merkezi No: 2/40

Tel: (0312) 395 21 10 - Yenimahalle / Ankara



Süleyman Sırrı Caddesi
No:16/2 Sıhhiye/ANKARA
Tel: (0312) 433 03 05 - 15
www.hipokratkitavevi.com



İTHAF

***Sherris Medical Microbiology*'nin Yaratıcıları**

C. George Ray, MD

James J. Plorde, MD

Elizabeth Sherris

Frederick C. Neidhardt, PhD

Altıncı ile bu yedinci baskı arasında, *Sherris Medical Microbiology* olarak bilinen bu kitabın özelliklerinin oluşmasında kurucu editör **John Sherris**'i önemli ölçüde destekleyen dört bilim adamını kaybettik.

George Ray, viral hastalıklar, bulaşıcı hastalık sendromları ve laboratuvar tanısı konularını hazırlayan kurucu yazardı. Dördüncüden altıncı basıma kadar aynı zamanda kitabın yardımcı editörü idi. Hızlı viral tanıda ulusal bir lider olan George, üç tıp fakültesi, Washington Üniversitesi, Arizona Üniversitesi ve St. Louis Üniversitesi'nde tıp öğrencilerinin takdir edilen bir hocası oldu. St. Louis Üniversitesi'nde kariyerini Pediatri Başkanı olarak bitirdi.

Yine kurucu bir yazar olan **Jim Plorde**, beşinci baskıdan başlayarak ilk olarak antibiyotikler, bakteriyel hastalıklar, paraziter hastalıklar ve bulaşıcı hastalık sendromları konularını hazırladı. Jim'in Barış Gücü ve uluslararası deneyimleri, özellikle de paraziter hastalıklar üzerine olan yazılarına yansdı. Washington'daki mesleki kariyerinde Seattle Veterans Tıp Merkezi'nde Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Şefi olarak görev yaptı.

Elizabeth Sherris sadece kitabın organizasyonuna katkıda bulunmakla kalmadı; bilgisayar, fotokopi makineleri ve internet döneminden çok önce ilk kitabın taslaklarını daktiloda yazdı. Elizabeth'in, özellikle yazarların ve yayıncıların saygısını kazandıran tıbbi dilin net kullanımıyla ilgili keskin bir yaklaşımı vardı. Daha sonraki baskıları yakından takip etti ve özellikle beşinci baskıdaki tam renkli resimlerin oluşturulmasına katkıda bulundu.

Fred Neidhardt, Washington'da ikinci baskının yazarı olarak seçildi ve dördüncü baskıya kadar devam etti. Fred, tıp öğrencilerine temel bakteriyolojinin sunumu için, bugün de devam eden standart bir stil belirledi. *Escherichia coli* hakkındaki iki ciltli kitabı ile bakteriyel fizyolojide yükselen bir kişi oldu. Fred, Harvard ve Purdue'da öğretim üyesi olarak ve Michigan'da Mikrobiyoloji Başkanı olarak görev yaptı.

Temel Özellikler

Öğrenci Danışma Grubumuzun önerileri doğrultusunda, *Sherris Tıbbi Mikrobiyoloji* kitabının 7. baskısında, bölümlerin sunumunda bir dizi değişiklik yapılmıştır. Bu değişiklikler özellikle viral, bakteriyel, fungal ve paraziter insan patojenlerinin mikrobiyolojisini, hastalıklarını (epidemioloji, patogenezi, immünite) ve klinik yönlerini (bulgular, tanı, tedavi, korunma) tanımlayan 40 ayrı bölümde ele alınmıştır. Bu özellikler, çalışırken ve sınavlara hazırlanırken öğrencilere yardımcı olacak en önemli noktaları vurgulamak üzere tasarlanmıştır. Her birisi için örnekler aşağıda gösterilmiştir.

PATOJEN LİSTESİ

Başlığın hemen altında, bölüm içinde en az bir paragraf tartışılan patojenler listelenmiştir.

27

Mikobakteriler

Çevirenler*: Suat Sarıbaş, Merve Aydın

<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	<i>Mycobacterium fortuitum</i>
<i>Mycobacterium leprae</i>	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i>	<i>Mycobacterium marinum</i>
<i>Mycobacterium kansasii</i>		<i>Mycobacterium ulcerans</i>

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS (MTB)

Genel Bakış

Diğer mikobakteriler gibi MTB hücreleri de, görülebilmeleri için aside dirençli boyaya gereksinim gösteren gram-pozitif hücre duvarına sahip olan basillerdir. Tüberküloz, en yaygın formu, ateş, öksürük, kanlı balgam ve kilo kaybı ile kronik pnömoni tablosu olan sistemik bir enfeksiyondür. Hastalığın doğal seyrinde, kronik ateşli bir dönem ve 19. yüzyılda "tüketen hastalık" olarak anılmasına neden olan, ölümlü sonlanan aşırı bir zayıflama görülür. Hastalık akciğer dışında da ortaya çıkar ve MTB'nin santral sinir sistemine ulaşmasıyla gelişen tüberküloz menenjitisi özellikle yıkıcıdır. Enfekte olanların çoğunda hastalık gelişmemekte ve enfeksiyonun varlığı sadece deri testinin pozitifliği veya immün yanıtın diğer kanlılarıyla gösterilebilmektedir. Primer enfeksiyonu takiben hastalık hemen ortaya çıkabilir; ancak çoğu durumda, aylar, yıllar ve hatta on yıllar süren bir latent dönem gelişir. MTB'nin, toksinler gibi herhangi bir klasik virülans faktörü üretip üretmediği bilinmemektedir. Doku hasarı, konak TH1 immün yanıtının MTB üremesini sınırlandırmadığı durumlarda ortaya çıkan, süregelen gecikmiş tip aşırı duyarlılığın yıkıcı etkilerine bağlıdır. Tanıda kullanılan kültür yöntemleri duyarlıdır, fakat uzmanlık ve deneyim gerektirir. Etkili antimikrobiyal tedavi uzun zamandır mevcuttur; buna karşın çoklu ilaçlar kullanılmalı ve tedavi süresi uzun olmalıdır. Dolayısıyla tüberkülozun kontrolü, sadece bu olanakları sağlayabilen ülkelerde mümkün olabilmektedir. Tüberküloz, hâlâ dünyada bakteriyel enfeksiyona bağlı erken ölümlerin önde gelen nedenidir.

GENEL BAKIŞ

Bölüm, organizmanın ve hastalık özelliklerinin açıklandığı kutulu bir anlatım paragrafı ile başlamaktadır. Eğer bölüm birden fazla önemli patojen içeriyorsa, her birisi için bir GENEL BAKIŞ verilmiştir.

KENAR NOTLARI

Kenar notları, ilk baskıdan beri *Sherris Tıbbi Mikrobiyoloji* kitabının bir özelliği olarak, paragrafın hemen karşısında, anlatılan metnin kısa bir açıklamasını içerir. Bu uygulama, 7. baskı için, birinci düzey sınav sorularının konularını vurgulayacak şekilde geliştirilmiştir.

● Reaktivasyon (Erişkin) Tüberkülozu

Her ne kadar mikobakteriyel faktörler (resüsitasyonu artıran faktör) tanımlanmış olsa da, bu latent odakların reaktivasyon mekanizmaları ile ilişkili bilgiler azdır. Bu durum genel olarak, immünitede bazı seçici azalmalara atfedilmiştir. Yeni odaklar sıklıkla, aerop MTB'lerin üremesini destekleyen, vücudun nispeten yüksek oksijen düzeyine sahip bölgelerinde ortaya çıkar. En sık yerleşim yeri akciğerlerin en üst noktasıdır; burası yayılım, birleşen granülomlar ve geniş kazeöz nekroz alanlarının oluşması için uygundur. Nekroz sıklıkla, nekrotik materyalin boşaldığı küçük bir bronşun duvarında oluşur ve pulmoner kavite gelişimine ve bronşiyal yayılıma yol açar. Çoğunlukla küçük kan damarları da zarar görmektedir. Bu lezyonların yıkıcı yapısı, MTB'nin herhangi bir ürününe veya yapısal bileşenine doğrudan atfedilemez. Bu hasar, konağın MTB'nin üremesini kontrol etmedeki başarısızlığına ve dolayısıyla artan mikobakteriyel proteinlerin, kendisine zarar veren DTH yanıtını stimüle etmesine bağlıdır.

● Latent MTB aerobik bölgelerde reaktive olur.

● DTH aracılı tahribat pulmoner kaviteleri oluşturur.

Doğal immünite güçlüdür ve genetik olarak değişkendir.

● Reaktivasyon Tüberkülozu

İnsanların MTB ile enfekte olduğunda klinik hastalık geliştirme olasılığının olduğu yaşlar; bebeklik (primer), genç erişkinlik (primer veya reaktivasyon) veya yaşlılık (reaktivasyon) dönemleridir. Batı ülkelerinde, önceden sessiz olan lezyonların reaktivasyonu, sıklıkla 50



Hastalığın gelişmesi nasıl bu kadar uzun sürebilir?

yaşından sonra ve yaygın olarak erkeklerde görülmektedir. Reaktivasyon; malnütrisyon, alkolizm, diyabet, ileri yaş veya eş kaybı gibi kişinin hayatındaki dramatik bir değişimle hızlanan bir immün baskılanma dönemi ile ilişkilidir. Tüberkülozun daha yaygın olduğu bölgelerde reaktivasyon, ergenlik ve hamileliğin eşlik ettiği immün baskılanma durumunda genç erişkinlerde daha sık görülmektedir. Son zamanlarda, reaktivasyon ve ilerleyici primer tüberküloz, AIDS'in bir komplikasyonu olarak genç erişkinler arasında artış göstermiştir.

DÜŞÜN → UYGULA

Yazar, rastgele noktalarda metni keserek bir soru yöneltmektedir. Bunlar öğrencinin, bölümde daha önce okuduğu bilgileri düşünmesini ve bunları bir ders sırasında karşılaşılabileceği soruya uygulamasını sağlamak için tasarlanmıştır. Cevap, sayfanın alt kısmında verilmiştir.

TANI

● Tüberkülin Testi

Tüberkülin deri testi (Şekil 27-6), PPD adı verilen uluslararası referans tüberküloprotein preparatına karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılığı (DTH) ölçer. Test, 48 ila 72 saat sonra okunan intradermal bir enjeksiyonu içerir. Eritem ile birlikte 15 mm veya daha fazla endürasyon (sertlik) alanı pozitif reaksiyonu gösterirken, hiç endürasyon olmaması negatif reaksiyonu gösterir. Pozitif bir PPD testi, kişinin herhangi bir zaman MTB ile enfekte olduğunu ve DTH geliştirdiğini gösterir, ancak hastalığın aktif olup olmadığını göstermez. Diğer mikobakteri türleriyle enfekte olmuş veya Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısıyla immünize edilmiş kişiler de reaktif olabilir, fakat endürasyon genellikle 5 ila 10 mm arasındadır. Ciddi yaygın hastalığı olan, immün süpresif ilaç kullanan veya AIDS gibi immün süpresif hastalığı olan hastalarda, anergi nedeniyle reaksiyon oluşmayabilir veya 5 ila 10 mm arası



Düşün ⇒ Uygula 27-1. Bu durum latentlik dönemine giren hücrelerin uzun yaşam süresine bağlıdır. MTB bu süre içinde durağan fakat "canlı"dır.

TEMEL NOKTALAR

Her bölümün veya her bölümün ana konusunun sonunda, öğrencinin bu bölümden edinmesi gereken temel noktaları içeren madde işaretli bir liste yer almaktadır. Bu liste, patojenin mikrobiyolojik, hastalık oluşturma ve klinik özelliklerini kapsar ve özellikle öğrencinin sınavlara hazırlık sırasında gözden geçirmesi için tasarlanmıştır.

TEMEL NOKTALAR

- Yüksek lipid içerikli mikobakteri hücre duvarı, aside dirençli olarak adlandırılan zor boyanma özelliğinden sorumlu olan mikolik asitler ve lipoarabinomannan (LAM) içerir.
- Enfeksiyon, hasta kişilerin öksürüğü ile saçılan damlacıkların solunması yolu ile bulaşır.
- Primer pulmoner enfeksiyon, MTB'nin sistemik yayılımına yol açar.
- MTB, alveoler makrofajların öldürme mekanizmalarını engeller.
- IFN- γ tarafından uyarılan MTB'ye özgül makrofaj aktivasyonu, çoğu enfekte kişide iyileşmeyi sağlar.
- Eksik makrofaj aktivasyonu ilerleyici hastalığa (tüberküloz) yol açar.
- Gecikmiş tip aşırı duyarlılık (DTH), bilinen tek hasar sebebidir.
- MTB'nin inaktif latent duruma geçmesi, yıllar ila on yıllar sonra akciğer veya diğer bölgelerde (daha az sıklıkla) reaktivasyon hastalığı riskini oluşturur.
- Tüberküline (PPD) karşı DTH yanıtı önceki enfeksiyonu gösterir, ancak aktif hastalığı göstermez.
- Kesin tanı, balgam veya diğer dokularda aside dirençli boyama, kültür veya NAA testleri ile konur.
- BCG aşısı çocukluk çağında koruma sağlar, ancak reaktivasyonu önlemez. Ayrıca PPD'ye karşı DTH yanıtına neden olur.
- Tüberkülozun antimikrobiyal kemoterapisi etkilidir, ancak az sayıda ilaç MTB hücre duvarına penetre olabilir. Maliyet ve uyum, dünya çapında etkinliğini sınırlamaktadır.
- Dirençli mutantların ekspresyonunu önlemek için, aynı anda dört ilaca kadar kullanılan tedavi rejimi uygulanır.

İçindekiler

<i>Katkıda bulunanlar</i>	<i>ix</i>		
<i>Önsöz</i>	<i>xi</i>		
<i>Çeviri Editörlerinin Önsözü</i>	<i>xiii</i>		
<i>Çeviriye Katkıda Bulunanlar</i>	<i>xv</i>		
KISIM I			
Enfeksiyon	1		
<i>L. Barth Reller, Megan E. Reller ve Kenneth J. Ryan</i>			
1 Enfeksiyon- Temel Kavramlar	3		
2 Enfeksiyona Karşı İmmün Yanıt	19		
3 Sterilizasyon, Dezenfeksiyon ve Enfeksiyon Kontrolü	43		
4 Enfeksiyon Hastalıklarında Laboratuvar Tanı Yöntemleri	55		
5 Yeni ve Yeniden Önem Kazanan Enfeksiyon Hastalıkları: Enfeksiyonun Ortaya Çıkışı ve Küresel Yayılımı	85		
KISIM II			
Patojenik Virüsler	95		
<i>Nafees Ahmad, W. Lawrence Drew ve Michael Lagunoff</i>			
6 Virüsler- Temel kavramlar	97		
7 Viral Enfeksiyonların Patogenezi	129		
8 Antiviral İlaçlar ve Direnç	149		
9 Solunum Yolu Virüsleri	159		
10 Kabakulak, Kızamık, Kızamıkçık ve Diğer Çocukluk Çağı Ekzantem Virüsleri	187		
11 Poksvirüsler	207		
12 Enterovirüsler	217		
13 Hepatit Virüsleri	231		
14 Herpesvirüsler	257		
15 Diyare Virüsleri	283		
16 Artropod Kaynaklı ve Diğer Zoonotik Virüsler	295		
17 Kuduz	319		
18 Retrovirüsler: İnsan T-Lenfotropik Virüsü, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü ve Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu	327		
19 Papilloma ve Polyoma Virüsler	355		
20 Santral Sinir Sisteminin Kalıcı Viral Enfeksiyonları	369		
KISIM III			
Patojenik Bakteriler	379		
<i>Paul Pottinger, L. Barth Reller, Kenneth J. Ryan ve Scott Weissman</i>			
21 Bakteriler- Temel Kavramlar	381		
22 Bakteriyel Enfeksiyonların Patogenezi	415		
23 Antibakteriyel İlaçlar ve Direnç	431		
24 Stafilokoklar	459		
25 Streptokoklar ve Enterokoklar	473		
26 <i>Corynebacterium</i> , <i>Listeria</i> ve <i>Bacillus</i>	501		
27 Mikobakteriler	519		
28 <i>Actinomyces</i> ve <i>Nocardia</i>	537		
29 <i>Clostridium</i> , <i>Bacteroides</i> ve Diğer Anaeroplarda	545		
30 <i>Neisseria</i>	567		

31	<i>Haemophilus</i> ve <i>Bordetella</i>	583	46	Fırsatçı Mantarlar: <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Zigomiçetes</i> ve <i>Pneumocystis</i>	771
32	<i>Vibrio</i> , <i>Campylobacter</i> ve <i>Helicobacter</i>	599	47	Sistemik Fungal Patojenler: <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Paracoccidioides</i>	787
33	<i>Enterobacteriaceae</i>	613			
34	<i>Legionella</i> ve <i>Coxiella</i>	645			
35	<i>Pseudomonas</i> ve Diğer Fırsatçı Gram- Negatif Basiller	653			
36	Veba ve Diğer Bakteriyel Zoonotik Hastalıklar	665			
37	Spiroketler	679			
38	<i>Mycoplasma</i>	701			
39	<i>Chlamydia</i>	707			
40	<i>Rickettsia</i> , <i>Ehrlichia</i> , <i>Anaplasma</i> ve <i>Bartonella</i>	717			
41	Dental ve Periodontal Enfeksiyonlar	729			
KISIM IV					
Patojenik Mantarlar		737			
<i>J. Andrew Alspaugh</i>					
42	Mantarlar- Temel Kavramlar	739			
43	Mantar Enfeksiyonlarının Patogenezi ve Tanısı	747			
44	Antifungal İlaçlar ve Direnç	755			
45	Yüzeyel ve Deri Altı Mantarlar: Dermatofitler, <i>Malassezia</i> , <i>Sporothrix</i> ve Pigmentli Küfler	761			
KISIM V					
Patojenik Parazitler		803			
<i>Paul Pottinger ve Charles R. Sterling</i>					
48	Parazitler- Temel Kavramlar	805			
49	Parazit Enfeksiyonlarının Patogenezi ve Tanısı	815			
50	Antiparaziter İlaçlar ve Direnç	821			
51	Apicomplexa ve Mikrosporidya	829			
52	Sarcomastigophora— Amipler	861			
53	Sarcomastigophora— Kamçılılar	875			
54	İntestinal Nematodlar	899			
55	Doku Nematodları	919			
56	Sestodlar	939			
57	Trematodlar	955			
Enfeksiyon Hastalıkları: Sendromlar ve Etiyolojiler		971			
Alıştırma Soruları		991			
<i>Dizin</i>		1003			

EDİTÖR

KENNETH J. RYAN, MD

Professor of Immunobiology
Emeritus Professor of Pathology and
Microbiology
University of Arizona College of Medicine
Tucson, Arizona

YAZARLAR

NAFEES AHMAD, PhD

Professor of Immunobiology
Director, Immunity and Infection
University of Arizona College of Medicine
Tucson, Arizona

J. ANDREW ALSPAUGH, MD

Professor of Medicine, Molecular Genetics
and Microbiology
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina

W. LAWRENCE DREW, MD, PhD

Emeritus Professor of Laboratory
Medicine and Medicine
University of California, San Francisco
School of Medicine
Mount Zion Medical Center
San Francisco, California

MICHAEL LAGUNOFF, PhD

Professor of Microbiology
University of Washington School of
Medicine
Seattle, Washington

PAUL POTTINGER, MD

Associate Professor of Medicine
Division of Allergy and Infectious Diseases
University of Washington School of
Medicine
Seattle, Washington

PL. BARTH RELLER, MD

Professor of Pathology and Medicine
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina

MEGAN E. RELLER, MD, PhD, MPH

Associate Professor of Medicine
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina

CHARLES R. STERLING, PhD

Professor Emeritus
School of Animal and Comparative
Biomedical Sciences
University of Arizona
Tucson, Arizona

SCOTT WEISSMAN, MD

Associate Professor of Pediatrics
University of Washington School of
Medicine
Seattle Children's
Seattle, Washington

ÖĞRENCİ DANIŞMA GRUBU

Laura Bricklin, Başkan

Matthew Cravens

Kieran Hynes

Eric Lander

Danielle Nahal

Ned Premyodhin

Edwin Telemi

Önsöz

Sherris *Tıbbi Mikrobiyoloji* kitabı, bu yedinci baskısı ile kırkıncı yılını tamamlamıştır. Duke Üniversitesi'nden Andy Alspaugh (mikoloji) ve Megan Reller (epidemioloji) ile Washington Üniversitesi'nden Scott Weissman (bakteriyoloji) yeni yazarlarımız olarak bize katılmışlardır. Son üç baskıda yazar ve yardımcı editör olarak yer alan George Ray (bakınız ithaf) ne yazık ki aramızdan ayrılmıştır. Kurucu editörümüz olan John Sherris ise hepimize ilham kaynağı olmaya devam etmektedir.

KİTABIN YAPISI

Sherris Tıbbi Mikrobiyoloji kitabının amacı, ilk baskısından beri (1984) değişmemiştir. Bu kitabın, mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları konusuyla ilk kez karşılaşan tıp ve sağlık bilimleri öğrencileri için öncelikli ders kitabı olması hedeflenmektedir. **Kısım I**, enfeksiyon ve enfeksiyon etkenlerinin yapısını, genel okuyucu düzeyinde açıklayan ilk bölümle başlamaktadır. Bunu takip eden dört bölümde, etkenlerin kendisi hakkında çok az detay verilirken, enfeksiyonun immünolojik, tanısal ve epidemiyolojik özellikleri hakkında daha ayrıntılı bilgi verilmektedir. **Kısım II**'den V'e kadar olan konular, başlıca viral, bakteriyel, fungal ve paraziter hastalıkların yer aldığı kitabın ana bölümlerini oluşturmaktadır ve her kısım, temel biyoloji, patogenezi ve antimikrobiyal ilaçlar hakkındaki kendi bölümleri ile başlamaktadır.

BÖLÜM YAPISI

Özgün organizma/hastalık konularını içeren bölümlerde, kitap boyunca aynı sunum şekli korunmuştur. İlk olarak, **organizmanın** özellikleri (yapısı, metabolizması, genetiği, vb.) tanımlanmış; sonra organizmanın neden olduğu **hastalık** mekanizmaları (epidemioloji, patogenezi, immünite) açıklanmış ve en sonunda da bu hastalıklara **klonik yaklaşım** (bulgular, tanı, tedavi, korunma) tartışılmıştır. Bu bölümlerin her birinin sonunda klinik bir **olgu çalışması** ve takiben USMLE (United States Medical Licensing Examination) formatında hazırlanmış sorular yer almaktadır. *Sherris Tıbbi Mikrobiyoloji* kitabında metin anlatımındaki vurgular, başvuru kaynağı olarak değil, kapsamlı şekilde okunmak için tasarlanmıştır. Yukarıda bahsedilen olgular ve soruların yanı sıra, bu kitabın, tablolar, fotoğraflar ve çizimler gibi öğrenmeye yardımcı olan diğer öğeler ile desteklenmesi için büyük çaba gösterilmiştir.

ÖĞRENCİ ODAKLI ÇALIŞMA

Bu basım, ikinci sınıf tıp öğrencisi olan Laura Bricklin tarafından önerilen ve yönetilen bir **Öğrenci Danışma** Grubunun ürünü olup, birçok yeni yardımcı çalışma araçlarını içermektedir. Bunlar arasında; hastalık temelli her bölüm veya ana bölümlerin başında kutu içinde yer alan **GENEL BAKIŞ**, ilk basamak öğrenme için "çok verimli" olacağı düşünülen renkle vurgulanmış **KENAR NOTLARI** ve her ana bölümün sonunda madde işaretleriyle listelenmiş **TEMEL NOKTALAR** bulunmaktadır. Metinlerin gövdesine rastgele yerleştirilen soruların yanıtlarını içeren ve sayfanın alt kısmında yer alan **DÜŞÜN → UYGULA** özelliği de, merak uyandırarak öğrencilerin konuyu irdelemesini sağlayacaktır. Bu yeni özellikler sayfa iv ve v'de ayrıntılı olarak açıklanmış ve gösterilmiştir.

Kitabın arkasında iki gözden geçirme aracı daha yer almaktadır. **Enfeksiyon Hastalıkları: Sendromlar ve Etiyolojiler**, Kısım II ile V arasında ayrı ayrı tartışılan ve temel enfeksiyon sendromlarının (pnömoni, artrit, diyare, vb.) muhtemel nedenleri olan enfeksiyöz etkenlerin (virüsler, bakteriler, mantarlar, parazitler) bir arada sunulduğu bir dizi tablodan oluşmaktadır. Bunların, vaka tartışmasına hazırlanırken veya hastaları göreceği zaman öğrencilere yardımcı olacağı ümit edilmektedir. Ayrıca, önceki her bölümün sonunda yer alanlara ek olarak, USMLE formatında hazırlanmış **100 Alıştırma Sorusu** bulunmaktadır.

Herhangi bir ders kitabı için, yeni bilgilerin yoğunluğu ile başa çıkmak önemli bir sorundur. Bu basıma çok fazla yeni materyal eklenmiştir, ancak öğrenciye aşırı yüklenmemek ve altıncı baskıdaki kitap boyutunu korumak için, eski veya daha az önemli olan bilgiler çıkarılmıştır. Temel kural olarak, Organizma kısmında yer alan klasik mikrobiyal yapılar, toksinler ve benzerleri ile ilgili bilgiler, bunların rolleri Hastalık kısmında net olarak açıklanmıyorsa, azaltılmıştır. Aynı zamanda, konuyu aynı yönden ele alan ve ilgi çekmeyen detaylar bir noktaya kadar temizlenmeye çalışılmıştır. Genetik, bu açıdan en büyük sorunlardan biridir. Kuşkusuz bu, enfeksiyon hastalıklarının anlaşılmasında büyük ilerlemelerin kaydedildiği bir alandır; ancak konuyu tam olarak anlatabilmek için, genlerin, ürünlerinin ve çoklu düzenleyicilerinin isimleri ve kısaltmalarından da kolay anlaşılır bir şekilde bahsetmek gerekli olabilir. Konular mümkün olduğunca, kod dili kullanmadan anlatılmaya çalışılmıştır. Ayrıca temel genetik mekanizmaların, genel bölümler içinde ayrıntılı olarak açıklanmasına gayret gösterilmiş ve daha sonra bu mekanizma, bir patojen tarafından kullanıldığında tekrar vurgulanmıştır. Örneğin bakteriyel patojenez ile ilgili bir genel bölümde (Bölüm 22), antijenik varyasyonun genetik mekanizmalarını açıklamak için *Neisseria gonorrhoeae* örneği kullanılmış, fakat oluşturduğu gonore hastalığını nasıl etkilediği, *Neisseria cinsi* (Bölüm 30) içinde yer almıştır.

Alanımız, sadece bizim için değil, geniş kitleler için de önemli, dinamik ve büyüleyici bir konudur. Gazete manşetlerinde artık sadece Zika virüs gibi yeni ortaya çıkan tehditlerin isimleri değil, ayrıca *E. coli* ve influenza virüsü gibi daha tanıdık patojenlerin antijenik formülleri de yer almaktadır. Antibiyotiklere karşı direnç ve aşı karşıtı hareketlerin yarattığı zarar, akşam haberlerinin olağan konuları olmuştur. Ancak bu haberlerin hepsi de kötü değildir. Nitekim, daha derin bir bilimsel aklın, HIV/AIDS, tüberküloz ve sıtma gibi dünya çapındaki sorunların kontrolünü sağlayacağı konusunda bir iyimserlik taşımaktayız. Bu değişikliklerin anlaşılmasındaki temelin, bu kitabın sayfalarında açıkça belirtildiğini umut etmekteyiz.

Kenneth J. Ryan

Editör

Çeviri Editörlerinin Önsözü

Klinik Mikrobiyoloji, tıbbın tüm alanlarına hizmet veren ve geçtiğimiz yıllar içerisinde en hızlı gelişim gösteren bilim alanıdır. Özellikle yeni moleküler tekniklerin kullanımı ile ortaya çıkan yeni bilgiler mikrobiyolojiyi sürekli aktif, hızla sonuca giden ve çok geniş bir bilim alanı haline getirmiştir. Çoğu zaman bildiğimiz bilimsel doğrular, kısa bir süre içerisinde çok önemli değişimler gösterebilmektedir. Yabancı dili yeterli olmayanlar için bu değişimleri takip etmek çoğu zaman kolay olmamaktadır. Tüm klinik mikrobiyolojiyi eksiksiz bir şekilde kapsayacak bir kitabın hazırlanması son derede zahmetlidir ve uzun süre almaktadır. Bu nedenle son birkaç yıl içinde “*Manual of Clinical Microbiology*”, “*Medical Microbiology*”, “*Clinical Microbiology Procedures Handbook*”, “*Koneman’s Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*”, “*Basic Microbiology*” ve “*Pocket Guide to Clinical Microbiology*” gibi kitaplar hızlı bir şekilde tercüme edilerek Türk tıbbının kullanımına sunulmuştur. Bu değerli eserler sayesinde, ülkemizde bilim alanımızla ilgili güvenilir Türkçe kaynakların zenginleştirilmesi mümkün olmuştur.

Bu kez, dünyada kırkıncı yılını dolduran, 2018’de yedinci baskısını yapan ve Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları konusunda ilk kez karşılaşan tıp ve sağlık bilimleri öğrencileri için öncelikli ders kitabı olmayı hedefleyen, öğrenci odaklı *Sherris Tıbbi Mikrobiyoloji* kitabını Türkçeleştirmeye karar verdik. Bu kitapta; enfeksiyon etkenlerinin yapıları, hastalık oluşturma mekanizmaları, neden oldukları hastalıkların klinik ve epidemiyolojik özellikleri, tanı ve tedavi yaklaşımları; tablolar, şekiller ve sayfa kenarlarındaki kısa, vurgulayıcı notlar eşliğinde açıklanmakta ve bu bilgiler, bölüm sonlarındaki klinik olgu çalışmaları ve en son kısımdaki USMLE (United States Medical Licensing Examination) formatında hazırlanmış sorularla desteklenmektedir. Tıbbi Mikrobiyoloji alanında birçok değerli hocamızın katılımıyla dilimize çevrilen bu eser ile, ülkemizde yeni hekimlerin ve “Tıbbi Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları” uzmanlarının yetişmesine katkıda bulunacağımızı umut ediyoruz.

Eserin içinde, ön ve arka kapağında yer alan ve başka kaynaklardan temin edilen tüm görsel malzemeler (fotoğraf, resim, grafik, illüstrasyon, harita, çizim v.b.) için telif hakları orijinal yayıncı kuruluş McGraw-Hill Education’dan alınmıştır.

Bilimsel bir kitabın dilimize çevrilmesi düşünüldüğü kadar kolay değildir. Bu süreç, bir cümledeki İngilizce kelimelerin bire bir Türkçe karşılıklarının ardı ardına sıralanması ile değil, cümledeki bilginin doğru, açık ve anlaşılabilir bir şekilde, çevirmenin kendi bilgi ve deneyimleri ışığında harmanlanmasıyla gerçekleşmektedir. İlaveten mesleki açıdan dilimize yerleşmiş olan bazı yabancı terim ve kısaltmaların (örn. slime, immunoassay, western blot, PCR, ELISA) tercüme edilmesi bazen anlam ve kavram kargaşasına yol açabilmektedir. Bu nedenle bu tip sözcükler kitap içerisinde orijinal haliyle yazılmıştır. Kitabın Türkçeye çevrilmesinde ortaya çıkan uyumsuzlukları azaltmak için elimizden gelen duyarlılığı göstererek tüm bölümler en az üç kez kontrol edilmiş ve mümkün olduğu kadar hatasız bir şekilde sizlere sunulması amaçlanmıştır. Kitabın çevirisi aşamasında destek veren tüm meslektaşlarımıza teşekkürü bir borç biliyoruz. Ayrıca kitabın hazırlık, dizgi ve baskı aşamalarında göstermiş oldukları kaliteli, titiz ve özverili çalışmalarından dolayı başta Ali Çelik ve Hüseyin Çağlıkasap olmak üzere tüm Hipokrat Yayınevi çalışanlarına teşekkür ederiz. Ve elbette ki, bu yoğun çalışma sürecinde anlayış ve desteklerini bizden esirgemeyen sevgili ailelerimize de sonsuz teşekkürlerimizi iletiyoruz.

Bu çeviri kitabın Türk Mikrobiyoloji camiasına katkıda bulunması ve okuyuculara yararlı olmasını temenni ediyor ve kitabı ülkemizde mikrobiyoloji alanına hizmet veren tüm meslektaşlarımıza ithaf ediyoruz.

Prof. Dr. A. Dürdal Us
Prof. Dr. Ahmet Başustaoglu



Çeviriye Katkıda Bulunanlar

A. Arzu Sayiner, Prof. Dr.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Adnan Yüksel Gürüz, Prof. Dr.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir

A. Dürdal Us, Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (E), Ankara

A. Gülşen Haşçelik, Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Ahmet Başustaoğlu, Prof. Dr.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Ali İnal, Prof. Dr.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Ali Korhan Sığ, Uzm. Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Aybars Özsoy, Uzm. Dr.

Karadeniz Ereğli Devlet Hastanesi, Zonguldak

Ayça İlbak, Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Aydan Özkütük, Prof. Dr.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Aylin Altay Koçak, Uzm. Dr.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Aylin Üsküdar Güçlü, Uzm. Dr.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Ayşe Semra Güreser, Dr. Öğr. Üyesi

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çorum

Ayşe Seyer Çağatan, Dr. Öğr. Üyesi

Girne Amerikan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Girne KKTC

Ayşegül Taylan Özkan, Prof. Dr.

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çorum

Aytaç Çetinkaya, Dr. Öğr. Üyesi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Banu Kaşkatepe, Dr. Öğr. Üyesi

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara

Banu Sancak, Prof. Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Barış Otlu, Prof. Dr.

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya

Bedia Dinç, Doç. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara

Bayhan Bektöre, Uzm. Dr.

Kars Harakani Devlet Hastanesi, Kars

Bilge Sümbül Gültepe, Dr. Öğr. Üyesi

Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Bora Doğan, Dr. Öğr. Üyesi

Alanya Alaattin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alanya

Buket Yayla, Uzm. Dr.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

Candan Çiçek, Prof. Dr.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Cihangir Akdemir, Doç. Dr.

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Giresun

Derya Mutlu, Prof. Dr.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

Derya Yapar, Dr. Öğr. Üyesi

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çorum

Djursun Karasartova, Dr. Öğr. Üyesi

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çorum

Elif Sofuoğlu, Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Elvan Hortaç İştär, Uzm. Dr.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Emel Uzunoğlu Karagöz, Doç. Dr.

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Giresun

Emrah Ruh, Yrd. Doç. Dr.

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Lefkoşa, KKTC

Esra Kayar Doğan, Dr.

Ege Üniversitesi Fen Fakültesi, İzmir

Filiz Yarımcan, Dr. Öğr. Üyesi

İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Fügen Yarkın, Prof. Dr.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

Gönül Aslan, Prof. Dr.

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

Gülşay Korukluoğlu, Doç. Dr.

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara

Gülendam Bozdayı, Prof. Dr.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Gülfem Terek Ece, Doç. Dr.

Medikalpark İzmir Hastanesi, İzmir

H . Cenk Mirza, Dr. Öğr. Üyesi

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Hakan Aydoğan, Doç. Dr.

Düzen Laboratuvarları, Ankara

Halin Bareke, Öğretim Görevlisi

Girne Amerikan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Girne KKTC

Irmak Baran, Doç. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Numune SUAM, Ankara

İmre Altuğlu, Prof. Dr.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

İpek Mumcuoğlu, Doç. Dr.

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Julide Sedef Göçmen, Prof. Dr.

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Kübra Can, Dr. PhD

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Mehmet Burak Selek, Uzm. Dr.

Sultan Abdülhamit Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Mehmet Tevfik Yavuz, Prof. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara

Mehtap Aydın, Doç. Dr.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul

Melda Meral Öcal, Arş. Gör. Dr.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

Merve Aydın, Dr. Öğr. Üyesi

KTO Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya

Mustafa Güney, Dr. Öğr. Üyesi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara

Nazlı Gürkan, Uzm. Dr.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Nermin Şakru, Prof. Dr.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

Nezahat Koşar Acar, Arş. Gör. Dr.

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çorum

Nihan Ziyade, Uzm. Dr.

Adli Tıp Kurumu, İstanbul

Nilgün Karabıçak, Doç. Dr.

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara

Orhan Bedir, Doç. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara

Özge Güngör Nikolic, Uzm. Dr.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Özgen Eser, Prof.Dr.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Özgür Kuru, Doç. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara

Özlem Akdoğan, Dr. Öğr. Üyesi

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çorum

Pınar Yurdakul Mesutoğlu, Doç. Dr.

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara

Ramazan Gümral, Doç. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara

R. Engin Araz, Prof. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara

Sahra Kırmusaoğlu, Dr. Öğr. Üyesi

Haliç Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul

Selda Erensoy, Prof. Dr.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Selma Gökahmetoğlu, Prof. Dr.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri

Selma Usluca, Uzm. Dr.

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara

Serap Süzük Yıldız, Doç. Dr.

SB Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara

Serra Örsten, Uzm. Dr.

Hacettepe Üniversitesi SHMYO, Ankara

Sinem Akçalı, Prof. Dr.

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

Suat Sarıbaş, Doç. Dr.

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Şinasi Taner Yıldırım, Prof. Dr.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Ankara

Teoman Zafer Apan, Prof. Dr.

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırıkkale

Tercan Us, Prof. Dr.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

Tonay İnceboz, Prof. Dr.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Tuba Vilken Vander Gracht, Uzm. Dr.

Antwerp Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antwerp, Belçika

Ülkü Karaman, Doç. Dr.

Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ordu

Yasemin Öz, Prof. Dr.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir

Yavuz Alper, Arş. Gör. Dr.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum

Yunus Emre Beyhan, Doç. Dr.

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van

Mikobakteriler

Çevirenler*: Suat Sarıbaş, Merve Aydın

Mycobacterium tuberculosis
Mycobacterium leprae
Mycobacterium kansasii

Mycobacterium
avium-intracellulare
Mycobacterium scrofulaceum

Mycobacterium fortuitum
Mycobacterium marinum
Mycobacterium ulcerans

Ruh ve beden arasındaki mücadelenin öylesine yavaş, sessiz ve görkemli olarak yapıldığı ve kesin olan sonucun, gündün güne ve parça parça eriyerek beklendiği, asıl öldürücü yanının ise tüketmek ve soldurmak olduğu korkunç bir hastalık. Bu hastalık bazen dev adımlarla, bazen de ağır ve yavaş bir tempoda ilerliyor, fakat yavaş veya hızlı olsun, sonuç belli ve kesin.

—Charles Dickens: *Nicholas Nickleby*

M*ycobacterium* cinsi, tümünün aside dirençli boyanma özelliği gösterdiği gram-pozitif basil türlerini içerir. Önemli bir tür olan *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), Dickens zamanında tüketici, korkunç bir hastalık olarak nitelendirilen tüberküloz (verem) etkenidir. Çoğu zengin ülkeler dışında olmak üzere, tüberküloz, dünya nüfusunun hâlâ üçte birini enfekte etmekte ve her yıl yaklaşık 2 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır. *Mycobacterium leprae*, eski ve şekil bozucu bir hastalık olan lepra (cüz zam) etkenidir. Daha az patojenik olan çok sayıda tür ise, başta AIDS olmak üzere immün yetmezliği olan hastalarda, hastalık etkeni olarak giderek artan bir önem kazanmaktadır.

MYCOBACTERIUM: GENEL ÖZELLİKLER



BAKTERİYOLOJİ

YAPI

Mikobakteriler, ince, zayıf boyanan ve aside dirençli boyanma özelliği gösteren basillerdir. Bunlar, hareketsiz, spor oluşturmeyen, zorunlu aerop bakterilerdir. Hücre duvarı, diğer gram-pozitif organizmalara benzer şekilde peptidoglikan içerir; peptidoglikana bağlı olarak dallanmış birçok polisakkarit zinciri, proteinler ve lipidler mevcuttur. Porinler ve diğer proteinler, bütün hücre duvarı boyunca bulunurlar. Bunların duvar yapısının özel önemi, **mikolik asitler** olarak adlandırılan uzun zincirli yağ asitlerinin (*mikobakteri* isminin kaynağı) ve plazma membranından yüzeye doğru uzanan bir lipid polisakkarit kompleksi olan **lipoarabinomannan (LAM)** varlığıdır (Şekil 27-1). LAM, yapısal ve fonksiyonel olarak gram-negatif bakterilerin dış membranını oluşturan lipopolisakkaritlerin analogudur. Bu yapılar, mikobakteri hücre duvarının olağan dışı yüksek olan lipid içeriğini oluşturur (toplam hücre duvar kütlelerinin %60'ından fazlası).

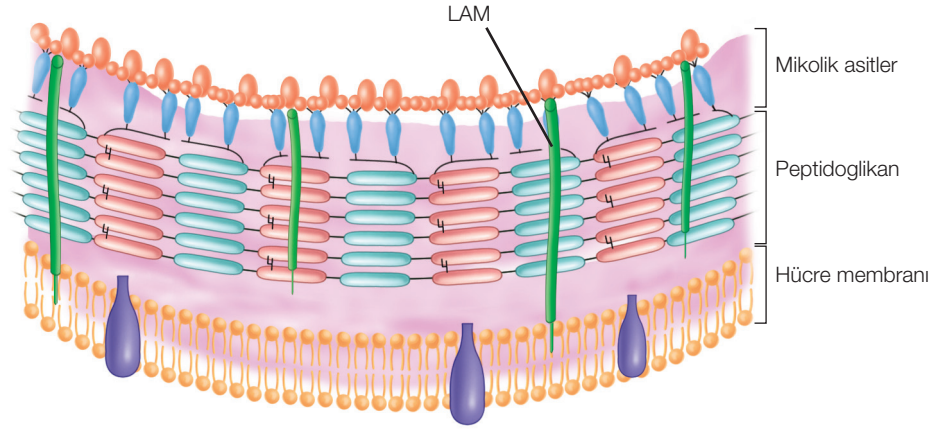
Hücre duvarı yüksek lipid içeriğine sahiptir.

* **Mikolik asitler ve LAM mumsu kılıfı oluşturur.**

* **Aside dirençlilik: Bir kez boyanınca dekolore olması zordur.**

* İsimler, çevrilen konu başlıklarının sırasına göre verilmiştir.

ŞEKİL 27-1. Mikobakteri hücre duvarı. LAM, lipoarabinomannan. (Willey J, Sherwood L, Woolverton C (eds): *Prescott's Principles of Microbiology*. New York, NY: McGraw-Hill, 2008'den izinle alınmıştır.)



Bu yapı, mikobakterileri dayanıklı, geçirimsiz ve hidrofobik yapan mumsu bir kılıf olarak düşünülebilir ve onların birçok biyolojik özelliğinden sorumludur. Bunlardan biri olan aside dirençli boyanma özelliği en sık olarak gözlenen özelliktir. Mikobakteri hücre duvarı, sadece özel işlemlerin uygulanmasıyla (uzun zaman, ısı ve penetre olan maddeler) boyanabilir, fakat boya bir kere içeri girdikten sonra *sabitleşir*. En kuvvetli renksizleştirici (dekolorizan) maddeler (asit ve alkol) kullanılsa bile boya çıkarılamaz (Şekil 27-2).

ÜREME

En önemli patojen olan MTB'nin üremesi, %10 karbon dioksitli ortamda ve nispeten düşük pH'da (6.5-6.8) artar. Besin gereksinimleri türler arasında farklılık gösterir ve musluk contalarında üreme yeteneği olan patojen olmayan bazı türlerden, yapay besiyeri veya hücre kültürlerinde üreyemeyen, zorunlu hücre içi patojeni *M. leprae*'ya kadar geniş bir aralık sergiler. Mikobakteriler, insan patojeni olan çoğu bakteriden daha yavaş ürer; bunun nedeni, hidrofobik hücre yüzeylerinin kümeleşmeye neden olması ve besinlerin hücre içine girişini sınırlandırmasıdır.

SINIFLANDIRMA

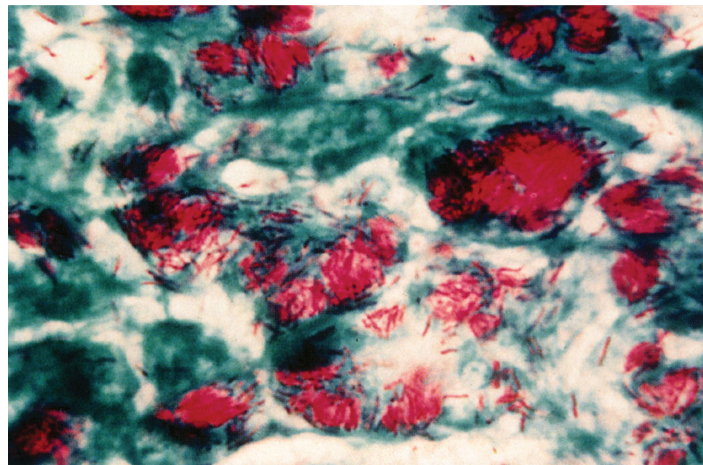
Klasik mikobakteri sınıflandırması birtakım fenotipik özelliklere dayanmaktadır. Bunlar arasında; besin ve ısı gereksinimleri, üreme hızları, ışıpta veya karanlıkta üreyen kolonilerin pigmentasyonu, temel biyokimyasal testler, hücrelerin serbest yağ asidi içeriği ve deney hayvanlarındaki patojenite düzeyi yer alır. Bugün için 120'den fazla tanımlanmış tür bulunmaktadır ve en önemlileri **Tablo 27-1**'de özetlenmiştir. Bu sınıflandırma sistemi, giderek moleküler temelli yöntemlere yenik düşmektedir.

✱ **Zorunlu aeroptur, çoğu tür yavaş ürer.**

Kültür özellikleri, biyokimyasal reaksiyonlar ve patojenite ile ayırt edilirler.

Genom dizilemesi sınıflandırmayı belirler.

ŞEKİL 27-2. Balgamda aside dirençli boyama yöntemiyle boyanmış *Mycobacterium tuberculosis*. Mikobakteriler, dekolozasyon aşamasında kırmızı karbol fuksini tutarlar. Diğer hücreler, arka plan ve diğer organizmalar ise karşıt boya olan metilen mavisi ile boyanır. (Nester EW: *Microbiology: A Human Perspective*, 6th edition, 2009'dan izinle alınmıştır.)



10 µm

TABLO 27-1 Büyük Klinik Öneme Sahip Mikobakteriler^a

ÖZELLİKLER										
TÜR	REZERVUAR	İNSANLAR İÇİN VİRÜLANS	YAPTIĞI HASTALIK	OLGUDAN-OLGUYA BULAŞ	BESİYERİNDE ÜREME HIZI	OPTIMUM ÜREME ISISI	PİGMENT ÜRETİMİ ^b	YÜKSEK NİASİN ÜRETİMİ ^c	KOBAYLARDA VİRÜLANS ^d	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	insan	+++	Tüberküloz	Var	Y	37	-	+	+	
<i>M. bovis</i>	Hayvanlar	+++	Tüberküloz	Nadir	Y	37	-	-	+	
<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>	Yapay kültür	±	Lokal lezyon	Çok nadir	Y	37	-	-	-	
<i>M. kansasii</i>	Çevre	+	Tüberküloz benzeri	Yok	Y	37	Fotokromojen	-	-	
<i>M. scrofulaceum</i>	Çevre	+	Genellikle lenfadenit	Yok	Y	37	Skotokromojen	-	-	
<i>M. avium-intracellulare</i>	Çevre; kuşlar	+	Tüberküloz benzeri	Yok	Y	37	±	-	-	
<i>M. fortuitum</i>	Çevre	±	Lokal apse	Yok	H	37	±	-	Lokal apse	
<i>M. marinum</i>	Su; balık	±	Deri granülomu	Yok	Y	30	Fotokromojen	-	-	
<i>M. ulcerans</i>	Muhtemelen çevre; tropikal	+	Ciddi cilt ülserasyonu	Yok	Y	30	-	-	-	
<i>M. leprae</i>	insan	+++	Lepra	Var	Ü	Ü	Ü	Ü	-	
<i>M. smegmatis</i>	insan, dış üretral bölge	-	Yok	-	H	37	-	-	-	

H, hızlı (koloniler 7 gün veya daha az zamanda gelişir); Ü, üremez; Y, yavaş (koloniler genellikle 10 gün veya daha uzun zamanda gelişir).

^a Patojen olmayan çok sayıda çevresel mikobakteri vardır ve insan örneklerini kontamine edebilirler.

^b Sarı-portakal rengi pigment. Fotokromojen ışıkta oluşan pigmenttir; skotokromojen ise karanlıkta veya ışıkta oluşan pigmenttir.

^c Diğer birçok avırt edici biyokimyasal test kullanılır; örn. nitrat redüksiyonu, katalaz üretimi, Tween 80 hidrolizi.

^d Az miktarda inokulumün (örn. 10² hücre) subkutan enjeksiyonunu takiben hastalık oluşur.



MİKOBAKTERİ HASTALIKLARI

İnsan ve hayvan patojenlerini içerir.

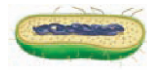
Yavaş ilerleyen hastalıklardır.

Mikobakteriler, insanlar ve hayvanlar için patojenik olan çok çeşitli türleri kapsamaktadır. *M. tuberculosis* (MTB) gibi bazıları, doğal koşullar altında, sadece insanlarda hastalık oluştururlar. *M. intracellulare* gibi diğerleri ise insanlar da dahil olmak üzere çeşitli konakları enfekte edebilirler, fakat serbest yaşayan durumda da bulunabilirler. Patojenik olmayan birçok tür çevrede yaygın olarak bulunmaktadır. Mikobakterilerin neden olduğu hastalıklar genellikle yavaş gelişir, bunu kronik bir seyir takip eder ve granüloamatöz bir yanıt ortaya çıkar. Patojenik türlerin enfektivitesi yüksektir, ancak virülans sağlıklı insanlar için orta düzeydedir. MTB ile enfeksiyonu takiben hastalığın oluşumu, bir kuraldan ziyade istisnadır.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS (MTB)

Genel Bakış

Diğer mikobakteriler gibi MTB hücreleri de, görülebilmeleri için aside dirençli boyaya gereksinim gösteren gram-pozitif hücre duvarına sahip olan basillerdir. Tüberküloz, en yaygın formu, ateş, öksürük, kanlı balgam ve kilo kaybı ile kronik pnömoni tablosu olan sistemik bir enfeksiyondur. Hastalığın doğal seyrinde, kronik ateşli bir dönem ve 19. yüzyılda "tüketen hastalık" olarak anılmasına neden olan, ölümlü sonlanan aşırı bir zayıflama görülür. Hastalık akciğer dışında da ortaya çıkar ve MTB'nin santral sinir sistemine ulaşmasıyla gelişen tüberküloz menenjitisi özellikle yıkıcıdır. Enfekte olanların çoğunda hastalık gelişmemekte ve enfeksiyonun varlığı sadece deri testinin pozitifliği veya immün yanıtın diğer kanıtlarıyla gösterilebilmektedir. Primer enfeksiyonu takiben hastalık hemen ortaya çıkabilir; ancak çoğu durumda, aylar, yıllar ve hatta on yıllar süren bir latent dönem gelişir. MTB'nin, toksinler gibi herhangi bir klasik virülans faktörü üretip üretmediği bilinmemektedir. Doku hasarı, konak TH1 immün yanıtının MTB üremesini sınırlandırmadığı durumlarda ortaya çıkan, süregelen gecikmiş tip aşırı duyarlılığın yıkıcı etkilerine bağlıdır. Tanıda kullanılan kültür yöntemleri duyarlıdır, fakat uzmanlık ve deneyim gerektirir. Etkili antimikrobiyal tedavi uzun zamandır mevcuttur; buna karşın çoklu ilaçlar kullanılmalı ve tedavi süresi uzun olmalıdır. Dolayısıyla tüberkülozun kontrolü, sadece bu olanakları sağlayabilen ülkelerde mümkün olabilmektedir. Tüberküloz, hâlâ dünyada bakteriyel enfeksiyona bağlı erken ölümlerin önde gelen nedenidir.



BAKTERİYOLOJİ

Üreme haftalar alır.

* Niasin testi, diğer mikobakterilerden ayrımını sağlar.

Kurumaya ve dezenfektanlara olağan dışı dirençli iken ısıya duyarlıdır.

* Tüberkülin PPD, MTB proteinlerinin bir karışımıdır.

MTB, ince yapılı ve asit-alkole güçlü bir şekilde direnç gösteren bir basildir. Boyandığı zaman, sıklıkla birbirine bağlı aside dirençli granüller şeklinde, düzensiz boncuklu bir dizilim gösterir (Şekil 27-2). Bu bakteriler 37°C'de ürer, fakat oda ısısında üremez; primer üreme için kompleks veya zenginleştirilmiş besiyerlerine ihtiyaç duyarlar. Klasik besiyeri olan Löwenstein-Jensen, nutrient baz içinde homojenize edilmiş yumurtanın yanı sıra, mikobakteri dışı kontaminantların üremesini engellemek için boyalar da içermektedir. İnkübasyondan genellikle 3 ila 6 hafta sonra besiyeri yüzeyinde kuru, kaba ve kösele renginde koloniler ortaya çıkar. Üreme yarı-sentetik veya sıvı besiyerlerinde daha hızlıdır. Tanımlama için kullanılan başlıca fenotipik testler Tablo 27-1'de özetlenmiştir. MTB'nin önemli bir özelliği, diğer mikobakterilerde olmayan, çok fazla miktarda niasin üretme yeteneğidir.

Hidrofobik lipid yüzeyi nedeniyle MTB, kuruluğa, yaygın olarak kullanılan dezenfektanlara, asit ve alkalilere olağanüstü derecede dirençlidir. Tüberküloz basili, pastörizasyon da dahil olmak üzere ısıya dayanıksızdır ve damlacık içindeki her bir organizma ultraviyole ışığı ile inaktivasyona karşı hassastır. Diğer mikobakterilerde olduğu gibi, MTB hücre duvarının yapısı da baskın olarak mikolik asitler ve LAM'dan oluşmaktadır. Duvarın antijenik yapısı birçok protein ve polisakkarit antijenini içerir; bunlardan en çok çalışılanı **tüberkülin** adı verilen, MTB'nin kaynatılmasıyla elde edilen özütüdür. Tüberkülin, sıvı kültür ortamına salınan ısıya dirençli proteinleri içermektedir. Tüberkülinin saflaştırılmış bir protein türevi (purified protein derivative; PPD) deri testi için kullanılır ve deri testi aktivitesine göre tüberkülin ünitesi olarak standardize edilmiştir.

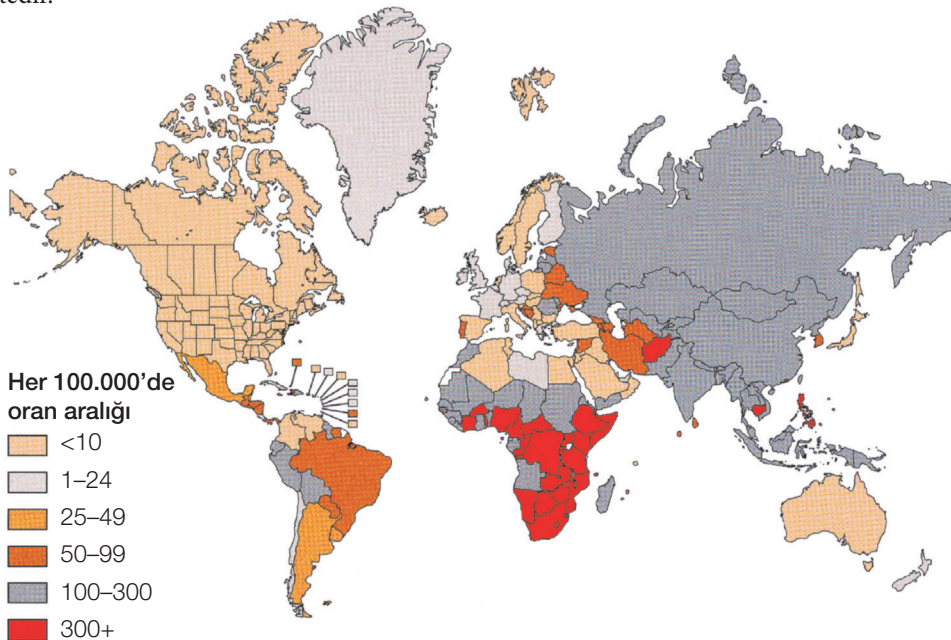


TÜBERKÜLOZ

EPİDEMİYOLOJİ

Antik zamanlardan beri bilinen bir hastalık olan tüberküloz, batı dünyasında ilk olarak, 18'inci ve 19'uncu yüzyıllarda başlayan "endüstriyel devrim" sırasında epidemik boyutlara ulaşmıştır. Şehirleşme ve kalabalıklaşmayla ilişkili olarak, verem, şehirlerdeki tüm ölümlerin %20 ila %30'una neden olmuş ve "tüm ölüm tayfalarının kaptanı" ünvanını kazanmıştır. O dönemlerde morbidite oranları çok daha yüksek seyretmiştir. Hastalığın, özellikle ekonomik çöküş ve savaşın yol açtığı sosyal yıkımlar sırasında; cehalet, yoksulluk ve kötü hijyen sonucu ortaya çıkan büyük sosyolojik etkileri olmuştur. Bu koşullarda asıl kurbanların yoksullar olmasına rağmen, toplumun tüm kesimleri risk altında kalmıştır. Örneğin, Chopin, Paganini, Rousseau, Goethe, Chekhov, Thoreau, Keats, Elizabeth Barrett Browning ve Brontës, genç yaşta tüberküloza yenik düşenlerden sadece bir kısmıdır. Hastalığın etkeni ve bulaş yolunun öğrenilmesi ve etkili antimikrobiyal ilaçların geliştirilmesiyle birlikte, tüberküloz, gelişmiş ülkelerde giderek artan bir şekilde kontrol altına alınmıştır. Ancak ne yazık ki gelişmekte olan birçok ülkede morbidite ve mortalite oranları, 19'uncu yüzyıl seviyesinde kalmıştır. Günümüzde dünya nüfusunun üçte biri enfektedir, 30 milyonunun aktif enfeksiyonu vardır ve her yıl 8 milyonun üzerinde yeni olgu görülmektedir. Her hafta tüberküloza bağlı 30 binden fazla ölüm meydana gelmektedir. **Şekil 27-3**'de görüldüğü gibi tüberkülozun küresel dağılımı, hastalığın kontrolü için gerekli olan halk sağlığı ve tıbbi kaynakların nispi mevcudiyetine bağlı olarak büyük ölçüde orantısızdır. Yüksek oranların görüldüğü 22 ülke, aktif tüberküloz olgularının %80'ini barındırmaktadır.

Tüberküloz enfeksiyonlarının çoğunluğu, organizmayı içeren damlacık çekirdeklerinin inhalasyonu ile bulaşmaktadır (**Şekil 27-4**). İnsanlar, tüberkülozlu ineklerin sütlerini içtikten sonra gastrointestinal sistem yoluyla (pastörizasyondan nedeniyle bugün için yaygın değildir) veya nadiren hasar görmüş derilerinden de enfekte olabilirler. Her ne kadar birçok hayvan enfekte olabilese de, insanlar, MTB'nin primer rezervuarıdır. Tek bir öksürüğün, 3000 kadar enfekte damlacık çekirdeği oluşturabileceği tahmin edilmektedir; bunlar havada kuruyarak çok uzun süre asılı kalabilir. Bununla birlikte, duyarlı bir bireyde 10'dan daha az sayıda basilin pulmoner bir enfeksiyonu başlatabileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla enfeksiyona yakalanma ihtimali; aktif bir olgunun balgamındaki organizma sayısına, öksürüklerin sıklık ve etkinliğine, temasın yakınlığına ve temas alanındaki havalandırmanın yeterliliğine bağlı olarak değişir. Epidemiyolojik veriler, enfeksiyonun başlaması için yüksek dozlara veya uzun süre düşük dozlara maruziyetin gerekli olduğunu göstermektedir.



Salgınlar 18. ve 19. yüzyıllarda zirve yapmıştır.

Atak hızı sağlık olanakları ile ilişkilidir.

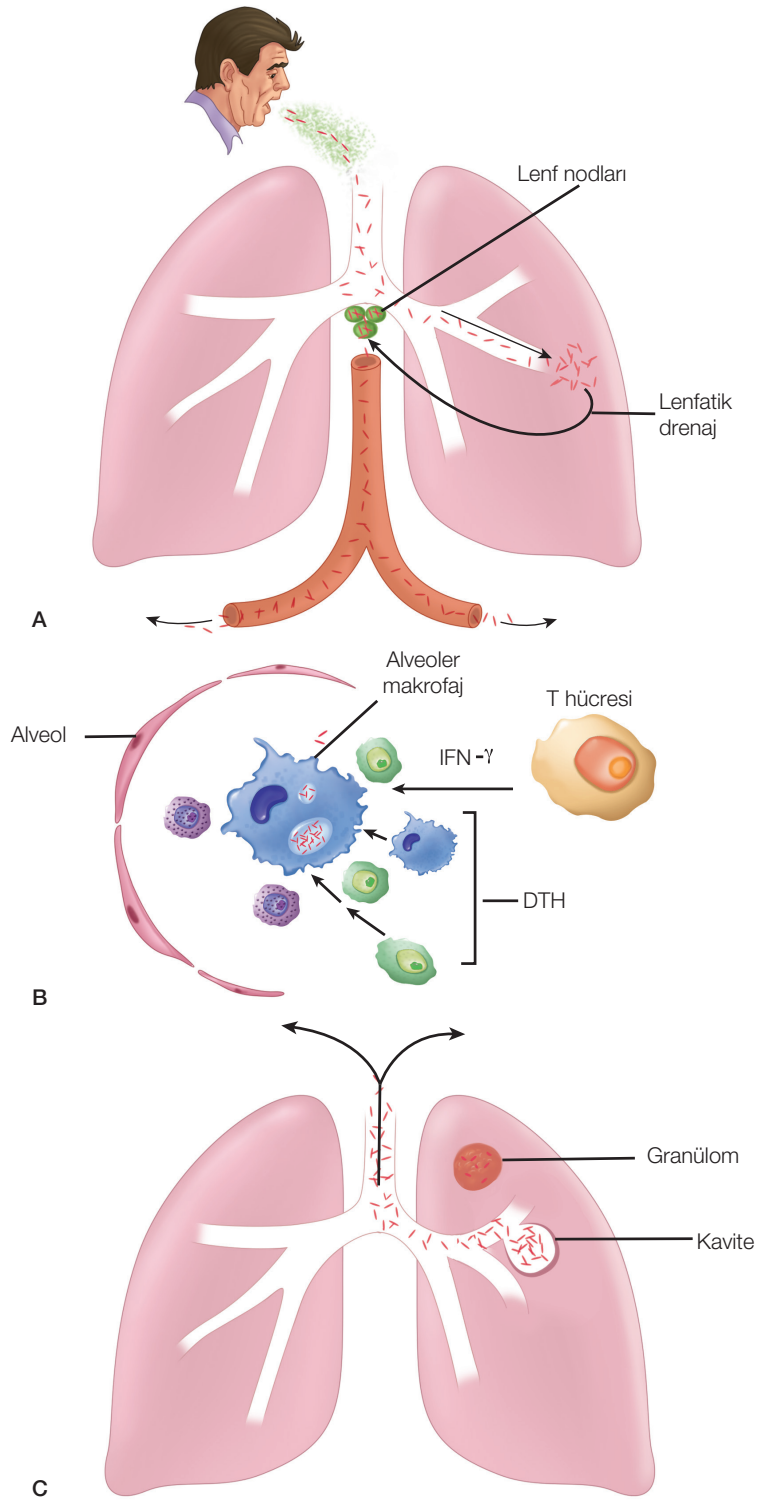
✳ **Enfeksiyon solunum damlacıklarıyla bulaşır.**

✳ **Tekrarlayan öksürük havada enfeksiyöz dozun oluşmasını sağlar.**

Yetersiz havalandırma riski artırır.

ŞEKİL 27-3. Tüberkülozun dünyadaki insidansı ve dağılımı. (Willey JM: Prescott, Harley, & Klein's Microbiology, 7th edition. McGraw-Hill, 2008'den izinin alınmıştır.)

Tüberküloz



ŞEKİL 27-4. Tüberküloz. A. Primer tüberküloz. *Mycobacterium tuberculosis*, aktif tüberkülozlu bir olgudan çıkan damlacıklarla birlikte solunur. İlk çoğalma alveollerde olur ve sonra lenfatik drenajla hiler lenf nodlarına yayılır. Ardından daha ileri lenfatik drenajla kan dolaşımına geçer ve organizmalar tüm vücuda dağılır. **B. Alveoler makrofaj.** A ve C arasında iki yönlü sürdürülen mücadele gösterilmiştir. Yutulmuş bakteriler aktif olmamış makrofajlarda çoğalır. (1) TH1 hücreleri sitokin (gama-interferon [IFN- γ]) salgılayarak makrofajları aktive etmeye çalışır. Eğer başarılı olurlarsa hastalık durdurulur. (2) Gecikmiş tip aşırı duyarlılığın (DTH) inflamatuvar elemanları bölgeye çekilir ve hasara yol açarlar. Eğer aktivasyon başarılı olmazsa, DTH hasarı ve hastalık devam eder. **C. Reaktivasyon tüberkülozu.** Reaktivasyon sıklıkla akciğerin üst loblarında granülom oluşumuyla başlar. DTH aracılı yıkım bir kavite oluşturabilir ve bu da, organizmaların öksürükle atılarak diğer kişileri enfekte etmesini sağlar.

Bazı kapalı ortamlarda (örn. bir denizaltı veya kalabalık bir bakımevi), tek bir aktif pulmoner tüberküloz olgusu, aynı yaşam alanını paylaşan duyarlı kişilerin çoğunu enfekte edebilir. Dış ortamlarda enfeksiyonun bulaşma olasılığı, havalanma ve MTB'nin ultraviyole ışığına olan duyarlılığı nedeniyle daha azdır.

AIDS pandemisi ve çok ilaca dirençli MTB suşlarının yayılımı, mevcut tüberküloz yükünü artırmıştır. Latent tüberkülozlu hastalarda reaktivasyon riskinin, HIV koenfeksiyonunun gelişimiyle 200 ila 300 kat artabileceği tahmin edilmektedir.

✱ **AIDS ve ilaç direnci yayılımı artırrır.**

HIV ile enfekte kişiler, CD4+ T hücre sayılarının hâlâ yüksek olduğu ilk yıl dahi, primer enfeksiyon yönünden özellikle yüksek risk altındadır. Bu olumsuz işbirliği sayesinde tüberküloz ve AIDS, dünyada erken ölümlerin önde gelen nedenleridir ve ölenlerin %30' u HIV ile enfektendir.

PATOGENEZ

● Primer Tüberküloz

Fakültatif hücre içi bir patojen olan MTB'nin başarısı, profesyonel fagositlerin öldürme mekanizmalarından kaçmasına bağlıdır. Primer tüberküloz, başlangıç enfeksiyonu olup, solunan enfektif damlacıkların periferik solunum alveollerinde birikmesiyle ortaya çıkar. Bunlar genellikle orta ve alt lobların çok iyi havalandırılan orta akciğer bölümlerindeki alveollerdir. En erken evrelerde, yüzey proteinleri, alveoler epitel hücrelerinin bazal membranlarındaki laminine bağlanmayı kolaylaştırabilir. Alveoller içinde bakteriler, alveoler makrofajların kompleman reseptörleriyle tanınır ve fagosite edilirler. Bu olay, makrofaj içerisinde, birkaç haftada çözülebilecek veya onlarca yıl sürecek iki aşamalı bir mücadeleyi başlatır. İlk aşamada MTB, makrofajda fagozom-lizozom füzyonunu ve sindirici mekanizmaları engeller. Bu süreçte MTB, lizozomal enzimlerin maksimum verimi için gerekli olan asitleşmeyi önleme kabiliyetiyle bir üstünlüğe sahiptir. Ayrıca, bakterisidal reaktif oksijen mekanizmalarını engelleyen süperoksit dismutaz gibi antioksidanların üretimi de önemlidir. Bu etkiler, bakterilerin aktive olmamış makrofajların fagozomlarında serbestçe çoğalmalarını sağlar (Şekil 27-4). İkinci aşama TH1 immün yanıtlarının tetiklenmesidir; bu süreç mikobakteriyel komponentlerin parçalanması ve yüzeyde sunulmasıyla başlar ve makrofajların sitokinler tarafından aktive edilmesiyle sonlanır. Enfeksiyonun kısa ve uzun dönemli sonuçları, makrofaj aktivasyon sürecinin, MTB'nin etkilerini (fagozom içinde bakterisidal mekanizmaları engellemesi) tersine çevirme kabiliyetine bağlıdır.

Enfeksiyonun erken evrelerinde, MTB ile yüklü makrofajlar, lenfatik kanallar vasıtasıyla, enfekte bölgeye drene olan hiler ve mediastinal lenf nodlarına taşınırlar. Buradan gelişen düşük düzeyli bir bakteriyemi ile bakteriler; karaciğer, dalak, böbrek, kemik, beyin, meninksler ve akciğer en üst kısmını içeren birçok dokuya yayılırlar. Her ne kadar, enfeksiyonun primer bölgesi ve genişlemiş hiler lenf nodları radyolojik olarak tespit edilebilse de, uzak bölgelerde genellikle herhangi bir bulgu yoktur. Aslında mevcudiyetlerinin primer kanıtı, yaşamın ileri dönemlerinde akciğer dışı bölgelerde ortaya çıkan reaktivasyondur. Tüberküloz menenjiti bunların arasında en ciddi olanıdır. Çok geniş yayılıma rağmen, primer enfeksiyonu geçiren immün sistemi sağlam kişilerin %10'undan daha azı, yaşamın herhangi bir döneminde bu hastalıkla karşılaşır.

Primer lezyonda MTB hücreleri çoğaldıkça, makrofajlar ve dendritik hücreler; T hücreleri ve diğer inflamatuvar hücreleri enfeksiyon bölgesine çeken sitokinleri (tümör nekroz faktörü, interlökin 12 [IL-12], interferon-gama [IFN- γ]) salgılar. Bölgeye toplanan CD4+ T hücreleri sonraki 3 ila 9 hafta boyunca TH1 tipi immün yanıtı başlatır; bu yanıtta makrofajların başlıca aktivatörü IFN- γ 'dır. Bu yanıt, MTB ile enfekte makrofajları tanıyan ve yok eden CD8+ sitotoksik T hücrelerini de içermektedir. MTB'nin çoğalması ile oluşan mikobakteriyel proteinler aynı zamanda; fagositler ve sıvı ve sindirim enzimlerinin salınmasını içeren gecikmiş tip aşırı duyarlılık (delayed-type hypersensitivity; DTH) reaksiyonunu da tetiklemektedir. Bu durum, sürece yıkıcı bir unsurun eklenmesine yol açar ve tüberkülozdaki hasarın bilinen tek kaynağıdır. DTH'nin boyutu, MTB popülasyonunun büyüklüğü ile doğrudan ilişkilidir. Eğer TH1 immün yanıtı etkili olursa, DTH'yi uyaran antijenik kaynak azalır ve hastalık iyileşir. Bu yanıtın DTH sürecini uyarması, tüberkülin deri testinin temelini oluşturur (bkz. Tanı).

TH1 immün yanıtı ile DTH yanıtının karışımı, **granülom** adı verilen mikroskobik bir yapının oluşmasına yol açar. Granülom; lenfositler, makrofajlar, epitelooid hücreler (aktive makrofajlar), fibroblastlar ve çok çekirdekli dev hücrelerin (kaynaşmış makrofajlar) organize bir şekilde diziliminden oluşur (Şekil 27-5). Granülom büyüdükçe, aşırı duyarlılık sürecinin yıkıcı özelliği, genellikle lezyonun merkezinde bir nekrozun gelişmesine neden olur. Bu nekroz, büyük ve geniş lezyonların merkezindeki materyalin peynirimsi, yarı-katı karakterinden dolayı **kazeöz nekroz** olarak adlandırılır; bu terim ayrıca, mikroskopik granülomların düzgün camsı görünümüne de uymaktadır.

✱ MTB alveoler makrofajlar içinde çoğalır.

✱ Fagozomun asitleşme ve reaktif oksijen mekanizmaları bloke edilir.

✱ T_H1 immün yanıtları tetiklenir.

✱ MTB lenf nodlarına ve kan dolaşımına yayılır.

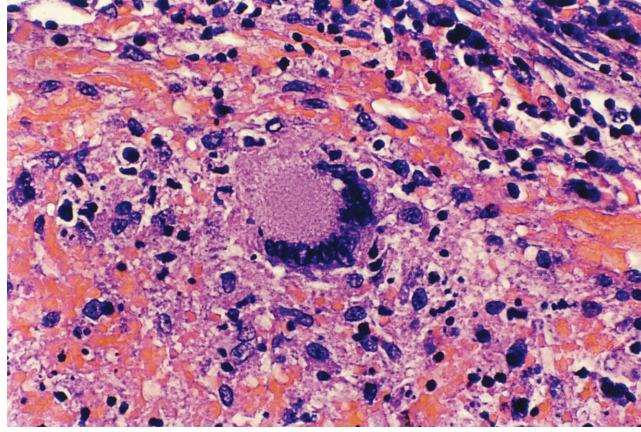
✱ Olguların %10'dan daha azında hastalık tekrar gelişir.

✱ Sitokinler T hücrelerini ortama çeker ve T_H1 yanıtını başlatır.

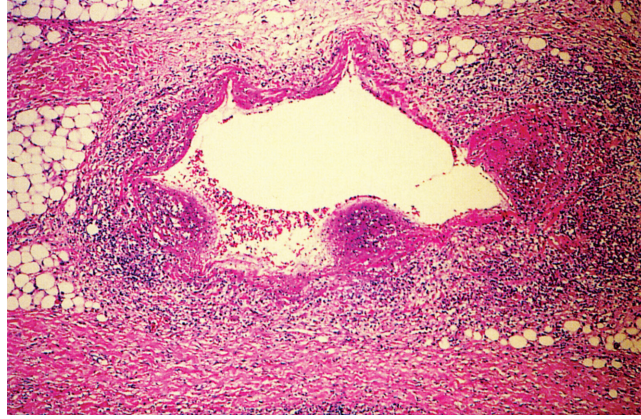
✱ MTB proteinleri, DTH ve hasarı da tetikler.

✱ Granülom, aktive makrofajları, lenfositleri ve fibroblastları içerir.

✱ Kazeöz nekroz DTH'ye bağlıdır.



A



B

ŞEKİL 27-5. Tüberküloz

granümları. A. Merkezi bir odak etrafında lenfositler, epitelioid hücreler ve fibroblastların organize olarak dizildiği erken granülom. Merkezdeki çok çekirdekli dev hücre, granümlar için tipiktir, fakat *M. tuberculosis*'e özel değildir. **B. Çoklu granümlar** akciğer hilumunun yanındaki bir veni çevrelemiş ve istila etmiştir. Merkezi dejenerasyon görülmeye başlamıştır ve sonunda kazeöz nekroz halini alacaktır. (Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQ, et al: *Pathology of Infectious Diseases*. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1997'den izinle alınmıştır.)

✱ **İmmünite geliştikten sonra primer lezyonlar iyileşir.**

✱ **Bazı MTB'ler ölmez ve latent duruma geçerler.**

Hipoksi latentliği tetikler.

✱ **Latent MTB aerobik bölgelerde reaktif olur.**

✱ **DTH aracılı tahribat pulmoner kaviteleri oluşturur.**

● Latent Tüberküloz

MTB'nin hücre içi üremesinin TH1 immün yanıtı tarafından durdurulmasıyla primer enfeksiyonların üstesinden gelinir. Bakteri çoğalması azalır, lezyonlar fibroz ile iyileşir ve organizmalar yavaşça ölmeye başlar. Bu olaylar, diğer birçok etkenin neden olduğu enfeksiyonlarda yolun sonu demektir. Ancak tüberkülozda bazı organizmalar, oksijen ve besin yoksunluğuyla karşılaştığında, ölmek yerine, latentlik olarak adlandırılan uzun süreli bir uyku durumuna girerler. Bazı araştırmacılara göre, enfeksiyondan 3 ila 4 hafta sonra MTB'ye özgül T hücrelerinin ortaya çıkışı, iyileşmeden ziyade enfeksiyonun sınırlandırılmasını sağlamaktadır. Bakterinin sağ kalımını kolaylaştıran özel faktörler bilinmemektedir, ancak MTB hücre duvarının mumsu yapısı, çevrede olduğu gibi, burada da hayatta kalmasına yardım ediyor olabilir. Uzun zaman, bu latent basillerin primer olarak akciğerdeki iyileşmiş granümlarda bulunduğu düşünülmüştür; ancak bugün için, lokal granümatöz bir inflamasyonun kanıtları olsun ya da olmasın, bunların yaygın olarak dağılmış halde bulunduğu bilinmektedir. Akciğerler veya başka yerlerde sağ kalan bu MTB alt popülasyonu, aylar, yıllar veya on yıllar sonra reaktif olmak için beklemektedir. Primer enfeksiyonu geçiren kişilerin büyük çoğunluğunda reaktivasyon asla olmaz; zira ya orijinal bakteri popülasyonu tam olarak öldürülmüştür ya da latentliği veya reaktivasyonu destekleyen faktörler başarısız kalır.

● Reaktivasyon (Erişkin) Tüberkülozu

Her ne kadar mikobakteriyel faktörler (resüsitasyonu artıran faktör) tanımlanmış olsa da, bu latent odakların reaktivasyon mekanizmaları ile ilişkili bilgiler azdır. Bu durum genel olarak, immünitede bazı seçici azalmalara atfedilmiştir. Yeni odaklar sıklıkla, aerop MTB'lerin üremesini destekleyen, vücudun nispeten yüksek oksijen düzeyine sahip bölgelerinde ortaya çıkar. En sık yerleşim yeri akciğerlerin en üst noktasıdır; burası yayılım, birleşen granümlar ve geniş kazeöz nekroz alanlarının oluşması için uygundur. Nekroz sıklıkla, nekrotik materyalin boşaldığı küçük bir bronşun duvarında oluşur ve pulmoner kavite gelişimine ve bronşiyal yayılıma yol açar. Çoğunlukla küçük kan damarları da zarar görmektedir. Bu lezyonların yıkıcı yapısı, MTB'nin herhangi bir ürününe veya yapısal bile-

şenine doğrudan atfedilemez. Bu hasar, konağın MTB'nin üremesini kontrol etmedeki başarısızlığına ve dolayısıyla artan mikobakteriyel proteinlerin, kendisine zarar veren DTH yanıtını stimüle etmesine bağlıdır.

İMMÜNİTE

İnsanlar genellikle hastalığın gelişimine karşı yüksek bir doğal immüniteye sahiptirler. Bu durum trajik olarak, bebeklere planlanmış aşı suşu yerine vahşi tip MTB'nin uygulandığı, 1929 Lübeck faciasında gösterilmiştir. Uygulanan yüksek doza rağmen, 249 bebeğin sadece 76'sı ölmüş ve diğer bebeklerin çoğunda sadece küçük lezyonlar gelişmiştir. Daha önce belirtildiği üzere, MTB ile enfekte immün kompetan kişilerin %90'ından fazlasında hiçbir zaman aktif hastalık gelişmez. Belirli popülasyon gruplarında ve eş veya eş olmayan ikizler arasındaki immünite farklılıkları konusunda, epidemiyolojik ve tarihsel kanıtlar mevcuttur.

Tüberküloza karşı kazanılmış immünite, primer olarak TH1 yoluyla CD4+ T lenfositleri aracılı reaksiyonların gelişmesiyle ilişkilidir. MTB'nin, IFN- γ ile aktive edilen makrofajlar tarafından hücre içinde öldürülmesi ve ayrıca enfekte makrofajların CD8+ T hücre aracılığıyla öldürülmesi, temel aşamalarıdır. Bu reaksiyonları başlatmada önemli olan MTB'nin özgül komponentleri bilinmemektedir. Her ne kadar, hastalığın seyri sırasında antikorlar oluşsa da, bağışıklıkta herhangi bir rol oynadıklarına dair bir kanıt yoktur.



TÜBERKÜLOZ: KLİNİK YAKLAŞIM

BULGULAR

● Primer Tüberküloz

Primer tüberküloz, ya asemptomatiktir ya da sadece ateş ve halsizlikle kendisini göstermektedir. Radyografilerde, akciğerlerin orta bölgelerinde (Ghon odağı) infiltratlar görülebilir ve daha sonra da hilumun etrafındaki alanda genişlemiş drene olan lenf nodları saptanabilir. Bu lenf nodları fibroze ve bazen kalsifiye oldukları zaman, karakteristik bir radyolojik görünüm oluştururlar (Ghon kompleksi). Hastaların %5'inden azında primer hastalık kontrol edilemez ve tüberkülozun reaktivasyon tipine dönüşür veya birçok organa yayılır. Organ yayılımı, nekrotik bir tüberkülin küçük bir kan damarını aşındırmasıyla da sonuçlanabilir.

● Reaktivasyon Tüberkülozu

İnsanların MTB ile enfekte olduğunda klinik hastalık geliştirme olasılığının olduğu yaşlar; bebeklik (primer), genç erişkinlik (primer veya reaktivasyon) veya yaşlılık (reaktivasyon) dönemleridir. Batı ülkelerinde, önceden sessiz olan lezyonların reaktivasyonu, sıklıkla 50 yaşından sonra ve yaygın olarak erkeklerde görülmektedir. Reaktivasyon; malnütrisyon, alkolizm, diyabet, ileri yaş veya eş kaybı gibi kişinin hayatındaki dramatik bir değişimle hızlanan bir immün baskılanma dönemi ile ilişkilidir. Tüberkülozun daha yaygın olduğu bölgelerde reaktivasyon, ergenlik ve hamileliğin eşlik ettiği immün baskılanma durumunda genç erişkinlerde daha sık görülmektedir. Son zamanlarda, reaktivasyon ve ilerleyici primer tüberküloz, AIDS'in bir komplikasyonu olarak genç erişkinler arasında artış göstermiştir.



Hastalığın gelişmesi nasıl bu kadar uzun sürebilir?

Öksürük, tüberkülozun temel semptomudur. Başlangıçta kurudur, fakat hastalık ilerledikçe balgamlı olmaya başlar ve daha sonra kanlı balgam (hemoptizi) çıkarılır. Ateş, halsizlik, yorgunluk, terleme ve kilo kaybı gibi tüm bulgular, devam eden hastalıkla birlikte ilerler. Radyografik olarak, akciğer apekslerindeki infiltratların birleşmesiyle oluşan kaviteler ve akciğer dokusundaki ilerleyici tahribat görülür.



Düşün ⇨ Uygula 27-1. Bu durum latentlik dönemine giren hücrelerin uzun yaşam süresine bağlıdır. MTB bu süre içinde durağan fakat "canlı"dır.

Doğal immünite güçlüdür ve genetik olarak değişkendir.

✱ **T_H1 tipi immünite en önemlidir.**

✱ **Sitotoksik CD8+ T lenfositleri de önemli rol oynar.**

✱ **Orta akciğerde infiltratlar ve adenopati mevcuttur.**

Primer enfeksiyon, reaktivasyon veya yayılıma neden olabilir.

Reaktivasyon yaşlı erkeklerde en yaygındır.

✱ **Altta yatan hastalıklar ve yaşamdaki zorlu olaylar hazırlayıcı faktörlerdir.**

✱ **Öksürük temel semptomdur.**

✱ **Kaviteler, akciğer apekslerinde oluşur.**

Birçok organ tutulur.

Daha nadir olarak, böbrekler, kemikler, lenf nodları, beyin, meninksler, kemik iliği ve bağırsaklar gibi diğer organlarda da reaktivasyon tüberkülozu ortaya çıkabilir. Bu bölgelerdeki hastalık, lokalize tümör benzeri granülomdan (tüberküloz), ölümcül kronik menenjitte kadar değişiklik gösterir. Tedavi edilmezse, pulmoner tüberkülozdaki öksürük, ateş ve kilo kaybı, 2 ila 5 yıl içerisinde ölüme ilerleyen tüketici bir yıkım oluşturur. AIDS'li ve diğer T hücre yetmezliği olan hastalarda seyir daha hızlıdır.

TANI

● Tüberkülin Testi

Tüberkülin deri testi (**Şekil 27-6**), PPD adı verilen uluslararası referans tüberküloproteini preparatına karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılığı (DTH) ölçer. Test, 48 ila 72 saat sonra okunan intradermal bir enjeksiyonu içerir. Eritem ile birlikte 15 mm veya daha fazla endürasyon (sertlik) alanı pozitif reaksiyonu gösterirken, hiç endürasyon olmaması negatif reaksiyonu gösterir. Pozitif bir PPD testi, kişinin herhangi bir zaman MTB ile enfekte olduğunu ve DTH geliştirdiğini gösterir, ancak hastalığın aktif olup olmadığını göstermez. Diğer mikobakteri türleriyle enfekte olmuş veya Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısıyla immünize edilmiş kişiler de reaktif olabilir, fakat endürasyon genellikle 5 ila 10 mm arasındadır. Ciddi yaygın hastalığı olan, immün süpresif ilaç kullanan veya AIDS gibi immün süpresif hastalığı olan hastalarda, anerji nedeniyle reaksiyon oluşmayabilir veya 5 ila 10 mm arasında reaksiyon görülebilir. Aşılama son zamanlarda yapılmadığı sürece, pozitif bir PPD, BCG'ye atfedilmemelidir.

Tüberkülin testinin öngörü (prediktif) değeri, toplumda tüberküloz ve diğer mikobakteriyel hastalıkların prevalansına ve özellikle BCG aşılması gibi halk sağlığı uygulamalarına bağlıdır. BCG'nin kullanılmadığı ve hastalık prevalansının düşük olduğu Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, pozitif bir test geçirilmiş bir MTB enfeksiyonunun çok güçlü bir kanıttır. BCG'nin uygulandığı ülkelerde deri testi sadece seçici olarak kullanılabilir. Yeni bir test grubu, sadece MTB'ye özel proteinlerin uyardığı T hücrelerinden IFN- γ salınımını tespit etmektedir. Bu IFN- γ salınım testleri (interferon-gamma release assays; IGRA), BCG ile aşılanmış veya diğer mikobakterilerle enfekte olmuş kişilerde pozitif sonuç vermez; ancak aktif tüberküloz göstergesi olarak tüberkülin testinden daha iyi değildir. Yüksek maliyetleri nedeniyle kullanımları sınırlıdır; bununla birlikte göçmen popülasyonlarda kullanımları artmakta ve hastanede yatan hastalar için izolasyon kararı almada yardımcı olmaktadır.

● Laboratuvar Tanısı

Aside Dirençli Yaymalar

MTB, klinik örneklerin yaymalarında, Bölüm 4'de tartışılan aside dirençli boyama yöntemlerinden biri kullanılarak mikroskopik olarak tespit edilebilir. Mevcut organizmaların sayısı genellikle az olduğundan, balgam ve beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi örnekler, saptama duyarlılığını artırmak için boyamadan önce santrifüj ile konsantre edilir.



✱ Pozitif PPD, geçmiş veya mevcut enfeksiyonu gösterir.

✱ Diğer mikobakteriler veya BCG aşılması, orta düzeyde yanıtlara neden olur.

immün yetmezlik, yanıtı azaltır.

✱ Pozitif PPD'nin öngörü değeri, prevalansa ve BCG durumuna bağlıdır.

✱ IFN- γ testleri daha özgündür.

✱ ARB, kültür pozitif balgamların %65'inde saptanır.

ŞEKİL 27-6. Tüberkülin testi.

PPD (saflaştırılmış protein türü) tüberküloproteini, bu alana 48 saat önce intradermal olarak enjekte edilmiştir. Oluşan eritem ve endürasyon (>10 mm), gecikmiş tip (tip IV) aşırı duyarlılığın geliştiğini göstermektedir. (Nester EW: *Microbiology: A Human Perspective*, 6th edition. 2009'dan izinle alınmıştır.)

Aside dirençli basilleri (asidorezistan bakteri; ARB) saptamada kullanılan boyama yöntemlerinden birinde floresan boya kullanılır; böylece inceleyen kişinin az sayıdaki ARB'leri görmesi kolaylaşır. En iyi konsantrasyon ve boyama yöntemleriyle bile, kültür pozitif balgam örneklerinin yarısından biraz fazlası (~%65) pozitif yayma sonucu verir. Diğer bölgelerden alınan sonuç, özellikle BOS'da daha da düşüktür. ARB'lerin varlığı MTB için özgül değildir, çünkü diğer mikobakteriler de benzer bir morfolojiye sahip olabilir.

İdrardan veya tıbbi cihazlardan (bronkoskop, nazotrakeal tüp) hazırlanan yaymaların pozitif olması durumunda, yorumlama çok dikkatli yapılmalıdır; çünkü çevresel ARB'lerle kontaminasyon mümkün olabilir. Zorluklarına rağmen yayma tanısının alınması değerlidir; zira bu tanı, kültür sonuçları için gereken günler ile haftaları beklerken klinik kararları yönlendirmeyi sağlar.

Kültür

ARB yaymaları pozitif olsun ya da olmasın, doğrulama ve antimikrobiyal duyarlılık testi için organizmanın kültürü gereklidir. BOS, kemik iliği ve plevral sıvı gibi örnekler, MTB izolasyonu için kullanılan kültür besiyerlerine doğrudan ekilebilir. Kalıcı flora ile kaçınılmaz olarak kontamine olmuş bölgelerden alınan, balgam, gastrik aspirasyonlar (balgam alınmadığında kültürü yapılır) ve idrar gibi örnekler kimyasallarla (alkali, asit ve deterjanlar) muamele edilerek konsantre edildiğinde, kontamine edici floranın büyük bir kısmı ölmekte, ancak mikobakterilerin çoğu hayatta kalmaktadır. Balgam örneklerinin ayrıca mukusu çözen maddelerle de muamele edilmesi gereklidir; örnek daha sonra santrifüj veya filtrasyon ile konsantre edilir ve kültür için besiyerlerine ekilir.

Katı besiyerlerindeki kültürler, görünür kolonilerin oluşması için 3 hafta veya daha uzun zaman gerektirir. Sıvı besiyerlerinde üreme daha hızlıdır ve radyometrik, florometrik ve kolorimetrik üreme indikatör sistemleriyle tespit süresi daha da azaltılabilir. Bu sistemler aynı zamanda otomasyona uyarlanabilir ve standardize edilebilir. İzole edilen bir mikobakterinin tanımlanması, Tablo 27-1'de gösterilenler dahil olmak üzere, kültür özellikleri ve bir dizi biyokimyasal testle yapılır, ancak bu süreç haftalar almaktadır. Klinik örneklerde hem DNA hem de ribozomal RNA dizilerini hedefleyen nükleik asit amplifikasyon (NAA) yöntemleri geliştirilmiş ve dünya çapında artan bir başarı ile kullanılmıştır. Hızlı (2 saatten az) bir ticari sistem, MTB için yüksek özgüllüğe sahiptir ve yaymaları ARB pozitif olan hastaların balgam örneklerinde kültüre yakın bir duyarlılık göstermektedir. Bu sistem ayrıca, ilk sıra ilaç olan rifampine karşı direnci de saptamaktadır. (bkz. Tedavi). Geliştirilmiş duyarlılıklarına rağmen direkt NAA testleri kültürün yerini alamaz; zira kapsamlı antimikrobiyal duyarlılık testleri için canlı bakterilere gerek vardır.

TEDAVİ

Etkili antimikrobiyal ilaçlar bulunmadan önce, aktif akciğer tüberkülozu olan hastaların yarısından çoğu 2 yıl içinde bu hastalık nedeniyle ölmüşlerdir. Etkili ilaçların geliştirilmesiyle ilgili çalışmalar, mikobakterilerin lipidden zengin, geçirgen olmayan olağan dışı duvar yapılarını geçmeyi gerektirdiğinden güçlüklerle ilerlemiştir.

Bununla birlikte bazı antimikrobiyal ilaçların, MTB enfeksiyonu tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 27-2). **İlk sıra** terimi, birinci seçenek ilaçları (izoniazid, etambutol, rifampin ve pirazinamid) ifade etmek için kullanılır; uzun klinik deneyimlerle bunların etkinlikleri kanıtlanmış ve yan etkilerinin kontrolü mümkün olmuştur. **İkinci sıra** ilaçlar daha az tercih edilir ve ilk sıra ilaçlara direnç olduğunda kullanılmak üzere saklanmaktadır.

TABLO 27-2 Tüberküloz Tedavisinde Sıklıkla Kullanılan Antimikrobiyaller	
İLK SIRA İLAÇLAR	İKİNCİ SIRA İLAÇLAR ^a
İzoniazid	<i>para</i> -Aminosalisilik asit
Etambutol	Etiyonamid
Rifampin	Sikloserin
Pirazinamid	Florokinolonlar

^a İkinci sıra ilaçlar, direnç veya toksisite nedeniyle ilk sıra ilaçların kontrendike olduğu durumlarda kombinasyonlara eklenir.

Kontamine edici mikobakteriler "yanlış" pozitif sonuç verebilir.

Kalıcı flora ile kontamine materyal kimyasal olarak işlenir.

Mukolitik maddeler, balgamı konsantre etmek için kullanılır.

✳️ **Klasik kültür 3 haftadan uzun sürer.**

Kolorimetrik indikatörler hızlı tanı sağlar.

✳️ **NAA testleri, MTB ve rifampin direncini tespit eder.**

Duyarlılık testleri gereklidir.

✳️ **İlaçlar lipidden zengin hücre duvarına penetre olmalıdır.**

✳️ **İlk sıra ilaçlara direnç, ikinci sıra ilaçların kullanımına neden olur.**

Yeni vakalara yaklaşım, duyarlılık testlerinin sonuçları beklenirken, hastaya birden fazla (genellikle dördü birden) ilk sıra ilacın başlanmasıdır. Sonuçlar alındığında tedavi rejimi, hastanın suşuna karşı etkin olduğu duyarlılık testi ile kanıtlanmış iki veya üç ilaç ile ayarlanır.

İzoniazid ve rifampin, hem hücre içi hem de hücre dışı organizmalara karşı aktiftir; pirazinamid ise hücre içindeki asidik pH'da etki gösterir. MTB'ye karşı aktif ilk antibiyotik olan streptomisin kullanımını şu anda direnç, toksisite ve parenteral uygulama gereksinimi nedeniyle sınırlıdır. MTB, aynı zamanda direnç veya ilaç toksisitesi nedeniyle uygunsuz olmaları halinde, ilk sıra ilaçların yerine geçebilecek diğer ilaçlara da duyarlıdır. Siprofloksasin ve ofloksasin gibi florokinolonlar, MTB'ye karşı etkindir ve enfekte hücrelere iyi nüfuz eder. Bunların tüberküloz tedavisindeki etkileri umut vericidir, ancak daha ileri klinik değerlendirme gerektirmektedir. İzoniazid ve etambutol, mikobakteri hücre duvarı sentezinde mikolik asit (izoniazid) ve LAM (etambutol) bileşenleri üzerinde etkilidir. Diğer ilaçların moleküler hedefleri, Bölüm 23'de tartışılan genel antibiyotikler (rifampin, streptomisin ve florokinolonlar) dışında, henüz tanımlanmamıştır.

Yüksek bakteri yükü ve uzun süreli anti-MTB tedavisi nedeniyle, tedavi sırasında direncin ortaya çıkması, diğer birçok akut bakteriyel enfeksiyona kıyasla daha büyük bir endişe kaynağıdır. Bu nedenle, her birinin etki mekanizması farklı olan çoklu ilaçların kullanımı bir kuraldır. Bu durumda direncin ekspresyonu için teorik olarak çiftli mutant gerekecektir ki, bu olasılık tekli mutantların sıklığına (10^{-7} ile 10^{-10}) göre çok daha düşüktür. İlk sıra ilaçlara dirençli suşlarla oluşan yeni enfeksiyonların oranı %5 ile %15 arasında değişir; ancak özellikle daha önce tedavi görenler arasında giderek artmaktadır. Endişe verici önemli bir durum, son 20 yılda çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB) suşlarının ortaya çıkmasıdır; bu suşlar, ilk sıra tedavinin dayanak noktası olan izoniazid ve rifampine dirençlidir. ÇİD-TB'ler, günümüzde tüm dünyadaki vakaların neredeyse %5'ini oluşturur ve bunların yarısından fazlası üç ülkede, yani Çin, Hindistan ve Rusya Federasyonu'nda yoğunlaşmaktadır. Şu an için, hâlâ nadir olmakla birlikte, ilaveten bir veya daha fazla ikinci sıra ilaca da dirençli olan suşlar (yaygın ilaca dirençli [extensively drug resistant; XDR-TB] olarak adlandırılır) görülmektedir.

Antimikrobiyaller hücre içi ve hücre dışı olarak etki ederler.

Direnç veya toksisite bazı ilaçları sınırlayabilir.

✱ **Çoklu ilaç tedavisi direnç ekspresyonu olasılığını azaltır.**

✱ **ÇİD-TB izoniazid ve rifampine dirençlidir.**

✱ **Tedavi 6 ila 9 ay sürer.**

Direnç ve HIV varlığı daha uzun süre gerektirir.

✱ **Uyum büyük bir sorundur.**

✱ **Maruziyet ve PPD konversiyonu, izoniazid kemoproflaksisi gerektirir.**

✱ **Amaç, latentlik olmadan önce eradike etmektir.**



Mutant, neden dirençli yeni bir MTB alt popülasyonu oluşturmaz?

Bu terapötik gelişmeler, aktif hastalığı olan herkes için tüberküloz tedavisini gerçekçi bir hedef haline getirmektedir. Etkili bir tedavi, 1 veya 2 hafta içinde hastayı bulaştırıcı olmayan hale getirir ve böylece tüberküloz hastalarının bakımının, izolasyon hastaneleri ve sanatoryumların dışında, evde veya genel hastanelerde yapılmasını mümkün kılar. Tedavinin süresi, bazı klinik faktörlere bağlı olarak değişir, ancak genellikle 6 ila 9 aydır. İlaçların bir veya daha fazlasına dirençli suşlarla enfekte hastalar ile HIV enfeksiyonu olan hastalarda daha yoğun ve uzun süreli tedavi programı uygulanır. Tüberküloz kemoterapisi tüm sağlık müdahalelerinin en başarılı ve uygun maliyetlileri arasındadır. Başarısızlık çoğu zaman, hastanın tedavi rejimine uyum göstermemesi, dirençli organizmaların varlığı veya her ikisinden kaynaklanmaktadır.

KORUNMA

Hastalığın hiçbir klinik kanıtını göstermemesine rağmen (sağlıklı + negatif göğüs röntgeni), kişilerde tüberküloz riskinin artmış olabileceği bazı durumlar vardır. Bu durumlardan en yaygın olanı, açık tüberkülozlu bir vaka (özellikle bir çocuk) ile yakın temas ve/veya tüberkülin deri testinin negatiften pozitif dönüşmesidir (konversiyon). Bu durumlarda, izoniazid (tek başına) ile profilaktik kemoterapi 6 ila 9 ay süreyle uygulanır. Amaç, maruz kalan kişide primer enfeksiyonun önlenmesidir. PPD'si pozitif olan kişi ise zaten primer enfeksiyona sahip olduğundan, amaç, latent duruma girmeden önce vücuttaki tüm MTB'leri öldürerek tüberküloz reaktivasyonu olasılığını azaltmaktır.



Düşün ⇒ Uygula 27-2. Mutant hücre replike olamaz, çünkü tedavi rejimindeki diğer ilaçlardan en az birinin etkisine (farklı bir moleküler bölgede) karşı hâlâ duyarlıdır. Direncin ekspresyonu, tek bir hücrenin genomunda iki veya üç bağımsız mutasyonun olmasını gerektirir.

Bu kemoprofilaksinin, cilt testi konversiyonu gösteren, yakın zamanda maruziyetli kişiler için değerli olduğu gösterilmiştir. Ancak, konversiyon zamanı bilinmeyen ve yıllar önce olma ihtimali olanlar için kesinliği daha azdır. İsoniazid, erişkinlerde bir hepatit formuna neden olabilir, bu nedenle uygulanması bazı riskler taşır.

BCG, ilk kez, bir *M. bovis* suşunun tekrarlayan pasajlarla zayıflatılması sonucu elde edilen bir canlı aşıdır. Tüberkülin-negatif kişilere intradermal olarak uygulanır ve organizmanın kendini sınırlayan bölgesel çoğalması, tüberkülin DTH'sinin gelişmesine yol açar. Tüberkülin DTH'si, PPD'nin tanısal ve epidemiyolojik amaçlarla kullanılmasını zorlaştırmaktadır. BCG, 1923'den beri çeşitli ülkelerde tüberkülozun önlenmesi için kullanılmıştır, ancak genel etkinliği halen tartışmalıdır. Yenidoğanlar ve çocuklarda yaygın hastalığı önleme yeteneği genel olarak kabul edilmekle birlikte, erişkinlerde kronik akciğer hastalığını önlemedeki etkisi kabul görmemektedir. Eğer BCG, pulmoner reaktivasyon hastalığını önlemede etkili olsaydı, tüberküloz dünyanın önde gelen öldürücü hastalığı olmazdı. BCG'nin herhangi bir ülkede kullanımı, deri testi ile vaka tespitinin kaybına karşılık potansiyel koruma arasında seçim yapan halk sağlığı politikalarını ilgilendirir. BCG, ABD'de kullanılmamaktadır; ancak diğer birçok ülkede, özellikle de vaka takibi için alt yapıya sahip olmayanlarda uygulanmaktadır. BCG, HIV ile enfekte olanlar gibi, T hücre aracılı immün mekanizmaların bozuk olduğu bireyler için kontrendikedir. Mevcut aşı stratejileri, yeni rekombinant genlerin eklenmesiyle BCG'nin immünojenitesini artırmaya odaklanmıştır.

✱ BCG canlı aşısı, tüberkülin DTH'yi uyarır.

✱ Yetişkinlerdeki etkinliği değişkendir.

Rekombinant BCG, gelecekteki aşılarda temelidir.

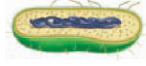
TEMEL NOKTALAR

- Yüksek lipid içerikli mikobakteri hücre duvarı, aside dirençli olarak adlandırılan zor boyanma özelliğinden sorumlu olan mikolik asitler ve lipoarabinomannan (LAM) içerir.
- Enfeksiyon, hasta kişilerin öksürüğü ile saçılan damlacıkların solunması yolu ile bulaşır.
- Primer pulmoner enfeksiyon, MTB'nin sistemik yayılımına yol açar.
- MTB, alveoler makrofajların öldürme mekanizmalarını engeller.
- IFN- γ tarafından uyarılan MTB'ye özgül makrofaj aktivasyonu, çoğu enfekte kişide iyileşmeyi sağlar.
- Eksik makrofaj aktivasyonu ilerleyici hastalığa (tüberküloz) yol açar.
- Gecikmiş tip aşırı duyarlılık (DTH), bilinen tek hasar sebebidir.
- MTB'nin inaktif latent duruma geçmesi, yıllar ila on yıllar sonra akciğer veya diğer bölgelerde (daha az sıklıkla) reaktivasyon hastalığı riskini oluşturur.
- Tüberküline (PPD) karşı DTH yanıtı önceki enfeksiyonu gösterir, ancak aktif hastalığı göstermez.
- Kesin tanı, balgam veya diğer dokularda aside dirençli boyama, kültür veya NAA testleri ile konur.
- BCG aşısı çocukluk çağında koruma sağlar, ancak reaktivasyonu önlemez. Ayrıca PPD'ye karşı DTH yanıtına neden olur.
- Tüberkülozun antimikrobiyal kemoterapisi etkilidir, ancak az sayıda ilaç MTB hücre duvarına penetre olabilir. Maliyet ve uyum, dünya çapında etkinliğini sınırlamaktadır.
- Dirençli mutantların ekspresyonunu önlemek için, aynı anda dört ilaca kadar kullanılan tedavi rejimi uygulanır.

MYCOBACTERIUM LEPRAE

Genel Bakış

Mycobacterium leprae, henüz kültürde üretilmeyen bir mikobakteri türüdür. Neden olduğu hastalık, yani lepra (cüz zam), özellikle nazal mukozada görülen, periferik sinirlerin ve yüzeysel dokuların kronik granümatöz inflamasyondur. Hastalığın derecesi TH1 immün yanıtlarının etkinliğine bağlıdır ve yavaşça iyileşen ağrısız deri lezyonlarından, hastaların sosyal olarak damgalanması (cüz zamlı) ve dışlanmasıyla sorumlu deforme yüz lezyonlarına kadar değişmektedir. Etkin kemoterapi iyileşmeyi sağlar ve kötü görümlü cüz zam oluşumlarının kapanmasından sorumludur.



BAKTERİYOLOJİ

- * Sadece bazı hayvanlarda yavaş olarak ürer.

Lepranın etkeni olan *Mycobacterium leprae*, yapay ortamda veya doku kültüründe üretilmemiş olan aside dirençli bir basildir. Bununla birlikte bazı hayvanlarda (fare, armadillo) yavaş olarak (bölünme süresi 14 gün) ürer. Organizmanın in vitro olarak üretilmemesi, çalışmaları büyük ölçüde sınırlandırır da, yapı ve hücre duvarı bileşenleri, diğer mikrobakterilere benzer gibi görünmektedir. Bir mikozid (fenolik glikolipid 1 [PGL-1]), büyük miktarlarda sentezlenir ve sadece *M. leprae*'da bulunur.



LEPRA

EPİDEMİYOLOJİ

- * Nazal damlacıklar enfeksiyonu bulaştırır.

Kuzey Amerika'da nadirdir.

Kesin bulaş yolu bilinmemekle birlikte, aktif lepralı vakaların nazal sekresyonlarından kaynaklanan küçük damlacıklar ile olduğu düşünülmektedir. Küçük cilt lezyonları veya dövme yoluyla travmatik inokülasyon da mümkündür. Esas rezervuar enfekte insanlardır, ancak enfeksiyon çevresel kaynaklardan da kazanılabilir. Klinik gözlemlere dayanarak tahmin edilen inkübasyon dönemi genellikle 2 ila 7 yıldır, fakat bazen 40 yıla kadar uzayabilir. *M. leprae*'nın enfektivitesi düşüktür. Yeni vakaların çoğu, enfekte bir hastayla uzun süreli yakın temasta bulunan kişilerdir. Böcek ısırıkları da bulaşta rol oynayabilir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da neredeyse hiç bulunmamasına rağmen, Asya, Afrika ve Latin Amerika'da hâlâ yılda 10 milyondan fazla kişi enfekte olmakta ve yılda 25 ila 40.000 yeni vaka görülmektedir.

PATOGENEZ

- * Schwann hücreleri hedeftir.

- * Periferik sinirler demiyelinize olur.

- * Tüberküloid ve lepramatöz formlarda CD4+ T hücre yanıtı değişir.

Mycobacterium leprae zorunlu hücre içi bir parazit olup, konak hücrede kalıcı olmak için çoğalmak zorundadır. İnsanlardaki hedef, periferik sinir sisteminin glial hücreleri olan Schwann hücreleridir. PGL-1 ve bir laminin bağlayıcı protein, hem Schwann hücrelerine invazyonu hem de periferik sinir aksonlarının bazal katmanına bağlanmayı kolaylaştırır. Bu olay hücre hasarına ve periferik sinir demiyelinizasyonuna yol açar ve *M. leprae*'ya karşı gelişen DTH yanıtı tarafından arttırılır. Periferik duyu sinirlerinin istilası ve demiyelinizasyonu, immün yanıtın yeri ve derecesine bağlı olarak lokal anesteziye ve derideki diğer değişikliklere neden olur. İmmün yanıtın boyutundaki bireysel değişkenlik, iki ana formda lepra kliniğinin ortaya çıkmasından sorumludur. **Tüberküloid** formda, düzgün biçimli granülomlar ile birlikte, az sayıda *M. leprae*, bol miktarda CD4+T hücreleri, yoğun epitelioid hücreler, dev hücreler ve lenfositik infiltrasyonu içeren lezyonlar görülür. **Lepramatöz** leprada ise CD4+ T hücreleri bulunmaz, ancak çok sayıda CD8 + T hücreleri, köpüklü makrofajlar ve lepra basillerinin yoğun infiltrasyonu vardır.

İMMÜNİTE

- * T_H1 immün yanıtı hastalığın boyutunu belirler.

M. leprae'ya karşı immünite T hücre aracılıdır. Tüberküloid vakalarda hastalık minimaldir ve tipik sitokinlerin (IL-2, IFN- γ) üretimini içeren TH1 immün yanıtı görülür. Lepramatöz vakalarda ise hastalık ilerleyicidir ve TH1 araçları yoktur. Geçmişte, bu hastalığın formları ayrıca, MTB tüberkülinine benzer bir deri testi antijeni olan lepromine karşı DTH yanıtı ile de ilişkilendirilmiştir. Lepromin artık kullanılmamaktadır; ancak bu testte tüberküloid vakalar güçlü bir DTH yanıtı verirken, lepramatöz hastalarda yanıt görülmez.



LEPRA: KLİNİK YAKLAŞIM

BULGULAR

- * Deri ve sinir tutulumu olur.

- * Lezyonlar hissizdir.

● Tüberküloid Lepra

Tüberküloid lepra, maküller veya yüz, gövde ve uzuvlarda kabarıklık, eritemli kenarları ve kuru, soluk, tüysüz merkezleri olan geniş, düzleşmiş plakların gelişimini içerir.



ŞEKİL 27-7. Lepramatöz lepra.

Kutanöz plaklara, infiltratlara ve kaşların kaybına dikkat ediniz. Kulak memesi kazıntılarında bol miktarda aside dirençli basil görülür. Bu ileri vaka yine de uygun kemoterapiye yanıt verecektir. (Connor DH, Chandler FW, Schwartz DQ, et al: *Pathology of Infectious Diseases*. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1997'den izinle alınmıştır.)

Bakteri periferik sinirleri istila ettiğinde lezyonlar hissizleşir. Hastalık ağrısızdır, yavaş ilerleme ve iyileşme eş zamanlıdır. Mevcut organizmanın az sayıda olması sebebiyle, hastalığın bu formu genellikle bulaşıcı değildir.

● Lepramatöz Lepra

Lepramatöz leprada cilt lezyonları özellikle yüzde olmak üzere, infiltratif, geniş, simetrik ve yaygındır; dudaklar, alın ve kulakların yumuşak derisi kalınlaşır (Şekil 27-7). Harabiyet, nazal kemik ve septum kaybı, bazen de parmaklarda ve erkeklerde testiküler atrofi ile ciddi olabilir. Periferik nöropatiler, deformitelere veya iyileşmeyen ağrısız ülserlere neden olabilir. Organizma, retiküloendotelial sistemi de tutacak şekilde sistemik olarak yayılır.

TANI

Lepranın tanısı öncelikle klinik olarak yapılır ve enfekte dokuların, özellikle de nazal mukosa veya kulak memesi kazıntılarının boyalı örneklerinde ARB'lerin gösterilmesiyle doğrulanır. *M. leprae* dekolorizasyona MTB'den daha duyarlı olduğundan, yanlış negatif sonuçlardan kaçınmak için, standart aside dirençli boyama yönteminin farklı bir biçimi (Fite boyama) kullanılmalıdır. Lepramatöz leprada sıklıkla çok sayıda bakteri bulunduğundan ARB'ler kolaylıkla görülebilir. Tüberküloid lepra, tam kalınlıktaki deri biyopsilerinin histolojik görünümü ile doğrulanır ve birkaç ARB'nin görülmesi beklenir.

TEDAVİ VE KORUNMA

M. leprae'nin *para*-aminobenzoik asit metabolizmasını bloke eden dapson gibi sülfonların geliştirilmesi tedavide devrim yaratmıştır. Tedavi rejimi, deri lezyonlarının yaymalarında çok sayıda ARB olan hastalar (çok basilli) ile ARB'nin çok zor saptandığı hastalar (az basilli) arasında farklılık gösterir. Çok basilli hastalıkta, dapson ve klofazimin, aylık rifampin dozlarının eklenmesiyle, bir yıl boyunca kombine olarak uygulanır. Az basilli leprada, dapson, aylık rifampin dozları ile kombine edilerek 6 ay boyunca verildiğinde genellikle hastalığı tedavi eder. Lepranın önlenmesi, bulaştırıcı hastaların tanımlanması ve tedavisinin yanı sıra, yakın temaslılarda hastalığın erken tanısını içerir.

Olası bir cüzzam tanısı hastalarda ve temashalarında, hastalığın riskleri ile orantısız bir şekilde korku ve üzüntüye neden olur. ABD'de çok az klinisyen bu tür bir tanı koyma deneyimine sahiptir ve bu sonuca varmadan ya da hastaya olasılığı bildirmeden önce, halk sağlığı yetkililerinden uzman yardımı almalıdır.

✱ Lezyonlar infiltratif ve yaygındır.

✱ Modifiye aside dirençli boyamalar ve biyopsiler incelenir.

✱ Primer tedavi, rifampin ile birlikte sülfonlar ve klofazimin kombinasyonudur.

Deri lezyonlarındaki ARB'ler, ilaç kombinasyonları ve süresini belirler.

TEMEL NOKTALAR

- *Mycobacterium leprae* hayvanlarda üretilebilir, ancak yapay kültürde üretilemez.
- İnsandan insana bulaş yolu bilinmemektedir, ancak uzun süreli ve yakın temas gereklidir.
- Primer hasar, Schwann hücrelerinin enfeksiyonu ile periferik sinirlerin demiyelinizasyonudur.
- Hastalığın spektrumu, küçük hissiz deri lezyonlarından, ağır şekil bozukluklarına kadar değişir ve konağın TH1 immün yanıtının etkinliği ile ilişkilidir.
- Kültür mümkün olmadığından, tanı, yaymalarda ARB'lerin saptanmasıyla konur.
- Sülfonlar tedavide etkilidir.

TÜBERKÜLOZ BENZERİ HASTALIKLARA NEDEN OLAN MİKOBAKTERİLER

Tüberküloza benzeyen hastalıklara neden olan mikobakteriler Tablo 27-1 'de listelenmiştir. *M. bovis* hariç mikobakteriler, tüberküloz insidansının azaldığı gelişmiş ülkelerde nispeten daha belirgin hale gelmiştir. Hepsinin, bilinen veya şüphelenilen çevresel rezervuarları vardır ve neden oldukları tüm enfeksiyonlar, bu kaynaklardan kazanılıyor gibi görünmektedir. İmmün yetmezliği, kronik akciğer hastalığı veya kanseri olan kişilerde hastalığın gelişme olasılığı daha yüksektir. Kişiden kişiye geçiş ile ilgili herhangi bir kanıt yoktur. Tüberküloz benzeri enfeksiyonlara neden olan çevresel mikobakteriler, mikobakteri hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimikrobiyallere karşı genellikle *M. tuberculosis*'den daha dirençlidir ve tedaviye yol göstermesi açısından duyarlılık testi gereklidir.

● *Mycobacterium kansasii*

Mycobacterium kansasii, ışık varlığında yaklaşık 2 haftalık inkübasyondan sonra genellikle sarı pigmentli koloniler oluşturan bir türdür. ABD'de enfeksiyon en yaygın olarak, Illinois, Oklahoma ve Teksas'ta görülür ve şehirlerde yaşayanları etkileme eğilimindedir; güneydoğuda ise nadirdir. Vakadan vakaya bulaş ile ilgili bir kanıt yoktur, fakat rezervuarı henüz tanımlanmamıştır. Bu tür ABD'de, MTB dışı mikobakteri hastalıklarının yaklaşık %3'üne neden olur. *M. kansasii* enfeksiyonları tüberküloza benzer ve tedavi edilmediğinde yavaşça ilerleme eğilimindedir. En sık kaviter akciğer hastalığı, servikal lenfadenit ve deri enfeksiyonları görülür, ancak yaygın enfeksiyonlara da neden olabilir. Bunlar, HIV enfeksiyonu olan ve CD4+ T lenfosit sayısı 200/μL'den az olan hastalarda önemli bir hastalık sebebidir. AIDS'li hastalarda klinik özellikler tüberküloza çok benzer. *M. kansasii* proteinlerine karşı aşırı duyarlılık gelişir ve tüberkülozda oluşan yanıt ile neredeyse tamamen çapraz reaksiyon verir. Bu nedenle pozitif PPD testleri, klinik veya subklinik *M. kansasii* enfeksiyonuna bağlı olabilir. İzoniazid, rifampin ve etambutol ile yapılan uzun süreli kombine kemoterapi genellikle etkilidir.

● *Mycobacterium avium-intracellulare* Kompleksi

Mycobacterium avium-intracellulare (MAC) kompleksi, *M. tuberculosis*'e göre biraz daha hızlı üreyen yakın ilişkili iki mikobakteriyi, *M. avium* ve *M. intracellulare*'yi kapsar. Bunlar arasında, kuşlarda (ve bazen domuz) tüberküloza neden olan organizmalar vardır, fakat insanlarda nadiren hastalığa yol açar. Diğerleri, insan da dahil olmak üzere memelilerde hastalık oluşturabilir, fakat kuşlarda oluşturmaz. Bu organizmalar tüm dünyada yaygın olarak toprak, su ve enfekte hayvanlarda bulunur. İnsan vakaları, ABD, Japonya ve İsviçre dahil gelişmiş ülkelerde giderek daha fazla ön plana çıkmakta olup, bu bölgelerde neden oldukları hastalıkların önemi ve sıklığı, *M. tuberculosis*'den sonra ikinci sırada gelmektedir.

İnsanlarda en sık görülen enfeksiyon, sıklıkla kronik bronşit ve amfizemin üzerine eklenen kaviter pulmoner hastalıktır. Enfekte kişilerin çoğu 50 yaş veya üzerinde olan beyaz erkeklerdir. Servikal lenfadenit, kronik osteomyelit ve böbrek ve deri enfeksiyonları da görülür.

✳ **Enfeksiyonlar çevreden kazanılır, kişiden kişiye geçiş yoktur.**

Direnç yaygındır.

✳ **Tüberküloza benzer.**
✳ **Enfeksiyon PPD konversiyonuna neden olabilir.**

✳ **MAC, kuşlar ve memelilerle ilişkilidir.**

Gelişmiş ülkelerde ikinci MTB hastalığının nedenidir.

Hastalık yelpazesi geniştir; pulmoner hastalık en yaygındır.

Antitüberküloz ilaçlara karşı nispeten dirençlidir.

Bu gruptaki organizmalar, diğer türlerin çoğuna göre antitüberküloz ilaçlara çok daha fazla dirençlidir ve etkin olduğu bulunan üç veya dört ilaçla yapılan tedaviye ek olarak cerrahiye gerek duyulur. Hastaların yaklaşık %20'sinde tedaviden sonraki 5 yıl içinde nöks görülür.

Eskiden nadir olan yaygın (disemine) MAC enfeksiyonları, günümüzde AIDS'li hastalarda sık görülen sistemik bir bakteriyel süperenfeksiyondur. Bu enfeksiyonlar genellikle, hastanın genel klinik durumu bozulduğunda ve CD4+T hücre sayıları azaldığında ortaya çıkar. Klinik olarak, hastalarda ilerleyici kilo kaybı, aralıklı ateş, titreme, gece terlemeleri ve ishal gelişir. Histolojik olarak, granülom oluşumu azalmıştır ve çok sayıda hücre içi ARB içeren köpüklü makrofaj agregatları vardır. Tanı, çeşitli özel kültür yöntemleri kullanılarak kan kültürü ile kolayca yapılır. Kemoterapötik ilaçlara yanıt belirsizdir ve prognoz ciddidir. MAC enfeksiyonları, AIDS kemoterapisindeki gelişmeler sayesinde azalmıştır.

● *Mycobacterium scrofulaceum*

Mycobacterium scrofulaceum, çevrede nemli koşullarda bulunur. Karanlıkta veya ışıktta 2 hafta içinde sarı koloniler oluşturur ve MAC ile çeşitli özellikleri paylaşır. *M. scrofulaceum*, bugün için küçük çocuklarda görülen granülomatöz servikal lenfadenitin en yaygın etkenlerinden biridir. İsmi, tüberküloz servikal lenfadeniti için eski bir tanımlayıcı terim olan scrofula'dan alır. Enfeksiyon, bir veya daha fazla lenf nodlarında ağrısız veya çok az ağrılı yavaş büyüme veya yapısal belirtilerle kendini gösterir. Ülserleşebilir ya da yüzeye drene olan bir sinüs oluşabilir. PPD konversiyonuna neden olmaz. Tedavi genellikle cerrahi eksizeyonla yapılır.

✱ AIDS koenfeksiyonu yaygındır.

✱ Organizmalar kandan izole edilir.

✱ Çocuklarda granülomatöz servikal lenfadenit gelişir.

YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONLARINA NEDEN OLAN MİKOBAKTERİLER

● *Mycobacterium fortuitum* Kompleksi

Mycobacterium fortuitum kompleksi, serbest yaşayan, hızlı üreyen ve 3 gün içinde koloni oluşturan aside dirençli bakterilerdir. İnsan enfeksiyonları nadirdir. İlaç bağımlılarında, enjeksiyon bölgelerinde görülen apseler muhtemelen en yaygın lezyonlardır. Nadiren sekonder pulmoner enfeksiyonlar gelişir. Bazı vakalar yabancı madde implantasyonu (örn. göğüs protezleri, yapay kalp kapakçıkları) ile ilişkili bulunmuştur. Endokardit haricinde, enfeksiyonlar genellikle protez cihazın çıkarılması ile kendiliğinden düzeler.

✱ Hızlı ürerler ve apseler ve protez enfeksiyonlarına yol açarlar.

● *Mycobacterium marinum*

Mycobacterium marinum balıklarda tüberküloza neden olur. Tatlı ve tuzlu sularda yaygın olarak bulunur ve 37°C'de değil 30°C'de ürer. Kayalıklarda veya yüzme havuzlarının pürüzlü duvarlarında oluşan yapışkan tabakalarda (slime) bol miktarda bulunur ve tropikal balık akvaryumlarında iyi ürer. İnsanlarda cilt lezyonlarına neden olabilir. Klasik olarak, havuzdan çıkarken dirseği ya da önkolunu zedeleyen yüzücülerde yüzeysel granülomatöz bir lezyon gelişir ve sonra ülserleşir. Genellikle birkaç hafta sonra kendiliğinden iyileşir, ancak bazen kronikleşir. Organizma, bazı antitüberküloz ilaçların yanı sıra tetrasiklinlere duyarlı olabilir. Son yıllarda, New York Chinatown pazarında meydana gelen bir salgın, balıkların ellenmesiyle ilişkili bulunmuştur.

✱ Balık tüberkülozuna neden olur.

● *Mycobacterium ulcerans*

Mycobacterium ulcerans, çok daha ciddi bir yüzeysel enfeksiyon nedenidir. *M. marinum* gibi, *M. ulcerans* da 37°C'de değil, 30°C'de ürer (bkz. Tablo 27-1). Vakalar genellikle tropikal bölgelerde, çoğunlukla Afrika, Yeni Gine ve Kuzey Avustralya'nın bazı bölgelerinde görülür; fakat herhangi bir yerde sporadik olarak da ortaya çıkabilir. En çok çocuklar etkilenir. Enfeksiyonun kaynağı ve bulaşma şekli bilinmemektedir. Enfekte kişiler etkili bir şekilde tedavi edilmediğinde, deri ve deri altı dokusunu tutan ve sıklıkla ilerleyici olan ciddi ülserler gelişir. Bu durumda sıklıkla cerrahi eksizeyon ve greftleme gereklidir. Antimikrobiyal tedavi genellikle başarısızdır.

Tropikal bölgelerde görülür.

Ciddi, ilerleyici ülserlerin cerrahi olarak çıkarılması gerekir.

OLGU ÇALIŞMASI**CEZAEVİ, HIV VE ARB**

İki aydır ateş, gece terlemesi, artan öksürük ile birlikte kanlı balgam ve 11 kg kilo kaybı öyküsü olan 55 yaşında bir erkek hasta acil serviste görülmüştür. Hasta, intravenöz ilaç kullanımı veya eşcinsel aktivitesi olmadığını, ancak geçen yıl içinde çok sayıda cinsel ilişki yaşadığını belirtmiştir. Hastanın günde yarım litre cin içtiği ve 2 yıl önce New York şehrinde silah ve bıçak yarası aldığı bir kavga ile ilgili olarak tutuklandığı öğrenilmiştir. Fiziksel muayenede, bilateral anterior servikal ve aksiller adenopati ve 39.4°C ateş saptanmıştır. Göğüs grafisinde peritrakeal adenopati ve bilateral interstisyel infiltratlar görülmüştür. Laboratuvar bulgularında, pozitif HIV serolojisi ve mutlak CD4 lenfosit sayısında azalma tespit edilmiştir. Balgam ve sağ orta lobdan alınan bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında aside dirençli bir organizma üremiştir.

SORULAR

- 1. Bu hastadaki enfeksiyonun en olası etiyolojik etken(ler)i hangisidir?**
 - A. *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)
 - B. *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC)
 - C. *Mycobacterium leprae*
 - D. A ve B
 - E. B ve C
- 2. Aşağıdaki faktörler bu hastada aktif tüberküloz gelişme riskini artırır; biri hariç:**
 - A. Homoseksüel ilişkiler
 - B. Cezaevi
 - C. HIV
 - D. Alkolizm
- 3. Eğer hastanın balgamından izole edilen ARB *Mycobacterium tuberculosis* olarak tanımlanır ve iki ilaçlı antitüberküloz tedaviye başlanırsa, hastalığın şifası esas olarak aşağıdakilerden hangisine bağlıdır?**
 - A. LAM'a karşı antikor
 - B. Yaşam tarzı değişiklikleri
 - C. TH1 immün yanıtı
 - D. TH2 immün yanıtı
 - E. Aktif DTH

CEVAPLAR

1. (D), 2. (A), 3. (C)