

Orijinal Soru: Temel Bilimler 59

59. Aşağıdaki toksin-bakteri eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?

- A) Enterotoksin – Salmonella Typhi
- B) Letal toksin – Bacillus anthracis
- C) Alfa toksin – Clostridium perfringens
- D) Panton – Valentine lökositini – Staphylococcus aureus
- E) Dermonekrotik toksin – Bordetella pertussis

Doğru Cevap:A

DERS NOTLARIMIZDAN REFERANSLAR

(Bu referanslar; soru kitabı Tüm Tus Soruları, Kamp notlarımız ya da non spesifik slaytlardan DEĞİL, sadece güncel ders notlarımızdan verilmiştir. Bu notları şubelerimizde kolayca edinip, referansları kontrol edebilirsiniz.)

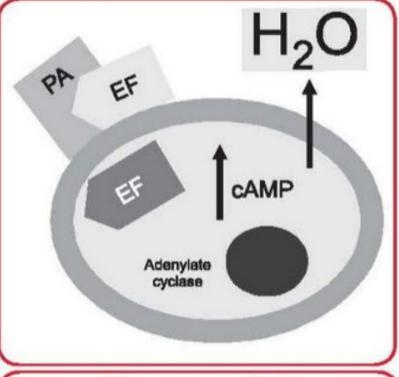
Temel Bilimler 59. soru
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 116

BACILLUS ANTHRACIS

- Şarbon etkenidir. Gram pozitif **sporlu aerob** basildir.

Virülans faktörleri

- **Kapsül:** Kapsülü **poli-D-glutamik asit** (protein) yapısındadır, anti-fagositiktir.
- **Ekzotoksin:** Üç farklı ekzotoksini vardır; Hiç bir komponentin tek başına etkisi yoktur.
 - ☑ **Protektiv Antijen (PA)** hastalık yapıcı toksinleri hücreye bağlar, **kuvvetli immünojendir.**
 - ☑ **Ödem Faktör (EF)** adenilat siklaz, zayıf immünojendir.
 - ☑ **Letal Faktör (LF)** fosfokinaz enzimini parçalayan bir metalloproteaz, zayıf immünojendir.



Patogenez şarbon (ödem faktör: EF)

Temel Bilimler 59. soru
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 121

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

- **Hareketsiz tek Clostridiumdur.** Sporlu, gram (+) bakteridir. Kanlı agarda **çift hemoliz zonu** oluşturması ve **sütü pıhtılaştırma etkisi** (stormy fermentasyon, fırtına etkisi) ve **ters CAMP testi** önemli özellikleridir. Doğada ve insan kalın bağırsağında bol miktarda bulunur. Sporlar anaerob ve asidik ortamlarda açılarak vejetatif hale gelebilirler.

Başlıca toksinleri

- **Alfa toksin:** Lesitinaz (**fosfolipaz C**) aktivitesi ile pek çok hücre için toksiktir. Nagler reaksiyonu ile belirlenir. Özellikle **gazlı gangren** kliniğinden sorumludur.
- **Beta toksin:** **Nekrotizan enterit** yapar.

Temel Bilimler 59. soru
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu 1. Fasikül Sayfa 092

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Toksinleri

- ☑ **Sitolitik toksinler:** Alfa, beta, gama ve teta toksinler irinleşmeden sorumludur. Hemoliz etkileri vardır. **Eritrosit** ve lökositler başta olmak üzere birçok hücre tipine toksik membran yıkıcı toksinlerdir.
- ☑ **Lökositin:** **Nötrofil** ve **makrofajları** eritir. Sitolitik bir toksindir (**Panton-Valentin toksini**). Sıklıkla toplum kaynaklı MRSA'larda saptanmaktadır.
- ☑ **Enterotoksin – A-E:** **Enterotoksin-A**, MSS irritasyonu nedeniyle **kusmanın**

İLGİLİ NOTLAR

"Olmayarı" sorduğu için; seçenek seçenek gidelim.

B seçeneği doğru: Letal toksin - Bacillus anthracis'te

: Alfa toksin- Clostridium perfringens'te

: Panton-Valentine lökositini- Staphylococcus aureus'ta

Bordetella pertussis'in virülans faktörleri	
Virülans faktörü	Biyolojik etkiler
Adezinler	
Filamentöz hemaglutinin	Siliyalı hücre membranlarına sülfatlı glikolipitler üzerinden bağlanır; polimorfonükleer lökositlerin yüzeyindeki CR3'e bağlanır ve fagositozu başlatır.
Pertussis toksini	S2 subünitesi siliyalı solunum hücrelerindeki glikolipite; S3 subünitesi ise fagositik hücre yüzeyindeki gangliozide bağlanır. Paroksizmal öksürükten sorumludur. Lenfositoz ve hipoglisemi nedenidir.
Pili	Memeli hücrelerine bağlanır. Rolü bilinmiyor.
Pertaktin	Memeli hücrelerine bağlanır.
Toksinler	
Pertussis toksini	S1 subünitesi adenosin diphosfat-konakçı hücrenin G proteinini riboziller, konakçı hücresi adenilat siklazı deregüle olur; toksin fagositik öldürülmeyi ve monosit migrasyonunun inhibe eder. (Lenfositoz)
Adenilat siklaz/ hemolizin toksin	Hücre içi adenilat siklaz düzeyini artırır; fagositik öldürülmeyi ve monosit migrasyonunu inhibe eder.
Dermonekrotik toksin	Hayvan modellerinde doza bağlı cilt lezyonları ve fatal reaksiyonlara yol açar.
Trakeal sitotoksin	Siltan respiratuar hücreleri öldürür ve IL-1 salınımını stimüle eder. Restriksiyon eder.

E seçeneği doğru:
Dermonekrotik toksin-
Bordetella pertussis'te

Sonuç olarak en önemli virülansını hücre içi yerleşmesi olarak vurguladığımız **Salmonella Typhi'nin enteroroksini yoktur.**

Tanı:

Nötrofilik lökositöz ve/veya sola kayma tipiktir. Basilli dizanterinin dışkı sulu ve şekilsizdir. Dışkı üzerine yapışmış kanlı mukuslarda bol basil bulunduğu için, kültür materyali buradan alınır. Direkt mikroskopide dışkıda bol miktarda lökosit ve eritrosit bulunur.

Tedavi:

Temel Bilimler 59. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu (Volkan ÖZGÜVEN) 1. Fasikül Sayfa 226

SALMONELLA**Etken:**

- *Salmonella* türleri peritriköz flajellaları ile **hareketli, laktöz negatif, H₂S üreten** enterik bakterilerdir. 20 °C'da kolayca üreyebilirler.
- *Salmonella* türleri; O, H ve Vi antijenlerine göre sınıflandırılmışlardır (**Kauffman-White şeması**). Basit besiyerlerinde kolayca ürerler. Lağım gibi çok karışık floral ortamlar için **Mueller-Kauffman'ın tetrasyonatlı buyyonu** kullanılır. Hektoen ve *Salmonella Shigella* (SS) Agar gibi kolayca tanımlanabilmelerini sağlayan seçici besiyerleri de vardır.
- Önceleri serolojik tanı amacı ile Grup Aglutinasyonu Testi (Gruber-Widal) kullanılmıştır.
- Yaptıkları hastalıklar açısından iki grup altında toplanabilirler:

> İnsan Salmonella türleri:

- Salmonella enterica* serotip *Typhi* (*Salmonella Typhi*) ve *Salmonella Paratyphi* A, B ve C insan etkenleridir.
- İleumdan girer, RES hedefli bakteriyemi yaparlar.
- Tablonun adı: Enterik ateş
- Salmonella Typhi* ve *Salmonella Paratyphi* C'de Vi antijeni bulunur. Vi antijeni, bir tür K antijenidir, bir mikrokapsüldür ve polisakkarit yapısındadır:
 - a) O antijenini kaplar; alternatif kompleman aktivasyonunu ve C3b aracılı fagositozu önler.
 - b) Ortam ısıtılınca bakteriyi terk eder.
 - c) Vi antijeni bulunan türler daha virülandır.
 - d) Fagosit edile dahi, bakteriyi oksidatif öldürücülükten korur.
 - e) Vi antijenine karşı gelişen antikor (anti-Vi), canlı bakterinin yaşamakta olduğu organizmada bulunur; **portörlerin belirlenmesinde** önemlidir.

> Hayvan Salmonella türleri:

- Önemli örnekler: *Salmonella enterica* serotip *Enteritidis* (*Salmonella Enteritidis*), *Salmonella enterica* serotip *Typhimurium* (*Salmonella Typhimurium*), *Salmonella enterica* serotip *Choleraesuis* (*Salmonella Choleraesuis*), *Salmonella enterica* serotip *Newport* (*Salmonella Newport*) vb.
- Hayvanda enterik ateşe, insanda ise kolite neden olurlar.
- Risk gruplarında bakteriyemi görülebilse de hedefsizdir.

Epidemiyoloji:

- *Salmonella* bakterileri hayvan-hayvan, hayvan-insan bulaşı ile hastalık tablolarına yol açar.
- *Salmonella Typhi* ve *Salmonella Paratyphi* A, B ve C serovaryları sadece **insan enfeksiyonlarından** sorumludur.
- ***Salmonella Enteritidis*** kümes hayvanlarının primer etkenidir, iyi pişirilmeden yenen etleri ya da yumurtaları ile insanlara bulaşır. Besin zehirlenmelerine neden olur.
- ***Salmonella Typhimurium*** sıçanlarda tifoid ateş benzeri bir tabloya yol açarken, insanlar için bir besin zehirlenmesi etkenidir (Tablo II-10). Antibiyotik direnci fazladır.

SPORLU GRAM POZİTİF AEROP BASİLLER

BACILLUS ANTHRACIS

Etken:

- Şarbon (antraks) hastalığının etkenidir.
- Zorunlu aerop, sporlu basillerdir.
 - Spor formları organizma dışında, 2-3 günlük kültürlerde görülür; doğada yıllarca yaşayabilir.
 - Klinik örneklerde spor formasyonu bulunmaz, iri ve **hareketsiz (diğer türlerden farkı)** basiller halinde görülür.
- **Kapsüllü tek Bacillus türüdür.** Kapsül klinik örneklerde ve özel besiyerlerinde gösterilebilir. **Kapsül**, polikrom Metilen Mavisi ile **pembe** renge boyanır (M'Fadyean reaksiyonu).
- Bakteri kültürlerde büyük, kalın, **tren vagonları** veya **bambu kamışı** gibi art arda dizilmiş gram pozitif basiller halinde görülür. Kanlı Agar besiyerinde iyi ürer; koloni kenarları **ondüle saç** görünümündedir. R kolonileri dahi virülandır.
- Farklı plazmitlerce kodlanan iki **virülans faktörü** söz konusudur:
 - **Kapsül:** Kapsülü poli-D-glutamik asit (protein) yapısındadır, antifagositiktir.

Temel Bilimler 59. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu (Volkan ÖZGÜVEN) 1. Fasikül Sayfa 177



ŞARBON EKZOTOKSİNİ

- ✓ **Protetif antijen (PA):** Hastalık yapıcı diğer faktörleri hücreye bağlar ve hücre içine sokar. Kuvvetli immünojendir. Aşı ve monoklonal antikor preparatlarının hazırlanmasında kullanılmıştır.
 - ✓ **Ödem faktör (EF):** Adenilat siklaz. Zayıf immünojendir.
 - ✓ **Letal faktör (LF):** Bir metalloproteinazdır. Zayıf immünojendir. Doku makrofajlarında hücre içi sinyal ileti sistemini yöneten **mitojen ile aktive edilen proteinkinaz kinaz (MAPKK)** enzimlerinin aktif bölgelerine yapışarak ilgili substratlara bağlanmalarını önler. Hücre içi sinyal iletim sistemleri bozulur. Hücreler apoptozla ölürler.
- PA + EF (Ödem Toksin): Ödem
 PA + LF (Letal Toksin): Nekroz
 EF + LF: Non-toksik
 PA + EF + LF: Ödem ve nekroz

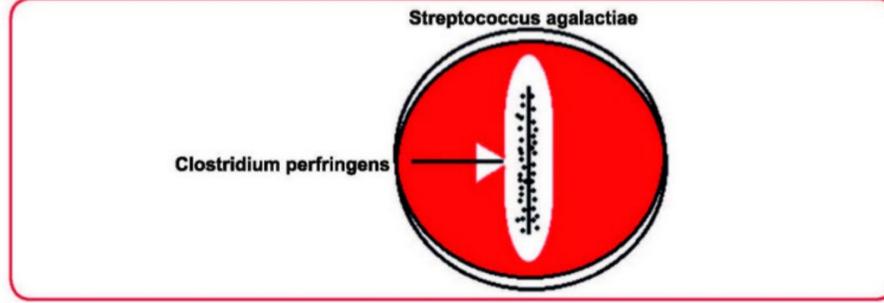
Patogenez:

- Toksinde temel komponent PA'dır. PA, hedef hücre reseptörlerine (antraks toksin reseptörü, ATR) bağlanarak proteolitik enzimler ile iki parçaya ayrılır.
- Büyük parça, EF ve LF'nin bağlanma yeridir; yani sadece PA varlığında diğer ekzotoksinler hücreye bağlanabilir ve hücre içine alınabilir (Şekil II-7). Bu durumda PA şarbon toksininin B, EF ve LF ise A parçalarıdır.

CLOSTRIDIUM PERFRINGENS

Etken:

- Kanlı Agar besiyerinde **çift hemoliz zonu** yapar. İç zon teta (beta hemoliz), dış zon ise alfa (alfa hemoliz) toksin nedeniyle oluşur. Çabuk tanımlanmasında *Streptococcus agalactiae* ile yapılan **ters CAMP testi** kullanılır. *Clostridium perfringens* pozitif, diğer türler negatiftir (Şekil II-13).



Şekil II-13: Ters CAMP testi

- Önemli *Clostridium* türleri arasında **tek kapsüllü** türdür.
- Sütü pıhtılaştırır ve sütte gaz üretimine neden olur (fırtına etkisi).
- Organizmada anaerop ortamda bulunduğu dönemde spor oluşturmaz.

Temel Bilimler 59. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu (Volkan ÖZGÜVEN) 1. Fasikül Sayfa 186

- Enzimlerinden **lesitinaz (alfa toksin, fosfolipaz-C)**, gazlı gangren olgusunda büyük öneme sahiptir. Lesitin doğal olarak; insan lökositleri, eritrositleri, trombositleri ve endotel hücreleri gibi ökaryotik hücrelerin sitoplazmik membranlarında yer alan majör bir fosfolipittir. Dolayısıyla bunu parçalayan alfa toksin, **hemoliz ve nekroz yapma** yeteneğine sahiptir. Miyokardı deprese eder, **kardiyovasküler kollapsa** yol açar ve **letal etki** gösterir (Tablo II-6). Alfa toksin, Nagler (lesitinaz) testi ile gösterilebilir.
- **Teta toksin (perfringolizin-O)**, gazlı gangren patogenezinde küçük bir role sahiptir. ICAM-1 yapımını baskılayarak nötrofillerin olay bölgesine ulaşmasına engel olduğu sanılmaktadır.

Tablo II-6: *Clostridium perfringens* toksinleri ve biyolojik aktiviteleri

TOKSİN	BİYOLOJİK ETKİNLİK
Majör letal toksinler	
Alfa	Bütün serotiplerde; lesitinaz (fosfolipaz-C), miyonekroz , hemoliz; en önemli
Beta	B ve C serotiplerinde; nekroz yapıcı, GİS nekrozu (nekrotizan enterokolit)
Epsilon	B ve D serotiplerinde; damar permeabilitesini artırır (permeaz)
Iota	E serotipinde; dermonekrotik
Minör toksinler	
Delta	B ve C serotiplerinde; hemolizin, letal
Teta	Hemolizin, sitolizin (perfringolizin-O), letal ; 2. önemli toksin
Kappa	Bütün serotiplerde; kollajenaz, jelatinaz, nekroz yapıcı, letal
Lamda	B, D ve E serotiplerinde; proteaz
Mü	Bütün serotiplerde; hyalüronidaz
Nü	Bütün serotiplerde; DNaz, lökosidin, hemoliz, nekroz, letal
Nöraminidaz	Bütün serotiplerde; glukohidrolaz (siyalidaz)
Diğer	
Enterotoksin	A, C ve D serotiplerinde; enterotoksik (besin zehirlenmesi)

Virülans Faktörleri:• **Toksinleri:**

- **Enterotoksinler:** Antijen sunumuna gereksinmeden makrofaj ve CD4+ T lenfositleri direkt olarak uyarabilme yeteneğinde, yani **süperantijen** özelliğindedirler.
- ☑ **Enterotoksin-A, B, C, D, E, G:** *Staphylococcus aureus* kökenlerinin %50'si tarafından sentezlenen bir ekzotoksin grubudur. **Enterotoksin-A** kısa kuluçka süreli besin zehirlenmesine yol açar. **Enterotoksin-B**, pediatrik grupta (**en sık**) ve hastanede yatan hastalarda **antibiyotik nedenli ishallere**, erişkinlerde besin zehirlenmesine ve non-menstrual toksik şok sendromuna neden olur.
- ☑ **Toksik şok sendromu toksini-1 (enterotoksin-F):** *Staphylococcus aureus* kökenlerinin %5-25'i tarafından sentezlenebilir. Vajinal ya da nazal hiperabsorban tampon kullanımı sonucunda ortamdaki **magnezyum** miktarı düşer. Bakteri de buna yanıt olarak TSST-1 üretir. Önemli özelliği, *Staphylococcus aureus*'un **mukozalardan emilerek** sistemik dolaşıma katılabilen enterotoksini olmasıdır.
- **Eksfoliyatif toksin (epidermolitik toksin, eksfoliatin-A ve B):** *Staphylococcus aureus* kökenlerinin %5-10'u tarafından sentezlenir. Epidermisin suprabazal tabakalarındaki epitel hücrelerini birbirine bağlayan desmozomların kaderin tipi hücre arası bağlantı glikoproteinlerini (mukopolisakkarit matriks, **desmoglein 1**) parçalar; **akantolize** neden olur. Haşlanmış deri sendromu ve büllöz impetigo tablolarından sorumludur.

• **Enzimleri:**

- **Koagülaz:** Bakteri tarafından dış ortama salınan (**serbest koagülaz**) ve bir miktarı da bakteri hücre duvarında bulunan (**bağlı koagülaz, clumping faktör**) bir enzimdir. Protrombin ile kompleks oluşturur ve böylece neden olduğu trombin aktivasyonu ile **fibrinojenin fibrine dönüşmesine** neden olur. Plazma koagüle olur. *Staphylococcus aureus*, **hem bağlı hem de serbest koagülazı barındıran tek insan stafilokokudur**. Koagülaz testi tavşan plazması kullanılarak yapılır.
- ☑ **Bağlı koagülaz:** Bakterilerin kümeler halinde, bir arada bulunmasını sağlar. **Lam koagülaz testi** ile aranır. *Staphylococcus aureus*'tan başka *Staphylococcus lugdunensis* ve *Staphylococcus schleiferi*'de de pozitif bulunur.
- ☑ **Serbest koagülaz:** Bakteri, bu enzim sayesinde **çevresini fibrin tabakası ile sararak** savunma elemanlarından korunur. **Tüp koagülaz testi** ile araştırılır. İnsan izolatları içerisinde yalnızca *Staphylococcus aureus*'ta pozitifdir.
- **Hyalüronidaz:** Bağ dokusunu hidrolize eder. Yayılma faktörüdür.
- **Lipazlar:** Deri ve derialtına yayılımı, örneğin fronkül gelişmesini sağlar.
- **Penisilinaz:** Stafilokoklar, enterokoklarla birlikte penisilinaz salgılayan yegane gram pozitif koklardır.
- **Katalaz ve süperoksit dizmutaz:** Fagositoz öldürücülüğünden korur.
- **Stafilokinaz (fibrinolizin):** Bir plazminojen aktivatörüdür (yayılma faktörü).

• **Diğer özellikleri:**

- **Kapsül:** Bakteriyi nötrofil fagositozundan korur.
- **Slime tabaka:** Bazı kökenlerde, *Staphylococcus epidermidis* gibi slime tabaka üretimi vardır.
- **Protein-A:** Bakteriyi opsonizasyondan korur.
- **Sitotoksinler (alfa, beta, gamma, delta toksin):** Eritrosit ve lökositler başta olmak

Temel Bilimler 59. soru
Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu (Volkan ÖZGÜVEN) 1. Fasikül Sayfa 135

- **Lökosidin (Panton-Valentine toksini):** Diğer bir sitotoksindir. **Nötrofil membranında** porlar oluşturur ve parçalanmalarına yol açar. Nötrofil içerikleriyle çevre dokularda cilt nekrozlarına ve nekrotik hemorajik pnömonilere neden olur.

Tedavi:

Kombine antimikrobiyal kullanımının gerekli olduğu bir hastalıktır. İnsanlara uygulanabilir bir aşısı yoktur.

- **Erişkinler:** Aşağıdaki iki kombinasyondan birisi kullanılır.
 - İlk tercih: Altı hafta **doksisiklin + rifampisin**
 - Alternatif: Altı hafta **doksisiklin + 2 – 3 hafta streptomisin** ya da **7 gün gentamisin**
- **Sekiz yaştan küçük çocuklar:** Rifampisin + ko-trimoksazol
- **Gebeler:** Rifampisin altı hafta ve ek olarak ko-trimoksazol (4-6 hafta)
- **Nüksler:** Kullanılan ilaçlara karşı direnç gelişimi söz konusu değildir. İlk uygulanan kombinasyon tekrar edilir.
- **Kronik olgular:** Klasik tedavi + immünmodülatörler (levamizol) veya oksitetrasiklin
- **Nörobruselloz:** Başlangıçta rifampisin + 3. kuşak sefalosporin; sonra doksisiklin + rifampisin
- **Endokardit:** Tetrasiklin + streptomisin + ko-trimoksazol altı hafta ve acil kapak replasmanı
- **Artrit vb. fokal osteoartiküler tutulum:** İlk 2-3 haftası streptomisinli, uzun süreli kombinasyon

Komplikasyonlar:

- **İskelet sistemi:** En sık komplikasyon grubudur. Akut olgularda **sakroileit**, subakut ve kronik olgularda ise **spondilit** en sık eklem tutulumlarıdır. Vertebra korpusları ve diskler de enfekte olabilir (**spondilodiskit**).
- **Gastrointestinal sistem:** *Brucella abortus* **granüloamatöz**, *Brucella melitensis* **diffüz hepatite**; *Brucella suis* ise karaciğer absesine neden olur.
- **Genitoüriner sistem:** Tek taraflı epididimo-orsit gelişebilir.
- **Sinir sistemi:** Meningoensefalit, miyelit, parezi, parestezi, deliryum, depresyon, nörit görülebilir.

Temel Bilimler 59. soru

Tusdata Mikrobiyoloji Ders Notu (Volkan ÖZGÜVEN) 1. Fasikül Sayfa 266

BORDETELLA PERTUSSIS**Etken:**

- Epidemilerle seyreden boğmaca hastalığının en sık etkeni *Bordetella pertussis*'tir. Daha nadir bir etken olan *Bordetella paraptussis* ise sporadik olgulardan sorumludur.
- Zorunlu aerop, hareketsiz, gram negatif bir kokobasildir.
- Bordet-Gengou besiyerinde civa tanesi şeklinde ürer.
- Tek konağı insandır.
- Hastalık patogenezi bakterinin yapışma elemanları ve ekzotoksinleri belirler.

Patogenez:

- **Filamentöz (ipsi) hemaglutinin:** Bakteri solunum sekresyonları ile bulaştıktan sonra siliyer solunum epitel hücrelerine ipsi hemaglutinin aracılığıyla yapışır.
- **Endotoksinleri (lipit-A ve lipit-X):** Bakteri sistemik dolaşıma geçmeksizin lokal olarak ekzotoksinlerini saldığı için doğal enfeksiyonda endotoksinlerinin etkisi görülmez. Endotoksinleri, bakteri içeren aşılarda nedeniyle gelişen ateşin ana nedenidir.
- **Ekzotoksinleri:**
 - Pertussis toksini (pertussijen)
 - Trakeal sitotoksin: Siliyer hareketleri durdurur. Hastalığın uzun sürmesinin nedenidir.
 - Adenilat siklaz toksini: Nötrofil ve makrofajların kemotaksisini, oksidatif mekanizmalarını ve NK öldürücülüğünü bozar.
 - Dermonekrotik (letal) toksin: Güçlü bir vazokonstriktördür. Trakeal nekroz yapar.