



STREPTOKOKLAR
Prof.Dr. İştar DOLAPÇI
A.Ü.T.F.
2016–2017 D2M1 / SUNUM

Öğrenim Amaç ve Hedefleri:

- Streptokokların genel mikrobiyolojik özelliklerini bilme
- Streptokokların sınıflandırmalarını yapabilmek
- Streptokokların virülans faktörleri ve patogenezi öğrenme
- Streptokokların laboratuvar tanısını ve ayırıcı laboratuvar tanısını bilme
- Streptokok hastalıklarının klinik önemlerini bilme ve klinik seyirleri hakkında fikir sahibi olma
- Streptokok hastalıklarının tedavilerini öğrenme

Ders İçeriği:

1. Streptokokların genel mikrobiyolojik özellikleri ve sınıflandırılmaları
2. Grup A streptokokların özellikleri, virülans faktörleri, yaptıkları hastalıklar, tedavi ve korunma yolları
3. Grup B streptokoklar
4. Grup C ve G streptokoklar
5. Viridans Streptokoklar
6. Pnömonokoklar
7. Grup D streptokoklar ve Enterokoklar

Büyük ve heterojen bir gruptur. Doğada yaygın olarak bulunurlar. Bazıları insan normal flora üyesi, bazıları ciddi hastalıklara yol açar. Gram pozitif, kok şeklinde bakterilerdir. Ürerken çiftler halinde durmaları ya da zincir oluşturmaları karakteristiktir. Zincir yapan koklar birbirlerine hücre çeperine ait köprülerle bağlı kaldıklarından, sıvı besiyerinde ürettiklerinde çalkalama ile birbirlerinden kopmazlar! Tıbbi önemi olan streptokoklar; sporsuzdur, hareketsizdir, bazıları polisakarit ya da hyaluronik asit yapıda kapsül taşır. Zengin besiyerinde iyi ürerler. Çoğu katı besiyerlerinde 1-2 mm çapında disk benzeri koloniler oluşturur. Enerjilerini son ürün olarak laktik asit oluşturmak yoluyla glukozdan sağlarlar. Fakültatif anaeropturlar; aerobik ve anaerobik koşullar altında üreyebilirler. Peptostreptokoklar zorunlu anaeroptur. İdeal üreme ısıları **37°C**'dir. Grup D (enterokoklar) 15-45°C'ler arasında ürerler.

Sınıflandırılmalarında;

- Hücre duvarının serolojik özgülüğü ya da kapsüler antijenlerinin varlığı,
- Koloni morfolojisi ve kanlı agar besiyerinde hemoliz oluşturma özellikleri,
- Biyokimyasal reaksiyonları ve fiziksel / kimyasal ajanlara duyarlılıkları temel alınır.

Hücre duvar yapısına göre yapılan sınıflandırma (Lancefield sınıflandırması):

- Hücre duvar polisakariti esas alınır.
- Buna *grup spesifik antijen* adı verilir.
- Bu grup spesifik hücre duvar antijeninin farklılığına göre yapılan serolojik sınıflandırmadır.

- Viridans streptokoklar dışında bütün streptokokların grup spesifik hücre duvar antijenleri vardır; bu nedenle viridans streptokoklar Lancefield sınıflandırmasında yer almazlar.
- Lancefield grupları A-W arasında sıralanır.
- Spesifik antiserumlarla yapılan (ve grup spesifik antijeni tespit etmeyi amaçlayan) presipitasyon deneyleriyle birbirlerinden ayrılırlar.
- İnsanlar için önemli olan streptokokların bulunduğu Lancefield grupları; A, B, C, D, F ve G'dir.

Kapsüler polisakkarit yapısına göre yapılan sınıflandırma:

- Kapsül yapısının içerdiği polisakkaritin farklılığına göre olan sınıflandırmadır. Kapsül taşıyan streptokokların sınıflandırılmasında kullanılır.
- Bu yolla *Streptococcus pneumoniae* 90'dan fazla tipe ayrılır.
- B grubu streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*) da kapsüler polisakkaritleri ile tiplendirilebilir.

Hemoliz oluşturma özelliğine göre sınıflandırma:

- Streptokokların pek çoğu in vitro olarak eritrositleri çeşitli derecelerde hemoliz ederler.
- Kandaki eritrositlerin tamamıyla parçalanması; **beta** hemoliz,
- Tam olmayan parçalanma sonucu yeşil pigment oluşumu; **alfa** hemoliz,
- Hemolizin hiç oluşmaması; **gama** hemoliz olarak adlandırılır.

Biyokimyasal reaksiyonlar ile sınıflandırma:

- Şeker fermentasyon reaksiyonları,
- Enzimlerin varlığının araştırılması,
- Çeşitli kimyasal ajanlara direnç ya da duyarlılıklarının saptanması esas alınır.
- Biyokimyasal reaksiyonların incelenmesi, sıklıkla besiyerinde üreyen; koloni morfolojisi ve hemoliz özelliği saptanmış olan streptokoklara yapılır.
- Genellikle de grup spesifik antijenlerin saptanması için kullanılan antikor preparatları ile reaksiyon vermeyen streptokoklar için uygulanırlar.

Örn: Viridans streptokoklar alfa ya da non-hemolitik olabilirler ve Lancefield sınıflandırması için kullanılan antikorlarla reaksiyon vermezler!

Sınıflamadaki zorluk;

Pratik olarak streptokokları iki ana grupta düşünerek aşılabilir:

- Beta hemolitik streptokoklar;
 - Lancefield gruplaması ile sınıflandırılabilirler
- Alfa ve gama hemolitik streptokoklar;
 - Biyokimyasal testler ile sınıflandırılabilirler
 - Bu grup "**viridans streptokoklar**" adı altında toplanabilir.

(Pratik olarak kanlı agardaki hemoliz özellikleri ve biyokimyasal reaksiyonları, ilk tiplendirimde ve hangi Lancefield grup antijeni ile reaksiyon vereceğini tahmin etmede ve sonraki testleri yönlendirmede hala değerini korumaktadır.)

Biyokimyasal sınıflandırım	Serolojik sınıflandırım	Hemoliz paternleri
<i>S. pyogenes</i>	A	β
<i>S. agalactiae</i>	B	β; Bazen non-hemolitik
<i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. equi</i> , <i>S. zooepidemicus</i>	C	β
<i>S. bovis</i>	D	α; non-hemolitik; bazen β
<i>S. anginosus</i> grup	A, C, F, G, sınıflandırılmayanlar	β; bazen α ya da non-hemolitik
<i>S. canis</i>	G	β
Viridans grup	Sınıflandırılmayanlar	α ya da non-hemolitik
<i>S. pneumoniae</i>	Sınıflandırılmayanlar	α

DİKKAT: Grup C ve G grupları da beta hemolitik!

Streptococcus pyogenes

Grup A antijeni taşırlar. A grubu antijen taşıyan streptokokların çoğu *S.pyogenes*'tir!

S.pyogenes; lokal tutulum, sistemik invazyon ve poststreptokoksik immünolojik hastalıklarla ilişkili esas insan patojeni olan türdür.

Kan ya da doku sıvıları ile zenginleştirilmiş besiyerlerinde iyi ürer. Katı besiyerinde S koloni yaparlar. Kapsüllü olanlarda M koloni izlenir. Üreme ve hemoliz yapma özellikleri **%10 CO₂'li** ortamda inkübasyon ile desteklenmelidir. Kolonilerinin çevresinde tipik olarak geniş bir beta hemoliz zonu vardır. PYR pozitif, Basitrasin duyarlıdırlar.

Morfoloji ve identifikasyon:

Zincirler halinde bulunurlar; zincirin uzunluğu içinde bulunduğu ortamın besleyici özelliğine göre değişir. Grup A'daki suşların **ÇOĞU** hyaluronik asit yapısında bir kapsül taşırlar; kapsül çoğunlukla genç kültürlerde izlenir. Diğer streptokokların (*S.pneumoniae*, *S.agalactiae*) kapsülleri farklı (polisakkarit) yapıdadır. Kapsül yapısı fagositozu önler, önemli bir virülans faktörüdür. Kapsüllü suşlar çoğunlukla ciddi sistemik enfeksiyonlardan sorumludur.

Hücre duvarı;

- Proteinler (M, T, R antijenleri),
- Karbonhidratlar (grup spesifik),
- Peptidoglikan içerir.

Kapsülden dışarı uzanan pilileri vardır.

- Pililer M proteini içerir.
- Lipoteikoik asit ile kaplıdırlar.
 - Epitel hücrelerine tutunmada görev alır.

Lipoteikoik asit, M proteini ve F proteini, konak hücrelere adanstan sorumlu en önemli faktörlerdir.

M proteini

Grup A için major virülans faktörüdür. Süperantijendir. Ancak C ve G grubu streptokoklarda da bulunduğu unutulmamalıdır. Pili yapısında bulunduğundan epitel hücrelere tutunmada da rol oynar. Sitoplazmik membrana çapa gibi tutunmuştur (karboksi ucuyla), hücre duvarı boyunca uzanır ve hücre yüzeyinden dışarı çıkıntı yapar. Hücre yüzeyinden dışarı uzanan bölümü (amino ucu) antijenik farklılığı sağlayan bölümdür. 150'den fazla değişik M proteini vardır. M proteini içermeyen grup A streptokoklar virülan değildir. PMNL'lerin fagositozuna direnç gösterilmesini sağlar; ancak M spesifik antikorların varlığında fagositoz gerçekleşebilir! Bağışıklık da M tipine spesifiktir; farklı M tipi içeren *S.pyogenes* ile oluşacak enfeksiyonlardan korumaz. Ayrıca Romatizmal ateş patogeneğinde önemlidir! İnsan kalp kasına karşı antikor oluşumunu indüklediği gösterilmiştir. Bununla birlikte Çapraz reaksiyon veren antijenlerin özellikleri belirlenememiştir. M proteinleri sınıf I ve II olarak ayrılmaktadır. Her iki sınıfı da içeren suşlar süpüratif enfeksiyonlar ve glomerülonefrite yol açarken, sadece sınıf I M proteinlerini taşıyan bakteriler romatizmal ateş oluşturmaktadır.

Patogenez

- ✓ Hyaluronik asit yapısındaki kapsül
 - ✓ Fagositozu önler
- ✓ M proteini
 - ✓ Fagositozu önler;
 - ✓ Komplemanın C3b komponentinin bağlanmasını önleyerek
 - ✓ C3b: fagositoz için önemli bir mediatör
 - ✓ C3b'nin yüzeye tutunmasını engellenince alternatif arayol için gerekli olan opsonofagositoz yolu etkisiz hale gelir; klasik arayol için ise spesifik antikorun gerektiği komplemana bağlı fagosit tanınması olmalıdır
- ✓ C5a peptidaz
 - ✓ Bütün suşların yüzeyinde bulunur
 - ✓ C5a'yı inaktive eder
 - ✓ C5a: Nötrofiller ve mononükleer fagositler için kemoatraktan; dolayısıyla bakterinin erken dönemde enfekte dokudan temizlenmesi önlenir

Toksin & Enzimleri

Grup A streptokoklarda 20'den fazla hücre dışı ürün vardır:

Streptokokkal pirojenik ekzotoksin (Spe) (Eritrojenik toksin / Dick toksini)

- Lizojenik faj taşıyan *Streptococcus pyogenes* ve bazı grup C ve G streptokoklar tarafından salınırlar.
- Antijenik olarak birbirlerinden farklı, A, B, C ve F şeklinde adlandırılan 4 tipi vardır.
- Süperantijen olarak rol oynarlar; Makrofajlar ve T helper hücrelerle etkileşime girerek proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salınımına yol açarlar. Ateş, döküntü, T hücre proliferasyonu, B lenfosit baskılanması, endotoksinlere duyarlılık artışı gibi sitokinlerin aşırı salgılanmasına bağlı etkiler yapar.
- SpeB doğrudan doku üzerine enzimatik etki gösterir.

- Nekrotizan fasiit,
- Kızıl hastalığı ve
- Streptokokal toksik şok sendromu oluşumunda rol oynarlar.

Hemolizinler

A grubu beta hemolitik streptokoklar iki adet hemolizin yaparlar:

- Streptolizin S
- Streptolizin O

Eritrositleri, lökositleri & trombositleri parçalarlar.

Streptolizin O

Protein yapıdadır. Oksijen varlığında hızla inaktive olur. Kanlı agar besiyerinin içinde (yüzeyin altında / derinlerde) görülen hemolizden sorumludur. Antijeniktir; anti-streptolizin O (ASO) oluşumuna yol açar. ASO: 160-200 ünitenin üzerinde ise yeni geçirilmiş bir streptokok enfeksiyonunu düşündürür. Deri lipidlerinde yer alan kolestreol tarafından geri dönüşümsüz olarak inhibe edilir. Bu nedenle deri enfeksiyonu geçiren hastalarda ASO görülmez.

Streptolizin S

Oksijene dayanıklıdır. Kanlı agar besiyeri yüzeyinde, kolonilerin çevresindeki hemolizden sorumludur. Antijenik değildir! Streptolizin S taşımayan suşların hemolizinin görülebilmesi için, plaklar anaerobik ortamda inkübe edilmelidir!

Streptokinaz (Fibrinolizin)

İnsan plazmasındaki plazminojeni plazmine çevirir; plazmin, fibrin ve diğer proteinleri sindiren aktif bir proteolitik enzimdir. Pıhtı ve fibrin artıklarını parçalayarak, enfekte dokular içinde hızla yayılmayı kolaylaştırır. Pulmoner emboli, koroner arter trombozu ve venöz tromboz tedavisinde IV olarak kullanılır. Anti-streptokinaz antikoru enfeksiyonu saptamada yararlı belirteçlerdir!

Streptodornaz (Nükleaz / DNase)

Sitolitik değildir ancak pü içerisindeki serbest DNA'yı depolimerize eder. Pürülan eksüdalarının viskozitesi de içerdikleri deoksiribonükleoproteine bağlıdır, sonuçta eksuda akışkanlığını sağlamış olur. Streptokinaz ile birlikte özellikle seröz boşluk iltihaplarında oluşan yapışıklıkların ayrılmasında “enzimatik debritman” için kullanılır. Eksudayı sıvılaştırıp, pü ve nekrotik dokuları parçalayarak, antimikrobiyal ilaçların dokuya daha iyi ulaşmasını sağlar. Antijenik yapıdadır. Özellikle derinin streptokokal enfeksiyonlarından sonra anti-DNase antikoru (normal sınır: 100 ünite) görülür. ASO antikoru geliştiremeyen kutanöz streptokokal enfeksiyonu olan hastalarda anti-DNase testi önemli bir belirteçtir.

Hyaluronidaz (Yayıma faktörü / Duran Reynolds Faktörü)

Bağ dokudaki hyaluronik asidi parçalar; mikroorganizmanın yayılmasını sağlar. Antijenik özelliği vardır, serumda spesifik antikor oluşumunu indükler.

Streptococcus pyogenes'in patogeneğinde iki farklı yol izlediğini görüyoruz: Birincisi salgıladığı enzimlerle etrafında oluşan immün sistem savunmalarını parçalayarak doğrudan kendisinin

invazyonu yani dokuların içine girmesi, ikincisi ise salgıladığı toksinlerin sistemik etkileri yoluyla hastalık oluşturması.

Patogenez & Klinik Bulgular

Esas klinik görünüm bakterinin vücuda giriş yerine bağlı olarak değişir. Yayılmak için lenf yollarını kullanır; buradan kan dolaşımına atlarlar.

A grubu beta hemolitik streptokoklarda klinik

- **İnvazyona bağlı hastalıklar**
 - Erizipel(yılancık)
 - Selülit
 - Nekrotizan fasiit
 - Bakteriyemi / Sepsis
- **Lokal enfeksiyonlar**
 - Streptokokkal boğaz ağrısı (farenjit)
 - Streptokokkal pyoderma (impetigo)
- **İnvaziv enfeksiyonlar (Süperantijenlerin yol açtığı)**
 - Streptokokkal toksik şok sendromu
 - Kızıl (Scarlet fever)
- **Poststreptokokal Hastalıklar**
 - Romatizmal ateş
 - Glomerülonefrit

Ya da diğer bir şekilde:

Süpüratif hastalıklar

- Streptokokkal boğaz ağrısı (farenjit)
- Kızıl (Scarlet fever)
- Streptokokkal pyoderma (impetigo)
- Erizipel(yılancık)
- Selülit
- Nekrotizan fasiit
- Streptokokkal toksik şok sendromu
- Puerperal sepsis
- Lenfanjit
- Pnömoni

Bakteriyemi

Süpüratif olmayan hastalıklar

- Romatizmal ateş
- Akut glomerülonefrit

Streptokokkal boğaz ağrısı / Farenjit

Beta hemolitik streptokoklara bağlı olarak izlenen en yaygın tablodur. İnkubasyon ~ 2-4 gündür. Bulaş damlacık enfeksiyonu yoluyla, öksürme, hapşırma hatta konuşma sırasında kişiden kişiye yakın temas ile olur. Ani başlangıçlı boğaz ağrısı, ateş, halsizlik, baş ağrısı izlenir. Tonsiller, küçük dil, yumuşak

damak kırmızı, şiş ve sarı-beyaz eksuda ile kaplıdır. Servikal LAP belirgindir. Klinik belirti ve bulgulara rağmen viral farenjitlerden ayırımı zordur. Kesin tanı laboratuvar testleri ile konur. Enfeksiyon genellikle kendi kendini sınırlar. Ateş 3-5. gün, diğer bulgular bir hafta içinde geriler. Bazen peritonsiller/retrofarengeal apse, otitis media, süperatif servikal lenfadenit ve akut sinüzite dönüşebilir. Nadiren menenjit, pnömoni, bakteriyemiye yol açabilir.

Kızıl (Scarlet fever)

Streptokokkal farenjit etkeni olan eden suş pirojenik ekzotoksin üreten bir bakteriyofaj ile lizojeniye uğrarsa; kızıl gelişiminden sorumlu pirojenik toksin üretmeye başlar. SONUÇ: Streptokokkal farenjit komplikasyonu olarak gelişir. Deri ya da yumuşak doku enfeksiyonlarından sonra da izlenebilir. Farenjit klinik semptomlarının gelişiminden 1-2 gün sonra göğsün üstünde başlayıp, ekstremitelere yayılan diffüz eritematöz döküntü ortaya çıkar. Döküntü basmakla solar ve en iyi karın bölgesi ve derinin kıvrım yapan yerlerinde izlenir; bu bölgelerde izlenen koyu kırmızı çizgiler **Pastia çizgileri** adını alır. Ağız etrafı ve çenede döküntü yoktur, bu bulgu “perioral solukluk” olarak ifade edilir. Ayak tabanı ve avuç içleri de soluktur. Döküntü 5-7. gün solar ve bu bölgelerdeki deri soyulur. Dil; önce “beyaz çilek dili”; sonra “kırmızı çilek dili” görünümünü alır. Aynı klinik tablo A grubundan başka nadiren C ve G grubu streptokoklar ve bazen eritrojenik toksin yapan stafilokoklar tarafından da oluşturulur.

Streptokokkal pyoderma (Impetigo)

Derinin yüzeysel tabakalarının enfeksiyonudur. Dışlarına seröz sıvı sızan yüzeysel veziküller oluşur, pü ile birliktedir; çok bulaşıcıdır. Bulaş, enfekte kişiden yakın temas ya da ortak kullanılan eşyalar (havlu gibi) ile olur. *S.pyogenes*'in cilde girişi, özellikle yüz, kollar ve bacaklarda kaşınma, böcek ısırıkları ya da ufak çatlaklardan gerçekleşir. Bölgesel LAP görülebilir ancak sistemik enfeksiyon bulguları (ateş, sepsis, vb.) nadirdir. Kaşınma ile sekonder yayılım tipiktir. Özellikle sıcak ve nemli iklimlerde, kişisel hijyenin iyi olmadığı genç çocuklarda görülür.

Deri enfeksiyonlarına neden olan streptokok suşları farenjit etkeni olanlardan farklı olmakla birlikte (farklı M tipi); pyoderma serotipleri farinkste kolonize olabilir ve taşıyıcı olarak kalabilirler. **Akut glomerülonefrite** yol açabilmesi nedeniyle önem taşırlar ancak romatizmal ateşle ilişkileri yoktur.

Erizipel (yılancık)

Derinin akut enfeksiyonudur. Lokalize ağrı, enflamasyon, LAP ve sistemik bulgular (ateş, lökositoz) görülür. Tutulan deri bölgesi kabarıktır ve sağlam bölgeden kolayca ayırt edilir. Eskiden yüzde daha sık olarak görülmekteyken, günümüzde bacaklarda daha yaygın olarak izlenmektedir. Çoğunlukla solunum yolu ya da deri enfeksiyonlarını takiben izlenir.

Selülit

Erizipelin aksine hem deri hem de derin subkutanöz dokuları tutan, akut, hızla yayılan enfeksiyon tablosudur. Erizipelden iki klinik bulgu ile ayrılır:

1. Selülitte lezyon kabarık değildir
2. Selülitte sağlam deri / lezyon sınırı kesin değildir

Travma, yanık, yara, cerrahi kesi sonrası izlenir. Kesin tanı için laboratuvar desteği şarttır; grup A streptokoklar dışında pek çok farklı mikroorganizma etken olabilir.

Nekrotizan fasiit (streptokokkal gangren)

Spe salgılayan suşlar ile ortaya çıkar. Enfeksiyon sellülit olarak başlar, sonrasında subkutanöz doku ve fasiyalara geçer. Kas ve yağ dokuda geniş çaplı yıkım vardır, sistemik semptomlar gelişir. Toksikite, çoklu organ yetmezliği; ölüme kadar götürebilir. Acil tıbbi müdahale gerektirir. Antibiyotik tedavisi yeterli değildir, etkilenen dokulara cerrahi debritleme yapılmalıdır.

Streptokokkal toksik şok sendromu

Travma sonrası oluşan yumuşak doku enfeksiyonu ve takip eden bakteriyemi sonucu izlenir. Hastaların %30'unda ölümcüldür. Şok, bakteriyemi, solunum yetmezliği ve çoklu organ yetmezliği ile karakterizedir.

- DİKKAT: Stafilokok TSS'unda bakteriyemi YOK!

Genellikle deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarından sonra izlenir. M tip 1 veya 3 taşıyan ve hyaluronik asit kapsülü bulunduran mukoid suşlar etkindir. Tablodan eritrojenik toksin (Spe) sorumludur.

Bakteriyemi / Sepsis

S.pyogenes kan kültüründe en sık görülen mikroorganizmalardan biridir. Farenjit, pyoderma ve erizipel gibi lokalize enfeksiyonlarda bakteriyemi nadiren izlenir. Nekrotizan fasiit ya da TSS'unda ise hastalar çoğunlukla bakteriyemiktir. Enfeksiyon travmatik / cerrahi yaralardan da yayılabilir. Mortalite yaklaşık %40'dır.

Süpüratif olmayan streptokokkal hastalıklar

Poststreptokokkal Hastalıklar (**Romatizmal ateş ve Glomerülonefrit**):

- Akut *S.pyogenes* enfeksiyonundan 1-4 hafta sonra izlenebilirler.
- Aradaki latent dönem bu enfeksiyonların doğrudan mikroorganizmaya değil; aşırı duyarlılık reaksiyonuna bağlı olduğunu düşündürür.

Romatizmal ateş (Akut eklem romatizması)

Streptokokkal farenjitin süpüratif olmayan komplikasyonudur. Kalp, eklemler, kan damarları ve subkutanöz dokuları tutan enflamatuvar değişikliklerle karakterizedir. Kalp kası ve kapakçıklarında hasara yol açtığı için en önemli poststreptokoksal sekeldir.

MEKANİZMA:

Grup A streptokokların hücre zarı antijenleri ile insan kalp dokusu (ve eklem sinoviya) antijenleri arasındaki çapraz reaksiyona bağlıdır. Streptokokların antikor oluşumunu uyaran antijenlerinin büyük ihtimalle M proteini olduğu ancak, grup A karbonhidratının da katkısının bulunduğu düşünülmektedir. M proteini ile kalp kas membranları, kardiyak miyozin, sinovya ve eklem kartilajı arasında benzerlik bulunmaktadır. Sonuç olarak bir otoimmün reaksiyondur. M tip 1, 3, 5, 6 ve 18 taşıyan *S.pyogenes* suşları sorumludur. Ancak M tipini saptamanın risk belirlemede pratik değeri yoktur. Genel yaklaşım herhangi bir GAS enfeksiyonunun romatizmal ateşe yol açabileceği şeklindedir. Tip II otoimmün aşırı duyarlılık reaksiyonu örneğidir (moleküler benzerlik/taklitçilik). Romatizmal ateş, streptokokkal farenjit ile ilişkiliyken; kutanöz streptokokkal enfeksiyonlarla ilgisi yoktur. Romatizmal ateş; başlangıcından 1-4 hafta önce geçirilen streptokok enfeksiyonuna bağlanır (streptokok enfeksiyonu hafif seyirli ya da saptanamamış olsa da). Genellikle ağır seyirli streptokokkal boğaz ağrısı geçirenlerde romatizmal ateş gelişme riskinin daha fazla olduğu kabul edilir. Genetik faktörlerin de

önemli olduğu görüşü bulunmaktadır, çünkü GAS ile enfekte olan bireylerin sadece az bir yüzdesinde romatizmal ateş gelişmektedir.

- **DİKKAT:** İlk romatizmal ateş atağı hafif kardiyak hasarla sonuçlanırken, tekrarlayan ataklar hasarı artırır ve romatizmal kalp hastalığına yol açar.
- **Tekrarlayan streptokok enfeksiyonları romatizmal ateşe yatkınlığı artırır !** (nefrit için bu durum söz konusu değildir)
- Bu nedenle hastaları **romatizmal ateşten korumak için** profilaktik penisilin uygulaması ile kontrol altına almak gerekir.

TANI:

Romatizmal ateşi saptayacak spesifik bir tanı testi yoktur:

- Klinik tanı (Jones kriterleri)
- Pozitif boğaz kültürü ya da nükleik asit temelli testler ile boğazda grup A beta hemolitik streptokok varlığı
- Boğaz kültüründe grup A antijeninin saptanması
- ASO, anti-DNAse, anti-hyaluronidaz antikorlarında artış ile..

Akut glomerülonefrit

Böbrek glomerüllerinin; ödem, hipertansiyon, hematüri ve proteinüri'yle sonuçlanan akut enflamasyondur. Romatizmal ateşin tersine hem farengeal hem de pyodermal streptokokkal enfeksiyonlar ile ilişkilidir. Farenjitten 1-4; deri enfeksiyonlarından 3-6 hafta sonra, genellikle çocukluk çağında izlenir.

- Bazı suşlar özellikle nefritojeniktir:
 - Deri tutulumu yapanlar: M tip 2, 42, 49, 56, 57 ve 60
 - Boğaz enfeksiyonları ve glomerülonefrit ile ilişkili diğer M tipleri: 1, 4, 12 ve 25'tir.

MEKANİZMA

Glomerül bazal membranında antijen / antikor komplekslerinin toplanmasıyla başlar. Dolaşımdaki A grubu streptokokların hücre membranları ve ekstraktları ile bunlara karşı oluşan antikorların oluşturduğu immün kompleksler, glomerül bazal membranında çökerler. Bu tip III aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Tanısal laboratuvar testleri

Örnek:

Enfeksiyonun yerine göre seçilir. Kültür için; boğaz sürüntüsü (posterior orofarenks [tonsiller!]), pü, kan alınabilir. Antikor aranması için serum örneği uygundur.

Mikroskopi:

Yumuşak doku enfeksiyonları ya da pyoderma da örnekten hazırlanan preparatlarda PMNL ile birlikte gram pozitif kok çiftleri ya da zincirlerinin görülmesi anlamlıdır, çünkü normal deri florasında streptokoklar gözlenmez. Boğaz sürüntüsünden preparat hazırlamanın tanıya katkısı sınırlıdır; çünkü bu bölgede daima viridans streptokoklar bulunur, direkt ya da boyalı preparatta A grubundan ayrılamazlar (görünüm aynı!).

Antijen saptama testleri:

Boğaz sürüntüsü örneğinde grup A streptokok antijenini saptayan pek çok farklı firmaya ait ticari test kitleri mevcuttur, kutanöz ya da poststreptokoksik hastalıklar için kullanılmazlar. Bu testler örnekteki

antijeni **enzimatik ya da kimyasal yöntemlerle** ortaya çıkarırlar, EIA ya da aglütinasyon temeline dayanırlar. Örnek alındıktan birkaç dakika ya da birkaç saat sonra sonuç verirler. %60-90 duyarlılık, %98-99 özgüllüğe sahiptirler. Duyarlılık düşük olduğu için negatif olduğu durumlarda **MUTLAKA** kültürle desteklenmeleri gereklidir.

Kültür:

Kanlı agar besiyeri uygundur. Anaerob enfeksiyon şüphesi varsa, anaerobik besiyerlerine de ekim yapılmalıdır. %10 CO₂'li ortamda inkübasyon hemolizi daha iyi ortaya çıkarır. Oksijen streptolizin O'yu inaktive ettiği için %10 CO₂'li ortamda her iki streptolizin de çalışarak daha net hemoliz izlenir, hemolizin tipi de grubu saptamaya yardımcıdır.

Bazı alfa hemolitik streptokoklar ve enterokoklar yavaş üreyebilir; bunlardan şüpheleniliyorsa birkaç gün (2-3) geçmeden kültürler atılmamalıdır.

S.pyogenes için, grup A spesifik antijen varlığı ve PYR testi yardımcıdır. Basitrasin diski etrafında inhibisyon zonu varlığı ön tanı sağlar.

Serolojik testler:

Pek çok grup A streptokok antijenine karşı oluşan antikorlar saptanabilmektedir

Antikor	Hastalık
ASO	Solunum sistemi hastalıklarında (Romatizmal ateş ve akut glomerülonefritte)
Anti-DNAse *	Deri enfeksiyonlarında
Anti-hiyalüronidaz	

*Streptokokkal pyoderma ya da farenjitli hastalarda görülebilir

Diğer enzim ve toksinlere karşı oluşan antikorların klinik tanıdaki önemleri azdır. M proteinine karşı oluşan antikorlar bağışıklığın devamında önemli olmakla birlikte hastalığın klinik seyrinin geç dönemlerinde ortaya çıkmaları nedeniyle tanıda değerleri yoktur.

Bağışıklık

Streptokokal antijenlere karşı direnç tipe spesifiktir (tip spesifik bağışıklık). Başka bir M tipi ile yeniden enfekte olunabilir. M proteinini fagositozdan kaçmaya yarar, streptokoklar ancak tip spesifik M protein antikorları varlığında lökositlerce öldürülür (opsonizasyona bağlı olarak). ASO, enfeksiyonu takiben gelişir; streptolizin O'nun yaptığı hemolizi önler ancak; bağışıklığı göstermez!

Tedavi

S.pyogenes; penisiline yüksek oranda duyarlıdır. Streptokokkal farenjitte; oral penisilin V ya da amoksisilin kullanılabilir. Penisilin allerjisi olanlar için; oral sefalosporin ya da makrolidler verilebilir. Ciddi sistemik enfeksiyonlarda; intravenöz penisilin ve protein sentez inhibisyonu yapan bir antibiyotik kombinasyonu (örn: klindamisin) uygun olur.

Direnc:

- Tetrasiklinler,
- Sülfonamidler,
- Eritromisin,
- Yeni makrolidlere (azitromisin, klaritromisin vb.) artan oranda görülmekte...
- Ciddi yumuşak doku enfeksiyonlarında cerrahi debridman gerekir!
- **Alfa hemolitik streptokoklar ve enterokokların duyarlılıkları değişkendir.**

Tedavi /Poststreptokokkal enfeksiyonlar

Akut glomerülofrit ve romatizmal ateş antimikrobiyal ilaçlarla önlenemez. Ancak tekrarlayan enfeksiyonların önlenmesi romatizmal ateş riskini azaltır.

Özellikle farenjitli olgularda tedavide hızlı davranılmalıdır. Çünkü klinik bulguların başlangıcından sonraki 10 gün içerisinde antibiyotik tedavisine başlanıldığı takdirde; mikroorganizma vücuttan erken eradike olur; antijenik uyarım ve dolayısıyla **romatizmal ateş riski azalır**

Epidemiyoloji, korunma ve kontrol

Kişilerin asemptomatik de olsalar, kültür ya da başka bir yöntemle nazofarengeal ya da perineal *S.pyogenes* taşıyıcısı olduklarının saptanması önem taşır, çünkü bakteriyi klinik ya da subklinik enfeksiyonu olan bireyler gibi nazal ve nazofarengeal taşıyıcılar da yayar.

S.pyogenes, damlacıklar ile solunum yolundan, deri teması ile ve nazal salgılar ile temasla bulaşabilir.

Özellikle hastane yoğun bakım ünitelerindeki taşıyıcıların saptanması gereklidir. Doğumhaneler ve ameliyathaneler, yeni doğan bakım üniteleri özel önem taşır. Daimi taşıyıcılardan beta hemolitik streptokokların eradikasyonu zordur. Bazı durumlarda taşıyıcıların görev yerlerinin değiştirilmesi gerekebilir.

Romatizmal ateş ya da bilinen romatizmal kalp hastalığı hikayesi olanlar, diş çekimi gibi geçici bakteriyemiye yol açabilecek işlemler öncesinde profilaktik antimikrobiyal tedavi almalıdırlar.

Streptococcus agalactiae* (B GRUBU)*SINIFLANDIRMA:**

Grup B antijenine sahip tek türdür. Aynı zamanda 9 adet tip spesifik kapsüler polisakkarit antijeni vardır (Ia, Ib, II-VIII). İlk olarak puerperal sepsis etkeni olarak tanımlanmıştır. Yenidoğanda; sepsis, menenjit, pnömoni; yetişkinlerde; çeşitli ciddi enfeksiyonların etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Tipik olarak koloni çevresinin 1-2 mm dışında izlenen dar bir **beta hemoliz** zonu yaparlar. Suşlarının %1-2'si nonhemolitik olabilir, ancak bu suşların prevalansı gözardı edilmektedir, çünkü kanlı agar üzerinde nonhemolitik olarak izlenen suşlarda genellikle B grubu antijeni bakılmamaktadır. Grup B streptokoklar CAMP faktörü adı verilen çözünebilir bir hücre dışı protein üretirler. Bu protein *S.aureus*'un betalizini ile sinerjistik çalışır ve eritrositlerin lizisinde artışa yol açar. **Pozitif CAMP testi sayesinde grup B streptokoklar diğer beta hemolitik streptokoklardan ayrılabilirler.**

Mikrobiyolojik ayırıcı tanı

Grup A ve grup B streptokokların ayrılmasında CAMP testi dışında; PYR testi ve basitrasine duyarlılık / dirençlilik araştırılır.

Mikroorganizma	PYR	Basitrasin
A grubu	Pozitif	Duyarlı
B grubu	Negatif	Dirençli

Basitrasin diski A grubu beta hemolitik streptokokların (*S.pyogenes*) tanısında kullanılır, bu grup duyarlıdır, zon çapı önemli değildir. A grubu yanında C ve G grubunda yer alan streptokoklar da basitrasine duyarlı olabildikleri için A grubunun kesin identifikasyonunda PYR pozitifliği de kontrol edilir.

Grup B / Patogenez

En önemli virülans faktörü polisakkarit kapsülüdür (fagositozdan korunmasını sağlar). Özellikle prematüre yeni doğanlar grup B streptokok enfeksiyonu riski taşırlar. **Grup B streptokokların öldürülmesinde fonksiyonel klasik ve alternatif kompleman arayolları önemli yer tutar. Fizyolojik olarak düşük kompleman düzeyine sahip prematüre yenidoğanlarda mikroorganizma kolaylıkla kolonize olur.**

En belirgin virülans faktörü kapsülüdür. Kapsül C3b'nin yüzeye tutunmasını engeller. Böylece alternatif arayol için gerekli olan opsonofagositoz yolu etkisiz hale gelir. Klasik arayol için spesifik antikorun gerektiği komplemana bağlı fagosit tanınması olmalıdır. Yeni doğanlarda bu antikor ancak anneden pasif olarak geçtiyse bulunabilir!

Grup B streptokokların aynı zamanda C5a peptidazları ve por oluşturan sitolizini de invaziv enfeksiyon oluşumuna katkıda bulunur.

Grup B streptokoklar kadınların %5-25'inde alt gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemde kolonize olarak bulunmaktadır ve böyle kadınlardan doğan bebeklerin %60'ı annelerinden gelen *S.agalactiae*'ye maruz kalmaktadırlar. Bebeklerde kolonizasyon; in utero, doğumda ya da hayatın ilk bir ayında olabilir. Bebeklerde erken başlangıçlı enfeksiyon yapabilir; ilk bir hafta içinde sepsis, pnömoni, menenjit gelişir. Geç başlangıçlı enfeksiyon 1 hafta-3 ay içinde ortaya çıkar. Bu bebekleri kolonizasyon ve enfeksiyondan korumada; doğumdan önce annelere intravenöz ampisilin uygulaması etkilidir.

Grup B streptokok enfeksiyonları yetişkinlerde nadirdir ve iki ayrı grupta incelenebilir:

Gebe kadınlarda; postpartum endometrit, yara enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları;

Erkekler ve gebe olmayan kadınlarda (daha ziyade yaşlılar ve altta yatan immün sistemi zayıflatan kronik bir hastalığı olanları seçer); bakteriyemi, pnömoni, kemik ve eklem enfeksiyonları ile deri ve yumuşak doku enfeksiyonları geliştirir.

Grup B / Laboratuvar tanı

- Örnek: Kan, BOS ya da uygun diğer örnekler...
- Kültür
- Serolojik tanımlama
- Ayırıcı tanıda kullanılan diğer testler

Grup B / Bağışıklık

Spesifik antikor oluşumuna bağlıdır. 9 farklı tipi vardır, olguların çoğu tip III ile oluşmaktadır. Tip spesifik antikorlar varlığında, C3b aracılığıyla gerçekleşen klasik yol ile, grup B streptokoklar etkisiz hale getirilebilmektedir.

Grup B / Tedavi

Penisilin seçilecek ilaçtır. Beta-laktam ajanlara direnç bugün için bildirilmemiştir. Yeni doğan enfeksiyonlarında, diğer bakteriyel ajanlarla birlikteliğe karşı, penisilin ya da ampisilin ile birlikte aminoglikozid kombinasyonu ile tedaviye başlanır, GBS tanısı kesinleşince penisilin ile devam edilir.

Grup B / Korunma

Grup B streptokok enfeksiyonlarından korunmada amaç yenidoğanların GBS ile temasını önlemektir. Bu amaçla tüm gebe kadınların 3.trimesterde (35-37.haftalar) vajinal ya da rektal kültür alınarak GBS açısından taramaları önerilmektedir. Kültür sonucu pozitif bulunan gebelere doğum sırasında antimikrobiyal profilaksi uygulanmaktadır. Bu önlemler ile yenidoğanda görülen erken başlangıçlı GBS enfeksiyonu %70 oranında azaltılmaktadır.

Grup C ve G streptokoklar

Bazen nazofarinkste bulunarak;

- Farenjit
- Sinüzit
- Bakteriyemi
- Endokardit yapabilirler.
- Penisiline duyarlıdır.

Kanlı agar besiyerindeki görünüşleri grup A *S.pyogenes*'e benzer; **beta hemolitikler**. Grup A gibi basitrasin duyarlı olabilirler. (HATIRLA: PYR testinin önemi! PYR pozitif tek beta hemolitik streptokok grup A streptokoklardır!) Kesin ayırıcı tanıları gruba spesifik antiserumlarla yapılabilir.

Viridans Streptokoklar

Alfa ve non-hemolitik streptokoklardan oluşan heterojen bir gruptur. Lancefield grup spesifik karbonhidratı taşımadıkları için ve hemoliz özellikleri de değişken olduğundan biyokimyasal özellikleri ile sınıflandırılırlar. 30'dan fazla tür ve alttür içerir. Klinik olarak önemli olanlar 5 grupta toplanır:

Grup	Temsil eden türler	Hastalık
Anginosus	<i>S.anginosus</i> , <i>S.constellatus</i> , <i>S.intermedius</i>	Beyin, orofarinks ya da peritoneal kavite abseleri
Mitis	<i>S.mitis</i> , <i>S.pneumoniae</i> <i>S.oralis</i>	Subakut endokardit; nötropenik hastalarda sepsis; pnömoni, menenjit
Mutans	<i>S.mutans</i> , <i>S.sobrinus</i>	Dış çürükleri, bakteriyemi
Salivarius	<i>S.salivarius</i>	Bakteriyemi, endokardit
Bovis	<i>S.gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i> , subsp. <i>pastuerianus</i>	Bakteriyemi ilişkili gastrointestinal kanser (<i>subsp. gallolyticus</i>); menenjit (<i>subsp. pastuerianus</i>)
Gruplanamayan	<i>S.suis</i>	Menenjit; bakteriyemi; streptokokal toksik şok sendromu
*Tipik olarak alfa hemolitikler ancak non-hemolitik de olabilirler Anginosus grup beta hemolitik olabilir (sınıflandırmada karışıklığa yol açar☺)		

- Orofarinks
- Gastrointestinal sistem ya da
- Genitoüriner sistemde kolonize olabilirler
- Genel özellikleri diğer streptokoklara benzer

***Aile içindeki *S.pneumoniae*'nin ayırımına dikkat!

Üst solunum yolları normal florasının en önemli üyesidirler ve bu bölgenin mukozal sağlığında önemli rol oynarlar (normal flora!). Travma sonucu kan dolaşımına geçebilirler ve akut ya da subakut **endokardit** nedeni olabilirler. Bakteriyemi durumunda; viridans streptokoklar, pnömokoklar ya da enterokoklar normal ya da daha önce hasar görmüş kalp kapakçıkları üzerine yerleşerek; “**akut endokardit**” oluşturabilirler. Kapakçıkların hızla deformasyonu, günler / haftalar içinde ölümcül kalp yetmezliğine gidebilir. “**Subakut endokardit**”de klinik seyir daha yavaştır; konjenital deformiteler, romatizmal ya da aterosklerotik lezyonları olan hasarlı kalp kapakçıklarının tutulması sonucu izlenir. Kan dolaşımına geçen herhangi bir mikroorganizma trombotik plaklara oturabilse de; subakut endokardit çoğunlukla kaza eseri kan dolaşımına giren ağız ya da barsakların normal flora elemanları tarafından oluşturulur.

Not: Önceden hasar görmüş kalp kapakçığı riskli; akut romatizmal ateşi olduğu bilinen hastalara dış çekimi öncesi profilaktik penisilin uygulanır.

TEDAVİ

Geçmişte çoğu viridans streptokok penisiline yüksek oranda duyarlıydı. Günümüzde *S.pneumoniae*'yi da içeren Mitis grubu içerisinde penisiline orta ve yüksek dirençli suşlar yaygınlaşmıştır. Orta dirençli suşlarla gelişen enfeksiyonlar çoğunlukla **penisilin** ve bir **aminoglikozid** kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Bununla birlikte penisilin dirençli izolatlarla gelişen ciddi enfeksiyonlarda geniş spektrumlu bir **sefalosporin** ya da **vankomisin** gibi alternatif antibiyotikler kullanılmalıdır. Hepsinden önce; antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması gereklidir!!!

Peptostreptokoklar

Sadece anaerobik ya da mikroaerofilik ortamlarda üreyebilirler. Hemolizin üretmeleri değişkendir. Ağız, üst solunum yolları, barsaklar ve kadın genital sisteminin normal florasında yer alırlar. Genellikle diğer bakteri türlerinin de etken olduğu karma etkenli enfeksiyonlara karışırlar. Bu tür enfeksiyonlar, yaralarda, memede, postpartum endometritte, delici karın yaralanmalarını takiben, beyinde ya da akciğerlerin kronik süpürasyonları sonrasında izlenirler. Kötü kokulu pü ile karakterizedirler.

Streptococcus pneumoniae

Kapsüllü bir bakteridir. Diplokok ya da kısa zincirler şeklinde durma eğilimindedir. Birbirine bakan yüzleri düz, diğer uçları sivri; mum alevi şeklinde görülür. Pnömolizini ile kanlı agarda alfa hemoliz yapar. Optokine duyarlı olması, kolonilerinin safrada erimesi ve inülini fermente etmesi önemli biyokimyasal özellikleridir.

Grup antijeni yoktur; kapsül yapısı ile tiplendirilir. Kan içeren zengin besiyerinde, 37°C'de ikilenme zamanı 20-30 dakikadır. Kapsüllü suşların kolonileri büyük, yuvarlak, mukoid (M) ; kapsülsüz

suşların kolonileri küçük ve düz (S) görünümündedir. Bütün koloniler eskiyince otolize gider. Koloniler önce kubbe şekilliye daha sonra ortaları basılır. Bu görünüme göbekli koloni adı verilir. Bu durum peptidoglikanı parçalayan otolizin enzimleriyle açıklanır. Safra tuzları varlığında bu işlemin hızlanması pnömokokları diğer alfa hemolitik streptokoklardan ayıran safrada erime testi olarak bilinir. Bir diğer nedeni; metabolizması sırasında ortaya çıkan aşırı miktardaki H_2O_2 'in üremesini baskılamasıdır. Kanın içerdiği katalaz enzimi bakterinin üremesi sırasında bol miktarda ortaya çıkan H_2O_2 'i nötrleyerek, üremelerini kolaylaştırır. Bu nedenle kan içeren besiyerlerinde iyi ürer; at, insan, tavşan ya da koyun kanı kullanılabilir (Streptokokların katalaz negatif olduğunu hatırlayın).

Kapsülü virülans faktörüdür. İnvazyon boyunca virülansın esas belirleyicisi kapsül varlığıdır, çünkü; kapsül bakteriyi kompleman C3b'nin opsonizasyonundan koruyarak, fagositozu önler. Aynı zamanda spesifik antiserumlarla karşılaştırılarak tiplendirilmede kullanılır. Antijenik serotiplendirim esasına dayanarak pnömokokların en az 90 farklı kapsül tipi olduğu bulunmuştur. Kapsüller polisakkarit antijenleri aglütinasyon, presipitasyon, immünelektroforez yöntemleri ile gösterilebilir. Kapsüllerini kaybeden pnömokoklar tip özelliklerini de kaybetmiş olurlar.

Tipik gram pozitif koktur. Kapsüller polisakkarit yapısı peptidoglikan yapısına kovalan bağlarla bağlıdır. Pnömokokkal hücre duvarında teikoik asit iki yapı şeklinde bulunur:

1. Hücre yüzeyinde görünen form &
2. Plazma membran lipidlerine kovalan olarak bağlı olan form

Hücre yüzeyinde görünen teikoik asit:

Peptidoglikan tabakaya bağlıdır, kapsülün hemen altında uzanır. C polisakkariti adıyla bilinir; Lancefield sınıflandırılmasında kullanılan grup spesifik karbonhidratla ilişkisi yoktur. Kalsiyum varlığında, bir serum globulin fraksiyonu olan, C polisakkaritini (C-reaktif proteini adıyla bilinen [CRP]) presipite ettiği için bu isim verilmiştir.

CRP

C-reaktif protein (CRP) bir akut faz proteindir. CRP fagositik hücrelerle etkileşime girerek, klasik yoldan kompleman aktivasyonu yapar. CRP özgül antikor niteliğinde değildir. Sağlıklı insanlarda düşük seviyede bulunabilir, artışı akut enflamatuvar bir hastalığı ya da myokard enfarktüsü gibi doku hasarı ile seyreden bir durumu düşündürür.

Plazma membran lipidlerine bağlı olan teikoik asit:

Bakteri sitoplazmik membranı içinde yer alır. Memeli hücrelerindeki Forssman yüzey antijeni ile çapraz reaksiyon verdiği için F antijeni adı verilir.

PATOGENEZ

Pnömokokların hastalık oluşturma mekanizmaları mikroorganizmaya spesifik toksik faktörlerin üretiminden ziyade konağın enfeksiyona verdiği immün yanıtı dayanır. Özetle; dokuda çoğalma yetenekleri ile hastalık oluşturlar. İnsan patojenidir. Orofarinkste kolonize olur. Akciğerler, paranazal sinüzler & orta kulağa yayılabilir, kana geçerek, beyin gibi uzak organlara gidebilir. İlk kolonizasyon yüzeyel protein adezinleri ile orofarinks epiteline tutunmasıyla gerçekleşir. Hücre duvarındaki kolinler ile nazofarengeal epitel hücrelerine tutunur. Hücre duvarında yer alan fosforilkolin, endotel hücreleri, lökositler ve plateletler, akciğer dokusu ve meninkslerdeki platelet aktive edici faktör için olan reseptörlere bağlanabilir. Böylece tüm bu doku ve hücrelere yayılabilir.

Aspirasyonla alt solunum yollarına iner. Normal şartlar altında öksürük, epiglottik refleks, mukosilyer hareketler, alveoler makrofajlarca engellenmelidir. Konak savunmasında hasar olduğunda alveollere ulaşır ve burada çoğalır.

Pnömonokokal virülans faktörleri iki aşamada enfeksiyon gelişimini sağlar:

1. Kapsül; fagositozdan korur; mikroorganizma çoğalır
2. Pnömolizin; bakteri otolizinler ile parçalanınca açığa çıkar
 - a) Klasik kompleman ara yolunu aktive eder
 - b) Silialara ve pulmoner endotel hücrelerine hasar verir
 - c) Bakterinin kan akımına geçmesini sağlar
 - d) Konak inflamatuvar hücrelerini baskılar, oksidatif patlamayı baskılayarak, etkili bir immün temizliğe engel olur.

EPİDEMİYOLOJİ

S.pneumoniae sağlıklı insanların boğaz ve nazofarinksinin yaygın görülen bir elemanıdır! İnsanların %40-70'i hayatlarının bir döneminde virülen pnömokoklar için taşıyıcı olabilirler. Kolonizasyon yetişkinlerden ziyade çocuklarda ya da çocuklarla yaşayan yetişkinlerde görülür. İlk kolonizasyon yaklaşık 6 aylıkken başlar. Serotip spesifik bağışıklık gelişmesi nedeniyle taşıyıcılık süresi zamanla azalır. Yıl boyunca yeni serotipler kazanılabilir; taşıyıcılık ve bununla ilişkili hastalık insidansı soğuk aylarda artar. Hastalığa yol açan pnömokok suşları taşıyıcılıkla ilişkili olanlarla aynıdır! Pnömonokokal hastalık bu suşların nazo/orofarinksten akciğerlere (**pnömoni**); paranasal sinüslere (**sinüzit**); kulaklara (**otit**) ya da meninkslere (**menenjit**) yayılmasıyla ortaya çıkar. **Pnömoni**; endojen oral mikroorganizmanın alt solunum yollarına inmesiyle gelişebileceği gibi, damlacık enfeksiyonu yoluyla kişiden kişiye de bulaşabilir. Bununla birlikte, pnömokokal hastalıklar genellikle altta yatan ve kişinin direncini düşüren durumlarla ilişkilidir. Epidemiy nadir görülür.

Pnömonokokal enfeksiyonlara predispozisyon hazırlayan faktörler

- Viral ya da diğer solunum yolu enfeksiyonlarına bağlı yüzey mukozal hücrelerinin hasarı
- Allerji gibi yoğun mukus tıkaçları oluşturan durumlar
- Atelektazi gibi bronşiyal obstrüksiyon
- Pulmoner konjesyon ya da kalp yetmezliği gibi anormal dolaşım dinamikleri
- Alkol ya da ilaç intoksikasyonları
- Fagositik aktiviteyi ve öksürük refleksini baskırlarlar
- İritanlara bağlı solunum yolu yaralanmaları
- Malnütrisyon, genel düşünlük hali, orak hücreli anemi, hiposplenizm, splenektomi vb.

KLİNİK

S.pneumoniae,

- Pnömoni
- Sinüzit
- Otitis media
- Bakteriyemi
- Menenjit yapar

Pnömoni; akciğerlerin hastalığıdır, klinik tablonun adıdır.

- Streptokoklar (pnömokoksik pnömoni)
- Stafilokoklar
- *Pseudomonas*
- *Haemophilus*
- *Chlamydia* ve *Mycoplasma*
- Bazı virüsler
- Çeşitli mantarlar ve
- Parazitler tarafından oluşturulabilir.

Pnömokoksik pnömoni

İnkubasyon süresi 24-48 saattir. Hastanın ani başlangıçlı olarak tariflediği; üşüme titreme ile gelen ateş (39-41°C), keskin plevral ağrı (batar tarzda yan ağrısı), öksürük ve balgam şikayeti vardır. Balgam önceleri alveoler eksudaya benzer özellikteyken sonraları kanlı / paslı; yapışkan / irinli bir görünüm alır. Genellikle alt loblarda lokalizedir (aspirasyon ile ilişkili olduğundan), **lober pnömoni** olarak adlandırılır. Çocuklar ve yaşlılarda jeneralize bronkopnömoni şeklinde izlenebilir. Antimikrobiyal tedavi ile hastalığın ilerlemesi derhal durur, 2-3 hafta içinde de radyolojik düzelme izlenir. Mortalite oranı %5 kadardır, mikroorganizma serotipine ve altta yatan hastalığa bağlıdır. Serotip 3 enfeksiyonlarında ve splenik disfonksiyon ya da splenektomili hastalarda prognoz ağır seyreder.

AYIRICI TANI

- Pnömokokal pnömoni;
- Pulmoner enfarktüs
- Atelektazi
- Neoplazm
- Konjestif kalp yetmezliği ve
- Diğer mikroorganizmaların etken olduğu pnömonilerden ayrılmalıdır

LABORATUVAR TANI

MATERYAL

- **Kan** : Kültür
- **Balgam**: Direkt boya / kültür
 - Alveoler sıvı ile aynı özellikleri gösterir.
 - PMNL / eritrosit boldur.
 - Tipik mikroorganizmalar izlenir.
- **İrin, BOS** vb. materyallerin hafif yeşilimsi renk göstermeleri özeldir.

Mikroskopi değerlidir. Balgam ya da irin gibi klinik örneklerde; Tek tek koklar ya da kısa zincirler; besiyerindeki taze kültürlerde; gram pozitif, lanset şekilli diplokoklar olarak izlenir.

Kültür yaşlandıkça; hızla gram negatifleşir ve spontan olarak lizis olur, göbekli koloni görünümü ortaya çıkar. Frajil bir bakteridir, otolizini vardır.

Taze balgamda hızlı tanı amaçlı kapsül **şişme reaksiyonu** yapılabilir. Balgamda ya da kültürlerde hızlı identifikasyon için yararlı bir testtir. Bu test için polivalan antikapsüler antikorlar ile bakteri

süspansiyonu bir lam üzerinde karıştırılır ve daha sonra mikroskop altında incelenir. **Quellung reaksiyonu** adı verilen “kapsül şişmiş gibi görünen görüntü” izlenir.

Kültür; hasta, örnek alınmadan önce antibiyotik kullanmadığı sürece son derece duyarlıdır, tek bir doz bile antibiyotik kullanan hastaların yarısına yakınında kültür negatif sonuç verir. Nazlı ürer, besin ihtiyacı fazladır ve bu sırada kültür hızla aşırı üreyen oral bakteriler tarafından kontamine olur. Bu nedenle de pnömonili hastaların yaklaşık ancak yarısından bakteri izole edilebilir. Balgam örneklerinden izolasyonu için gentamisin içeren seçici besiyerlerinin kullanımı uygundur.

İdentifikasyonda; katalaz negatifliğine; diğer alfa hemolitik streptokoklardan ayırımlarında;

1. Safra tuzları gibi yüzey aktif ajanlar karşısında erimesi ve
2. Optokine (bir antibiyotik) duyarlı olması özelliklerine bakılır.

Bu testler özellikle diğer viridans streptokoklar ile ayırımlarında rutin olarak kullanılır.

Pnömokokların otolizi yüzey aktif ajanlar tarafından kuvvetle arttırılır. Mikroorganizmanın sıvı besiyerindeki süspansiyonuna safra (%10) ya da sodyum deoksikolat (%2) eklendiğinde birkaç dakika içinde lizis izlenir. Viridans streptokokların bu koşullar altında parçalanmamaları; pnömokoklardan kolayca ayrılmalarını sağlar.

Katı besiyerinde optokin diski etrafında pnömokok üremesi inhibisyonu görülürken; viridans streptokoklar optokin ile inhibe olmazlar (optokin sentetik ethylhydrocupreine dihydrochloride'dir). **Optokin** diski **S.pneumoniae** tanısında kullanılır: Duyarlıdır! 14 mm'nin üzerinde zon çapı verir; zon çapı 14 mm'nin altında ise ancak safrada eriyebilme özelliği taşıyorsa pnömokok tanısı konur.

Viridans streptokoklardan ayırımlarında kullanılan diğer yöntemler;

- İntraperitoneal olarak enjekte edildiklerinde fareler için gösterdikleri virülans ve
- Kapsül şişme reaksiyonu (quellung reaksiyonu)dur

ANTİJEN SAPTANMASI

Pnömokokal C polisakkarit antijeni idrarla çıkarılır ve ticari testlerle idrarda varlığı saptanabilir. Bakteriyemili pnömokokal pnömonili hastalarda testin duyarlılığı %70 olmakla birlikte, özgüllüğü düşüktür (özellikle çocuk hastalarda). Tanı için tek başına önerilmez.

Moleküler tanı; solunum yolu örnekleri ya da kültürde üremiş mikroorganizmalar için yapılabilir.

TEDAVİ / DİKKAT

Pnömokokal hastalıklarda tedavi seçeneği “penisilin”ken; 1977’de birçok başka ilaçla birlikte penisiline de direnç gelişimi görülmeye başlanmıştır. Yine de penisiline yüksek düzey direnç (en az 2mg/ml MİK) gelişimi yaygın değilken; bu durum 1990’larda dramatik olarak değişmiştir. Günümüzde suşların yarıya yakını penisiline direçlidir. Makrolidler (örn. eritromisin), tetrasiklin, sefalosporinler (örn. seftriakson)’e de artan oranda direnç gelişimi söz konusudur. Bu nedenle antibiyotik duyarlılık testleri yapılmalıdır. Ciddi pnömokokal enfeksiyonlarda sonuçlar çıkana kadar antibiyotik kombinasyonlarıyla tedaviye başlanmalıdır. Ampirik tedavide; **vankomisin** ve

seftriakson kombinasyonu yaygın olarak kullanılır; etkili bir **sefalosporin**, **florokinolon** ya da **vankomisin** ile monoterapiye devam edilir.

BAĞIŞIKLIK

Tip spesifiktir. Kapsüler polisakkarit yapısına karşı gelişen antikorlara bağlıdır. Aşısı vardır. Pnömokokların çok sayıda tipinin bulunması ve doğal enfeksiyondan sonra bile tekrarlayabilmesi nedeniyle etkin koruyuculuk sağlanamasa da, pnömokok enfeksiyonlarında hızla direnç gelişimi, önemli bir sorun olduğu için aşı ile korunma önemlidir.

Pnömokok Aşıları / POLİSAKKARİT AŞILAR

23 serotip içerir. Ancak bağışık yanıt, aşı içindeki tüm serotipler için aynı düzeyde olmayabilir. Aşılamadan bir hafta sonra antikor düzeyi yükselir. 5 yıl korur, koruyuculuk %60-75 arasında değişir. **Erişkinlerde ve 2 yaş üzeri çocuklarda etkindir.**

Dezavantajları:

- 2 yaş altı çocuklara uygulanamaz
 - Polisakkaritler T-bağımsız antijenlerdir
 - Olgun B lenfositlerini uyarırlar; T lenfositlerini uyaramazlar
 - 2 yaş altı çocuklar T-bağımsız antijenlere zayıf yanıt verirler
- T-hücrelere bağlı bağışık yanıt oluşturmaz, bu nedenle koruyuculuk süresi kısadır
- İmmüsuprese kişilerde etkinliği daha düşüktür

Önerildiği gruplar:

- 65 yaş üzeri
- 5 yaş üzeri olup kronik hastalığı olanlar
- Splenektomi geçirenler
- İmmüsupreseler (HIV pozitif bireyler dahil)

En sık yan etki lokaldır. Genellikle tek doz yeterlidir. Yüksek riskli kişilerde ve 10 yaş altında 3 yıl içinde, 10 yaş üzerinde 5 yıl içinde ek doz önerilir.

Pnömokok Aşıları / KONJUGE AŞILAR

13 serotip içerirler. **Pnömokok kapsül polisakkaritinin taşıyıcı bir proteine bağlanması ile elde edilmişlerdir.** Az sayıda serotip içermeleri dezavantajlarıdır. 4-8 hafta arayla 3 doz (2, 4, 6. haftalarda) ve 1 yıl sonra rapel önerilir (12-15.aylar arasında). Önemli bir yan etkileri yoktur.

Avantajları:

- T hücrelerine bağlı immün cevap oluşturdıkları için daha güçlü antikor yanıtı çıkarırlar.
 - T helper hücre cevabını stimüle ederler.
- Tüm risk gruplarına ve 2 yaş altına uygulanabilirler.

Grup D streptokoklar

1. ENTEROKOK

2. NON-ENTEROKOK (*Streptococcus bovis* grubu)

Normal barsak florası elemanıdır. Her iki grup da;

1. Safra varlığında ve
2. 45°C'de üreyebilirler.
3. Grup D hücre duvar antijenini taşırlar.

*Enterokoklar artık ayrı bir cins olarak tanımlanmaktadır.

Nonenterokokkal grup D

Streptococcus bovis ve *Streptococcus equinus* en önemlileridir. Non-hemolitiklerdir. Penisiline duyarlıdır.

- PYR (-)'dirler
 - %6.5 NaCl'de üremezler
- } Enterokoklarla
} farkları !

Enterokoklar

En çok izole edilen ve klinik önem taşıyan türler:

- *Enterococcus faecalis*
- *Enterococcus faecium*

Barsakların yaygın kolonizanları olan ancak vankomisine doğal dirençli oldukları için önemli olan türler:

- *Enterococcus gallinarum*
- *Enterococcus casseliflavus*

Son ikisi nispeten avirülandır, insan enfeksiyonlarıyla nadiren ilişkilendirilseler de vankomisine doğal dirençli olmaları ve ilk iki türle karışabilmeleri açısından önem taşırlar.

Mikrobiyolojik özellikler:

- Çiftler ya da kısa zincirler halinde dururlar.
 - *S.pneumoniae* ile karışabilirler.
- Non-hemolitik, α -hemolitik ya da nadiren β -hemolitik olabilirler.
- Geniş bir sıcaklık (10-45°C'ler arasında) ve
- Geniş bir pH aralığında (4.6-9.9);
- Yüksek tuz konsantrasyonunda (%6.5) ve
- Safra tuzları varlığında üreyebilmeleri;
- Optokine dirençli ve
- PYR (+) olmaları ile diğer katalaz-negatif, gram-pozitif koklardan ayrılırlar.

Patogenez:

Virülansları iki özelliklerine bağlıdır:

1. Biyofilm oluşturabilmeleri
 2. Antibiyotiklere direnç geliştirmeleri
- Yaygın olarak kullanılan pek çok antibiyotiğe ya doğal dirençlidir (oksasilin, sefalosporinler gibi) ya da direnç geliştirirler (aminoglikozidler, vankomisin gibi).

Epidemiyoloji:

- İnsanların ve bazı hayvanların barsak ve genitoüriner sistem florasında yer alırlar.
- Üriner ya da damar içi kateter varlığı,
- Uzun süre hastanede yatış,
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı,
- Enfeksiyonlarına zemin hazırlar.

Klinik:

- Nozokomiyal enfeksiyon etkenidirler.
 - Bulaşlarında hastane personelinin elleri önemli rol oynar.
 - Bazen tıbbi cihazlar yayılımlarında etkindir.
- Üriner sistem tutulumu yaparlar.
 - Asemptomatik, komplike olmayan ya da pyelonefrit ile seyreden sistit
- Peritoneal enfeksiyonlar
 - Sıklıkla barsak içeriğinin travma vb nedenlerle sızması sonucu; polimikrobiyal
- Bakteriyemi
 - Endokardit belirtisi olabilir.

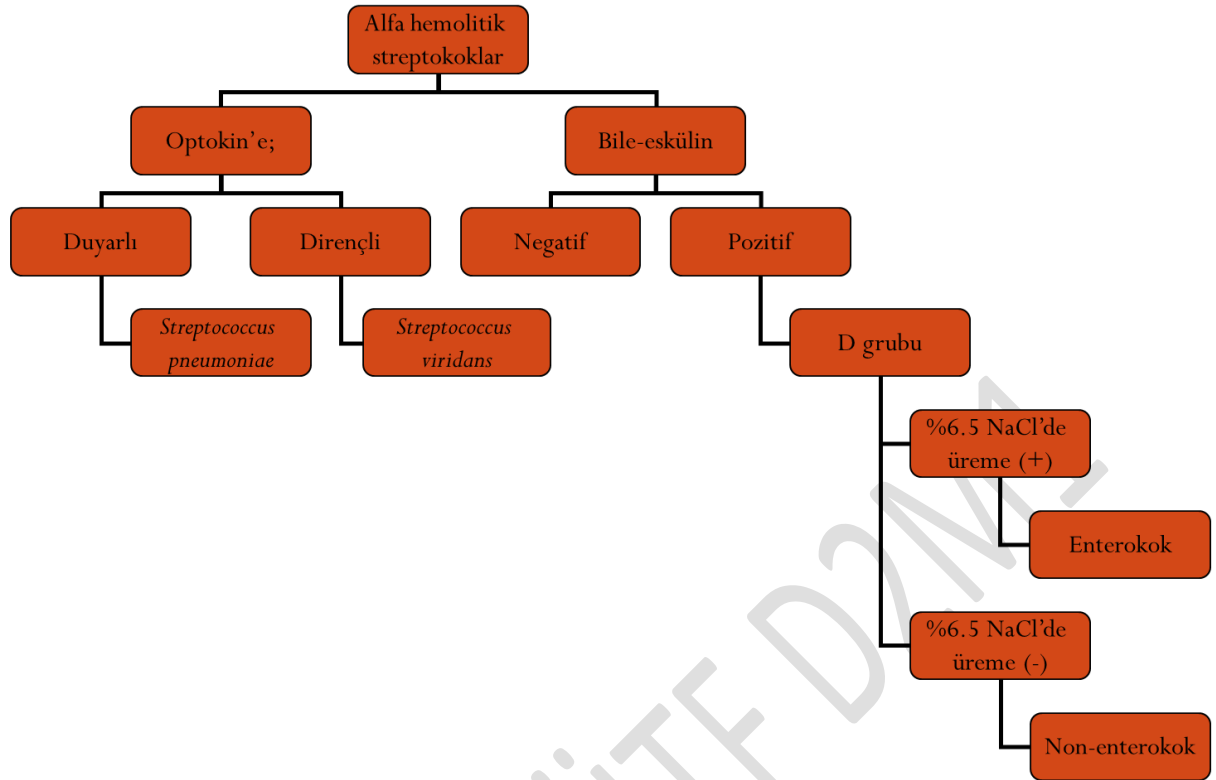
Tedavi:

Tedavi zor ve karmaşıktır:

1. Klinikte kullanılan konsantrasyonlarda çoğu antibiyotik bakterisidal etki gösteremez.
 2. Antimikrobiyal dirençleri sorun oluşturur.
- Genellikle bir aminoglikozid ve hücre duvarına etkili bir antibiyotik (ampisilin, vankomisin gibi) kombinasyonu uygulanır.
 - Hücre duvarı üzerinden etki eden bazı antibiyotiklerin enterokoklara karşı etkin olmadığı unutulmamalıdır (oksalilin ve sefalosporinler gibi).
 - Aminoglikozid ve vankomisin direnci önem taşır.
 - Plazmidle taşındığından ve diğer bakterilere aktarılabileceğinden..
 - Ampisilin, vankomisin ya da aminoglikozidlere dirençli suşlar için yeni antibiyotikler denenebilir:
 - Linezolid
 - Daptomisin
 - Tigesiklin
 - Quinopristin/dalfopristin
 - Linezolid direnci artmaktadır ☹
 - Quinopristin/dalfopristin en çok izole edilen tür olan *E.faecalis*'e etkisizdir ☹

TMP-SMZ direnci:

- İnvitro testlerde enterokoklar TMP-SMZ'a duyarlı olmakla birlikte; ilaç tedavide etkisizdir!
- Bu uyumsuzluk; enterokokların invivo olarak mevcut eksojen folatları kullanarak ilacın inhibisyonundan kaçmalarına bağlıdır.
 - HATIRLA: TMP-SMZ etki mekanizması!



Kaynaklar:

- ✓ Medical Microbiology, Murray, Rosenthal, Pfaller, 7th ed, Elsevier Saunders, 2013.
 - ✓ Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology, Brooks G, Carroll KC, Butel J, Morse S, 27th ed, McGraw Hill Lange, 2016.
 - ✓ Sherris Medical Microbiology, Ryan KJ, Ray CG (eds), 6th ed, McGraw Hill Education, 2014.
-