

Corynebacterium, Listeria, ve Erysipelothrix

Yrd. Doç. Dr. Emrah Ruh

YDÜ Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

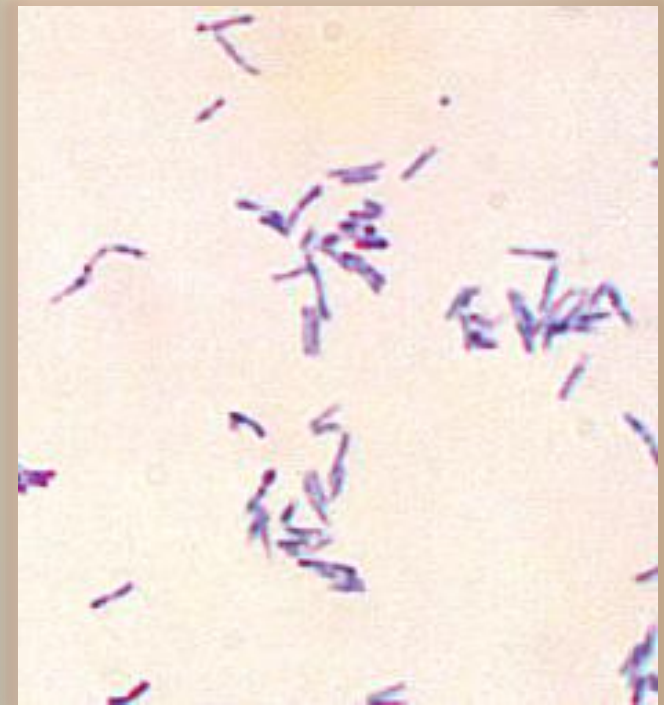
Korinebakteriler

- ▶ Korineform bakterilerin üyeleridir
- ▶ Korineform bakteriler;
 - ▶ Gram-pozitif basiller
 - ▶ Spor oluşturmazlar, hareketsizdirler, aside dirençli değildirler
 - ▶ *Corynebacterium*
 - ▶ *Arcanobacterium*
 - ▶ ...



Korinebakteriler

- ▶ Aerobik veya fakültatif anaerobik, hareketsiz, ve katalaz pozitif
- ▶ Hücre duvarında kısa zincirli **mikolik asitler** bulunur
- ▶ Gram boyama: küme yapmış ve kısa zincirli (V veya Y biçiminde) düzensiz şekilli (lobut şeklinde) basiller
- ▶ **Metakromatik granüller (+)**



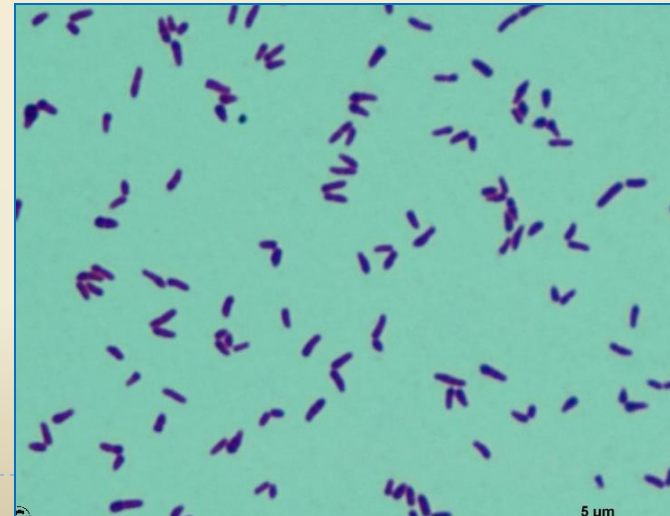
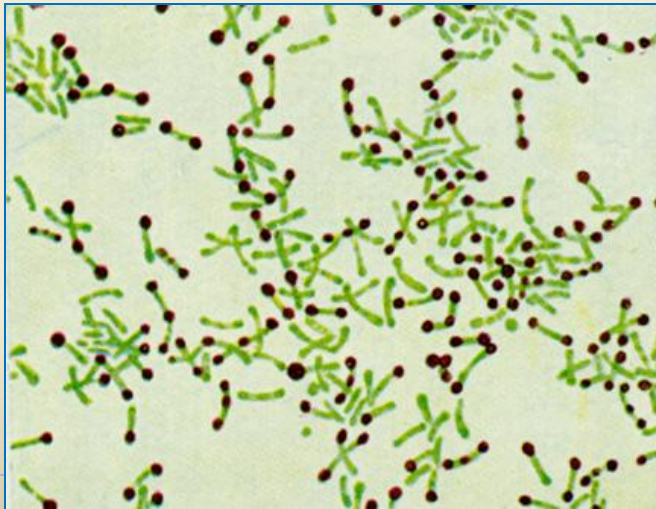
Korinebakteriler

- ▶ Normalde insanlarda deri, üst solunum yolu, gastrointestinal kanal, ve ürogenital kanalı kolonize ederler
- ▶ Fırsatçı patojen olabilirler: bazıları insanlardaki hastalıklarla daha sık ilişkilidir
- ▶ *Corynebacterium diphtheriae*: difterinin etiyolojik etkenidir



Corynebacterium diphtheriae

- ▶ Özel boyalar: **Metakromatik granüller**
- ▶ Yaymalar: X veya Y şeklindeki basiller
- ▶ *C. diphtheriae*'nin dört biyotipi vardır;
 - ▶ mitis, belfanti, gravis, intermedius,
 - ▶ **Biyotip mitis:** en sık olandır



Corynebacterium diphtheriae

Patogenezi

- ▶ Orofarinkste veya deri üzerinde asemptomatik taşıyıcılık
- ▶ Solunum damlacıkları yolu ile veya deriye temas sonucu yayılır
- ▶ Daha sonra basiller müköz membranların üzerinde veya derideki sıyrıkların içinde ürer, ve toksijenik suşlar toksin üretmeye başlar



Corynebacterium diphtheriae

Patogenezi – Ekzotoksin

- ▶ Difteri toksini: **Majör virülans faktörüdür**
 - ▶ **A-B ekzotoksini**
 - ▶ **tox geni**: Lizojenik bir faj (**β -fajı**) tarafından sunulur
 - ▶ Toksin molekülü üzerinde üç fonksiyonel bölge vardır:
 - ▶ A alt ünitesi: Katalitik bölge
 - ▶ B alt ünitesi: Reseptöre bağlanan bölge ve translokasyon bölgesi
 - ▶ Toksin reseptörleri:
 - ▶ **CD-9**
 - ▶ **Heparin-bağlayan epidermal büyüme faktörü (HB-EGF)**
-

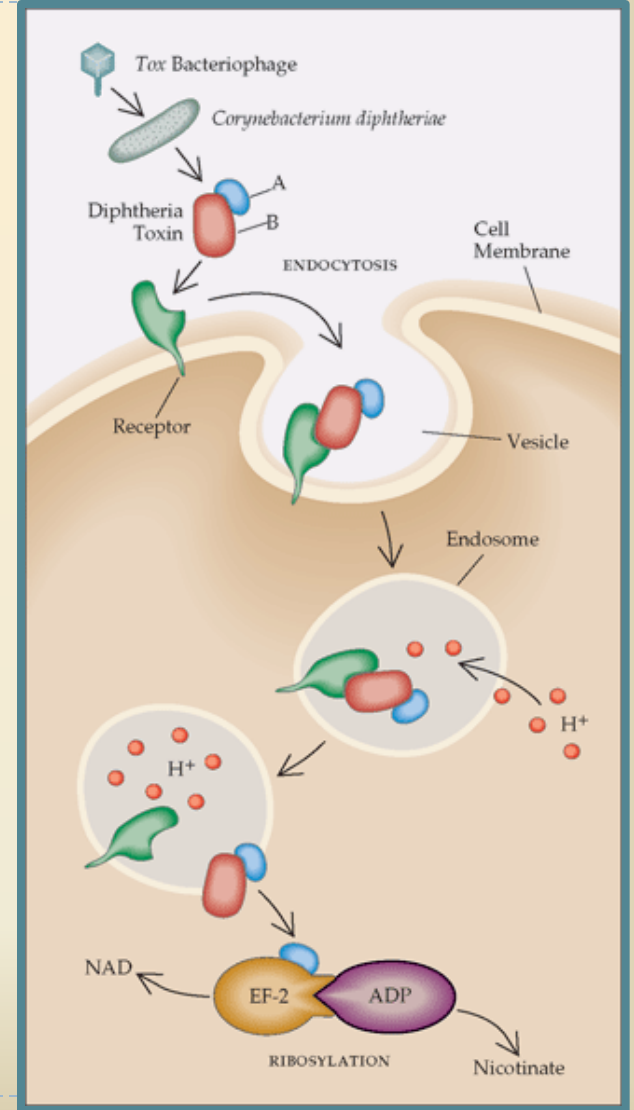


Corynebacterium diphtheriae

Patogenez – Ekzotoksin

Toksinin görevi:

- ▶ A alt ünitesi **elongasyon faktör 2'yi (EF-2)** inaktive ederek konaktaki **protein sentezini** sonlandırır
- ▶ *EF-2* $\longrightarrow$ *polypeptidil-transfer RNA'nın ökaryotik ribozom üzerinde alıcıdan (acceptor) verici (donör) bölgeye translokasyonu*



Corynebacterium diphtheriae

Hastalıklar

- ▶ Solunum yolu difterisi
- ▶ Kütanöz difteri



Corynebacterium diphtheriae

Hastalıklar – Solunum yolu difterisi

- ▶ Bakteriler —→ farinks veya komşu bölgelerdeki epitel hücreler
- ▶ Ekzotoksin —→ bölgesel hasar
- ▶ Hastalık keyifsizlik, boğaz ağrısı, **eksudatif farenjit**, ve düşük düzeyde ateş ile aniden başlar
- ▶ Eksuda kalın ve gri renkteki **psödomembran** haline dönüşür (tonsiller, farinks, veya larinks)
 - ▶ Bakteriler, lenfositler, plazma hücreleri, fibrin ve ölü hücrelerden oluşur



Corynebacterium diphtheriae

Hastalıklar – Solunum yolu difterisi

- ▶ Psödomembran solunum dokusuna sıkıca yapışır
 - ▶ Alttaki dokuyu kanatmadan yerinden çıkarmak zordur
(difteriye özgüdür)
- ▶ Boyunda bölgesel lenf nodlarında büyüme ve belirgin ödem (boğa boynu)



Corynebacterium diphtheriae

Hastalıklar – Solunum yolu difterisi

- ▶ Kalp dokusu (**miyokardit**), karaciğer, böbrekler (tübüler nekroz), ve adrenal bezlerde toksine bağlı hasar
- ▶ **Sinir hücrelerinde hasar** (demyelinasyon) – yumuşak damak, göz kasları, veya ekstremitelerde paraliz
- ▶ Ağır hastalıktaki komplikasyonlar;
 - ▶ Solunum obstrüksiyonu, kardiyak aritmi, koma ve ölüm



Corynebacterium diphtheriae

Hastalıklar – Kütanöz difteri

- ▶ Enfekte kişiler ile deri teması
- ▶ Deride kolonizasyon, ve derideki açıklıklar yoluyla subkütan dokuya giriş
- ▶ Papül, **kronik** ve **iyileşmeyen bir ülser** haline gelir
- ▶ Ekzotoksinin etkileri sonucunda sistemik belirtiler oluşabilir



Corynebacterium diphtheriae

Hastalıklar

- ▶ *C. diphtheriae*'nin toksijenik olmayan suşları:
 - ▶ Klasik difteri tablosu oluşturmaz
 - ▶ Diğer hastalıklar ile ilişkilidir
 - ▶ Farenjit, sepsisemi, endokardit, septik artrit, osteomiyelit, ve abse oluşumu



Corynebacterium diphtheriae

Laboratuvar tanısı

- ▶ Sürüntü örnekleri ve mikroskopi
- ▶ Kültür
- ▶ Toksijenite testi
 - ▶ Elek testi
 - ▶ Moleküler testler



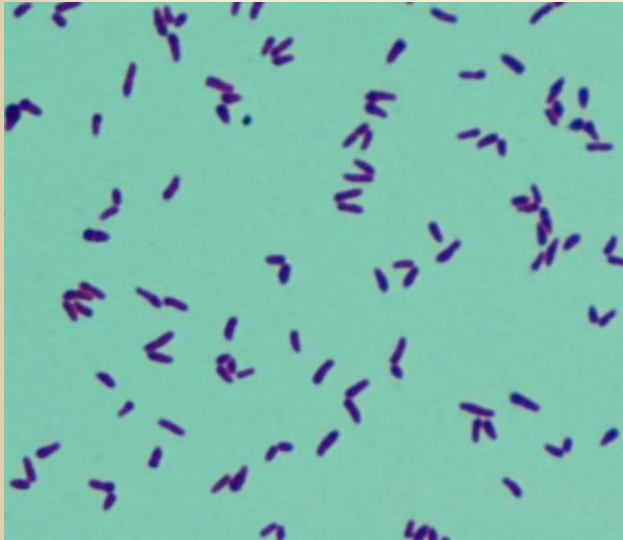
Corynebacterium diphtheriae

Laboratuvar tanısı – Sürüntü örnekleri ve mikroskopi

- ▶ Burun, boğaz, veya diğer şüpheli bölgelerden
- ▶ Yarı-katı transport besiyerlerine konulmalıdır
- ▶ Mikroskopik inceleme güvenilir değildir:
 - ▶ Metakromatik granüller *C. diphtheriae*'ye özgül değildir

Corynebacterium diphtheriae

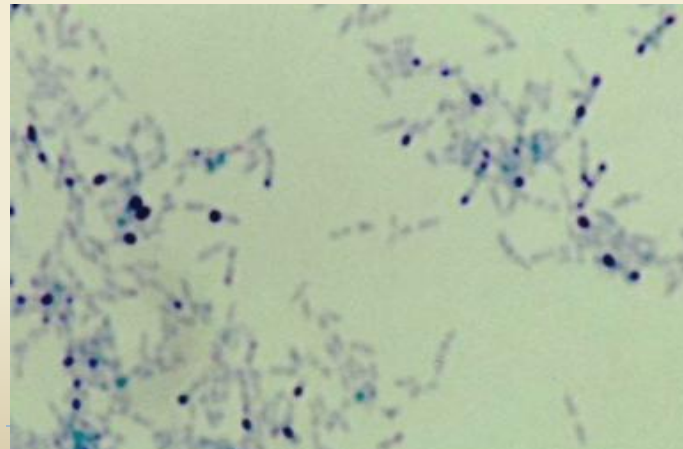
Laboratuvar tanısı – Mikroskopi



C. diphtheriae
(Gram boyası)



C. diphtheriae
metakromatik
granüller
(Neisser boyası)



C. diphtheriae
metakromatik
granüller
**(Metilen
mavisi boyası)**

Corynebacterium diphtheriae

Laboratuvar tanısı – Kültür

- ▶ Kanlı agar (hemolitik streptokokları ekarte etmek için)
- ▶ Küçük koloniler



Corynebacterium diphtheriae

Laboratuvar tanısı – Kültür

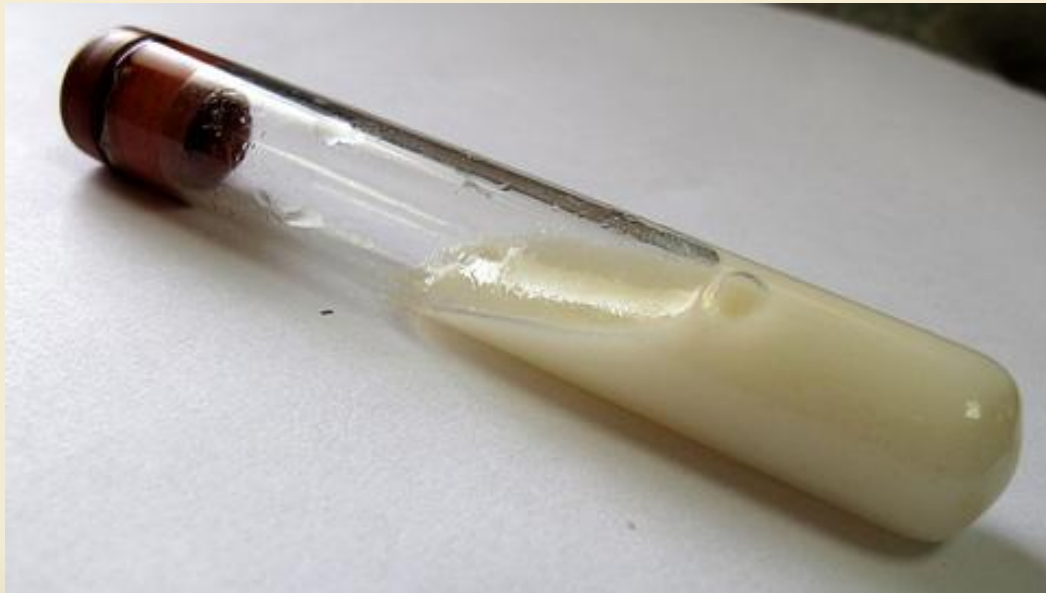
- ▶ Seçici besiyeri (**sistein-tellürit kanlı agar – CTBA**):
 - ▶ **Tellürit**;
 - ▶ Diğer birçok bakterinin üremesini engeller
 - ▶ *C. diphtheriae* tarafından indirgenir (**gri-siyah koloniler** oluşur)
 - ▶ **Sisteinin** *C. diphtheriae* tarafından parçalanması sonucu koloniler etrafında **kahverengi bir hale** oluşur



Corynebacterium diphtheriae

Laboratuvar tanısı – Kültür

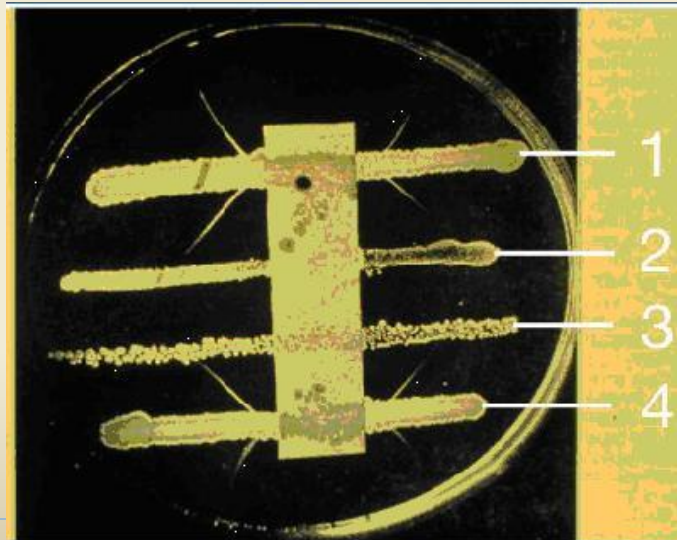
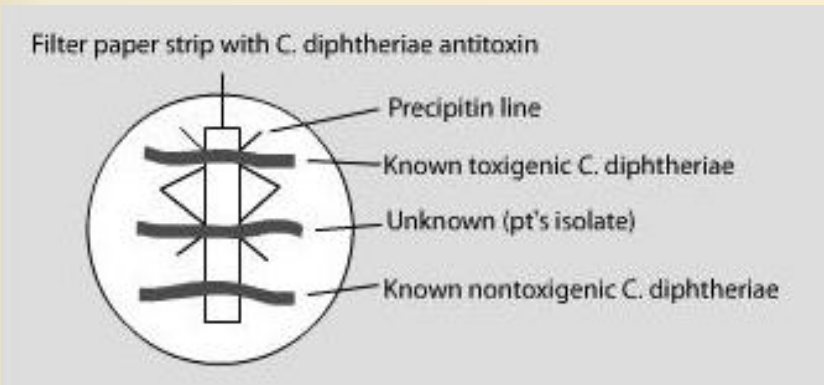
- ▶ **Löffler besiyeri:**
 - ▶ **Metakromatik granüllerin** üretilmesini artırır



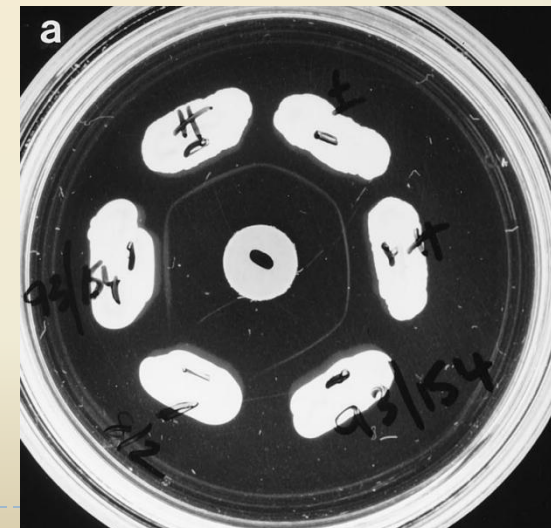
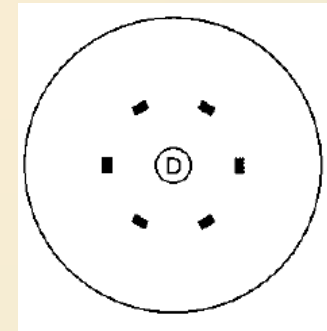
Corynebacterium diphtheriae

Laboratuvar tanısı – Toksijenite

Konvansiyonel Elek testi:



Modifiye Elek testi:



Corynebacterium diphtheriae

Tedavi, önlem ve kontrol

- ▶ Erken dönemde **difteri antitoksininin** uygulanması
- ▶ Penisilin veya eritromisin
 - ▶ *C. diphtheriae*'yi elimine eder ve toksin üretimini sonlandırır
- ▶ **Toksoid aşı** (Toksik olmayan, immünojenik toksoid)
 - ▶ Tetanus toksoidi ile kombine edilir (**Td**)
 - ▶ Tetanus + boğmaca aşısı ile kombine edilir (**DPT**)
 - ▶ Beş kez DPT enjeksiyonu (2, 4, 6, 15-18 aylar ve 4-6 yaş), ve her 10 yılda bir Td aşılması (rapel)



Diğer *Corynebacterium* türleri

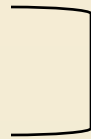
- ▶ Normal flora üyesidirler

- ▶ Deri, solunum yolu, idrar yolu ve konjonktivadaki müköz membranlar

- ▶ Hastalık oluşturabilirler

- ▶ *C. jeikeium*

- ▶ *C. urealyticum*

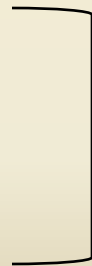


Lipofilik korinebakteriler

- ▶ *C. amycolatum*

- ▶ *C. ulcerans*

- ▶ *C. pseudotuberculosis*



Lipofilik olmayan korinebakteriler



Corynebacterium jeikeium

- ▶ **Fırsatçı patojen**
- ▶ Septisemi, endokardit, yara enfeksiyonları, yabancı cisim (kateter, şant, protez) enfeksiyonları
- ▶ **Antibiyotiklere çok dirençlidir**

- ▶ *C. jeikeium*, *C. urealyticum*, ve *C. amycolatum*:
 - ▶ Birçok antibiyotiğe dirençlidirler
 - ▶ Vankomisin verilmelidir

Corynebacterium urealyticum

- ▶ Güçlü **üreaz** oluşturan bir bakteridir
- ▶ *C. urealyticum*, *Corynebacterium* türleri arasında **en sık üreaz oluşturan** türdür
- ▶ İdari alkali hale getirerek, **böbrek taşlarının** oluşmasına neden olur
- ▶ İdrar yolu enfeksiyonları, sepsisemi, endokardit, yara enfeksiyonları
- ▶ **Birçok antibiyotiğe dirençlidir**



Corynebacterium amycolatum

- ▶ Klinik örneklerden **en sık izole edilen** *Corynebacterium* türüdür
- ▶ **Fırsatçı patojen**
- ▶ Yara enfeksiyonları, yabancı cisim enfeksiyonları, septisemi, idrar yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları
- ▶ **Birçok antibiyotiğe dirençlidir**



Corynebacterium ulcerans ve *Corynebacterium pseudotuberculosis*

- ▶ *C. diphtheriae* ile yakın ilişkili
- ▶ **Difteri toksin genini** taşıyabilirler
- ▶ *C. ulcerans* ve *C. pseudotuberculosis* (nadir) **solunum yolu difterisi** oluşturabilir
- ▶ *C. diphtheriae*'nin oluşturduğu hastalık ile aynı tedavi



Diğer korineform bakteriler

Arcanobacterium

- ▶ Düzensiz şekilli, Gram-pozitif basiller
- ▶ *Arcanobacterium haemolyticum* kanlı agarda **β -hemoliz** oluşturur
- ▶ Katalaz negatif

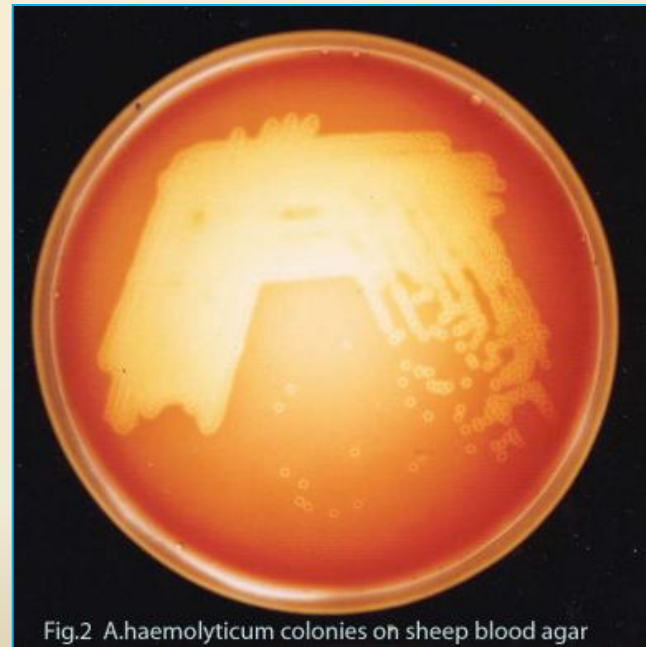
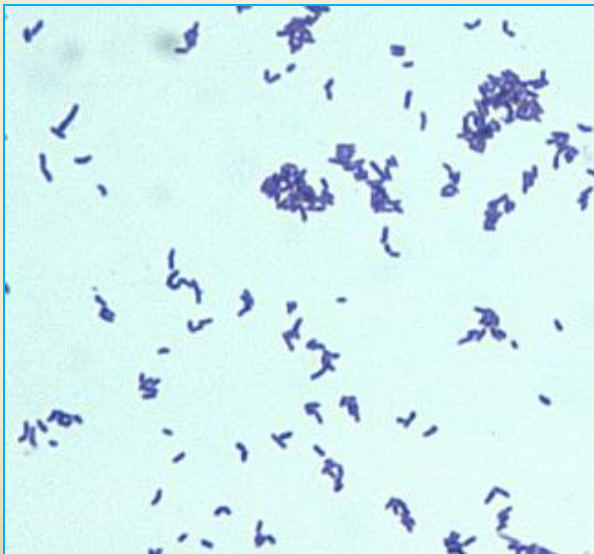


Fig.2 A.haemolyticum colonies on sheep blood agar

Diğer korineform bakteriler

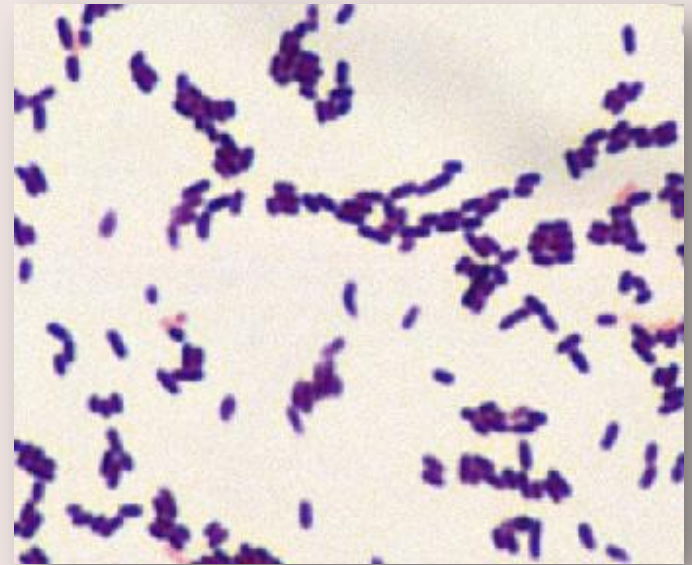
Arcanobacterium

- ▶ Hastalıklar:
 - ▶ **Kızıl benzeri döküntülerle farenjit**, polimikrobik yara enfeksiyonları, sepsis ve endokardit
- ▶ **Grup A streptokoklardan fark:**
 - ▶ Gram boyama sonrası morfolojik görüntü ve biyokimyasal özellikler
- ▶ Tedavi:
 - ▶ Penisilin veya eritromisin



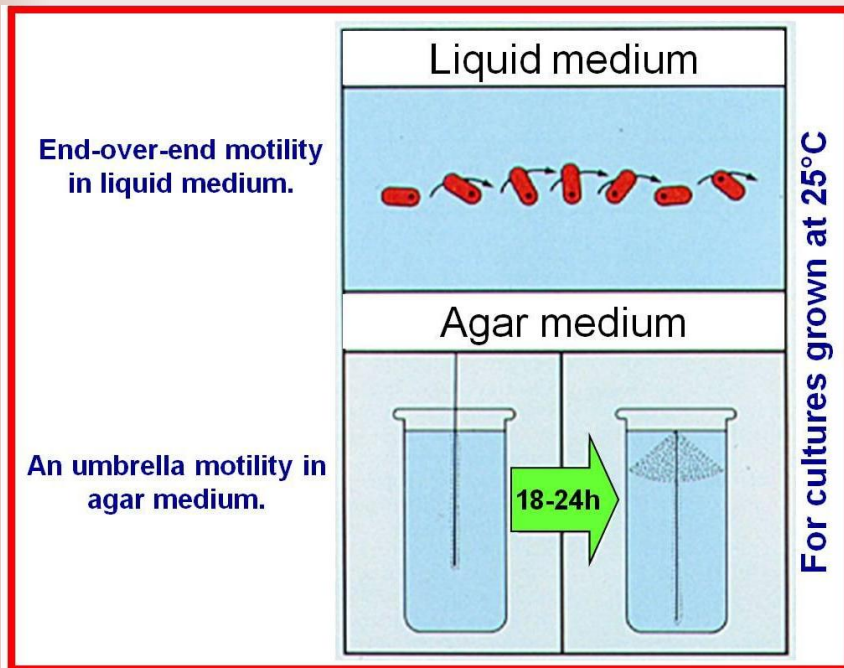
Listeria monocytogenes

- ▶ Kısa, dallanmayan, Gram-pozitif, fakültatif anaerobik basil
- ▶ Şu ortamlarda üreyebilme yeteneği vardır;
 - ▶ Geniş sıcaklık aralığı
(1°C - 45°C)
 - ▶ Geniş bir pH aralığı
 - ▶ Yüksek tuz konsantrasyonu



Listeria monocytogenes

- ▶ **22°C-28°C'de hareketli** (takla atar tarzda hareket); fakat 37°C'de hareketli değil



Listeria monocytogenes

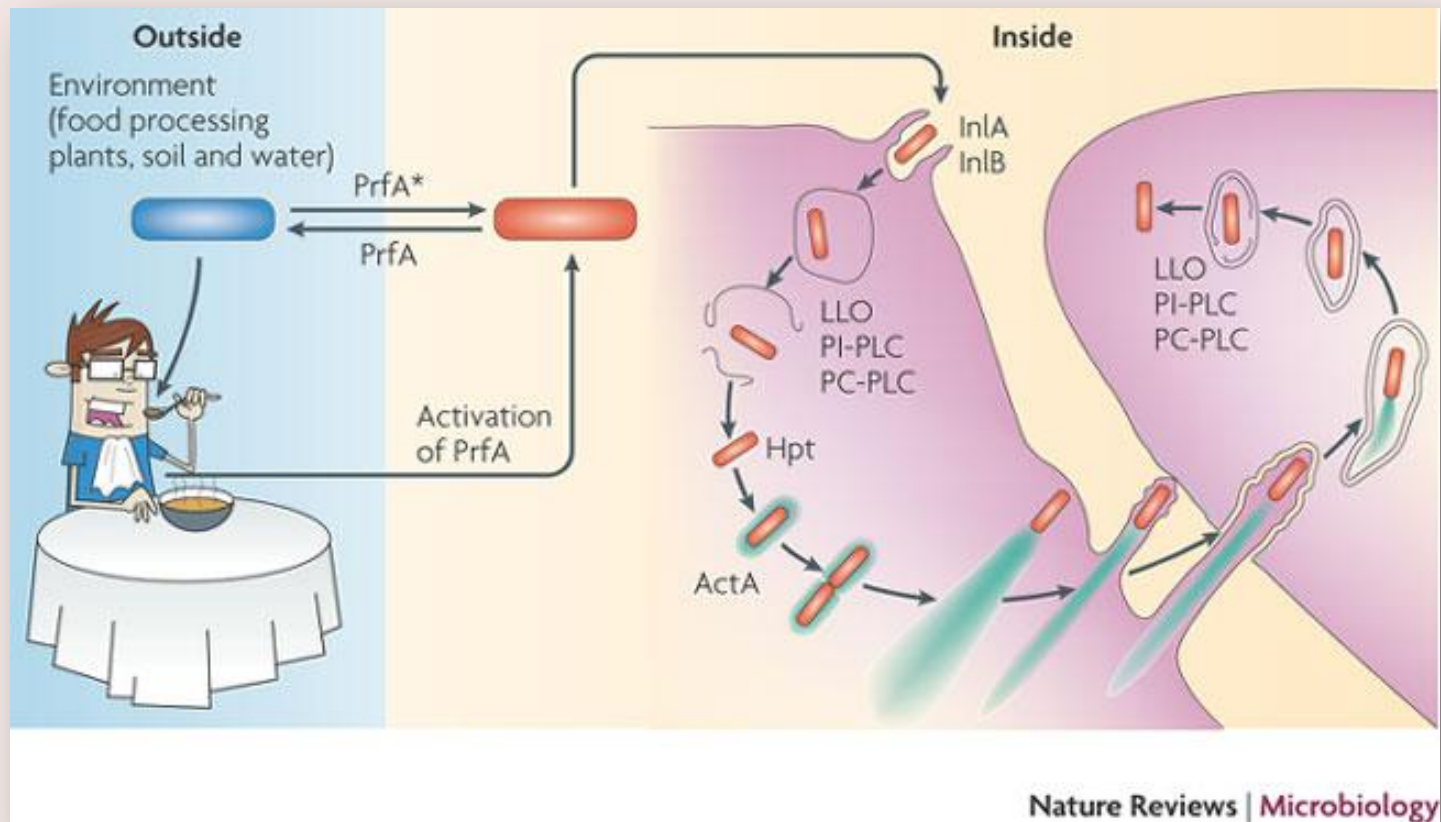
Virülans

- ▶ **Yüzey proteinleri**
 - ▶ Adezinler, İnternalin A ve B, Act A
- ▶ **Hemolizinler**
 - ▶ Listeriolizin O, fosfolipaz C
- ▶ **Siderofor üretimi**
 - ▶ Transferrinden demir elde eder
- ▶ **Fakültatif hücre içi patojen**
 - ▶ Antikor aracılı öldürmeyi engeller



Listeria monocytogenes

Patogeneze



Listeria monocytogenes

Patogenez

- ▶ Vücuda **gastrointestinal kanal** yoluyla girer
 - ▶ Hücre duvarı yüzey proteinleri: **Internalin A (InlA)** ve **Internalin B (InlB)**
 - ▶ Internalinler **E-cadherin** ile (epitel hücreleri üzerinde reseptör) etkileşime geçerek fagositozu uyarırlar
 - ▶ Fagolizozom içerisinde, düşük pH bakterinin **listeriolizin O** ve iki farklı **fosfolipaz C** enzimini üretmesini tetikler
-

Listeria monocytogenes

Patogenezi

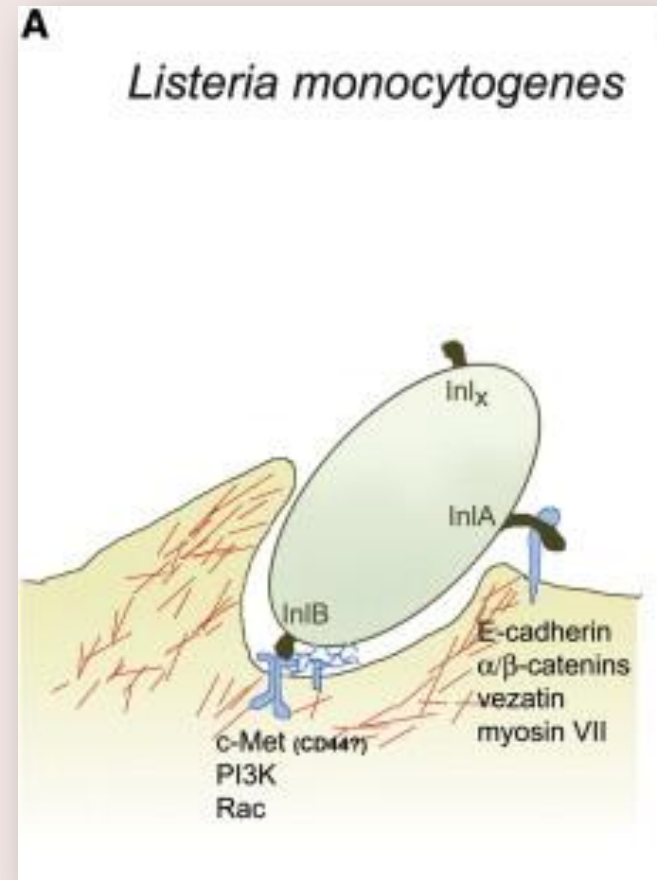
- ▶ Listeriolizin O ve fosfolipaz C: fagolizozom membranını lizise uğratar ve bakterilerin epitel hücrelerinin **sitoplazmasına kaçmalarını** sağlarlar
 - ▶ Mikroorganizmalar çoğalır, ve sonra hücre membranına hareket ederler
 - ▶ **ActA** (*Listeria*'nın diğer bir yüzey proteini) konak hücredeki aktin polimerizasyonunu uyarır ve bu durum bakterileri hücre membranına iter
-



Listeria monocytogenes

Patogenezi

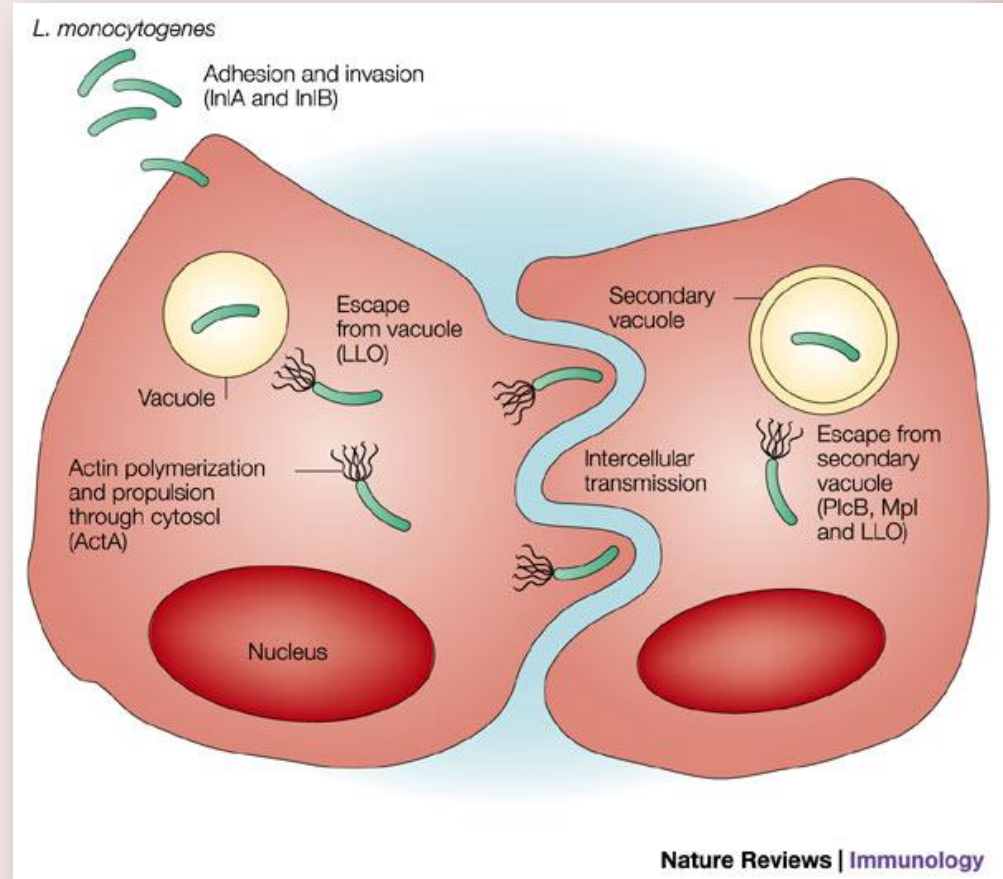
- ▶ Konak hücre membranına doğru itilme sonucu, bakteriler uzun çıkıntılarının **(filopodlar)** oluşmasına neden olurlar
- ▶ Bu filopodlar etrafta bulunan epitel hücreleri, makrofajlar, ve hepatositler tarafından içeri alınır
- ▶ Bakteriler dışarıya salınır, ve döngü yeniden başlar



Listeria monocytogenes

Patogenezi

- ▶ *L. monocytogenes* bir hücreden diğer bir hücreye antikorlar, kompleman veya polimorfonükleer hücrelere maruz bırakılmaksızın hareket edebilir



Listeria monocytogenes

Epidemiyoloji

- ▶ Enfeksiyonun kaynağı:
 - ▶ Kontamine besinin tüketilmesi
 - ▶ Az pişmiş işlenmiş et, pastörize olmayan veya kontamine süt veya peynir, yıkanmamış çiğ sebze (lahana)
 - ▶ Az sayıda mikroorganizma içeren besinler buzdolabındaki uzun saklama süresinde aşırı derecede kontamine hale gelebilirler
 - ▶ Anneden bebeğe in utero veya doğum sırasında



Listeria monocytogenes

Hastalıklar

- ▶ Neonatal hastalık
 - ▶ Erken başlangıçlı hastalık
 - ▶ Geç başlangıçlı hastalık
- ▶ Yetişkinlerdeki hastalık
 - ▶ Sağlıklı yetişkinlerdeki hastalık
 - ▶ Hücresel immün defekti olan hastalar veya hamile kadınlardaki hastalık



Listeria monocytogenes

Hastalıklar – Neonatal hastalık

▶ **Erken başlangıçlı hastalık**

▶ **Granulomatosis infantiseptica**

- ▶ İn utero, tranplasental olarak kazanılır
- ▶ Pek çok organda granülomlar ve yaygın (dissemine) abseler
- ▶ Hızlı tedavi edilmedikçe yüksek mortalite oranı

▶ **Geç başlangıçlı hastalık**

- ▶ Doğum sırasında veya doğumdan hemen sonra kazanılır
 - ▶ **Menenejit** veya **septisemi** ile karakterize **meningoensefalit**
-



Listeria monocytogenes

Hastalıklar – Neonatal hastalık

- ▶ Erken başlangıçlı hastalık (Granulomatosis infantiseptica)



Listeria monocytogenes

Hastalıklar – Yetişkinlerdeki hastalık

- ▶ **Sağlıklı yetişkinlerdeki hastalık**

- ▶ Asemptomatik, veya gastroenterit ile beraber veya beraber olmayan grip benzeri hafif hastalık

- ▶ **Hücrel immün defekti olan hastalar veya hamile kadınlardaki hastalık**

- ▶ Primer febril bakteriyemi veya hipotansiyon ve menenjit ile karakterize yaygın (dissemine) hastalık



Listeria monocytogenes

Laboratuvar tanısı

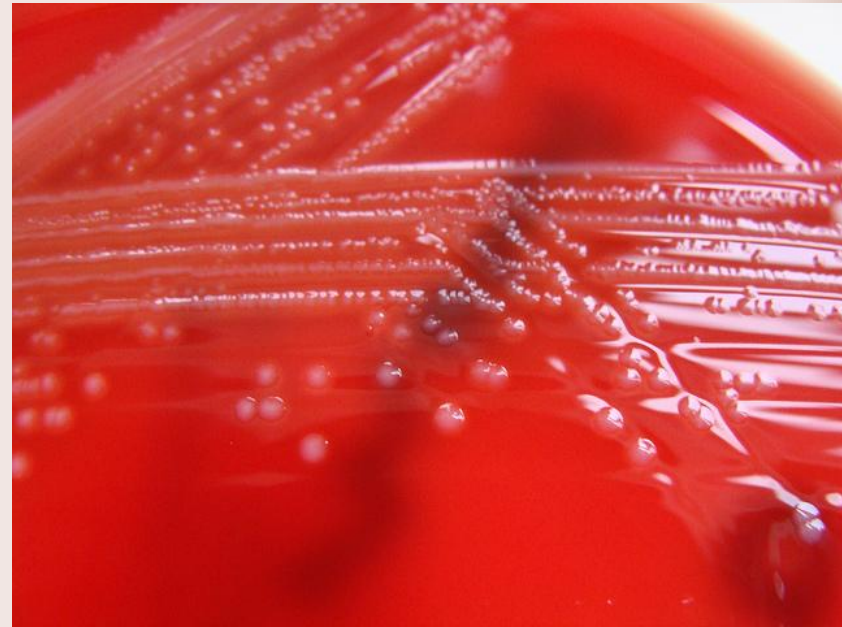
- ▶ Mikroskopi
 - ▶ Duyarlı değil; BOS yaymalarında mikroorganizma görülmez
- ▶ Kültür
- ▶ Tanımlama



Listeria monocytogenes

Laboratuvar tanısı - Kültür

- ▶ Birçok konvansiyonel besiyerinde ürer
- ▶ 1-2 günlük inkübasyondan sonra küçük, yuvarlak koloniler
- ▶ Koyun kanlı agarda zayıf β -hemoliz



Listeria monocytogenes

Laboratuvar tanısı – Kültür

- ▶ Hızlı üreyen bakteriler ile kontamine olmuş örneklerde *Listeria*'nın saptanması;
- ▶ **Seçici besiyerleri**
- ▶ **Soğukta zenginleştirme** (uzun bir süre buzdolabında örneğin saklanması)
- ▶ **CAMP testi sonucu pozitifdir**
- ▶ Sıvı besiyerinde veya yarı katı besiyerinde mikroorganizmanın **karakteristik hareketi**



Listeria monocytogenes

Laboratuvar tanısı – Kültür

- ▶ *L. monocytogenes*: **CAMP testi sonucu pozitif**



ASM MicrobeLibrary.org © Hanson

Listeria monocytogenes

Laboratuvar tanısı – Tanımlama

- ▶ Biyokimyasal, moleküler ve serolojik testler
- ▶ 13 serotip tanımlandı
 - ▶ 1/2a, 1/2b ve 4b: İnsan izolatlarının >95%
 - ▶ 4b: besin kaynaklı salgınların birçoğu



Listeria monocytogenes

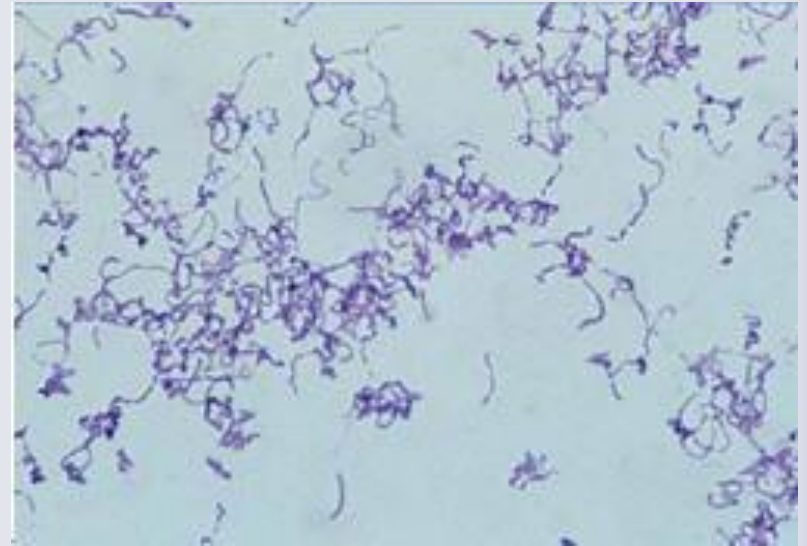
Tedavi, önlem ve kontrol

- ▶ Gentamisin + penisilin veya ampisilin
 - ▶ Trimetoprim-sulfametoksazol
 - ▶ Penisilin alerjisi olan hastalardaki MSS enfeksiyonları
 - ▶ *Listeria* çok yaygındır ve enfeksiyonların çoğu sporadiktir: önlem ve kontrol zordur
 - ▶ Çiğ veya az pişmiş etler, pastörize olmayan veya kontamine süt veya süt ürünleri, ve yıkanmamış çiğ sebzelerin tüketiminden kaçınılmalıdır
-



Erysipelothrix rhusiopathiae

- ▶ Uzun filamanlar oluşturabilen, ince, pleomorfik, Gram-pozitif basiller
 - ▶ Dünya çapında kara ve deniz hayvanlarında yayılım gösterir
 - ▶ Kolonizasyon özellikle domuz ve hindilerde yüksektir
 - ▶ Domuzlarda erizipele neden olur
 - ▶ İnsanlardaki hastalık daha az sıklıkta görülür
-



Erysipelothrix rhusiopathiae

- ▶ İnsanlardaki hastalık zoonotiktir ve primer olarak meslek hastalığı şeklinde görülür
 - ▶ Kasaplar, çiftçiler, balıkçılar, veterinerler, vs...
- ▶ İnsanlar hayvan veya hayvan ürünlerinden direkt inokülasyon yolu ile enfekte olurlar
- ▶ İnsanlardaki enfeksiyonun başlıca üç formu vardır:
 - ▶ Lokalize deri enfeksiyonu (**erizipeloid**)
 - ▶ Yaygın kütanöz hastalık
 - ▶ Septisemi: Nadir; mevcut olduğu zaman endokardit (+)



Erysipelothrix rhusiopathiae

Hastalıklar – Erizipeloid

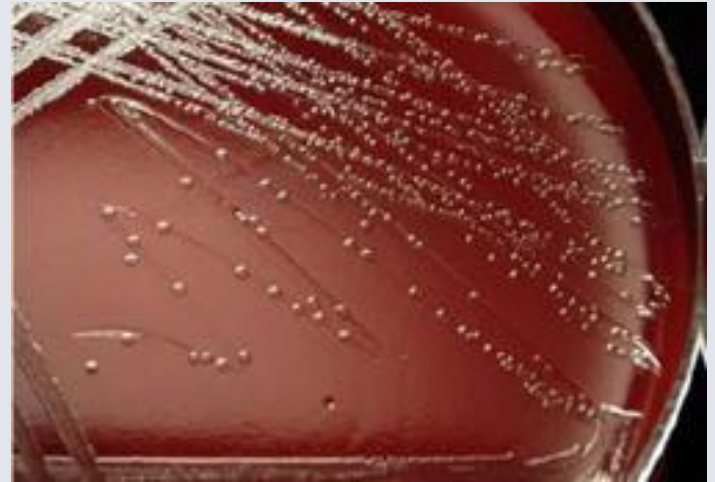
- ▶ Ağrılı ve kaşıntılı deri lezyonu en sık parmaklar ve ellerde, ve kabarık kenarlı, morumsu olarak görülür
- ▶ Süpürasyon yoktur (streptokokkal erizipelden farklı)
- ▶ İyileşme kendiliğinden olabileceği gibi antibiyotik tedavisi ile hızlandırılabilir



Erysipelothrix rhusiopathiae

Laboratuvar tanısı

- ▶ Örneğin Gram boyama sonucu genellikle negatiftir
- ▶ Karakteristik deri lezyonu ile ilişkili ince Gram-pozitif basiller ve klinik öykü tanı koydurucu olabilir
- ▶ Birçok konvansiyonel besiyerinde ürer
- ▶ %5-%10 CO₂'li ortamda 3 gün veya daha fazla inkübe edilir
- ▶ Kan kültürleri (-)



Erysipelothrix rhusiopathiae

Tedavi, önlem ve kontrol

- ▶ Penisilin → lokalize ve sistemik hastalıklar
- ▶ Penisiline alerjisi olan hastalar;
 - ▶ Lokalize kütanöz enfeksiyonlar için siprofloksasin veya klindamisin
 - ▶ Yaygın (dissemine) enfeksiyonlar için seftriakson veya imipenem
- ▶ Mesleki nedenlerden dolayı daha yüksek riskte olan kişiler eldiven ve diğer koruyucu ekipmanlar kullanmalıdırlar
- ▶ Aşılama domuzlardaki hastalığın kontrolü için kullanılır

