

ISBN: 978-605-06264-7-6



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HAMİDİYE
TIP FAKÜLTESİ
ÖĞRENCİ
DERS NOTLARI

ENFEKSİYON
HASTALIKLARI



2021



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAMİDİYE TIP FAKÜLTESİ ÖĞRENCİ DERS NOTLARI

ISBN: 978-605-06264-7-6

İstanbul, 2021

ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Dekan

Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya

Dekan Yardımcıları

Prof. Dr. Ebru Kale

Doç. Dr. Güven Bektemür

Editör

Prof. Dr. Erdoğan Çetinkaya

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Sevda Cömert

Prof. Dr. Mehmet Atilla Uysal

Prof. Dr. Halide Nur Ürer

Bölüm Editörü

Prof. Dr. İlyas Dökmetaş

Yayıncı

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 (212) 621 99 25 Faks: +90 (212) 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr Yayıncı Sertifika No: 14521





ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım, Sevgili Öğrenciler;

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi yeni kurulmuş olmasına rağmen dinamik yönetimi, geniş akademik kadrosu ve yenilikçi eğitim prensipleri ile kısa sürede ülkemizin en çok tercih edilen tıp fakültelerinden biri olmuştur. Bu yenilikçi anlayış ile tıp fakültemiz öğrencilerinin eğitimine katkısı olması amacıyla öğrencilerimizin 6 yıllık eğitimleri boyunca almaları gereken temel eğitim bilgilerini içeren “Öğrenci Ders Notları” nı hazırladık. Öğrenci Ders Notları içerisindeki bilgiler Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2020’de yer alan semptom ve çekirdek hastalıkları kapsayacak şekilde hazırlandı. Günümüzde teknolojinin geldiği noktayı da göz önüne alarak “Öğrenci Ders Notlarını” öğrencilerimizin çalışırken istedikleri zaman kolayca ulaşabilecekleri şekilde fakültemizin web sitesi üzerinden erişime sunduk.

Tıp fakültelerinin en önemli görevi eğitimidir. Bu görevi yerine getirirken, Hamidiye Tıp Fakültesi Öğrenci Ders Notları’nın hazırlanmasında desteğini esirgemeyen sayın rektörümüze teşekkürlerimi sunuyorum. Öğrenci Ders Notları’nın hayata geçirilmesinde anabilim dalı başkanlarımız ve öğretim üyelerimiz ile birlikte önemli bir uğraş verdik. Bu uğraş sırasında katkı ve desteklerini esirgemeyen, Hamidiye Tıp Fakültesi Cerrahi ve Dahili Tıp Bilimleri’nde yer alan tüm anabilim dalı başkanlarımıza, semptom ve çekirdek hastalıkların yazılmasında katkıları olan öğretim üyelerine emekleri için çok teşekkür ederim.

Büyük bir emek ve özveri ile hazırlanan ders notlarımızda ne kadar özen gösterilmiş olsa da hata ve eksikler olabilir. Bu nedenle dinamik bir şekilde ders notlarının güncellenmesi ve genişletilmesi de planlanmıştır.

Hamidiye Tıp Fakültesi Öğrenci Ders Notları’nın sevgili öğrencilerimiz ve değerli meslektaşlarımıza tıp fakültesi müfredatının tamamını içeren bir kaynak olarak yararlı olmasını temenni ederim.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA





ÖNSÖZ

Sevgili Tıbbiyeliler, Genç Doktorlar;

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi 15.04.2015 tarihli ve 29327 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan “Bazı Kanun ve Kanun Hükmünde Kararnamelerde Değişiklik Yapılması Hakkında Kanun” un 5. maddesi ile kurulmuş, 2016-2017 eğitim-öğretim yılında 82 öğrencisi ile Haydarpaşa’daki Tıbbiye Binası’nda yeniden tıp eğitim ve öğretimine başlanmıştır.

Gelişen teknoloji ile bilgiye ulaşımın, bilgi edinmenin çok kolay olduğu günümüzde faydalı bilginin öğrencilerimize aktarılmasında tecrübenin önemi de çok büyüktür.

Bu nedenle öğrencilerimize eğitimleri boyunca büyük katkı sağlayacak ve meslek hayatlarında sahada kullanabilecekleri pratik yaklaşımları hatırlatacak standardize edilmiş sürekli güncellenen bir kaynağa ihtiyaç olduğunu düşünerek enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji alanında ders notlarını hazırladık. Anabilim dalı olarak Ulusal Çekirdek Eğitim Programı içinde mevcut enfeksiyon hastalıkları semptomlarını içeren konular; alanında deneyimli hocalarımız tarafından yazıldı.

Semptomdan teşhise gidebilecek bilgiler, ayırıcı tanı ve korunma yolları açıklandı. Sonuçta gerek görsel gerekse bilimsel içeriği ile mükemmel bir kaynak/kitapçık ortaya çıktığını düşünmekteyim.

Bu kaynağın hazırlanmasına vesile olan Dekanımız Prof. Dr. Erdoğan ÇETİNKAYA’ya, bu çalışmaları başlatan kurucu Dekanımız Prof. Dr. Ali İhsan TAŞÇI’ya, katkı sunan/emeği geçen tüm arkadaşlarıma/hocalarıma teşekkür ederim. Bu eserin öğrencilerimize faydalı olmasını umar, başarılı bir eğitim dönemi dilerim.

Prof. Dr. İlyas DÖKMETAŞ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı



ATEŞ	1
Prof. Dr. İlyas Dökmetaş	
BESİN ZEHİRLENMELERİ	5
Prof. Dr. Özgür Günal, S. Sırrı Kılıç	
BRUSELLOZ	9
Prof. Dr. Günay Tuncer Ertem	
CİNSEL YOLLA BULAŞAN ENFEKSİYONLAR	11
Dr. Özlem Altuntaş Aydın	
DERİ VE YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONLARI	14
Doç. Dr. Seniha Şenbayrak	
ENSE SERTLİĞİ	19
Prof. Dr. Derya Seyman	
ERİŞKİN AŞILAMA VE BAĞIŞIKLAMA	21
Prof. Dr. Şükran Köse	
HASTANE ENFEKSİYONLARI (SAĞLIK HİZMETİYLE İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR)	25
Prof. Dr. Nefise Öztoprak Çuvalcı	
HIV ENFEKSİYONU/AIDS	29
Prof. Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu	
BÖCEK SOKMALAR/ISIRIKLAR	33
Prof. Dr. Serpil Erol	
İNFLUENZA VE COVID-19	38
Uzm. Dr. Ramazan Korkusuz, Prof. Dr. Kadriye Kart Yaşar	
ENFEKSİYÖZ İSHALLER	43
Prof. Dr. Özgür Günal, Prof. Dr. S. Sırrı Kılıç	
KAN GRUPLARI VE TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI	54
Dr. Nurgül Ceran	
KİST HİDATİK (EKİNOKOK HASTALIĞI)	60
Doç. Dr. R. Aytaç Çetinkaya	
KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ	64
Prof. Dr. Esragül Akıncı	
KUDUZ	67
Doç. Dr. Ercan Yenilmez, Uzm. Dr. Semiha Çelik Ekinci	
LEİSHMANİASİS	72
Doç. Dr. Fatma Bozkurt	
MENENJİTLER	78
Prof. Dr. Levent Görenek	

İNTESTİNAL PARAZİTLER	83
Doç. Dr. Mehtap Aydın	
SEPSİS VE SEPTİK ŞOK	87
Prof. Dr. İlhami Çelik	
SITMA	96
Dr. Öğr. Üyesi Şemsi Nur Karabela	
ŞİSTOZOMİYAZİS	100
Doç. Dr. Gülden Eser Karlıdağ	
TETANOS	102
Prof. Dr. Ayşe Batirel	
ŞARBON	107
Doç. Dr. Gülden Eser Karlıdağ	
TULAREMİ	111
Doç. Dr. Gülden Eser Karlıdağ	
VİRAL HEPATİTLER	114
Prof. Dr. Selma Tosun	
ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI	118
Dr. Nurgül Ceran	
ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR VE DİRENÇ	124
Prof. Dr. Mustafa Yıldırım	
DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONLARI	132
Doç. Dr. Ali Asan	
EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZ	136
Doç. Dr. Dilek Yıldız Sevgi	
ENFEKSİYON ACİLLERİ	140
Doç. Dr. Sevtap Şenoğlu, Prof. Dr. Kadriye Kart Yaşar	
KEMİK EKLEM ENFEKSİYONLARI	143
Prof. Dr. Derya Öztürk Engin	
TİFO/SALMONELLOZ	147
Prof. Dr. Salih Cesur	
ENDOKARDİTLER	150
Doç. Dr. Şafak Kaya	
ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI	153
Prof. Dr. Süheyla Serin Senger	

ATEŞ

Prof. Dr. İlyas Dökmetaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Etfal Seyrantepe SUAM, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ateş vücut ısısının belirli bir uyarana yanıt olarak, merkezi sinir sisteminin kontrolü altında olağan değerlerinin üzerine çıkmasıdır. Ateş; üşüme ve titreme ile birlikte yükselip terleme ile düşebileceği gibi titreme, terleme olmadan da yükselip düşebilir. Ateş enfeksiyon hastalıklarının sık karşılaşılan belirti ve bulgularından biridir. Bazı enfeksiyon hastalıklarında ateş görülmeyebilir.

Ateş; gün içindeki yüksekliğinin/düşüşünün seyrine göre ve hastalıkla ilişkili toplam süresine göre sınıflandırılabilir. Ateşin tipi tek başına özgün tanı koydurucu olmamakla birlikte ateşin klinik özelliklerinin belirlenmesi tanı için yararlı bilgiler sağlayabilir.

Ateş şikayeti/semptomuyla başvuran her hasta sorgulanıp araştırılmalıdır.

- Ateş ne zaman başladı?
- Ateşin süresi ve derecesi nedir?
- Ateşle birlikte boğaz ağrısı, öksürük, balgam, nefes darlığı, bulantı-kusma, ishal, eklemde şişlik, döküntü, sarılık, idrar sorunu var mı?
- Bilinç durumu ve davranışlarda değişiklik oldu mu? (huzursuzluk, uykuya meyil gibi)
- Ateş üşüme-titremlerle mi yükseliyor?
- Ateş terleme ile mi düşüyor?
- Şimdi veya daha önceki ateşli dönemde konvülsiyon geçirdi mi? (Çocuk hastalar için)
- Yakın zamanda seyahat, hastaneye yatma öyküsü var mı?
- Kullandığı ilaç/ilaçlar var mı?

Ek hastalık var mı (Diyabet, KOAH, Siroz, Malignite, Splenektomi öyküsü...)

Ateşli hastanın nabız sayısı, solunum sayısı, yakından takip edilmelidir.

Ateş; gün içindeki yükseklik seyrine göre sınıflandırılabilir.

- a. Sürekli ateş (febris continua),
- b. Bacaklı ateş (febris remittens),
- c. Aralıklı ateş (febris intermittens),
- d. Dalgalı ateş (febris undulans),
- e. Tekrarlayıcı ateş (febris recurrens).

Ateşin süresine göre sınıflandırma:

- a. **Akut ateş:** Yedi günden kısa süreli ateş.

- b. **Kronik veya uzamış ateş:** Uzun süren ateş: iki haftadan uzun sürelidir.

Semptomun Fizyopatolojik Mekanizması

Normal vücut ısısı ön hipotalamus preoptik alanda bulunan ısı düzenleme merkezinde (TRM) bulunan nöronlar tarafından ayarlanır. Ateşin patogenezi ekzojen pirojenler endojen pirojen maddelerin salınımına neden olur, bunun sonunda PGE2 sentezi ve CAMP seviyesinde yükselme ve TRM etkilenmesi ile ısı üretiminde artma, ısı kaybında azalma sonucu ateş yükselir (Şekil 1).



Egzersiz, aşırı giyinme, sıcak banyo, aşırı sıcak hava ve menstrüasyon döneminde ateş yükselebilir hatta sabah akşam arasında bile vücut ısısı 1 °C kadar fark olabilir. Bu durumlarda, vücut sıcaklığı ölçülürken yanlışlıkla ateşin yüksek olduğu zannedilmemelidir. Koltuk altı nemli ise, zamanından önce derece uygulama alanından uzaklaştırılırsa ateş beklenenden daha düşük olabilir. Çıkar amacı için ateş yükseltilebilir

veya yüksek gösterilebilir (temarüz ateşi); bu nedenle ateş ölçümü ile birlikte nabız/dakika ve solunum/dakika sayıları sayılmalıdır.

AYIRICI TANI

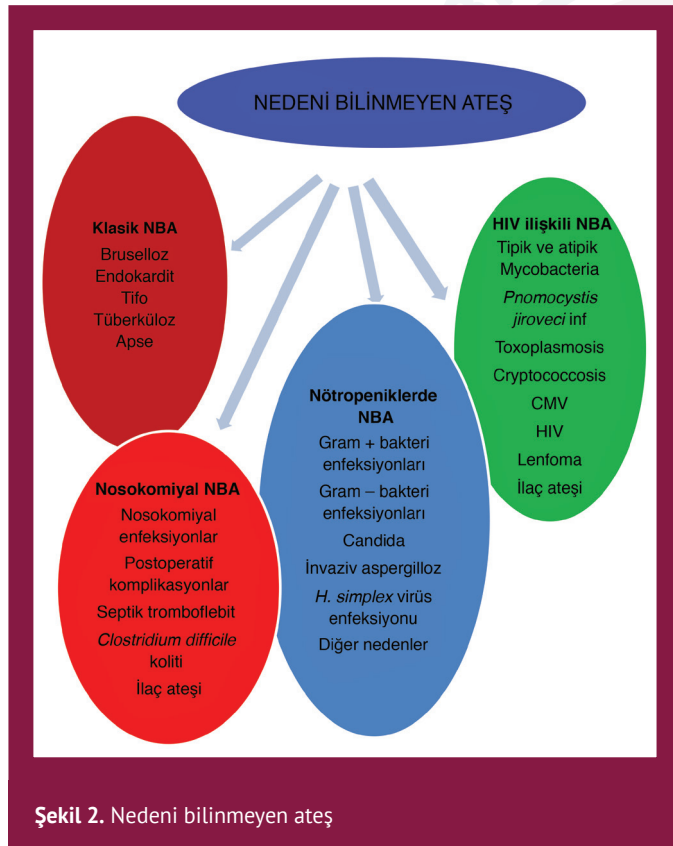
Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklar

Ateş, klinik seyrine göre 3 ayrı grupta karşımıza çıkabilir:

a. Akut ateş: Kendi kendine sınırlı viral enfeksiyonlar (soğuk algınlığı, gastroenterit) ve komplikasyonsuz bakteriyel enfeksiyonlar (otitis media, farenjit, sinüzit) vb.

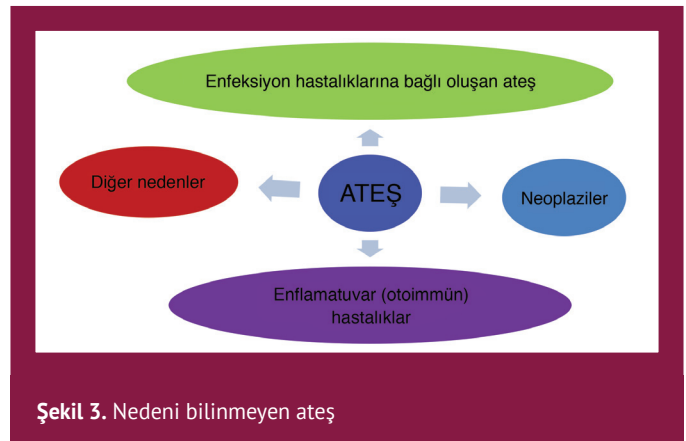
b. Odağı olmayan ateş: Lokalize bulgusu olmayan ve tanısı laboratuvar incelemeleri ile saptanabilen ateştir.

c. Nedeni bilinmeyen ateş: Ateşin; 38,3 °C üzerinde olması, 3 haftadan uzun sürmesi ve yapılan laboratuvar testleri ve incelemelere rağmen bir tanı konulamaması dört alt grupta değerlendirilir (Şekil 2).



Şekil 2. Nedeni bilinmeyen ateş

Ateş; enfeksiyon hastalıklarının seyrinde oluşan ateş ve enfeksiyon dışı hastalıklara bağlı gelişen ateş şeklinde de sınıflandırılabilir (Şekil 3).



Şekil 3. Nedeni bilinmeyen ateş

Enfeksiyon hastalıklarına bağlı oluşan ateş; bakteriler, virüsler, parazitler ve mayalar enfeksiyon hastalıklarına neden olurlar.

- Sistemik enfeksiyonlar (sepsis, bakteriyemi...)
- Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (menenjit, ensefalit...)
- Solunum sistemi enfeksiyonları (pnömoni, farenjit, otit, sinüzit ...)
- Kardiyovasküler sistem enfeksiyonları (endokardit, tromboflebit...)
- Kas, iskelet sistemi enfeksiyonları (osteomyelit, septik artrit, miyozit)
- Gastrointestinal sistem enfeksiyonları (gastroenterit, hepatit, kolanjit...)
- Üriner/genital sistem enfeksiyonları (piyelonefrit, sistit...)
- Lokalize enfeksiyonlar (apse, ampiyem)
- Döküntü ile seyreden enfeksiyon hastalıkları (viral, bakteriyel, riketsiyal enfeksiyon)
- Paraziter hastalıklar (sıtma, leishmaniasis ...)
- Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar

Enfeksiyon hastalıklarına bağlı olmayan ateş

Enflamatuvar (otoimmün) hastalıklar

- Akut romatizmal ateş
- Kawasaki hastalığı
- Baş dokusu hastalıkları (SLE, RA, JRA vb.)
- Enflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, ülseratif kolit)
- Behçet hastalığı
- Temporal arterit
- Sweet sendromu
- Ailevi Akdeniz ateşi
- Lenfoproliferatif hastalıklar

Neoplaziler

- Lösemiler
- Lenfoma
- Solid tümörler

Diğer nedenler (hipertermi veya normal vücut ısı kaybının bozulması...)

- Sıcak çarpması
- Ağır egzersiz
- Malign hipertermi
- Hematom, hemolitik kriz
- Ağır yanık
- Dehidratasyon
- Nörolojik hastalıklar (ağır ensefalopati, katotoni)
- Tirotoksikoz
- Feokromasitoma
- Anhidrotik ektodermal displazi
- İlaçlar (kokain, amfetaminler, lityum, vankomisin)
- Aşılar
- İdiyopatik (santral ateş)

Ateşe Sebep Olan Hastalıklarda Ateşin Özelliği ve Ek Semptomlar:

Enfeksiyon hastalıklarında ateş çoğunlukla akut ateş şeklindedir. Her zaman olmasa da, bazı enfeksiyonlarda ateşin gün içindeki yüksekliğinin seyri belirli bir model içerir. Ateşe özgü olarak; üşüme, sıcaklık hissi, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, bulantı kusma, iştahsızlık ve genel düşkünlük hali görülebilir. Ateş ile birlikte solunum ve nabız sayısında artma, deride solukluk veya kızarıklık, titreme (piyojenik enfeksiyonlar, sıtma, bazı viral enfeksiyonlar), herpes labialis (streptokok, pnömokok, meningokok enfeksiyonları), deliryum, konvülsiyon, metabolizmada artış, kemiklerden kalsiyumun kana geçişinde hızlanma vb. görülebilir.

Kesin tanı öykü ve klinik muayene bulgularının yanında mikrobiyolojik yöntemlerle (vücut sıvılarında; hücre sayısı ve cinsinin değerlendirilmesi, Giemsa, gram/metilen mavisi boyama, kültür/antibiyogram vb.) konur. Ayrıca radyolojik, immünolojik ve biyokimyasal tetkikler tanıda yardımcıdır.

Ateşin gün içindeki seyrine göre sınıflandırılması:

1. Sürekli ateş (febris continua): Gün boyu sürekli yüksek kalan ve gün içinde 1 °C'yi aşmayacak şekilde dalgalanmalar gösteren ateş şeklidir. Pnömoni, tifo, bruselloz, psittakoz, tularemi.

2. Bacaklı ateş (febris remittens): Sabah-akşam arasındaki ısı farkı 1 °C'den fazladır. Ancak günün hiçbir saatinde normal düzeylere inmez. Tifo, tuberküloz.

3. Aralıklı ateş (febris intermittens): Ateş her gün veya 2-3 günde bir aniden yükselir (40 °C'ye çıkar), terleme ile normal seviyelere düşebilir, endokardit, sıtma, miliyer tüberküloz, lokalize enfeksiyonlar (apse, ampiyem).

4. Dalgalı ateş (febris undulans): Ateş yavaş yavaş yükselir, 3-5 gün yüksek kaldıktan sonra yavaş yavaş düşer. Birkaç gün normal seviyelerde kalan ateş tekrar yükselir ve düşer, dalgalanmalar haftalarca sürebilir. Bruselloz, Hodgkin lenfoma.

5. Tekrarlayıcı ateş (febris recurrens): Ateşli ve ateşsiz dönemler birbirini takip eder, ateş hızlıca yükselir 3-5 gün yüksek seyrederek daha sonra hızlıca düşer. *Borrelia recurrentis* enfeksiyonu.

Enflamatuvar (Otoimmün) Hastalıklar; Ateş ve Özellikleri

Bu grup hastalıkların tanısı klinik özellikler, laboratuvar incelemeleri, radyolojik görüntüleme yöntemleri ve patolojik örneklemelere dayanan belirli tanı kriterleriyle konur. Hastalıklardaki genel ateş tipi aşağıda verilmiştir. Ateş nadiren akut ateş tipinde olup odağı olmayan ya da nedeni bilinmeyen ateş araştırması sırasında tanı ortaya çıkar.

Akut romatizmal ateş: Bacaklı ateş görülür. Diğer görülen semptomlar eklem ağrısı veya şişliği, yorgunluk, çarpıntı, deri altında yumrular, deri döküntüsü ve kore benzeri hareket bozuklukları.

Bağ dokusu hastalıkları (SLE, RA, JIA, vb.): Tekrarlayan ateş dışında eklem ağrısı, eklem şişliği ve şekil bozuklukları, kilo alamama, vücutta döküntüler, karın şişliği, lenf bezlerinde şişlikler mevcuttur.

Enflamatuvar bağırsak hastalığı (Crohn hastalığı, ülseratif kolit): Aralıklı ateş dışında karın ağrısı, kanlı mukuslu ishal, kilo kaybı, halsizlik, eklem ağrısı gibi yakınmalar vardır.

Behçet hastalığı: Tekrarlayıcı ateş, ağız ve genital ülser şeklinde yaralar görülür.

Ailevi Akdeniz ateşi: Periyodik ateş, tekrarlayan eklem, göğüs ve karın ağrısı, böbrek işlev bozukluğu söz konusudur.

Lenfoproliferatif hastalıklar: Bacaklı veya tekrarlayıcı ateş, kilo kaybı, karın şişliği, karaciğer ve dalak büyüklüğü, lenf bezlerinde büyüme.

Neoplaziler

Bu grup hastalıkların tanısı klinik özellikler, laboratuvar incelemeleri, radyolojik görüntüleme yöntemleri yanında esas olarak patolojik örneklemelere dayanarak konur. Bu hastalıklarda herhangi bir ateş modeli olabilir. Ateş nadiren akut ateş tipinde olup odağı olmayan ya da nedeni bilinmeyen ateş araştırması sırasında tanı ortaya çıkar. Lenfomadaki periyodik ateş Pel-Ebstein ateşi olarak adlandırılır. Lösemilerde anemi, trombositopeni nedeniyle kanama ve peteşiler, nötropeni nedeniyle ağır enfeksiyonlar görülebilir. Vücudun herhangi bir yerindeki kitle ve nedeni belirlenemeyen ateş, sıklıkla neoplazinin ön bulgusudur.

Diğer Nedenler

Ateş sürekli veya düzensiz olabilir. Bazı sık rastlanan durumların beraberindeki semptomlar:

Sıcak çarpması: Ateş sürekli ve giderek yükselen şeklindedir. Sıcağa maruziyet; deri yaygın eritemlidir. Bilinç bozukluğu, solunum ve kalp ritim düzensizliği...

Dehidratasyon: Ateş sürekli, deri turgoru azalmıştır. Deri ve mukozalarda kuruluk, hipotansiyon, taşikardi, oligüri, susama hissi vardır.

Nörolojik hastalıklar (ensefalopati, katotoni, otonom nöropati): Düzensiz ateş seyri vardır. Hastada çeşitli nörolojik defisitler bulunabilir.

İlaçlar (kokain, amfetaminler, lityum, trisiklik antidepressanlar, salisilat, vankomisin): Deride döküntü, eozinofili olabilir. Ateş ilacın kesilmesinden sonraki 48 saat içinde düşer. İlacın tekrar başlanması ile ateş yeniden yükselir.

Aşılar: Aşıdan sonra ortaya çıkan (ilk 2 günde) ateş.

İdiyopatik: Santral ateş.

Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklarda Öncelikle Yapılması Gereken Muayeneler, Eşlik Edebilen Bulgular

Ateşli hastada tam sistemik muayene (saçlı deriden ayak tırnağına kadar) yapılmalıdır. Her organ muayenesi ateşin çok çeşitli nedenleri için ipucu niteliğinde bulgular verebilir.

Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklara Göre Öncelikle İstenmesi Gereken Laboratuvar Testleri ve Beklenen Bulgular

Tetkikler olgu bazlı planlanmalıdır. Akut ateşli olgularda basit laboratuvar incelemeleri (tam kan sayımı, CRP, sedimentasyon hızı, kan biyokimyası, tam idrar analizi, vücut çıkartıları ve salgılarının mikrobiyolojik tetkikleri, steril vücut sıvıları kültürleri) yeterlidir. Nedeni bilinmeyen ateşli olgularda bunlara ilave olarak ileri mikrobiyolojik incelemeler (brusella, CMV, EBV, HIV, Tbc vb. seroloji, PZR) istenmeli, gerekirse (granülomatoz hepatit, tüberküloz, histoplazmoz, bruselloz, sarkoidoz, temporal arterit) doku biyopsisi, kemik iliği incelemesi yapılmalı ve histopatolojik açıdan değerlendirilmelidir. Gerekli durumlarda bronkoskopi, endoskopi, kolonoskopide yapılabilir.

Ayırıcı Tanıdaki Hastalıklara Göre Öncelikle İstenmesi Gereken Görüntüleme Tetkikleri

Akciğer grafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile sintigrafik inceleme de yapılabilir.

TEDAVİ

Ateşin düşmesi, normal değerlerde seyretmesi için, altta yatan hastalığın tedavisi gereklidir. Acil tedavi endikasyonu gerekmeyen durumlarda ateşin gözlenmesi özelliğinin tanımlanması faydalıdır. Ateşin zararlı etkilerinin yanında faydalı etkileri de vardır. Fagositozu ve nötrofil migrasyonunu artırarak mikroorganizmaların öldürülmesinde artışa yol açar, T-hücre proliferasyonunda artışa neden olur, B-hücrelerinin antikör

üretimini artırır. IL-1'in immün düzenleyici etkilerini artırır, interferon aktivitesinde artışa neden olur. Yine de iskemik kalp hastalığı, ağır pulmoner hastalığı ve serebrovasküler bozukluğu olan kişilerde, hamilelerde, yaşlı kişilerde (mental fonksiyonlar bozulabilir), konvülsiyon öyküsü olanlarda ve konvülsiyonları önlemek için küçük çocuklarda ateş düşürülmelidir.

a. Fiziksel soğutma: Serin bir yere almak, kıyafetleri çıkarmak, fanla serinletmek, ılık su ile banyo yaptırmak, sıvı içecekler vermek uygundur. Ateşi düşürmek için alkol buz pansumanları yapılmamalıdır.

b. Antipiretik tedavi: Esas hastalığın seyrine etkisizdir ancak ateşi düşürerek oksijen, sıvı ve kalori tüketimini azaltır. Parasetamol veya ibuprofen hastanın kilosuna göre ve önerilen dozlarda (özellikle çocuklarda) düzenli aralıklarla verilmelidir.

Acil Durum ve Sevk Kriterleri

Acil durumlarda ön tanı ile birlikte ne yapıldığı yazılmalı ve uygun şekilde hasta sevk edilmelidir. Ateş çok önemli bir semptomdur. Ateşi olan her birey ciddi olarak incelenmeli, ateşin nedeni enfeksiyon hastalığı mı, enfeksiyon dışı nedenler mi? Acil cerrahi müdahale ve/veya acil tedavi gerektiren bir enfeksiyon hastalığı var mı? araştırılmalıdır.

Yaşlı hastalarda, gebelerde, immün düşkün bireylerde, kaşektik hastalarda, kronik hastalığı olanlarda ateş çok yükselmeyebilir, bu gurup hastalarda genel durumda bozulma, yemeden içmeden kesilme gibi durumlar söz konusu ise bu hastalar da dikkatlice incelenmeli/takip edilmelidir.

Basit enfeksiyon hastalıklarında hastanın sevk edilmesi gerekmez. Ateş sepsis, menenjit, herpes ensefaliti gibi hayati tehlike oluşturan bir hastalığa bağlıysa kültürler alınmalı ve olası etkene yönelik antimikrobiyal ilaç/ilaçların ilk dozu uygulanmalı, ateş düşürülmeli, solunum ve dolaşım desteği sağlanmalıdır. Tedavi ve takibi yapılamayacak hastaların sevk işlemi yapılmalıdır. Ateş uzun süreden beri devam ediyor, çeşitli kliniklerde incelenmiş ve tanı konulamamış ise olgu değerlendirilip nedeni bilinmeyen ateş ön tanısı ile enfeksiyon hastalıkları uzmanına sevk edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Willke. Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Kitabı. 4. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi
2. Mackowiak AP. Temperature regulation and the pathogenesis of fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:765-778.
3. Tabak F, Murtezaoğlu A, Tabak Ö et al. Clinical features and etiology of adult patients with fever and rash. Ann Dermatol. 2012;24:420-425.
4. <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults>

BESİN ZEHİRLENMELERİ

Prof. Dr. Özgür Günal, S. Sırrı Kılıç

Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

I. BULANTI-KUSMA İLE SEYREDEN BESİN ZEHİRLENMESİ SENDROMU VE ETKENLERİ

1. *Staphylococcus aureus* Besin Zehirlenmesi

Bir besinin üzerinde üreyen *S. aureus*'nin saldıdığı toksinin besinle birlikte alınması ile 1-6 saat içinde gelişen ve yine kısa sürede düzelen bulantı kusmanın hakim olduğu bir klinik tablodur. Olguların %68'inde diyare de gelişir ve karın ağrısı vardır. Ateş %18 olguda bildirilmiştir ve daha çok ciddi dehidratasyon varsa görülebilir (3). Kesin tanı için hastanın kusmuk ve dışkısının, suçlanan yiyeceğin kültürlerinin yapılması, yiyecek hazırlayan kişinin *S. aureus* portörü olup olmadığının araştırılması uygun olur. Besin hazırlayıcısında pürülan bir deri lezyonunun olma olasılığı da unutulmamalıdır. Etken olguların hemen hepsinde *S. aureus*'dir, ancak *S. epidermidis*'in neden olduğu bir toplu besin zehirlenmesi bildirilmiştir (4). *S. aureus* besin zehirlenmesi salgınlarının araştırılmasında doğrulama için şüpheli besinden, hastaların kusmuk ve dışkılarından, besin hazırlayıcıların ellerinden veya deri lezyonlarından izole edilen *S. aureus* suşlarının aynı faj tipi olduğu gösterilebilir. Doğrulama için şüpheli besinde gram başına 105'ten fazla *S. aureus* izole edildiğinin belirlenmesi veya stafilokokal enterotoksinin besinde jel difüzyon, RIA, hemaglutinasyon, immüno floresans veya ELISA gibi yöntemlerle saptanması da mümkündür (1,2,3). *S. aureus*'nin besin zehirlenmesine yol açan A, B, C, D, E enterotoksinlerinden en sık olarak A olaydan sorumludur (1,5). Toksik şok sendromuna neden olan enterotoksin F ise besin zehirlenmesine yol açmamaktadır. Enterotoksinler ısıya dayanıklıdır. Etki mekanizmaları kesin değildir. Muhtemelen abdominal visera ile temaslarının sonucu vagus ve sempatik sinirler aracılığıyla kusma merkezi uyarılmaktadır (1). *S. aureus* özellikle proteinden zengin şeker veya tuz içeren besinlerde rahatlıkla üreyebilir. Bu nedenle salam, kremalı yiyecekler, mayonezli patates salatası diğer yumurtalı salatalar stafilokoksik besin zehirlenmesinde rol oynayan belli başlı yiyeceklerdir. Besinin görünüm ve kokusu normaldir. Her mevsim görülebilir.

2. *Bacillus cereus* Besin Zehirlenmesi

B. cereus 2 ayrı toksini ile 2 ayrı klinik tabloda besin zehirlenmesine neden olur. Bunlardan birincisi kuluçka süresi 1-6 saat olan akut kusma sendromu olup diğerine göre daha

sık görülür. Kusmaya neden olan toksin düşük molekül ağırlıklı 121 derecede 90 dakika dayanabilen tripsin ve pepsine dirençli bir toksindir. Bildirilen besin zehirlenmelerinin birçoğu Çin restoranlarında kızarmış pirinç yiyenlerde görülmüş ve pirincin kızartılmasından önce hafif haşlanıp oda ısısında bekletilmesi sırasında *B. cereus*'nin sporlu şekli vegetatif formuna dönüşmesi ve toksin salması ile açıklanmıştır. Ülkemizde yayınlanan bir *B. cereus* toplu besin zehirlenmesinde pilav kaynak besin olarak bildirilmiştir (6). Ayrıca süt tozu, puding, vanilya sosu ve kurutulmuş sebze gibi yiyeceklerin de *B. cereus* zehirlenmesine yol açtığı bildirilmiştir (1).

Parazitik hastalıkların bazıları da (İskandinav ülkeleri ve Japonya'da Diphylobothriasis, Hollanda ve Japonya'da anisakiazis) bulantı, kusma karın ağrısı, aşırı gaz ile seyreden tablolara yol açabilir. Anisakiazis eozinofili ve intestinal obstrüksiyona yol açar (1,2).

II. NON-ENFLAMATUVAR İSHAL İLE SEYREDEN BESİN ZEHİRLENMELERİ

Besinin alınmasından 8-72 saat sonra ortaya çıkan ishal karın ağrısı ve nadiren düşük derecede ateş ile seyreden bu tabloya *Clostridium perfringens*, *B. cereus*, Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), *Vibrio cholerae*, Norwalk virüsü neden olabilir.

1. *Clostridium perfringens* Besin Zehirlenmesi

Clostridium perfringens tip A ile meydana gelen besin zehirlenmesi genellikle besinin yenmesinden 8-24 saat sonra gelişen ve sulu diyare ile karakterize bir tablodur. Olguların %81'inde epigastrik ağrı olaya eşlik eder. Bulantı ve ateş de seyrek olarak görülebilmektedir. Semptomlar 12-24 saat içinde kaybolur. Tanı için şüpheli yiyecekte 105 ve hasta dışkısında 106/g veya daha fazla *C. perfringens* sporunun bulunması önemlidir. *C. perfringens* enterotoksini dışkıda ELISA ve lateks aglutinasyon yöntemi ile araştırılabilir.

C. perfringens besin zehirlenmesi salgınlarında çok sayıda insanın hastalanması dikkati çeker. Önceden pişirilmiş yemeğin tekrar düşük derecede ısıtılması ve bekletilmesi olması kolaylaştırıcı bir faktördür. Sorumlu gıda türü daha çok etler, et suları gibi besinler olmaktadır (4). *C. perfringens*'nin besin zehirlenmesine neden olan toksini ısıya dayanıksız bir enterotoksindir. Sporulasyon sırasında salınır. Etkisi ileumda

en fazladır. *C. perfringens* tip C'nin yol açtığı ve beta toksininin sorumlu olduğu enteritis nekrotikans malnutrisyon halinde görülen farklı bir sendromdur. Beta toksin bir nekrotoksin olup tripsin gibi intestinal proteazlar ile normalde inhibe olur. Ancak malnutrisyon durumunda bu fonksiyon bozulur ve intestinal nekroz hatta perforasyon ve sepsis ile sonlanan %40 ölümcül seyreden tablo gelişir. Daha çok Yeni Gine gibi gelişmemiş ülkelerde malnutrisyona ek olarak doğal tripsin inhibitörü olan tatlı patates tüketimi ile de ilgili olarak görülür (7).

2. *Bacillus cereus* Besin Zehirlenmesi

Bacillus cereus'nin yukarıda sözü edilen emetik sendromundan ayrı olarak gelişen ishal sendromunda inkübasyon periyodu *in vivo* toksin salınımı nedeniyle biraz daha uzun (8-16 saat) olup olaydan sorumlu toksin de farklıdır. Toksin ısıya dayanıksız olup etkisi cAMP salınımını artırmak şeklindedir. *Bacillus cereus*'ye bağlı ishal sendromu soğukta saklanılmasında yetersizlik olmuş her türlü besin ile bulaşabilir. İshal ve %75 olguda buna eşlik eden kramp şeklinde karın ağrısı başlıca bulgulardır. Olguların %23'ünde kusma vardır. Ateş çok nadirdir. İshal 20-36 saatte düzeler. Tanıda şüpheli besinde ve 105/g üzerinde olmak üzere dışkıda *B. cereus* üretilmesi yardımcıdır (1,8). Sağlıklı kişilerde %14 oranında geçici gastrointestinal kolonizasyon olduğu gösterilmiştir. Tanıyı doğrulama için serotiplendirme ve plazmid aracılığı ile izole edilen suşların aynı kaynaklı olduğu gösterilebilir. *B. cereus*'nin diarejenik toksinini saptamak üzere immün yöntemlerin kullanıldığı ticari kitler mevcuttur (1).

3. Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC) Besin Zehirlenmesi

Seyahat ishallerinin başta gelen etkeni olan ETEC ile meydana gelen tabloda inkübasyon periyodu ortalama 16-72 saat olup düzelmesi de 72-96 saatte olur. Ancak düzelleme süresi 7-10 güne kadar uzayabilir. Kramp şeklinde karın ağrısı ve ishal belli başlı bulgulardır. Dışkı sulu ve fazla miktardadır. Hatta bazan kolera benzeri tablo oluşabilir. ETEC enfeksiyonlarının oluşmasında iki toksin rol oynar: Isıya dayanıklı ST (termostabil toksin) ve ısıya dayanıksız LT (termolabil toksin). Bunlardan LT yapı olarak kolera toksinine benzer ve aynı mekanizma ile sıvı kaybına neden olur. ETEC enfeksiyonlarının tanısında serotiplendirme yardımcı olabilir. Başlıca ETEC serotipleri olarak O6: H16, O15: H11, O25: H42, O27: H7,20, O63: H12,30, O78, H11/12, O128: H7, O149: H10, O159: H4,34 belirlenmiştir. Ancak yüzden fazla serotip ETEC olarak saptanmıştır. Rutin olarak kullanılmamakla beraber tanı enterotoksinlerin veya enterotoksin genlerinin saptanması ile de mümkündür. Florokinolon gibi ilaçlar ishal süresini kısalttığı için kullanılabilir.

4. *Vibrio cholerae* ve Besin Kaynaklı Enfeksiyonu

Vibrio cholerae esas olarak su kaynak olarak bulaşır. Ancak özellikle su ürünleri ile bulaşmış küçük besin zehirlenmesi salgınları bildirilmiştir. Örneğin 1992 yılında Arjantin-Los

Angeles seferini yapan uçakta servisi yapılan deniz ürünleri salatası ile 75 kişide, Maryland'da ithal hindistan cevizi sütü kullanan 6 kişilik bir grupta kolera enfeksiyonu gelişmiştir (9,10). Tedavide sıvı elektrolit replasmanına ek olarak antibiyotik kullanılması gerekir. Son salgınlarda tercihan kullanılan tetrasiklin gibi bazı antibiyotiklere direnç bildirilmiş olup florokinolonlar da kullanılabilir.

5. Norwalk Virüs ve Diğer Virüslerin Neden Olduğu Besin Zehirlenmeleri

Etken, Norwalk ve Norwalk benzeri virüsler SRSVs (Small Round Structured Viruses) olarak da tanımlanan virüslerdir. Üretilmeyen ancak serolojik olarak ve elektron mikroskop ile tanımlanabilen bu virüslerin yaptığı besin zehirlenmeleri giderek daha çok tanımlanmaktadır. Bulantı, kusma, ishal, kramp şeklinde karın ağrısı, baş ağrısı, hafif bir ateş, halsizlik başlıca bulgulardır. Yirmi dört-48 saat içinde tablo düzelmektedir. İyi pişmemiş deniz ürünleri, kontamine içme suyu kaynak olabilmektedir. Tanı antikor veya dışkıda antijen tayini ile yapılabilir de çok yaygın olarak kullanılan bir yöntem değildir. Tedavide bizmut subsalisilat düzelmeyi çabuklaştırabilir.

6. *Giardia Lamblia* ve Besin Kaynaklı Enfeksiyonu

Giardiyaz esas olarak su kaynaklı gelişmesine rağmen besin kaynaklı küçük salgınlar da gelişebilmektedir. Örneğin; bir aile içinde meyve salatası bir başka ailede de işkembe çorbası ile bulaş bildirilmiştir (11,12). Bulaşmaya 10-25 gibi az sayıda kist yetmektedir. İshal, bulantı, iştahsızlık, karın ağrısı, gaz gibi yakınmalar 1-3 haftalık bir inkübasyondan sonra başlar. İshal aralıklarla görülebilir. Yağlı dışkı, kilo kaybı, malabsorbsiyon ve erişkinlerde peptik ülser benzeri yakınmalar diğer klinik bulguları oluşturur. Tanıda dışkıda trofozoit veya kistin iyot veya immünofloresan yöntemi ile gösterilmesi yanında dışkıda ELISA ile antijen aranması da mümkündür. Etken duodenal aspirasyon sıvısında da aranabilir. Tedavide metronidazol, albendazol, furazolidon kullanılabilir (12,3).

Diğer gıdalarla bulaşabilen paraziter hastalıklardan benzer şekilde non-enflamatuvar ishale seyrekte olsa yol açanlar olarak *Cryptosporidium* ve *Cyclospora* sayılabilir.

7. **Cryptosporidium*

Hücre içi bir parazittir. Fekal oral yolla veya kontamine sulardan ookistlerin alınmasıyla bulaşır. HIV + hastaların %20 'sinde görülür. Enfeksiyonunda sulu ishale birlikte halsizlik, karın ağrısı ile bulantı ve kusma görülebilir. Tanı için dışkıda kistler modifiye aside dirençli boyama ile ya da daha duyarlı olan monoklonal antikorlu direkt immünofloresan yöntem ile gösterilebilir. ELISA ile antijen saptanması da mümkündür. Tedavide Nitazonaksanid kullanılır, paromomisin denenebilir. Kistler klorlamaya dirençlidir.

8. *Cyclospora

Enfeksiyonunun endemik olduğu ülkelerde (Peru, Nepal, Haiti) ve ABD'de çiğ süt ve diğer gıdalarla salgınlar bildirilmiştir. HIV+ olanlarda ishale neden olan bir prozoadır. Kronik tekrarlayan ishal yapar. İştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, bulantı ve kusma vardır. Dışkıda kistler *Cryptosporidium* kistlerine göre daha iri ve aside dirençli boyanma özelliğinin değişken olması yanında UV mikroskopunda otofloresans göstermesiyle tanımlanır. Yine dışkının modifiye trikrom boyamasında kistler gösterilebilir. Tedavide 10 gün TMP-SMZ ile iyi sonuç alınır (1,2,3).

9. İzospora Belli

Sadece insanları enfekte eden hücre içi bir parazittir. AIDS hastalarında ishal etkenidir. Klinik bulgular ve bulaş yolu kriptosporodiyuma benzer. Kronik sekretuar ishal görülür. Tanıda dışkıda EZN boyama ile ookistler görülebilir. Tedavide 10 gün süreyle TMP-SMZ veya siprofloksasin kullanılabilir.

10. Mikrosporodiyum

Sporların oral yolla alınmasıyla bulaşan ve özellikle CD4 sayısı ≤ 50 h/mm³ olan hastalarda ishal yapan bir parazittir. Kronik diyare ve kolanjit yapabilir. Tanıda elektron mikroskobu ve polimeraz zincir reaksiyonu kullanılır. Özgül bir tedavisi yoktur.

III. NÖROLOJİK SEMPTOMLARLA SEYREDEN BESİN ZEHİRLENMELERİ

Nörolojik semptomlarla seyreden ve bir mikroorganizmanın etken olduğu besin zehirlenmesi botulismustur. Bunun yanında bazı deniz ürünleri, mantar gibi besinlerle de nörolojik semptomlarla seyreden besin zehirlenmeleri görülebilir.

1. Botulismus

Clostridium botulinum'nin etken olduğu botulismusa yol açan besinler genellikle konserve gibi anaerob koşulların sağlandığı tür besinlerdir. Ancak gelişen teknoloji nedeniyle hazır konservelerden çok, özellikle evde yapılmış sebze konserveleri botulismus nedeni olmaktadır (18). Bunun yanında buzdolabında saklanmamış olan, anaerob koşulların oluşabildiği diğer bazı besinler (kağıda sarılarak fırınlanmış patates, hazır sote soğan sarımsak gibi) ile de oluşmuş botulismus olguları bildirilmiştir. Besinin üzerinde ürerken saldırdığı toksinin alınmasıyla klinik tablo gelişmektedir. Bilinen en öldürücü toksin olan bu toksin etkisini motor nöron uçlarında nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını önleyerek yapar (bu etkisi nedeniyle botulinum toksini kronik blefarospazmın tedavisinde kullanılmaktadır) (19). Toksinin tiplerinden A, B ve E en sıklıkla insan botulismusuna neden olan tiplerdir.** Botulismusun kliniği desenden tip paralizi oluşturur. Görme bozukluğu (çift görme vb.) ve fotofobi (%90), disfaji (%76), genel halsizlik (%58), bulantı ve kusma (%56), disfazi (%58) belli başlı bulgulardır. Solunum

güçlüğü, kas zayıflığı, pitozis, dilate reaksiyonsuz pupil, ağız kuruluğu, postural hipotansiyon görülebilecek diğer bulgulardır. Semptomlar genellikle 18-36 saat sonra başlar ancak günler hatta haftalar sonra gelişen olgular da vardır. Botulismusta paralizi öncesi veya paralizi aynı anda %20-25 oranında ishal olabilir ancak kabızlık daha sıktır. Bulantı kusma da %50 oranında görülebilir. Bilinç açıktır ve ateş genellikle görülmez.** Toplu zehirlenmelerde tanı daha kolay olmakta, sporadik olgularda akla gelmemesi nedeniyle tanı gecikebilmektedir. Ayırıcı tanıda Guillain-Barre sendromu, myastenia gravis, poliomyelit, ilaç reaksiyonları, diğer kimyasal zehirler ve felç yapan diğer durumlar akla gelmelidir. Tanı için besin alındıktan sonraki 3 gün içinde yiyecek, dışkı ve serumda toksin aranabilir. Üç günden sonra dışkı kültüründe *C. botulinum*'nin üretilmesi en duyarlı yöntemdir. Elektromyografi botulismusu myastenia gravis ve Guillain-Barre sendromundan ayırmada yararlıdır.

Tedavide polivalan antitoksin kullanılır. Toksin 85°C'de 5 dk kaynatmakla ölür. Guanidin hidroklorid ve aminopiridine'nin yararı tartışmalıdır. Botulismusta solunum desteği de çok önemlidir ve bu konudaki teknik gelişmeler mortalite azalmasında önemli rol oynamıştır.

İnfant botulismusu: Botulismusun bu tipinde yenilen besindeki spor veya vejetatif formdaki *C. botulinum* bakterilerince nörotoksinin salınımı barsak içinde olur. Hastalık, 1 hafta-11 ay yaş grubunda daha sık görülür. Tip A ve B en sık görülenler olup özellikle tip B ile bal yenmesi arasında bir ilişki saptanmıştır. Konstipasyon ile başlayan klinik tabloda laterji, emme bozukluğu, güçsüzlük, baş boyun kontrolü bozukluğu, yutma güçlüğü, solunum sıkıntısı belli başlı bulgulardır. Tanı için dışkıda *C. botulinum* ve/veya toksini araştırılır. EMG yapılı. Tedavide yoğun bakım dışında yapılabilecek fazla bir şey yoktur. Antibiyotik, antitoksin ve kolinomimetik ilaçlar fazla yararlı olmamaktadır (20).

**Toprakla travmatik yaralanma ve iv ilaç kullananlarda yara ilişkili botulizm olguları da bildirilmiştir.

IV. ENFEKSİYÖZ OLMAYAN BESİN ZEHİRLENMELERİ

Bakır, çinko, demir, kadmiyum, teneke gibi kapların içinde bekletilmiş asidik yiyeceklerle de 5-60 dakika içinde ortaya çıkan bulantı, kusma, karın ağrısı ve ek olarak metalik tat ile kendini gösteren bir tablo gelişir. Kadmiyum ve çinko myalji'ye, kadmiyum hipersalivasyona neden olur. Semptomlar kendi kendine düzelir (3).

1. Mantar zehirlenmesi: Mantarın türüne bağlı olarak değişen tablolar ortaya çıkabilir (1). Konfüzyon, ajitasyon, görme bozukluğu, laterji, gibi bulgular görülebilir. Alkol alınımında disülfiram benzeri etkiye neden olan mantarlar yanında sadece gastroenterit yapanlar da vardır. Amanita muscaria gibi bazı mantar türlerinin parasempatomimetik etkili toksin içermesi nedeniyle başlıca zehirlenme bulguları: pupillerde miyozis,

terleme, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, tükürük ve göz yaşında artma şeklindedir. Bu bulgulara tremor, konfüzyon, delirium eklenebilir. Bulguların ortaya çıkması dakikalarla ifade edilebilecek kadar kısa veya 2 saat gibi bir süre olabilir. Tedavi için atropin sülfat kullanılır.

Amanita phalloides türü mantarlar ise çeşitli organlarda hücre zedelenmesine yol açan toksinleri nedeniyle organ bozuklukları ile seyreden mortalitesi %50'den yüksek ağır bir tabloya neden olurlar. Hepatorenal yetmezliğe yönelik tedaviler (karaciğer nakli, hemodializ) yararlı olabilir (1,2,3).

2. Bal zehirlenmesi: Ülkemizde özellikle Karadeniz Bölgesi'nde bulunan bazı bitkilerin çiçeklerinden yapılmış bal (deli bal) ile meydana gelen zehirlenmede bulantı, kusma, hipotansiyon ve baş dönmesi, bradikardi, görme bozukluğu, terleme bazen de delirium ve paralizilerle seyredabilen bir tablo gelişir (21,22). Ölüm nadirdir. Destekleyici tedavi yapılır.

3. Deniz ürünleri zehirlenmesi: Birkaç çeşit klinik tablo gelişebilir. Uskumru cinsi bazı balıklar (tuna, torik gibi) ile bulantı kusmanın

yanında histamin reaksiyonuna benzer bir tabloya yol açabilir. Bazı deniz ürünleri ile oluşan besin zehirlenmelerinde ise bulantı ve diyarenin dışında çeşitli paralitik bulgular, fotofobi, görme bozukluğu, hipotansiyon, ağrı ve/veya parestezi eşlik eder (1,2,3).

KAYNAKLAR

1. Tauxe RV, Swerdlow DL, Hughes MJ. Foodborne Disease. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000:1150
2. Snyderman DR: Food Poisoning. In: Gorbach LS, Bartlett JG, Blacklow RN (eds). Infectious Diseases, Philadelphia: WB. Saunders Company; 1998:768.
3. Hamer DH, IDCP guidelines. Infectious diarrhea (Part II) and food poisoning. Infectious Diseases in Clinical Practice. 1997;6:141.
4. Breckinridge JC, Bergdol MS. Outbreak of food-borne gastroenteritis due to a coagulase-negative enterotoxin producing staphylococcus. N Eng J Med. 1971;284:5410.
5. Bishai WR, Sears CL. Food poisoning syndromes. In: Gianella RA (Editor). Gastroenterology Clinics of North America. 1993;22:579.

BRUSELLOZ

Prof. Dr. Günay Tuncer Ertem

Ankara Sağlık Uygulama Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Bruselloz, *Brucella* bakterisinin neden olduğu, asıl olarak hayvanlarda hastalık yapan, ancak insanlarda da görülen bir zoonozdur. Hastalığa Malta humması, Akdeniz humması, ondülan ateş, koyun hastalığı gibi farklı adlar verilmiştir. Bu hastalık, özellikle koyun, keçi gibi küçükbaş hayvanlar ve inek, manda gibi büyükbaş hayvanlar ile domuz yetiştiriciliğinin yaygın olduğu gelişmekte olan ülkelerde endemiktir. Brusellozda görülen semptom ve bulgular başka hastalıklarda da görülebildiği için pek çok hastalıkla karışabilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Bruselloz yaygın olarak Akdeniz ülkeleri, Balkanlar, Orta Asya, Orta ve Güney Amerika'da, daha nadir olarak tüm dünya ülkelerinde görülmektedir. Türkiye'de hala endemik olsa da son yıllarda insidansı giderek azalmıştır. Hastalık özellikle ülkemizin güney ve güneydoğu illerinden bildirilmektedir.

Brucella bakterisinin bilinen dokuz türü vardır. Bunlardan insanlarda hastalık yapan türler *Brucella abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* ve nadiren *B. canis*'tir. Diğer türler insanlarda nadiren hastalığa neden olurlar. Sığırlar *B. abortus* ve *B. melitensis*, koyun ve keçiler *B. melitensis*, domuzlar *B. suis*, köpekler ise *B. canis* rezervuarı olduğu hayvanlardır. *Brucella* bakterisi bu hayvanlarda düşüğe neden olabilmektedir. Bakterinin insanlara bulaşması hayvanların sekresyonları, süt ve plasentası ile direkt temasla (doğum yaptırmak gibi), çiğ süt ve süt ürünlerinin (taze peynir, tereyağ, krema) tüketimiyle gerçekleşmektedir. Ayrıca hayvanların yaşadığı ortamdaki aerosollerin solunması ile de bulaş mümkündür. Bu nedenle veterinerler ve hayvancılıkla uğraşanlar, taze peynir tüketme alışkanlığı olanlar risk altındadır. Pastörize süttten yapılan peynir ve tereyağ gibi gıdalar bulaşa yol açmamaktadır. Enfekte hayvanın etinin iyice pişirilerek tüketilmesiyle bulaş olmamaktadır. Genel olarak insandan insana bulaşmayan bir hastalık olarak bilinmektedir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Brucella Gram-negatif, aerob, kokobasil şeklinde bir bakteridir. *Brucella* türlerinin çoğu aerob ortamda kanlı agar, brain heart infüzyon besiyeri, *brucella* agar gibi besiyerlerinde üremektedir. Ancak üretilmeleri için inkübasyon süresi üç hafta kadar

uzatılmalıdır. Fakat otomatize kan kültür sistemlerinde daha kısa sürede üreyebilmektedir. *Brucella* türleri 60°C'de 10 dakika, %17 tuz içeren salamura peynirde bir ay, çiğ sütte iki hafta kadar ve tereyağda yaklaşık beş ay canlı kalabilmektedir. Bu sürelerin bilinmesi brusellozdan korunmada önemlidir. Normal sınırlarda olan mide asidi *brucella* bakterilerini öldürebilmektedir.

Brucella türleri deri, oral veya solunum yoluyla organizmaya girdikten sonra lenf düğümlerine yerleşerek çoğalır. Takiben kanla retikuloendotelial sistem hücrelerine ulaşır. Bakterilerin yerleştiği organlar kemik iliği, karaciğer, dalak, kemik-eğim sistemi, santral sinir sistemi, böbrek, endokard, testis ve overlerdir. *Brucella* türleri, bu organlardaki enfekte ettiği hücrelerin içinde konağın immün sisteminden kaçmayı başarmaktadır. Böylece intrasellüler yaşam sayesinde enfeksiyon kronikleşmekte ve tedavi zorlaşmaktadır. *Brucella* enfeksiyonunda, konak hem hücresel hem de humoral immün yanıt geliştirerek kendini savunmaktadır.

PATOLOJİ

Dokularda epitelooid hücreler, lenfositler ve dev hücrelerden oluşan granülomlar oluşmaktadır. Granülomlar, karakteristik histopatolojik görünümü oluştururlar. Bu nedenle bruselloz granümatöz hastalıklar arasında sayılmaktadır.

KLİNİK

Brusellozda kuluçka süresi 2-4 hafta kadardır. Hastalar, sinsi veya hızlı başlangıç gösteren bir veya birden fazla sistemin tutulduğu klinik tabloyla başvurabilirler. Hastalık, semptom süresine göre akut (<8 hafta), subaküt (8-52 hafta) veya kronik (>1 yıl) olarak sınıflandırılmaktadır.

Hastalarda sık görülen şikayetler ateş, halsizlik, yorgunluk, kas ağrısı, terleme, bel ve eklem ağrısıdır. Ateş ve eklem ağrısı hastaların çoğunda görülen semptomlardır. Bu semptomlar genellikle hastalığın akut formunda vardır. Tutulan organlara göre farklı semptom ve bulgular gözlenebilir. Fizik muayenede ateş, ateş-nabız uyumsuzluğu (relatif bradikardi), lenfadenopati, hepatosplenomegali, artrit ve nadiren deri lezyonları saptanabilir. Subaküt formda ise hastalar daha hafif, farklı klinik tablolarla başvurabilir. Tanı konması geciken veya tedavisi eksik kalan hastalarda subaküt seyir daha sık izlenmektedir. Kronik form sıklıkla yaşlılarda görülür. Bu formda genellikle

ateş görülmez; en belirgin yakınmalar uzun süreli yorgunluk ve kilo kaybıdır. Ayrıca psikonevrotik şikayetler, kronik hastalarda görülebilen semptomlardır.

Lokalize Enfeksiyon ve Komplikasyonlar

Brusella bakterisi organların çoğuna yerleşip lokalize semptomlara yol açabilir. Ancak en sık tutulum gastrointestinal, hepatobiliyer ve iskelet sisteminde olmaktadır. Gastrointestinal tutulumla ait belirtiler arasında bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal veya kabızlık sık görülmektedir. Hepatobiliyer sistem tutulumu sık karşılaşılan tutulum şeklidir, karaciğer enzimlerinde yükselme ve hepatosplenomegali ile anlaşılabilir.

İskelet sistem tutulumu hastaların yarısında görülmektedir. Kalça, diz, bilek ve dirsek gibi periferik eklemlerde artrit en yaygın tutulum şeklidir. Vertebra tutulumu (spondilit) özellikle lomber bölgede görülür ve paraspinal apse eklenebilir. Bel ağrısı veya yürüme güçlüğü ile başvuran hastalarda bruselloz açısından öykü alınmalıdır.

Genitoüriner komplikasyonlu hastalar epididimo-orşitle karşımıza çıkmaktadır. Santral sinir sistem tutulumu ender görülen tutulumlardan biridir ve nörobruselloz olarak da adlandırılmaktadır. Menenjit, ensefalit, periferik sinir tutulumu, miyelit veya radikülit nörolojik tutulum şekilleri arasındadır. Deri, göz, kulak nadir de olsa etkilenen diğer organlardır.

RADYOLOJİ VE LABORATUVAR BULGULARI

Hemogramda hafif düzeyde anemi, lenfopeni, nötropeni veya trombositopeni saptanabilir. C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızında artış görülür. Hastalığın tanısı kan veya tutulan organlardan bakterinin üretilmesiyle ya da serolojik testlerle konur. Bakteri izolasyonu için en sık kullanılan materyal kandı. Kanda üretilmeyen durumlarda, özellikle de kronik bruselloz tanısının konulması amacıyla kemik iliği kültürü yapılabilir. Serolojik testlerin amacı brusellaya karşı oluşan antikorların saptanmasıdır. Tüp aglütinasyon testi (Wright aglütinasyon), Rose Bengal lam aglütinasyon testi, anti-Brucella Coombs testi ve Enzyme Immune Assay kullanılan serolojik testlerdir. En sık kullanılan test tüp aglütinasyon testidir, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Rose Bengal lam aglütinasyon testi ise tarama amaçlı bir testtir. Polimeraz zincir reaksiyonu, kan veya diğer örneklerde bakteriyel nükleik asit varlığını göstermede kullanılabilir.

Spondilit, paravertebral apse gibi kemik-eklemler tutulumunda, radyolojik görüntüleme yöntemleri hem tanı hem de tedavi yanıtının değerlendirilmesinde başvurulan yöntemdir.

AYIRICI TANI

Tifo, tüberküloz, sıtma ve kollajen doku hastalıkları brusellozda benzer klinik tabloya yol açan hastalıklardır.

Epidemiyolojik öykü varlığı bruselloz tanısının konulmasını destekler.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Brusellozun etkene yönelik tedavisinde, uzun süreli antibiyotik kombinasyonları kullanılmalıdır. Tek antibiyotikle tedavi verilmesi durumunda hastalığın nüks riski artacaktır. En etkili ilaçların başında tetrasiklinler gelmektedir. Oral yoldan doksisisiklin ile intramusküler streptomisin kombinasyonu en yaygın kullanılan rejimlerdenidir. Önerilen diğer seçenek doksisisiklin ile rifampisin kombinasyonudur, oral yoldan kullanılması avantajlıdır. Trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonlarda kullanılan diğer seçenektir, özellikle üçlü tedavi rejimlerine eklenmektedir. Standart tedavi rejimleri dışında florokinolonlar veya seftriakson kombinasyonlara eklenen antibiyotiklerdir. Nörobrusellozda seftriaksonun eklendiği üçlü tedavi rejimi önerilmektedir. Gebelerde, gebelik haftası dikkate alınarak rifampisin ve trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonu kullanılabilir.

Tedavi süresi komplikasyon varlığına veya türüne göre değişir. Komplikasyonsuz hastalarda süre en az 6 hafta olmalıdır. Parenteral seçeneklerden streptomisin 2-3 hafta, gentamisin bir hafta, seftriakson ise 1 ay kullanılabilir. Spondilit ve/veya paraspinal apse varlığında tedavinin 4-5 aya uzatılması gerekebilir. Nörobrusellozda 4-6 ay kadar tedavi önerilir. Yeterli ve etkili tedaviyle nüks ihtimali çok azalmıştır, ancak brusella hücre içinde yaşayan bir bakteri olduğu için nüks olasılığı vardır.

KORUNMA

Bruselloz hastalığının hayvanlar arasında elimine edilmesi, insan brusellozunu önleyebilmek için şarttır. Bu amaçla hayvanlarda kullanılan canlı aşılar vardır. Hayvanların veteriner kontrolünde olması ve düzenli olarak aşılanmaları gereklidir. İnsanların çiğ süt tüketmemeleri, pastörize süt ve süt ürünlerini kullanmaları, ayrıca hayvan yetiştiricilerinin eğitilmesi korunmada önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Salvana EMT, Salata RA. Brucellosis. In: Goldman L, Schafer A. Goldman-Cecil Medicine. Elsevier. 2019:1948-1951.
2. Gul HC, Erdem H. Brucellosis (Brucella species). In: Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier. 2019:2753-2758.
3. Alp E, Doğanay M. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul Nobel Tıp. 2017:863-871.
4. Corbel BJ. Brucellosis in humans and animals. WHO, 2006 (www.who.int) erişim: 15.04.20201)

CİNSEL YOLLA BULAŞAN ENFEKSİYONLAR

Dr. Özlem Altuntaş Aydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Erişkinlerin çoğu hayatları süresince en az bir kez cinsel yol ile bulaşan enfeksiyonla (CYBE) ve bu hastalıkların komplikasyonları ile karşılaşır. CYBE'ler, belirtileri çoğunlukla cinsel organlarda görülen ya da hiç belirti göstermeden kronikleşen, iki insan arasında cinsel yakın temas ile bulaşan, mikroorganizmalara (bakteri, virüs, parazit) bağlı hastalıklardır. Bu hastalıklar az miktarda mikroorganizma ile bulaşabildikleri için oldukça kolay yayılırlar ve çoğunlukla cinsel aktif dönem olan 15-45 yaş arasında görülürler. Sıklıkla asemptomatik seyretmeleri de enfeksiyonun yayılmasına katkıda bulunur. Aynı yolla bulaştıkları için birden fazla etken bir arada olabilir ve bu etkenler sadece insanlarda enfeksiyon oluştururlar. Bakterilerin neden olduğu CYBE'lerin tanı, tedavi ve kontrolü virüsle meydana gelenlere göre daha kolaydır. Tanı ve tedavideki eksiklikler ciddi komplikasyonlara (infertilite, ektopik gebelik, spontan abortus, erken doğum, konjenital enfeksiyon, insan papilloma virüs (HPV) enfeksiyonunda serviks kanseri) neden olabilir. CYBE tespit edildiğinde cinsel eşlerin beraber değerlendirilmesi ve tedavisi gerekir. Sıklıkla genital mukozadaki hasar nedeniyle insan immün yetmezlik virüsünün (HIV), kişiden kişiye daha kolay bulaşmasına neden olurlar. Bu nedenlerle CYBE'ler tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur.

CYBE'lerin yönetimi risk değerlendirmesi ile başlar ve CYBE'lerin varlığını işaret eden belirtilerin yorumlanması, tarama testleri, profilaktik veya tedavi amaçlı ilaç kararının verilmesi, risk azaltıcı danışmanlık ve uygulama (hepatit B aşılması gibi), hasta olan kişilerin partnerlerinin değerlendirilmesini içerir.

CYBE etkenleri sadece kondomsuz cinsel temasta değil, anneden bebeğe (gebelik sırasında, doğum sırasında, emzirme ile anne sütünden) ve kan yolu ile de bulaşabilir. Bulaş yolları da dikkate alındığında CYBE'ler için risk faktörleri; çok eşlilik, cinsel eşin birden fazla partnerinin olması (tek eşlilik her zaman çözüm değil), eşinden uzak olmak, seks çalışanları ve/veya onların müşterileri ile ilişkide bulunmak, daha önce CYBE geçirmiş olmak, erkek homoseksüel ilişki, kondom kullanmama, düşük sosyoekonomik/kültürel durum, uyuşturucu kullanmak, HIV enfeksiyonu varlığı, kan nakli yapılmış olmak, perinatal bulaş olduğunda anne/baba'nın durumudur. CDC'nin (Centers for Disease Control and Prevention) CYBE rehberine

göre hastaların cinsel davranışlarını değerlendirmek amacıyla 5P'yi içeren sorular kullanılması önerilir: 1- Partner (cinsel eş tercihi-heteroseksüel, homoseksüel veya biseksüel, partner sayısı, partnerinin partnerlerinin özellikleri), 2- Practises (cinsel davranış-vajinal, anal, oral seks, kondom kullanımı), 3- Protection from STDs (CYBE'lerden korunma yöntemleri), 4- Prevention of pregnancy (kontrasepsiyon yöntemi), 5- Past history of STDs (kişinin ve partnerinin geçirdiği CYBE'ler).

CYBE'lerin en sık rastlanan belirti ve bulguları; genital akıntı, genital ülser ve genital siğillerdir. Bu belirti ve bulgular kadınların genital yapılarının anatomik özellikleri nedeniyle fark edilemeyebilir.

Erkeklerde Üretrit

- Erkeklerde dizüri, üretral akıntı veya her ikisine birden neden olur, ancak genellikle pollaküri bulunmaz. Bu duruma gonokoksik ve nongonokoksik (*C. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, *T. vaginalis*, HSV, mantar ve bazen adenovirüsler) etkenler neden olmaktadır. Gonokokların etken olduğu üretrit nongonokoksik üretrite (NGU) göre inkübasyon dönemi daha kısa, ani başlangıçlı, akıntısı sarı renkli, bol miktarda ve pürülandır.

- Üretriti olan olguya yaklaşımda; proksimalden distale doğru yapılan üretra masajı ile gelen akıntıdan veya üretraya 2-3 cm girerek alınan sürüntü örneğinden Gram boyalı preparat hazırlanır. Mikroskopun x1000 büyütmesinde 5 ve üzerinde lökosit, gonokoksik üretritte Gram-negatif diplokoklar görülür. Alternatif olarak ilk atım idrar örneğinin (sabah alınan ilk idrar) 20-30 mL'sinin santrifüj edilmesinden elde edilen sedimentte mikroskopik incelemede 10 ve üzerinde lökosit ya da lökosit esteraz testinin pozitifliği saptanır. Üretral akıntı ve/veya ilk akım idrar örneğinde nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile de gonokoklar ve *C. trachomatis* araştırılabilir.

- Komplike olmayan üretrit tedavisinde seftriakson 250 mg IM tek doz ve azitromisin 1 gr oral tek doz önerilmektedir. Bu kombinasyon gonokoklara ve *C. trachomatis*'e etkindir.

Kadınlarda Üretrit

- İdrara sıkışma hissi ve sık idrara çıkma olmadan piyüri ve idrarda üropatojenlerin 10^2 /mL'den az saptanması kadınlarda üretral sendrom olarak tanımlanır. Sıklıkla etken *C. trachomatis* veya *N. gonorrhoeae*'dir. İlk akım idrar örneğinde NAAT ile bu etkenler araştırılmalıdır.

Vajinal Akıntı

- Kadınların (bazen doktorların) hangi akıntıyı normal hangisini patolojik algıladığı konusunda fazlaca değişkenlik söz konusudur. Ancak akıntı olsa da kaşıntı, iritasyon, kızarıklık, ödem bulguları normal koşullarda olmamalıdır. Vajinal akıntı servisit nedeni ise sıklıkla *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae*, vajinit nedeni ise bakteriyel vajinozis, *Candida* türleri ve *Trichomonas vaginalis* etiyojide yer alır.
- *C. trachomatis* servisit ve üretritin yanı sıra salpenjit ve endometrite neden olur. *N. gonorrhoeae* ile birlikte pelvik enflamatuvar hastalığın (PID) en sık nedenleridir. Asemptomatik olabildiği gibi vajinal akıntı, dispareni, karın alt bölgelerde hassasiyet ve olguların yarısına yakınında ateş görülebilir. Ektopik gebelik ve infertilite önemli komplikasyonlarıdır. Ayaktan tedavisinde tek doz 250 mg seftriakson im ve 14 gün 2x100 mg doksisisiklin oral ±14 gün 2x500 mg metronidazol oral kullanılır. Yatarak tedavi verilecek olgularda ilk olarak intravenöz 4x2 gr sefoksitin + oral 2x100 mg doksisisiklin tercih edilir.
- Bakteriyel vajinozis, normal vajen florasında bulunan laktobasillerin azalmasıyla *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* ve *Bacteriodes* gibi anaerob bakterilerin aldığı polimikrobiyal bir sendromdur, enflamasyon yoktur. Vajinal duş, rahim içi araç (RIA) kullanımı, yeni cinsel eş, vajinal enstrüman kullanımı, sigara kullanımı predispozan faktörlerdir. Tanısı aşağıda sunulan Amsel kriterlerinden üçünün pozitif olması ile konulur. 1- Miktarı artmış homojen, beyaz renkli akıntı, 2- Vajinal sıvının pH'sinin 4.5'in üzerinde olması, 3- Vajinal akıntının %10'luk KOH ile karıştırılmasıyla balık kokusu duyulması (whiff testi), 4- Vajinal sıvının serum fizyolojik (SF) ile 1:1 oranında karıştırılmasıyla hazırlanan taze preparatta kokobasil şeklindeki organizmalarla kaplanmış vajinal epitel hücrelerinin (*clue cell*) görülmesi. Tedavisinde 7 gün süre ile 2x500 mg metronidazol kullanılır.

- Kandida türlerinin florada artışı sonucu kandida vajiniti gelişir. En sık *C. albicans* (%80), *C. glabrata* (%14) neden olmaktadır. Kondom, diyafram, spermid kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, antibiyotik kullanımı, immüno-supresyon, diyabet, oral seks predispozan faktörleri oluşturur. Vajinal akıntı beyaz renkli, peynirimsi ve kokusuzdur. Vulvar kaşıntı, yanma, bazen dizüri ve dispareniye neden olur. Vajina duvarında ve vulvada eritem oluşturur. Prepubertal ve postmenapozal dönemde nadirdir. Tedaviye rağmen rekürren olgular sıklıkla premenstruel dönemde alevlenir. Vajinal akıntının SF ile taze preparat örneğinde maya ve psödohipfler görülür, %10 KOH eklenmesi ile daha iyi görünür hale gelir.

- *T. vaginalis* hemen her zaman cinsel yolla bulaşır ve çoğunlukla asemptomatik seyrederek. Neden olduğu vajinal akıntı köpüklü, sarı-yeşil renkli, kötü kokuludur. Fizik muayenede serviksde "çilek görünümü" izlenir. Vajinal akıntının SF ile taze preparat incelemesinde kamçı, hareketli protozoonlar görülür. Tedavisinde ilk tercih tek doz 2 gr oral metronidazoldur.

Genital Ülserler

- Amerika Birleşik Devletleri'nde genital ülserlerin en sık nedenleri genital herpes (Herpes Simplex Virus, HSV), sifiliz ve şankroiddir (etken *Haemophilus ducreyi*). Lenfogradüloza venorum (LGV) ve Behçet hastalığı daha nadir olarak izlenir. Hindistan ve Afrika'da ise donovanoz (granüloza inguinale) genital ülserlerin majör nedenleridir. Genital ülser saptandığında ülserlerin sayısı ve yerleşimi, boyutu, ağrılı olup olmadığı, ülserin tabanı ve kenarlarının görünümü, eşlik eden inguinal adenopatinin özellikleri değerlendirilir. HSV ve şankroiddeki ülserler ve inguinal lenfadenopatiler ağrılı, LGV ve donovanozdakiler ağrısızdır. Sifilizdeki ülserlerin 1/3'ü ağrılıdır, adenopatiler ise hafif ağrılıdır. Aşağıdaki tabloda genital ülserlerin klinik özellikleri sunulmuştur.

Hastalık	Ülserlerin özellikleri				Adenopatinin özellikleri
	Sayı	lokasyon	Hassasiyet	Görünüm	
Genital herpes	multipl	Labia, penis	Ağrılı	Aynı boyutta, temiz tabanlı, kenarları eritemli	Sert, ağrılı, genellikle bilateral
Sifiliz	1-2	Vajen, penis	1/3'ü ağrılı	Temiz tabanlı, kenarları endüre	Sert, ağrısız, bilateral
Şankroid	Multipl, birleşme özelliği var	Labia, penis	Ağrılı	Büyük, nekrotik tabanlı, kenarları ince	Çok ağrılı, fluktuasyon mevcut, süpüre olabilir, unilaterale
LGV	1	Labia, penis	Ağrısız	2-3 hafta kalıp spontan iyileşir	Fluktuasyon mevcut, süpüre olabilir, unilaterale
Donovanoz	Değişken	Labia, penis	Ağrısız	Kırmızı tabanlı, yüksek beyaz kenarlı, kolay kanar	Yok, yalancı bubolar

• Genital herpes primer enfeksiyonların %30'undan HSV-1, nükslerin çoğundan HSV-2 sorumludur. İlk ataktan sonra %70 tekrarlar, nüksler daha hafif seyredir. Enfekte lezyon veya sekresyonlardan direkt temas ile bulaşır. Sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte aynı büyüklükte multipl veziküler veya tabanı temiz görünümlü ülseratif lezyonlar gelişebilir. Tanıda lezyondan hazırlanan Tzanck preparatında multinükleer dev hücreler görülür. Tedavisinde ilk atakta ve nükslerde asiklovir veya valasiklovir kullanılır.

• **Sifiliz:** Etkeni *Treponema pallidum*'dur. Enfekte kişilerden sağlam kişilerin deri veya mukozalarından mikrolezyonlarla penetre olur. Esas bulaş yolu sifiliz lezyonu ile direkt temas olmakla birlikte transplasental, enfekte doğum kanalından geçerken ve kan transfüzyonu ile de bulaşabilir. İnkübasyon süresi ortalama 3 haftadır (10-90 gün). Sifilizin doğal seyri primer, sekonder ve latent olmak üzere 3 evreyi içerir. Primer sifilizde, şüpheli teması takiben 2-3 hafta sonra inkübasyon yerinde "şankr" gelişir. Şankr 4-6 haftada tedavisiz kendiliğinden rezolusyona uğrar. Primer evreden 2-8 hafta sonra spiroketlerin hematogen yayılımına bağlı olguların %30'unda diffüz bulgular görülür. Hastaların %90'ında maküler, makülopapüler, papüler veya püstüler lezyonlar izlenir. Bu lezyonlar sıklıkla gövdeden başlar, el ayakları ve ayak tabanları dahil olmak üzere ekstremitelere yayılır. Bu evrede spiroketler kan, deri, santral sinir sistemi, gözde aköz humorda bulunur ve tüm organlar etkilenebilir. Bu nedenle "büyük taklitçi-great imitator" olarak isimlendirilir. Latent evrede spiroketlerin yayılımı immün sistem tarafından kontrol altına alındıktan sonra organizmalar vücutta semptom oluşturmaksızın persiste edebilir. Primer enfeksiyondan sonraki 12 ay "erken latent", 12 aydan sonrası "geç latent" dönem olarak tanımlanır. Ancak genelde bu süre ayırt edilemediği için olgular geç latent evrede kabul edilir.

• Sifilizin bulaş riski en fazla erken evrede, özellikle primer lezyon ile olur. Tanı primer ve sekonder evredeki deri lezyonlarının karanlık saha mikroskopi incelemesi ile ve direkt floresan antikor testi ile kolayca konulabilmekle birlikte bu testler için deneyimli personele ihtiyaç vardır. Bu nedenle serolojik testler daha sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan VDRL ve RPR nontreponemal testlerdir, kardiolipin-kolesterol-lesitin antijenine karşı antikor düzeyini tespit eder, sekonder evrede ve erken latent dönemde en yüksek titrede bulunur. Uygun tedavi ile VDRL ve RPR titrelerinde bir yılda 4 kat azalma olması beklenir. TPHA, FTA-ABS treponemal testlerdir, sifilize özgüdür ve tedavi edilse bile ömür boyu pozitif kalırlar, kişinin sifiliz ile karşılaştığını gösterirler. Tedavide tüm evrelerde seçilecek ilaç penisilindir. *T. pallidum*'un çoğalma hızının yavaş olması nedeniyle tedavi en az 2 hafta süreyle kanda terapötik düzeyde penisilin bulunmasını gerektirir. Bu amaçla primer ve sekonder evrede intramusküler benzatin penisilin 2,4 MU tek

doz kullanılır. Penisilin alerjisi olan kişilerde doksisisiklin veya tetrasiklin 14 gün önerilir. Latent dönemde benzatin Penisilin G (2.4 MU/hafta, 3 kez) kullanılır.

Genital Siğil (HPV)

• En sık görülen CYBE'dir. Genital veya anal bölgede ağrısız lezyonlar görülür. Kadınlarda servikal HPV enfeksiyonunun büyük kısmı kendiliğinden geriler, latent kalır. Servikal, anal, vulvar, vajinal, penil, orofarengeal kanserlerle ilişkilidir. Ekzofitik lezyonlardan en sık tip 6 ve 11 (onkojenik değil) tespit edilir. Tip 16, 18, 31, 33, 35 displazi ve anogenital yassı hücreli kanser gelişiminde rol oynar. Enfeksiyonu eradike eden bir tedavi yoktur. Korunmada 9-26 yaş arası aşı önerilir.

CYBE'lerin Kontrolü ve Önlenmesi

• Bu amaçla multidisipliner çabalar gereklidir. Bireylerin eğitimi sağlanarak toplum bilincinin geliştirilmesi hedeflenmelidir. Sağlıklı cinsel davranış biçimlerinin desteklenmesi, bu amaçla danışmanlık hizmeti önemlidir. Tek eşliliğe yönelmesi, doğru kondom kullanımı, evlilik ve doğum öncesi CYBE araştırılıp tedavi edilmesi ile kontrolde büyük bir adım atılmış olacaktır. Doğru kondom kullanımı ile klamidyaya, gonore ve trikomoniyazdan etkin şekilde korunulabilir. HPV, genital herpes, HBV, sifilizde de enfekte olan bölgeler veya temas olasılığı olan bölgeler kondom ile kapatıldığında bulaş riskini azaltmaktadır. Kondomların CYBE'den korumada yetersiz olduğu durumlar kondomların hasarlanmasından çok uygunsuz kullanım ile ilişkilidir. Lateks alerjisi olan kişilerin kullandığı "natural skin" olarak adlandırılan kondomlar koyun çekumundan üretilmiştir ve porları 1500 nm'dir. Bu porlar sperm geçişini engeller ancak HIV'den 10, HBV'den 25 kat daha genişler, CYBE'den korunmada önerilmezler.

• CYBE etkenlerinden biri saptandığında diğerlerinin de araştırılması, eşlerin de değerlendirilip eş zamanlı tedavilerinin planlanması gereklidir. CYBE açısından riskli davranışları olanların (kayıtlı-kayıtsız seks çalışanları, damar içi madde bağımlıları, çok eşliler, homoseksüel erkekler) tarama testleri ile taranması, kan donörlerinin, gebe kadınların ve CYBE'si olan kişilerin HIV, HBV ve sifiliz yönünden araştırılması, HIV/AIDS sürevyası (tarama, tedavi takibi) önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Southwick FS. Genitourinary Tract Infections and Sexually Transmitted Diseases. In: Southwick FS. Infectious Diseases A Clinical Short Course. USA: McGraw-Hill Companies, 2012:237-226.
2. Marazzo JM, Holmes KK. Sexually Transmitted Infections: Overview and Clinical Approach. In: Kasper DL, Fauci AS. Harrison's Infectious Diseases. China: McGraw-Hill Education, 2013:309-330.
3. Kasper MA, Reno H. Sexually Transmitted Infections. In: Kirmani N, Woeltje K, Babcock H. Infectious Diseases Subspecialty Consult. Washington: Wolters Kluwer Lippincott Williams&Wilkins, 2013:233-255.

DERİ VE YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONLARI

Doç. Dr. Seniha Şenbayrak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Deri; epidermis, dermis ve deri altı yağ dokusundan oluşur. Epidermis 1 mm'den daha ince bir tabaka şeklinde cildin yüzeyinde bulunur. Avasküler bir yapıdır. Keratinositler, Merkel hücreleri ve dendritik hücreleri içerir. Dermis kan damarları, lenfatikler, fibroblastlar, ektrin ter bezleri, sebace bezleri ve kıl follikülleri açısından zengindir. Deri altı yağ dokusu ise; dışarıdan gelen darbelere karşı tampon görevi dışında enerji deposu olarak da rol oynar. Subkütan dokunun altında fasya bulunur ve kas dokusu ile deri altı dokuyu birbirinden ayırır. Deri dış etkenlere karşı bariyer işlevi görmesinin yanı sıra, immünolojik birçok fonksiyonu da beraberinde taşımaktadır.

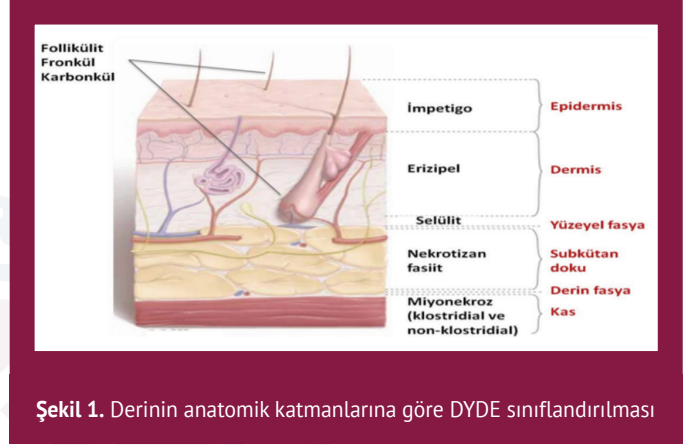
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (DYDE) sık görülen toplum kökenli enfeksiyonlardır. Epidermis, dermis ve subkütan dokuların mikroorganizmalar tarafından invazyonu ve enflamasyonu sonucu gelişmektedir. Son yıllarda yaşlı nüfusun artışı, invaziv girişimler, bağışıklığı baskılanmış hasta sayısının artışı gibi faktörler nedeni ile görülme sıklığı artmaktadır. Enfeksiyonun klasik bulguları arasında calor (ısı artışı), rubor (kızarıklık), tumor (şişlik), dolor (ağrı) ve fluor (akıntı) bulunur. Bül, krepitasyon, hemoraji, nekroz gibi bulgular da olabilir. Laboratuvar tetkikleri tanıyı doğrulama ve etkeni tespit etmeye yardımcı olur. Bu enfeksiyonlarda lezyonun yeri, sistemik bulguların eşlik edip etmediği, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları, enfeksiyonun kazanılma yeri, hayvan teması, antibiyotik kullanım öyküsü gibi faktörler sorgulanmalı ve dikkatli muayene yapılmalıdır.

Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarının Sınıflandırılması

DYDE farklı şekillerde sınıflandırılabilir. Beraber daha çok tutulum bölgesine ve anatomik lokalizasyonuna göre sınıflandırılması Tablo 1 ve Şekil 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Yüzeysel ve derin doku enfeksiyonları

Yüzeysel deri enfeksiyonları	Derin doku enfeksiyonları
İmpetigo Fronkül Folikülit Karbonkül Erizipel Selülit	Nekrotizan selülit Nekrotizan fasiit Piyomyozit Miyonekroz Progresif bakteriyel sinerjistik gangren



Şekil 1. Derinin anatomik katmanlarına göre DYDE sınıflandırılması

Pürülan olma özelliğine göre follikülit, fronkül, karbonkül ve apse pürülan DYDE; impetigo, erizipel, selülit ve nekrotizan enfeksiyonlar ise non-pürülan DYDE olarak sınıflandırılmaktadır. DYDE etiolojisinde *S. aureus*, beta hemolitik streptokoklar başta olmak üzere Gram-pozitif koklar ve Gram-negatif bakteriler yer alır. Klinik tabloya, tutulum bölgesine ve bazı risk faktörlerine göre etkenler farklılık gösterebilir. Tablo 2 ve 3'te klinik tabloya ve risk faktörlerine göre etkenler görülmektedir.

Tablo 2. Bazı DYDE ve etkenler

Enfeksiyon tanımı	Etken mikroorganizma
İmpetigo	AGBHS ve <i>S. aureus</i> C, G ve diğer streptokok grupları
Kutanöz apse	<i>S. aureus</i>
Fronkül ve karbonkül	<i>S. aureus</i>
Selülit	<i>S. aureus</i> , AGBHS
Erizipel	Sıklıkla AGBHS
Nekrotizan fasiit	Monomikrobiyal: AGBHS, <i>S. aureus</i> , <i>Vibrio vulnificus</i> , <i>Aeromonas hydrophilia</i> ve diğer streptokoklar. Polimikrobiyal: <i>Enterobacter</i> spp, <i>Aeromonas</i> spp, <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> spp, <i>Klebsiella</i> spp, <i>Enterococcus</i> spp, MRSA
Fournier gangreni	Aerobik ve anaerobik miks flora. <i>Staphylococcus</i> ve <i>Pseudomonas</i> grubu mikroorganizmalar.

DYDE: Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, AGBHS: A grubu beta hemolitik streptokok, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*

Tablo 3. Risk faktörleri ve etken mikroorganizmalar

Risk faktörü	Etken mikroorganizma
Taze veya tuzlu su teması	<i>Aeromonas hydrophilia</i> , <i>Mycobacterium marinum</i> , <i>Vibrio vulnificus</i> , <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
Kedi ısırığı	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Streptococcus spp</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Fusobacterium spp</i> , <i>Bacteroides spp</i> ,
Toprak veya dikenli bitki teması	Atipik mikobakteriler, <i>Nocardia spp</i> , mantarlar, <i>Sporothrix schenckii</i>
Köpek ısırığı	<i>Capnocytophage canimorsus</i> , <i>Pasteurella canis</i> , <i>Streptococcus spp</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Fusobacterium spp</i> , <i>Bacteroides spp</i>
İnsan ısırığı	Ağız florası bakterileri, viridans streptokoklar, <i>S. aureus</i> , <i>Eikenella corrodens</i>
Bağışıklık yetmezliği	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Cryptococcus spp</i> , <i>Nocardia spp</i> , <i>Mycobacteria spp</i>

YÜZEYEL ENFEKSİYONLAR

Komplike olmayan DYDE'dir. Aşağıdaki başlıklar altında incelenebilir.

İmpetigo: Sıklıkla çocukluk çağında ve sıcak mevsimlerde gözlenir. Vücudun yüz, boyun ve ekstremiteler gibi açık yerlerinde daha sık görülür. En sık A grubu beta hemolitik streptokoklar, *S. aureus*, daha az olarak C ve G grubu beta hemolitik streptokoklar etkindir. İki klinik formu vardır.

-Basit yüzeysel impetigo: Papül formasyonu ile başlar, takiben püstül formuna dönüşür. 4-6 günlük süre içerisinde pürülan akıntının kuruması ile altın sarısı kabuklanma ile iyileşir (Resim 1). Sistemik semptomlar genelde yoktur veya hafiftir, bölgesel lenfadenopati görülebilir.

-Büllöz impetigo: Eritemli zeminde sarı büllöz püstüller oluşur, sonrasında kahverengi kurut görünüm oluşur. Bu formda *S. aureus* daha sık etkindir.

Tedavisinde enfeksiyonun şiddetine göre oral veya topikal tedavi başlanır. Streptokokal impetigoda penisilinler, büllöz impetigoda *S. aureus* daha sık etken olması sebebi ile penisilinaza dirençli penisilinler veya 1. kuşak sefalosporinler ilk seçenek antibiyotiklerdir. Topikal tedavide mupirosin veya retapumilin günde iki kez 5 gün süre ile önerilir.

Ektima: İmpetigonun derin ülser formlarına verilen isimdir. Lezyon impetigo gibi başlar, eritemli zemin üstünde bül veya püstül ve sert bir kabukla iyileşir. Eksüdanın kabuğu kaldırılırsa zeminde düzensiz görümlü ülser görülür. Çocuklarda ve yaşlılarda siktir, en sık alt ekstremitte tutulur. Tedavi impetigo ile aynıdır.

Follikülit: Kıl folliküllerinin enfeksiyonudur. En sık yüzde sakal bölgesinde, boyun, göğüs ön duvarı, kol ve kalçada görülür. 2-5 mm papül veya püstüller lezyonlar şeklindedir. Sıklıkla A grubu beta hemolitik streptokoklar, *S. aureus*, yüzme havuzundan



Resim 1. İmpetigo

kaynaklanan veya immün yetmezlikli hastalarda ise *P. aeruginosa*'a etken olabilir. Genellikle topikal antibiyotik tedavisi yeterlidir. Topikal tedavi ile iyileşmeyen olgularda penisilin türevi veya 1. kuşak sefalosporinler ilk seçenektir.

Fronkül: Follikülitin ağırlı apse formudur. Dermisden daha derin dokulara yayılarak subkutanöz dokuda 1-2 cm çapında sert, hassas, kırmızı enflamatuvar nodül oluşur. Fronkül follikülitin sık görüldüğü bölgelerde görülür. Diyabetik hastalarda, kilolu kişilerde, bağışıklığı baskılanmış kişilerde sık ve tekrarlama eğilimindedir. Fluktuasyon verenlerde insizyon ve drenaj yapılır. Enfeksiyonun sistemik bulguları varsa, drenajı zor bölgedeyse, multipl odaklar tutulmuşsa sistemik antibiyotik verilir.

Karbonkül: Birden fazla fronkülün yayılıp birleşmesiyle oluşur. Büyük, ağırlı ve çok sayıda endure lezyonlar olarak daha derin dokularda sırt, boyun ve bacaklarda ortaya çıkar. Sistemik enfeksiyon bulguları (ateş, lökositoz ve uzun süren enfeksiyonlarda bakteriyemi) gelişebilir. Tedavide cerrahi drenaj, ılık ve nemli pansuman ve stafilokoklara etkili sistemik antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır.

Kutanöz apse: Dermis ve derin dokularda pürülan sıvı toplanmasıyla oluşur. Ağırlı, hassas ve fluktuasyon veren kırmızı renkte nodüllerdir. Genellikle polimikrobiyaldir, daha az olguda *S. aureus* tek etken olabilir. Nadiren bakteriyemi, septik artrit ve osteomyelite ilerleyebilir. Primer tedavisi insizyon ve drenajdır. Drenaj ile alınan örnekten Gram-boyama ve kültür yapılmalıdır.

Sistemik belirti ve bulgular lokal enfeksiyona eşlik ediyorsa, ileri yaş, diyabet veya immün yetmezlikli hastalarda antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır.

Erizipel: Ağrılı, eritemli, deriden kabarık, sınırları belirgin ve lenfatik tutuluma birlikte olan bir selülit formudur. Genellikle A grubu beta hemolitik, daha az C, G grubu ve nadiren B grubu streptokoklar etken olur. Yaş olarak küçük çocuklar ve yaşlılarda, yerleşim yeri olarak alt ekstremitelerde ve yüzde daha sık gözlenir (Resim 2). Komplike olmayan erizipel; dermis ile sınırlı kalırken, ağır olgularda bakteriyemi, selülit, deri altı apseler, purpura, büller ve nekroz gelişebilir. Erizipelin ayırıcı tanısı herpes zoster, kontakt dermatit ve ürtiker ile yapılmalıdır. Tedavide oral veya parenteral penisilin veya penisilin türevleri, penisilin allerjisi olan hastalarda makrolid grubu antibiyotikler kullanılabilir.



Resim 2. Erizipel

Selülit: Selülit tüm yaş gruplarında görülebilen deri ve deri altı dokusunun akut enfeksiyonudur (Resim 3). Ekstremitelerde ağrı, hassasiyet ve sınırları belirgin olmayan eritem vardır. Erizipelden farkı etkilenen doku ile normal doku arasında seçilebilen bir demarkasyon hattının yokluğudur. Lenfanjit veya bölgesel lenfadenopati görülebilir. En sık beta hemolitik streptokoklar (A grubu en sık) ve *S. aureus* etken olmakla beraber diğer mikroorganizmalar da etken olabilir. Selülit gelişiminde lenfatik tıkanıklık veya venöz yetmezliğin yol açtığı ödem, deride önceden oluşmuş hasar, obezite gibi faktörler predispozisyon oluşturmaktadır. Travma, impetigo ya da ektima gibi deri lezyonları, ülserasyon, maserasyon, derinin fungal enfeksiyonları ve egzema gibi enflamatuvar dermatozlar, cerrahi uygulamalar deri bütünlüğünü bozarak selülitte zemin hazırlar. Daha az sıklıkla



Resim 3. Selülit

selülit, hematojen yolla ya da derialtı apsisi ve osteomyelit gibi enfeksiyonların direkt yayılımı sonucu gelişebilir. Klinik hafif olgulardan ağır bakteriyemik olgulara kadar değişkenlik gösterir. En sık alt ekstremitte tutulumu olmakla beraber daha az orbital, periorbital ve karın bölgesinde görülebilir. Tanısı anamnez ve klinik bulgularla konur. Laboratuvarında lökositoz ve nötrofil hakimiyeti saptanır. Rutin olarak kültür yapılması önerilmez. Tedavide ekstremitenin elevasyonu yapılmalı ve predispozan faktörlerin kontrolü sağlanmalıdır. Ayaktan oral antibiyotik tedavisi ateş, takipne, taşikardi, mental durum değişikliği olmayan, hemodinamik açıdan stabil hastada uygulanır. Oral tedavide amoksisilin/klavulanik asit, sefalekssin, dikloksasilin, penisilin allerjisi mevcutsa klindamisin 10-14 gün süreyle önerilir. Derin selülit olguları, periorbital selülitler, oral tedaviye yanıtız, hemodinamik durumu stabil olmayan, bağışıklığı baskılanmış olan hastalar hastaneye yatırılmalı ve parenteral tedavi başlanmalıdır. Ayrıca sellülit özel tipleri arasında da; erizipeloid, eritrazma ve lenfanjit sayılabilir.

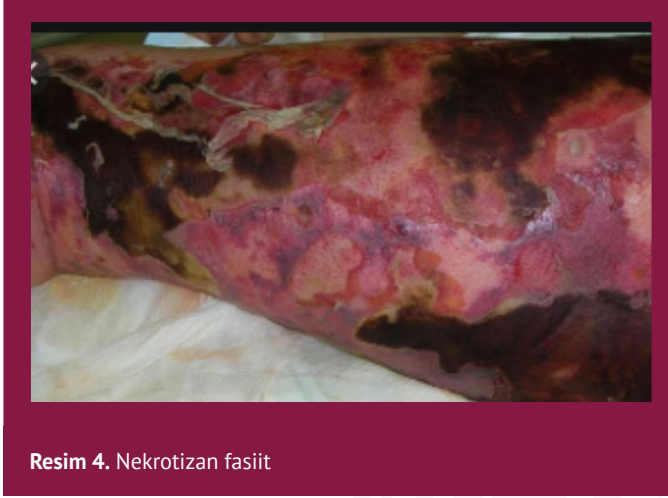
DERİN DOKU ENFEKSİYONLARI

Nekrotizan DYDE nekrozla seyreden hızlı ilerleyen, hayatı tehdit eden komplike enfeksiyonlardır. Kas ve fasya tabakası gibi derin dokular tutulur, tutulan bölgenin derinliğine göre, selülit, fasiit ve miyonekroz olarak gruplandırılır.

Nekrotizan selülit: Deri ve deri altı dokuda yaygın nekrozla seyreden hızlı ilerleyen selülit tablosudur. Enfeksiyon subkütan doku ile sınırlıdır, fasya ve kas dokusu etkilenmez. Streptokoklar, Gramnegatif bakterilerden *P. aeruginosa*, aeromonas türleri, bağışık yetmezliği olanlarda mantar türleri etken olabilir. Streptokoklara bağlı selülitte en sık *S. pyogenes* etkindir. Genelde travma sonrası veya spontan başlar. İlk giriş yerinde eritem, ödem ve lokal ağrı olur. Enfeksiyonun ilerlemesi ile o

bölgede bül, bül içerisinde koyu renkli sıvı gelişir ve bül rüptüre olur. Lezyon etrafında demarkasyon hattı ve nekroz olur. Lezyon bölgesinde başlangıçta ağrı varken nekroz geliştikten sonra ağrı olmaz.

Nekrotizan fasiit: Deri yüzeyinde eritem gibi değişikliklerle başlayıp, fasyanın da dahil olduğu derin subkütan dokunun ilerleyici nekrozu ile karakterize, çoklu organ yetmezliği ile yaşamı tehdit eden ciddi bir tablodur (Resim 4). İnsidansı 0,3-15/100.000 dir.



Resim 4. Nekrotizan fasiit

Çoğu olgu deri yüzeysel enfeksiyonun yayılımı, böcek ısırığı, enjeksiyon, yanık, ezilme, laserasyon, donma gibi travmatik olaylar sonrası gelişir. Olguların %20'lik bir kısmı deri enfeksiyonu bulgusu olmadan spontan ortaya çıkar. Özellikle diyabetik, bağışıklık yetmezliği olan, periferik dolaşım bozukluğu olan hastalarda sık görülür. Etkilenen deri bölgesi başlangıçta şiş, kızarıklık, parlak görünümlü ve ağrılıdır. Enfeksiyon ilerlediğinde deri koyu kırmızı mor daha sonra mavi gri renk alır. Sonrasında ateş ve letarji gibi sistemik toksisite bulguları tabloya eklenir. Kan kültürü pozitifliği %5-30 oranlarında gözlenir. Olgularda aşağıdaki bulgular varsa nekrotizan fasiit düşünülmelidir.

- Antibiyotik tedavisine rağmen hızlı ilerleyen deri lezyonu
- Sürekli şiddetli ağrı
- Derin kan damarlarında oklüzyonuna bağlı büller
- Deride nekroz veya ekimoz varlığı
- Yumuşak dokuda gaz varlığı
- Eritematöz tabakayı geçen ödem varlığı
- İleri dönemde kutanöz anestezi
- Sistemik toksisite (ateş yüksekliği, lökositoz, deliryum ve renal yetmezlik vb.).

Debridman veya cerrahi ile alınan örnekten Gram-boyama ve kültür yapılması etkenin gösterilmesi açısından önerilir. Radyolojik incelemede yumuşak dokuda gaz görülmesi tanıya yardımcıdır. Kesin tanı cerrahi sırasında fasia tutulumu ve

histolojik inceleme ile konur. Tedavi de tüm nekrotik dokuların acil cerrahi debridmanı yapılmalı, aerop ve anaerop bakterileri kapsayacak şekilde (Piperasilin/tazobaktam veya karbapenem grubu + vankomisin) geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Fournier gangreni: Genital bölgeyi; erkeklerde skrotum, penis, kadınlarda vulvayı da içine alan nekrotizan fasiit'dir. Hastalarda altta yatan travma, diyabet gibi bir risk faktörü mevcuttur. Birçok hastada başlangıçta perianal veya retroperitoneal enfeksiyon tablosu şeklinde başlayarak genital bölgeye fasiyalar boyunca yayılır.

MİYONEKROZ

Klostridial miyonekroz: *C. perfringens* travma ilişkili gazlı gangrenin en sık sebebidir. Şiddetli ağrı enfeksiyonun genellikle ilk bulgusudur. Deri başlangıçta soluk renkli sonrasında hızlıca mor renge dönüşmektedir. Enfeksiyon alanında hassasiyet ve mor renkli sıvı ile dolu büller gözlenebilir. Geç dönemde muayenede dokuda gaz oluşumu saptanabilir. Spontan gazlı gangrende aerotolerant *C. septicum* etken olarak izole edilir. Dokuda gaz oluşumu gözlenmesi veya sistemik bulgularının ortaya çıkmasına kadar tanı oldukça zordur. Dokudan alınan örneklerde direkt Gram-boyama incelemesinde sporlu, Gram-pozitif basiller görülür. Tedavi erken cerrahi debridman, antibiyotik (penisilin + klindamisin) ve destek tedaviyi içerir.

Anaerobik streptokokal miyosit: Travmayı takiben zedelenmiş kas bölgesinde birkaç günde gelişen şişlik, seropürülan akıntıyla başlar. Gazlı gangrenden farklı olarak eritem erken bulgu, ağrı ise geç bulgudur. Polimikrobiyal bir enfeksiyondur. A grubu ve anaerop streptokoklar, stafilokoklar etken olabilir. Tanıda Gram-boya incelemesi, kültür ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilir. İnsizyon, direnaj ve antibiyotik (penisilin + klindamisin) tedavisi uygulanmalıdır.

Piyomiyosit: İskelet kasının subaküt, derin bakteriyel enfeksiyonudur. En sık tropikal iklimlerde görülür. Sık olarak kuadriseps başta olmak üzere ekstremiteler kasları, gluteal ve iliopsoas kasları etkilenir. Klinik olarak tek kas grubunda ağrı, kas spazmı, tutulan alanda tahta hissi ve ateş gözlenebilir. *S. aureus* en sık görülen etken olup, *S. pneumoniae* veya Gram-negatif enterik basiller de etken olabilir. Tanıda kan kültürü ve apse materyali kültürü, MRG önerilir. Tedavide uygun antimikrobiyal tedavi ile birlikte pürülan materyalin acil geniş cerrahi insizyon ve direnaji gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014;59:10-52.

2. Pasternak MS, Swartz MN. Cellulitis, Necrotizing Fasciitis, and Subcutaneous Tissue Infections. In: Mandel GL, Bennett EJ, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice Infectious Diseases. 7th ed: Philadelphia: 2020:1282-1306.
3. Ak Ö, Diktaş H, Şenbayrak S, Saltoğlu N. [Skin and soft tissue infections: Diagnosis and therapy]. Klimik Derg. 2020;33:200-212.
4. Baykam N. Selülit ve yüzeysel deri enfeksiyonları. Kurt H, Gündeş S, Geyik MF. Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2013;365-368.
5. Akalın Ş. Nekrotizan fasiyit. Kurt H, Gündeş S, Geyik MF. En-feksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2013;372-374.



ENSE SERTLİĞİ

Prof. Dr. Derya Seyman

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Ense sertliği santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonunu düşündürülen en önemli fizik muayene bulgularından biridir. Akut menenjit, SSS enfeksiyonları içinde hastanın hayatını akut olarak tehdit eden en ciddi acil enfeksiyöz tablodur. Saatler içinde uygun tanı konulup tedavi başlanmaz ise hastanın kaybına ya da komplikasyon ve sekellerin gelişmesine neden olur. Menenjit beyin ve omuriliği saran leptomeninkslerin (araknoid ve piamater) ve beyin omurilik sıvısının (BOS) kısaca subaraknoid sahanın enfeksiyonudur. Beyin korteksinde de enflamasyon varsa meningoensefalit denir. Menenjitler genellikle viral ve bakteriyel kaynaklıdır. Malignite gibi immünoşüpresif kişilerde, splenektomililerde klasik etkenler dışında mantarlar ve parazitlerde menenjit etkeni olabilir. Enfeksiyöz patojenler BOS'de lökosit artışına ve biyoşimik değişikliklere neden olur. Subaraknoid sahanın enfeksiyonu kliniğe klasik menenjit olarak tanımlanan bulguların ortaya çıkması ile yansır.

Klasik Menenjit Bulguları:

- Yüksek ateş,
- Baş ağrısı,
- Meninks irritasyon bulguları,
- Serebral disfonksiyon belirtileri (konfüzyon, deliryum, letarji, koma).

Bu kardinal bulgular dışında etken patojene ve enfeksiyon kaynağına bağlı olarak döküntü, artrit, herpes labialis, sinüzit, otit gibi bulgularda eşlik edebilir. Menenjitin en önemli fizik muayene bulgusu meninks irritasyon bulgularıdır. Meninks irritasyon bulguları ağrıya duyarlı spinal sinirlerin, sinir köklerinin etrafındaki enflamasyon ve ödemden ileri gelir. Meninks irritasyon bulguları; ense sertliği, Brudzinski ve Kernig bulgularıdır.

Ense sertliği; ensenin pasif fleksiyona dirençli olmasıdır. Hasta başını fleksiyona getiremez ve bundan dolayı çenesini sternuma değdiremez. En önemli meninks irritasyon bulgusudur. Ense sertliğinin varlığını saptamak için sırtüstü yatan hastanın başı altına koyulan el başı yukarı kaldırır. Diğer el ile hastanın göğsüne bastırılır. Ense sertliği varsa baş fleksiyona gelemmez. Bu sırada baş ve ensede ağrı olur (Şekil 1). Ense sertliği çok fazla ise baş ekstansiyon pozisyonundadır. Bu durumda hastalar genelde yan yatmak ister, baş aşırı ekstansiyonda, bel opistotonus pozisyonunda ve bacaklar fleksiyon halindedir. Bu şekilde yatışa



Şekil 1. Ense sertliği

tüfek tetiği biçiminde yatış denir. Tüfek tetiği pozisyonu nadiren gözlenmesine rağmen ciddi ve ağır akut bakteriyel menenjitlere spesifik bulgudur.

Ateş, baş ağrısı şikayeti ile birlikte bilinç bozukluğu gelişen veya yaşlı, bakım hastası, alzheimer gibi beyin işlev bozukluğu olan hastalarda mevcut bilinç durumunda değişiklik veya bozulma ile başvuran tüm hastalarda mortalitesi yüksek olan menenjitli atlamamak için mutlaka ense sertliği bakılmalıdır. Çocuk hastalar şikayetlerini tanımlayamadıkları için ateş şikayeti ile başvuran her bebek ve çocukta ense sertliği bakmak rutin pratiğimizde fizik muayenenin bir parçası olmalıdır.

Komadaki hastalarda, fokal veya yaygın nörolojik defisiti olan hastalarda ense sertliği ortaya çıkmayabilir ve bebeklerde ve küçük çocuklarda hafif olabilir. Ek olarak, özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda, ense sertliği sonradan gelişebilir. Nötropenik hastalarda subaraknoid aralıktaki enflamatuvar yanıt çok az olduğu için ense sertliği, baş ağrısı olmayabilir.

Akut bakteriyel menenjitlerde ense tahta gibi sert iken viral menenjitlerde ense sertliği daha hafiftir. Posterior fossa tümörlerinde, subaraknoid kanama ve tetanusta ense kaslarında şiddetli kasılmaya bağlı ensede sertlik olabilir. Ayrıca servikal osteoartroz olan ileri yaştaki kişilerde de servikal vertebradaki anatomik hareket kısıtlılığına bağlı olarak ensenin pasif hareketlerine direnç daha fazladır ve ense sertliği ile karışabilir. Ense sertliğinde boyun fleksiyon hareketi kısıtlı iken boynun sağ ve sol tarafa hareketi serbesttir. Servikal osteoartrozda

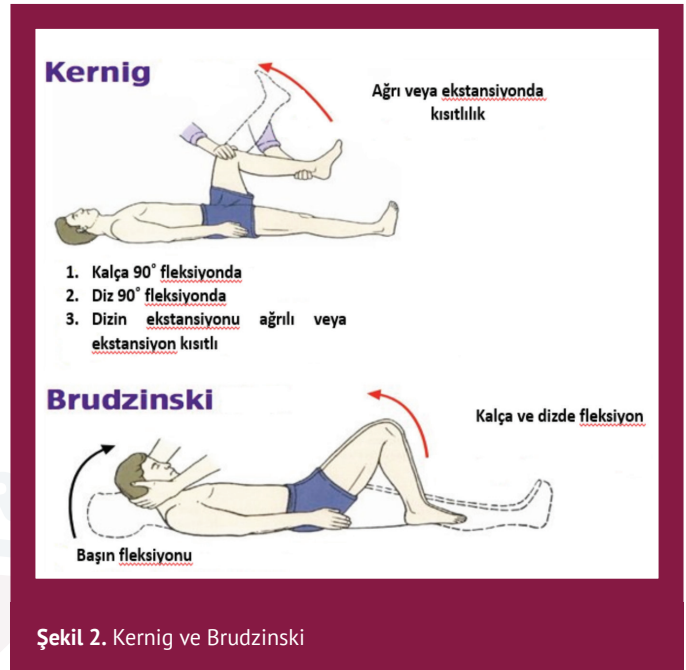
ise boynun tüm yönlere hareketinde kısıtlılık olduğu akılda tutulmalıdır.

Enfeksiyöz nedenler dışında subaraknoid sahada (meninkslerde) enflamasyon oluşmasına menenjizm denir. BOS bulgularında basınç artışı dışında bir patoloji yoktur. Menenjizm ana klinik özellikleri baş ağrısı, ense sertliği, bulantı ve kusmadır. Menenjizm menenjit ve meningoensefalit dışında pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu, enfektif endokardit, yüksek ateş, bakteriyel toksin ve viral enfeksiyon sonrası postenfeksiyöz sendromlara gibi diğer enfeksiyöz durumlarda da olabilmektedir. Ayrıca sistemik lupus eritramatozus gibi sistemik hastalıklar, ilaçlar (antibiyotiklerden; trimetoprim, sulfametoksazol, siprofloksasin, penisilinler, izoniyazid, pirazinamid, non-steroid anti enflamatuvarlardan: Naproksen, ibuprofen, diklofenak, sulindak ayrıca azatioprin, karbamazepin ve ranitidin), spinal anestezi, intratekal enjeksiyonlar gibi uygulamalar, subaraknoid kanama, intrakraniyal tümör ve kistler, maligniteler, serum hastalığı, metal zehirlenmeleri gibi enfeksiyöz dışı sebeplerde de menenjizm gelişebilir.

Ateş, boyun ağrısı ile birlikte ense sertliği olan hastalarda menenjit ekarte edildikten sonra baş, kulak, boğaz veya boyun muayenesinde bir enfeksiyon kaynağı olup olmadığı araştırılmalıdır. Selülit, yüzeysel apse, orta kulak iltihabı, mastoidit, diş enfeksiyonu, farenjit ayrıca retrofaringeal apse, vertebral osteomyelit, diskit veya spinal epidural apse gibi daha gizli derin boyun enfeksiyon odakları da ense sertliğine neden olabilmektedir.

Meninks irritasyon bulgularından Brudzinski belirtisinde baş fleksiyon pozisyonuna getirildiğinde (pasif boyun fleksiyonuna cevap olarak) kalça ve dizlerin fleksiyona gelmesidir. Kernig belirtisinde ise kalça 90° fleksiyonda iken dizde 90° fleksiyona getirilir, bu pozisyonda iken dizin ekstansiyona getirilmesine cevap olarak diz arkasından kalçaya doğru uzanan hamstring kaslarının kasılmasına bağlı olarak bu bölgede ağrı meydana gelir veya ekstansiyon kısıtlıdır (Şekil 2). Disk hernilerinde ve kauda equina tümörlerinde de pozitif bulunabileceği unutulmamalıdır.

Meninks irritasyon bulguları menenjit olgularının yaklaşık %40-50'sinde bulunur. Meninks irritasyon bulgularının olmaması menenjiti ekarte ettirmez fakat varlıkları menenjit lehine çok



Şekil 2. Kernig ve Brudzinski

önemli bulgulardır. Şuuru kapalı hastalarda, çocuklarda ve yaşlı hastalarda meninks irritasyon bulguları görülmeyebilir. Şuur meninks enflamasyonun ağırlığına bağlı olarak normalden, konfüzyon, deliryum, letarji ve komaya dek değişebilir.

Bir hastada ateş ile birlikte ense sertliği, baş ağrısı, bilinç değişikliği şikayetlerinden herhangi biri eşlik ediyor ise menenjit olma ihtimali %95'tir. Tanı için mutlaka lomber ponksiyon yapılarak BOS incelemesi yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Rodrigo Hasbun, Diederik van de Beek, Matthijs C. Brouwer and Allan R. Tunkel. Acute Meningitis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infections Diseases. Eds, EJ Bennett, R Dolin, MJ Blaser. 9th ed. New York: Churchill Livingstone, pp. 1183-1219.
2. UpToDate. Available from: https://www.uptodate.com/contents/approach-to-neck-stiffness-in-children?search=neck%20stifness&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
3. Tülek N, Taşdelen Fışgın N. Akut Bakteriyel Menenjitler. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017:1275-1303.

ERİŞKİN AŞILAMA VE BAĞIŞIKLAMA

Prof. Dr. Şükran Köse

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Aşılanmanın, çiçek hastalığı ve poliomiyelitin eradikasyonu ile, bulaşıcı hastalıklara karşı başarılı bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün Bağışıklama Programı önerisi doğrultusunda bulaşıcı hastalıkların çoğunda eliminasyon noktasına gelinmiştir. Buna rağmen aşılanma hakkında ortak bir görüş hala sağlanamamıştır. Ekonomik koşullar, sağlık politikalarındaki farklılıklar, savaşlar bazı ülkelerde aşılanma oranlarının oldukça düşük olmasına neden olmaktadır. Ayrıca son yıllarda çokça görülen aşı kararsızlığı ve karşıtlığı birçok enfeksiyon hastalığının yeniden artmasına yol açmaktadır. Bununla birlikte, gelişmekte olan ülkelere bireysel veya halk sağlığı tehditleri olarak ortaya çıkan diğer bulaşıcı hastalıklara veya yeni ortaya çıkan potansiyel küresel pandemik tehditlere karşı koymak için; yeni, hızlı ve daha uygun fiyatlı aşı teknolojilerine sürekli bir ihtiyaç vardır. 2019'da Çin'in Wuhan kentinde başlayan ve kısa sürede pandemiye neden olan koronavirüs hastalığı-2019 buna güzel bir örnektir.

Aşı birçok hastalığın hastane yatışı, morbidite ve mortalite etkilerini azaltmakta ya da ortadan kaldırmaktadır. Aşıya olan karşıt görüşler, sağlık politikalarındaki farklılıklar gibi birçok nedenle dünyada yetişkin aşılanma oldukça düşüktür. Aşıya bağlı oluşan immün yanıtta T ve B lenfosit hücrelerinin ortak mekanizması yer almaktadır. Aşılanmadan 7-10 gün sonra yanıt gelişmeye başlar. Aşı yanıtını bir çok faktör etkilemektedir. Antijenin kimyasal ve fiziksel yapısı, aşıların saklanması, transfer koşulları, konağın genetik faktörleri, beslenme, yaş, cinsiyet, fiziksel durum (obezite, malnütrisyon), immün yetmezlik (doğal veya kazanılmış) bunların bir kısmıdır.

Çocuklarda olduğu gibi erişkinler için de enfeksiyon hastalıklarından korunmanın en kolay ve ekonomik yolu bağışıklamadır. Ancak erişkinlerde bağışıklama oranlarının ve imkanların çocuklardaki kadar yeterli olmadığı bir gerçektir. Oysa dünyada yaşlı nüfus giderek artmaktadır. Erişkin hastalıkları çocuk enfeksiyonlarından çok daha ölümcül seyredebilmektedir. Çocukluk döneminde yapılan aşıların devamı olarak erişkinlerde yapılacak düzenli aşılanmaların yanı sıra erişkin yaş gurubuna özgü aşılanmalarla mortalite ve morbidite bakımından önemli birçok hastalıktan korunmak mümkün olabilecektir.

Tüm bu nedenler göz önüne alındığında erişkinde aşılanma programlarını bilmek, hastaları bağışıklama konusunda bilgilendirmek sadece enfeksiyon hastalıkları açısından değil tüm klinik branşlar açısından ve toplum açısından önemlidir.

Hepatit A Aşısı

Hepatit A aşısı etkili inaktive edilmiş ve bağışıklık yanıtı oldukça iyi bir aşıdır. Sağlık önlemlerindeki gelişmelerle çocukluk çağındaki Hepatit A enfeksiyonları azalmıştır. Bununla birlikte belirgin şekilde yetişkin olguları ortaya çıkmaktadır. Kabuklu deniz ürünlerinin tüketilmesi, kirli sularla temas, ortak tuvaletlerin hijyenik olmayan kullanımları ve seyahatler önemli risk faktörleridir. Sağlık çalışanları, endemik bölgeye seyahat edenler, uyuşturucu bağımlıları, kronik karaciğer hastalığı olan kişiler (seronegatif olmak koşuluyla), organ transplant alıcıları, homoseksüel bireyler, HIV ile yaşayan bireyler aşılanmanın endike olduğu gruplardandır. Aşılanmadan 2 hafta sonra koruyucu antikor oluşmaya başlar. Uzun dönem korumayı sağlamak için de 6 ay sonra bir rapel doz uygulamak gerekir. İntramusküler (IM) uygulanmaktadır. Eğer bir kişi 6 ay önce tek doz hepatit A aşısı olmuşsa rapel doz yapılması uygundur. Eğer her iki doz aşığı da olmuşsa rapel doza gerek yoktur. Afet gibi durumlarda toplu ortamlarda su kısıtlılığı, ortak tuvalet alanları kullanılması gibi sorunlar nedeniyle Hepatit A bağışıklamasının önemli bir yeri bulunmaktadır.

Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak Aşıları

Attenüe canlı aşılarıdır. Aşı güvenli ve etkilidir. Ancak göçler ve aşılanma programlarındaki farklılıklar nedeniyle kızamık, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Aşılamada tercihen Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK) aşısı tercih edilir. Gebeler veya aşı yapıldıktan sonra 4 hafta içerisinde gebelik planlayanlar aşılanmamalıdır. Aşı yapılan kişi bir ay süreyle gebe kalmamalıdır. Ancak emzirme bir kontrendikasyon değildir. Canlı aşı olması nedeniyle immün yetmezlik hastalarında yapılmamalıdır. Daha önceden KKK bağışıklanmamış birey eğer temaslı olursa ilk 72 saat içerisinde aşılanması, aşılanamaması durumunda ise immünooglobulin kullanılması önerilir.

Meningokok Aşısı

Neisseria meningitidis kaynaklı menenjit özellikle kalabalık yerlerde kolayca bulaşabilir. Hastalık damlacık yoluyla bulaşır. İmmün yetmezliği olanlara, splenektomili olgulara, devamlı maruziyeti olan laboratuvar çalışanlarına, toplu yaşama alanında kalanlara (askeri personel, bakımevi, öğrenci yurdu gibi), orak hücreli anemisi olanlara aşılanma önerilmektedir.

Serogrup A ve C'yi içeren bivalent, serogrup A, C, Y ve W-135'i içeren tetravalan polisakkarit ve tetravalan konjuge, serogrup C'yi içeren konjuge preparatları vardır. Enfekte bireyler izole edilmeli ve yakın temaslılara kemoprofilaksi (rifampisin günde 12 saat ara ile 600 mg rifampisin 2 gün, çocuklarda 20 mg/kg/gün 2 gün, gebelerde seftriakson 250 mg IM, çocuklarda 125 mg IM tek doz, yetişkinlerde siprofloksasin 500-750 mg, oral, tek doz) uygulanmalıdır.

İnfluenza Aşısı

İnfluenza her yıl yetişkinlerde önemli bir hastalığa neden olur. Hastalık şiddeti suşun virülansına, önceki maruziyete ve aşının etkinliğine göre değişir. Hastalar çoğunlukla altta yatan kalp ve akciğer hastalığının kötüleşmesi ile başvurmaktadır. Ancak zaman zaman yoğun bakım ihtiyacı veya ölümlü sonuçlanabilen pnömoniler görülebilmektedir. İnfluenza aşısı bir önceki grip sezonunda bulunan suşlardan tahmin edilerek yıllık olarak belirlenir. Yaşlı aşıya karşı antikor tepkileri de azalmıştır. Risk gruplarında kronik hastalığı olanlar (akciğer ve kardiyak hastalıkları olanlar başta olmak üzere), immünoşüpresyonu olanlar, gebe kadınlar, bakımevinde kalanlar, vücut kitle indeksi 40 ve üzerinde olanlar bulunmaktadır. Yumurta alerjisi olanlar dikkatli yapılmalıdır.

Varicella Zoster Aşısı

Canlı attenüe bir aşıdır. Su çiçeği ve boğmaca hala endemiye neden olan etkenler arasındadır. Bilindiği üzere su çiçeği oldukça hızlı bulaşabilen bir hastalıktır. Kalabalık yerler ciddi hastalıklara yakalanma riskini artırır. Su çiçeği aşısı sağlıklı çocuklarda, ergenlerde ve yetişkinlerde güvenli, etkili ve uygun maliyetlidir. Aşılamanın ardından hiçbir ciddi yan etki bildirilmemiştir ve aşılarla Herpes Zoster insidansı, doğal su çiçeği enfeksiyonu geçirmiş bireylere göre daha azdır. Aşının yan etki oranı düşüktür ve yüksek bağışıklama gücüne sahiptir. Elli yaş üzerindeki tüm bireylere su çiçeği ve Zona Zoster geçirip geçirmemiş olmasına bakılmaksızın aşı önerilmektedir. Kronik hastalığı olanlar ve huzurevinde kalanların aşılamaı uygundur.

Hepatit B Aşısı

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu yüksek prevalansı, etkilenen bireylerde artmış morbidite ve mortalite ile dünya çapında bir sorundur. Ayrıca hem akut hem de kronik komplikasyonlara yol açabilmektedir. HBV enfeksiyonlarını önlemeye yönelik mevcut yöntemler, öncelikle doğumdan başlayarak hepatit B aşısının uygulanması yoluyla hasta bağışıklığının oluşturulmasını içerir. Patogenik vücut sıvılarına mesleki olarak maruz kalanlar, cinsel olarak aktif veya intravenöz uyuşturucu kullananlar da dahil olmak üzere risk altındaki bazı kişilerin hepatit B aşısı olmaları önerilir. Riskli kişileri korumak için 3 doz hepatit B aşısı gereklidir. Sağlık çalışanları, sık kan ürünü kullananlar, organ nakli alıcıları, madde bağımlıları, hemodiyaliz hastaları,

çok partnerli cinsel aktif yaşamı olanlar risk grubundadır. Erken bağışık yanıt elde edebilmek için immünizasyon 0. gün, 7. gün ve 21. gün yapılabilir. Böylece yaklaşık 1 ay içinde bağışıklık oluşmaya başlar. Uzun süreli immünizasyon için de bir yıl sonra rapel doz uygulanmalıdır. Daha önce tek bir tane hepatit B aşısı olmuşsa rapel doz yapılmalıdır.

Kuduz Aşısı

Köpek, kedi, koyun, keçi, sığır, eşek, at, ayı, kurt, sansar ve domuz kuduz bulaşı açısından riskli hayvanlardır. Özellikle hayvan barınağında çalışanlar için 0. 7. ve 21./28. gün olmak üzere toplam 3 doz aşı önerilir. Kişi daha önce kuduz immünizasyonu olduysa ancak iki yıl içinde rapel doz olmamışsa veya antikor testi yapılmadıysa tek bir rapel doz yeterlidir. Eğer kişi altı aydan önce immünize olmuş ve kuduz riskli teması olmuşsa hemen tek doz yapılır ve ikinci doz üç gün sonra uygulanır. Bu kişilere kuduz immünoglobulin uygulamaya gerek yoktur. Eğer kişide kuduz riskli temas öncesi hiç aşılama öyküsü yoksa 0., 3., 7. ve 14./28. günlerde olmak üzere toplam dört doz aşılama ve kuduz immünoglobulin uygulamak gereklidir. Kuduz aşılama takvimi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Difteri Aşısı

Difteri, geçmişte salgınlara yol açmıştır. Fakat aşılama programının yaygınlaşmasıyla birlikte hastalığın görülme sıklığında belirgin azalma olmuştur. Gebeler dahil olmak üzere erişkin yaş grubunda erişkin tip difteri-tetanoz aşısı (Td) kullanılabilir. Erişkin yaş grubunda en az bir dozun asellüler boğmaca aşısı içeren formda (Tdap) yapılması önerilmektedir. Bağışıklık bırakmadığından, iyileşen kişilere de aşı yapılmalıdır.

Boğmaca Aşısı

Bordetella pertussis'in etken olduğu boğmaca, tüm yaş gruplarını etkileyebilen bir solunum yolu hastalığıdır. Küresel aşı kapsamının yüksek olmasına rağmen, hastalık hiçbir ülkede kontrol altında değildir ve hatta dünyanın birçok yerinde görülme sıklığı artmaktadır. Epidemiyolojik ve deneysel kanıtlar, aşıların, hastalığı önlemede çok etkili olmalarına rağmen, *B. pertussis* enfeksiyonunu ve bulaşmasını önlemede başarısız olduğunu göstermiştir. *B. pertussis*'in yüksek enfeksiyon oranı göz önüne alındığında, hastalığın etkili kontrolü, hastalığa karşı korumaya ek olarak muhtemelen enfeksiyonun önlenmesini ve bulaşmayı gerektirmektedir. Nadir istisnalar dışında *B. pertussis* enfeksiyonları hava yollarıyla sınırlıdır ve genellikle solunum epitelinin ötesine yayılmaz. Bu nedenle, solunum mukozası seviyesinde koruma, boğmacanın daha iyi kontrol edilmesi için yardımcı olabilir.

Tetanoz Aşısı

Mevcut tetanoz aşısı, inaktive edilmiş tetanus toksine dayanmaktadır. *Clostridium tetani* tarafından salınan oldukça

güçlü nörotoksine karşı koruma sağlayan serum antitoksin antikorlarının oluşturulmasında son derece etkilidir. Tetanoz aşısıyla oluşan koruyucu antitoksin düzeyleri, ilerleyen yaşla birlikte belirgin olarak azalmaktadır. Tetanoz antitoksin düzeyinin özellikle yaşlı bireylerde oldukça düşük olduğu ve bazen negatifleştiği bilinmektedir. Tetanoz aşılması bireyin bağışıklama durumuna ve temas edilen yüzeyin kirlilik durumuna göre Tablo 2'de gösterildiği gibi belirlenmektedir.

Pnömonokok Aşısı

Pnömonoklara bağlı hastalık hem ülkemizde hem de dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Artan yaş ve komorbiditenin varlığı, hastalığa yakalanma riskinden önemli ölçüde etkilenir. Enfeksiyonlardan sorumlu serotipler 14, 3, 9,

19, 1, 6, 23 ve 7'dir. Polisakkarit (PPSV23) ve konjuge (PCV13) olmak üzere iki tip pnömokok aşısı bulunmaktadır. Kronik akciğer hastalığı, diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık, bakımevinde kalma, splenektomili hastalar, immünoşüpresif hastalar öncelikli gruplardır.

Human Papilloma Virüs Aşısı

HPV genital siğil ve serviks kanserine neden olabilmektedir. Bivalan aşı HPV 16 ve 18'e, quadrivalan aşı 6, 11, 16 ve serotiplerine etkilidir. Dokuz valanlı aşı ise HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 serotiplerine etkilidir. Dört ve dokuz valanlı aşılar erkeklere de önerilmektedir. Gebelikte aşılama önerilmemektedir.

Erişkinlerde risk gruplarına göre aşılama programı gösterilmektedir. Tablo 3'te bu aşılama programı gösterilmiştir.

Tablo 1. Sağlıklı bireylerde kuduz aşı takvimi (kategori 1, 2, 3, 4 yaralanma şiddetine göre belirlenmektedir)

Kategori	Hayvanın durumu	Önerilen yaklaşım
Kategori 1		Herhangi bir işleme gerek yoktur.
Kategori 2	A. Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmış	Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır.
	B. Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmamış ya da bilinmiyor	Hayvan sağlıklı ve gözlenebiliyor Hayvan gözlenemiyor
Kategori 3	A. Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmış	Hayvanın 10 gün gözlemi yapılır.
	B. Temas eden evcil hayvanın son bir yılda kuduz aşısı yapılmamış ya da bilinmiyor	Hayvan sağlıklı ve gözlenebiliyor Hayvan gözlenemiyor
Kategori 4		Aşılamaya hemen başlanır. 0, 3, 7. günlerde birer doz ve 14-28. günler arasında bir doz daha, toplam 4 doz aşı ve ilk doz aşı ile birlikte immünoşüpresif hastalar öncelikli gruplardır.

Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019'dan alınmıştır

Tablo 2. Tetanoz şüpheli yaralanmalarda temas sonrası profilaksi

Bağışıklama durumu	Temiz minör yaralanmalar		Diğer bütün yaralanmalar*	
	Td	TIG	Td	TIG
Bilinmiyor veya <3 doz	Evet	Hayır	Evet	Evet
>3 doz	Hayır**	Hayır	Hayır***	Hayır

Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019'dan alınmıştır.
Td: Tetanoz ve erişkin tip difteri toksoidi, TIG: Tetanoz immünoşüpresif hastalar öncelikli gruplardır.
*Kirli, dışkı ve salya teması olan yaralanmalar, kesi yaraları, yanıklar, yabancı cisim batmaları, ısırıklar, donma, kurşun yarası.
**Evet, son dozun üzerinden geçen süre >10 yıl ise
***Evet, son dozun üzerinden geçen süre >5 yıl ise (Daha sık booster doza gerek yoktur)

Tablo 3. Erişkinlerde risk gruplarına göre aşı önerileri

Aşı	KHN	İmm. Komp. hasta	Aspleni	SOT	Romato hast.	HIV enfeksiyonu (CD4<200/mm ³)	HIV enfeksiyonu (CD4≥200/mm ³)	Sağlık çalışanı	Gebe
Td/Tdap	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil
İnfluenza	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil
PCV13	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Sarı	Sarı
PPSV23	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Sarı	Sarı
Hepatit B	Yeşil	Yeşil	Sarı	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil
Hepatit A	Yeşil	Yeşil	Sarı	Sarı	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Sarı
Zoster	Yeşil	Kırmızı	Sarı	Yeşil	Kırmızı	Kırmızı	Sarı	Sarı	Kırmızı
Su çiçeği	Yeşil	Kırmızı	Sarı	Yeşil	Kırmızı	Kırmızı	Sarı	Yeşil	Kırmızı
KKK	Kırmızı	Kırmızı	Sarı	Yeşil	Kırmızı	Kırmızı	Sarı	Yeşil	Kırmızı
Meningokok	Sarı	Sarı	Yeşil	Yeşil	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı
Hib	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Yeşil	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı
HPV	Yeşil	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı	Sarı

Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019'dan alınmıştır.

Td: Tetanoz-difteri, Tdap: Tetanoz-difteri-aselülür boğmaca, Hib: Haemophilus influenzae Tip b aşısı, HPV: Human papilloma virüs aşısı, KHN: Kök hücre nakli, KKK: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşısı, PCV13: Konjuge pnömokok aşısı, PPSV23: Polisakkarit pnömokok aşısı, SOT: Solid organ transplantasyonu

Yeşil dolgu: Uygulanması önerilir.

Sarı dolgu: Diğer risk faktörleri, endikasyonlar ve yaş faktörüne göre uygulanması önerilir.

Kırmızı dolgu: Kontrendikedir.

Beyaz dolgu: Özel bir öneri olmayıp hastanın ve hekimin isteğine göre uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. EKMUD Rehberleri - EKMUD [Internet]. Available from: <https://www.ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri>
2. Nath S, Mahajan A, Tandon V. New vaccines against epidemic infectious diseases [Internet]. Vol. 20, JK Science. JK Science; 2018 [cited 2021 Apr 13]. p. 55–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28099066/>
3. Cesur S, Özel Ö, Altunay K, Ataman Hatipoğlu Ç, Arslan K, Kınıklı S. Neisseria meningitidis serogrup B menenjitisi tanısı alan bir olgu nedeniyle alınan enfeksiyon kontrol önlemlerinin gözden geçirilmesi. Turkish Journal of Clinics and Laboratory 2019;10:533-536.
4. Splawn LM, Bailey CA, Medina JP, Cho JC. Hepatitis B vaccination for the prevention of hepatitis B virus infection in adults in the United States. Drugs of Today. 2018;54:399-405. Solans L, Loch C. The role of mucosal immunity in pertussis. Frontiers in Immunology. 2019;14:9:3068.

HASTANE ENFEKSİYONLARI (SAĞLIK HİZMETİYLE İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR)

Prof. Dr. Nefise Öztoprak Çuvalcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya, Türkiye

Hastane enfeksiyonları artık sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar (SHİE) olarak adlandırılmakta, doğrudan veya dolaylı olarak kişinin almış olduğu sağlık hizmeti ile ilişkili olarak gelişen enfeksiyonlardır. Günümüzde hastane enfeksiyonları kavramından sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon tanımına geçilmesiyle ağız ve diş sağlığı merkezleri, hemodiyaliz merkezleri, günübirlik cerrahiler gibi ayaktan verilen sağlık hizmetleri, yaşlı bakımevlerinde verilen sağlık hizmetleri ve evde sağlık hizmetleri de kapsamaktadır. Hastanelerde SHİE açısından başta yoğun bakım üniteleri (YBÜ) olmak üzere, onkoloji servisleri, yenidoğan üniteleri ve cerrahi servisler yüksek riskli başlıca alanlardır. SHİE, başka sağlık sorunları nedeniyle tedavi olurken gelişen enfeksiyonlardır. SHİE insidansı, mortalitesi, yaşam kalitesi üzerine etkisi, maliyeti, antibiyotik direnci gelişimine katkısı ve getirdiği ek sağlık hizmeti yükü yanı sıra sağlık hizmetlerine toplumun güvenini olumsuz etkilemesi ve hukuksal boyutu ile de SHİE'ler önemli bir halk sağlığı sorunudur.

SHİE hastanede yatış süresini uzatmakta, hastada önemli sağlık sorunlarına hatta ölüme yol açmaktadır. Hastane enfeksiyonları aynı zamanda ek mali yük de getirmektedir. Hastane enfeksiyonları çok sayıda başarılı geçen ameliyat veya diğer tıbbi tedavileri başarısız kılmaktadır. Bir sorunu saptamadan o sorunla baş etmenin olanaksız olduğu düşünülecek olursa; SHİE olan hastalarla ilgili gerekli bilgileri sağlayan, enfeksiyon gelişen yerleri ortaya çıkaran SHİE gelişimine olanak sağlayan hazırlayıcı faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Her merkez kendi hasta profilini, hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları, bunların antibiyotik direnç oranlarını, her bölümdeki SHİE kategorilerini, dağılımını ve sıklığını bilmesi bunların önlenmesi için doğru stratejilerin geliştirilmesini sağlamak için gereklidir. Bu da ancak aktif sürveyansla mümkündür. SHİE'lerin sürveyansı enfeksiyon kontrol komitelerinin başlıca görevi ve enfeksiyon kontrol programlarına veri sağlayan en önemli kaynaktır. Sürveyans enfeksiyon verilerinin rutin olarak düzenli şekilde toplanması, kaydedilmesi, bu verilerin değerlendirilerek gerekli yerlere (ilgili kliniklere, hastane yönetimine ve Sağlık Bakanlığı'nın ilgili birimlerine) bildirilmesini kapsamaktadır. SHİE sürveyansı hem ülkemizde hem de tüm dünyada aynı kriterler esas alınarak yapılmaktadır.

SHİE sürveyansının yapılması; SHİE oranlarının azaltılması (hatta sıfırlanması), endemik SHİE hızlarının belirlenmesini, mevcut salgınların saptanması ve önlenmesini, ülkemizdeki ve dünyadaki benzer hastaneler arasında SHİE hızlarının karşılaştırılmasını, sağlık çalışanlarının farkındalığının sağlanması ve kontrol önlemlerine uyumunun artırılmasını sağlamaktadır. Ayrıca sürveyans raporları malpraktis davalarında da geçerli bir belge olmaktadır.

Sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonların önlenmesine ilişkin ilk analitik gözlemleri, Macar hekim Ignaz Philipp Semmelweis, 1847'de Viyana'da önemli bir doğum kliniğinde yapmış ve bu gözlemlerini 1860'ta yayımlamıştır. Semmelweis, kadınlarda loğusalık hummasının önlenmesi amacıyla, otopsi sonrasında kireç kaymağıyla yıkanmış ellerle doğum yaptırılması halinde, mortalitenin %18,3'ten %1,2'ye gerilediğini göstermiştir. Sağlık bakımıyla ilişkili enfeksiyonlardan korunmaya ilişkin başka bir tarihsel gelişme de 1867'de Glasgow Üniversitesi'nde cerrahi profesörü olan Joseph Lister'in sargılara karbolik asid emdirerek cerrahi yaraları iyileştirmesidir. "Antiseptik cerrahinin babası" olarak kabul edilen Lister, ameliyat öncesinde ellerini, dikiş malzemelerini ve işlem bölgesini karbolik asidle yıkayarak deneylerini iletmiştir. Böylece cerrahideki hastane enfeksiyonlarının kontrolü ve önlenmesi adına çok önemli adımlar atılmasını sağlamıştır.

Hastane enfeksiyonlarının tanımlanması ve takip sistemlerinin oluşturulmasıyla ilgili ilk çalışmalar 1965-1966 yıllarında ABD'de, "Centers for Disease Control" (CDC) bünyesinde yapılmıştır. 1970'li yıllarda "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)" sistemi ülke genelinde çok sayıda hastaneden sürveyans verilerini toplayarak yayınlamaya başlamıştır. CDC, 1974-1983 arasında (Study of Efficacy of Nosocomial Infection Control) projesini yürütmüş ve enfeksiyon kontrolü ile ilgili rehberlerin yayınlanmasını sağlamıştır. 2005 yılında, NNIS yeniden organize edilerek "National Healthcare Safety Network" adını almıştır.

Türkiye'de ise hastane enfeksiyonlarıyla ilgili ilk yasal düzenleme 1974 yılında çıkarılan ve sadece eğitim hastanelerini ilgilendiren Tababet Uzmanlık Yönetmeliği'nde "Enfeksiyon Komitesi" başlığı altında iki yönetmelik maddesi ile yapılmıştır. Daha sonra 1983 yılında çıkarılan Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği'nde "Yataklı Tedavi Kurumları İçi Enfeksiyonlardan

Korunma Hizmetleri” başlığında iki yönetmelik maddesi ile resmi çalışmalar başlamıştır. Haziran 2000 tarihinde “Hastane Enfeksiyonları Derneği” kurulmuştur. 2006 yılında ismi “Türk Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği” halini almıştır. 2004 yılında Sağlık Bakanlığı bünyesinde “Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveysanı ve Kontrolü Birimi” oluşturulmuştur. Ülkemizde yıllarca ihtiyaç duyulan yasal dayanak 11.08.2005 tarihinde “Yataklı Tedavi Kurumları Enfeksiyon Kontrol Yönetmeliği”nin Resmi Gazete’de yayımlanarak yürürlüğe girmesiyle sağlanmıştır. Tüm yataklı tedavi kurumlarında enfeksiyon kontrol komitesi kurulmasını, enfeksiyon kontrol doktoru ve yatak sayısına göre enfeksiyon kontrol hemşiresi bulundurulmasını, sürveysan yapılarak sonuçların hastane yönetimine ve Sağlık Bakanlığı’na bildirilmesini gerektiren bu yönetmelik pek çok hastane yönetimi için bağlayıcı olmuştur. Bu yönetmeliğin yayınlanmasının akabinde 2007 yılı sonundan bu yana “Ulusal Hastane Sürveysan Sistemi” oluşturulmuştur. Sağlık Bakanlığı’na bağlı tüm hastaneler ve üniversite hastaneleri bu sisteme verilerini girmektedir. Bu verilerle; benzer özelliklere sahip hastaneler arasında karşılaştırma yapılmakta, hastanelerden alınan geri bildirimler doğrultusunda sorunlar giderilmeye çalışılmaktadır.

Hastane Enfeksiyonları: Tanımlar

Hastane enfeksiyonları için ilk tanımlar NNIS sistemine katılan hastanelerde uygulanmak üzere CDC tarafından geliştirilmiş ve Ocak 1988 tarihinde uygulanmaya başlamıştır. Tanımlar Ocak 2016 tarihinde gözden geçirilmiş ve yeniden düzenlenmiştir. Tanımlar bir enfeksiyonun var olup olmadığını belirlemek ve sonrasında saptanan enfeksiyonu sınıflandırmak için kullanılmaktadır.

“Hastalar hastaneye başvurduktan sonra gelişen ve başvuru anında inkübasyon döneminde olmayan veya hastanede gelişmesine rağmen bazen taburcu olduktan sonra ortaya çıkabilen enfeksiyonlar hastane enfeksiyonu olarak tanımlanır” şeklinde uzun süredir kullandığımız tanım, “sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyon (SHİİ), hastaneye veya sağlık hizmeti birimine başvuru sırasında bulunmayan bir enfeksiyon etkenine veya toksinlerine bağlı olarak ortaya çıkan lokal veya sistemik bir durumdur” olarak değiştirilmiştir. Herhangi bir hastada, hastaneye yatışının veya başvurunun üçüncü günü ve sonrasında CDC/ NHSN enfeksiyon tanı kriterlerinin tamamının ilk olarak birlikte tespiti ile tanısı konulan enfeksiyon SHİİ kabul edilir. Hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ve taburcu olduktan sonraki 10 gün içinde meydana gelen enfeksiyonlardır, ancak hastaya protez takılmış ise operasyon sonrası 1 yıl içinde meydana gelen protez enfeksiyonları hastane enfeksiyonu olarak kabul edilir.

Epidemiyoloji

Hastane enfeksiyonları açısından en riskli hastane bölümleri YBÜ, cerrahi bölümler, yenidoğan üniteleri gibi özellikli

hastaların yattığı bölümlerdir. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda hastane enfeksiyonu görülme riski, diğer bölümlere göre 5-10 kat daha fazladır, ayrıca YBÜ’de antibiyotiklere dirençli bakteri kolonizasyonu daha sıktır.

Sağlık Hizmetiyle İlişkili Pnömoniler

Yoğun bakım ünitelerinde en sık görülen enfeksiyonlardandır. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda uygulanmayan hastalara göre 6-20 kez daha fazladır. Mortalitesi %20 -70 arasında değişmekte olup mortalitesi en yüksek sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyondur.

CDC 2013’te ventilator ilişkili olay (VİO) sistemini geliştirmiştir. Pnömoniden daha geniş komplikasyon spektrumu mevcuttur ve VİO algoritminin içinde 3 aşamalı tanımlama bulunmaktadır; 1) Ventilator ilişkili durum, 2) Enfeksiyona bağlı ventilatör ilişkili komplikasyon ve ayrıca olası ve yüksek olası ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) tanımları mevcuttur. Yeni geliştirilen VİO tanı algoritması sürveysan amacıyla kullanılacaktır. Klinik tanı ve tedavi süreçlerinde kullanılmak üzere oluşturulmamıştır.

Sağlık Hizmetiyle İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner kateterler sağlık hizmetlerinde en sık kullanılan invaziv araçlardır. Hastaneye yatan hastaların %12-16’sında hastanede yatış sırasında üriner kateterizasyon uygulanmaktadır. Sağlık hizmetiyle ilişkili üriner sistem enfeksiyonlarının neredeyse tamamı üriner kateter kullanımıyla birtakım göstermektedir. Etkenler sıklıkla Gram-negatif basiller, mantarlar ve bazı Gram-pozitif koklardır.

Sağlık Hizmetiyle İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

İnvaziv girişimlerin fazla yapıldığı yoğun bakım ünitelerinde sık görülür. Mortalite %35-50 arasında değişmektedir.

Sağlık hizmetiyle ilişkili gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık %60’ı kateter ilişkilidir. Bu nedenle intravasküler kateterlerin takılmasıyla başlayan ve çıkarıldığı zamana kadar devam eden süreçte güvenli enfeksiyon kontrol önlemlerinin takip edilmesi gerekmektedir.

Cerrahi Alan Enfeksiyonları

Cerrahi alan enfeksiyonları tüm sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların %31’ini oluşturduğu bildirilmiştir. Cerrahi alanın kontaminasyon derecesinin sınıflandırması şu şekilde yapılır (Tablo 1).

Cerrahi alan enfeksiyonlarının tanımları Ocak 2017 tarihinde güncellenmiştir:

- Yüzeysel insizyonel CAİ
- Ameliyattan sonraki ilk 30 gün
- İnsizyon yapılan deri ve deri altı dokusu

Tablo 1. Cerrahi alanın kontaminasyon derecesinin sınıflandırması*(4)

Sınıf	Tanım	Örnek
Temiz	Elektif yapılan, travmatik olmayan ameliyatlara. Yara yerinde enflamasyon bulunmaz. Ameliyat tekniğinde hata yoktur. Solunum, sindirim ve genitoüriner sisteme ait bir girişim içermez.	Tiroidektomi, laminektomi, meme cerrahisi
Temiz/kontamine	Solunum, sindirim ve genitoüriner sistemin kontrollü olarak açıldığı ameliyatlara. Beklenmeyen bir kontaminasyon yoktur. Enfeksiyon bulgusu veya ameliyat tekniğinde majör bozulma yoktur.	Safra yolları, apendiks, vajina ve orofarinks cerrahisi
Kontamine	Açık, travmatik yaralar. Ameliyat tekniğinde majör bozulma (örneğin, açık kardiyak masaj) veya sindirim sistemi içeriğinin fazla miktarda dökülmesi söz konusu. Kesi akuttur. Pürülan olmayan enflamasyon vardır.	-
Kirli/enfekte	Yeni olmayan travmatik yaralar. Canlılığını yitirmiş doku ve belirgin klinik enfeksiyon veya organ perforasyonu söz konusudur.	Perfore divertikülit, rüptüre apendisit, açık/parçalı kırık

- Derin insizyonel CAİ

- Kalıcı olarak yerleştirilmiş implant yoksa ameliyattan sonraki ilk 30-90 gün,
- İnsizyon bölgesindeki derin yumuşak dokular (kas ve fasya tabakaları)

- Organ/boşluk CAİ

- Ameliyattan sonraki ilk 30-90 gün
- İnsizyon dışında ameliyatta açılan veya manipüle edilen herhangi bir anatomik organ ya da boşluk

Hastane Enfeksiyonlarının Önlenmesi

Sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyonlar enfeksiyon kontrol önlemlerine tam uyum olduğu takdirde tamamen önlenebilir enfeksiyonlardır. Son on yıldır hastane enfeksiyonlarının önlenmesi konusunda özellikle "sıfır enfeksiyon" ve "sıfır tolerans" kavramları yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu konuda sistematik bir yaklaşım gerektiği kabul edilmektedir. Amaç hem bu enfeksiyonların gelişiminin önlenmesi hem de dirençli mikroorganizma oranlarının azaltılması olmalıdır.

Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi için yaklaşımlar şu şekilde belirlenmiştir:

- Temel enfeksiyon önleme uygulamaları
 - El hijyeni
 - Çevre ve cihazların uygun şekilde temizlenmesi
 - Aseptik tekniklerin uygulanması
 - İzolasyon önlemlerinin alınması
- Mikroorganizma spesifik uygulamalar (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant *Enterococcus* gibi)
 - Aktif sürveyans ile kolonizasyonun belirlenmesi
 - Dekolonizasyon
- Cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesi
 - Uygun profilaktik antibiyotik kullanımı
 - Uygun kıl temizliği
 - Normotermi
 - Glisemik kontrol

- Alet ilişkili enfeksiyonların önlenmesi

- Enfeksiyon önlem paketleri (bundle) kullanılması
- Kontrol listelerinin kullanılması
- Antibiyotik yönetim programlarının uygulanması

Ventilatör İlişkili Pnömoni Kontrol Önlemleri

Bu konuda CDC'nin önerileri mevcuttur. VİO ile ilgili yeterli literatür mevcut olmadığı için burada VİP önleme stratejilerinden bahsedilecektir.

Entübasyonun engellenmesi için uygun hastalarda non-invaziv pozitif basınçlı ventilasyon kullanılmalıdır. Hipoksemik solunum yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği bu endikasyonlar arasındadır.

Mekanik ventilasyonun süresini en aza indirmek için eğer mümkünse sedatif kullanılmamalı, sedasyona günlük ara verilmeli ve bu sırada spontan nefes alma denemeleri yapılmalı, hastanın günde bir kez ekstübasyona uygunluğu değerlendirilmelidir.

Subglottik sekresyonların endotrakeal tüp kafının altında birikmesini önlemek amacıyla sekresyonların aspirasyonuna izin veren endotrakeal tüpler özellikle 48-72 saatten uzun entübe kalması beklenen hastalarda kullanılmalıdır. Kontrendikasyon yoksa hasta başının 30-45° olacak şekilde ayarlanması hastanın kendi sekresyonlarını aspire etmesini engelleyecektir.

Ventilatör devreleri sadece görünür kirlenme veya fonksiyon bozukluğu varlığında değiştirilmeli, kapalı sistemlerinin bozulması engellenmelidir.

Sağlık Hizmetiyle İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Önlenmesi

Kateter ilişkili ÜSİ'nin önlenmesi için öncelikle üriner kateterin gerçekten gereken hastalarda takılması gerektiği bilinmelidir. Bu nedenle üriner kateter endikasyonları için tanımlanmış endikasyonlara uyulmalıdır. Üriner kateterler mutlaka takılması konusunda eğitilmiş, deneyimli ve görevli personel tarafından takılmalıdır. Kateterin takılması sırasında aseptik teknik için gerekli tüm şartlar sağlanabilmelidir.

Kateter takıldıktan sonra kateterin takılma nedeni (endikasyon), kateterin takıldığı tarih, kim tarafından takıldığı, çıkarılma tarihi verilerinin takip edilebileceği bir sistem geliştirilmeli ve bu bilgiler kayıt edilmelidir.

Kurum risk değerlendirmesi ve mevzuat gerekliliklerine göre Kateter ilişkili (Kİ)-ÜSİ için sürveyans uygulanmalıdır. Bu amaçla sürveyans yapılacak üniteler belirlenmeli, bunun için ünitelerin kateter kullanım sıklığı, potansiyel risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır.

Kateter ilişkili ÜSİ önlenmesiyle ilgili olarak personele konuyla ilgili eğitim verilmelidir. Bu eğitimde sağlık personelinin üriner kateterin takılması, üriner kateterin bakımı, ÜSİ gelişiminin önlenmesi, kateterin çıkarılması, katetere alternatif yöntemler hakkında bilgilenmesi sağlanmalıdır.

Ayrıca;

- Kateter sadece gerekli durumlarda takılmalı, endikasyon biter bitmez çıkarılmalı
- Alternatif yöntemler değerlendirilmeli
- Kateter takılmadan önce, kateter bölgesine veya sondaya dokunulmadan önce veya dokunduktan sonra el hijyeni sağlanmalı
- Üriner kateter asetik teknik ve steril ekipman kullanılarak takılmalı
- Steril eldiven, örtü, spanç, meatusu temizlemek için steril veya antiseptik solüsyon, tek kullanımlık steril jel
- Üretral travma yapmayacak kadar küçük, ancak sızdırmayacak boyutta sonda kullanılmalı
- Üriner kateter yerleştirildikten sonra sabitlenmeli
- Sondanın hareketi ve üretranın çekilmesi önlenmeli
- Steril, sürekli, kapalı drenaj sistemi sağlanmalı
- Kateter-toplayıcı sistem ayrıldığında veya sızdırdığında aseptik teknik kullanılarak kateter ve toplayıcı sistem yeniden yerleştirilmeli
- Kateter ve drenaj hortumu asla ayrılmamalıdır.

Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonları

Kİ'li kan dolaşımı enfeksiyonları önlemek için uyulması gereken önlemler şunlardır:

- El hijyeni,
- Santral kateter yerleştirilirken maksimum bariyer önlemlerine uyum (steril eldiven, maske, steril önlük, steril örtü),

- Uygun anti-mikrobiyal ajanla deri temizliği,
- Santral kateter takılan bölge şeffaf yarı geçirgen örtü veya gazlı bezle kapatılması
- Periferik kateterler 72/96 saat aralıklarla değiştirilmesi,
- Santral kateterin gerekliliğinin günlük olarak değerlendirilip ihtiyaç ortadan kalkar kalkmaz kateterin çekilmesi.

Cerrahi Alan Enfeksiyonlarının Önlenmesi

Cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesi için 2017 yılında CDC bir güncelleme yayınlamıştır. Her bir önlem önerisi kanıta dayalı kalite puanı ile birlikte sunulmuştur.

Bu öneriler şu şekilde özetlenebilir:

- Temiz/kontamine ve kontamine ameliyatlarda rehberlere uygun profilaktik antibiyotik kullanılmalıdır. Cerrahi proflaksi ile ilgili rehber 2013 yılında güncellenmiştir.
- Kıl tıraşı mümkünse yapılmamalı
- Yapılacaksa ameliyattan hemen önce,
- Tıraş bıçağı kesinlikle kullanılmamalı
- Cerrahi ekip ve hastanın deri temizliği klorheksidin ve alkol kombinasyonu ile yapılmalıdır.
- İyodofor/alkol içeren ürünler de aynı etkinlikle kullanılabilir
- Tüm hastalarda perioperatif dönemde ve postoperatif 1-2 güne kadar glukoz kontrolü (KŞ<180) sağlanmalı
- Ameliyat boyunca vücut sıcaklığı 36 °C ve üzerinde tutulmalı
- Yeterli oksijenizasyon sağlanmalı
- Sürveyans ve geri bildirim yapılmalı.

KAYNAKLAR

1. La Force FM. The control of infections in hospitals: 1750 to 1950. In: Wenzel RP, ed. Prevention and Control of Nosocomial Infections. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins. 1997:3-18.
2. Allen-Bridson K, Morrell GC, Horan TC. Surveillance of Healthcare Associated Infections. In: Mayhall GC, ed. Hospital Epidemiology and Infection Control. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2012:1329-1343.
3. Çetinkaya Şardan Y. Hastane Enfeksiyon Tanı Kriterleri In: Doğanay M, Ünal S, Çetinkaya Şardan Y, eds. Hastane Enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2013:1-19.
4. Won SY, Wond ES. Surgical Site Infections. In: Mayhall GC, ed. Hospital Epidemiology and Infection Control. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2012:286-306.
5. Akalın HE. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonların önlenmesinde stratejik yaklaşımlar. Hastane Enfeksiyonları Dergisi. 2016;20:69-70.

HIV ENFEKSİYONU/AIDS

Prof. Dr. Hayat Kumbasar Karaosmanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Seyrantepe Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

İnsan immün yetmezlik virüsünün (HIV) enfeksiyonu, HIV'ye neden olduğu, ömür boyu tedavi gerektiren ve tedavi edilmediğinde edinsel immün yetersizlik sendromuna ilerleyebilen kronik bir hastalıktır. Tüm dünyada halen en önemli sağlık sorunlarından biri olmaya devam etmektedir.

İlk kez 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde erkeklerle seks yapan erkeklerde görülen kaposi sarkomu ve *pneumocystis jiroveci* pnömoni olguları ile hastalık "immün yetersizlik sendromu" olarak tanımlanmış, 1983'te hastalığa neden olan HIV izole edilmiş, 1985 yılında virüsü saptayan testler ve 1987 yılında da ilk anti-retroviral ajan (ARV) olan Zidovudin keşfedilmiştir.

1996 yılında farklı anti-retroviral ajanların kombinasyonundan oluşan güçlü anti-retroviral tedavi yüksek etkinlikli anti-retroviral tedavi (HAART) olarak tanımlanmıştır.

TANIMLAR

HIV: İnsanların immün sistemine yerleşerek, hastalıklara karşı savunma gücünü zayıflatan bir virüstür.

AIDS (Edinsel immün yetmezlik sendromu): Hastalığın ilerlemesi ile immün sistemde görev alan CD4+ lenfositlerin kritik seviyenin (<200 hücre/mm³) altına inmesi ile savunmasız kalan vücudun fırsatçı enfeksiyonlara duyarlı hale geldiği dönemdir.

Kanında HIV bulunan kişiler "HIV ile yaşayan birey" veya "HIV enfekte birey" olarak, HIV'nin neden olduğu hastalık ise "HIV enfeksiyonu" veya "HIV/AIDS" olarak tanımlanmaktadır.

EPİDEMİYOLOJİ

2019 yılı Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada 38 milyon HIV ile yaşayan birey bulunmaktadır. Kadın ve erkek oranları benzer olup olguların 1,8 milyonunu çocuklar oluşturmaktadır. 2019 yılında 1,7 milyon kişi yeni tanı almış ve 690.000 kişi HIV enfeksiyonu nedeniyle hayatını kaybetmiştir.

Dünya genelinde HAART'nin kullanıma girmesinden bu yana yeni tanı olguların sayısı yıllar içinde giderek azalmakta ancak ülkemizin de içinde bulunduğu Orta Asya ve Doğu Avrupa gibi bölgelerde artış devam etmektedir.

Türkiye'de son 10 yılda yeni tanı HIV ile yaşayan bireylerin sayısı her yıl katlanarak artmaktadır.

Ülkemizde 1985 yılında ilk tanı konulan olgudan itibaren 31.01.2021 tarihine kadar toplam 26.447 HIV ile yaşayan birey bildirilmiş, 2020 yılında 2.122 kişi yeni tanı almış olup olguların %80'ini erkekler oluşturmaktadır.

ETİYOLOJİ

HIV; Lentivirüslerin retrovirüs alt ailesinden ikozahedral simetrik zarflı bir RNA (tek iplikçikli) virüsüdür. RNA'yı DNA'ya dönüştüren Revers transkriptaz enzimi içermekte ve CD4 pozitif hücrelere tropizm göstermektedir.

HIV'nin iki subtipi vardır; HIV-1 ve HIV-2. HIV-1 dünyada en yaygın, HIV-2 ise Batı Afrika'da endemik olarak bulunmaktadır. HIV-1 in iki ana genetik grubu var: M (main) ve O (outlier). Genetik grup M oldukça yaygındır ve 10 zarf (envelope) alt tipi var: A-J. HIV-1 subtip B Avrupa ve Amerika'da; HIV-1 subtip C ise Sahra altı Afrika'da yaygındır.

HIV morfolojik olarak; 100-110 nm çapında, sferik yapıda, çift katlı lipid zarfla çevrili ve lipid zarfa gömülü 72 adet konak hücreye yapışmadan sorumlu yüzey glikoproteinleri (GP-120, gp-41) bulunan, kor bölgesi koni şeklinde, pozitif polariteli iki RNA içeren bir virüstür.

PATOGENEZ VE PATOFİZYOLOJİ

HIV, konak hücrede CD4+ hücreleri (dendritik hücreler, monosit/makrofajlar ve T-lenfosit alt kümeleri) hedef alır. Virüsün yüzeyinde CD4+ lenfositlere bağlanmayı sağlayan glikoproteinler bulunur. İlk olarak konak hücreye gp-120 aracılığı ile tutunur ve gp-41 yapısal bir değişikliğe uğrar, konakta bulunan kemokin koreseptörlerin (CCR5 ve CXCR4) de yardımı ile hücreye bağlanan virüs, füzyon yoluyla hücre içine girer. Sitoplazmada zarfından soyunur.

Revers transkriptaz enzimi aracılığı ile RNA, proviral DNA'ya dönüştürülür. İntegraz enzimi aracılığı ile çekirdeğe taşınarak konak hücre genomuna entegre olur. Transkripsiyon ve translasyon işlemleri ve proteaz enzimi aracılığı ile kor proteinlerin de oluşması ile yeni viral partikül tomurcuklanarak yeni hücreleri enfekte etmek üzere zarfını da konak hücreden edinerek hücre dışına çıkar.

Günde bu şekilde yaklaşık 10 milyar viryon üretilir. Her enfekte hücre 10 yeni hücreyi enfekte etmeye yeterli virüs üretir. Plazmada HIV viryon ortalama ömrü ~6 saat ve HIV ile enfekte olmuş CD4 lenfosit ortalama ömrü ~1,6 gündür.

Virüs konağa en çok cinsel temas ile mukozadan girer ve ilk olarak mukoza yüzeyinde bulunan dendritik hücrelere tutunur. Sıfır ile iki gün içinde dendritik hücre aracılığı ile bölgesel lenf noduna taşınır. Lenfoid dokularda replikasyon başlar. Yaklaşık 10 gün sonra bölgesel lenf nodundan kana salınarak tüm lenfoid organlara (dalak, beyin, lenf nodları ve barsak ilişkili lenfoid doku) yayılır. Lenfoid dokularda replikasyon hızlanır ve bir viremi patlaması yaşanır, HIV-RNA çok yüksek düzeylere ulaşır. Daha sonra immün sistemin virüsün replikasyonunu kontrol altına alması ile plazma viral yük seviyesi düşer ve belli bir seviyede sabitlenir. Daha sonra yaklaşık 10 yıl kadar virüs replikasyonu ve kronik enflamasyon devam eder ve yıllar içerisinde yavaş yavaş CD4 hücre sayıları azalmaya başlar. CD4 hücre seviyeleri kritik seviyenin (<200 hücre/mm³) altına düştüğünde ise yeniden replikasyon hızlanır.

HIV'nin immün sistemin kontrolünden kaçabilmesinde 3 önemli faktör; 1- Çok hızlı replike olması 2- Sürekli mutasyona uğraması 3- CD4+ T-lenfosit sayısının azalması 4- HIV ile enfekte hücrelerin SSS gibi immünojenik açıdan ayrıcalıklı bölgelerde gizlenmesidir.

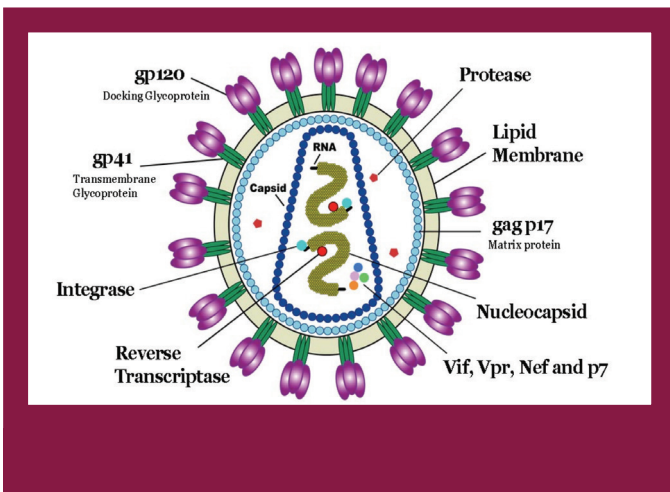
Bulaşma Yolları

Bulaş riski oldukça düşük olan bir virüs olup açık hava şartlarında uzun süre canlı kalmaz.

Bulaştırıcılık; virüsün vücuttaki konsantrasyonuna, temasın tipine temas eden kişilerin genetik özelliklerine bağlı olarak değişebilmektedir.

Üç temel bulaşma yolu bulunmaktadır;

1. Korunmasız cinsel temas,
2. Kan ve kan ürünleri ile,
3. Anneden-bebeğe (gebelik, doğum ve emzirme sırasında)



HIV sağlam deriden bulaşmamaktadır. Aynı evde yaşamak, tokalaşmak, öpüşmek, sarılmak, aynı tabak çanağı kullanmak, ortak tuvalet kullanımı, sinek ısırığı, hava yolu, aynı havuza girmek, idrar, dışkı teması ile bulaşma söz konusu değildir.

Doğru kondom kullanımı, riskli davranışların azaltılması, kan ve kan ürünlerinin güvenliğinin sağlanması, gebelerin taranması ve tedavi edilmesi, temas öncesi ve temas sonrası profiltaktik tedavi virüs bulaşını önlemedeki başlıca korunma yöntemleridir.

KLİNİK

HIV Enfeksiyonun Evreleri

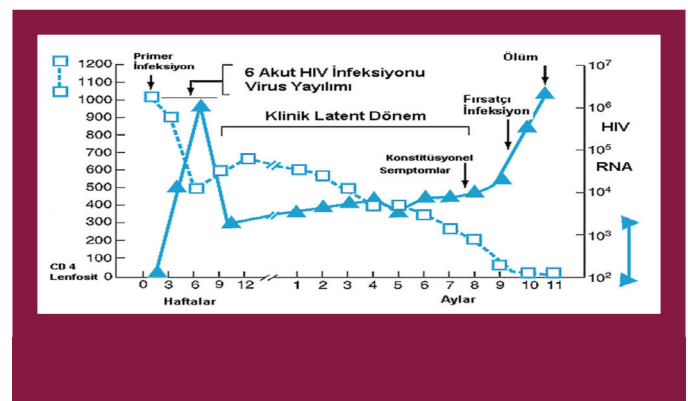
- Primer HIV enfeksiyonu
- Klinik latent dönem
- Erken semptomatik HIV enfeksiyonu
- İlerlemiş HIV hastalığı (AIDS)

Primer HIV Enfeksiyonu

HIV'ye özgül bağışık yanıt oluşmadan önce, CD4+ T-lenfositlerde virüs replikasyonunun yoğunlaştığı, çok yüksek düzeyde HIV viremisinin olduğu, takip eden haftalarda viremi düzeyinin azalarak belli bir düzeyde sabitlendiği ilk 1-6 haftalık dönemdir. Bu dönemde olguların bir kısmı asemptomatik olabildiği gibi %40-70'inde enfeksiyöz mononükleoz benzeri bir tablo görülebilmektedir. Klinik olarak %80 ateş, %40-80 lenfadenopati, farenjit, döküntü, miyalji, baş ağrısı, oral ülser, bulantı-kusma gelişebilir ve bu tablo yaklaşık 10-15 gün sürer.

Klinik Latent Dönem

Aktif viral replikasyonun sürdüğü, virüsün immün sistemin kontrolünden kaçtığı ve ayrıcalıklı bölgelerde gizlenerek hücre rezervuarlarının olduğu persistan enfeksiyon sürecidir. Hastalığın ilerlemeye devam ettiği ancak hastaların belirtisiz olduğu dönemdir. Yaklaşık 10 yıl kadar sürmektedir. Yıllar içerisinde CD4 + hücrelerin sayısı giderek azalmaktadır. Bu dönemde kişiler virüsü taşıdıklarının farkında değillerdir ve tesadüfen tanı almazlar ise hastalığı bulaştırmaya devam



etmektedirler. O nedenle herhangi bir belirti olmasa da risk taşıyan bireylerin erken tanı alabilmeleri için teste teşvik edilmesi önemlidir.

Erken Semptomatik HIV Enfeksiyonu

Hastaların klinik belirtiler ile ilk kez hekime başvurduğu dönemdir. Halsizlik, baş ağrısı, vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı, nedeni bilinmeyen ateş, bir aydan daha uzun süren ve tedavi edilemeyen ishal, deride pullanmalarla seyreden bir hastalık olan seboreik dermatit, yaygın ve sık herpes virüs enfeksiyonları, ağızda mantar enfeksiyonları bu dönemde en sık karşılaşılan belirti ve bulgulardır. CD4 hücre sayımı ile beraber kandaki virüs miktarını gösteren viral yük tayininin yapılması ve tedavinin bu parametrelere göre planlanması gerekir.

İlerlemiş HIV Hastalığı (AIDS)

Tedavi kullanmayan ya da HIV replikasyonunun kontrol alınmadığı hastaların, CD4+ lenfosit sayısı kritik düzeyin altında (<200 hücre/mm³) olup fırsatçı enfeksiyonlara ve bazı kanserlere duyarlı hale geldiği dönemdir. Tedavi ile sağkalm hastalığın ilerlemiş düzeyine rağmen dramatik biçimde artmıştır. AIDS'i belirleyen hastalıklar, bağışıklık sistemi sağlam kişilerde hastalık yapmayan ya da bazı özel durumlarda çok seyrek hastalık yapabilen, parazit, virüs ve mantarların neden olduğu bazı enfeksiyon hastalıkları ile Kaposi sarkomu, beyin lenfomasi gibi bazı özel tür kanser hastalıklarıdır. Özellikle bu dönemde fırsatçı enfeksiyonların tanısı, tedavisi ve profilaksisi (önleyici tedavisi) önem taşımaktadır.

TANI

Tanıda antikor saptamaya yönelik tarama testi olarak en sık kullanılan ELISA yöntemidir. ELISA testi pozitif saptandığında, test tercihen aynı kitle tekrar edilmeli ve yine pozitif ise doğrulama testine gönderilmelidir. Doğrulama testi çıkana dek hastaya hastalığı açıklanmaz ve bir ara sonuç verilir. Doğrulama testi olarak western blot ve immunoassay testleri kullanılmaktadır. Doğrulama testi pozitif saptandığında sonuç, testi gönderen hekime bildirilir ve hekim kişiye tanısını açıklayarak takip için ilgili birime yönlendirir. Hastaların takibinde kullanılan HIV RNA'nın saptanmasına yönelik moleküler testler de bazı durumlarda tanısız amaçlı kullanılabilir.

TEDAVİ

Erken tanı ve tedavi hem hastalığın progresyonunu önlemek hem de bulaş riskini azaltmak için son derece önemlidir. Bugün erken tanı, düzenli tedavi ve takip ile HIV ile yaşayan bireylerin yaşam süresi ve kalitesi genel popülasyonla benzerdir.

Tedavinin Hedefleri:

- Virüsün replikasyonunu maksimum düzeyde ve uzun süreli baskılamak
- İmmünolojik fonksiyonları korumak ve iyileştirmek
- Yaşam kalitesini artırmak, HIV'e bağlı ölümü azaltmak
- HIV bulaşını engellemektir (toplum sağlığını korumak)

Anti-retroviral tedavide kullanılan replikasyonun her aşamasında etkili 6 farklı sınıfta pek çok ARV yer almaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Anti-retroviral ilaç sınıfları ve anti-retroviral ajanlar

NRTI [Nükleoz (t) id analogu revers transkriptaz inhibitörleri]	NNRTI [Non-nükleoz (t) id analogu revers transkriptaz inhibitörleri]	PI (Proteaz inhibitörleri)	Füzyon İnhibitörleri	CCR5 Antagonistleri	İntegraz İnhibitörleri
Abacavir (ABC) Didanosine (DDI) Stavudine (D4T) Tenofovir (TDF-TAF) Emtricitabine (FTC) Lamivudine (3TC) Zidovudine (ZDV)	Delavirdine (DLV) Efavirenz (EFV) Nevirapine (NVP) Rilpivirine (RPV) Etravirine (ETV)	Saquinavir (SQV) Indinavir (IDV) Ritonavir (RTV) Nelfinavir (NFV) Lopinavir (LPV/r) Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV) Fosamprenavir (f-APV) Tipranavir (TPV)	Enfuvirtide (ENF)	Maraviroc (MRV)	Raltegravir (RAL) Elvitegravir (EVG) Dolutegravir (DTG) Biktegravir (BIC)

Tedavide en az iki ya da daha fazla ilaç sınıfından en az iki veya daha fazla ARV kullanılmalıdır. Bunun amacı etkilerinden yararlanmak, replikasyonu farklı aşamalarda bloke ederek additif + sinerjistik etki sağlamak ve dirençli mutantların seçimini azaltmaktır. Tedavi rejimini tercih ederken hastanın klinik özelliklerine, koenfeksiyonlarına, kullandığı diğer ilaçlara, tercihine, ilacın kullanım özellikleri vb. pek çok faktöre bağlı olarak hasta özelinde karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hoffman C, Rockstroh JK. HIV 2015/2016. Hamburg: medizinFokusVerlag: 2015: www.HIVbook.com.
2. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics - 2020 fact sheet. [https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet#:~:text=global%20hiv%20statistics&text=1.7%20million%20%5b1.2%20million%e2%80%932.2,the%20epidemic%20\(end%202019\).](https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet#:~:text=global%20hiv%20statistics&text=1.7%20million%20%5b1.2%20million%e2%80%932.2,the%20epidemic%20(end%202019).)
3. EACS Guidelines Version 10.1.2020. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>



BÖCEK SOKMALARI/ISIRIKLAR

Prof. Dr. Serpil Erol

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

İnsanlar çeşitli canlılar tarafından ısırılma ve sokma olaylarına sıklıkla maruz kalmaktadır. Bu olaylar çoğu kez herhangi bir şikayete neden olmazken, bazen çeşitli lokal veya sistemik reaksiyonlara yol açabilir. Canlıların ağız organelleri ile olan yaralanmalar ısırık, delici organelleri veya iğneleri ile olan yaralanmalar ise sokma olarak tanımlanır. En sık karşılaşılanlar; kedi, köpek, kemirgen ve insan ısırıkları, yılan, örümcek, akrep, arı, sivrisinek sokmaları ve kene tutunmalarıdır. Ancak başka birçok arthropod bu tür olaylara neden olabilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Isırık ve sokmalarda görülme sıklığı ve sorumlu olan canlı açısından geniş epidemiyolojik farklılıklar görülebilir. Sivrisinek sokması ve kene tutunması ülkemizde her bölgede ve en çok yazın görülür. Yılan ısırıkları en çok yaz aylarında ve Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu, Doğu Karadeniz, Kuzeybatı Trakya'da; kedi ve köpek ısırıkları ile akrep ve örümcek sokmaları her mevsimde ve her bölgede karşılaşılan bir durumdur.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Isırık ve sokmalar içinde ülkemiz koşullarında en sık karşılaşılanlar şunlardır;

1. Arı sokması
2. Akrep sokması
3. Yılan ısırması
4. Örümcek ısırıkları
5. Sivrisinek, pire, bit, tahtakurusu ısırıkları
6. Kene tutunması
7. İnsan ve hayvan ısırması.

İnsanları ısıran ya da sokan canlılar bu esnada salgılarını ısırık bölgesine enjekte ederler. Bunun amacı ısırılan bölgede anesteziyi sağlamak, kan akımını artırmak, pıhtılaşmayı önlemek ve emdikleri kanın sindirimini kolaylaştırmaktır. Bu olay çeşitli lokal ve sistemik reaksiyonlara yol açabileceği gibi, bu canlıların taşıdıkları mikroorganizmaları deri altına naklederek insanlara çeşitli enfeksiyonların bulaşmasına da neden olabilir. Yılan, akrep, arı ve örümceklere bağlı yaralanmalar daha çok ürtiker,

anjioödem, nadiren damar içi pıhtılaşma ve anafilaksi ile seyretmekte birlikte; sivrisinek, bit, pire, kene ısırıkları, lokal deri reaksiyonlarına veya bazı enfeksiyonların bulaşmasına neden olabilir.

Anafilaksi, ürtiker ve anjioödeme neden olan olay, alerjen ile aktive olan mast hücresi ve bazofillerin degranülasyonudur. Degranülasyon sonucunda önceden oluşmuş granül içeriğindeki histamin, triptaz ve proteoglikanlar gibi maddeler ortama salınırken araziidonik asit metabolitlerinin (prostaglandinler, lökotrienler, platelet aktive edici faktör) sentezi uyarılır. Histamin damarlarda genişlemeye, damar geçirgenliğinin artmasına ve damar dışına sıvı kaçışına neden olur. Bunun sonucunda ısırık veya sokma bölgesinde kaşıntı, kızarıklık, ağrı, şişlik gibi bir takım lokal ve sistemik reaksiyonlar ortaya çıkar.

İnsan ve hayvan ısırıkları ciddi doku yaralanmalarına neden olabilir. Bu olgularda ısıran insan veya hayvanın ağız floradaki, ısırılan kişinin deri floradaki veya çevreden kaynaklanan mikroorganizmalar ısırık yarasından vücuda girerek çeşitli enfeksiyonlara neden olabilirler. İnsan ısırıklarında enfeksiyon gelişme riski hayvan ısırıklarından daha yüksektir.

PATOLOJİ

Sokmalara bağlı reaksiyonlar çoğu kez hafif şiddette ve kendi kendini sınırlayıcı özellikte olduğundan, tanısal histopatolojik incelemelere genellikle başvurulmaz. Histopatolojik incelemede yapıldığında ise çoğunlukla etkilenen bölgede lenfosit, histiyosit ve eozinofil infiltrasyonu görülür. Örümcek sokmalarında lezyon yerinde nekroz ve vaskülit görülebilir.

KLİNİK

Isırık ve sokmalar çoğu kez önemsiz ve kendini sınırlayan semptomlara neden olmakla birlikte, bazı olgularda aşağıdaki klinik tablolara da yol açabilir;

1. Lokal deri reaksiyonları
2. Sistemik alerjik reaksiyonlar
3. Doku yaralanmaları ve hasarı
4. Lokal ve sistemik enfeksiyonlar.

1. Lokal deri reaksiyonlarına neden olan etkenler; arı ve akrep sokmaları, yılan, örümcek, tahtakurusları, pire, bit, sivrisinek ısırıklarıdır. Bu reaksiyonlar daha çok ürtiker ve anjioödem

tarzındadır. Ürtiker, bir uyarıcı ile temas sonrasında epidermal alana sıvı çıkışıyla oluşan deriden kabarık, basmakla solan, etrafı kızarıklık, sınırları belirgin kaşıntılı döküntülerdir. Dermis ve subkütan dokular gibi daha derin katmanlara sıvı kaçıışı ile oluşan sert lezyonlara anjiyoödem denir. Anjiyoödem daha çok göz çevresi, ağız ve genital bölge gibi deri altı dokusunun gevşek olduğu alanlarda görülür.

2. Sistemik alerjik reaksiyonlara en sık neden olan durumlar arı ve akrep sokmaları, yılan ve örümcek ısırıklarıdır. Bu reaksiyonlar daha nadirdir ve damar içi pıhtılaşma veya anafilaksi şeklinde olabilir. Anafilaksi hızlı başlayan ve ölümcül olabilen, solunum, dolaşım problemleri ve deri-mukoza değişiklikleri ile karakterize şiddetli ve sistemik bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

3. Doku yaralanmaları ve hasarı, insan ve hayvan ısırıklarına bağlı olarak oluşur. İnsan ve hayvan ısırıkları delici, ezilme ve kopma tarzında yaralanmalar olup, değişen derecelerde doku hasarı, enfeksiyon ve nadiren ölümlerle sonuçlanabilir.

4. İnsanlarda lokal ve sistemik enfeksiyonlara neden olan ısırık ve sokmalar;

a. Sivrisinek ısırması: Sıtma, deng ateşi, Batı Nil ateşi, sarı humma, zika virüs enfeksiyonu, Japon ensefaliti, Rift Vadisi ateşi

b. Kene tutunması: Kırım-Kongo kanamalı ateşi, Lyme hastalığı, riketsiya, erlihiya, anaplazma, fransiella, babezya enfeksiyonları, alkurma hastalığı, kene kaynaklı ensefalit

c. Çeçe sineği ısırması: Afrika uyku hastalığı

d. Triatoma tahtakurusu ısırması: Chagas hastalığı

e. Pire ısırması: Veba, riketsiya enfeksiyonları

f. Kum sineği/tatarcık ısırması: Leishmaniasis, tatarcık humması

g. Bit ısırması: Epidemik tifüs, tekrarlayan ateş (relapsing fever)

h. Hayvan ısırması: Selülit, deri apsesi, piyodermi, lenfanjit, tenosinovit, osteomyelit, septik artrit, menenjit, endokardit, sepsis, kedi tırnağı hastalığı, kuduz, tetanoz, herpes B gibi lokal veya sistemik enfeksiyonlar

i. İnsan ısırması: Piyodermi, lenfanjit, tenosinovit, apse, osteomyelit, septik artrit, menenjit, endokardit, sepsis, tetanoz, Hepatit B, C, insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV), Herpes simplex enfeksiyonu.

Isırıkla ilişkili enfeksiyonlar genellikle birden çok mikroorganizma ile oluşmaktadır. Enfekte bir insan ısırığında ortalama beş farklı bakterinin bulunduğu ve bunların %60'ında tek başına veya diğer Gram-negatif çomaklarla birlikte anaerob bakterilerin etken olduğu bildirilmektedir. Köpek ısırıklarında en sık izole edilen bakteriler *Pasteurella multocida*, stafilokoklar, streptokoklar ve anaeroblardır. Kedi ısırıklarında etkenler köpek ısırığındakine benzer, ancak *P. multocida* ve *bartonella*'lar daha sık izole edilir.

Arı sokması: Arı sokmasına bağlı 3 tip reaksiyon gelişebilir;

1. Lokal Reaksiyon: Sokma yerinde ağrı, ödem, hafif kızarıklık ve kaşıntıdır. Ağız veya boğazda gelişen lokal reaksiyon solunum

yolu tıkanıklığına neden olabilir. Göz çevresinde veya kapak üzerinde sokmalar katarakt, iris atrofi veya glokom gelişmesine neden olabilir.

2. Toksik Reaksiyon: Çok sayıda arı tarafından sokulma durumunda ortaya çıkar. Genellikle bulantı, kusma ve ishal görülür. Ayrıca istemsiz kas spazmları, ateş, baş ağrısı ve nadiren konvülsiyon olabilir. Belirtiler genellikle 48 saat içinde azalır, ancak nadiren solunum yetmezliği veya durması olasılığı vardır.

3. Anafilaktik reaksiyon: Sokmaya bağlı reaksiyonların çoğu ilk 15 dakika içinde, tamamı ise 6 saat içinde ortaya çıkar. İlk belirtiler ne kadar erken başlarsa reaksiyon o kadar şiddetlidir. İlk belirtiler kaşıntı, yaygın ürtiker, göz, yüz kızarması ve kuru öksürüktür. Göz çevresi, dudaklar ve genital bölgede ödem gelişir. Belirtiler hızla şiddetlenir ve beraberinde solunum sıkıntısı, hırıltılı solunum, siyanoz, karında kramplar, bulantı, kusma, ishal, baş dönmesi, titreme, stridor, şok, senkop görülebilir. Başlangıçta belirtiler hafif olsa da hızla şok tablosuna ilerleyebileceği unutulmamalıdır.

Akrep sokması: Sokulan ekstremitede hemen ortaya çıkan ağrı ve parestezi lokal kalabileceği gibi, şiddetli olgularda hızla tüm ekstremiteye, hatta tüm vücuda yayılabilir. Ağrı birkaç saat içinde en üst seviyeye ulaşır. Yerinde duramama, sıçrama gibi nöbete benzeyen kontrolsüz aşırı motor aktiviteler, bulantı, kusma, hipertansiyon, terleme, titreme, nistagmus, çift görme, göğüs ağrısı ve taşikardi görülebilir. Ağır olgularda miyokard enfarktüsü, pulmoner ödem, konvülsiyonlar, kardiyojenik şok ve mortalite gelişebilir.

Yılan ısırması: Ülkemizde yaygın olan Viperidae grubu yılanların zehiri lokal doku hasarı nedeniyle kompartman sendromu ve ekstremitte kaybına, sistemik olarak da trombositopeni ve yaygın damar içi pıhtılaşma sonucu ölümcül kanamalara yol açabilir. Başlıca belirti ve bulgular; bir veya birden fazla kanamalı veya kanamasız diş izi, şiddetli lokal ağrı ve ısırık bölgesinden etrafa yayılan ödemdir. Ödem yaklaşık 15-30 dakika içinde gelişir, ancak bazen daha geç de olabilir. Ağır olgularda ödem kısa sürede tüm ekstremiteye, hatta ekstremitte dışına yayılarak hayatı tehdit edebilir. Diğer belirti ve bulgular; bulantı, kusma, halsizlik, karın ağrısı, bulanık görme, ağızda uyuşma, dilde karıncalanma ve kas fasikülasyonlarıdır. Nefes darlığı, çarpıntı, hipotansiyon ve bilinç değişiklikleri de olabilir. Yaygın kas yıkımı sonucu kas güçsüzlüğü, miyoglobulinüri ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Deri altı dokuya kanama, diş eti ve burun kanaması görülebilir.

Kobra ve çingiraklı yılan ısırıklarında konuşma bozukluğu, parestezi, çift görme, pitoz, fasikülasyon ve şuur bozukluğu gibi nörolojik bulgular ön plandadır.

Örümcek ısırması: Birçok örümcek zehir taşıdığı halde dişlerini insan cildine saplayamaz. Nadiren, ısırktan birkaç saat sonra hafif veya şiddetli ağrıyla beraber, lokalize ürtiker, kaşıntı ve şişlikten oluşan bir reaksiyon gelişir. Ancak ülkemizde olamayan

karadul (*Latrodectus*) ve kahverengi keşiş örümceği (*Loxosceles reclusa*) sokmalarında lokal olarak ağrı, ürtiker, anjiyoödem, ekimoz ve derite derin dokulara ilerleyen nekroz gelişebilir. Sistemik olarak; ateş, terleme, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı/kusma, kasılmalar, taşikardi, pitozis, göz çevresinde ödem, şok, böbrek yetmezliği, solunum kaslarının paralizisi ve nadiren ölüm olabilir.

Sivrisinek, pire, tahtakurusu ısırıkları: Pire ısırıkları sıklıkla bacaklarda ve bel bölgesinde zikzak çizgiler şeklinde ve çok kaşıntılı lezyonlardır. Genellikle lezyonların eritematöz ve ürtiker yamalar ile çevrili olan kanamalı bir merkezi vardır.

Sivrisinek ısırıkları sık görülen bir durum olduğundan kişi çoğu kez hekime başvuramaz.

Tahtakurusu yatak kenarlarında çatlaklar ve yarıklarda saklanır ve gece vücut ısısına yönelirler. Isırıkları tipik olarak ağrısız, eritematöz papül, bül ve kabarıklıklarla, çizgisel bir biçimlenme gösterebilir.

Kene tutunması: Kişi bazen keneyi hiç fark etmez. Bazen tutunma bölgesinde kaşıntı, şişlik gibi semptomlarla, bazen de doğrudan keneye bulaşan bir enfeksiyonun semptomları (ateş, halsizlik, baş ağrısı vb.) ile başvurabilir.

İnsan ve hayvan ısırması: Hayvan ısırıklarında hayvanın cinsi, aşı durumu, provoke edilip edilmediği, yaralanmanın ne zaman olduğu, yaralının altta yatan hastalıkları, tetanoz aşı durumu, kullandığı ilaçlar ve allerji hikayesi dikkatle sorgulanmalı ve kaydedilmelidir. Fizik muayenede yaranın lokalizasyonu, boyutu, derinliği, tipi (delinme, ezilme, kopma vb.) ve çevre dokuların durumu, nörolojik, motor ve vasküler fonksiyonlar kayıt edilmelidir. Yarada yabancı cisim (taş, toprak, giysi parçası, diş) varlığı, eklem, kemik, tendon veya sinir hasarı, koku, ödem, bölgesel lenfadenomegali ve enfeksiyon olup olmadığı araştırılmalıdır. Lezyon bölgesinde fiziksel bulgularla orantısız bir ağrının varlığı kemik ve eklem hasarını, kompartman sendromunu veya enfeksiyonu akla getirmelidir. Yarada hızla kötüleşme, deri altı amfizem ve krepitasyon varlığı da nekrotizan enfeksiyonu düşündürür. İnsan ısırığında ısırılan kişide HIV, HBV, HCV gibi enfeksiyonların olup olmadığı da araştırılmalıdır.

Radyoloji

Isırık/sokmalarda öncelikle istenecek bir görüntüleme tetkiki yoktur. Ancak oluşabilecek komplikasyonlara yönelik görüntüleme yapılabilir.

Eklem ve el bölgesindeki ısırıklarda, kemik penetrasyonu, kırık veya dokudaki yabancı cisim varlığının gösterilmesi açısından radyolojik inceleme faydalıdır. Isırık yerinde yumuşak doku enfeksiyonunu düşündüren şişlik, kızarıklık, ısı artışı gibi lokal bulgular varsa, deri altındaki apseyi göstermek için yumuşak doku ultrasonografisi yapılabilir.

LABORATUVAR BULGULARI

Arı sokması: Kardiyak semptomları olan tüm olgularda ve çoklu arı sokmalarında elektrokardiyografi (EKG) mutlaka görülmelidir. Anafilaksi gelişen olgularda tam kan sayımı, üre, kreatin, alanin transaminaz (ALT), aspartat transaminaz (AST), kreatin kinaz (KK), glukoz değerlerine bakılmalıdır.

Akrep sokması: Tam kan sayımı, koagülasyon testleri (PTZ, APTT, fibrinojen,) serum elektrolitleri, üre, kreatinin, kreatin kinaz ve bilirubin düzeylerine bakılmalıdır. Bu testler başlangıçta normal olabilir. EKG yılan ısırıkları ve akrep sokmalarında miyokardit ve miyokard enfarktüsünün dışlanması için mutlaka çekilmelidir.

Yılan ısırığı: Koagülasyon testleri, tam kan sayımı, serum elektrolitleri, üre, kreatinin, kreatinin fosfokinaz ve idrar tetkikine bakılmalıdır. Bu hastalarda anemi, trombositopeni, uluslararası normalleştirilmiş oran ve fibrin yıkım ürünlerinde artış olabilir.

Örümcek, pire, bit, sivrisinek, tahtakurusu ısırıkları: İstenecek özel bir test yoktur.

Kene tutunması: Kene tutunması ile başvuran hastada tam kan sayımı, ALT, AST, KK, laktat dehidrogenaz gibi testler istenebilir. Bu testler ileride gelişebilecek bir hastalığın takibinde hastanın bazal değerlerini bilmek açısından faydalıdır.

İnsan ve hayvan ısırıkları: Hasta ilk yaralanma anında gelmemiş ve geç başvurmuş ise tam kan sayımı, C-reaktif protein, sedimentasyon değerleri enfeksiyon varlığını ortaya koymak amacı ile istenebilir. Enfeksiyondan şüpheleniliyorsa aerob ve anaerob yara kültürleri yapılmalıdır.

AYIRICI TANI

Isırık ve sokmalarda, ısırılan veya sokulan canlılığın görülmemesi durumlarda bazen ayırıcı tanıda zorluk olmaktadır. Bu olgulardaki deri lezyonları bazen alerjik reaksiyonlarla, su çiçeği veya bakteriyel deri enfeksiyonları ile karışabilir.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Arı sokması: Arının iğnesi deride kalmışsa cımbızla çıkarılmalıdır. Sokulan bölge bol su ve sabunla yıkanır, antiseptik uygulanır. Bölgeye 30 dakika aralıklarla 15 dakika süreyle buz konulması lokal semptomları rahatlatır. Oral anti-histaminikler ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar ağrı ve kaşıntının giderilmesinde etkilidir. Sistemik reaksiyonun ilk belirti ve bulguları hafif olsa da hastanın durumu birkaç dakika içinde hızla bozulabilir. Yaygın ürtiker, kaşıntı-kızarıklık, dudaklarda, dilde, uvulada şişlik, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, senkop, karın ağrısı, kramp gibi bulgular varsa anafilaksi tedavisine derhal başlanmalıdır. Anafilaksi tedavisinde en önemli ilaç adrenalin olup erişkinlerde 0,3 ila 0,5 miligram (1:1000 konsantrasyondan 0,3-0,5 mL) ve çocuklarda 0,01 miligram/kg (maksimum 0,3 miligram) İM enjekte edilmelidir. Yanıt alınamıyorsa 5-15

dakikada bir tekrarlanır. Anti-histaminikler intravenöz olarak verilir. Metilprednizolon erişkinlerde 1-2 mg/kg 6-8 saatte bir İV verilir. Hipotansiyon tedavisinde önce kristalloid sıvı infüzyonu, bu yeterli olmazsa dopamin gerekebilir.

Akrep sokması: Lezyon bölgesine buz uygulanması şişmeyi azaltır ve zehirin emilimini geciktirir. Ağrının giderilmesi için non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar ile birlikte topikal lidokainli kremler kullanılabilir. Bunlarla ağrı giderilemezse opioid analjezikler uygulanabilir. Akrep sokması ile başvuran tüm hastalara Tablo 1'deki semptom ve bulgulara göre evreleme yapılarak anti-serum uygulama kararı verilmelidir. Evre 1'de anti-serum uygulanması gerekmezken diğer evrelerde uygulanabilir. Akrep sokmasına bağlı ölümlerin çoğu 6 yaş altında görüldüğünden, bu yaş grubunda evresi ne olursa olsun tüm olgulara anti-serum uygulaması önerilir. Tüm hastalar en az 6 saat izlenmeli, anti-serum uygulananlar anafilaksi riskine karşı 12 saat izlenmelidir. Sistemik bulguları olan hastalar hastaneye yatırılmalıdır.

Tablo 1. Akrep sokmalarında zehirlenme evreleri

Evre 1: Isırılan bölgede hafif ağrı, sistemik bulgu yok
Evre 2: Ağrının çok şiddetli olması ve ısırılan ekstremitenin dışına taşması, dokunmakla şiddetli ağrı hissedilmesi (Pozitif TAP testi)
Evre 3: Nöromusküler bulgular, ekstremitede jerkler, hipertansiyon, istemsiz titreme, kraniyal sinir tutulumu (bulanık görme, nistagmus, fasikülasyon, yutma güçlüğü)
Evre 4: Kalp krizi, akciğer ödemi, konvülsiyon, şok vb. bulguların olması

Yılan ısırması: Bu olgularda anti-serum verilinceye kadar ısırık alanından zehrin yayılımını geciktirmek gereklidir. Yürümek zehrin yayılımını hızlandırdığından hasta yürütülmemelidir. Yara sabunlu suyla yıkanmalıdır. Soğuk uygulama yarayı kötüleştirir. Yaraya kesi, ağızla emme gibi işlemler uygulanmamalıdır. İskemiye neden olabileceğinden turnike kullanımı kontrendikedir. Hastaneye ulaşmak zaman alacaksa distal nabızı koruyan ancak yüzeysel venöz ve lenfatik akımı sınırlayan elastik bir bandaj veya giysi parçası ısırık üzerinde çepeçevre sarılır. Bandaj ısırık alanının üstünden başlayıp etkilenen ekstremitenin tamamını kapsayan ve altına bir parmağın rahatlıkla girebileceği sıkılıkta olmalıdır. Daha sonra ekstremitte harekettten korunmak için atelle sabitlenerek kalp seviyesine yükseltilmeli ve hasta yoğun bakım şartları ve anti-serum verme olanağı olan bir sağlık kurumuna nakledilmelidir. Elastik bandaj uygulamaya zehirlenme dışlanana, damar yolu sağlanana veya anti-serum verilene kadar devam edilmelidir. Bandaj çıkarıldıktan sonra hastanın durumu kötüleşirse, yeniden bandaj uygulanmalı ve anti-serum verilmelidir. Anti-serum, lokal bulguların kötüleşmesi, trombositopeni, uzamış pıhtılaşma zamanı, azalmış fibrinojen düzeyi, hematüri, hematemez, bilinç bozukluğu gibi bulguları olan hastalara verilmelidir. Anti-seruma bağlı anafilaksi riski ve tetanoz profilaksisi unutulmamalıdır.

Isırığı takiben 8-12 saat içinde herhangi belirtinin olmaması kuru ısırığı gösterir.

Örümcek ısırması: Ülkemizde tehlikeli türlerin bulunmayışı nedeniyle, bölgenin su ve sabunla yıkanıp, lokal buz uygulaması çoğu olguda yeterli olmaktadır. Karadul ve kahverengi keşiş örümceği sokmasında anti-histaminikler, anti-serum ve cerrahi debridman gerekebilir.

Pire, bit, sivrisinek, tahtakurusu ısırıkları: Lezyonlar su ve sabunla iyice yıkanmalıdır. Kaşıntı ve kızarıklığı gidermek için soğuk uygulama, topikal kalamın veya topikal anti-histaminikler; şiddetli reaksiyonlarda topikal steroidli kremler yararlı olabilir. Bu olgularda ikincil enfeksiyon gelişirse ayrıca tedavi edilmelidir.

Kene tutunması: Kene tutunması ile başvuran hastada kene hemen bir cımbız ya da penset yardımıyla deriye tutunduğu en yakın bölgeden tutup dikkatlice çekerek çıkarılır. Deride tutunmuş kenenin üzerine herhangi bir kimyasal madde dökülmemelidir. Bu kenenin kusmasına ve taşıdığı mikrobun deri altına verilmesine neden olur. Kenenin çıkarıldığı bölge alkol, iyotlu bir anti-septik veya kolonya ile temizlenmelidir. Kene tutunan kişide takipte bir enfeksiyon belirtisi ortaya çıkmadıkça ülkemiz koşullarında ilaç tedavisi veya profilaksi önerilmez. Ancak kişi keneyle bulaşan hastalıkların belirtileri konusunda bilgilendirilmeli ve bu belirtiler ortaya çıktığında sağlık kuruluşuna başvurması gerektiği anlatılmalıdır.

İnsan ve hayvan ısırıkları: Tedavide ilk iş, yaranın akan su altında bol su ve sabunla iyice yıkanmasıdır. Daha sonra 30-60 cc enjektör ve 19 G iğne kullanılarak yaraya steril serum fizyolojikle yüksek basınçlı yıkama yapılmalıdır. Yıkama yaradaki mikroorganizma yükünü ve enfeksiyon riskini önemli ölçüde azaltır. Doku hasarına neden olacağından yıkamada alkol gibi irritan maddeler kullanılmamalıdır. Nekrotik dokular ve yabancı cisimler yaradan uzaklaştırılmalıdır. Yaranın sütüre edilmesi konusu tartışmalıdır. Enfekte olmuş ve yaralanma üzerinden sekiz saat geçmiş yaralar açık bırakılmalıdır. Ancak ciddi bir enfeksiyon riski yoksa ve yaralanma üzerinden sekiz saatten az süre geçmişse, yaranın yıkama ve debridman yapıldıktan sonra kapatılması önerilir. El gibi yüksek enfeksiyon riskine sahip bölgelerdeki yaralar açık bırakılabilir. Yüz bölgesi gibi kozmetik sorunlara neden olabilecek bir yerdeki yaralar cerrahi yöntemle primer olarak kapatılabilir. İnsan ısırığına bağlı yaralar geniş bir şekilde açılmalı, debride edilmeli, irrigasyon yapılmalı, primer kapatma, sinir veya tendon tamiri geciktirilmelidir. Ekstremitte yaralanmalarında ekstremitenin elevasyonu sağlanmalıdır.

Enfeksiyon riski yüksek olan ısırılmalarda antibiyotik profilaksi önerilmektedir. Basit köpek ısırıklarında profilaksi önerilmezken, delinme tarzındaki veya nekrotik doku içeren yaralarda, kemik/eklem penetrasyonu olan, primer tamir yapılan, el, yüz ve genital bölgedeki, protezli eklem komşu yaralarda, immün süprese hastalarda ve tüm kedi ve insan ısırıklarında 3-5 günlük antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Profilakside ilk tercih

edilen antibiyotik amoksisilin-klavulanattır. Penisiline alerjik hastalarda tetrasiklin veya klindamisin + kinolon kombinasyonu kullanılabilir. Her hasta mutlaka tetanoz ve kuduz profilaksisi gerekliliği açısından da değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Erol S. İnsan ve Hayvan Isırıkları. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi. 2017:1227-1231.
2. Erol S, Afacan MA. Isırıklar ve Sokmalar. In: Taşçı Aİ, ed. Semptomlar ve Klinik Durumlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2019:941-950.
3. Schneir A, Clark RF. Bites and Stings. In: Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy D, Meckler G, Stapczynski JS, Cline DM, Thomas SH, eds. Tintinalli's Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide. 9th ed. USA: Mc Graw Hill. 2019:1350-1357.



İNFLUENZA VE COVID-19

Uzm. Dr. Ramazan Korkusuz, Prof. Dr. Kadriye Kart Yaşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Dünyada sık görülen viral solunum yolu enfeksiyonlarının çoğundan, solunum yolu virüsleri diye bilinen influenza A-B, rhinovirüs, respiratuvar sinsityal virüs, parainfluenza virüsler, koronavirüsler ve metapnömovirüsler sorumludur. İnfluenza ve koronavirüsler dünya genelinde yaptıkları büyük salgınlarla da diğerlerinden ayrılır.

İNFLUENZA

Etken ve Patogenez: Halk arasında grip, nezle, paçavra hastalığı olarak da bilinen influenza enfeksiyonu; *Orthomyxoviridae* ailesinden pleomorfik, zarflı, tek sarmallı, negatif polariteli RNA virüsünün etken olduğu solunum yolu enfeksiyonu olup virüsün A, B ve C olmak üzere üç antijenik alt tipi vardır. İnfluenza A insan, domuz, at, kuş ve deniz memelilerinde; B sadece insanda; C ise insan, köpek ve domuzda hastalık yapar. İnfluenza A ve B mevsimsel salgınlar yaparken C, sporadik olgulardan sorumludur. Virüsün en önemli zarf glikoproteinleri, konak hücrelerine bağlanmadan sorumlu hemagglütinin (HA) ve konak hücreden viryonun salınımı yanında solunum yolundaki mütini parçalayarak hücreye bağlanmayı kolaylaştıran nöraminidazdır (NA). İnfluenza A virüslerinde 16 HA ve 9 NA tipi saptanmıştır. Farklı HA ve NA yapılarının yan yana gelmesiyle oluşan değişik virüs subtipleri, konak seçimi ve türler arası geçişlerde rol oynar. İnsanda sadece üç tip HA (H1, H2 ve H3) iki tip NA (N1, N2) kuşlarda ise tüm HA ve NA tipleri mevcuttur. HA ve NA'ya karşı gelişen antikorlar koruyucu özelliindedir. HA'ya karşı gelişen antikorlar viral enfektiviteyi nötralize eder ve bağışıklığı sağlarken, NA'ya karşı gelişen antikorlar ise hastalık şiddetini azaltır. Zarfın iç kısmındaki matriks (M) proteinleri ise transmembran iyon kanalı oluşturma ve virüsün zarftan soyunmasında rol alır. Virüs, N asetil nöraminik asit reseptörü taşıyan konak hücrelerine HA ile bağlandıktan sonra endositozla hücreye alınıp füzyon sonrası konak genomuna entegre olur ve viral genom ve proteinleri sentezleterek tomurcuklanmayla hücreden dışarı çıkar, konak hücreleri nekroz ve apoptozla ölür. Virüs bulaş sonrası önce nazofarengeal mukoza enflamasyonuna, sonra da alt solunum yolunun tutulmasıyla

solunum yolu siliyalı epitelinde deskuamasyonla sonuçlanan hücre ölümüne yol açar. Aynı zamanda T-hücre aracılı lenfosit yanıtını, lökosit kemotaksisini ve makrofaj bakterisidal aktivitesini bozarak savunma mekanizmalarının bozulmasına ve sekonder bakteriyel etkenlerle süperenfeksiyonlara da sebep olabilir. Solunum yollarındaki yaygın enflamasyona rağmen viremi nadirdir. İyileşme interferon üretimi ve sitotoksik T-hücre yanıtıyla beraber HA ve NA'ya karşı gelişen antikorlarla sağlanır. İnfluenza virüsleri 56°C ısı yanında asit, formaldehit, fenol, eter, betapropionolakton, gamma ve ultraviyole ışınlarıyla ile de inaktive olur.

EPİDEMİYOLOJİ VE TARİHÇE

İnfluenza virüslerinin sekiz segmentli genomik yapısı, rekombinasyon, "re-assortment" mekanizmalarıyla yeni influenza alt tiplerinin ortaya çıkışına imkan verir. Antijenik sapma (drift), her 1-3 yıldaki epidemilerden sorumlu olan, HA daha sık olmak üzere glikoproteinlerde ortaya çıkan nokta mutasyonlardır. Antijenik kayma (shift) ise, HA ve/veya NA'da %25-50 gen değişikliğine yol açan daha büyük değişiklikler olup farklı konaklardan gelen suşun aynı canlıyı etkilemesi durumunda yeni bir yüzey proteini gelişmesiyle ortaya çıkar. Bir hayvan konağı etkileyen farklı virüsler arasında bir veya daha fazla yeni RNA segmentinin yeniden yapılanmasıyla oluşur. İnsana ait virüs ile başka türe ait virüs arasında genetik "reassortment" ile oluşan yeni suşlar, 10-40 yılda bir görülen büyük pandemilerden (1918 İspanyol gribi, 2009 domuz gribi (H1N1) pandemisi vb.) sorumludur.

İlk influenza pandemisine ait kayıtlar 16. yüzyıla ait olup günümüze dek 31 pandemi yaptığı belirlenmiştir. 1918-1920 yılları arasındaki en büyük grip pandemisi, 20-100 milyon insanın ölümüne yol açmıştır. 1933, 1939 ve 1956'da Smith, Francis ve Taylor tarafından influenza A, B ve C tipleri izole edilmiş; 1942'de Francis ve Sabin tarafından ilk aşısı geliştirilmiş ve 1964'te adamantan, 1997'de ise zanamivir influenzaya etkili ilaçlar olarak keşfedilmiştir. Son grip pandemisinden, 2009'da Meksika'da başlayıp 208 ülkede 800.000 olgu ve 12 binden fazla ölüme yol açan H1N1 sorumludur.

KLİNİK

İnfluenza virüsleri öksürük, hapşırık ve konuşma sırasında hastadan saçılan 5-10 mikronluk virüs içeren damlacıklarla bulaşır. Hapşırık sonrası kontamine olan ellerin tokalaşma, ağız, burun veya göze sürülmesiyle de bulaşabilir. Bulaştırıcılık klinik öncesi 1-2 günde başlar, ateşin düşmesini takiben azalır da 10-15 güne uzayabilir. Dünyanın her yerinde ve her yaşta, sonbahar ve kış aylarında hastalık oluşur, 5-8 haftalık epidemiler ve pandemilere yol açar. Her yıl 3-5 milyon ağır olgu ve 300 bin-600 bin ölümden sorumludur. Bir kaç günlük kuluçka döneminden sonra titremeye yükselen ve üç gün süren 38°C ve üzeri ateş, halsizlik, kuru öksürük, baş ağrısı, bilhassa bel ve bacaklarda miyalji ve fotofobi gibi belirtilere yol açar. Klinik tablo 1-2 hafta sürebilir. Hafif olgularda rinofarenjit (burun tıkanıklığı, burun akıntısı, hapşırma, boğazda yanma) görülebilir. Sağlıklı erişkinde asemptomatik veya hafif seyreden ve bir haftada kendini sınırlayan grip, yaşlılar, küçük çocuklar ve altta yatan kronik hastalığı olan riskli gruplarda (KOA, diyabet, kronik kalp ve koroner arter hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, immünosupresif durumlar), sigara içenlerde ve gebelerde hastaneye yatış gerektirebilir ve pnömoni, miyokardit, perikardit, ensefalit, transvers miyelit, aseptik menenjit, Guillain-Barré sendromu, miyozit, rabdomyoliz gibi ciddi komplikasyonlarla ilerleyip ölüme sonlanabilir. Çocuklarda bulantı-kusma, karın ağrısı ve ishal gibi intestinal semptomlar sıktır.

Tanı: İnfluenza tanısı; virüsün izolasyonu, hızlı antijen testleri ve serolojik yöntemlerle yapılır. Hastalığın ilk üç gününde virüs burun, boğaz, nazofarengeal sürüntü ve balgamdan hücre kültürü veya immünofloresan yöntemlerle izole edilebilir. Pandemielerde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) veya Sağlık Bakanlığı'nın tanımladığı klinik olgu tanımları kullanılır. Mikrobiyolojik tanıda esas yöntem, revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) gibi moleküler yöntemlerle virüs RNA'sının solunum yolu örneklerinden tespit edilmesidir. Aynı örneklerden influenza antijenini saptamaya yönelik kromatografik hızlı kart testler de yapılabilir de duyarlılıkları düşüktür.

TEDAVİ VE KORUNMA

İnfluenza tedavisinin esası, semptomatik tedavi ve yatak istirahatidir. Antiviral tedavi; ağır, komplike ve progresif hastalığı olanlarla, komplikasyon gelişmesi beklenen riskli gruplarda ve aşı veya aşı cevabı için yeterli sürenin olmadığı olgularda gereklidir. Antiviral tedavinin özellikle ilk 48 saat içinde verilmesi, progresyonun önlenmesinde etkilidir. İki ve üçüncü trimesterdeki komplikasyon gelişebilecek riskli gebelere de verilebilir. Erken antiviral tedavi; semptomların süresini ve şiddetini, hastanede kalış süresini, influenza komplikasyonlarını, ölüm riskini, antibiyotik kullanımını, viral yayılım miktarını ve

süresini azaltır. Piyasada mevcut bulunan antiviral ilaçlar M2 inhibitörleri (amantadin, rimantadin) ve günümüzde daha sık kullanılan NA inhibitörleridir (zanamivir, oseltamivir). Oseltamivir, 12 saatte bir 75 mg tablet; zanamivir ise 12 saatte bir 10 mg tablet şeklinde per-oral beş gün kullanılır. Profilakside ise aynı ilaçlar yedi gün süreyle tek doz şeklinde kullanılır. Kitle profilaksisi, pandemiler dışında maliyetli, uzun süre verilme gerekliliği ve yan etkisi nedeniyle pratik olmayıp salgınlarda seçilmiş gruplara önerilebilir. Mevsimsel grip te ise, yüksek riskli temas sonrası uygulanır.

İnfluenza aşıyla ve kemoprofilaksiyle korunulabilir bir hastalıktır. Bunun yanında solunum semptomu bulunan olgularla yakın temastan ve kış aylarında kalabalıklardan kaçınılması, el yıkama, damlacık ve solunum izolasyonuna yönelik tedbirler de önem taşır.

İnfluenza aşılarının yaşlı, her yaştan komplikasyon gelişme riski yüksek riskli gruplara uygulanması önerilir. Aşı içeriği global influenza sürveysansına göre belirlenen dolaşımdaki üç veya dört suşun (2 influenza A ve 1 veya 2 influenza B suşu) kombinasyonu şeklinde her yıl Ocak-Mart ayları arasında DSÖ ve CDC tarafından belirlenir. İnaktif influenza aşıları ya tam virüsü içeren ölü aşı veya virüsün işlemlerle ayrılmış parçalarından oluşan split veya subunit aşılar şeklindedir. Ülkemizde split aşılar mevcuttur. Koruyuculuk %50-80 oranındadır. Canlı influenza aşıları ise intranazal uygulanır. Başıklık için aşı, influenza mevsimi öncesi Ekim-Kasım ve Mart aylarında, ilk kez aşı yapılacaklara iki doz, her yıl yaptırana tek doz şeklinde deltoid kasa kas içi uygulanır. Aşı sonrası immünite 1-2 haftada başlar ve giderek artar, ortalama koruyuculuk süresi 4-6 aydır. Gebe ve emziren annelere de influenza aşısı yapılabilir. İnfluenza aşısı önerilen gruplar; 6 ay-4 yaş arası tüm çocuklar, 50 yaş ve üzeri kişiler, kronik hastalıkları bulunanlar, immün yetmezliği bulunanlar, gebeler, huzurevi ve bakımevlerinde kalanlar, morbid obezitesi olanlar, sağlık çalışanları, influenza komplikasyonu gelişebilecek kişilerle birlikte yaşayan ve bakım veren kişilerdir.

Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19)

Çin'in Wuhan şehrinde, 2019 yılı sonunda SARS-CoV-2 olarak adlandırılan yeni bir koronavirüs türü tanımlanmış ve SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etkeni olduğu COVID-19, 2020 yılı boyunca ve halen tüm dünyayı etkileyen ciddi bir salgına yol açmıştır. Günümüze dek dünya genelinde 140 milyon civarı olgu ile 3 milyonu aşkın ölüme, ülkemizde ise yaklaşık 4 milyonu aşan olgu ve 35 bin ölüme yol açmıştır.

Etken ve Patogenez: SARS-CoV-2, zoonotik RNA virüslerinden Koronavirüs (CoV) ailesinin bir üyesidir. Zarflı RNA virüsleri olan koronavirüsler, tek zincirli, pozitif polariteli, 27-32 kb'lik genomik yapıyla en büyük RNA virüsleridir. Enfeksiyöz genomik RNA, N fosfoproteini ile helikal nükleokapsidi oluşturur. Virüsü

çevreleyen lipoprotein yapıdaki zarf üzerinde transmembranik M (matrix) glikoproteini ve zarf (E) proteini bulunur. CoV viryonu üzerinde iki tip dikensi çıkıntı bulunur. Bunlardan uzun olanı (20 nm) spike (S) glikoproteininden, kısa olan çıkıntı ise hemaglutinin-esteraz glikoproteininden oluşur. Bu çıkıntıların taça benzer görüntüsü nedeniyle Latince “taç” anlamına gelen “corona” kelimesinden hareketle bu virüslere coronavirus “taçlı virüs” adı verilmiştir. SARS-CoV-2 genomu en az altı açık okuma çerçevesi (open reading frame-ORF) içerir. Genomun 2/3’ünü yapısal olmayan proteinleri kodlayan ORF’ler oluştururken kalan 1/3’lük genomik kısımdaki ORF’ler en az dört yapısal proteini (S, M, E ve N proteinleri) kodlar.

İnsanda hastalık yapan ilk CoV, 1960’lı yılların ortalarında keşfedilen HCoV-229E ve HCoV-C43 olup genel olarak koronavirüsler alfa, beta, gamma ve delta şeklinde dört cins ve pek çok alt cins sahiptir. İnsan dışında yaras, kedi, köpek, domuz gibi memeliler ve çeşitli kanatlılarda hastalık yapabilirler. 2003 yılında dünya üzerinde yaptığı pandemiyle keşfedilen SARS etkeni de (SARS-CoV) bir CoV olup 2019’da yaşanan salgının etkeni olan SARS-CoV-2 ile genetik olarak %88 oranında identik olduğu ortaya konmuştur. SARS-CoV-2’de tipik bir CoV olup SARS-CoV ve MERS-CoV gibi beta koronavirüs 2b ailesindedir. Salgının ikinci dalgasında; üst solunum yoluna daha yoğun yerleşimli, bulaşıcılığı daha fazla, Anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptör affinitesi daha yüksek, daha yüksek oranda akciğer tutulumu ve hasarı oluşturan D614G mutasyonu saptanmıştır. 2020 yılının sonuna gelindiğinde ise başta İngiltere olmak üzere dünyanın pek çok ülkesine yayılan “İngiltere mutasyonu” ortaya çıkmıştır. 20I/501Y.V1, VOC 202012/01 veya B.1.1.7 adıyla bilinen bu mutasyon sonrasında Güney Afrika’da B.1.1.7’ye benzer yeni bir varyant (20H/501Y.V2 veya B.1.351) ve Güney Amerika’da bir diğer varyant (P1) saptandı. Ülkemizde ve tüm dünyada halihazırda dolaşımda olan suşların çoğunluğu B.1.1.7 varyantı olup B.1.351 ve P1 varyantları daha az oranda görülmektedir.

SARS-CoV-2’ye karşı vücutta gelişen immün cevap, viral eliminasyon ve iyileşmeden sorumludur. Eğer immün sistem aşırı uyarılır ve hiperenflamasyon veya sitokin fırtınası denilen ve kontrolsüz organ disfonksiyonu gelişirse bu ağır tablolar, hastanın ölümüne yol açabilir. Virüsün ilk replike olduğu yer genellikle üst solunum yolları mukozasıdır. Ardından alt solunum yolları ve gastrointestinal sistemde de replike olur, kısa süreli viremi olabilir. Hastalık patogeneğinde viral yükün prognostik önemi vardır. SARS-CoV-2’nin fonksiyonel bağlanma reseptörü başta üst solunum yolu ve bazı diğer epitel dokuda (kalp, akciğer, özofagus, ileum, böbrek, mesane ve midede yaygın) bulunan ACE-2 olup virüs spike (S1, S2) proteiniyle bu reseptöre bağlanır. Spike proteininin S1 parçası bağlanmadan, S2 parçası ise viral-epitel hücre füzyonundan sorumludur. Alveolar akciğer epitelinde yoğun ACE-2 varlığı sebebiyle, virüs hasarı öncelikle burada gerçekleşir. Virüsün hücreye girişi

sırasında ACE-2’nin hücrede parçalanması, Renin-anjiyotensin sistemini (RAS) sistemini aktive etmek suretiyle RAS dengesinde bozukluğa ve endotel enflamasyonu ve apoptoz; iskemi, ödem ve hiperkoagülopati başta olmak üzere pek çok olaya yol açar. Epitel enfeksiyonuyla tetiklenen konak immün sistemi, antijen sunan hücreler başta olmak üzere T-hücre cevabını başlatır. Hem B-hücre aktivasyonu ile antikor üretimi, hem de sitotoksik T-hücre aracılı hücre ölümü başlar. Lenfopeni, monositoz, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa artışı bu yüzdendir. T-hücre aracılı doku hasarı, akciğer dokusunun aşırı enflamasyonu ve infiltrasyonu sonuçlanır. Ciddi COVID-19 enfeksiyonu ve ölüm sıklıkla, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliğine yol açan yoğun enflamatuvar cevap ve sitokin fırtınasıyla ilişkilidir. Virüsün karaciğer ve böbreğe direkt enflamatuvar hasarı, böbrek yetmezliği ve karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliklerine yol açar.

Bulaş Yolları ve Risk Faktörleri: Salgının başlangıcında Wuhan’dan gelen bilgilere göre ilk hastalanan kişilerin deniz ürünleri satan canlı hayvan pazarında çalışan kişiler olması sebebiyle, virüsün insana, kesin olmamakla beraber yılan, yaras vb. hayvanlardan bulaştığı düşünülmektedir. İnsandan insana bulaş, virüs içeren 5 mikrondan büyük damlacıklar yoluyla, aerosol oluşturan işlemlerde solunum yoluyla, bazen de virüsle kontamine eller ve yüzeylerle temas sonrası olabilir. Salgın boyunca kişiden kişiye bulaş en önemli bulaş yolu olmuştur. Hasta kişilerin hapşırık, öksürük, konuşması sırasında solunum salgılarında olan virüs havada asılı olan ve birkaç metreden öteye taşınamayan damlacıklarla diğer insanlara bulaşır. Virüs belirtilerden bir iki gün öncesinden klinik sonrası birkaç haftaya dek solunum yollarında bulunabilir. Virüsün sindirim yollarında çok daha uzun sürelerde kaldığı gösterilmiş, SARS-CoV-2’nin gastrointestinal sistem epitelini enfekte ettiği ve hastalarda gastrointestinal semptomaya yol açtığı gösterilmişse de bulaştaki rolü netleşmemiştir. Solunum yolu dışında kan, idrar, feçes, konjunktiva, beyin omurilik sıvısı ve semen gibi örneklerde virüs gösterilmiş olsa bile bunların da bulaştaki rolleri belirsizdir. Kısa süreli viremiye rağmen diğer solunum yolu virüslerinde olduğu gibi kan transfüzyonuyla bulaş gösterilememiştir. Anneden bebeğe vertikal geçiş de bugüne dek virüsün intrauterin geçişine dair kanıt olmaması sebebiyle net değildir. Büyük olgu serileri de vertikal bulaşın yaygın olmadığını düşündürmektedir. Sonuç itibarıyla bulaş riski; temasın tipi ve süresine, koruyucu ekipman ve tedbirlerin uygulanmasına, solunum yollarındaki virüs yüküne göre değişkenlik gösterir. İndirekt temaslara virüs bulaşı düşük oranda ve önemsizdir. Asemptomatik kişiler de bulaştırıcı olabilir, ancak esas bulaştırıcılar klinik bulgusu olan virüs yükü fazla hastalardır. COVID-19 için hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik böbrek yetmezliği, başta hematolojik olmak üzere maligniteler, immüno-supresif tedavi veya hastalık varlığı,

organ nakli, obezite, sigara kullanımı gibi özellikler, mortalite açısından altta yatan risk faktörleri olarak sıralanabilir. Erkek hastaların kadınlara göre, ileri yaşta olan (65 yaş üstü) bireylerin de diğerlerine göre hastalanma ve daha ağır hastalık geçirme oranları yüksektir. Çeşitli çalışmalarla bazı klinik ve laboratuvar parametrelerinin de (lenfopeni, D-dimer, laktat dehidrojenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), ferritin, IL-6 yüksekliği, düşük oksijen saturasyonu, solunum hızı, lökosit/lenfosit, lenfosit/nötrofil oranı, akciğer görüntüleme bulguları vb.) kötü prognostik rolleri olduğu gösterilmiştir. Bir çalışmada COVID-19 geçirenlerin önemli bir kısmının Rh pozitif A kan grubu olduğu, 0 kan grubu olanların daha az hastalık geçirdiği gösterilmiştir. Kan gruplarının klinik seyri etkilemediği ortaya konmuştur.

KLINİK VE LABORATUVAR

Hastalığın klinik spektrumu asemptomatik enfeksiyondan multiorgan yetmezliğine kadar değişen bir karakter gösterir. Ancak esas klinik tablo akciğer dokusunda gelişen pnömoni ve ARDS ile kalp, beyin gibi organlarda ortaya çıkan tromboembolik olaylardır. Hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, miyokardit, perikardit, aritmiler, gastrointestinal tutulum, merkezi sinir sistemde serebrovasküler olay, kanama gibi tablolarla deri ve göz bulguları da görülebilir. COVID-19 için inkübasyon süresi 2-14 gündür (ortalama 5,2 gün). Hastalığın baskın semptomları ateş ve öksürük olmakla beraber, baş ağrısı, boğaz ağrısı, halsizlik, miyalji, dispne, koku-tat alamama, bulantı-kusma, diyare, karın ağrısı da görülebilir. Laboratuvar tetkiklerinde sıklıkla lökositoz olmadan lenfopeni, monositoz, CRP, sedimentasyon, ferritin, LDH, KCFT, serum lipidleri, IL-6, D-dimer, INR, troponin, pro-BNP, fibrinojen artışı ve bozulmuş böbrek fonksiyon testleri sıktır. Makrofaj aktivasyon sendromu gelişen bireylerde yüksek ateş, lökopeni, trombositopeni, CRP, LDH, ferritin, KCFT, CPK, IL-6, D-dimer ve trigliseritlerde artışla tanı konur. COVID-19'a ait mortalite oranları (%0,1-21, ortalama 2,15) aynı gruptaki diğer iki salgın etkeni olan SARS-CoV (%9,6) ve MERS-CoV'e (%34,4) kıyasla daha düşük ancak bulaştırıcılık oranları çok daha fazladır.

TANI

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun etkeni olduğu COVID-19 tanısında altın standart solunum yolu örneklerinde PCR ile viral RNA'nın gösterilmesidir. Hasta serumunda oluşmuş spesifik immünoglobulin G (IgG) ve IgM tipi antikorların gösterilmesi özellikle PCR negatif olgularda tanıya yardımcı olabilir. PCR testlerinin hastada virüs saptama oranı; solunum yollarından virüsün atılma zamanı, preanalitik süreçlerdeki örneğin alınış tekniği, uygun şartlarda saklanması ve laboratuvara transferi gibi faktörlerden etkilenebilir. Hasta serumunda SARS-CoV-2'ye karşı oluşmuş olan IgG ve IgM tipi spesifik antikorlar, klinik tablonun

10. gününden sonra anlamlı ve faydalı olabilir. Radyolojik olarak akciğer filmi ya da tomografisinde viral pnömoniye işaret eden interstisyel pnömoni, buzlu cam dansiteleri, kaldırım taşı görünümü ve konsolidasyonlar, parankimal bantlar görülebilir. PCR testleri ve antikor testlerinin negatifliği COVID-19'u dışlayamaz. Bu nedenle hastalar klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularıyla birlikte değerlendirilmelidir.

TEDAVİ

COVID-19'a yönelik spesifik bir tedavi yoktur. Sağlık Bakanlığı, DSÖ ve CDC'nin rehberlerinde önerilen bazı ilaçlar, benzer enfeksiyonlarda kullanılan ve COVID-19 için etkinliği denenen ilaçlardır. Salgının başından itibaren kullanılan ve yıllarca sıtma tedavisinde güvenle kullanılmış olan hidroksiklorokin, birbiriyle çelişkili çalışmalarla tartışmalı hale gelmiş, randomize kontrollü bazı çalışmalarda etkili olmadığı bildirilmiştir. RNA polimeraz inhibisyonu yapan ve pek çok virüse etkili bir antiviral olan favipravir, ülkemizde hala en sık kullanılan ajandır. Ebola virüse karşı geliştirilmiş bir antiviral remdesivir de COVID tedavisinde kullanılan bir diğer ajandır. Lopinavir-ritonavir veya ribavirinle yapılan çalışmalarda sınırlı gruplarda kullanılabileceği sonucu ortaya çıkmıştır. Tromboembolik komplikasyonların olguların %20'sinde görülmesi sebebiyle trombolitik tedavi ve profilaksi uygulamaları da tedavi protokolü içerisinde yer alır. COVID-19'da tedavi yaklaşımını 1. evre ve hiper-enflamasyonun söz konusu olduğu 7-10. günlerdeki 2. evre tedavisi şeklinde sınıflamak mümkündür. Birinci evrede antiviraller, ikinci evredeyse enflamasyonu baskılamaya yönelik kortikosteroid, IL-6 ve IL-1 antagonistleri vb tedavilerin kullanımı uygundur. Konvalesan plazma, monoklonal antikor tedavileri etkinliği tartışmaya açık tedaviler olup COVID-19 ile ilgili tedavi çalışmaları hala devam etmektedir.

Koronma: Pandemiye kontrol altına alabilmek için en umut verici gelişmeler SARS-CoV-2'ye yönelik aşı çalışmalarıdır. Aşı çalışmaları devam ettiği ve tedarik sorunu yaşandığı için, solunum semptomu bulunan COVID-19'lu olgularla yakın temastan ve kalabalıklardan kaçınılması, el yıkama, damlacık ve solunum izolasyonuna yönelik tedbirler büyük önem taşımaktadır. Dünya genelinde birçok merkezde aşı çalışmaları devam etmekte, günümüzde klinik çalışmaları süren 88, pre-klinik aşamada olan 184 aday aşı mevcuttur. Kullanılan aşılar; inaktif (ölü) aşılar (Sinovac®), protein birimli alt aşılar, DNA aşıları, RNA aşıları (Pfizer-Biontech® ve Moderna® mRNA -1273), viral vektör aşıları (Oxford/Astra-Zeneca® ve Gamelya-Sputnik V®), canlı intra-nazal aşılar şeklinde sınıflandırılabilir. Ülkemizde inaktif Sinovac ile m-RNA aşısı olan Biontech aşısı deltoid kas içine, 28 gün arayla 2 doz şeklinde ücretsiz yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aktaş F. Orthomyxovirus Ailesi (İnfluenza Virüsleri). In: Wilke Topçy-u A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4. baskı, II. cilt. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017:1578-1586.
2. Artuk Ç. İnfluenza Virüsleri. In: Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999:919-935.
3. Birengel S. İnfluenza (Grip). In: Ulusoy S, Lelebiciođlu H. Önemli ve Sorunlu Viral İnfeksiyonlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2011:127-149.
4. <https://www.uptodate.com/landing/covid19?search=covid%20treatment>
5. Memikođlu O, Genç V. COVID-19. 1. baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 2020.



ENFEKSİYÖZ İSHALLER

Prof. Dr. Özgür Günal¹, Prof. Dr. S. Sırrı Kılıç²

¹Samsun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

1. ŞİGELLOZ

Giriş ve Tanım

Şigeloz, basilli dizanteri olarak da adlandırılan ve *Shigella* cinsi bakterilerle meydana gelen kanlı, mukuslu ishal, kramp tarzında karın ağrısı ve tenesmusun başlıca bulgular olduğu bir bağırsak enfeksiyonudur. İnkübasyon periyodu 2-5 gün kadar olup klinik tabloya halsizlik, iştahsızlık yanında ateş, kusma da eşlik edebilir. Günde 15-20 kez ciddi olgularda daha da fazla olmak üzere sık ve miktarı az dışkılama vardır.

Epidemiyoloji

Şigeloz bir insan enfeksiyonudur (tek doğal konağı insandır) ve bulaşma fekal oral yolla olur. Bulaşmada alt yapı yetersizliği yanında kişisel hijyen koşullarının kötü olması da rol oynar. Düşük dozda enfektif olması kişiden kişiye bulaşmayı kolaylaştırır. Aile içi enfeksiyon sık olur. Tedavi edilmeyen akut olgularda bakteri 1-4 hafta süreyle dışkıdan atılır. En sık yaz aylarında görülür. Çocuklar ve kadınlarda daha sıktır.

Şigeloz az gelişmiş ülkelerde daha sık görülen ve etken *Shigella* türü de ülkenin gelişmişlik düzeyi ile farklılıklar gösteren bir enfeksiyondur. Gelişmiş ülkelerde *S. sonnei* en sık izole edilirken, gelişmekte olan ülkelerde *S. flexneri* daha sık görülür. *S. dysenteriae* ise Orta ve Güney Amerika, Afrika ve Güney Asya ülkelerinde izole edilmektedir. Ülkemizde daha önceki yıllarda *S. flexneri* izole edilirken son yıllarda *S. sonnei* ilk sırada izole edilmeye başlanmıştır.

Etiyoloji

Shigella cinsi bakteriler *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* ve *S. sonnei* olmak üzere dört gruba ayrılır. *Shigella* cinsi bakteriler kolon epitel hücrelerine penetre olabilmekte, hücre içinde çoğalabilmekte ve daha sonra çevre epitel hücrelerine invaze olmaktadır. *S. dysenteriae*-1 ayrıca Shiga toksini denilen nörotoksik etkili toksin salgılamakta ve bu da virülansta önemli rol oynamaktadır. *Shigella* cinsi bakterilerle bakteremi oldukça nadir görülmekte ve etken genellikle bağırsakta sınırlı kalmaktadır.

Klinik Bulgular

Şigelozda klinik bulgular etken *Shigella* cinsinin hangisi olduğuna göre değişiklik gösterir. *S. sonnei* etken ise sulu ishalin olduğu daha hafif seyirli bir klinik tablo vardır. En ağır tablo *S. dysenteriae*'nin neden olduğu şigelozda görülür. Tabloya delirium, konvülsiyon, menenjizm gibi nörolojik belirtiler eklenir. Sıvı ve elektrolit kaybı ve dehidratasyon daha çok çocuk ve yaşlılarda görülür. Fokal enfeksiyon son derece nadir olup malnütrisyon gibi özel durumlarda görülür. Çok sık dışkılama nedeniyle akut dönemde rektal prolapsus, rektoskopi sırasında perforasyon gelişebilir. Subaküt dönemde ise hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, persistant diyare ve hipoproteinemi gelişebilir. Geç dönemde reaktif artrit ve Reiter's sendromu gelişebilir.

Tanı

Şigelozda bağırsakta gelişen yüzeysel enflamasyon nedeniyle epitel hücrelerinde harabiyet, dökülme ve yüzeysel mikroülserler oluşur. Dolayısıyla dışkı kanlı ve mukusludur. Dışkıda bol miktarda eritrosit ve lökosit görülür. Kesin tanı dışkı kültüründe üretilerek konur. *Shigella* dış ortama çok dayanıklı değildir. Hastalığın başlangıcında ishal suludur ve bu dönemde üretme şansı daha fazladır. İshal dizanterik forma döndükten sonra dışkıda bakteri sayısı azalır ve üretme olasılığı da düşüktür. Bu nedenle dışkının vakit geçirilmeden *Shigella* cinsi bakteriler için seçici besi yerlerine ekilmesi gerekir. Bu amaçla McConkey, XLD (xylose-deoxycholate), EMB (eosine methylene blue), besi yerlerinden biri ile SS (Salmonella-Shigella) besi yeri kullanılır. Üreyen laktöz negatif koloniler biyokimyasal yöntemler ve anti-serumlarla tanımlanır.

Sigmoidoskopi uzamış ve ağır olgularda tanı ve ayırıcı tanı amacıyla yapılır. Basilli dizanteri ve amipli dizanteri ülserleri farklıdır. Basilli dizanterideki yüzeysel ülserlerin tersine amipli dizanteride yüzeyi dar tabanı geniş ülserler görülür. Şigelozda antikör yanıtı hastalığın iyileşmesinden sonra ortaya çıktığı için serolojik deneyler daha çok epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır.

Ayırıcı Tanı

Amipli dizanteri dışında diğer enflamatuvar barsak ishali yapan bakterilerin (Enteroinvazif *Escherichia coli*, *Salmonella* cinsi bakteriler, *Campylobacter jejuni* gibi) yaptığı enterokolitler ile karışabilir. Karışabileceği diğer hastalıklar rektum ve kolon kanserleri, polipler, tüberküloz ve sifilize bağlı kolitler, Crohn hastalığı, idiyopatik ülseratif kolit ve intestinal lenfomadır.

Tedavi

Sıvı ve elektrolit kaybı varsa yerine koymak için genellikle oral rehidratasyon sıvısı (ORS) yeterli olabilir. Bebeklerde ve yaşlılarda toksemik durumlarda intravenöz sıvı ve elektrolit replasmanı gerekebilir. Anti-diyareik ilaçlar önerilmez. Özellikle barsak hareketlerini azaltan difenoksilat, loperamid gibi ilaçların kullanımı klinik tabloyu ağırlaştırır.

Duyarlı bakteriler için TMP-SMX ve ampisilin kullanılabilir (amoksilin etkisi daha az olarak saptanmış), sefalosporin kullanma durumunda seçilecek olan seftriakson olabilir. Ancak son yıllarda gelişen direnç nedeniyle (TMP-SMX ve ampisiline %50 direnç vardır) şigeloz tedavisinde geçmiş yıllarda kullanılan antibiyotiklerin yerini yeni kinolonlar almıştır. Bu amaçla erişkinlerde siprofloksasin ve ofloksasin günlük dozlarında 3-5 gün olarak kullanılabilir. Kullanılabilecek bir aşısı henüz yoktur.

2. *E. coli* ENFEKSİYONLARI

Giriş ve Tanım

Barsak florasında yer alan bir bakteri olan *E. coli*'nin bazı kökenleri barsakta değişik mekanizmalarla patojen rolü oynamakta ve ishal ile seyreden hastalıkların gelişmesine neden olmaktadır.

Epidemiyoloji

İshale neden olan *E. coli* kökenlerinin gösterdiği epidemiyolojik özellikler enterotoksijenik (ETEC), enteropatojenik (EPEC), enteroinvazif (EIEC), enterohemorajik (EHEC) ve enteroaggregatif (EaggEC) gruplarında farklılıklar gösterir.

ETEC, asemptomatik olarak da taşınabilmekte ve muhtemelen hastalığın yayılmasında asemptomatik taşıyıcılar rol oynamaktadır. Seyahat ishallerinin büyük bir çoğunluğu ETEC suşları ile meydana gelmektedir. Mikroorganizmanın yaygın bulunduğu Hindistan, Bangladeş gibi ülkelerde tıpkı kolera tablosunda bir hastalık oluşmasına neden olmaktadır. Tüm dünyada ishalin en başta gelen nedenlerinden biridir.

EPEC, gelişmemiş ülkelerde daha sık olmak üzere kreşlerde vb. yerlerde salgınlar şeklinde görülebilmektedir.

EaggEC, her yaş grubunda etken olabilir. Seyahat ishallerinden sorumlu olan bir diğer bakteridir.

EIEC, gelişmiş ülkelerde besin kaynaklı salgınlarda saptanmıştır.

Klinik Bulgular

E. coli hastalık oluşturma mekanizmalarına göre 5 grupta toplanmaktadır: ETEC, EPEC, EaggEC, EHEC, EIEC.

E. coli'nin neden olduğu barsak enfeksiyonlarında klinik bu 5 grupta farklılıklar gösterir.

ETEC toksin etkisi ile hastalık yapar. Akut bakteriyel ishalin dünyadaki en sık nedenidir. Isıya dirençli (ST) ve ısıya duyarlı (LT) olmak üzere 2 tür toksin üretir. İki tür LT vardır LT-I ve LT-II. Bunlardan LT-I kolera toksinine benzer yapı ve etkiye sahiptir. Kolera benzeri bir tabloya neden olabilir. Ani gelişen sulu dışkılama vardır. Kramp şeklinde karın ağrısı olabilir. "Turist diyaresi" adı verilen hastalığa neden olur.

EPEC bebeklerde ve 2 yaş altı çocuklarda hastalık yapar. İshali sinsi başlar. İlk bulgular hafif kilo kaybı ve karında distansiyondur. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü vardır. Dışkı; sulu, sarı-yeşil renklidir, kan ve mukus içermez. Tedavi edilmezse ilerleyebilir ve dehidratasyon gelişebilir, uzayabilir. Bazı hastalarda da birkaç hafta sonra relaps görülebilir. Tüm yıl boyunca ishale neden olabilir. Nozokomiyal salgınlara neden olabilir.

EaggEC, gelişmemiş ülkelerde çocuklarda kronik ishale neden olur.

EHEC (Shiga toksin üreten *E. coli*) abdominal kramplarla birlikte ishalin olduğu bir tabloya neden olur. İshal hafif sulu bir ishal şeklinde olabileceği gibi kanlı ishal şeklinde de olabilir. Hemolitik üremik sendrom gelişebilir (*E. coli* O157:H7). Gıda kaynaklı (hamburger) salgınlara yol açmaktadır. *STX-1,2 Shiga like toksin üretir.

EIEC invazyon yeteneği ile şigeloz benzer bir tabloya neden olur. Bir-4 yaş arasında genellikle gıda (peynir) kaynaklı salgınlara yol açabilir.

Etiyoloji

Barsaklarda gastroenterite neden olan türlere diyarejenik *E. coli*'ler denilmektedir. *E. coli*, Gram-negatif, laktoz negatif bir bakteridir. EIEC kökenleri laktozu geç fermente etmeleri veya etmemeleri ile diğer *E. coli*'lerden ayrılabilir ancak *E. coli* kökenlerini rutin besi yerlerinde ayırt etmek mümkün değildir.

Tanı

Kültür tanıda çok yardımcı değildir. Sadece EIEC laktozu yavaş fermente etmesi ile hareketsiz ve lizin negatif olması ile ayırt edilebilir. *E. coli* O157:H7 de sorbitolü fermente etmemesi ile seçilen kolonilerin özgül anti-serum ile karşılaştırılmasıyla tanımlanabilir.

ETEC tanısı için toksinin gösterilmesi, EPEC için serotiplendirme, EaggEC için Hep-2 hücrelerinde aderensin gösterilmesi EHEC'lerin de kobay gözüne damlatılınca konjunktivit oluşturması (Sereny testi) tanı için kullanılabilecek ama rutinde kullanılmayan yöntemlerdir.

EHEC toksini bakteriyofaj kontrolündedir.

Tedavi

Tedavide öncelikle sıvı ve elektrolit kaybı var ise onun düzeltilmesi önemlidir. Hafif seyirli olgularda ORS kullanılır. Ağır seyreden olgularda gerekiyorsa intravenöz tedavi kullanılır. Antibiyotik kullanımı kesinlik kazanmamıştır. Sadece ETEC'ye bağlı ishallerde önerilmektedir. Tedavide trimetoprim-sülfametoksazol, ofloksasin veya siprofloksasin 5 gün kullanılabilir. Yapılan çalışmalar ishalin süresinin antibiyotik kullanımı ile kısaltıldığını göstermiştir. EHEC'lerde ise antibiyotik kullanımı yarar değil zarar vermekte hemolitik üremik sendrom gelişmesine yol açmaktadır.

Anti-diyareik ilaçların özellikle motilite azaltanların kullanılması kontrendikedir.

Profilaktik olarak turist ishalinde kinolon, enfeksiyon riskinin yüksek olduğu az gelişmiş ülkelere seyahat sırasında kullanılabilir. Ancak bu kişinin özel nedenlerle hastalanmamasının çok önemli olduğu belli durumlar dışında önerilmez.

3. KAMPİLOBAKTER (*Campylobacter*) ENFEKSİYONLARI

Giriş ve Tanım

Genellikle kümes hayvanlarından insanlara bulaşan ve Batı toplumlarında en sık invaziv gastroenterit etkeni olarak bilinmektedir.

Epidemiyoloji

Campylobacter türlerinin hayvanlarda da enfeksiyon yapması ve hayvanlarda taşıyıcılığın olması nedeniyle etkenin insanlara bulaşması hayvan kesimi sırasında kontamine olan etlerin az pişirilmesi halinde bu etler aracılığı ile olur. Enfekte hayvanlar çevreyi de kontamine edebilirler bu şekilde bulaşmış su ve besinler ile de geçiş söz konusudur. Evde beslenen kedi veya köpeklerden de geçebilir.

Her yaşta görülebilir. Gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı 5 yaşın altındaki çocuklarda daha yüksektir. Yıl boyu görülebilir ancak yaz ve yaz sonu daha sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kanlı ishalin en sık nedenidir.

Klinik

Hem hayvanlarda hem de insanlarda hastalık yapabilen *Campylobacter* cinsi bakterilerin insanlarda en sık olarak neden olduğu tablo çoğu kez kendi kendini sınırlayabilen bir enterit tablosudur. İshal çok değişik şekillerde olabilir. Bazen aşırı sulu bazen de kanlı bir ishal görülebilir. İshal öncesi hastada baş ağrısı, miyalji, ateş gibi bulgular görülür. Karın ağrısı kramp veya kolik tarzında yaygın veya lokalize olabilir. Karın ağrısı akut apandisit ile karışabilir. Bulantı, kusma, iştahsızlık tabloya eşlik eder. Bazen bifazik bir seyir olup spontan düzelmeyi takiben günler sonra daha ağır bir ishalle tekrarlayabilir. Bazen de ishal uzun sürebilir.

Bakteriyemi ve organ tutulumu, seyrek olarak ve immün yetmezliğin olduğu durumlarda, bebek ve yaşlılarda görülür. Kronik periton diyalizi hastalarında peritonit gelişebilir. Komşuluk yoluyla kolesistit, pankreatit, sistit gelişebilir.

Reaktif artrit (Reiter's sendromu) gelişebilir. HLA-B 27 doku antijeni olanlarda reaktif artrit gelişme olasılığı daha fazladır. Nadiren hemolitik üremik sendrom gelişebilir. Araştırmalar geç bir sekel olarak nadiren Guillan-Barré sendromu gelişebileceğini göstermektedir.

Etiyoloji

Campylobacter türleri içinde en sık ishal etkeni olan *C. jejuni*'dir. *C. coli* de daha az sıklıkta olmak üzere ishal yapabilir. Diğer *Campylobacter* türleri de ishal etkeni olarak nadiren bildirilmiştir. *Campylobacter* türleri C, S veya martı kanadı gibi ve vibriolara benzer görünümlüdürler. Önemli üreme özellikleri mikroaerofilik olmaları ve 42 °C'de üreyebilmeleridir.

Tanı

Campylobacter enteriti olan hastanın dışkısının direkt incelemesinde dışkıda lökosit varlığının yanında karanlık alan veya faz kontrast mikroskopta hızlı hareket eden bakterilerin görülmesi tanıya yardımcı bulgulardır. Dışkıdaki diğer flora bakterilerinden farklı yapıları gram boyasının tanıda yardımcı olmasını mümkün kılar. Dışkının gram boyası ile boyanması ile C,S; veya martı kanadı görüntüsünde virgüle benzer bakterilerin görülmesi tanı için önemli bir ipucudur. Kesin tanı için dışkı kültürü yapılır. Rektal sürüntü ve dışkı örneğinin olabildiğince çabuk ekilmesi önemlidir. Kültür için Campy BAP özel besi yeri kullanılır. Dışkıyı membran filtreden süzerek daha sonra çikolata agar selektif olmayan gibi bir besi yerine ekme kullanılabilecek bir diğer kültür yöntemidir. Mikroaerofilik atmosferde ve 42 °C'de inkübasyon üremeyi kolaylaştırır.

Ayırıcı Tanı

Diğer akut bakteriyel ishaller ve akut apandisit ile karışabilir.

Tedavi

Gerekirse sıvı ve elektrolit tedavisi yapılır. Olguların birçoğu kendiliğinden düzelebilir bu nedenle antibiyotik tedavisi tartışılabilir. Özellikle erken başlanan antibiyotik tedavisi semptomların süresini kısaltmada yararlıdır. Ciddi seyir gösteren olgularda antibiyotik tedavisi gerekir. Ateşin yüksek, dışkılama sayısının 8'den fazla olduğu, kanlı ishalin görüldüğü olgularda ve hastalığın bir haftadan fazla sürmesi halinde antibiyotik kullanımı uygun olur. Tercih edilecek antibiyotik eritromisindir (veya diğer makrolidler). Eritromisin 4x250 mg/gün dozunda 5-7 gün süreyle verilir. Eritromisin kullanılmayan olgularda siprofloksasin 2x500 mg 7 gün veya azitromisin 1x500 mg 3 gün dozunda kullanılabilir. Ancak son yıllarda siprofloksasin direnci giderek artmaktadır

(ülkemizde %1-30). Bakteriyemi gelişen hastalarda imipenem, aminoglikozid ve kloramfenikol gibi diğer bazı antibiyotikler kullanılabilir.

Motiliteyi azaltan ilaçların kullanımı ishal süresini uzatmakta ve prognozu olumsuz etkilemektedir.

Korunma

Suların klorlanması, pastörize ürünlerin kullanılması ve özellikle kümes hayvanları olmak üzere hayvansal besinlerin pişirilmeden önce iyice yıkanması. Besinlerin iyi pişirilmesi gibi önlemler yararlıdır.

4. *Yersinia Enterocolitica* ENFEKSİYONLARI

Giriş ve Tanım

Hem hayvanlarda hem de insanlarda enfeksiyon oluşturan bir gastroenterit etkenidir.

Epidemiyoloji

Yersinia enterocolitica için kemiriciler, domuz, koyun, sığır, kedi ve köpek gibi evcil hayvanlar kaynak olmakta ve muhtemelen köpekler hayvandan insana geçişte rol oynamaktadır. Akut bakteriyel ishal etkeni bakteriler içinde en düşük oranda saptanan bu bakteri az gelişmiş ülkelerde de sık görülen bir etken değildir. En sık görüldüğü ülkeler Kuzey Avrupa ülkeleridir ve iyi pişirilmemiş domuz etlerinin bulaşmada rolü vardır. Soğukta üreyebilmesi nedeniyle buzdolabında saklanan etlerle de bulaşabilmektedir. Olgular daha çok kış aylarında görülmektedir. Besin kaynaklı salgınlar yapabilir.

Klinik Bulgular

Gastroenteritin uzun sürmesi ve 2 haftadan önce düzelmemesi dikkati çeken bir özelliğidir. Karın ağrısı önemli bir semptomdur. Özellikle yetişkinlerde gelişen mezenterik adenit sonucu oluşan sağ alt kadrındaki karın ağrısı lökositozun da olması nedeniyle apandisit tanısının konulmasına neden olur. Ciddi olgularda rektal kanama ve ileum perforasyonu görülebilir. Altta yatan bir hastalığa bağlı olarak immün baskılanması olan hastalarda sistemik yayılım ile karaciğer apsesi, dalak apsesi, osteomyelit, menenjit gibi metastatik enfeksiyonların ortaya çıkması riski vardır. Serum demiri yüksekliğinin olduğu hemokromatoz, talasemi gibi durumlarda da ciddi seyir ve yayılma riski yüksektir. *Yersinia* enfeksiyonlarından sonra %30 oranında reaktif poliartrit, ankilozon spondilit, Reiter's sendrom, vaskulit ve eritema nodosum gelişebilir. Bu komplikasyonlar HLA-B27 doku antijenini taşıyanlarda daha sıktır.

Etiyoloji

Yersinia türleri içinde *Yersinia enterocolitica* sıklıkla ve bazen de *Yersinia pseudotuberculosis* ishale neden olabilmektedir. Diğer

enterik bakterilerden farklı olarak soğukta üreyebilme özelliği vardır. Bu nedenle dışkı kültürlerinin iki set halinde yapıp birinin 25° değerinin 37°de inkübe edilmesi izolasyon şansını artırır.

Tanı

Dışkının mikroskopik incelenmesinde lökosit görülür. Tanı kültürde bakterinin üretilmesi ile konulur. Dışkı örneklerinin iki set halinde ekilmesi ve birinin 25°de inkübe edilmesi, CIN (cefsulodin-irgasan-novobiocin) agar gibi selektif besi yerlerinin kullanımı izolasyon şansını artırır. Soğukta zenginleştirme yöntemi de kullanılabilir. Bunun için dışkı, fosfat tamponlu tuzlu suda + 4°de haftada bir pasaj yapılarak 4 hafta bekletilir. Metastatik enfeksiyon varsa uygun örneklerden kültür yapılır.

Serolojik testler tanıya yardımcı olabilir. Titre sistemik enfeksiyonda daha yüksek değerler ulaşır.

Tedavi

Olguların çoğu kendiliğinden düzelir. Siprofloksasin ve ofloksasin 5 gün, seftriakson 1x1 gr 5 gün kullanılabilir. TMP-SMZ, doksisisiklin kullanılabilecek diğer antibiyotiklerdir. Ciddi durumlarda üçüncü kuşak sefalosporin ve bir aminoglikozit birlikte kullanılır.

5. *Aeromonas Hydrophila*

Fakültatif anaerob, Gram-negatif bakterilerdir. Bulaşma kaynağı sebze, süt, deniz ürünleri ve sularıdır. Sıklıkla yaz aylarında ishale neden olurlar.

6. KOLERA

Giriş ve Tanım

Tüm dünyada özellikle su kaynaklı ciddi salgınlara neden olabilen bir gastroenterit etkenidir.

Epidemiyoloji

Kolera için epidemiyolojik açıdan önemli iki nokta pandemilere neden olabileceği ve etkilediği ülkelerde endemik seyir göstermesidir. Epidemilerin görüldüğü aylar sıcak aylardır. Kontamine su kaynakları kolera bulaşmasında en önemli rolü oynar. Bu nedenle kolera epidemilerinin gelişmesinde önemli olan bir nokta da alt yapının iyi olmamasıdır. Kolera kontamine yiyeceklerle de bulaşabilir.

Tanım ve Klinik Bulgular

Kolera, ağır formu olan kolera gravis formunda hızla gelişen ileri derecede dehidratasyon ile karakterize bir hastalıktır. Gözlerin ve yanakların içe çökmesi, turgor tonusun azalması, dil ve dudakların kurumaması, ellerde buruşukluk, ses kısıklığı, nabız zayıflığı, taşikardi, kas krampları, oligüri, anüri, böbrek yetmezliği,

metabolik asidoz, ağır dehidratasyon olan koleralı hastalarda saptanan başlıca bulgudur. Kolera sikka denilen bir diğer ağır formunda ileus gelişir.

Ancak hastalığın kliniği her zaman bu bulgularla seyretmez. Bazı hastalarda sadece günde 2-3 kez dışkılama ile basit bir gastroenterit tablosunda da ortaya çıkabilir. Asemptomatik de seyredebilir. Asemptomatik seyir endemik olduğu ülkelerde ve El-tor biyotipi ile daha yaygındır.

İnkubasyon süresi ortalama 3-4 gündür. Ateş genellikle beklenen bir bulgu değildir. Dışkı başlangıçta sulu ve kahverengi renktedir ancak kısa sürede pirinç suyu diye tarif edilen şekle dönüşür. Kolera çocuklar ve yaşlılarda daha ağır seyreder. En ciddi komplikasyon hastanın böbrek yetmezliğine girmesidir. Çocuklarda klinik seyirdeki başlıca farklılıklar hipoglisemi, konvülsiyon, ateş ve bilinç bozukluklarının daha fazla görülmesidir.

Etiyoloji

Vibriolar yeryüzünde sularda ve su çevrelerinde en yaygın olan bakterilerdir. En önemli insan patojenleri: *Vibrio cholerae* ve *V. parahaemolyticus*'dur. Bunların diyare yapma mekanizmaları farklıdır. *V. parahaemolyticus* öncelikle kolonu etkileyen invaziv bir organizmadır, *V. cholerae* ise invaziv değildir ve ekzotoksin salgılayarak ince barsakları etkiler.

Hastalığın etkeni *V. cholerae* O1'dir. 1992 yılında O139 serogrubunun da etken olduğu saptanmıştır. *V. cholerae* Gram-negatif, virgül şeklinde, hareketli, aerop, alkali ortamda üreyebilen ve aside duyarlı bir bakteridir.

V. cholerae O1'in klasik ve El-tor olmak üzere iki biyotipi vardır. Klasik biyotip sadece Hindistan'da görülmektedir. El-tor dış ortama daha dayanıklı olup tüm dünyada yaygın olan biyotiptir. *V. cholerae* O1 ve O139 tarafından salınan enterotoksin adenil siklaz enzimini aktive eder ve cAMP artışı sonucu sıvı ve elektrolit kaybı gelişir.

Tanı

Dışkının mikroskopik incelemesinde çok hareketli bakterilerin görülmesi tanı için önemli bir ipucudur. Özgül anti-serumun eklenmesi ile hareketin kaybolması tanıyı destekler ve bir çabuk tanı yöntemi olarak yararlıdır. Kesin tanı için ve antibiyotik duyarlılığı saptamak için kültür yapılır. Kültür için alkış besi yeri, mansur besi yeri, özsan besi yeri, TCBS (tiyosülfat, sitrat, bile, sükröz agar) besi yerlerinde kolaylıkla ürer. Ayrıca MacConkey agar ve kanlı agarda da ürer.

Dışkı kültürünün hemen yapılması bu mümkün değilse dışkının diğer enterik basillerin üremesini inhibe eden bir vasatta taşınması gerekir. Bu amaçla Cary-Blair vasatı veya %1 alkalin peptonlu sıvı kullanılabilir.

Ayırıcı Tanı

Enterotoksijenik *E. coli* ile meydana gelen ishal kolera isheline benzer şekilde şiddetli olabilir. Ağır seyretmeyen kolera olguları diğer non-enflamatuvar enfeksiyöz ishallere de karışabilir.

Enterobakterilerden ayrıldığı özellikleri de vardır:

- Taze izolatlarda virgül şeklinde, kıvrımlı basil ve tek kutupsal kirpikleri ile çok hareketli bakteriler olmaları,
- Oksidaz reaksiyonunun pozitif olması,
- Alkali ortamlarda iyi üremeleri,
- Asite duyarlılıkları.

Tedavi

Kolera tedavisinin esasını ishal ve kusma ile kaybedilen sıvı ve elektrolitlerin yerine konması oluşturur.

Kolera tedavisinde yapılacak olanlar sırasıyla şunlardır:

- a) Dehidratasyonun derecesinin saptanması,
- b) Rehidrasyonun sağlanması ve hastanın yakından izlenerek hidrasyon durumunun değerlendirilmesi,
- c) Antibiyotik tedavisinin başlanması,
- d) İshal kesilinceye kadar sıvı tedavisinin devamı.

Verilecek sıvının miktarı ve verme süresi dehidratasyonun derecesine göre ayarlanır. Kolerada metabolik asidoz gelişmesi nedeniyle uygun sıvı ringer laktat solüsyonudur. Ağır dehidratasyonu olan bir yaşından büyük hastalara ilk üç saat içinde 100 mL/kg sıvı verilir. Bu sıvının 30 mL/kg miktarı ilk 30 dakikada verilir. Sıvı vermeye kan basıncı normale dönünceye ve nabız dolgunlaşınca kadar devam edilir. Özellikle çocuklar ve yaşlılarda akciğer ödemi kolayca gelişebileceğinden hastalar boyun venlerinde dolgunluk ve akciğer dinleme bulguları ile değerlendirilmek üzere yakından takip edilir. Hastanın takibinde idrar yapma durumu da önemlidir. İdrarını 3-4 saatte bir normal olarak yapan bir hastada sıvı tedavisinin yeterli olduğu söylenebilir. Hastanın takibinde hematokrit, elektrolit ve kan şekeri tetkiki önemlidir. Özellikle çocuklarda olmak üzere hipokalemiye bağlı kardiyak aritmiler ve ileus, hipoglisemiye bağlı konvülsiyonlar görülebilir. Bu durumda glukoz ve elektrolit eksikliğini düzeltmek gerekir.

Orta derece dehidratasyonu olan, ağızdan alabilen ve kusması olmayan hastada miktarı kaybına göre ayarlanarak ORS başlanabilir. Rehidrasyonu sağlanan hastada ishal düzelinceye kadar sıvı tedavisine devam edilir. Bu dönemde devam eden kayıp ORS ile yerine konulabilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği ORS formülünde bir litrede 20 g glukoz, 3,5 g NaCl, 1,5 g KCl, 2,5 g NaHCO₃ vardır. Hazır paketleri kullanılabilir. Bir litre kaynatılmış suya iki çorba kaşığı şeker, bir çay kaşığı tuz, bir çay kaşığı yemek karbonatı konularak evde de hazırlanabilir. İntravenöz sıvı tedavisinin mümkün olmadığı durumlarda mecbur kalınırsa ORS, nazogastrik tüp ile verilebilir.

Kusma sona erince hasta normal diyete geçebilir, bebekler anne sütü emmeye devam edebilir.

Antibiyotik tedavisi: Üretilen suşlar duyarlı ise; doksisisiklin 300 mg tek doz, tetrasiklin 4x500 mg üç gün, olarak önerilir. Ancak 1990 sonrası izole edilen *V. cholerae* suşları bu antibiyotiklere dirençli saptanmış olup bu nedenle ofloksasin 2x200 mg, siprofloksasin 2x500 mg 3 gün tedavisi daha ön plana çıkmıştır. Ayrıca azitromisin 1x500 mg 3 gün süreyle de kullanılabilir.

Korunma

Kolera uluslararası bildirim zorunlu bir hastalıktır. Bildirim Sağlık Bakanlığı tarafından yapılır. Dünya Sağlık Örgütü, günümüzde kolera varlığında ticaret ve turizm ambargosu, karantina ve sınırların kapatılması gibi önlemleri gereksiz bulmaktadır. Aşılama, kitlesel kemoproflaksi, uluslararası seyahatlerde aşı zorunluluğu gibi yöntemlerinde kolera kontrolünde yararlı olmadığı gösterilmiştir.

Salgın varlığında atık giderim sistemlerinin kalite kontrolü, sulama için kullanılan suların kontrolü, suların uygun yöntemlerle dezenfeksiyonunun sağlanması (evlerde klor veya iyot tabletleri veya kaynatma kullanılabilir) gerekir. Salgın sırasında halkın eğitimi önemlidir. Kontamine olma olasılığı olan sularda beklemiş deniz ürünü ve diğer besinlerin, sokakta satılan gıdaların, açık olan sıvıların tüketilmemesi, gereksiz antiasit kullanılmaması konusunda uyarılar yapılmalıdır. Pişirilmiş, pastörize edilmiş, radyasyon uygulanmış gıdaların ve asitli gıdaların yenilmesinde sakınca yoktur.

Aşılama kolera kontrolünde önerilen bir yöntem değildir. Mevcut aşının koruma yüzdesi %50 bağışıklık süresi 3-6 aydır. Parenteral olarak kullanılır. Oral kullanılan daha etkin ve uzun süre bağışıklık sağlayacak bazı aşılar ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

V. cholerae NON-01/NON-0139

- 01 veya 0139 antiserumlarıyla aglutine olmayan *V. cholerae* suşlarıdır.
- Biyokimyasal özellikleri aynıdır.
- Nadiren kolera toksini üretirler. Kendi kendine düzelen, sporadik ishal olguları, daha az sıklıkta yara enfeksiyonuna ve bakteriyemiye neden olurlar.

V. parahaemolyticus,

- Sporadik veya salgın şeklinde ishale neden olur.
- Tüm dünyada yaygındır; Japonya ve Tayvan gibi deniz ürünlerinin çiğ tüketildiği Uzak Doğu ülkelerinde, besin zehirlenmelerinin en sık nedenidir.
- Hafif sulu ishalden, dizanteriye kadar değişik klinik formlarda görülebilir. Yılın sıcak aylarında sıklıkla görülür.

V. vulnificus

- En ağır hastalık tablosuna neden olan vibrio türüdür.
- Kontamine deniz ürünlerinin (istiridye) yenmesinden 24-48 saat sonra gelişen primer septisemi ve kontamine deniz suyuyla temas sonrası ortaya çıkan yara enfeksiyonudur.
- İshal olguları nadirdir.
- Primer septisemi daha çok immünite bozukluğunda görülür.
- Ateş (olguların 1/3'ünde) ve deri lezyonları (olguların 3/4'ünde) görülür.
- Bakteri kandan ve deri lezyonlarından üretilebilir. Septiseminin mortalitesi %50'dir.
- Hastalık ABD'de deniz mahsulleri ile ilişkili ölümlerin %90'ından sorumludur.
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu yüzeysel yaraların kontamine deniz suyuyla temasıyla gelişir.
- İnkubasyon süresi 12 saattir.
- Yara enfeksiyonunda sıklıkla büllöz lezyonlar görülür.
- Bakteri bül sıvısından üretilebilir. Nekrotik yara enfeksiyonu sonrası septisemi gelişebilir.
- Tedavide tetrasiklin, kinolonlar (siprofloksasin) ve 3. kuşak sefalosporinler (sefotaksim) uygulanır. Kapsüller polisakkarit içeren konjuge bir aşısı vardır.

7. *Clostridium Difficile* KOLİTİ

Giriş ve Tanım

Clostridium difficile antibiyotikle ilişkili ishal ve psödomembranöz kolitin en önemli sebeplerinden biridir. Fekal-oral yolla veya bakteri sporları ile kontamine olmuş yüzeylerle temas ile bulaşabilmektedir. Hastane kaynaklı ishallerin %30-40'ından sorumludur.

Etiyoloji

Antibiyotik sonrası gelişen ishallerden en sıklıkla *C. difficile* sorumludur. *C. difficile* Gram-pozitif, sporlu, zorunlu anaerob bir bakteridir. Toksin A (enterotoksin) ve toksin B (sitotoksin) olmak üzere 2 toksini vardır. Toksin A kolon mukozasında bulunan reseptörlere tutunmayı sağlar, mukoza hasarı ve enflamasyona sebep olan IL-8, IL-1, TNF- α ve substance P gibi mediyatörlerin salınımını uyarır. *C. difficile*'ye avirulans özelliği veren toksin B, toksin A'dan 10 kat daha fazla toksiktir ve direkt kolon mukozasında hasara yol açmaktadır. Hastalık tablosu bu toksinlerin hücre membranındaki hemoraji, enflamasyon ve nekroz etkisi ile meydana gelir. İnsan kökenli *C. difficile* suşlarının %25'i toksin üretmez.

Epidemiyoloji

C. difficile sağlıklı erişkinlerin %3-5'inin normal barsak florasında bulunabilir. Hastanede yatanlarda ise oran %20

civarındadır. Enfeksiyon oluşmasında hastanede yatma dışında, immün yetmezlik, antineoplastik ilaç kullanımı ve ileri yaş sayılabilir. Yenidoğanların %50'den fazlasında normal barsak florasında saptanmasına rağmen muhtemelen barsak mukozasının toksin etkenine duyarlı olmaması nedeniyle hastalık yapmamaktadır.

Klinik Bulgular

Antibiyotik kullanımından sonra gelişen kolit ilk önce klindamisin kullanımı sonrasında tanımlanmış daha sonra başta klindamisin, sefalosporinler, florokinolonlar, ampisilin, amoksisilin olmak üzere birçok antibiyotiğin bu tabloya neden olabileceği gösterilmiştir.

C. difficile enfeksiyonları; asemptomatik taşıyıcılık, antibiyotik ilişkili ishal, psödomembranöz kolite ve fulminan kolite kadar değişen klinik tablolarda görülebilir. Antibiyotik kullanımından ortalama 5-10 gün sonra ishal başlayabilir. Ancak bu süre daha kısa veya 10 hafta gibi uzun da olabilir. Tedavi süresinde veya tedavi kesildikten sonra da gelişebilir.

Hafif olgularda sistemik bulgular genellikle yoktur. Psödomembranöz kolit tablosunda çok sulu veya mukoid olabilen dışkı yeşil renkli ve kötü kokuludur. Kanlı da olabilir. İshale kramp tarzında karın ağrısı ve yüksek ateş eşlik eder. Bulantı, halsizlik gibi bulgular da olabilir.

Fulminan kolit olgularında toksik megakolon, kolon perforasyonu gibi ciddi tablolar gelişebilmektedir. Bu hastalarda ateş, karın ağrısı, dışkılama sayısında azalma ve lökositöz görülmektedir. Protein kaybına bağlı olarak hipoalbuminemi ve ödem gelişebilir. Ekstraintestinal komplikasyonların görülmesi son derece seyrek.

Tanı

Antibiyotik kullanımı hastalığı düşündürür. Tam kan sayımında nötrofiller artmıştı. Dışkının mikroskopik incelemesinde de lökosit vardır. Antibiyotik kullanma öyküsü olan bir hastada dışkının gram boyası ile incelenmesinde çok sayıda *clostridium* uyan Gram-pozitif basilin görülmesi tanı için bir ipucu olabilir.

Tanı dışkıda toksin saptanması ile de konur. Dışkı örneğinde ELISA ile toksin A ve B bakılır. Toksin oda ısısında 2 saat içerisinde yıkıldığı için materyalin buz aküsü üzerinde hemen laboratuvara gönderilmesi ve bekletilecekse +4 °C'de buz dolabında saklanması gerekir.

Hızlı tanı için ELISA ile gulutamat dehidrogenaz testi bakılabilir. İki aşamalı bir testtir; pozitif ise toksin bakılmalıdır, negatif ise ek bir şey bakmaya gerek yoktur.

Kesin tanı dışkıdan *C. difficile*'nin üretilmesi ve hücre kültüründe sitopatik etkiyi saptayarak toksin yapımının gösterilmesi ile konur. Ancak rutinde bu her zaman mümkün olmaz. Lateks aglütinasyonu yöntemi de tanı da kullanılabilir.

Antibiyotik kullanım öyküsü olan hastalar; yaşlı, hastanede

yatan, beslenme bozukluğu ve altta yatan bir immün yetmezliği olan hastalar ise candidanın da seyrek de olsa ishal nedeni olabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda direkt dışkı incelemesinde tomurcuklanmış ve yalancı hif yapmış maya hücreleri görülebilir.

Tedavi

Kullanılan antibiyotiğin kesilmesi veya daha düşük riskli bir antibiyotiğe değiştirilmesi ilk yapılacak olanıdır. Bazı hastalarda sadece neden olan antibiyotiğin kesilmesi bile yeterli olup 1 hafta içinde düzelebilmektedir. Daha ağır olan olgularda *C. difficile*'ye yönelik antibiyotik kullanılır.

Hastane kaynaklı enfeksiyonlarda izolasyon önlemleri alınmalıdır.

Hafif-orta şiddette enfeksiyonlarda 10-14 gün süreyle metronidazol 4x250 mg/gün dozunda oral veya alamayan hastada intravenöz olarak kullanılır. Daha ciddi olgularda ise oral olarak kullanılan vankomisin 3x125 mg ve fusidik asit (7-14 gün). Ancak vankomisine dirençli enterokok gelişmesi gibi riskler nedeniyle çok önerilmez.

Tekrarlayan enfeksiyonda ilk tedavi kullanılabilir ancak üçüncü kez enfeksiyon geliştiğinde fidaksomisin 2x200 mg 10 gün süreyle önerilmektedir. Bakterisid etkili, geniş spektrumlu, %90 feçesle atılan, gebelik kategorisi B olan bir antibiyotiktir.

II. VİRAL GASTROENTERİTLER

Viral gastroenteritler sıklıkla rota virüs, Norwalk virüs, enterik adenovirüsler, astrovirüsler, coronavirüs, parvovirüs, pestivirüs ile meydana gelen, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde sık görülen enfeksiyonlardır. Başlıca bulgu olan ishal yanında kusma ve karın ağrısı da görülebilir. Dışkı genellikle sulu, mukussuz ve kansızdır. İshal genellikle çok şiddetli olmamakla beraber küçük bebeklerde ve yaşlılarda ağır dehidratasyon gelişebilir.

1. Rota Virüs

Reovirüs ailesinden bir RNA virüsüdür, A, B ve C grupları insanda hastalık yapar. Gastroenterit salgınlarına en çok A grubu. rota virüs neden olur. Erişkinlerde ise ishale sıklıkla grup B rota virüs neden olmaktadır. Sabunlara göreceli olarak dirençli olabilir. Klor içeren bileşiklere duyarlıdır. Ocak-şubat ayları başta olmak üzere soğuk mevsimlerde görülür. Bulaş fekal-oral yolla olmaktadır. Kuluçka süresi 2 gündür. Eşyalarda, havuzlarda ve insan ellerinde uzun süre yaşayabilir. Su epidemileri yapabilir.

Tanı: A grubu rota virüs antijenini gösterilebilmesi için geliştirilmiş ELISA ve lateks aglütinasyonu rutin tanıda kullanılabilir. polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi de tanıda kullanılabilir.

Klinik; Hafif ateş, kusma ve bol sulu dışkılama ile birdenbire başlar. Kan ve mukus hemen hiç görülmez. Rota virüs ile meydana gelen gastroenteritte farenjit ve otitis media bulguları

görülebilir. Rota virüs gastroenteriti bebek ve çocuklarda ateş ile seyredebilir. Kusma 2-3 gün, ishal 4-5 gün sürebilir.

Tedavi: Sıvı-elektrolit tedavisi.

Komplikasyon: Aseptik menenjit, ani bebek ölümü.

Korunma: İshal düzelene dek (İshal düzeldikten 2-10 güne kadar bulaşıcılık devam edebilir) tuvaletler dezenfekte edilmelidir. Tek kullanımlık çocuk bezi kullanılmalıdır. El ve yüzey dezenfeksiyonu önemlidir. İki-6 ay arası çocuklar için oral canlı aşısı vardır.

Rota virüs anneden geçen antikolar nedeniyle yenidoğanda pek görülmez. Anne sütünden geçen antikolar da bebeği korur. Rota virüs 2 yaşına kadar olan çocuklardaki ishallerin en sık nedenidir. Aile içinde, kreşlerde, yuvalarda ve hastanelerde yaşlı servislerinde salgınlar yapabilir.

Rota virüs immün yetmezliği olanlarda kronik enfeksiyon yapar. Seyrek olarak da invajinasyon, gastrointestinal kanama, Reye sendromu, hemolitik üremik sendrom, Kawasaki sendromu, ani bebek ölümü, akut otitis media, ve ekzantem subitum görüldüğü bildirilmiştir.

2. Norwalk Virüs

Büyük çocuk ve yetişkinlerde sık görülür. Her mevsim görülebilir. Su, besinler ve doğrudan temas ile bulaşabilir. Kabuklu deniz ürünleri önemli bir kaynak olabilir. Kuluçka süresi 1-2 gündür.

3. Adenovirüsler

Adenovirüs serotip 40 ve 41 gastroenterite yol açar. Bulaş kişiden kişiye dokunma yoluyla. Sıklıkla 2 yaş altındakilerde görülür ve nozokomiyal salgınlar yapabilir.

Klinik: Kusma, kramp şeklinde karın ağrısı, Bir gün süren, mukussuz-kansız, günde 4-8 kez olan ishal görülür. Miyalji, halsizlik, baş ağrısı görülebilir. Ateş beklenen bir bulgu değildir.

4. Astrovirüsler

Çocuklarda ve yaşlılarda görülür. İmmün yetmezliği olanlarda ishal etkenidir. Kış aylarında sıktır. Kuluçka süresi 3-4 gündür. Ateş yoktur, kusma azdır.

5. Norovirüsler

“Küçük, yuvarlak yapılı virüsler” veya “Norwalk benzeri virüsler” olarak da bilinirler. Norovirüslere “kış kusma hastalığı” da denir çünkü insanlar bu virüse genellikle kışın yakalanır. Ancak yılın herhangi bir zamanında da görülebilirler.

Epidemiyoloji ve bulaş: Hastalığın salgınlar halinde yayılması özellikle hastane, bakımevi ve okul gibi kapalı alanlarda sık rastlanan bir durumdur. Bunun nedeni norovirüsün kişiden kişiye çok kolay bulaşması ve virüsün kontamine olmuş yerlerde birkaç güne kadar hayatta kalabilmesidir. Norovirüs enfekte kişiye veya virüsle kontamine olmuş yüzey veya nesnelere temas edildiğinde ya da kontamine olmuş yiyecekler ve su

tüketildiğinde bulaşabilir. Yetişkinlerde besin kaynaklı viral ishallerin en sık nedenidir. Pek çok farklı norovirüs türü vardır ve enfeksiyonun birkaç defa meydana gelmesi de mümkündür. Bunun nedeni hastalandıktan sonra virüse karşı bağışıklığın sadece 14 hafta devam etmesidir.

Klinik: Norovirüs belirtileri ilk enfeksiyonun ardından 24 ila 48 saat içinde görülmekle birlikte, 12 saat gibi kısa bir süre sonra da görülebilir. İlk belirti aniden başlayan bulantı ve ardından gelen şiddetli kusma ve sulu ishaldir. Bazı insanlarda hafif ateş, baş ağrısı, mide krampları ve kol ve bacak ağrıları da olabilir. Nadir norovirüs olgularında nöbetler de görülebilir. Belirtiler normalde 12 ila 60 saat sürebilmektedir ancak hastalıktan etkilenenlerin çoğu bir ila iki gün içinde tamamen iyileşir. Ancak ishal biraz daha uzun sürebilir.

Tedavi: Hastalığı seyrine bırakmak dışında, norovirüs için belli bir tedavi yoktur. Bol miktarda su içmek ishal ve kusmalar nedeniyle kaybedilen suyu geri kazandırarak dehidrasyona uğramanızı engeller. Bu özellikle dehidrasyona daha çok meyilli olan yaşlılarda ve çocuklarda önemlidir ve dehidrasyon meydana gelmesi halinde bunun hastanede tedavi edilmesi gerekebilir.

Viral gastroenteritlerde tedavi: Tedavinin esasını varsa sıvı ve elektrolit kaybının düzeltilmesi oluşturur. Antibiyotik, antiviral, anti-diyareik ilaçların hiçbirinin kullanımda yeri yoktur.

III. PARAZİTER İSHALLER

1. Amebiyaz

Giriş ve tanım: Genellikle kontamine su ve gıdalar yoluyla alınarak kanlı ishale neden olan bir parazittir.

Epidemiyoloji

Bulaşma fekal oral yolla olur (4 çekirdekli kistlerin alınması ile). Dolayısıyla prevalansı kültürel özellikler, sosyo-ekonomik durum gibi faktörlerle yakın ilgilidir. Bulaşma da enfekte su, çiğ yenen marul gibi yeşil sebzeler mekanik olarak sinek hamamböceği gibi vektörler aracılığıyla olur. Dünyada %10 oranında insanın enfekte olduğu bu oranın gelişmiş ülkelerde %5 iken tropikal bölgelerde %30'a vardığı gösterilmiştir. Ülkemizde en sık görüldüğü bölge Güney Doğu Anadolu bölgesidir. En önemli kaynak asemptomatik taşıyıcılarıdır (Bu kişilerde yıllık %10 oranında invaziv enfeksiyon gelişme riski vardır).

Etiyoloji

Amebiyaz etkeni Entamoeba histolytica olup insanda trofozoit, prekest, kist, metakist, metakistik trofozoit şekillerinde bulunabilir. Ancak direkt mikroskopide ayırt edilebilen formları olarak trofozoit ve kist formlarıdır. Trofozoit formu dış ortamda dayanıksızdır. Buna karşılık kist formu dış ortam şartlarında dayanıklı olup; klor ve 50 °C'ye kadar da ısıya dayanıklıdır.

Dokuda trofozoit şeklinde bulunur. Barsakta ilerlerken kist şeklini alır ve bulaşması kistler aracılığı ile olur.

Patogenez ve Patoloji

Kontamine su veya gıda ile alınan Entamoeba histolytica kistleri sindirim salgıları ile ince barsakta açılarak trofozoit formuna geçer. Trofozoitlerin kollagenaz, proteaz gibi proteolitik salgıları; nötrofil, lenfosit ve monositlerin yıkımına ve doku hasarına yol açar. Nötrofil yıkımı ile toksik nötrofil içeriklerinin salınması da doku hasarına ve invazyona yardımcı olur. Kolon epitelini invaze eden trofozoitler hücre içinde çoğalır. Kolon epitel hücresinde harabiyet ve önce mikro sonra makro ülserler oluşur. Ülserler mukozadaki kısmı yani ağız dar submukozadaki kısmı geniş ülserler şeklindedir. Lamina propria enflamasyon meydana gelir. Bazen kalın barsakta amöboma denilen nekrotik doku ve granülatöz dokudan oluşan içinde trofozoitin bulunduğu kitleler meydana gelir.

Amipin daha sonra kan yolu ile yayılması sonunda barsak dışı amebiyaz gelişir. Barsak dışı tutulumlar içinde en sık görülen karaciğer tutulumudur. Önce karaciğerin büyümesi ve hassaslaşması ile seyreden amip hepatiti gelişir. Yerleşme odaklarında nekrozla da amip apseleri oluşur. Karaciğerden sonraki sık tutulum plöropulmoner amebiyaz şeklindedir.

Steroid kullananlarda, infantlarda ve gebelerde daha ağır formda seyreder. Patogen amiplerin temel özelliği yüksek derecede alyuvar fagosite edebilmeleridir. Kalın barsağı boylu boyunca kalın şeritler halinde tutma eğilimindedirler. Barsak duvarı kalınlaşır, sertleşir ve lümeni daralır. Polipler oluşabilir. İri poliplere ameboma adı verilir. Kolonun anüler bir lezyonu olup kolon karsinomunu taklit edebilir. Amipler sıklık sırasına göre; çekum, çıkan kolon, appendiks ve sigmoid kolona yerleşirler.

Klinik

Asemptomatik enfeksiyondan ciddi seyirli çeşitli formlara kadar değişen geniş bir spektrumda ortaya çıkar. Kuluçka süresi birkaç gün-birkaç ay arasında değişir. En sık görülen form asemptomatik taşıyıcılıktır. İlk yerleşim yeri daima kalın barsaktır. Klinik formlar intestinal ve ekstra intestinal olmak üzere iki başlık altında incelenebilir. Tablo 1 ve 2'de intestinal ve ekstra intestinal formlar gösterilmiştir.

a. İntestinal amebiyaz formları:

- Asemptomatik enfeksiyon,
- Semptomatik non-invazif enfeksiyon,
- Akut rektokolit,
- Fulminan kolit, perforasyon,
- Toksik megakolon,
- Kronik non-dizanterik kolit,
- Ameboma (en sık çekum, daha az sıklıkta rektosigmoidde),
- Perianal ülserasyon.

I. Kronik amipli diyare: Günde birkaç defa pis kokulu, kanlı mukuslu dışkılama görülür. Özellikle çekum bölgesinde ağrı ve hassasiyet gözlenebilir. İshalli evreler arasında dışkı şekillidir ve kabızlık görülebilir. Kronik enfeksiyonlarda özellikle yaşlılarda enflamatuvar barsak hastalığı tanısı konulabilir ve steroid başlanması ağır tablolara neden olabilir.

II. Akut amipli dizanteri: Karın ağrısı ve kramplar, sık ve fazla miktarda dışkılama, kilo kaybı ve dehidratasyon olur. Dışkıda kan ve mukus görülür. Ateş kısa sürelidir, klinik bulgular daha uzun sürebilir.

III. Fulminan kolit: Nadir görülen bir komplikasyondur. Ateş lökositoz, karın ağrısı, diyare, hipotansiyon ve peritoneal irritasyon bulguları görülebilir.

a. Ekstra intestinal amebiyaz:

1. Amebik hepatit,
2. Karaciğer apsesi (en sık görülen),
3. Karaciğer apsesi komplikasyonları, peritonit, ampiyem, perikardit,
4. Akciğer apsesi,
5. Beyin apsesi,
6. Dalak apsesi,
7. Genitoüriner enfeksiyon.

Amebik kolitte; semptomların 1 haftadan uzun olması, kronik, az veya çok kan ve mukus içeren bir ishalin varlığı, karın ağrısı görülen başlıca bulgulardır. Ateş her zaman görülen bir bulgu değildir. Tablo 3'te amebik kolitte görülen klinik bulgular Tablo 4'te de amebik karaciğer apsesinde görülen klinik bulgular gösterilmiştir. Amebik karaciğer apsesinde semptomlar dört haftadan uzun sürelidir. İshal bu dönemde artık sık rastlanan bir bulgu olmayıp ateşin görülme oranı da amebik kolitte olduğundan daha yüksek saptanmaktadır.

a. Amebik kolitte bulgular: Semptomların 1 haftadan uzun olması, ishal (%94-100), kanlı dışkı (%70), karın ağrısı (%12-80), kilo kaybı (%44), 38 °C üzerinde ateş (%10).

b. Amebik karaciğer apsesinde bulgular: Ateş, sağ üst kadranda ağrı, hepatomegali, kilo kaybı, ishal (%20-30), öksürük (%10-30).

Tanı

İntestinal amebiyaz tanısı dışkıda Entamoeba histolytica kist ve trofozoitinin görülmesi ile konulur. Asemptomatik enfeksiyonda kistler; amebik kolitte trofozoitler görülür. Dışkının direkt incelemesinde eritrosit vardır. Eritrositler birbirine yapışmış şekilde diziler halinde görülür. Dışkıda lökosit artışı lökositler amip tarafından parçalandığından görülmez. Dışkıda ayrıca eozinofil yıkım ürünü olan Charcot-Leyden kristalleri görülür. Dışkıda pödotlar çıkararak hareket eden, içlerinde eritrosit olan Entamoeba histolytica trofozoitlerinin görülebilmesi için taze dışkının incelenmesi gerekir. Dışkı incelemesi aralarla

en az 3 kez yapılmalıdır. Rektosigmoidoskopide alınan kazıntı materyalinde de trofozoitler araştırılabilir. Dışkıda amip varlığı antijen araştırılarak ya da amip kültürü yapılarak da gösterilebilir. Kistleri göstermek için yoğunlaştırma yöntemi ve lugol boyaması yapılır.

Non-spesifik laboratuvar bulguları olarak lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızının artışı daha çok ekstra intestinal amebiyazda saptanan bulgulardır. Karaciğer tutulumu halinde alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, bilirubin ve alkalin fosfataz artışı saptanabilir.

Seroloji: Gerek intestinal gerek ekstra intestinal tutulumda amip serolojik testleri pozitifdir. Kist taşıyıcılığında seroloji sonucu negatif olup ekstra intestinal amebiyazda serolojik test pozitiflik oranı daha yüksektir.

İndirekt hemagglütinasyon (invaziv hastalık sonrası yıllarca pozitif kalabilir, enflamatuvar barsak hastalığı olanlarda yalancı pozitiflik görülebilir), ELISA (6 ay içinde pozitiflik kaybolur), ters immünelektroforez, jel difüzyon presipitasyon (bu üç test endemik bölgelerde tanıda faydalıdır).

Amebiyaz tanısında; rektosigmoidoskopi, radyolojik inceleme, ultrasonografi, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans gibi diğer tanı yöntemleri de ayırıcı tanıda ve özellikle ekstra intestinal amebiyaz tanısında kullanılır. Endoskopi ve biyopsi mikroskopi ve serolojinin negatif olduğu olgularda yapılabilir. Kronik olgularda ve kitle varlığında da yapılması önerilir.

*Serolojik testler özellikle ülseratif kolitli hastalarda gizli amebiyazise bağlı komplikasyonları önlemek için steroid tedavisi öncesi kullanılmalıdır.

Asemptomatik kist taşıyıcıları;

- Gaytada kist pozitif, ELISA negatifse taşıyıcı (etken genellikle E. dispar)
- Gaytada kist pozitif, ELISA pozitif ise aktif hastalık riski nedeniyle tedavi verilmelidir.

Tedavi

*Asemptomatik taşıyıcılar için: paromomisin 3x500 mg 7 gün veya iodokuinol 3x650 mg 20 gün olarak kullanılabilir. Metronidazol kistlere etkili değildir.

Gerek intestinal gerek ekstraintestinal amebiyaz tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar nitroimidazol türevleridir (Tüm dokulara etkili ajanlar);

- Metronidazol 3x750 mg, 5-7 gün (akut kolitte ilk seçenek),
- Tinidazol 2x500 mg 3-5 gün,
- Ornidazol 2x250 mg 5 gün olarak kullanılır.

Ve bu tedavi süreci paromomisin 3x500 mg 7 gün veya iodokuinol 3x650 mg 20 gün olarak ile tamamlanır.

*Luminal etkili ajanların kullanım endikasyonları;

1. Kolit ve KC apsesi olanlarda kistlerin eradikasyonu,
2. Asemptomatik taşıyıcıların tedavisi.

Kc apsesinde aspirasyon endikasyonları;

1. Bakteriyel karaciğer apsesi için yüksek risk varlığı (özellikle multipl olanlarda),
 2. Metranidazol tedavisine rağmen 3 gün içinde düşmeyen ateş,
 3. 10 cm'den büyük apse,
 4. Kc kapsülüne ya da perikarda yakın sol lob apselerinin varlığı.
- Aspirasyon sıvısında amip görülmez, amip kapsülüdür.

1. GIARDİYAZ

Giriş ve Tanım

Hem insan hem de hayvanlarda hastalık yapabilen bir parazittir.

Epidemiyoloji

Giardiya özellikle ılıman iklimlerde olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak görülür. Görülme sıklığı ortalama %40'dır. Her yaşta görülürse de çocukluk çağında görülme sıklığı daha yüksektir.

İnsanları ve hayvanları (kunduz gibi) enfekte edebilir. Bulaşma esas olarak kontamine su aracılığı ile (iyi filtre edilmemiş şehir suyu, doğadaki kaynak suları) olur. Fekal oral yolla kişiden kişiye bulaşma ihtimali de vardır. Trofozoitler dış ortama ve mide asidine dayanıksızdır. Bulaşma dış ortama dayanıklı olan kistler aracılığı ile olur. Klorlama kistleri etkilememektedir.

Etiyoloji

Giardia lamblia veya Giardia intestinalis olarak da adlandırılır ve hem hayvanlarda hem de insanlarda enfeksiyona neden olan bir protozoondur. Kist formu ve vejetatif (trofozoit) formu vardır. Kist formunda ağızdan alınan kistler mideden bozulmadan geçerek duodenuma geldikten sonra trofozoit şeklini alır, çoğalmaya başlar ve duodenum ve jejunuma tutunarak enflamasyon ve kısmi villöz atrofiye yol açar.

Patogenez

Ağız yolu ile alınan kistlerin açılmasıyla oluşan trofozoitler ince barsağın üst kısmına yerleşir. Giardia emici diskleri ile mukozaya tutunur. Epitel hücrelerine yerleşen parazit emilimi engeller. Yağ, yağda eriyen vitaminlerden vitamin A, folik asit, glikoz, ksiloz, laktöz, vitamin B12 emilimi bozulur. Villuslar kısalır. Toksik alerjik etkiler meydana gelir.

Klinik Bulgular

Hiçbir klinik bulgu vermeden de bazı hastalarda kist bulunabilmektedir. Klinik bulgu veren hastalarda ishal başlıca bulgudur. İshal yağlı, açık renkli ve pis kokulu dışkı ile seyredir ve kronik olabilir. İshale eşlik eden başlıca semptomlar karın ağrısı ve bulantıdır. Karın ağrısı akut olgularda kramp şeklinde kronik olgularda üst abdomende ve yemeklerden 3-4 saat

sonra olur. Karında şişlik (gaz yakınması) vardır. Ateş çoğu kez yoktur. Halsizlik bir diğer semptomdur. Kronik olgularda malabsorbsiyon, makroriter anemi, kilo kaybı, laktoz intoleransı gelişebilir. Alerjik gelişmelerden sorumlu olabilir.

Tanı

Giardiyazlı hastalarda dışkı şekilli ise dışkıda daha çok kistler görülür, ishaller barsak psajının hızlandığı durumlarda dışkıda trofozoit şekli de görülebilir. Trofozoit şekiller duodenal sıvı örneğinde görülebilir. Giardiyaz tanısı için dışkı incelemesinin en az üç kez yapılması gerekir. Tanı için dışkı yoğunlaştırma yöntemleri ile ve lugolle boyanarak incelenirse kistlerin tanımlanması mümkün olur. Dışkı incelemesi ile ayrıca diğer parazit yumurta ve kistleri de araştırılmış olur. Trofozoit şekilleri için ise giemza ve demirli hematoksilen boyaları kullanılabilir. Duodenum sıvısındaki trofozoitlerin incelenmesi için enterotest (string testi, ip testi) kullanılabilir. Dışkıda Giardia antijeni saptamaya yönelik ticari kitler mevcuttur. Dışkı tetkiki ile parazit saptanamayan ve giardiyaz şüphesi olan olgularda yararlı olabilir.

Tedavi

Metronidazol 3x250 mg/gün dozunda 5 gün kullanılır. Tinidazol 2 g tek doz olarak kullanılabilir. Ya da furazolidone 4x100 mg/gün olarak, paromomycin 3x500 mg/gün olarak ağızdan 7 gün süreyle kullanılabilir. Albendazole kullanılacak bir diğer ilaç olup günde 400 mg olmak üzere 5 gün süreyle kullanılır.

İshalleri Hastaya Yaklaşım

1. Öncelikle hastanın sıvı kaybı düzeyi belirlenmelidir (susuzluk hissi, ağız kuruluğu, idrar miktarında azalma, mukozalarda kuruluk ve turgor tonusu değerlendirilmeli, hipotansiyon olup olmadığına bakılmalıdır).

2. Öykü ve klinik tanı;

a. İnkübasyon süresi,

b. İshallerin özelliği (miktar, kıvam, kan-mukus içeriği),

c. İshallerin süresi (Shigell, EPEC, EaggEC'de uzamış ishal olabilir. On günden uzun süren ishallerde parazitlerde düşünülmalıdır),

d. Yenilen besinin türü,

e. Antibiyotik ve diğer ilaçların kullanımı (B-blokerler, anti-depresanlar, laksatifler, KT, vb.),

f. Seyahat öyküsü,

g. Hasta ile ilgili özel durumlar,

h. Karın ağrısı.

3. Laboratuvar;

a. Kan tetkikleri

b. Mikroskopi

1. Direkt mikroskopi (metilen mavisi damlatılırsa lökositler, lugol damlatılırsa parazit kist ve yumurtaları görülebilir),

2. Dışkının gram boyaması: *C. difficile*, *C. jejuni* (s-c, martı kanadı görünümü),

3. Dışkının ARB boyaması: *Cryptosporidium* ve *Cyclospora* görülebilir.

a. Laktoferrin testi; dışkıda bulunan lökositleri saptamak için kullanılır. Amebik kolitte kullanılabilir.

b. Enterotest yönt.: *Giardia* ve *Cryptosporidium*,

c. ELISA: Rota virüs, *E. histolytica*, *Giardia* ve *Cryptosporidium*

d. Lateks aglütinasyon: *Salmonellalar*,

e. Dışkı kültürü,

f. Seroloji: *Salmonellalar* ve amebiyazis için,

g. Toksin araştırması: *C. difficile*,

h. Proktosigmoidoskopi: Psödomembranoz enterokolit, şigeloz, amebiyaz,

i. Rektal biyopsi.

KAYNAKLAR

1. Bandreas CJ, DuPont HL. Approach to the Patient with Diarrhea. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. Philadelphia: WB Saunders Company. 1998:691.
2. Dupont LH. Diarrhea and Gastroenteritis. In: Root KR, Waldvogel F, Corey L, Stamm WE (eds). Clinical Infectious Diseases, A Practical Approach. New York: Oxford University Press. 1999;581.
3. Bishai WR, Sears CL. Food poisoning syndromes. In: Gianella. RA (eds). Gastroenterol Clin North Amer. 1993;22:579.
4. Blacklow NR, Greenberg HB. Viral Gastroenteritis. N Engl J Med. 1991;325:253.
5. Tauxe RV, Swerdlow DL, Hughes MJ. Foodborne Diseases. In: Principles and Syndromes of Enteric Infection In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2000;1151.

KAN GRUPLARI VE TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Dr. Nurgül Ceran

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Kan eski tarihlerden beri insanlar için gizemli ve ilgi uyandıran konulardan biri olmuştur. İnsanların kişilik yapısı sıcak kanlı, soğuk kanlı, kanı bozuk gibi deyimlerle adlandırılmakta ve bu deyimler her dilde ve çoğu toplumda bulunmaktadır. On beş ve on altıncı yüzyıllarda genç insanların kanının yaşlılara verilmesiyle yaşlılık ve güçsüzlüğün önüne geçilebileceğine inanılmış ve bu inanışla 1492 yılında 10 yaşındaki 3 çocuğun kanı hekimler tarafından Papa VIII. Innocent'e (beyin kanaması sonucu felç olan) verilmiş ve sonuçta Papa ve 3 çocuk ölmüştür. Bu olgu kayıtlara geçmiş ilk hemolitik transfüzyon reaksiyonu olarak tarihte yerini almıştır. Aynı zamanda kayıtlara geçmiş ilk kan transfüzyonudur. Günümüzde de kan elemanları (trombositler zengin plazma) doku yenileyici etkisi, kollagen sentezini uyarıcı etkisi vb. nedenlerle estetik amaçlarla kullanılmaktadır.

Kanın yapısı ve kanla ilgili diğer gelişmelerin kısa tarihçesine bakacak olursak; 1260 yılında İbn al-Nafis küçük kan dolaşımını tanımladı.

Üç yüz elli yıl sonra 1628 yılında William Harvey kan dolaşımını ve damarlarda akım yönünü tanımladı.

Transfüzyon için milat diyebileceğimiz olay 1901 yılında Avusturyalı doktor Karl Landstainer'ın A, B, C (O) kan gruplarını bulmasıdır. 1907 yılında Ruben Ottenberg O grubunun universal verici olduğunu söylemiştir.

1921 yılında dünyada ilk kan bankası Kızılhaç sekreteri tarafından kuruldu. Aynı yıl Türkiye'de Burhanettin Toker transfüzyon çalışmalarını başlattı. 1926 yılında İngiliz Kızılhaç ilk transfüzyon servisini kurdu. 1930 yılında kan grupları ile ilgili buluşu nedeniyle Karl Landsteiner Nobel ödülü alırken, Türkiye'de ilk kan transfüzyonu 1932 yılında Haydarpaşa Numune Hastanesi'nde yapıldı.

Günümüzde tanımlanmış 600'den fazla kan grubu antijeni, 43 tane kan grup sistemi bulunmaktadır. Kendimizden de bildiğimiz A, B, O ve Rh kan grupları bu sistemden yalnızca ikisidir.

Kan gruplarını belirleyen özellikleri taşıdıkları antijenlerdir. Bu antijenler immünojen özellikte olup, farklı gruptan birine verildiğinde kendisine karşı antikor gelişmesine neden olmaktadır. Bu nedendir ki herkesin kan grubunun belirlenip ona göre kan verilmesi hem transfüze edilen kan ürünlerinin yıkımını, hem de alıcı dokularına zarar vermesini önlemek içindir.

Damardan aldığımız ve tam kan dediğimiz ürün günümüz uygulamalarında bir hammadde niteliğindedir (Şekil 1).

Kan transfüzyonu günümüzde tam kanın komponentlerine ayrılıp verilmesi şeklindedir. Kan komponentleri: Eritrositler, trombositler, taze donmuş plazma ve kriyopresipitat olarak sayılabilir. Komponent tedavisi hem eksik olan ürün neyse yalnızca onun verilmesi, hem de bir bağışçıdan elde edilen ürünün farklı kişilerde etkin olması açısından akılcı bir uygulamadır.

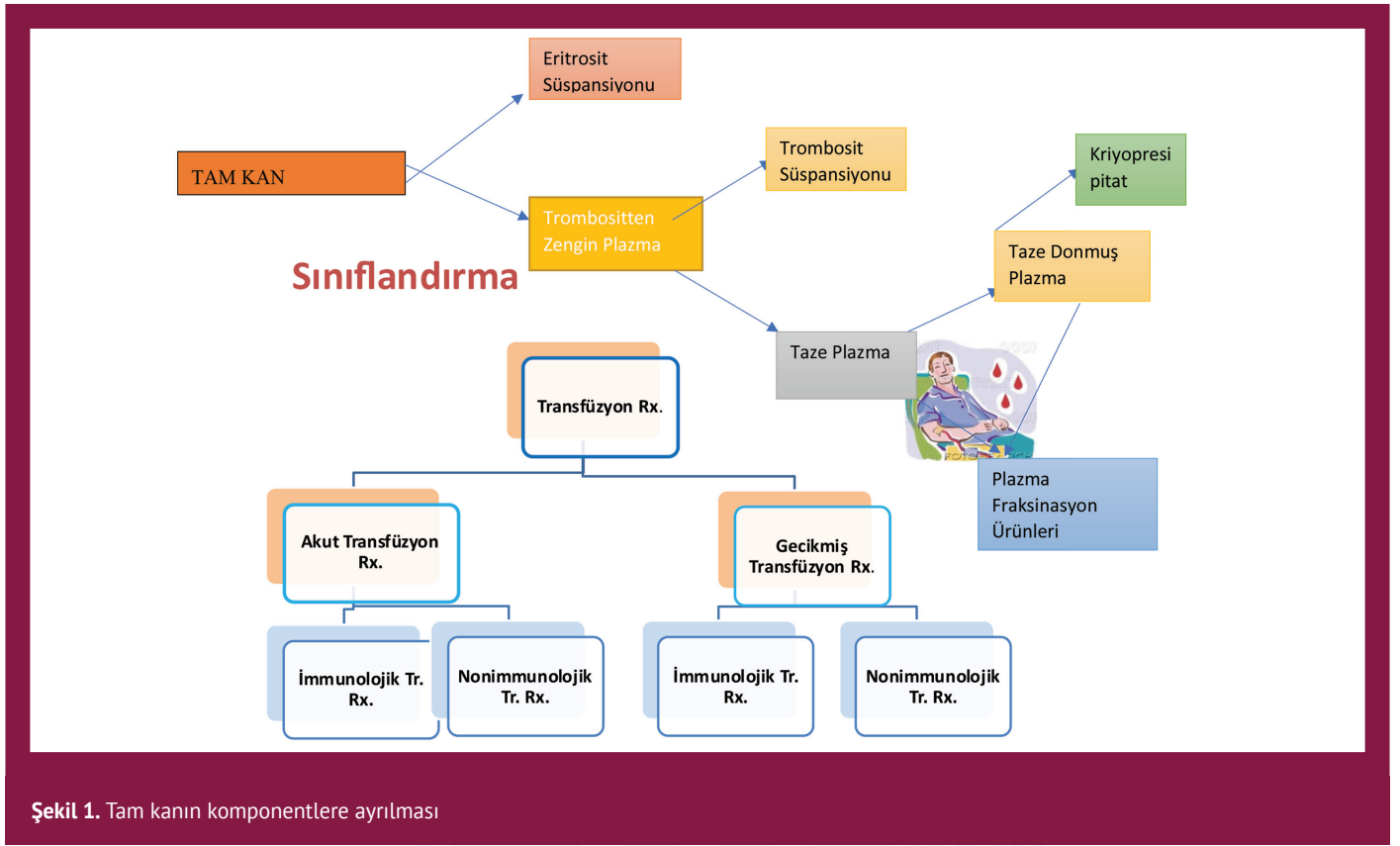
Kan grubuyla ilgili en fazla antijen bulunduran ürün eritrositlerdir. Kan grubu antijenleri eritrositlerin membranı üzerinde farklı şekillerde yerleşmişlerdir. Bazıları eritrosit membranı üzerine yapışmış, bazıları membran boyunca gömülü halde uzanırlar. Eritrositlerde yer alan kan grubu antijenlerinin ilk yıllarda ne işe yaradığı bilinmemekle birlikte daha sonra bu antijenlerin yapısal ve membran transportu yanında reseptör moleküllü gibi spesifik görevleri olduğu anlaşılmıştır. Bazılarının vücut savunmasında rol aldıkları düşünülmektedir.

Günümüzde pek çok kan grup sisteminin antijenlerinin biyokimyasal yapısı belirlenmiştir. Bunlar karbonhidrat yapısında olanlar, protein yapısında olanlar ve yapısı tam belirlenememiş olanlardır.

Çok sayıda kan grubu sistemi, antijeni olmasına rağmen kan transfüzyonunda en önemli iki kan grubu sistemi ABO ve Rh sistemidir. Kan gruplamada rutinde taranan antijenler bu sistemlere aittir. Diğer antijenler hasta özelinde istenildiğinde taranabilir. Kan grubu antijenlerinin geçişi Mendel Kanunları'na göre olup genetik kontrol altındadır. Her kan grubu sistemi ayrı bir gende loküle olmaktadır.

ABO/H Kan Grubu Sistemi

ABO sisteminde dört farklı antijen (Ag) bulunmaktadır. Bunlar A, A1, B ve AB'dir. O grubunda ise eritrositlerde bir antijen bulunmaz. A grubunun antijen sayısı farklı olan alt tipleri vardır. Bunlardan en sık karşılaşılanı A2 antijendir. A grubu kişilerin %80'i A1, %20'si A2 antijeni taşırlar. ABO ve H antijenleri eritrositler dışında pek çok farklı dokuda da bulunurlar. Bazı kişilerin çeşitli vücut sıvılarında (tükürük, idrar, süt, gaita) çözünür antijenler bulunur ve bu kişiler sekretuar olarak adlandırılırlar. ABO kan grubu sistemi, eritrosit yüzeyinde A, B, AB antijenlerinin, plazmada da A, B, AB antikorlarının (Ab) gösterilmesiyle tanımlanır. A grubu olan bir kişinin eritrositlerinde A antijeni, plazmasında da B antikoru bulunmaktadır. O grubu kişilerin eritrosit yüzeylerinde antijen bulunmazken plazmalarında anti-



AB antikorunu bulmaktadır (Tablo 1). ABO kan grup sistemini diğer sistemlerden farklı kılan özelliği kandisinde bulunmayan antijene karşı plazmasında doğal antikor bulunduran tek sistem olmasıdır. Buna Landsteiner kuralı denir ve laboratuvarında bu özelliği kan gruplarken kullanılır. Bu antikorlar doğal antikor olarak sınıflandırılır ve yaşamın ilk 6. ayında ortaya çıkarlar. ABO membran antijenleri; eritrosit ve trombosit yüzeyinde, vasküler, intestinal, servikal ve meme bezi epitel hücrelerinde bulunur. ABO solubl antijenleri; plazma, tükürük, süt, idrar, gaitada bulunur. H antijeni normalde A, B ve O gruplarının tümünde bulunur ve A ve B antijenleri için taşıyıcı bir moleküldür. H antijeni olmaması A ve B antijenlerinin yapılamaması ile sonuçlanır. H antijeni yokluğunda, A ve B antijenleri genetik olarak bulunduğu halde eritrosit membranında bulunmaz. Prekürsör madde olarak durmaktadır. H antijeni olmayan kişilerin serumlarında Anti A, anti-B ve anti-H vardır. H antijeni bulunmaması Bombay fenotipi olarak adlandırılır ve nadir bir durumdur. Bu kişiler ancak kendileri gibi fenotipe sahip kişilerden kan alabilir. Tablo 2'de eritrosit membranındaki antijen sayıları yer almaktadır. Doğal eritrosit antikorları dışında transfüzyon/transplantasyon sonrasında immün antikorlar da gelişir. Doğal antikorlar (anti-A ve anti-B) IgM yapısında olduğu halde, immün anti-A ve anti-B antikorları IgG yapısındadır.

Tablo 1. ABO kan gruplarında bulunan antijen ve antikorlar

ABO kan sistemi				
Kan grubu (Genotip)	A grubu (AA, AO)	B grubu (BB, BO)	AB grubu (AB)	O grubu (OO)
Eritrosit yüzey antijenleri	A	B	AB	Antijen yok
Plazma antikorları	B	A	Antikor yok	AB

Tablo 2. Eritrosit membranındaki kan grubu antijen sayıları

Kan grubu	Antijen	Eritrosit membranındaki ~ antijen sayısı
ABO	A	810.000-1.200.000
	B	600.000-850.000
Rh	D	10.000-40.000
Kell	K	3000-4000
Duffy	Fy ^a	10.000-15.000

Rh Sistemi

En kompleks eritrosit antijen sistemlerinden biridir. Kırkın üzerinde allel ve varyant tanımlanmıştır. Rh sisteminin D, C, c, E, e gibi klinik öneme sahip antijenleri vardır. Ama pratikte en sık bakılan antijen D antijeni olup, Rh pozitif/negatif dendiğinde genelde D grubuna bakılmış ve onun tanımlanmış olduğu

kastedilmektedir. Tablo 3'te Rh sistemi antijenleri ve sıklığı yer almaktadır. Rh sistemi doğum sırasında oluşmuş haldedirler. Rh sistemi antikoru ABO sisteminin tersine immün antikordur. IgG yapısındadır. Plasentadan geçer ve yenidoğan hemolitik hastalığına neden olur. D antijeni oldukça immünojen özelliktedir. D negatif bir kişiye D-pozitif eritrosit transfüze edilmesi sonrası %70'e varan sıklıkta antikor gelişimine sebep olmaktadır.

Tablo 3. Rh sistemi antijenleri ve sıklığı

Fisher-Race	Sayısal	Sıklık (%)
D	Rh1	85
C	Rh2	70
E	Rh3	30
C	Rh4	80
e	Rh5	97
f	Rh6	64
Ce	Rh7	69
Cw	Rh8	-

Transfüzyon Endikasyonları

Transfüzyon yapmak için birkaç gerekçe vardır. Bunlar; kan hacmini sağlamak (tam kan transfüzyonu), dokulara oksijen taşınmasını sağlamak ve hemoglobin değerini yükseltmek (eritrosit transfüzyonu), kanama (trombosit) ve koagülasyon (taze donmuş plazma) bozukluklarını düzeltmek ve immünolojik eksikliği gidermektir (granulosit transfüzyonu). Bir ünite tam kan 450 mL'dir. Bir ünite eritrosit süspansiyonu ≈250 mL'dir. Her iki ürünün bir ünite transfüzyonuyla hastanın hemoglobin değeri 1 gr/dL, hematokrit değeri 3 artar. Transfüzyon için hemoglobin açısından kesin bir eşik değer olmamakla birlikte genellikle 7 gr/dL'nin altında transfüzyon yapılır. Burada kan değerleri yanında hastanın klinik semptomları da endikasyon açısından belirleyicidir.

Transfüzyon Reaksiyonları

Transfüzyon reaksiyonları süre dikkate alındığında akut ve gecikmiş olarak sınıflandırılırlar. Reaksiyon transfüzyondan itibaren ilk 24 saatte ortaya çıktıysa akut transfüzyon reaksiyonu (ATR), 24 saat geçtikten sonra ortaya çıkmışsa gecikmiş transfüzyon reaksiyonu olarak adlandırılır. Ayrıca reaksiyonun patogenezi açısından bakıldığında immünolojik ve non-immünolojik transfüzyon reaksiyonu olarak da ikiye ayrılmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4. Transfüzyon reaksiyonları

Akut transfüzyon reaksiyonları		Gecikmiş transfüzyon reaksiyonları	
İmmünolojik	Non-immünolojik	İmmünolojik	Non-immünolojik
Akut HTR	TACO	Gecikmiş HTR	Demir birikimi
Febril NHTR	Bakteremi-Sepsis	TA-GvHD	
Ürtiker	Hipotansiyon	PTP	
Anafilaksi	Non-immün hemoliz		
TRALI	Hipotermi		
	Dispne		

HTR: Hemolitik transfüzyon reaksiyonu, NHTR: Non-hemolitik Tr. Reak., TRALI: Transfüzyonla ilişkili akut akciğer yetmezliği, TACO: Transfüzyonla ilişkili dolaşım yüklenmesi, TA-GvHD: Transfüzyonla ilişkili graft-versus-host hastalığı, PTP: Post transfüzyon purpura

AKUT TRANSFÜZYON REAKSİYONLARI

Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları (HTR)

Verici eritrositleri ile alıcı arasındaki immünolojik uyumsuzluk nedeniyle ortaya çıkmaktadır. İmmünolojik transfüzyon reaksiyonlarının en önemlisi akut hemolitik transfüzyon reaksiyonudur.

Ciddiyeti şok, renal yetmezliğe neden olan damar içi hemolizden, daha hafif, gecikmiş klinik olarak silik hemolize kadar değişen aralıkta olabilmektedir. Klinikteki ciddiyetin ana belirleyicisi eritrosit antijenlerinin hedef durumu, plazma antikoru yapısı (IgG, IgM, antikorların kompleman bağlama yeteneği) ve de titresidir.

Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

Tipik AHTR transfüze edilen eritrosit antijenlerine alıcı Ab'lerinin bağlanmasıdır. Alıcının bu antijene daha önce maruz kalması, eritrositleri opsonize eden antikor üretme kapasitesi önemlidir. Doğal eritrosit Ab'leri dışında gebelik veya IV uygulamalar yoluyla da allojenik maruziyet oluşabilmektedir. 1 mL'den az miktarda eritrosit, Ab yanıtı oluşturmak için yeterli olabilmektedir. Eritrosit yüzeyindeki antijen sayısı da reaksiyonun ciddiyetini etkileyen faktörlerdendir.

- 2014'te yapılan bir derleme raporunda transfüzyonla ilişkili ölüm sayısı 176'dır. Bu ölümlerin 38'i (%21) HTR, %41'i transfüzyonla ilişkili akut akciğer yetmezliği (TRALI), %22'si transfüzyonla ilişkili akut dolaşım yüklenmesi (TACO) nedeniyle olduğu bildirilmiştir.

- Hemolitik ölümlerin 1/3'ü (total ölümlerin %7'si) ABO uygunsuzluğu, 2/3'si non-AB reaksiyonu nedeni olduğu belirtilmiştir.

- Amerikan kan bankaları birliği 2016 rehberinde fatal AHTR'yi 1/1 972000 (5/10 milyon) ünite ES, 2012 raporunda 8/10

milyon ES transfüzyonu sonrası sıklıkta olup yıllar içinde ölüm sayılarında azalma olduğu gözlenmektedir.

- DHTR (gecikmiş HTR) prevalansı çoğu hasta asemptomatik olduğu için net olmayıp, yaklaşık 1/8000-1/11000 eritrosit süspansiyonu (ES) arasında olduğu tahmin edilmektedir.
- HTR'leri en çok ES transfüzyonu sonrası gelişmektedir. TDP, trombosit, granülosit transfüzyonu sonrası da ortaya çıkmaktadır. Eritrosit yıkımının yeri: İntravasküler veya ekstravasküler alanlardır. Bunların temel belirleyicisi eritrosit Ab'lerinin kompleman (C) bağlayabilme ve membran atak kompleksi (MAC) oluşumuna neden olma yeteneğine bağlıdır.

İntravasküler hemoliz:

Eritrosit Ag'leri C bağlama ve aktive etme yeteneğindeyse olmaktadır. C aktivasyonunun litik fazı (C5-C9 komponentleri ve MAC) eritrosit zarında lize yol açmaktadır. Dolaşımdaki lizis, serbest Hb'nin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Şok (hipotansiyon, nefrotoksisite, oligürik renal yetmezlik), DIC (kanama ve/veya tromboz) gelişimine katkıda bulunmaktadır. İntravasküler hemoliz ciddi ve hayati tehdit edicidir. İntravasküler hemoliz en yaygın olarak ABO kan grubu sistemi antikorları nedeniyle olur.

- Kompleman sisteminin aktivasyonu mast hücrelerine etki eden proteinlerin salınmasına neden olur.
- Serotonin ve histamin gibi vasoaktif aminler salınır.
- Bu maddeler transfüzyon reaksiyonlarının bulgu ve semptomlarından sorumludur.
- Ag-Ab kompleksi FXII'yi aktifleştirir ve kinin sistemi etkinleşir bradikinin üretilir. Bradikinin kapiller geçirgenliği artırır, arteriollerini dilate eder ve hipotansiyon gelişir
- Ag-Ab kompleksi veya hipotansiyon sonucu sempatik sistem aktifleşir böbreklerde vazokonstriksiyona yol açan katekolaminler ortaya çıkar
- Yıkılan eritrositlerden salınan tromboplastik maddeler ve Hageman faktörü intrinsik pıhtılaşma sistemine etki ederek DIC ortaya çıkar.

Dissemine İntravasküler Koagülasyon (DIC):

1. Karaciğer, akciğerler ve böbreklerde trombinlerin oluşması,
2. Koagülasyon faktörlerinin tüketimi,
3. FDP'lerin üretimi,
4. Kontrosüz kanamaya neden olur.

Ekstravasküler hemoliz:

Eritrosit Ag'lerine karşı gelişen Ab'ler eritrositleri opsonize ederse, bunlar makrofaj ve diğer RES fagositleri tarafından karaciğer ve dalakta yıkılır. Serbestleşen Hb ferritine bağlanır ve depolanır.

- EVH genellikle hafif belirtiler verir. Hafif ateş, bilirübinemi görülür.

Akut transfüzyon reaksiyonunda klinik bulgular:

En yaygın bulgular ateş, titreme, kaşıntı ve ürtikerdir. Diğer bulgular daha ciddi olabilir. Solunum sıkıntısı, hemoglobüri, bilinç kaybı, hipertansiyon, hipotansiyon, yan veya sırt ağrısı, sarılık, anormal kanama veya oligüri/anüridir. Dissemine kanama veya intravenöz kateter giriş yerinden sızıntı anestezi altındaki hastalarda akut TR'nin tek bulgusu olabilir.

Transfüzyon reaksiyonları semptomlara göre sınıflandırılabilir ve belirgin semptomları şunlardır:

- Ateş, titreme,
- Dispne,
- Ürtiker ve allerjik reaksiyonlar,
- Hipotansiyon,
- Hemoliz ve sitopeniler en bilinen semptomlardır.

Başlangıçtaki transfüzyon reaksiyonlarıyla olayın ciddi olup olmadığı anlaşılır! Bu nedenle herhangi bir semptom başlar başlamaz olay ciddi bir reaksiyon kabul edilmeli ve transfüzyon sonlandırılmalıdır.

ABO uygunsuz kan transfüzyonlarının ana nedeni kayıt hatalarıdır.

- Yarıya, doğru etiketlenmiş kan bileşenlerinin yanlış hastaya verilmesinden kaynaklanır.
- Diğer yarıya, hatalı etiketleme, transfüzyon öncesi uygunluk testlerinde yanlış kişiden örnek alma, test sonuçlarının yanlış kaydından kaynaklanır.

Hemolizin Diğer Nedenleri (Non-immün akut hemoliz):

- Eritrositleri aşırı ısıtma,
- Eritrositleri dondurma,
- Kan ısıtma aleti bozukluğu,
- Miadı dolmuş eritrosit,
- Küçük delikli iğneler ile basınçlı transfüzyon,
- Hipotonik solüsyonlar ile beraber transfüzyon,
- Uygunsuz transfüzyon.

Febril Non-hemolitik Transfüzyon Reaksiyonu (FNHTR):

Transfüzyonun sık karşılaşılan yan etkilerinden biridir.

Tüm transfüzyonların %1'inde, havuzlanmış random donör trombosit transfüzyonlarının 1/20'sinde, eritrosit süspansiyonu transfüzyonlarının 1/330 ünitesinde gözlenen bir reaksiyondur.

Nedenleri şöyle sıralanabilir:

- Lökositlerde bulunan sitokinler ve solubl faktörler (sitokinler-TNF, IL-1, IL-6, PGE2). Bu faktörler saklama sırasında lökosit ve trombositlerden salınır.
- Transfüze edilen hücrelere karşı alıcıdaki antikorlar.
- FNHTR lökositten arındırma ile azaltılır fakat yok edilmez.
- FNHTR'sinde ilk bulgu titremeye yükselen ateştir. Ama diğer bulgular dışlandıktan sonra ateş FNHTR'sine bağlanır.

Klinik: Transfüzyonu izleyen ilk 6 saat içinde titremeyi takiben ortaya çıkan yüksek ateş ve beraberinde titreme, bulantı, kusma, üşüme, hipotansiyon olabilir.

ALLERJİK REAKSİYONLAR (ÜRTİKER, ANAFLAKSİ):

Ürtiker

En sık gözlenen transfüzyon reaksiyonudur.

Etiyoloji: Plazmadaki bir faktöre karşı allerji söz konusudur.

İnsidans: 1/100 transfüzyonda gözlenmektedir.

Klinik: Bir veya daha çok deri lezyonu (kızarıklık) ve beraberinde flushing, kaşıntı, öksürük ve wheezing, bulantı ve kusma, karın ağrısı, ishal bulunabilir. Klinik bulguların şiddeti hafif kaşıntıdan, yaygın kızarıklık, kabartıya kadar değişmektedir.

Anaflaksi

Nadirdir fakat yaşamı tehdit eder.

İnsidans 1/40,000 transfüzyonda gözlenir.

Etiyoloji:

Genellikle (%80) açıklanamaz. IgA eksikliği olan hastada anti IgA'lara bağlı görülür. Polimorfik donör proteinlerine karşı antikorlarda (örneğin, IgG) sorumlu tutulmaktadır. Duyarlaşmış hastaya donördeki allerjenin transfüzyonu sonrası da ortaya çıkabilir. Donördeki IgE'nin pasif transferine bağlı da gelişir.

Klinik:

Transfüzyon başlangıcından 1-45 dakika sonra başlar. Deri reaksiyonları (kabarıklık, kızarıklık) gözlenir. En çok korkulan ve hayatı tehdit eden bulgusu hava yolu obstrüksiyonu, buna bağlı wheezing, stridorudur. Ayrıca akut anksiyete, hipotansiyon, bulantı, kusma da gözlenebilir.

TRALI

Akut akciğer hasarı olmayan bir hastada, kan ürünü transfüzyonu esnasında veya transfüzyonu izleyen ilk 6 saat içinde ortaya çıkan, kardiyojenik olmayan akciğer ödemi olarak tanımlanmaktadır. TRALI görülme sıklığı tam olarak bilinmemekle birlikte, kan transfüzyonu yapılan hastaların %0,08 ile %15'i arasında değişmekte ve plazma içeren kan ürünleriyle 1/13000-1/5000 olarak bildirilmektedir. Taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonları başta olmakla beraber, plazma içeren tüm kan ürünlerinde görülebilir. Transfüzyon ilişkili komplikasyonlar arasında en sık ölüm nedeni TRALI'dır. Mortalite oranları %10-25 olarak bildirilmekte ancak donör özellikleri ve alıcının genel durumu ölüm riskini belirleyen temel faktörlerdir. Klinik olarak ani başlayan nefes darlığı, ateş, taşikardi, takipne, hipotansiyon, hipoksi ve siyanoz varlığında TRALI akla gelmelidir.

Klinik ve radyolojik olarak bilateral pulmoner ödem bulguları izlenir. Fizik muayenede her iki akciğerde yaygın raller saptanırken, periferik ödem, boyun venöz dolgunluğu gibi hacim yüklenme bulgularının olmaması dikkat çekicidir.

TRALI patofizyolojisinde temel sorumlu; vericinin plazmasında bulunan, insan lökosit antijenlerine (HLA) veya insan nötrofil antijenlerine (HNA) karşı gelişmiş antikorlardır.

TRALI'nın spesifik bir tedavisi yoktur ancak yakın vital takip ile birlikte etkin uygulanan destek tedavi hayati öneme sahiptir. Hızla oksijen ve intravenöz sıvı desteği verilmeli, gereklilik halinde non-invaziv ventilasyon sağlanmalı; diüretik tedaviden kaçınılmalıdır.

Gecikmiş Transfüzyon Reaksiyonları:

Bazı yan etkiler günler ya da yıllar sonra görülebilir:

- Gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonları,
- Transfüzyona bağlı akut graft versus host disease (TA-GvHD),
- Post-transfüzyon purpura,
- Enfeksiyonlar.

Gecikmiş Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları

Transfüze edilen eritrositlerin 2 ya da daha fazla gün sonra immün hemolizi nedeniyle oluşmaktadır. Alıcıda hamilelik ya da daha önceki transfüzyonlar ile duyarlaşma nedeniyle oluşur. Alıcıdaki antikor tespit edilebilir düzey altında olabilir ve bu nedenle transfüzyon öncesi yapılan antikor tarama ve çapraz karşılaştırma testleri normal sonuçlanabilir. Antikorlar genellikle Rhesus (E, c), Kidd, Kell ve Duffy sistemlerindedir. Akut hemolitik reaksiyonlarda hatalar ön planda olduğu halde, gecikmiş hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında yapılan testler doğru olmasına rağmen önceden saptanamayabilir.

Klinik

Klinik olarak genelde "sessiz, olabilir sadece testler ile belirlenir Ortak görünüm:

- Post-transfüzyon hemoglobinde beklenmeyen düşüş,
 - Post-transfüzyon beklenen hemoglobin düzeyinin sağlanamaması,
 - Post-transfüzyon sarılık,
 - Post-transfüzyon periferik yaymada sferosit,
- Nadiren hayatı tehdit edici, Akut HTR benzer semptomlar gözlenir (genellikle Kidd sistem antikorları).

Transfüzyona Bağlı Akut Graft-Versus-Host Hastalığı (TA-GvHD):

TA-GvHD canlı immünokompetan verici lenfositlerinin alıcının antijen sunan dokularıyla etkileşimi sonucu oluşan ve esas olarak deri, karaciğer, gastrointestinal sistem ve kemik iliğini etkileyen immünolojik bir transfüzyon reaksiyonudur.

TAGvHD donörün T-lenfositlerinin alıcıda kemik iliğinde hasara neden olması sonucunda gelişir.

Risk altındaki hastalar:

- İmmün sistemi baskılanmış hastalar
- HLA tiplerini paylaşan hastalar. Aile bireyleri ve kapalı toplumlarda yakın akrabalar.

Klinik: On günden sonra ortaya çıkar ve klinisyenler tarafından genelde transfüzyonla ilişkilendirilmez. Bu nedenle de gerçek insidansı bilinmez.

Ateş, rash, diyare, KC disfonksiyonu, şiddetli enfeksiyon ve sepsis bulguları ile ortaya çıkar. Klinik tablo çok gürültülü ve ağır seyredir. %90 olguda fatal seyirlidir.

Tanı:

- Biyopsi (deri, KC, kemik iliği),
- Donör ve alıcının HLA tiplendirmesi ile konulabilir.

İnsidans: Bilinmiyor.

Önleme: Tüm risk gruplarında kan bileşenlerinin ışınlanması ile önlenir. Işınlama ile kan ürünüde bulunan T-lenfositlerinin DNA'ları hasarlanır. Alıcıda kemik iliğinde çoğalmaları önlenmiş olur. Işınlama özel cihazlarla sezyum -137 veya Cobalt-60'la yapılır.

Post Transfüzyon Purpura:

Transfüzyondan 10 gün sonra (1-24 gün) akut trombositopeni gelişmesidir.

Etiyoloji:

Alıcıda mevcut olmayan trombosit antijenini taşıyan trombosit içeren ürünün alınmasıdır.

Alıcıda genelde hamilelik ya da daha önceki transfüzyon anamnezi vardır (kadın:erkek oranı 5:1).

Otolog trombosit yıkımı oluşur. Bu etkiler genelde 2 hafta sürer. Trombositler 10.000 ve altına düşebilir. Kanama riski ve buna bağlı mortalite riski ortaya çıkabilir.

Transfüzyonla Bulaşan Enfeksiyonlar

Bakteriyel, viral, parazitik ve prion enfeksiyonları transfüzyon sonrasında ortaya çıkabilmektedir.

Etkene bağlı olarak transfüzyondan günler, aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir. Bakteriyel enfeksiyon ve buna bağlı

sepsis transfüzyon esnasında veya hemen sonrasında, yiral enfeksiyonlar aylar sonra görülebilir. Viral enfeksiyonlar içinde en sık gözlenen etkenler hepatit B, hepatit C, HIV olup donör kanları bu etkenlere yönelik taranmaktadır. Bakteriyel etken olarak gecikmiş enfeksiyon yapabilecek sifilise yönelik de tarama yapılmaktadır.

Fatal Seyirli Transfüzyon Reaksiyonları

Transfüzyon reaksiyonları/komplikasyonlarının çoğu fatal seyirli olup bunlar; AHTR, anafaksi, TRALI, TACO, TaGvHD, sepsis şeklinde sayılabilir.

Transfüzyon Reaksiyonlarında Laboratuvar Bulguları

AHTR:

Serum ve idrarda koyulaşma gözlenebilir ve bu bulguların laboratuvara yansması şöyledir:

- Serum ve idrarda serbest bilirübin artışı,
- Haptoglobulin, LDH, ind. bilirübinde yükselme,
- APTT, PT, D-dimer, trombosit sayımında değişikliklerdir.

GHTR:

- Direkt antiglobulin testi pozitifleşmesi,
- Serumda bilirübin artışı,
- Anemi.

KAYNAKLAR

1. Harmening DM, Manning BL. ABO kan grubu sistemi. Harmening D.M.(ed). Modern Blood Banking & Transfusion Practices. Seventh Edition. Türkçe Basım, Yılmaz S, Gökçebay DG, Örüç NE(çeviri eds).Modern Kan Bankacılığı & Transfüzyon Uygulamaları. Birinci baskı, Hipokrat Yayınevi, 2021. S:119-138.
2. Suwe G, Wiler M. Rh Kan grubu sistemi. Harmening D.M.(ed).Modern Blood Banking & Transfusion Practices. Seventh Edition. Türkçe Basım, Yılmaz S, Gökçebay DG, Örüç NE(çeviri eds).Modern Kan Bankacılığı & Transfüzyon Uygulamaları. Birinci baskı, Hipokrat Yayınevi, 2021. S:149-172.
3. Pool MD. Kan transfüzyonunun istenmeyen etkileri. Harmening D.M.(ed). Modern Blood Banking & Transfusion Practices. Seventh Edition. Türkçe Basım, Yılmaz S, Gökçebay DG, Örüç NE(çeviri eds).Modern Kan Bankacılığı & Transfüzyon Uygulamaları. Birinci baskı, Hipokrat Yayınevi, 2021. S:373-396.
4. Uluhan R. Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Tarihi. VI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi. İstanbul: Mavi Kare; 2013. p.37-44.
5. Kumaş LT. Kan gruplarına giriş. Heper Y, çev ed. Daniels G, Bromilow I. Essential Guide to Blood Groups. Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul; 2012. p.1.

KİST HİDATİK (EKİNOKOK HASTALIĞI)

Doç. Dr. R. Aytaç Çetinkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hastalık zoonotik bir enfestasyondur. İnsanlarda ekinokok hastalığından başlıca dört tür sorumludur. Başta karaciğer ve alveolar ekinokokkozda sorumlu olan türler *E. granulosus* ve *E. multilocularis*'dir. İnsanlarda en yaygın hastalık etkeni olup tüm sistemleri tutan tür *E. granulosus*'dür. Diğer iki tür, *E. vogeli* ve *E. oligarthrus* polikistik ekinokokoza neden olur ve daha az sıklıkla insan enfeksiyonu ile ilişkilidir.

Kist hidatik terimi aslında *E. granulosus*'in yaşam döngüsündeki metasesod yani larva evresini tanımlar ve içi sıvı dolu kist olarak kısaca Türkçeye çevrelebilir.

YAŞAM DÖNGÜSÜ

Ekinokokların yaşam döngüsü, kesin bir konakçı (genellikle köpekler veya ilgili türler) ve bir ara konakçı (koyun, keçi, deve, at, sığır ve domuz gibi) içerir (Şekil 1). İnsanlar tesadüfi konakçılardır. Bulaştırma döngüsünde bir rol oynamazlar. *E. granulosus* tenyaları genellikle köpeklerde veya diğer köpekgillerde bulunur.

Ülkemizde hayvancılığın daha sık yapıldığı veya çiftçilik ile uğraşan kişilerde hastalık daha sık görülmektedir. Bulaşma yolu denilince akla öncelikle fekal-oral yol gelir. Çiftçilerde ve hayvancılıkla uğraşanlarda nadiren ahır vb. havalanmanın az olduğu ortamlarda solunum yoluyla bulaşım hastalık gelişebilir.

İnsan gibi ara konakta barsağında, öncelikle parazit larvalarını döker. Dökülen larvalar bağırsak mukozasına tutunur. Mukozaya yapışan larvalar, buradan mezenterik venlere geçerler ve oradan da portal ven dolaşımına katılır. Portal venler aracılığı ile karaciğere yolculuk başlar. Larvaların karaciğerde ilk karşılaştığı yer sinüzoidlerinde yer alan kapiller sinüslerdir. 0,3 mm'den küçük çaplı olan embriyolar karaciğer sinüzoidlerinden geçerler ve vena cava superior yoluyla sağ kalp ve oradan da pulmoner sisteme yani akciğerlere ulaşabilir. Larvaların vücutta karaciğerden sonra ikinci tuttuğu kapiller ağ akciğerlerdir. Bu dolaşım sisteminden dolayı kist hidatik hastalığının en sık görüldüğü yer karaciğer, ikinci sıklıkta görüldüğü organ ise akciğerdir. Çeşitli çalışmalarda karaciğer tutulum sıklığı %54, akciğerde tutulum sıklığı ise %35 olarak saptanmıştır. Kist hidatik bu iki orhan haricinde yine başta santral sinir sistemi olmak üzere tüm organlarda kistik tutulum yapabilir.

Kist Duvarı Üç Tabakadan Oluşur:

- 1) Perikistik (ektokist) membran:** Konak canlıının bağışıklık hücrelerinin kiste karşı oluşturduğu bir enflamatuvara yanıt neticesinde ortaya çıkar.
- 2) Laminer membran:** Perikis (ektokist) membran ile germinatif membran arasında kalan alana denilir.
- 3) Germinatif membran:** Canlı ve doğurgan bir membrandır. Genellikle kız veziküllerden oluşmakla birlikte protoskoleks (hidatik kum) yine bu membranda yer alır. Protoskoleksve kız vezikül bulunan kistler, fertil kistlerdir (Şekil 2).

KLİNİK

Kistin küçük olduğu dönemlerde yıllarca asemptomatik belirtisiz seyreder. Yıllar içinde kist büyüdükçe, tutulan organ ve tutulum bölgesindeki bası derecesine göre çok farklı klinik tablolara yol açabilir.

Karaciğer yerleşiminde karın sağ üst kadranda ağrı, yine omuz ağrısı, sırt ağrısı, bulantı, kusma ve bazen kaşıntı, sarılık gibi belirtiler görülebilir.

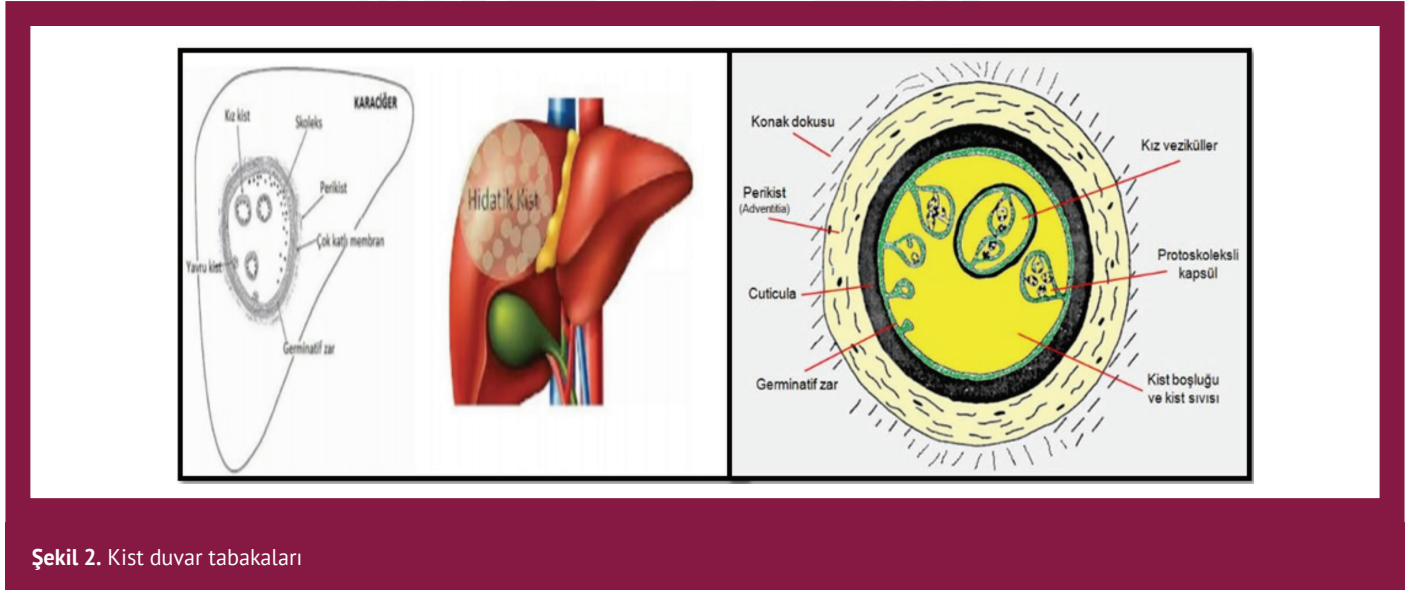
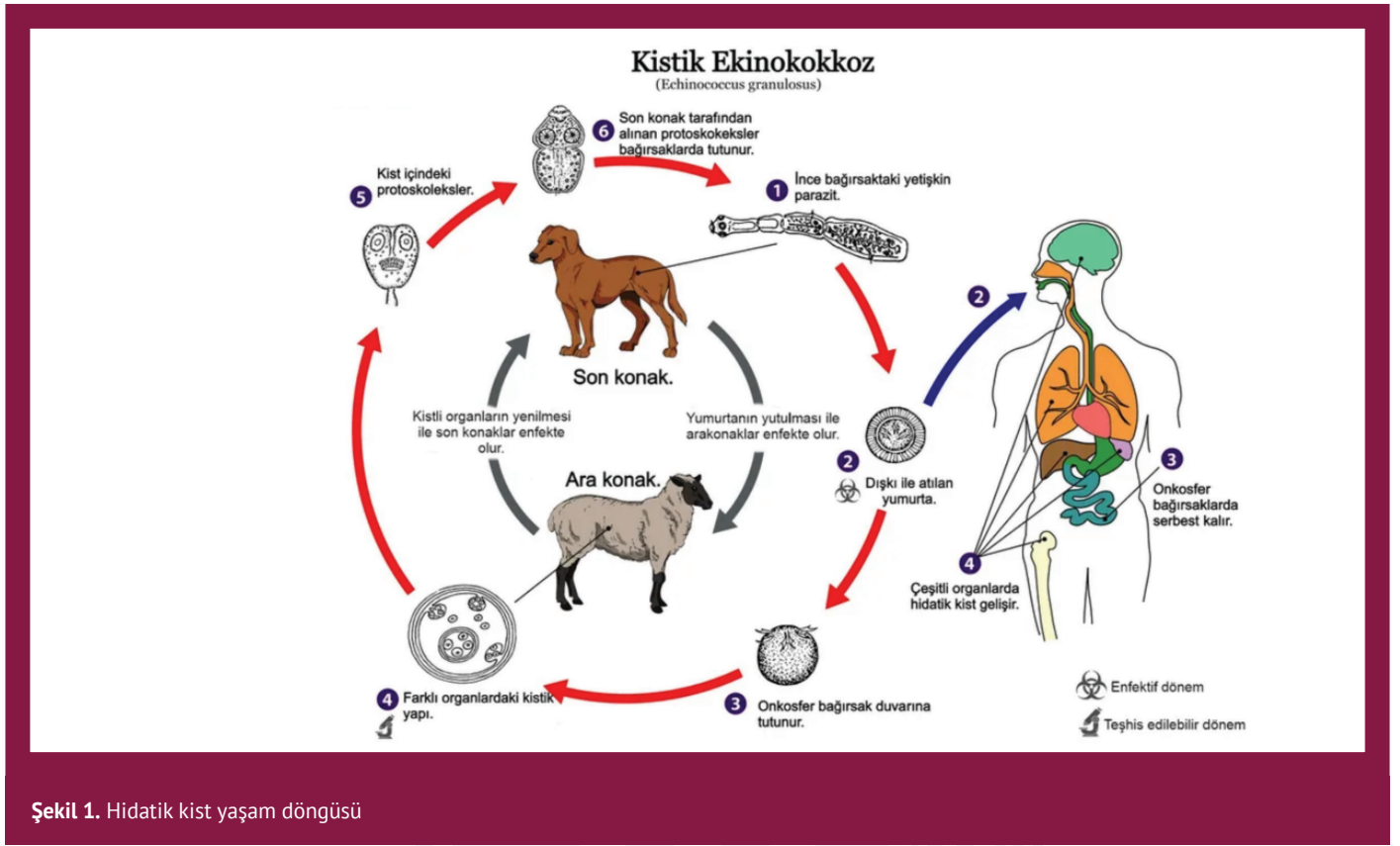
Akciğer tutulumunda yine omuz-sırt ağrısı, öksürük, hemoptizi en önemli şikayetleri oluşturur.

Nadiren dalak, karın zarı (periton), böbrek, kemik, göz yuvası, beyin, kalp ve yumurtalıklarda da tutulum olabilir. Bu organ ve sistem tutulumlarına bağlı olarak farklı klinik tablolar da ortaya çıkabilir. Örneğin; beyin tutulumunda, baş ağrısı, kusma, şuur kayıpları görülebilir. Kalp tutulumunda kalp ritm bozuklukları, enfarktüs bulguları olabilir. Kemik tutulumlarında kemik eklem ağrısı olabilir. Kist spontan ya da cerrahi işlem esnasında perfore olacak olur ise tip 1 alerjik reaksiyon ortaya çıkabilir.

TANI

Laboratuvar

Rutin testler genellikle non-spesifiktir. Transaminazlar ve GGT yüksek olabilir. Hiperbilirubinemi, bilier sisteme kist rüptürü olan hastalarda geçici GGT, ALP ve amilaz yüksekliği olabilir. Olguların %30'unda hipergamaglobulinemi, %20-25'inde eozinofili vardır. Kistlerin safra yollarına açılması hiperamilazemi ve eozinofili (%60'ın üzeri) ile birlikte kolestatik enzimlerin hızla ve geçici olarak yükselmesine neden olabilir. Ancak çoğu olguda eozinofili ya yoktur ya da düşük seviyededir.



Radyoloji

Tanıda en spesifik görüntüleme yöntemleri ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerdir. Tanıda görüntüleme yöntemleri ile kistik lezyonun gösterilmesi ve serolojik yöntemlerle doğrulanmasına dayanır.

Seroloji

Hidatik kist hastalığında immün yanıtlar zayıf olması nedeniyle rutin serolojik (mikrobiyolojik) testler genellikle yetersizdir ve tedavi takibinde kullanılabilir. Hidatik kist hastalığının serolojik tanısı için ilk kullanılan immünolojik yöntem, kompleman fiksasyon testi iken günümüzde indirekt hemagglütinasyondan,

Tablo 1. Hidatik kistin Gharbi sınıflaması

Evre	Tanımlama	Evre	Boyut	Önerilen Tedavi	Alternatif Tedavi
CE1	Uniloküler aneikoik kistik lezyon	Aktif	< 5 cm	Yalnız albendazol	PAIR
			> 5 cm	Albendazol + PAIR	PAIR
CE2	Multiseptalı, "rozet benzeri" - "bal peteği" kistler	Aktif	Herhangi	Albendazol + herhangi modifiye kateterizasyon veya cerrahi	Modifiye kateterizasyon
CE3a	Ayrılmış membranlı kistler "nilüfer çiçeği"	Transizyonel	< 5 cm	Yalnız albendazol	PAIR
			> 5 cm	Albendazol + PAIR	PAIR
CE3b	Solid matrikste kız kistlerin olduğu kistler	Transizyonel	Herhangi	Albendazol + herhangi modifiye kateterizasyon veya cerrahi	Modifiye kateterizasyon
CE4	Heterojen hipoeikoik/hiperekoik kistler, kız kistler yok	İnaktif	Herhangi	İzlem	-
CE5	Kalsifiye duvarlı solid	İnaktif	Herhangi	İzlem	-
CE: Cystic echinococcosis, PAIR: P: Puncture, A: Aspiration, I: Injection, R: Reaspiration.					

radyoimmünoassay ve immüno blot gibi teknikler daha sık kullanılmaktadır.

TEDAVİ

Hidatik kistte tedavisinde en sık oral albendazol kullanılmaktadır. Alternatif olarak mebendazol verilebilir. Fakat gerek albendazol gerekse mebendazol tek başına yeterli değildir. İlaç tedavisi günümüzde, girişimsel radyolojik işlem yapılmadan birkaç gün önce ve girişim sonrasında kistik sağlam dokulara yayılmasını önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde en çok uygulanan tedavi yöntemi "perkütan direnaj tedavisi" ve klasik cerrahi operasyondur. Hangi hastada hangi yöntemin seçileceğine, kistin ultrason, manyetik rezonans görüntüleme veya tomografi görünümüne göre karar verilir. USG görüntülemelerine göre kistik büyüklüğü ve canlılığına 5 tip evrelemeye gidilir (Gharbi sınıflaması). Bu sınıflamaya göre; perkütan tedavi evre 1 ve 2'de, cerrahi tedavi evre 4'te daha uygundur. Evre 3'te olguya göre PAIR yada cerrahi tedavi denenebilir. Evre 5 iyileşmiş ya da ölü hidatik kist anlamına gelir. Herhangi bir ilaç tedavisi ya da ameliyat-girişime gerek yoktur. 2003 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeni bir ultrasonografik sınıflamaya gidilmiş olup, bu sınıflamaya göre Gharbi sınıflamasındaki evre 1 ve 2'yi aktif, evre 3'ü transizyonel ve evre 4-5'i inaktif kist olarak gruplandırmaktadır.

PAIR "percutaneous puncture, aspiration, injection of protoscolicidal substances ve re-aspiration" kelimelerinin baş harflerinden oluşmaktadır. PAIR tedavisinde genel olarak %15'lik hipertonic salin ve/veya absölü alkol kullanılır.

İlaç Seçimi

Albendazol: Hidatik kist tedavisinde günde iki dozda, yemekten sonra olmak üzere 10-15 mg/kg/gün olarak kullanılır. Yan etki ve transaminaz yükselmesi endişesiyle geçmişte dört haftalık albendazol tedavisi sonrası iki hafta ilaçsız dönem önerilmekteydi. Günümüzde ise aralıksız albendazol tedavisinin yan etkiyi artırmadığı ve hidatik kistte daha etkin olduğunu gösterilmiştir. Optimal tedavi süresi üç-altı ay olarak önerilmekle beraber, yan etkileri olmadığı sürece tedavi süresi uzatılabilir

Mebendazol: Yemeklerden sonra, günde üç kez, 40-50 mg/kg/gün olup, maksimum dozu 6 g/gündür.

KAYNAKLAR

1. Wen H, Vuitton L, Tuxun T, et al. Echinococcosis: Advances in the 21st Century. Clin Microbiol Rev 2019;32.
2. Frider B, Larrieu E, Odriozola M. Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. J Hepatol 1999;30:228.

3. Moro PL, Gilman RH, Verastegui M, et al. Human hydatidosis in the central Andes of Peru: evolution of the disease over 3 years. *Clin Infect Dis* 1999;29:807.
4. Dadoukis J, Gamvros O, Aletas H. Intrahepatic rupture of the hydatid cyst of the liver. *World J Surg* 1984;8:786.
5. Bektaş M, Dökmeci A, Cinar K, et al. Endoscopic management of biliary parasitic diseases. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1472.
6. Santivanez S, Garcia HH. Pulmonary cystic echinococcosis. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16:257.
7. Arinc S, Kosif A, Ertugrul M, et al. Evaluation of pulmonary hydatid cyst cases. *Int J Surg* 2009;7:192.
8. Arroud M, Affi MA, El Ghazi K, et al. Lung hydatid cysts in children: comparison study between giant and non-giant cysts. *Pediatr Surg Int* 2009;25:37.
9. Dopchiz MC, Elissondo MC, Andresiuk MV, et al. Pediatric hydatidosis in the south-east of the Buenos Aires province, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2009;41:105.
10. Turgut AT, Altinok T, Topçu S, Koşar U. Local complications of hydatid disease involving thoracic cavity: imaging findings. *Eur J Radiol* 2009;70:49.



KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ

Prof. Dr. Esragül Akıncı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Dahili Tıp Bilimleri, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA), viral kanamalı ateşler grubunda yer alan ciddi seyirli viral enfeksiyonlardan biridir. Mortalite oranı %5-30 arasındadır. Hastalığın etkeni, *Bunyaviridae* ailesinden, *Nairovirus* grubundan, KKKA virüsüdür.

KKKA ilk kez 12. yy'de Tacikistan'da tanımlanmıştır. İlk doküman rapolar ise 1944-1945 yıllarında Kırım'da Sovyet askerlerinde bildirilmiş; ateş ve kanamayla seyreden hastalığa Kırım Kanamalı Ateşi adı verilmiştir. Etkenin insandan ilk izolasyonu ise 1967 yılında bir Sovyet bilim adamı tarafından yapılmıştır. 1956 yılında Kongo Cumhuriyeti'nde görülen ve benzer klinik tabloya neden olan başka bir virüs izole edilmiş ve Kongo virüsü adı verilmiştir. 1969 yılında her iki virüsün antijenik yapılarının benzer olduğu saptanmış ve KKKA virüsü olarak yeniden adlandırılmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

KKKA, insanlarda görülen kene kaynaklı enfeksiyonlar arasında en geniş coğrafik dağılıma sahip olan hastalıktır. KKKA virüsü ise arbovirüsler arasında Deng virüsünden sonra dünyada yaygın görülen ikinci virüstür. Hastalık dünyada Afrika, Asya, Orta Doğu ve Doğu Avrupa'yı kapsayan geniş bir alanda, 30'dan fazla ülkede endemiktir.

KKKA ülkemizde de endemik olup, Kuzey Anadolu'da Kelkit Vadisi çevresindeki illerde görülmektedir. Ülkemizde ilk kez 2002 yılında Tokat ve çevresinde dikkati çekmiş, 2003 yılında kesin tanısı konulmuştur. Daha sonra birçok ilde görülmeye başlamıştır. Hastalık ülkemizde bulaştırıcı kene türünün yaşam alanlarıyla uyumlu bir şekilde görülmektedir. Olgular çoğunlukla İç Anadolu'nun kuzeyi, Orta Karadeniz ve Doğu Anadolu'nun kuzeyinde yoğunlaşmaktadır. Yoğun görüldüğü iller arasında Tokat, Sivas, Yozgat ve Çorum yer almaktadır. Ülkemizde hastalık her yıl kenelerin aktifleştiği dönem olan Nisan-Ekim ayları arasında görülmekte olup Haziran ve Temmuz aylarında pik yapmaktadır.

KKKA esas olarak *Hyalomma marginatum marginatum* cinsi kenelerle bulaşan bir hastalıktır. Kenenin tutunması ya da çıplak elle ezilmesi sonucu virüs deri ve mukozalardan vücuda girer. Ayrıca viremik hayvan ya da akut dönemdeki hastaların kan, doku ya da diğer vücut sıvıları ile temas, kontamine araç-gereçlerle

temas ya da damlacık yolu ile bulaşma da olabilir. Hava yolu ile bulaş ise gösterilememiştir. İnsan hastalığın geliştiği tek konaktır. KKKA virüsü hayvanları da enfekte etmesine rağmen hastalık yapmamaktadır. Endemik bölgelerde oturanlar ya da bu bölgelere seyahat edenler, tarım ve hayvancılık ile uğraşanlar, veterinerler, kasaplar ve sağlık çalışanları risk grubundadır. Sağlık çalışanları için kan ile perkütan temas en önemli bulaş yolu olup, genellikle kontamine iğne ya da kesici-delici aletlerle yaralanma sonucu bulaşma olmaktadır. Bunun yanında hastanın kan ve vücut sıvıları ile bütünlüğü bozulmuş deri ve mukoz (konjunktiva gibi) teması ya da virüs ile kontamine araç-gereçlerle direkt temas ile de bulaş olabilmektedir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

KKKA virüsü tek sarmallı, 3 segmenli bir RNA virüsüdür. Dış ortama nispeten dayanıksızdır. Konak dışında uzun süre yaşayamaz. Ultraviyole ile hızla ölür, 56 °C'de 30 dakikada inaktive olur. Sodyum hipoklorit (%1) ve glutraldehide (%2) duyarlıdır. Düşük pH'de hızla aktivitesini kaybeder.

Endotel virüsün hedeflediği esas bölgedir. Entotel hasarı sonucu damar geçirgenliğinin artışı ve kanama karakteristik özelliklerinden biridir. Virüs, endotel içinde çoğalarak direkt yoldan ya da salgılatığı sitokinler ve adezyon molekülleri aracılığı ile indirekt yoldan endotel hasarına neden olmaktadır. Aktive olan endotel hücreleri enflamatuvar cevabı ve intrinsik koagülasyon kaskadını aktive ederek bir taraftan koagülasyon bozukluğuna ve dissemine inravasküler koagülasyona (DİK); diğer taraftan damar geçirgenliğinde artış, multiorgan yetmezliği ve şoka yol açmaktadır. Hastalar genellikle DİK, multiorgan yetmezliği ve şok sonucu kaybedilirler. Virüsün hedeflediği diğer bir bölge de retiküloendotelial sistemdir. Virüs vücuda girdikten sonra bölgesel lenf bezlerinde çoğalarak lenfosit ve monositler yoluyla başta karaciğer, dalak, lenf bezleri olmak üzere diğer organlara (akciğer, kalp, beyin vb.) yayılır. Diğer taraftan virüs, doğal ve kazanılmış immün cevabı çeşitli mekanizmalar ile zayıflatarak (makarofajların kısmi aktivasyonu, interferon cevabının geciktirilmesi, antikor oluşumunun engellenmesi gibi) enfeksiyonun ilerlemesine neden olmaktadır. Hastalığın seyrinde konağın gösterdiği immün cevap önemli bir yer tutmaktadır. Mortal seyreden kanamalı ateş olgularında genellikle antikor cevabının oluşmadığı görülmektedir.

KLİNİK

Hastalığın klinik spektrumu asemptomatik enfeksiyondan, şiddetli enfeksiyon ve ölüme kadar giden geniş bir yelpazeye sahiptir. İnkübasyon dönemi, prehemorajik, hemorajik ve konvelesan dönem olmak üzere 4 fazı vardır. İnkübasyon süresi kene tutunmasından itibaren 1-5 gün (9 güne kadar uzayabilir); enfekte doku ya da kan ile temastan sonra ise 5-6 gün (13 güne uzayabilir) sürer. Hastalık ani ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi non-spesifik semptomlarla başlar. Ciddi olgularda başlangıçtan 3-5 gün sonra kanamalar gelişir. Diş eti kanaması, burun kanaması, hematemez, melena, vajinal kanama, kas içi kanama, hematüri ve hemoptizi en sık tespit edilen kanamalardır. Ekimoz, peteşi, purpura tarzında deri kanamaları da görülebilir. Yaklaşık %40 hastada karaciğer ve dalak büyüklüğü mevcuttur. Daha ağır olgularda beyin kanaması, diffüz alveolar kanama, ARDS, multiorgan yetmezliği, DİK ve şok gelişir. Ölüm sıklıkla massif kanama, şok ve multi-organ yetmezliği sonucu gerçekleşir. Ölüm genellikle 2. haftada görülmektedir. Mortalite oranı dünyada %5-30 arasında iken ülkemizde %4-5 civarındadır.

İyileşen hastalarda konvelesan dönem 10-20. günlerde başlar ve genellikle 10 gün sürer. Ancak bazı hastalarda süre uzayabilir, 4 hafta ve üzerine çıkabilir. Bu dönemde güçsüzlük, letarji, saç dökülmesi, iştihamsızlık ve hafıza kaybı gibi geçici birtakım semptomlar görülebilir. Hastalar genellikle sekelsiz iyileşir. İyileşen hastalarda relaps ve kronikleşme görülmez. Hastalığı geçirenlerde immünoglobulin (Ig)G tipi nötralizan antikorlar oluşur ve ömür boyu bağışıklık kazanırlar.

LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar tetkiklerinde trombositopeni hemen tüm hastalarda görülen bir bulgudur. Diğer sık görülen laboratuvar bulguları lökopeni, hemostaz testlerinde [protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), uluslararası düzeltme oranı (INR)] uzama, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), LDH ve CPK enzim yüksekliğidir.

TANI

KKKA tanısında çoğunlukla kullanılan yöntemler serolojik ve moleküler yöntemlerdir. İlk haftada (5-7. gün) IgM, ikinci haftada (7-10. gün) IgG tipi antikorlar pozitifleşir. Klinik bulguları olan hastada serumda ELISA ile IgM pozitifliğinin gösterilmesi KKKA tanısını koydurur. IgM pozitifliği genellikle 2-3 ay (maksimum 6 ay) devam eder. IgG pozitifliğinin ise en az 5 yıl, hatta ömür boyu sürdüğü tahmin edilmektedir. Moleküler tanı yöntemi olan gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ise erken tanıda önemlidir. Son derece özgül, duyarlı ve hızlı bir testtir.

Kanda vireminin olduğu ilk 12 günde PCR yöntemiyle serumda virüsü tespit etmek ve tanı koymak mümkündür.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda enfeksiyon hastalıkları yanında bazı hematolojik hastalıklar da (trombotik trombositopenik purpura, hematolojik malignite gibi) göz önünde bulundurulmalıdır. Ateş, döküntü, kanama, karaciğer enzim yüksekliği, lökopeni, trombositopeni gibi bulguları olan enfeksiyon hastalıklarından sıtma, tifo, bruselloz, leptospiroz, riketsiyoz, akut viral hepatit, sepsis, tatarcık humması ve diğer kanamalı ateşler (Hantavirüs gibi) ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken belli başlı enfeksiyonlardır. KKKA başlangıç semptomları non-spesifik olduğundan ilk etapta akla gelme ihtimali düşük olabilir. Bu nedenle hastalık ile uyumlu klinik semptomları olan hastadan iyi bir epidemiyolojik öykü alınmalıdır. Hastalığın görüldüğü mevsimsel sezonda son 2 hafta içinde endemik bölgelere seyahat etmiş olan ya da endemik bölgede yaşayan kişilerde veya kene, enfekte hayvan ya da hasta kişinin kanıyla temas olanlarda KKKA akla gelmeli ve uygun tanısal tetkikler yapılmalıdır.

TEDAVİ VE PROGNOZ

KKKA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış spesifik bir antiviral tedavi yoktur. Ribavirin KKKA tedavisinde denenen tek antiviral ajanır. *In vitro* çalışmalarda virüs üzerinde etkili olduğu gösterilmesine rağmen klinik çalışmalarda farklı sonuçlar alınmıştır. Bazı araştırmalarda erken dönemde başlanması halinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda ise mortaliteyi azaltmadığı bildirilmiştir.

KKKA enfeksiyonunun esas tedavisi semptomatik destek tedavisidir. İyi bir destek tedavisi ile mortaliteyi azaltmak mümkündür. Hastanın ihtiyacına göre parenteral sıvı-elektrolit replasmanı yapılmalıdır. Ciddi kanamalarda kan ürünleri (tam kan, eritrosit, trombosit, taze donmuş plazma) verilmelidir. Renal yetmezliği olan hastalarda hemodiyaliz, solunum yetmezliği olanlarda mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilir. Multi-organ yetmezliği gelişen ağır hastaların yoğun bakım ünitesinde takibi gerekebilir.

Hastalığın ciddiyetini gösteren birçok faktör tanımlanmış olmakla birlikte, başta yüksek viral yük olmak üzere, düşük trombosit sayısı, yüksek aPPT, somnolans ve gastrointestinal kanama varlığı en önemli ciddiyet kriterleri arasında yer almaktadır. Bunun yanında yüksek ALT, AST, LDH ve CPK düzeyi; lökositöz ya da lökopeni; yüksek sitokin düzeyi ile ciddiyet arasında ilişki olabileceğini bildiren yayınlar da vardır.

Korunma ve Kontrol

Aşı: Hastalığın dünyaca kabul görmüş bir aşısı yoktur. Bulgaristan'da inaktif bir aşı kullanılmakla birlikte, aşının

etkinliği ve güvenliği tartışmalıdır. Bu aşı sadece Bulgaristan'da kullanılmaktadır.

Temas sonrası profilaksi: Riskli yaralanmalarda ribavirin profilaksisi tartışmalı olmakla birlikte, özellikle kontamine iğne batması gibi riskin yüksek olduğu perkütan yaralanmalarda ribavirin profilaksisi verilebileceği bildirilmektedir. Enfekte iğne batması durumunda, %70'lik alkol 20-30 saniye bölgeye uygulanır ve sabunlu su ile yıkanır. Göze enfekte materyal sıçramışsa göz temiz su ile iyice yıkanır. Enfekte kan veya dokularla temas etmiş kişi ateş ve diğer belirtiler yönünden 14 gün boyunca takip edilir.

Kene tutunması sonrası: Kene vakit kaybetmeden derhal çıkarılmalıdır. Kene ne kadar erken çıkarılırsa hastalığın bulaşma riskinin de o kadar azalacağı unutulmamalıdır. Keneye çıplak el ile dokunulmamalı, uygun bir malzeme ile (eldiven, naylon, poşet gibi) vücuda en yakın yerden tutularak çıkarılmalıdır. Bu kişiler kendilerini 10 gün süreyle halsizlik, iştahsızlık, ateş, kas ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma veya ishal gibi belirtiler yönünden izlemeli; bu belirtilerden bir veya bir kaçının ortaya çıkması halinde derhal en yakın sağlık kuruluşuna müracaat etmelidir. Kişi keneyi kendisi çıkaramadığı durumlarda vakit kaybetmeden en yakın sağlık kuruluşuna başvurmalıdır.

Hastanelerde alınması gereken önlemler: Nozokomiyal olguların çoğu kontamine aletler ya da enfekte hastaların kan ve vücut sıvıları ile direkt temas sonucu ortaya çıkmaktadır. KKKA hastalarına bakım veren sağlık personeli arasında nozokomiyal bulaş sonucu ölümlerle sonuçlanan çok sayıda olgu bildirilmiştir. Bu nedenle hastanelerde temas ve damlacık izolasyon önlemleri alınması gerekmektedir. KKKA tanısı konulan ya da şüphesi olan hastalar ayrı odalarda izole edilerek mutlak bariyer önlemleri (eldiven, önlük, maske, gözlük/yüz koruyucu, kep, lastik bot) uygulanmalıdır. Hastalara ait kan ve vücut sıvıları ile temas

etmeden önce evrensel önlemlere (eldiven, el hijyeni, sıçrama riski varsa gözlük, önlük) uyulmalıdır. Enjektör ucu ve diğer delici-kesici aletler delinmeyen kaplarda biriktirilmeli, iğneler kılıfına geçirilmemelidir. Hasta odasına ziyaret kısıtlanmalı, tüm sağlık personeli ve hasta yakınları bilgilendirilmelidir. Kontamine olmuş araç-gereçler ve yüzeyler 1/10'luk sodyum hipoklorit ile uygun şekilde dezenfekte edilmelidir. Viral kanamalı ateşler damlacık yolu ile de bulaşabileceğinden damlacık izolasyon önlemleri (cerrahi maske) alınmalıdır. KKKA'da hava yolu ile bulaş ispatlanmamış olmasına rağmen, hastaya aerosol oluşturacak bir işlem yapılacaksa (entübasyon, bronkoskopi gibi) FFP3/N95 maskelerin kullanılması önerilmektedir. Koruyucu önlemler tüm sağlık personeli, laboratuvar personeli, yardımcı personel ve refakatçilere uygulanmalıdır. Laboratuvara gönderilecek enfekte materyallerin eğitimli personel tarafından güvenli bir şekilde ulaştırılması sağlanmalıdır. Laboratuvar personeli önceden bilgilendirilmeli ve laboratuvarlarda biyogüvenlik önlemleri alınmalıdır. Enfekte atıklar güvenli bir şekilde uzaklaştırılmalı, ortam temizliğine dikkat edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bente DA. California Encephalitis, Hantavirus Pulmonary Syndrome, and Bunyavirus Hemorrhagic Fevers. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. Philadelphia: Elsevier 2020;2025-2030.
2. Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update. Med Mal Infect 2019;49:574-585.
3. Shayan S, Bokaeian M, Shahrivar MR, Chinikar S. Crimean-Congo hemorrhagic fever. Lab Med. 2015;46:180-189.
4. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. Antiviral Res 2013;100:159-189.
5. <https://hsgm.saglik.gov.tr/zoootikvektorel-kkka> (erişim tarihi 17.04.2021)

KUDUZ

Doç. Dr. Ercan Yenilmez, Uzm. Dr. Semiha Çelik Ekinci

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Kuduz, insanlar ve çoğu memeli hayvanda görülebilen, hemen her olguda, fatal seyreden ensefalit tablosuna yol açan viral bir hastalıktır. Vahşi etobur hayvanların primer hastalığı olup, genellikle kuduzla yakalanmış bir hayvanın ısırması sonucu salya ile insana bulaşır. Koşullara göre değişen inkübasyon süresinden sonra, önlem alınmadığı takdirde kesinlikle ölümlü sonuçlanabilen bir hastalıktır. Dünya genelinde her yıl ortalama 4 milyon insan, kuduzun önlenmesi için temas sonrası (post-exposure) tedavi almaktadır. Rabies, latince delilik anlamına gelen "rabere" kelimesinden köken alır. Virüsün ait olduğu Lyssavirus genusu da ismini Yunan terminolojisinde yine delilik anlamına gelen "lyssa" kelimesinden almaktadır. 1885 yılında Pasteur tarafından geliştirilen aşı insanda kullanılmıştır. 1903 yılında Adelchi Negri, kendi adını verdiği sitoplazmik inklüzyon cisimciklerini tanımlayana kadar, kuduz hastalığı sadece klinik olarak tanımlanmaktaydı. 1958 yılında floresan antikor testi geliştirildiğinde, Negri cisimcikleri, tek patolojik belirteç olmaktan çıkmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

İnsan kuduzu; kuduz, Antarktika ve birkaç ada ülkesi hariç tüm dünya genelinde görülmektedir. 1999'da 99 ülke kuduz olgusu bildiriminde bulunmuştur. Kırk iki ülke ise kuduz olgusu olmadığını bildirmiştir. Tüm dünyada, insan kuduzu olgularının %54'ünde köpekler, %42'sinde vahşi hayvanlar, %4'ünde yarasalar rol oynamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde köpek kuduzu olgularının sık görülmesi sebebiyle, insan kuduzu olguları da sıklıkla köpek ısırığı sonucu olmaktadır. Köpeklere rutin kuduz aşısının yapıldığı bölgelerde ise, vahşi hayvan ısırıklarına bağlı gelişen insan kuduzu olguları daha sık karşımıza çıkar. Dünya Sağlık Örgütü, her yıl yaklaşık 55,000 insanın kuduz nedeniyle hayatını kaybettiğini bildirmiştir. Bu rakamın tüm dünya genelinde gerçekçi bir yaklaşımla 100,000 kişi olduğu düşünülmektedir. Her yıl yaklaşık 4 milyon insan post-exposure tedavi almaktadır. Ülkemizde, Sağlık Bakanlığının verilerine göre, 2005 yılı Ocak-Haziran döneminde 72,931 kişi temasa maruz kalmış, 35,428 kişiye 3 doz aşı, 13,786 kişiye 5 doz aşı, 292 kişiye immünooglobulin ve aşı beraber uygulanmıştır. Bu

maruziyetten %75 köpekler, %21 kediler ve %0,7'sinden vahşi hayvanlar sorumludur. Yine 2004 yılı verilerine göre, 128,951 şüpheli temas sonrası, biri Ağrı'da ve biri İzmir'de olmak üzere 2 ölüm meydana gelmiştir. 128,951 olgunun, ölen 2 olgu da dahil 95,285'i ısırılmaya bağlı gerçekleşmiştir. Hayvan kuduzu iki grupta incelenir. Vahşi hayvan kuduzu, ormanlar, dağlar gibi insanlardan uzak bölgelerde kurt, tilki, çakal ve yarasa gibi yabani hayvanlarda görülür ve "doğal kuduz" olarak bilinir. İkinci grup olan evcil hayvan kuduzu ise köy, şehir gibi yerleşim yerlerinde görülür; köpek ve kedi gibi evcil hayvanlarla yayılır. Diğer Avrupa ülkelerinde kuduz olgularının ancak %28'i evcil hayvanlarda meydana geldiği halde, Türkiye'de kuduz olgularının tamamına yakın kısmı evcil hayvan kuduzu tipindedir ve bulaşma kaynağı %90 sokak köpekleridir.

ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

Rhabdoviridae familyasında yer alan virüsler nonsegmente, tek zincirli ve negatif iplikçikli RNA içeren, şekli çomağa benzeyen virüslerdir. Kuduz virüsü, üyesi olduğu Rhabdoviridae familyasının genel özelliklerini taşır (1). Ortalama 180 nm uzunluğunda ve 75 nm çapında bir ucu yuvarlak, diğer ucu düz olan viryon, mermi şeklindedir. Virüs, her biri 4,2 ile 4,6 nm uzunluğunda 30 ile 35 adet halkasal yapıdan oluşan helical bir nükleokapsid içerir. Nükleokapsid, 7,5-10 nm kalınlığında lipoprotein yapıda bir zarf ile çevrilmiştir ve zarfın üzerinde 10 nm uzunluğunda glikoprotein çıkıntılar (G protein, gpG) bulunur. Bu çıkıntılar, virüsün kör ucu hariç tüm yüzeyini örtmektedir. Viral zarf, içerisine G ve M proteini yerleştirilmiş konak hücre membranından oluşmaktadır. Zarf, az miktarda konak hücre proteinlerini de içerir. Zarfta bulunan glikoprotein çıkıntılar (gpG), virüsün konak hücrelere bağlanmasını sağlar ve virüse karşı nötralizan antikorların oluşumuna neden olur. GpG'de moleküler değişiklikler yapılarak antijenite artırılabilir. Safılaştırılmış virus veya rekombinant-DNA tekniği ile yapılan aşılarda, sadece gpG içerir. Kuduz virüsü, oldukça dayanıklıdır. Oda ısısında 1-1,5 ay, 37 °C'de 4-5 gün, 4 °C'de uzun süre canlı kalır. Soğuğa oldukça dayanıklıdır. %40 formalin, %70 etanol, %20 sabunlu veya dezenfektanlar ile kolayca inaktive olurlar. Ayrıca kuruluğa, güneş ışınlarına ve ısıya karşı duyarlıdır. pH, 3'ün altında veya 11'in üzerinde olduğunda virüs inaktive olur. Enfekte eden suş,

konağın genetik yapısı, ısırılan bölgedeki iskelet kasında asetil kolin reseptörü konsantrasyonu, virüs miktarı, ısırılan yerin merkezi sinir sistemine (MSS) uzaklığı kuduzda enfeksiyon aolan duyarlılığı belirleyen başlıca faktörlerdir. Baş, ense ve ellerden ısırılma kuduz açısından en büyük riski taşır, bu olgularda inkübasyon periyodu daha kısadır. Derideki yaralanmayı takiben ya da mukozal bir yüzeyden vücuda girebileceği gibi, solunum yolu ile de enfeksiyon oluşturabilir.

Virüs, ısırık bölgesinde, gpG ile kas hücrelerinin sitoplazmik membranındaki asetil kolin reseptörlerine yapışır. Reseptöre bağlandıktan sonra reseptör bağımlı endositoz ile hücre içine girer. Hücre içine girdikten sonra, oluşan vezikül lizozomla birleşir ve nükleokapsid sitozolda serbestleşir. Kas hücreleri içerisinde replike olur ve bu bölgeyi innerve eden sinirlere geçerek, sinir hücrelerinin aksonları boyunca günde 8-20 mm ilerleyerek MSS'ye doğru yol alır. Replikasyon gliyal hücreler hariç periferik sinirlerde devam eder. Virüs, inkübasyon bölgesinden, 60-72 saat içerisinde duyuşal sinirler vasıtasıyla dorsal kök gangliyonlarına geçer. Virüs bir kez sinir sistemine geçerse, güncel terapotik tekniklerle virüsün sinir hücrelerindeki replikasyonu engellenemez ve virüs hızla santrale doğru ilerlemeye devam eder. Kuduz virüsü, aksonal transport yoluyla yukarı doğru çıkarken Herpes simpleks virüs ve tetanoz toksini ise mikrotübüler transport sistemlerini kullanır. Spinal korda ulaştıktan sonra mevcut sinaptik bağlantılarla MSS boyunca yayılır. Hemen hemen tüm nöronlar enfekte olur. MSS'yi enfekte ettikten sonra, virüs bu kez geldiği yolun aksine periferik sinirler boyunca vücuda yayılır. Duyusal sinir uçlarından ağız mukozasına dökülme ve tükürük bezlerindeki replikasyonun yansıması olarak, salyada yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Isıran hayvan, ısırıldıktan sonra 10 gün yaşamışsa, daha sonra kuduzdan ölse dahi, ısırma anında henüz salyada virüs saçılımı başlamadığı için bulaşma riski yoktur. Hayvanlarda semptomların başlamasından önceki dönemde tükürüğün virülan hale geçmesi değişken olmakla birlikte 3-8 gün (%80'inde 3 gün) arasında değişmektedir.

PATOLOJİ

Kızgın kuduzda, beyinde sıklıkla, vasküler konjesyon dışında gros patoloji görülmez. Tipik mikroskopik patoloji ise Negri cisimciklerinin eşlik ettiği ensefalit tablosudur. Oval veya yuvarlak, 1-7 µm çapında, viral nükleokapsid içeren, sıklıkla eosinofilik sitoplazmik inklüzyon cisimcikleridir. Işık mikroskopuyla görülebilirler. Bu cisimcikler kuluçka döneminin son günlerinde belirmeye başlarlar. Kuduz olgularının %20'sinde Negri cisimciği görülmez (2). Bu nedenle, pozitifliği kuduz tanısı koydurduğu halde, negatif oluşu kuduzu ekarte ettirmez.

KLİNİK

İnsan kuduzunda beş dönem tanımlanmıştır:

1- İnkübasyon Dönemi: Ortalama 20-90 gündür. Bu dönem 4 gün kadar kısa olabileceği gibi, birkaç yıl kadar uzun olabilir. İnkübasyon süresindeki bu farklılık yaranın ciddiyetine, inoküle olan virüs miktarına ve yaranın MSS'ye yakınlığına göre değişebilmektedir. Çocuklarda erişkinlere göre daha kısadır. Bu dönemde hastalarda hiçbir semptom yoktur veya lokal yara iyileşmesine ait bulgular olabilir.

2- Prodrom Dönemi: Kuduz virüsünün MSS'ye girmesiyle hastalığın semptomları başlar. Bu dönem genellikle 2-10 gün kadar sürer. Hastalığın erken dönemindeki ilk bulgular genellikle non-spesifik, ateşli bir hastalık tablosunu düşündürür. Yaklaşık olarak olguların %50'sinde ısırık yerinde meydana gelen ağrı ve parestezi hastalığa spesifik ilk semptomdur. Ayrıca hastaların yaklaşık %40'ında, iyileşmiş olan yara yerinde veya tüm vücutta yaygın kaşıntı olduğu gözlenir. Hırçınlaşma, bazen de tersi durum gözlenir. Uykusuzluk, kabus görme, gerginlik, konsantrasyon bozuklukları gibi diğer psişik bulgular tabloya eklenebilir.

3- Akut Nörolojik Dönem: Bu dönem MSS tutulumuna ait nörolojik belirtilerle karakterize dönemdir, yaklaşık 2-7 gün sürer. Hastalık ilerledikçe; ajitasyon ve aşırı uyarılma ile kendini gösteren kızgın (furious) form veya assendan paralizisi ile ortaya çıkan paralitik forma dönüşür. Nadir de olsa bu formların kombinasyonu şeklinde de ortaya çıkabilir. Kızgın form hastalığın en çok görülen tipidir. Genellikle köpeklerden ve köpekgillerden bulaşan sokak virüsü bu klinik forma yol açar ve MSS'nin esas etkilenen kısmı beyindir. Paralitik formda asıl lezyon medulla spinalistedir. Hayvanlarda daha sık görülen bu klinik şekil insanlarda ancak %10-20 oranında görülür. Çoğunlukla etken sabit virüs veya yarasalardan bulaşan virüs suşudur. Bu klinik şekle daha çok yarasa tarafından ısırılanlarda veya kuduz aşısı olanlarda rastlanır.

Kızgın form: Hasta önce içe dönük, sessiz ve halsiz görünümde iken, birden aşırı motor aktivite artışı ile eksitasyon ve ajitasyon nöbetleri görülür (aşırı uyarılma dönemi). Ateş 40-41 °C'ye yükselir, ense sertliği ortaya çıkabilir. Bu dönemde konfüzyon, hallüsinasyonlar, düşünce kusurları, yara çevresinde ve bazen bütün vücutta kas fasikülasyonları, yaygın kasspazmi (opistotonus), zaman zaman fokal veya yaygın konvülsiyonlar klinik tabloyu oluşturur. Bilinci sonuna kadar açıktır. Diafragmanın istem dışı kasılması ile farinks ve larinks kaslarının spazmına bağlı olarak meydana gelen ve önce su içmekle, daha sonra suyu görmekle ve su sesini duymakla ortaya çıkan hidrofobi, hastalığın en tipik belirtisidir. Gerçek anlamda hidrofobi olguların %50'sinde görülür. Sık görülen bulgular arasında; aerofobi ve fotofobi bulunmaktadır. Hastaların %80'inden fazlası bu aşırı uyarılma döneminde komaya girerek

solunum merkezinin tutulması sonucu apne ile ölür. Bu dönemi atlatabilen olgular, yüksek ateş ve alt ekstremitelerden başlayan assendan tipte gevşek paraliz ile "paralitik" döneme girer.

Paralitik (sakin) kuduz: Paralitik kuduzun prodrom belirtileri, kızgın form ile aynıdır. Bu hastalarda paraliz genellikle ısırılan ekstremiteden başlar ve assendan olarak ilerler. Paralitik kuduz yakalanan hastaların çoğunda hidrofobi yoktur. Hastalığın süresi kızgın kuduza oranla daha uzundur. Yoğun bakım uygulanmazsa bile hastalar bir ay kadar yaşayabilir. Yüksek ateş, kraniyal ve periferik felçler, bazen pons kanamasına ve beyin sapı tutulmasına ait belirtilerle daha çok nöroloji kliniklerine başvuran bu olgularda ölüm, yutma güçlüğü ve solunum kaslarının paralizisi ile olur (3).

4- Koma Dönemi: Genellikle semptomların başlangıcını takiben 10 gün içinde görülür. Saatler veya aylar sürer. Bu dönemde fatal komplikasyonlar ortaya çıkar. Hastalar, tedavisiz olgularda komanın başlangıcında veya kısa bir süre sonra komplikasyonlar sonucunda ve genellikle de solunum durması ile kaybedilir.

5- Ölüm veya İyileşme Dönemi: Genellikle 18 gün içinde hastalar kaybedilir. Hastaların yaşam süresi, gördüğü tıbbi bakıma da bağlıdır. Şimdiye kadar kesin kuduz tanısı alarak hastalıktan kurtulan 3 olgu bildirilmiştir. Bu olguların her birine hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasından önce ya post-exposure ya da pre-exposure profilaksi uygulanmıştır. Bu hastalarda, koma dönemi atlatıldıktan sonra aylarca süren bir iyileşme dönemi görülmüştür.

LABORATUVAR BULGULARI

Klinik belirtiler oluşmadan önce, kuduz tanısının konulmasını sağlayacak herhangi bir laboratuvar testi yoktur. Virüs ısırılan bölgede miyositler veya nöronlar içinde korunmakta ve MSS'ye ulaşmadan bu virüse karşı vücutta antikor oluşmamaktadır. Rutin laboratuvar testleri hastalığın seyri sırasında çok az tanısız değere sahiptir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı artmış veya normal olabilir. Olguların yaklaşık %60'ında BOS hücre sayısı hafif artmış olarak bulunur. BOS protein ve glukoz değerleri ise genellikle normaldir.

Akciğer grafileri erken dönemde normaldir. Elektroensefalografide; aktivite süpresyonu veya diken potansiyeli patlaması şeklinde anormallikler oluşabilir. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans; ilerlemiş ensefalit varlığına rağmen normal olabilir. Kuduzun kesin tanısı için özgül testler gerekmektedir. Serum ve BOS'da ölçülebilir antikor yanıtı hastalığın ilerlemiş dönemlerine kadar, etkenin immün sistemden korunması nedeni ile saptanamamaktadır. Bu yüzden kesin tanı için bir dizi testin birlikte kullanılması önerilmektedir. Kuduzun kesin histopatolojik tanısı, şüpheli insan veya hayvanın ölümünden sonra MSS hücrelerinin sitoplazmasında özel boyama yöntemleriyle spesifik Negri cisimciklerinin gösterilmesi ile konur. Ayrıca kedi ve kemiricilerde non-spesifik inklüzyonlarla karışabilmesi

nedeniyle, sonuçların immünfloresan antikor testi (FAT) veya fare inokülasyon testi ile doğrulanması gerekir. Kuduz virüsü hastaların tükrük, beyin dokusu, BOS, idrar, gözyaşı ve solunum sekresyonlarından izole edilebilir. Enfeksiyon veya aşılana bağlı olarak virüsün glikoprotein yüzey antijenlerine karşı oluşan nötralizan antikorlar; fare enfeksiyon nötralizasyon testi (MNT) ve hızlı fluoresan fokus inhibisyon testi (RFFIT) ile ölçülebilir. Bu tür *in vitro* hücre kültürleri ve nötralizasyon testleriyle 48 saat içinde sonuç almak mümkündür. RFFIT'nin duyarlılığı %99'dur. Ensede saç birleşim çizgisi hizasından alınan ve en az 10 saç follikülü içeren tam kalınlıktaki deri biyopsilerinde, saç folliküllerini çevreleyen sinirlerde kuduz antijenleri FAT ile araştırılır. Hastalığın erken dönemlerinde %50 oranında pozitif sonuç alınabilmekle birlikte, hastalığın ileri dönemlerinde testin duyarlılığı daha da artmaktadır. Tanıda ve epidemiyolojik çalışmalarda, insan ve hayvan beyin materyalinde spesifik virüs RNA'sını araştırmak amacıyla son zamanlarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılmaya başlanmıştır. RT-PCR testi; BOS'ta, salyada veya dokuda çalışlabilmektedir. Bu test sayesinde kuduz virüsünün bölgesel ve konak spesifik orijini de tespit edilebilir.

AYIRICI TANI

Kuduz hayvan tarafından ısırıldığı bilinen, hiperaktivite, hidrofobi ve aerofobi gibi spesifik bulguları olan hastalarda tanı kolaydır. Ancak yapılan çalışmalarda kuduza yakalanmış hastaların yalnızca %71-84'ünde ısırılma hikayesi alınabilmiştir. Tetanoz, kuduz histerisi, post vaksinal ensefalomyelit, viral ensefalitler, poliyomyelit, Guillain-Barré sendromu, transvers miyelit, zehirlenmeler (sitriknin), botulismus ve menenjit gibi hastalıklar ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Tetanozda hidrofobi yoktur, ancak yutma kaslarını tutan lokal tetanoz (hidrofobik tetanoz) ayırıcı tanıda çok güçlü yaratabilir. Dokunma, ışık gibi uyarılarla meydana gelen kasılma nöbetleri arasında, kuduzlu hastanın tamamen gevşemesi, tetanozda ise kasların hipertonic halde kalması yol gösterici olabilir. Tetanozda BOS tamamen normaldir.

Şüpheli bir hayvan tarafından ısırılan ve hastalık hakkında bilgisi olan kişilerde görülebilen kuduz histerisinin, gerçek kuduzdan ayrılması gerekir. Kuduz hastaları başlangıçta su içme girişiminde bulunmalarına ve suyun oral kaviteye temasının farengial spazmı başlatmasına rağmen; histerideki hastalar suyu içmeyi hemen reddederler (psödohidrofobi). Kuduz histerisinde ateşin ve diğer nörolojik bulguların olmayışı, ısırılma ile semptomların ortaya çıkışı arasında geçen sürenin kuduzun kuluçka süresinden çok kısa oluşu (birkaç saat veya 1-3 gün) ve hastaların kısa sürede iyileşmesi tanıya yardım eder.

Kuduzun ayırıcı tanısında en güç problemlerden biri de, sinir dokusu kaynaklı aşıllardan (Semple) sonra gelişen ensefalomyelittir. Kuduzda mutad olmayan, ilk aşı dozundan iki hafta sonra bulguların başlaması ayırıcı tanıda yardımcı

olabilir. Kuduzda, hidrofobinin varlığı ve ağır beyin sapı lezyonu bulgularına rağmen bilincin açık kalması ensefalitlerden ayrılmasında önemlidir. Yine poliyomiyelitte ateş kısa sürelidir ve duyu bozukluğu yoktur.

TEDAVİ ve KORUNMA

Semptomlar geliştikten sonra hastalığın kesin tedavisi yoktur. Bu nedenle günümüzde kuduz tedavisi denince bu hastalıktan korunma önlemleri akla gelmektedir.

Kuduz tanısı konmuş hastaların tedavisi semptomatiktir. Semptomatik tedavi komplikasyonlara yönelik olarak uygulanmaktadır. Hastalar derhal özel odalarda gözlem altına alınmalıdır. Dış sitümlasyonlar minime indirilmeli, iyi bir tıbbi bakım ve sedasyon uygulanmalıdır. Bu hastaların kardiyak ve pulmoner fonksiyonları monitorize edilmeli, arteriyel kan gazı analizleri düzenli olarak yapılmalıdır. Hipoksi, kardiyak aritmiler, sıvı-elektrolit dengesizlikleri, beyin ödemi, hipotansiyon uygun şekilde tedavi edilmelidir. Uygunsuz ADH salınımı durumunda sıvı kısıtlanması yapılmalıdır. Diabetes insipidus ise, sıvı replasmanı ve vasopresin ile tedavi edilmeye çalışılmalıdır. Beyin ödeminde kortikosteroidlerin kullanımı kontrendikedir. Bunlarda mannitol kullanılmalıdır. Semptomlar başladıktan sonra yapılan aşı ve yüksek doz kuduz immünoglobulini de etkili olmamaktadır. Hastanın idrar, tükürük, gözyaşı, solunum salgısı gibi çıkartıları virüs içerebileceği için hastaya bakım veren sağlık personeli maske, eldiven ve gömlek kullanılmalıdır. Ağızdan ağıza solunum gibi nedenlerle bu salgılarla temas etmiş olan kişiler derhal aşılanmalıdır.

Temas sonrası (post-exposure) tedavi kuduz virüsü ile teması olduğu düşünülen kişilere aktif ve pasif immünizasyon başlamaya karar verirken ilk önce temasın olup olmadığı ve tipi araştırılmalıdır. Bu bakımdan temas genel olarak ısırık teması ve ısırık dışı temas olmak üzere ikiye ayrılarak incelenmelidir. Deride dişler tarafından oluşturulan herhangi bir penetrasyon ısırık yarısı olarak tanımlanır. Açık bir yaranın veya müköz membranların virüsle enfekte hayvan veya insan dokuları ile direkt olarak kontaminasyonu ısırık dışı temas olarak kabul edilir. Isırık dışı temaslarda yeterli miktarlarda virüs vücuda inoküle olabilmesine rağmen bu yolla kuduz gelişimi çok nadirdir. Kuduz bir hayvan tarafından ısırılma sonucu kuduz gelişme riski ortalama %30-40 iken, tırmalama yoluyla risk %0,1-1 kadardır. Kuduz bir hayvanı sevmek, bu hayvanın kan, idrar ve dışkıyla temas etmek profilaksi endikasyonu olarak kabul edilmemektedir. Kuş, yılan, akrep, kertenkele gibi hayvanlar tarafından ısırılanlara aşı yapılmaz. Yine kuduz hayvanın etini ve sütünü pişirdikten sonra yiyen ve içenlere profilaksi endikasyonu yoktur. Bilinen ve 10 gündür hayatta olan sağlam hayvanlar tarafından ısırılanlara da aşı ve bağışık serum uygulamaya gerek yoktur. Bu yüzden hayvanlar 10 gün gözetim altına alınır, 10. günde sağ ise aşılama kesilir;

kaybolmuş veya kaçmışsa sürdürülür. Temas sonrası kuduz gelişimini önlemede; lokal yara bakımı, pasif immünizasyon ve aktif immünizasyon kombinasyonunun uygun şekilde kullanılmasının yegane yöntem olduğu gösterilmiştir. Özellikle riskli ve ağır yaralanmalarda tedaviye hemen başlanmalıdır. Eğer risk düşük ve tanı için laboratuvar olanakları yeteriyse tedaviye başlama 48 saat ertelenebilir. Lokal yara bakımı; yaranın acilen sabunlu su ile temizlenmesi kuduzdan korunmada en etkili yöntemdir. Uygulamanın amacı, yaraya salya ile bulaşması olası virüsün erken olarak ortadan kaldırılması ve organizmaya girmesine mani olunmasıdır. Hayvan deneylerinde, özellikle yüzeysel yaralanmalarda etkin şekilde %20 sabun solüsyonu ile yapılan yara temizliğinin enfeksiyon gelişme riskini %90 kadar azalttığı gösterilmiştir. Uygulama daha sonra sağlık kurumunda benzalkonium klorid, %70 etanol veya terture d'iode gibi virisidal bir ajanla tekrarlanmalıdır. Yara yeri derinse kullanılan yıkama solüsyonu yaraya kateter veya enjektör ile basınçlı olarak verilmelidir. Yaraya dikiş atılmamalıdır. Ancak çok geniş yaralara, enfeksiyon gelişme riski veya kozmetik nedenlerle sütür gerekliyse bu durumda işlemden önce her bölgeye 0,1 mL "human rabies immünoglobulin" (HRIG) enjekte edilmesi yararlı olmaktadır. Ayrıca tetanoz profilaksisi yapılmalı ve lüzum görüldüğünde antibiyoterapi tedaviye eklenmelidir.

Pasif immünizasyon; ısırılan hayvan kesin kuduz ise, vahşi bir hayvan ise, yakalanamayıp kaçmışsa, ısırılan yer baş bölgesine yakın ise ya da çok sayıda ısırık varsa pasif bağışıklık sağlamak için ilk 24 saat içinde immünoglobulin yapılmalıdır. HRIG 20 IU/kg, at kaynaklı ise ARS 40 IU/kg olarak uygulanır. Ülkemizde kullanılan at kaynaklı hiperimmün serum 0,5 mL/kg olarak uygulanır. Bu hesaplanan dozların yarısı lokal virüsü inaktive etmek amacıyla, yara veya yara çevresine verilmelidir. Geriye kalan kısım ise gluteal bölgeye derin enjeksiyon şeklinde uygulanır. En son olarak, Dünya Sağlık Örgütü ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi, yaranın olduğu anatomik bölge uygunsa, tüm dozun yara çevresine yapılmasını önermektedir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda uyluğun anterolateral bölgesine enjekte edilir. Gecikme durumunda hiperimmün serum ilk aşı dozundan yedinci güne kadar uygulanabilir. Yedinci günden sonra aktif antikor cevabı geliştiğinden, pasif antikorlar gereksiz olacaktır. İmmünglobulin ve aşı mutlaka ayrı enjektörler kullanılarak değişik bölgelere verilmelidir. Aktif immünizasyon; kuduz karşı aktif bağışıklık aşılama ile sağlanır. 1963 yılında rabies virüsünün W1-38 human diploid hücre kültüründe başarılı adaptasyonu güvenli ve etkin insan diploid hücre kültürü aşısının (HDCV) gelişmesine neden olmuştur. ABD halk sağlığı servisi, aşı uygulama tavsiye komitesinin (ACIP) önerisi; aşının dört doz halinde 1 mL IM olarak verilmesi doğrultusundadır (0., 3., 7., 14. veya 28. günde) (6).

Hem maliyeti azaltmak, hem de daha hızlı antikor yanıtı oluşturmak için kullanıldığı bir rejimde 2+1+1 uygulamasıdır. Başlangıçta her iki deltoide 1 mL HDCV, IM olarak uygulanır. 7.

LEISHMANIASIS

Doç. Dr. Fatma Bozkurt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Leishmaniasis, protozoa grubunda yer alan, farklı türde Leishmania parazitlerinin neden olduğu kendi kendine düzelen deri enfeksiyonlarından, iç organları tutan ve epidemilerle binlerce kişinin ölümüne neden olan bir hastalıktır. Leishmania tiplerinin bulunduğu coğrafik bölgelere göre, Orta ve Güney Amerika'da gözlenen forma "Yeni Dünya Leishmaniasis (YDL)", Güney Avrupa, Ortadoğu, Güneybatı Asya, Afrika ve ülkemizde gözlenen forma ise "Eski Dünya Leishmaniasis (EDL)" adı verilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, Leishmaniasis'ten 12 milyon insanın etkilendiği, 350 milyondan fazla insanın risk altında olduğu, bunların 20 milyondan fazlasının aktif Leishmaniasis hastası olduğu ve her yıl bu sayıya tahminen 1-1,5 milyon kutanöz, 500 bin visseral ve mukokutanöz olmak üzere toplam 1,5-2 milyon hastanın eklendiği ve yaklaşık yıllık ölüm sayısının 57 bin civarında olduğu bilinmektedir. Çoğu tropik veya subtropik bölgelerde olmak üzere YDL'de 22, EDL'de ise 66 ülkede olmak üzere, dört kıtada toplam 88 ülkede endemik olarak görülür. Ancak hastalık, endemik bölgelerden endemik olmayan bölgelere kalıcı veya mevsimsel göçlerin artması, ticaret ve turizm amaçlı seyahatlerin sıklıklaşması, endemik bölgelerdeki büyük tarım ve sulama projelerinde, baraj ve petrol işletmelerinde giderek artan sayıda endemik olmayan bölge kökenli insanların çalışması gibi nedenlerle sınırlı bir hastalık olmaktan çıkmıştır. Ülkemizde yaklaşık 50 milyon kişi bu enfeksiyon açısından risk altındadır. Tahmini yıllık yeni olgu sayısı 5000 civarındadır ve bunların çok önemli bir kısmı Şanlıurfa, Diyarbakır, Mardin, Osmaniye, Adana, Hatay, Kahramanmaraş, İçel ve Antalya'ı içeren 9 endemik ilden bildirilmektedir. Hastalığa tüm yaş grupları duyarlı olmakla beraber genellikle, çocuklarda ve 20 yaşa kadar olan gençlerde görülür (olguların yaklaşık %60'ı).

ETİYOLOJİ

Leishmaniasis insanlara parazit taşıyan kum sineklerinin (Plebotomus, sandfly, tatarcık, yakarca) sokması ile bulaşır (Şekil 1). Bulaş ayrıca leishmania paraziti ile kontamine ortak iğne kullanımı, kontamine kan transfüzyonu, kontamine organ

nakli, laboratuvar kazası ve enfekte hamile kadından bebeğine geçiş yoluyla da olabilir. EDL'de Phlebotomus cinsi ve YDL'de Lutzomyia cinsi tatarcıklar vektör olarak bilinir. EDL'de vahşi ve evcil köpekler, kemirici, tilki, çakal, kurt, rakun, yaban faresi rezervuarlar iken YDL'de tembel hayvan, karıncayiyen, keseli sıçan ve kemiriciler, Hindistan'da insanlar, at ve maymun rezervuarlar olarak bilinmektedir. Tatarcıklar, bu parazitleri enfekte olmuş insan ve hayvan rezervuarları ısırarak alırlar. Leishmaniasis, Leishmania parazit türüne, görüldükleri coğrafik bölgeye ve insanlarda oluşturdukları klinik forma göre sınıflandırılmaktadır:



Şekil 1. Dişi tatarcık

Eski Dünya Leishmaniasis

Visseral Leishmaniasis (VL): Leishmania infantum/chagasi, Leishmania donovani.

Kutanöz Leishmaniasis (KL): Leishmania infantum, Leishmania major, Leishmania tropica, Leishmania aethiopia.

Yeni Dünya Leishmaniasis

VL: Leishmania infantum/chagasi.

KL: Leishmania infantum/chagasi, Leishmania amazonensis, Leishmania mexicana, Leishmania braziliensis, Leishmania guyanensis, Leishmania panamensis, others.

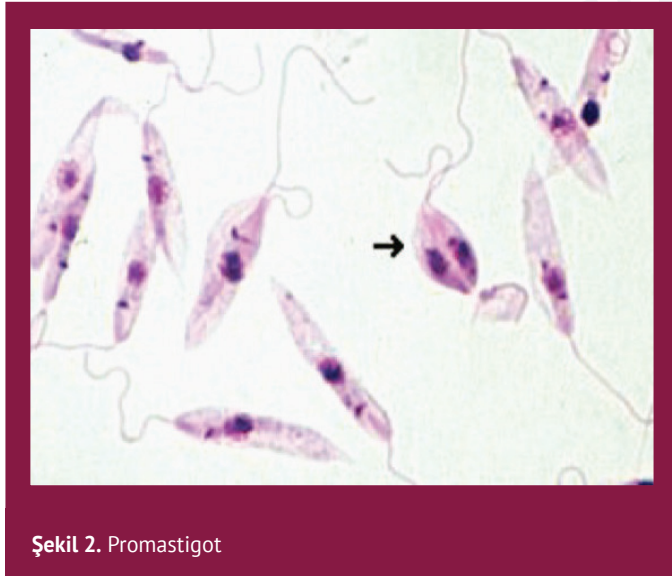
Mukokutanöz Leishmaniasis (MKL): *Leishmania braziliensis* (en sık), *Leishmania panamensis*, *Leishmania guyanensis*, *Leishmania amazonensis*.

1. Leishmania Morfolojisi

Leishmania'ların, insan ve diğer memelilerin vücudunda kamçısız (amastigot) ve tatarcık vücudunda kamçılı (promastigot) olmak üzere iki evrim şekli vardır.

1.1. Promastigot Şekil

Promastigotlar tatarcıkların bağırsaklarında ve amastigotların uygun besiyerlerinde şekil değiştirmesinden sonra görülür. Promastigotlar 8-15 µm mekik şeklinde, kamçılı ve hareketli yapılardır (Şekil 2).

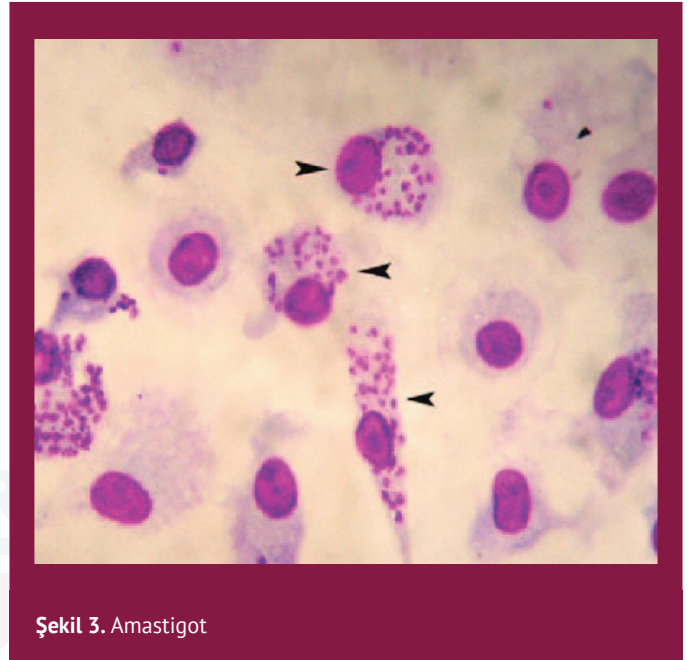


Şekil 2. Promastigot

1.2. Amastigot Şekil

Amastigotlar 2,5-6,8 µm büyüklüğünde yuvarlak veya oval şekilli ve hareketsizdir. Parçalı çekirdekli lökositler, monositler ve endotel hücreleri içinde tek tek veya gruplar halinde veya hücre dışında bulunurlar (Şekil 3). Şekil 4'te *Leishmania* yaşam döngüsü yer almaktadır.

Tatarcıklar, *Leishmaniasis*'li bir omurgalı konaktan kan emerken makrofajlar içinde bulunan paraziti amastigot şeklinde alırlar. Tatarcıkların kan emme sonrası 6. günde sindirim kanalında amastigotlar promastigotlara dönüşürler. Promastigot barındıran tatarcık, kan emmek için omurgalı konağı soktuğu zaman belli miktarda (500-1000) promastigotları konağa inoküle eder. Deriden vücuda giren promastigotlar ilk saatlerde serumdaki kompleman tarafından opsonize edilerek makrofaj, monosit veya Langerhans hücreleri tarafından kolayca fagosite edildikten sonra, kamçılarını kaybederek amastigot şekle dönüşürler, bu süreç 12-24 saatte tamamlanır. Amastigotlar daha sonra konak hücrenin fagolizozomal kompartmanında fagositik

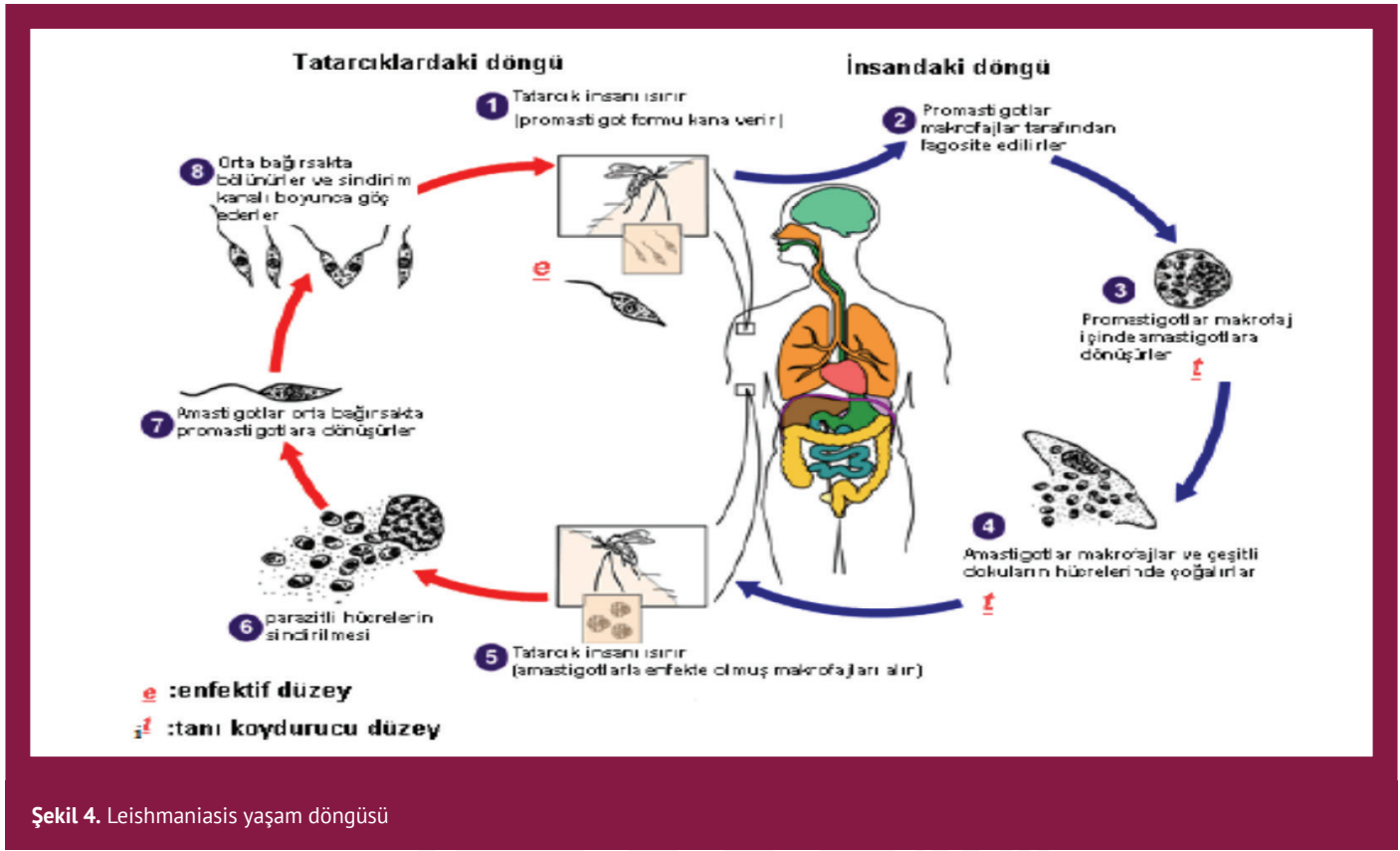


Şekil 3. Amastigot

vakuol içinde bölünerek çoğalır. Enfekte hücre parazitin sayıca çoğalması sonucunda parçalanır ve amastigotlar ortaya çıkarlar. Bu amastigotlar tekrar diğer makrofajları enfekte edebilmekte ve dalak, karaciğer, kemik iliği gibi organlara dağılarak bu organlarda çeşitli patolojilere neden olmaktadır. Enfeksiyonun bundan sonraki seyrini parazitin türü, invazyon yeteneği, patojenitesi ve konağın immün cevabını yönlendiren genetik özellikleri belirler.

İmmünopatogenez

Parazite ait faktörler ve konağın savunma mekanizmaları patogenezi direkt olarak şekillendirmektedir. Başlangıçta makrofaj içerisine giren promastigot, amastigot formuna dönüştükten sonra hızlı bir çoğalma sürecine girmektedir. Aynı anda ise konağın doğuştan edinilmiş yanıtı ve antijene spesifik immün cevapları (hücresel, geç tip hipersensitivite) devreye girerek asemptomatik veya kendiliğinden iyileşen ya da iyileşmeyen bir enfeksiyon oluşturmak üzere farklı görüntülerde klinik tabloları meydana getirmektedirler. Makrofajlar, *Leishmania* parazitleriyle ilk karşılaşan ve parazitlerce ilk enfekte edilen konak hücreleridir. Konağın immün savunma sisteminde anahtar konumda hücrelerdir. Bu hücreler, T hücre reseptörlerine, esas doku uyum bölgesi molekülleri vasıtasıyla, parazit antijenlerini sunarlar. Bu basamak oldukça önemlidir çünkü salgılanan sitokinler ve sunulan *leishmania* peptidleri bağlamında immün yanıtın şeklini etkileyebilirler. *Leishmania* enfeksiyonuna immün yanıt esas olarak hücre aracılıdır. Anti-*leishmanial* IgG'nin kronik ve iyileşmeyen hastalarda yüksek oluşu da göz önüne alınarak humoral bağışıklığın koruyuculukta işlev görmediği anlaşılmaktadır. Enfeksiyonun sonucu ortaya çıkacak klinik, konak immün sisteminin öncelikle T helper 1



Şekil 4. Leishmaniasis yaşam döngüsü

veya T helper 2 yanıt vermesine bağlıdır. Hayvan deneylerinden de elde sonuçlara göre; parazitin epitoplari, bazı hayvanlarda T helper 1 yanıtı indükleyip iyileşmeyi sağlarken, aynı epitoplari başka hayvanlarda T helper 2 yanıtına neden olup, hastalığın ilerlemesine neden olurlar.

Risk Faktörleri ve/veya İlişkili Durumlar

Yaş: Genç yaşlarda mukozal, çocuk yaşlarda VL gelişme riski daha fazla.

Cinsiyet: Erkeklerde mukozal hastalık gelişim riski kadınlardan daha fazla.

Genetik: VL gelişimi 22q12, 1p22 ve 6q27 kromozomuna sahip hastalarda daha yüksek oranda görülmüş.

İmmünite: Başta HIV olmak üzere kanser kemoterapisi alan, organ transplantlı, otoimmün hastalığı olan, biyolojik ajan kullanan immünosüpresif hastalarda VL gelişim riski artar. Latent VL immünosüpresyon varlığında aktive olabilir.

Histopatoloji

KL'de akut lezyon parazitle yüklü makrofajlar, lenfositler ve plazma hücreleri içerir. Kronik olgularda ise; klasik epitelooid histiyositlerden ve bazen de Langhans tipi dev hücrelerin eşlik ettiği tüberküloid granülomlardan oluşan ve göreceli olarak daha az nekrozun olduğu bir histolojik tablo gözlenir. Bu olgularda paraziti bulmak oldukça zordur. VL'de retiküloendotelial sistem

hücreleri enfekte olur. Dalakta mononükleer fagositlerin artması sonucu hipertrofi görülür. Lenf düğümleri folliküllerinin yerini parazitli mononükleer hücrelerin alması ile büyürler. Karaciğerde parçalı nekroz ve Kupffer hücrelerinin büyümesi ve sayıca artması sonucu hipertrofi görülür. Kemik iliğinde genellikle hiperplazi olur ve diseritropoez ile sonuçlanır.

Klinik

Daha önce klinik veya subklinik olarak KL geçirmemiş kişilerde bu enfeksiyona karşı duyarlılık söz konusudur. Geçirilmiş enfeksiyonlar kişiyi, re-enfeksiyonlardan büyük oranda koruyarak ömür boyu süren bir bağışıklık kazandırır. Leishmania'ların enfekte tatarcık tarafından deriye inokülasyonunu takiben, genellikle haftalarla ya da aylarla ölçülen bir kuluçka döneminin ardından klinik lezyon belirmeye başlar. Gelişen klinik lezyon her zaman etken parazitin türüne özgü özellikler taşımaz. Ancak genel olarak L. tropica ve L. infantum'un etken olduğu kuru tip KL, ülkemizde en sık görülen tip olup klinik olarak değişik formlarda karşımıza çıkabilir. Hastalık, yaz aylarında tatarcıklar tarafından ısırılarak enfekte edilen kişilerde 2-8 aylık bir inkübasyon periyodundan sonra hastaların "sivilce" diye tanımladıkları ağrısız, kahverengimsi eritematöz bir papül şeklinde başlar (Şekil 5). Yaklaşık 6 ay içerisinde giderek genişleyen ve derinleşerek nodüle dönüşen lezyon 1-2 cm çapa ulaşır (Şekil 6). Zamanla bu endüre nodül ortasından ülserleşir

ve bu ülserin üzeri tabana sıkıca yapışmış bir kabukla kaplanır (Şekil 7). Bu kabuk kaldırılsa ülserin yüzünde kirli-beyaz renkte dikensi çıkıntılar gözlenir (çivi belirtisi) (Şekil 8). Yine ülserli dönemde gözlenen, lezyon kenarlarının normal deriden ortadaki krater şeklindeki ülserle doğru bir eğimle yükselmesi ile karakterize volkan belirtisi, KL'yi akla getiren ve diğer kronik ülserlerden ayıran önemli bir bulgudur (Şekil 9). Genellikle giysiyle örtülmeyen açık bölgelere yerleşmeleri ve tüm gelişim süreci boyunca ağrısız olmaları KL lezyonlarının önemli klinik özellikleridir (Şekil 10). Lezyonların %90'ı yaklaşık 2 yıla kadar

uzayabilen bir süreç içerisinde yerinde deriden çökük bir skatris dokusu bırakarak kendiliğinden iyileşirler (akut KL) (Şekil 11). Hastaların %5-10'unda ise lezyonlar kronikleşir ve tedavi edilmezse (bazen tedaviye de yanıt vermeyerek) yaşam boyu sebat edebilirler. Etken olarak sıkça *L. majörün* saptandığı ıslak tip KL kuru tipten daha az sıklıkla görülür. Bu tip çoğunlukla Suriyeli mültecilerde, çeşitli nedenlerle Türkiye Cumhuriyeti'ne, İran, Irak ve Afganistan'a seyahat eden kişilerde görülmektedir. Kuluçka süresi kuru tipe göre daha kısa olup genellikle 2 ayı aşmaz. İnokülasyon yerinde fronkül benzeri bir nodül şeklinde ortaya çıkan, büyük ve enflamatuvar görünümlü olan lezyon hızlı bir ilerleme ve genişleme gösterir. Çevresinde uydu lezyonların olabildiği enflamatuvar nodülün ortasında, yaklaşık 2-3 hafta



Şekil 5. Eritematöz papül



Şekil 7. Endüre nodül



Şekil 6. Nodül



Şekil 8. Çivi belirtisi

içerisinde, ülser ve kabuklanma gelişir. Oluşan ülser 2-6 ay gibi daha kısa bir süre içerisinde yerinde elek görünümlü, deriden çökük bir skatris bırakarak iyileşir. KL lezyonlarının komşuluk yoluyla ağız ve burun mukozasını tutarak MKL tablosuna yol açabilirler.

VL, 2 hafta ile 6 ay arasında değişebilen bir inkübasyon periyodunu takiben ortaya çıkmaktadır. Klinik bulgular ani veya sinsi başlangıçlıdır. Sinsi başlangıç endemik bölgelerde sık görülür. Ani başlayan olgularda burun, diş eti ve bağırsak kanamaları görülebilir. Anemi, granülositopeni ve hatta agranülositoz gelişebilir. Bu olgularda birkaç haftada ölüm gerçekleşebilir. Subaküt ve kronik olgularda ateş, halsizlik, iştahsızlık, öksürük ve kilo kaybı vardır. Çocuklarda bu klinik bulgulara gelişme geriliği ve organomegali eşlik edebilir.



Şekil 9. Volkan belirtisi



Şekil 10. Aynı anda birden fazla ülserle lezyon

Hastalık ilerledikçe zayıflama ve anemi belirginleşir. Sıklıkla karında şişlik vardır. Akut başlangıç sıtma nöbetini andıran bir periyodisite gösterir. Bazen ishal ve tifoid ateşi andıran bir başlangıç olabilir. Ateş sürekli, intermittant veya remittant olabilmekte ve düzensiz aralıklarla oluşabilmekte, günde iki veya üç kez ateşin yükselmesi tipik olsa da her zaman görülmemektedir. Ateşin yükselmesi ile birlikte dalak ve daha yavaş olarak karaciğer büyür. Hepatomegali olguların 1/3'ünde görülür. İki organ da sıklıkla yumuşak ve genelde hassas değildir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde asit ve periferik ödem görülür. Olguların %5-10'unda hafif bir hepatosellüler sarılık gelişir ve karaciğer enzimleri de yükselir. Bu tablolar kötü prognozu gösterir. Deride pullanma, kepeklenme görülür ve saçlar dökülür. Kala azar, kara ateş anlamındadır ve derinin tipik olarak koyulaşmasını anlatmaktadır. Deri koyulaşması genellikle açık tenli kişilerde olmakta, çok açık tenli veya koyu tenli kişilerde bu koyulaşmayı anlamak zorlaşabilir. Koyuluk özellikle alın, şakaklar ve ağız etrafında belirgindir.

LABORATUVAR BULGULARI

Akut VL'de ateş (ani, şiddetli), splenomegali, hepatomegali, hiperpigmentasyon, karaciğer fonksiyon test yüksekliği ve sarılık (kötü prognoz), pansitopeni, hematüri, proteinüri, ekimoz, peteşi, diş eti kanamaları, asit ve ödem (kötü prognoz) görülür. Subaküt VL'de ateş (başlangıçta günde 2 kez pik, sonra dalgalı seyreder), splenomegali, pansitopeni, hepatomegali, lenfadenopati, granülositopeni, lökopeni, monositoz, hipoalbuminemi, gamaglobulin artışı, purpura, gingivitis, deride tropik bozukluklar,



Şekil 11. İyileşmiş lezyon hali

Şekil 5-11. Türk Dermatoloji Dergisi'nin eki, Kutanöz Leishmaniasis Tanı ve Tedavi Rehberi. Yazarlar: Soner Uzun, Mehmet Salih Gürel, Mehmet Harman. Syf; 6.

en sık görülen selim seyirli olup tedavi edilmez ise 2 yıl sürer. Kronik VL'de iştahsızlık, kilo kaybı ve anemi görülür hafif seyirlidir.

TANI

KL tanısında en önemli adım klinik olarak KL'yi akla getirmektir. Yüksek spesifitesi nedeniyle aşağıdaki yöntemlerden birisi ile etkeni göstermeye yönelik parazitolojik tanı altın standarttır; Dermal kazıntı smear'i (Giemsa ile boyanır ve direkt mikroskopik inceleme yapılır), kültür (NNN besi yerine ince iğne aspiratı veya biyopsi materyali ekilir), insizyonel biyopsi (H&E ve Giemsa ile boyanır) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) (biyopsi materyalinde veya lezyon aspiratlarında). Bunlar içerisinde basit, hızlı güvenilir ve ucuz bir yöntem olan smear en sık başvurulan tanı aracıdır. VL, klinik özellikleri ile akla gelebilir, serolojik ve deri testleri ile de desteklenebilir ancak doğrudan bakı veya kültür ile parazit görülerek doğrulanmalıdır. VL direkt tanısı, etkene yönelik araştırmalar ile doğrudan etkenin kendisine veya ona karşı oluşan reaksiyonlara dayandırılmaktadır. Leishmania parazitlerini görerek tanı koymak için kemik iliği, dalak, karaciğer, lenf bezi aspirasyonu yapılabilen veya periferik kan örneğindeki çekirdekli hücreler incelenmektedir. Alınan materyallerin bir kısmı Giemsa ile boyalı preparatlarda amastigotların gösterilmesi amacıyla kullanılır. Kalanı ise kültür amacıyla 26-28 derecede uygun besiyerlerine ekilir ve 2 hafta içinde hareketli promastigotlar pozitif kültürlerde görülür. Ayrıca, aspirasyonla elde edilen örnekler veya doğrudan kan kullanılarak PZR uygulanabilmektedir. Yeni bir latex aglütinasyon testi idrardaki antijeni saptayarak tanı koymak amacıyla kullanılmaktadır. İnvaziv olmayan bu testin özellikle antikor yanıtı yetersiz olan immünoşüpresif kişilerde ve VL tedavisinin takibinde çok yararlı olacağı bildirilmektedir. VL indirekt tanısında serolojik yöntemler kullanılmaktadır: İndirekt floresan antikor testi, indirekt hemaglütinasyon antikor testi, ELISA, rK39 özgül antijeninin kullanıldığı ELISA, rK39 hızlı tanı testi, doğrudan aglütinasyon testi, hızlı aglütinasyon tarama testi ve Western blot gibi yöntemler geliştirilmiştir. Son yıllarda geliştirilen ve VL etkenine özgü rekombinant antijene karşı antikor varlığını gösteren rK39 hızlı tanı testi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu test yüksek duyarlılığı ve özgüllüğünden dolayı referans test olmuştur. Bu testin kullanımı kolaydır, hızlıdır, minimal düzeyde teknoloji ve laboratuvar ekipmanı gerektirmektedir.

AYIRICI TANI

KL'nin ayırıcı tanısında dermatozlar, bakteriyel deri enfeksiyonları, deri tüberkülozları, malin ülserler, enfekte böcek ısırığı, granülomlar (yabancı cisim veya böcek ısırığı),

mikotik enfeksiyonlar, miyazis, tropikal ülser, sarkoidoz, travmatik ülserler, şarbon, psödolenfoma ve sporotrikoz gibi çok sayıda hastalık yer alır. KL tipik görünüm dışında; erizipel, egzama, sporotrikoz, lupus vulgaris ya da psoriasis benzeri klinik tablolarla karışımıza çıkabilir ve tanı güçlüklerine yol açabilir. Akut VL ayırıcı tanısında sıtma, tifo, enfektif endokardit, sarkoidoz, hemofagositik sendrom, tifüs, miliyer tüberküloz, KC amip apsisi, subaküt-kronik VL'de bruselloz, histoplazmoz, EMN, lösemi, lenfoma, miyeloproliferatif hastalık, hepatosplenik şiştomyaz ve sıtma düşünülmesi.

TEDAVİ

KL lezyonlarının çok büyük bir kısmı yerinde çökük bir skatris bırakarak kendiliğinden iyileşir. Baş-boyun bölgesi dışına yerleşmiş ve çapı 1 cm'yi geçmeyen lezyonlar ihmal edilebilmekle beraber iyileşmeyi hızlandırmak, kozmetik bölgelerde çirkin skatris oluşumunu, fonksiyon bozukluğu gelişimini ve lezyonlarda yayılımı ve relapsları önlemek tedavinin temel amaçlarını oluşturur. Hastalığın kronikleşmesine ve yayılımına neden olabileceğinden insizyonel ya da punch biyopsi dışında tanı ve tedavi amaçlı tüm cerrahi girişimlerden kesinlikle kaçınılmalıdır. KL ve VL'de anti-enfektif tedavi olarak Beş Değerli Antimon Bileşikler, yaklaşık 90 yıldır Leishmaniasis tedavisinin temelini oluştururlar. Oldukça etkili ve çoğu Leishmaniasis formunda ilk seçenek olan bu bileşikler etkinliği araştırılan yeni ilaçlar için de altın standart olarak kabul edilirler. Terapötik olarak eş değerli olan iki adet beş değerli antimon bileşiği vardır. Bunlar meglumine antimonate (Glucantime®) ve sodium stibogluconate'dir (Pentostam®).

PROGNOZ

VL'de pnömoni, bronşit, tüberküloz, sıtma, ishal, viral enfeksiyonlar, bakteriye bağlı deri enfeksiyonları, orta kulak iltihabı, ağızda yaralar VL sırasında ortaya çıkabilen ikincil enfeksiyonlardır. Trombositopeni nedeniyle burun, diş eti ve bağırsak kanamaları olabilir. Ölüm ikincil enfeksiyonlar veya kanamalara bağlı olarak gelişir.

KAYNAKLAR

1. Özbel Y, Töz SÖ. Visseral Leishmaniasis. Açıcı M, Akan M, Akisü Ç, Meşe EA, Altıntaş N, Araz E, Asan A, Aydın N, Aygen B, Aylan O, Bayındır Y, Dağcı H, Dereli T, Diker S, Doğanay A, Doğanay M. Zoonozlar. Ankara: Bilimsel Tıp. 2009:733-763.
2. Krauss H, Appel M, Mikrobiologie GM, Isenberg HD, Schiefer HG, Slenczka W, et al. Zoonozlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2011:376-391.
3. Uzun S, Gürel MS, Harman M. Türk Dermatoloji Dergisi'nin eki, Kutanöz Layşmanyazis Tanı ve Tedavi Rehberi.
4. Özbel Y, Töz SÖ. Leishmania Türleri. Akalın H, Akbulut A, Akgün Y, Akhan S, Akova M, Aksu H. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 2008:2508-2521.

MENENJİTLER

Prof. Dr. Levent Görenek

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi, İstanbul Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Menenjitler subaraknoid aralığın enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. Menenjitlerin patogenezinin iyi anlaşılabilmesi için beyin zarlarının anatomisini bilmek gerekmektedir. Beyin zarları üç adettir. Bunlar en üstten alta doğru sırasıyla duramater, araknoid ve piamaterdir. Araknoid ve piamater beyin zarlarına leptomeneks adı verilir. Duramater, araknoidmater ve piamater zarların hepsine ise pakimeneks adı verilir. Araknoid ve piamater zarları arasına subaraknoid aralık (SAA) adı verilir. SAA'da beyin omurilik sıvısı (BOS) yer almaktadır. BOS sadece 5-10 hücre/mm³ lenfosit bulunurken, menenjitte hücre sayısı çok artar. Viral veya tüberküloz menenjitte BOS'de 100'lerle ifade edilen lenfosit saptanırken, Bakteriyel menenjitlerde 1.000'lerle ifade edilen polimorfnüveli lökositler (PNL) saptanır. Bu nedenle akut bakteriyel menenjitlere pürülan menenjit adı verilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Antibiyotiklerin tedavide kullanılmadığı durumlarda bakteriyel menenjit neredeyse %100 ölümcül hastalıklardır. Antibiyotiklerin bakterilerin BOS'de eliminasyonundaki etkinliğine rağmen, bakteriyel menenjitler halen morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Menenjitler toplum kaynaklı ve sağlık hizmetleri ile ilişkili (hastane kaynaklı) menenjitler olarak iki kısımda irdelenmektedir. Toplum kökenli menenjitlerin etkenleri *Sterptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae*'dir. *Listeria monocytogenes*'da 50-60 yaş üzerinde ve yenidoğanlarda görülebilen etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Yenidoğanlarda grup B streptokoklar ve *Escherichia coli* önemli etkenler arasındadır. *S. pneumoniae*, olguların yaklaşık %25 ila 41'ini oluşturarak küresel olarak en yaygın etiyolojik ajan olmaya devam etmektedir. Hastane kaynaklı menenjit etkenleri ise *Staphylococcus aureus* ve Gram-negatif (özellikle *Pseudomonas aeruginosa*) basillerdir.

Akut Bakteriyel Menenjit Patogenezi

Mikroorganizmalar santral sinir sistemine iki yoldan ulaşabilmektedir. Bunlardan birisi kan beyin bariyeri diğeri kan BOS bariyeridir. Kan beyin bariyerinde epitel hücreleri birbirlerine daha sıkı bağlanmışlardır. Kalın bazal membranları vardır. Makroglialar sayesinde daha sağlam yapı oluştururlar. Bakteriler yapısal büyüklükleri nedeni ile kan beyin

bariyerinden geçemezler. Kan beyin bariyerini ancak virüsler geçebilirler. Bu nedenle virüsler direkt beyin parankimine ulaşırlar ve ensefalit yaparlar. Bakteriler kan BOS bariyerinden geçebildikleri için menenjit yaparlar. Kan BOS bariyerindeki epitel hücreleri birbirlerine daha zayıf bağlanmışlardır. Epitel hücreleri gözeneklidir. Bazal membranları incedir. Bu nedenle bakteriler kan BOS bariyerinden subaraknoid aralığa gecelerler ve menenjit yapabilirler. BOS da nötrofil yoktur, plazmosit yoktur, antikorlar çok az düzeydedir veya yoktur, komplemen sistemleri yoktur. Bakteriler eğer kan BOS bariyeri ile BOS'ye ulaşırlar ise burada kolaylıkla üreme olanağı bulurlar. BOS besi yeri gibi davranır. BOS'ye ulaşıp çoğalan bakterilerin yıkım ürünleri lökosit kemotaxisine neden olur. Böylece SAA'a lökositlerin migrasyonuna neden olurlar. Binlerce lökosit BOS'ye ulaştınca bakterileri oksijen radikalleri ile tahrip ederken çevre dokularında hasar oluştururlar. Çevre dokuların hasarı sonucunda menenjitlerde gördüğümüz komplikasyonlar meydana gelmektedir.

KLİNİK BULGULAR

Yüksek ateş, baş ağrısı, ense sertliği ve bilinç değişiklikleri en önemli klinik bulgulardır. Bilinç değişikliğinin ilk bulgusu ajitasyondur. SAA'da enflamasyon olmadığı bazı klinik durumlarda da ense sertliği, Kernig, Burzinski gibi menengial iritasyon bulguları görülebilir. Bu tabloyu menengismus olarak tanımlanmaktadır. Lomber ponksiyon sonrası, güneş çarpması, kafa travmaları gibi durumlarda meningismus görülebilir. Menenjitli hastalarda; baş ağrısı, ateş, bilinç değişiklikleri, ajitasyon, Kernig ve Brudzinski bulgusu, meningokoksik tepeteşiler, fıskırır tarzda kusma, nöbetler, kafa çifti tutulumu, hemiparezi, herpeslabialis gibi semptom ve bulgular görülmektedir. Hepselabialis enfeksiyon hastalıklarında en çok pnömokoksik pnömoni, Gram-negatif sepsis ve meningokoksemitik menenjitde görülür. Yenidoğanlarda, kronik hastalığı olan yaşlı hastalarda, nötropenik hastalarda klasik semptom ve bulgular görülmeyebilir. Yenidoğanda ateş, letarji, iritabilite, apne, beslenmenin bozuklukları, nöbetler, fontanel bombeliği, beyin ağlaması görülebilir. Hastalarda ense sertliği mutlaka kontrol edilmelidir. Bu muayene sırasında hasta düz yatırılır, başının altında yastık varsa alınır, baş yavaşça fleksiyona getirilip, çene sternuma değdirilmeye çalışılır. Brudzinski; boyun yatar pozisyonunda yavaşça fleksiyona

getirildiğinde dizde fleksiyon oluşması, Kerning ise bacaklar fleksiyona getirildiğinde belde meydana gelen ağrı hissi olarak tanımlanmaktadır. Brudziski hareket, Kerning ağrı ile ilgilidir.

Meningokoklara bağlı enfeksiyonlarda meningokoksemi oluşmaktadır. Hastalarda peteşi ve ekimoz tarzında deri döküntüleri oluşur. Bazı durumlarda meningokoksemi oluşmuş hastalar menenjit bulgusu olmadan kayıp edilebilir. Meningokokseмик sepsis saatler içinde hızla ilerleyebilir bu yüzen acil tedavisi gereklidir.

Tüberküloz menenjitte klinik bulgu ve belirtiler 3 dönemde incelenmektedir. Birinci dönemde, non-spesifik semptom ve bulgular vardır, bu dönem başlangıç dönemidir. Bilinç normal, nörolojik defisit yoktur. İkinci dönemde; letarji/davranış değişiklikleri, meninks irritasyon bulguları, kafa çiftlerinin tutulum bulguları görülür. En çok 6. sinir tutulumuna bağlı çift görme şikayetleri oluşur. Üçüncü dönemde ise; konvülsiyonlar, stupor/koma, ciddi nörolojik defisitler görülür.

Ensefalitler viral etkenlerle meydana gelmektedir. Parankim tutulumu olması nedeniyle klinik tabloya nöbetler eklenmektedir. Ensefalitlerde ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, mental değişiklikler (konfüzyon, deliryum, letarji, stupor, koma), jeneralize/fokal nöbetler, hiperrefleksi, babinski, spastisite, ense sertliği (orta düzeyde) gibi bulgu ve belirtiler görülmektedir.

Sınıflama

Menenjitler akut ve kronik menenjitler olarak iki gruba ayrılır. Akut menenjitler Pürülan (bakteriyel) menenjitler ve aseptik menenjitlerdir. Kronik menenjitler ise aseptik kronik menenjit ve fungal menenjitlerdir.

Akut pürülan menenjit etkenleri bakterilerdir, bunların en önemli etkenleri üç kapsüllü bakteridir. Bunlar *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve *H. influenzae*'dir. Bu etkenlerin bakteremi de en çok tutuldukları lenfotik organ dalak olduğu için splenektomili hastalar menenjit açısından risk altında kalırlar. Bu nedenle splenektomili hastalara üç bakteriye karşı aşı önerilmektedir.

Aseptik menenjit etkenlerinin en önemlisi viral etkenlerdir. Kronik aseptik menenjit dediğimiz zaman aklımıza ilk gelen etken tüberküloz basilidir. Brusella bakterilerine bağlı norobruselloz tablosunda da aseptik menenjit tablosunu görmekteyiz (Tablo 1).

Tablo 1. Menenjitlerin sınıflandırılması

Akut Menenjitler		Kronik Menenjitler	
Pürülan (Bakteriyel)	Aseptik	Pürülan (Fungal)	Aseptik
<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>H. influenzae</i> <i>L. monocytogenes</i> Grup B Streptokok <i>E. coli</i>	Viral etkenler	<i>C. neoformans</i>	<i>M. tuberculosis</i> <i>B. melitensis</i>

Etkenler

Menenjit etkenlerini yaş grubuna göre tahmin etme olanağımız vardır. Yenidoğanlarda *E. coli*, B grubu streptokoklar ve *L. monositogenez* etkidir. İki ay ile 5 yaş arasında *H. influenzae* tip b, *N. meningitidis* ve *S. pneumoniae* etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Beş yaş ile 50 yaş arasında *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* etken olarak karşımıza çıkar. Elli yaş üzerinde ise *S. pneumoniae*, *L. monositogenez*, Gram-negatif basiller etkidir. Böylelikle hastamızın yaşına göre etkeni öngörme ihtimalimiz bulunmaktadır.

L. monositogenez'in küçük yaşlarda ve ileri yaşta (>50 yaş) etken olabileceği düşünülürse, bu hastaların ampirik tedavi seçiminde Listeria akla mutlaka getirilmelidir. Akut bakteriyel menenjitin ampirik tedavisinde 3. kuşak sefalospriner kullanılır (seftriakson veya sefotaksim), 50 yaş üzeri ve yenidoğanda tedaviye ampisillin de eklememiz gerekmektedir. Çünkü *L. monositogenez* sefalosporinlere interensek dirençli olup ampisilline duyarlıdır.

Risk gruplarına göre de etkenleri tahmin etme olanağımız vardır. Örneğin kafa tabanı kırığı ile seyreden kafa travmalarında, BOS sızıntısında, splenektomili hastalarda etken *S. pneumoniae* iken, bu hastaların beyin cerrahi müdahalesi sonrasında gelişen hastane enfeksiyonlarında etken *S. aureus* ve *P. aeruginosa* olmaktadır. İmmün yetmezlik hastalarda etkenler *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis*, *L. monositogenez* ve özellikle *P. aeruginosa* olmak üzere diğer Gram-negatif basillerdir.

Üç önemli akut bakteriyel menenjit etkeni olan ve hepsinin ortak özelliği kapsül olan *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* ve *H. influenzae* tip b'nin IgA proteaz salgılama özellikleri vardır. Bu enzim nazofarenkste bulunan salgısal IgA antikorlarını parçalama özelliği vardır. Bu özelliklerinde patogeneze rol oynar. Kolaylıkla salgısal immünoglobulinlerden kaçabilirler.

N. meningitidis Gram-negatif diplokoktur. Katalaz ve oksidaz negatiftir. Kitle taramalarında bu özelliğinden yararlanılır. Karanlık ortamda çok daha kolay üredikleri için petri kutularını karbon kağıda sararak ışısız ortam sağlarız. Özellikle %5 karbondioksitli ortam üremelerini sağlar. Hücre içinde yani lökositte içinde at nalı veya böbrek şeklinde Gram-negatif olarak görünür ve kolayca Gram boyama ile tanınırlar. Hücre dışında görülmesi kötü prognoz belirtisidir. Kapsüller polisakkarit antijenlerine göre 12 antijenik serotipi vardır. Fakat bunlardan en önemlileri A, B, C, W135 ve Y serotipleridir. Özellikle A ve C gelişmekte olan ülkelerde salgılar yaparken B serotipi gelişmiş ülkelerde sporadik olgular ile seyretmektedir. Son yıllarda salgılardan W135 ve Y de sorumlu olmaktadır. Profilaksi için kullanılan aşılarda A, B, C, W135 ve Y antijenleri bulunurken (tetraalan), B serotipi için ayrı aşılardan mevcuttur. Genellikle toplu yaşam alanlarında salgınlar oluştururlar.

S. pneumoniae ise Gram-pozitif diplokok şeklindedir ve mum alevi şeklinde görülürler. Katalaz ve oksidaznegatif olması ile *N. meningitidis* den kolayca ayrılabilirler. Otojen menenjit

olarak tanımladığımız olgulardan sorumludur. Örneğin kronik otit media, kronik sinüzit, masotitlerin komplikasyonu olarak menenjit gelişebilmektedir.

Diğer kapsüllü bakteri *H. influenzae* olup gram labil boyanırlar, genellikle Gram-negatif kokobasil olarak görünürler. Üremeleri için X ve Y faktörlerine ihtiyaç duyarlar üretilmeleri daha zordur. Sinüsit, epiglotit, mastoidit, otit media sonrasında komplikasyon olarak görülebilir. Diyabetik hastalarda ve alkolizmde ve splenektomize hastalarda daha çok menenjite neden olurlar. Viral etkenler akut aseptik menenjit oluştururlar. Aseptik denmesinin sebebi BOS'nin renksiz ve berrak olmasıdır. Viral menenjitlerde etkenlerin büyük çoğunluğu enteroviruslar oluşturur. Bunun dışında HSV, adenoviruslar da etken olabilmektedir. Kabakulak virüsü de %50 pleositoz (BOS'de normalden fazla lenfosit bulunması) yapabilmektedir. Bu olguların ancak %10'unda klinik bulgu oluşmaktadır. Selim seyirlidir, çoğunlukla kendiliğinden düzelirler. HSV menenjitleri genellikle meningoensefalit şeklinde seyrederek. Yanı parankimde tutulmuştur. Genellikle bitemporal parankim tutulumu ile seyrederek, tanısında MRI görüntüleme, HSV PCR pozitifliğinin BOS'de belirlenmesi önemlidir. HSV meningoensefalit IV asiklovir tedavisine çok iyi yanıt verirler. Özellikle ilk 48-72 saat içinde yapılan tedaviler yüz güldürücü olmaktadır. Tedavi süreleri 14-21 gün olup, asiklovirin kristaller yaparak tübüler nekroz yapabileceği özelliği göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalar nefrotoksisite yönünden yakın takip edilmeli ve asiklovir yeterince IV mayili ile birlikte verilmelidir.

Cryptococcus neoformans kapsüllü mantar olup, immün yetmezlik zemininde görülmektedir. Bu hastaları HIV ile enfekte hastalarda çok görmekteyiz. AIDS hastalarında IRIS yönünden takip etmemiz gereken bir enfeksiyon etkenidir. Çini mürekkebi ile negatif boyama ile kolayca tanınabilmektedir. Kronik menenjitlere neden olurlar.

Kronik aseptik menenjit etkenlerinden en önemlisi tüberküloz menenjitidir. Tüberküloz menenjit tatsız tuzsuz menenjit olarak tanımlanmaktadır. Bunun sebebi BOS şeker ve Cl düzeyinin düşmesidir. Tbc menenjit iyi tedavi edilmez veya tanıda geç kalınması durumunda motralite ve morbiditesi yüksek bir hastalık. Etken beyinin en çok oksijen alan bölümü olan bazal bölgeyi tutmaktadır. Tedavisi en az 12 ay sürmektedir.

Brusella menenjiti diğer tanımı ile "nörobruselloz" bruselloz olguları arasında %1-5 oranında görülmektedir. Brusellozun daha çok görüldüğü yörelerde nörobruselloz daha çok görülmekte olup hastalarda baş ağrısı, menenjit bulguları, yürüme bozuklukları, çift görme gibi 6. sınır tutulumu veya sensorinöral işitme kayıpları ile seyredebilmektedir. Spinal kord ve kök tutulumları ile seyreden olgularda menenjit bulguları olmadan sadece parazi ve parapleji ile de seyredebilmektedir. Nörobrusellozun en önemli tanısı BOS da Rose-Bengal pozitifliğidir. Tanıda BOS'de Rose-Bengal bakılması, BOS'de Wright aglutinasyonu, BOS kültürünün yapılması önemlidir.

TANI

Bakteriyel menenjitlerde lokositoz, periferik yaymada nötrofil hakimiyeti saptanırken viral ve tüberküloz menenjitte kanda lökosit sayıları normaldir, periferik yaymada lenfomonositoz saptanır. Genel olarak tam kan incelemeleri tanıya çok fazla yardımcı olmaz. Menenjitlerin gerçek tanısı ancak BOS incelemesi ile konabilir. BOS incelemesi yapmadan menenjitleri ekarte etmek çok zordur. BOS incelemesi kontendikasyon yok ise acil yapılmalıdır. Lomber ponksiyon (LP) erişkinlerde L3-4, çocuklarda L4-5 aralığından yapılır. Ağır koagülopatisi olanlar, papil ödemi olanlar, ciddi kardiyovasküler hastalığı olanlar, her herhangi bir nedene bağlı yüksek kafa içi basıncı belirlenenlerde LP yapılmamalıdır. Bunlarda herniasyon veya intrakranial kanama riski vardır. LP uygulamasının yatar pozisyonda yapılması ani basınç düşmelerinin önlenmesi amacıyla uygun olacaktır. LP ince iğnesi ile yapılmalı ve tetkiklere yetebilecek en az miktar örnek alınmalıdır.

BOS incelmesinde basınç, renk, görünüm, hücre cinsi ve sayısı, BOS proteini ve BOS şekeri değerlendirilmelidir. BOS alınırken manometre yardımı ile BOS basıncı ölçülmelidir. Normal basınç 100-200 mmH₂O'dur. Basıncın ölçülemediği durumlarda normalde her soluk alışverişi ile, BOS bir damla LP iğnesinden damlar, daha hızlı damlaması basıncın arttığını gösterebilir. BOS normalde renksiz ve berraktır. Kaya suyu gibidir. BOS bulunan cam tüpün arkasına bir yazı konursa kolaylıkla okunur, bu onun berrak olduğu anlamına gelir. BOS'de PMNL bulunmaz en fazla 5-10 hücre/mm³ lenfosit bulunur. BOS proteini kalitatif ve kantitatif olarak ölçülebilir. Kalitatif olarak Pandy miyari ile ölçülür. Pandy miyari %10'luk fenik asit ile kolayca hazırlanır. Siyah zemin üzerine Konkav saat camı içine konan Pandy miyari üzerine 1-2 damla BOS konduğu zaman duman gibi bir görüntü meydana gelirse bu protein seviyesinin yüksek olduğunu gösterir. Ne kadar koyu bir duman görünümü olursa BOS proteininin o kadar yüksek olduğu anlaşılır. Bu da +1 pozitiften +4 pozitif kadar belirtilir. BOS proteini ayrıca kantitatif olarak biyokimyasal yöntemlerle de ölçülmelidir. Normalde BOS proteini 45-65 mg/dL kadardır. BOS şekeri kandaki şeker miktarı ile orantılı olduğu için BOS şekeri değerlendirilirken mutlaka simültane kan şekeri değeri de bilinmelidir. BOS şekeri, kan şekerinin 1/2-2/3'ü kadardır. Bu değerden daha düşük değerlere "Hipoglycorrhachia" denir. BOS şekerinin düşük olması anlamına gelir. BOS şekeri özellikle pürülan (bakteriyel) ve Tüberküloz menenjitlerde çok düşer. Bakteriyel menenjitlerde BOS şekeri saptadığımız olgularımız vardır. Viral menenjitlerde normal değerlerdedir.

BOS değerlendirilmesini en önemli basamağını hücre değerlendirmesi oluşturur. BOS da PMNL saptanması pürülan menenjit anlamına gelmekte iken lenfosit varlığı viral veya tüberküloz menenjit tanısı koymamızda yardımcı olacaktır. Hücrelerin cinsinin saptanması Neuber sayma kamerasına bir

miktar metilen mavisi damlatılarak çekirdek yapıları görülerek anlaşılabilir. Yine Thoma veya Neuber sayma kamelaları ile hücre sayımı yapılır. Alınan BOS örneği lama yayılır, havada kurutulduktan sonra Metilen Mavisi, Gram, Giemsa ve AARB ile boyalı preparatlar hazırlanarak incelenmelidir. BOS örneğinden kanlı ağar, çukulatamsı agar, gereğinde Sabouraud Dekstroz agar, Löwenstein-Jensen besi yerlerine ekimler yapılmalıdır. Bakteriyel, viral ve tüberküloz menenjitlerde saptanan BOS bulguları ile normal BOS bulguları Tablo 2'de özet olarak gösterilmiştir. kültürü mutlaka alınmalıdır. Gereğinde balgam, idrar kültürleri alınmalı, Kuşku var ise MRI, EEG çekilmelidir. Tbc menenjit için adenozinde aminaz, moleküler biyolojik testler (PCR) çalışılmalıdır.

TEDAVİ

Menenjitler sepsis ile birlikte enfeksiyon acillerinin başında gelmektedir. Menenjit tedavisi acildir. Erken tedavi başlandığı durumlarda tedaviden çok iyi yanıt alınabilirken, gecikmiş olgularda mortalite ve morbidite artmaktadır.

BOS bulguları pürülan (bakteriyel) menenjit ile uyumlu ise deksametazon 0,15 mg/kg her 6 saate bir IV tedavi başlanmalıdır. Dört gün süreyle deksametazon verilmelidir. Deksametazon ile aynı anda veya bir saat sonra ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Deksametazon tedavisinin özellikle pnömokoksik menenjitli olgularda önemli oranda işitme kaybını önlediğinden, tedavide önerilmektedir. Tedavi başladıktan 48-72 saat sonra kontrol LP yapılarak BOS bulguları değerlendirilmelidir. BOS bulgularında düzelme başlamış ise tedaviye devam edilmelidir. BOS bulguları ve klinik bulgularda düzelme yok ise tedavi yeniden gözden geçirilmelidir.

Tedavide kullanılacak antibiyotiklerin IV yoldan verilmesi gerekmektedir. Tedavi IV yoldan başlanmalı ve gerekli süre IV ile devam edilmelidir. Hastanın IV tedavisi klinik tablosunun iyiye gitmesine bakılarak oral tedaviye geçilmemeli, tedavi IV başlayıp IV devam edilmelidir. Seçilecek antibiyotikler BOS'ye iyi geçen antibiyotiklerden seçilmelidir. Antibiyotik dozları normal tedavi dozlarının iki katı olmalıdır. Örneğin; seftriakson dozu pnömöni tedavisinde 2x1 gr kullanılırken menenjit tedavisinde 2x2 gr, meropenem 3x1 yerine 3x2 gr şeklinde uygulanmalıdır.

Kloramfenikol, metronidazol ve ko-trimoksazol gibi antibiyotikler BOS'a çok iyi geçen antibiyotiklerdir. Betalaktam antibiyotikler (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve monobaktamlar), vankomisin enflamasyon varlığında BOS'ye geçen antibiyotiklerdir. Aminoglikozidler, tetrasiklinler, makrolid grubu antibiyotikler BOS'ye iyi geçmezler. Bu nedenle aminoglikozid tedavide kullanılacak ise intratekal yoldan kullanılmalıdır. Kinolon grubu antibiyotiklerden BOS'ye geçen tek antibiyotik Moksifloksasin'dir.

Streptococcus pneumoniae menenjit tedavisinde seftriakson 2x2 gr veya sefotaksim 4x3 gr tedavisi başlanılmalı, pnömokoklarda penisilin direnci önemlidir. Pnömokoklarda penisilin MİK değerleri >2,0 mcg/mL olduğu belirlenmiş yerlerde tedaviye Vankomisin 3x1 gr eklenmelidir. *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* tedavisinde ise Seftriakson 2x2 gr veya Sefotaksim 4x3 gr tedavisi başlanmalıdır. Elli yaş üzeri ve 5 yaş altı çocuklarda ise *Listeria monocytogenes* düşünülerek tedaviye 4x3 gr ampisilin eklenmelidir. Meningokok menenjit 7-10 gün, *H. influenzae* emenenjit 10 gün, pnömokok menenjit az 14 gün, Gram (-) basil ve *Listeria monocytogenes* menenjit tedavisi 21 gün yapılmalıdır.

Tüberküloz menenjit tedavisinde INH 300 mg/gün (12 ay), RMP 600 mg/gün (12 ay), EMB 3x500 mg (2 ay), Pirazinamid 4x500 mg (2 ay) kullanılır. Deksa metazon 1 ay süreyle kullanılır ve 3-4 haftada azaltılarak kesilir. Deksa metazon 0,4 mg/kg 1. hafta, 0,3 mg/kg 2. hafta, 0,2 mg/kg 3. hafta, 0,1 mg/kg 4. hafta olacak şekilde kullanılır.

Nörobruselloz tedavisinde 3 hafta-12 ay süreyle; doksisisiklin + rifampisin + TMP-SX veya seftriakson + rifampisin iki ay süreyle verilir daha sonra doksisisiklin + rifampisin + TMP-SX ile tedaviye devam edilir.

HSV menenjit tedavisinde asiklovir 3x10 mg/kg 14-21 gün süreyle kullanılmalıdır.

Cryptococcus neoformans menenjit saptanan hastalarda tedavi lipozomal amfoterisin-B 3-4 mg/kg IV/gün ve flucytosine 4x25 mg/kg p.o. olarak 4 hafta süreyle verilmelidir.

Korunma

Bakteriyel menenjit etkenleri damlacık yolu ile bulaşır, yanı havada >5 mikrondan daha büyük partikül oluştururlar, havada asılı kalmazlar, oluşturdukları partikül kısa sürede yere düşerler,

Tablo 2. Menenjit etkenlerine göre BOS bulguları

Parametre	Normal	Pürülan menenjit	Viral menenjit	Tüberküloz menenjit
Basınç (mmH ₂ O)	100-200	Çok artmış	Normal, hafif artmış	Çok artmış
Renk	Renksiz	Boz	Renksiz	Ksantokromik
Görünüm	Berrak	Bulanık	Berrak	Berrak
Protein	15-45 mg/dL	Artmış	Hafif artmış	Çok artmış
Şeker	45-60 mg/dL	Çok çok azalmış	Normal	Azalmış
Hücre sayısı	5-10, lenfosit/mm ³	Binlerce, nötrofi/mm ³	Yüzlerce, lenfosit /mm ³	Yüzlerce, lenfosit/mm ³

partikül 1,5 metreden daha uzağa gitmez. Korunmada cerrahi maske ve 1,5 metre mesafenin korunması etkili olacaktır.

Bakteriyel menenjitlerden korunmak için kemoprofilaksi ve immün oprofilaksi uygulanabilir. Kemoprofilaksi; bakteriyel menenjitli hastalar ile korunma önlemi almadan yakın temasta olan bireylere, profilaktik etkisi kanıtlanmış antibiyotiklerin kullanılması ile yapılır. *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'ya karşı kemoprofilaksisinde Rifampin 2x600 mg po₂ gün, seftriakson 1 gr IM tek doz, siprofloksasin 500-750 mg po tek doz kullanılır. *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H.*

influenzae immünoprofilaksi de konjuge ve polisakkarit aşular kullanılmaktadır. Splenektomili hastalarda bu üç kapsüllü bakteriye karşı aşı özellikle önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. <https://www.sanfordguide.com>
2. <https://www.uptodate.com>
3. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease, 9th Edition
4. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, Ayşe Willke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğana



İNTESTİNAL PARAZİTLER

Doç. Dr. Mehtap Aydın

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ

Parazitler, konakçı organizmanın üzerinde veya içine yaşayan ve konakçıdan beslenen organizmalardır. Gerek mekanik olarak gerekse salgıları ve sindirilmemiş artıkları organizma için toksik olduğundan konakçıda çeşitli hastalıklara sebep olabilirler.

İnsanda hastalığa neden olabilecek üç ana parazit sınıfı vardır: Protozoa, helmintler ve ektoparazitler. Bu yazıda intestinal yerleşim gösteren parazitlere yer verilmiştir.

A. PROTOZOALAR

Protozoalar, doğada serbest yaşayan veya parazitik olabilen mikroskopik, tek hücreli organizmalardır. İnsanda çoğalabilirler, bu da hayatta kalmalarına ve aynı zamanda sadece tek bir organizmadan ciddi enfeksiyonların gelişmesine neden olabilirler.

Bir insanın bağırsağında yaşayan protozoaların başka bir insana bulaşması tipik olarak fekal-oral yolla gerçekleşir.

A. 1. Entamoeba

Amipler olarak da bilinen Entamoeba türleri, genellikle toprakta, suda ve konakların sindirim sistemlerinde yaşayan tek hücreli organizmalardır.

Amibiyaz sıklıkla gelişmekte olan ülkelerde, sosyoekonomik seviyesi düşük, temiz su ve alt yapısı yetersiz olan toplumlarda görülmekte olup ayrıca kişisel hijyenin bozukluğu ile de ilişkilidir. Entamoeba türleri içinde *E. histolitica* insanlar için patojendir (1).

E. histolitica'nın kist ve trofozoid evreleri bulunur. Bakteri ve doku hücreleri ile beslenen trofozoitler eritrositleri de sindirirler. Trofozoitler bölünme, çoğalma ve invazyondan sorumludurlar. Dış ortama dayanıksız olan trofozoidler bulaşmada sorumlu değildirler. Bulaşma kişiden kişiye dört çekirdekli kistler aracılığıyla, su veya yiyeceklerle olmaktadır. Mideden geçen kistlerin ince bağırsak distalinde duvarı parçalanır ve dört nükleuslu metakist formu ortaya çıkar. Bu formlar bölünerek sekiz adet metakistik trofozoid oluşur. Trofozoidlerin kolonizasyonu tüm bağırsakta olabilir de en sık kolon mukozasına yerleşerek dizanteriye ve hematojen yayılımla bağırsak dışı tutulumlara neden olabilirler. Trofozoidlerin bir kısmı bağırsakta kistlere

dönüşüp dışkı ile dışarı atılırlar. Kistler şebeke suyundaki klora, gastrik aside dirençlidirler.

E. histolitica, sıklıkla kolona yerleşip ülserler oluşturur. Klinik tablo asemptomatik taşıyıcılıktan fulminan kolite kadar değişebilir. En sık rastlanan klinik tablo asemptomatik kolonizasyondur ki bu bireyler dış ortama amip kistlerinin atılmasından sorumludurlar. Amibik kolitte kalın bağırsağın enflamasyonu ve ülserasyonu söz konusudur. *E. histolitica* trofozoidleri submukozoda klasik şişe tipi ülserlere neden olur.

Amibik kolit/dizanteride klinik tablo karın ağrısı, ishal, tenezm, gaz, ateş, iştahsızlık, kilo kaybı şeklinde görülür. Fulminan kolit sık görülmez ancak immüno-suprese, malnütrisyonlu kişilerde, steroid kullananlar ve gebeler risklidir. Bu hastalarda kanlı, mukuslu ishal, yüksek ateş, karın ağrısı, periton irritasyon bulguları görülür. Kolonda total veya segmenter nekroz ile seyreden fulminan kolit olgularının çoğunda perforasyon gelişir ve tedavi için total kolektomi yapmak gerekebilir. İyi tedavi edilmemiş olgularda kronik amipli dizanteri iyileşme ve ataklarla seyredebilir.

Bağırsak yerleşimli amibiyaz komplikasyonları: Kanama, perforasyon, toksik megakolon ve tıkanma ile seyreden ameboma oluşumudur. Ameboma, granülasyon dokusundan oluşan kitlelerdir.

Bağırsak dışı amebiyazlardan en sık görüleni amibik karaciğer apsesidir. Akut seyirli olup karın ağrısı, ateş, kilo kaybı, hepatomegali vardır.

Bağırsak dışı tutulan diğer bölgeler: Beyin, dalak, deri, perinefritik apse, perianal apse, uterus tutulumu şeklinde sayılabilir.

Laboratuvar tanısında mikroskopik bakı, kültür, antijen saptama, antikor saptama ve moleküler yöntemler bulunur. Tanıda en az üç dışkı örneğinin incelenmesi gereklidir. Dışkı üzerinde kan ve mukus bulunur. Sulu dışkıda genellikle trofozoidler, şekilli dışkıda ise kist formları görünür. Mikroskopide *E. histolitica/E. dispar* ayırt edilemez. Monoklonal antikorlarla dışkı ve serumda amip antijenlerinin saptanması *E. histolitica E. dispar* ayırımında faydalıdır (1,2).

A. 2. Giardia

İnsanda en sık görülen protozoondur. İnsanda enfeksiyon oluşturan *Giardia lamblia*, *G. intestinalis*, *G. duodenalis* olarak da bilinir. Bulaş dışkı ile atılan dört çekirdekli oval kistler

aracılığıyla olur. Kontamine suyun içilmesi ile epidemiler yapabilir. Ağız yoluyla alınan kistler duodenumda açılarak iki adet trofozoid çıkar. Trofozoidi armut şeklinde, iki çekirdekli ve dört çift kamçılıdır (3).

Duodenum, jejunum ve ileumun üst kısmı epiteline emici diskleri ile tutunarak kolonize olan trofozoidler A, B12 vitamini, demir, protein emilimini bozulabilirler. Bir-iki haftalık inkübasyon süresi vardır. En sık diyare, karın ağrısı, kramplar, ve gaz şikayeti olur. Malabsorbsiyon veya kilo kaybı ile uzamış ishal tablosu bulunur. Makroskopik olarak dışkı, kan, mukus, pü, mikroskopik olarak nötrofil içermez. Tedavi edilmeyen hastalarda kronikleşebilir. Yıllarca devam eden yorgunluk, yemeklerle artan karın ağrısı, epigastrik rahatsızlık, baş ağrısı yakınması görülebilir. Bunların dışında ürtiker, reaktif artrit ve kolesistit de görülebilmektedir (4).

Trofozoidler bağırsak peristaltizmi ile dışkı ile atılabilirler de genellikle ince bağırsakta kiste dönüşümleri başlar ve kolonun distalinde kist oluşumu tamamlanarak dışkı ile kist olarak atılırlar. Giardiyazda enfeksiyonun kaynağı bu kistlerdir. Bununla birlikte zoonotik bulaşmanın da sorumlu olabileceği düşünülmektedir (5).

Dışkı ve duodenal sıvıda trofozoid veya kistlerin görülmesi tanı koydurucudur. Mikroskopi dışında dışkıda Giardia antijeni saptayan ELISA yönteminin de sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Bunun dışında moleküler yöntemlerden de tanıda faydalanılabilir (6).

A. 3. *Balantidium*

Siliatlar (kirpikli protozoonlar) içinde insanda enfeksiyon oluşturan tek tür *Balantidium coli*'dir. Özellikle domuz-insan yakınlığı olan bölgelerde görülür. İnsan bağırsağında yaşayan en büyük protozoondur. Kist ve trofozoid formu bulunmaktadır. Kist şekli ağızdan alındıktan sonra ince bağırsakta trofozoidler açığa çıkar ve kalın bağırsakta kolonize olurlar. Kolon duvarında çoğalır ve kist şekline dönüşürler. Enfekte kişilerde basit ishalden şiddetli dizanteriye kadar değişen farklı tablolar meydana gelebilir. Dışkıda hareketli trofozoidlerinin görülmesi ile tanı konur (7).

A. 4. *Cryptosporidium*

Cryptosporidium tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup özellikle su kaynaklı salgınlara neden olabilmektedir.

İnsan ve omurgalı hayvanda en çok rastlanan tür *C. parvum*'dur. Ookistleri ağız yoluyla alındıktan sonra ince bağırsakta açılarak sporozoitlerini bırakırlar. Hücre içinde ekstrasitoplazmik yerleşirler. Villöz atrofi ve kript uzunluğunda artış yaparak bağırsak epitel hücresinde absorpsiyonun bozulmasına, ve sekresyonun artmasına yol açarlar. En fazla jejunumda yerleşmekle birlikte tüm bağırsakta, safra yolları, pankreas veya akciğerde saptanabilirler.

Cryptosporidium enfeksiyonları immün sisteminin durumuna göre değişik klinik tablolarla seyredebilmektedir.

Özellikle AIDS'li hastalarda gelişen kronik ishallerin en sık nedenidirler. AIDS veya bağışıklığı baskılanmış kişilerde ağır, persistan diyare, karın ağrısı, ateş, lenfadenopati gelişebilir. Dışkıda ookistlerin aside dirençli boyalarla gösterilmesi ile tanı konur. Ayrıca *Cryptosporidium* antijenlerini saptamaya yönelik ELISA ve hızlı tanı testleri bulunmaktadır (7).

B. HELMİTLER

Helminthler farklı sinir sistemi ve organları ile kompleks çok hücreli organizmalardır. İnsanlar için patojen olan helminthler yuvarlak (nematodlar) ve yassı kurtlar olarak sınıflandırılır. Yassı kurtlar ayrıca yaprağımsılar (trematodlar) ve şeritler (sestodlar) olmak üzere iki tipe ayrılır. Helminthlerin çoğunluğu insan vücudunda yaşam döngüsünü tamamlayamadığından sayısını artıramaz. Bu nedenle genelde alınan enfektif parazit sayısı enfeksiyonun ağırlığını belirler.

B. 1. İntestinal Nematodlar

Boyları birkaç mm'den bir metreye kadar değişebilen yuvarlak solucanlar (nematodlar) uzun, silindirik segmentsiz ip şeklinde parazitlerdir. Dolaşım, sindirim sistemleri vardır. Embriyon, kurtçuk ve erişkin formları vardır. Dişi ve erkeğin çiftleşmesi ile fertilizasyon olur. Farklı olarak strongiloides cinsinde döllenmemiş yumurtadan yeni birey oluşabilir. İntestinal nematodların ara konakları yoktur.

İnsanlara bulaş yolları:

- 1) Enfektif veya içinde larva olan yumurtaların oral yolla alınması (*Enterobius, Ascaris, Trichuris*),
- 2) Larva içeren enfekte etlerin yenilmesi (*Trichinella*),
- 3) Larvaların deriden girmesi (çengelli kurtlar, *Strongyloides*),
- 4) İnsanlar tarafından ısırılma (filarial nematodlar).

Nematodlar genelde insanda çoğalmazlar (*Strongiloides stercoralis* hariç), bu yüzden enfeksiyonun şiddeti alınan parazit miktarı ile ilişkilidir.

B. 1. 1. *Ascaris Lumbricoides*

İnsanlarda en sık görülen helminthlerden biridir. Tropikal ve ılıman iklimlerde daha sık olsa da tüm dünyada yaygındır. Asıl konakçısı insandır ve gelişimini tamamlamak için ara konağa ihtiyaç duymaz. Döllenmemiş yumurtaları dışkı ile atıldığından insandan insana doğrudan bulaşmaz. Dış ortamda yumurta içinde larva gelişir. Döllenmiş yumurtalar toprakta aylar/yıllarca canlı kalabilirler. İnsanlar oral yolla yiyecek veya topraktaki içinde larva gelişmiş *A. lumbricoides* yumurtalarını alarak enfekte olurlar. Mide ve duodenumda yumurtanın açılmasıyla çıkan larvalar ince bağırsak duvarından penetre olup portal veya lenfatik yolla karaciğer, kalp ve akciğere ulaşır. Akciğerde alveoler boşluğa buradan da bronşlara doğru hareket ederek

trakeaya gelir ve tekrar yutulur. Beyaz renkli erişkin ascarisler ince bağırsakta yerleşirler. İnce bağırsakta erişkin hale gelir ve çiftleşirler. Yumurta alındıktan iki veya üç ay sonra erişkin formlar meydana gelir. Bir yıl gibi bir süre içinde ölür ve kendiliğinden atılırlar. Klinik tablo genellikle asemptomatik olabileceği gibi şikayet ve bulgular göç eden larva, etkilenen organa ve immün aracılı hipersensitivite yanıtına göre değişebilmektedir (8).

Protein, yağ ve karbonhidrat emilim bozukluğu ve malnütrisyon gelişebilir.

Ascaris pnömonisinde dispne, kuru veya prodüktif öksürük, kaba raller, substernal ağrı, ateş ve geçici eozinofili gibi allerjik belirtilerle seyredir. Ascaris antijenleri bazı insanlarda astım ve diğer atopik hastalıkların riskini artırabilirler (8). Larvaların etrafında eozinofili ve makrofaj infiltrasyonları ile eozinofilik pnömoni meydana gelebilir. Bu duruma Loeffler sendromu denir (9,10). Bu semptomlar enfeksiyon etkeninin alınmasından 5-6 gün sonra başlar ve larvanın akciğerden ayrılarak bağırsaklara göç etmesi ile 1-2 hafta içinde kaybolur. Tekrarlanan enfeksiyonlarda, karaciğer ve akciğerde eozinofilik infiltrasyon ve granülomlar meydana gelebilir. Bağırsakta bulunan Ascarisler genellikle karın ağrısı, iştahsızlık, sindirim rahatsızlıkları, bulantı, ishal veya kabızlık, burunda kaşıntı, diş gıcırdatma ve ağızdan salya akmasına neden olurlar. Çok sayıda olduklarında bağırsak tıkanmasına yol açabilirler. Göç eden erişkinler kusulabilir veya burun, ağız, anüs, göbük ve lakrimal kanaldan çıkabilir. Erişkin formlarının göç yapabilmeleri nedeniyle ciddi komplikasyonlar görülebilir. Böbrek, plevral boşluk, apandisit, nefrit, salpinjit, kolesistit, pankreatit belirtileri görülebilir (11).

Dışkıda dölllenmiş, dölllenmemiş ve dekortike olmuş yumurtaların görülmesi ile tanı konur. Erişkin formları da dışkıda görülebilir. ELISA ile dışkıda *Ascaris Lumbricoides* antikorları tespit edilebilir. Ayrıca akciğerde buldukları dönemde, balgamda eozinofili ve Charcot-Leiden kristalleri veya larvalar tespit edilir. Ayrıca PCR ile *Ascaris* DNA'sını tespit etmek mümkündür (12).

B. 1. 2. *Enterobius Vermicularis*

Kıl kurdu ya da oksiyür olarak da bilinen *Enterobius vermicularis* insanlarda tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Beş-on dört yaş arasında daha çok rastlanır. Sadece insanların parazitidir. Rezervuar olarak hayvanları kullanmaz. Sarı-beyaz renkli olup dişileri 8-13 mm, erkekleri 2-5 mm uzunluğundadırlar. "D" şeklindeki yumurtalarının kalın ve saydam kabuğundaki albuminöz tabaka çevredeki eşyalara veya ellere yapışmasını sağlar. Yumurtalar atıldığında henüz enfektif olmayan larvalar atmosferik oksijenin etkisi ile 6 saat içinde enfektif hale gelir. Enfeksiyon enfektif yumurtaların ağızdan alınmasıyla bulaşır (11,12).

Ağız yoluyla alındıktan sonra ince bağırsağın üst kısımlarında larvalar yumurtadan çıkar, çekuma doğru göç ederek erişkin hale gelir ve çiftleşir. Erişkinler mukozaya tutunarak kan ve organik maddelerle beslenir. Dişi *Enterobius vermicularis* döllenikten

sonra erkekler ölür ve dışkı ile atılır. Dişi yumurtalarını bırakma zamanı geldiğinde kolona doğru göç eder ve konağın perianal bölgesine yumurtalarını bırakır. El-ağız yoluyla tekrar bulaşabilir (otoenfeksiyon/retroenfeksiyon).

Klinik bulguların şiddeti parazitin sayısı ile ilişkilidir. En sık görülen semptom, geceleri anüs kaşıntısıdır. Dişi formların yumurtalarını bırakma zamanlarına denk gelir. Muayenede kaşıma izleri görülebilir. Karın ağrısı, bulantı, ishal, kabızlık, deride döküntüler olabilir. Diş gıcırdatması, burun kaşıntısı, kabus görme gibi belirtiler verebilir. Apandikte birikerek apandisit neden olabilir (11,13). Erişkinler ektopik göç ile vajinit, sistit, granülomatöz endometrit, salpenjit yapabilir.

Diğer bağırsak nematodlarından farklı olarak dışkıda yumurtalarına pek rastlanmaz. Hastalarda anlamlı eozinofili veya yüksek serum IgE seviyelerine rastlanmaz. Yumurtaları en iyi selofan-bantlı lam yöntemi ile saptanır. Gece perianal bölgeye bant yapıştırılır sabaha kadar kalır. Bu bant sabah tekrar lama yapıştırılarak mikroskopta yumurtalar ve erişkin formlar aranır (11).

B. 1. 3. *Trichuris Trichiura*

Genellikle nemli ve sıcak bölgelerde *Ascaris lumbricoides* ile beraber yaygın olarak bulunur. Beyaz-gri rekli 30-50 mm uzunluğunda kamçı şeklinedirler. Yumurtaları kalın, koyu turuncu veya kahverenkli kabuğunun iki ucunda mukoid tıkaçları bulunmasından dolayı limona benzetilir. Ağız yoluyla alınan olgun yumurtalar ince bağırsakta açılarak larvalar kolona geçer ve bir veya üç ay içerisinde erişkin dişi ve erkek oluşur. Yumurtalar dışkı ile atıldıktan sonra toprakta 14-25 günde embriyon oluşur. Bir-üç yıl ömürleri vardır.

Erişkinler kolonda proksimal kolon ve çekumda yaşarlar. Ağır enfeksiyonlarında inen kolon ve rektumda da bulunabilirler. İnce kısımları ile mukozaya gömülürler, kalın kısımları bağırsak lümeninde kalır. Bağırsak lümenindeki mekanik hasar ve metabolizma ürünlerine karşı konağın verdiği yanıtla ilişkili klinik bulgular görülmektedir. Karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık, ishal, kabızlık, kolon mukozasından kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi, hemorajik kolon, dizanteri, abdominal kramp, rektal prolapsus meydana gelebilir. Tanı dışkıda limon şeklindeki yumurtaların görülmesiyle konur (14).

B. 2. Sestodlar

Şerit şeklinde olan sestodların her bir halkaya proglostit adı verilir. Proglostit içinde dişi ve erkek üreme sistemi birlikte bulunur. Halkalar immatür, matür ve strobilianın en son kısmında bulunan gebe halka olarak ayrılır. Dolaşım, solunum ve sindirim sistemleri yoktur. Erişkinler baş (skoleks) ile mukozaya tutunurlar. Boyun ve halkalardan oluşan strobilia bölümleri bulunur.

İnce bağırsak mukozasından absorpsiyonla beslenirler. Klinik tablo olarak genelde karı ağrısı, anoreksi, dispepsi, bulantı, ishal görülebilmektedir.

B. 2. 1. *Tenia Saginata*

Dünyada en yaygın bulunan sestodur. 10 m uzunluğuna ulaşabilir. İnsanda 35 yıl yaşayabilirler. Skoleksinde dört emici çekmen vardır ancak kanca içermez. Yuvarlak yumurtasındaki altı çengelli embriyoyu ince bir kılıf bunu da kalın kahverengi ve çizgili görünen kabuk çevreler. Zorunlu insan parazitidir. Erişkinleri sadece insanda bulunur. Son konağı insan, ara konağı siğir ve diğer otçullardır. Yumurta otçul hayvanlar tarafından ağız yoluyla alındıktan sonra yumurtanın içinden çıkan hareketli embriyo bağırsaklara penere olur ve dolaşıma geçerek kaslara yerleşir. Kalp, çene ve bacak kasları en sık yerleştiği bölgelerdir. Burada büyür ve vezikül içinde skoleks meydana gelir. Bu larvaya *Cysticercus bovis* denir. Üç, dört ay içinde 1 cm'ye ulaşır ve insan için enfektif hale gelir. İnsanlara çiğ veya iyi pişirilmemiş *Cysticercus bovis* içeren etlerin yenmesi ile bulaşır. Sindirimden sonra ince bağırsakta sistiserkus skoleksi bağırsak mukozasına tutunarak büyür. Genellikle semptomsuzdur. Halkaların anüsten çıkması ile fark edilirler. Nadiren karın ağrısı, bulantı, iştahsızlık, ishal, kilo kaybı, apati olabilir. Tanı dışkı ve selofan bantlı lamda halkaların veya yumurtaların görülmesi ile konur. Serolojik olarak ELISA, lateks aglütinasyon ve indirekt hemaglütinasyon ve moleküler olarakta PCR'den tanıda yararlanılabilmektedir (15,16).

B. 2. 2. *Tenia Solium*

Genellikle domuz etinin yenildiği bölgelerde görülür. Erişkinleri 2-7 m uzunluğunda olabilirler. Yirmi beş yıl yaşayabilirler. İnsan hem tek ana konaktır hem de ara konak olabilir. Gebe halkalar veya yumurtalar domuzlar tarafından ağız yoluyla alındığında altı çengelli embriyo yumurtadan çıkar, intestinal mukozaya tutunarak 5-12 hafta içinde erişkin hale gelir. Skoleks dört tane emici çekmen ve çift sıra çengelden oluşur. Bağırsaktan invaze olan embriyolar kan dolaşımı ile beyin, göz, kalp, akciğer, subkutanöz ve intramusküler dokulara yerleşirler. Sistiserkus selüloza adı verilen, içinde larva olan vezikül meydana gelir.

Klinik bulgular gastrointestinal semptomlardan farklı olarak insan ara konak olduğunda bağırsak dışı formların yerleştiği bölgeye göre değişmektedir (16). Kaslarda yerleştiğinde kas ağrıları, beyinde yerleştiğinde (nörosistiserkozis) epilepsi, anormal davranışlar, geçici parezi, obstrüktif hidrosefali, ensefalit, görme problemleri görülebilir (15).

Tanı dışkıda halkaların görülmesi ile konur. Dışkıda nadiren yumurta görünür.

Sistiserkozis tanısı genellikle parazitin cerrahi olarak çıkarılması ve mikroskopik olarak skoleksteki çengel emici organların görülmesiyle konur. Kalsifiye larvalar radyografide dikkat çekebilir. Serebral sistiserkoziste beyin omurilik sıvısında eozinofili atipik mononükleer lenfositler görülebilir (17).

B. 2. 3. *Hymenolepis Nana*

İnsanı enfekte eden en küçük sestottur. İnsandan insana bulaşabilen tek sestottur. Ara konağa zorunlu ihtiyacı yoktur.

Enfeksiyon genellikle insan dışkıyla atılan embriyonlu yumurtaların ağız yoluyla alınmasıyla bulaşmaktadır. Midede açılan yumurtadan çıkan onkosfer ince bağırsakta villuslardan penetre olur. Dokuda sistiserkoid evreye geçen larva dört, beş gün sonra tekrar bağırsak lümenine döner ve yaklaşık 30 günde erişkin halini alır. Yumurtalar gebe halkaların parçalanmasıyla dışkıya geçer. Yumurtalar yuvarlak veya oval, renksiz, şeffaf, altı kancalı onkosfer ve polar filament içerir. Dışkıda erişkinler nadiren görünür.

Klinik bulgularda baş ağrısı, sersemlik, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal bulunabilir. Tanı tipik yumurtaların görülmesi ile konur (15,16).

KAYNAKLAR

1. Tanyüksel M. İntestinal Ürogenital protozoonlar. (Entamoeba Türleri) In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi İstanbul. Nobel Tıp, 2008:2557-2570.
2. Petri WA, Haque R. Entamoeba Species, Including Amebic Colitis and Liver Abscess. In Mandel Douglas Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Elsevier Saunders. 3047-3057.
3. Adam RD. Biology of Giardia lamblia. Clin Microbiol Rev. 2001;14:447-475.
4. Hill DR. Giardiasis: Issues in management and treatment. Infect Dis Clin North Am. 1993;503-525.
5. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Unat'ın tıp parazitolojisi. İstanbul: Cerr Tıp Fak Vakfı No:15. 1995:544-551.
6. Hiatt RA, Markell EK, Ng E. How many stool examinations are necessary to detect pathogenic intestinal protozoa? Am J Trop Med Hyg. 1995;53:36-39.
7. John TJ, Petri Aw. Markell and Voge's Medical Parasitology. 9. baskı, WB Saunders Company. 2006:62-65.
8. Gelpi AP, Mustafa A. Ascariis pneumonia. Am J Med. 1968;44:377-389.
9. Cooper PJ. Interactions between helminth parasites and pancreatic ascariasis in India. Lancet. 1990;335-1503-1508.
10. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:514-523.
11. Akbulut A. Intestinal Helminthler (Nematodlar) In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp, İstanbul. 2008:2602-2616.
12. Maguire JH Intestinal Nematodes In Mandel Douglas Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Elsevier Saunders.
13. Dahlstrom JE, Mac Arthur EB. Enterobius vermicularis: a possible cause of symptoms resembling appendicitis. Aust N Z J Surg. 1994;64:692-694.
14. Cooper ES, Bundy DAP. Trichuriasis. Clin Trop Med Comm Dis. 1987;2:629-643.
15. King C H, Fairley JK. Tapeworms (Cestodes). In Mandel Douglas Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Elsevier Saunders. 3227-3236.
16. Akbulut A. Intestinal Helminthler (Sestodlar) In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp, İstanbul. 2008:2620-2629.
17. Nolic S, Stevanovic G. Neurocysticercosis-pathogenesis and clinical aspects Srp Arh Celok Lek. 2006;134:246-250.

SEPSİS VE SEPTİK ŞOK

Prof. Dr. İlhami Çelik

Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Sepsis, enfeksiyona karşı düzensiz konak yanıtına bağlı yaşamı tehdit eden organ fonksiyon bozuklukları olarak tanımlanır ve enfeksiyona bağlı olarak "Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme (Sequential Organ Failure Assessment; SOFA)" skorunda 2 puan veya daha fazla artış olarak da ifade edilmektedir. Bir başka deyişle de şüpheli veya kanıtlanmış bir enfeksiyona eşlik eden organ yetmezliği bulguları; (bilinç değişiklikleri, solunum güçlüğü, düşük oksijen saturasyonu, azalmış idrar çıkışı, kreatinin artışı, artmış kalp hızı, zayıf nabız, soğuk ekstremiteler veya düşük kan basıncı, koagülopati bulguları, trombositopeni, asidoz, artmış laktat düzeyi veya hiperbilirubinemi olmasıdır.



Şekil 1. Sepsisin tanımı. Sepsis, vücudun kendi doku ve organlarının zarar görmesine neden olan, enfeksiyona kontrolsüz konak tepkisinin neden olduğu, yaşamı tehdit eden bir organ işlev bozukluklarıdır.

SOFA: Sıralı organ yetmezliği değerlendirmesi, KB: Kan basıncı, Kr: Kreatinin, İÇ: İdrar çıkışı

(Clinical Pharmacist, CP, January 2017, Vol 9, No 1;9(1):DOI:10.1211/PJ.2017)

Septik şok, ortalama arteriyel basıncını 65 mmHg veya üzerinde ve serum laktat düzeyini 2 mmol/L'den (18 mg/dL) yüksek düzeyde tutmak için yapılan yeterli sıvı replasmanına rağmen vazopressör gereksinimi gösteren persistant hipotansiyon olarak tanımlanır. 2016 yılında yapılan bu sepsis-3 tanımlaması, sepsis tanısı için daha önceden kullanılan sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) kriterleri gerekliliğini ve ağır sepsis tanısını ortadan kaldırmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Sepsis insidansı, aşağıdaki nedenlerden dolayı son yıllarda giderek artış göstermektedir.

- Nüfusun giderek daha yaşlı bir hal alması
- Hastalığın daha fazla tanınması
- İnvaziv prosedürler ile organ nakli sayı ve çeşitliliğinde artış
- Artan immünoşüpresif ajan ve kemoterapi kullanımı
- Kalıcı kateter ve girişimsel işlemlerde cihaz kullanımında artış
- Son dönem böbrek hastalığı (SDBY) ve HIV enfeksiyonu gibi kronik hastalıklarda artış
- Hastalığın daha fazla tanınması.

Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların kullanımında artma, ileri yaş, girişimsel ve cerrahi işlemlerin daha sık ve fazla sayıda yapılması, uzun süreli yoğun bakım ünitesi yatışı, ileri yaş vb., faktörler sepsis sıklığında artışa yol açmaktadır. Görülme sıklığı yaşa ve cinsiyete göre değişmektedir. İleri yaş ve erkeklerde daha fazladır. Kış aylarında solunum yolu enfeksiyonları prevalansı arttığı için sepsis insidansı da artmaktadır. İleri yaştaki hastalar (≥65 yaş) sepsis olgularının (%60-85) çoğunu oluşturur ve bu yaş grubundaki hastalarda birden fazla komorbidite olması ve sık hastaneye yatışa atfedilir.

Sepsis ve Septik Şok için Risk Faktörleri

- Nozokomiyal enfeksiyon sonrası YBÜ'ye yatış
 - Bakteremi
 - İleri yaş (≥65 yaş)
 - İmmünoşüpresyon- neoplazmalar, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, AIDS, asplenizm, diyabet, otoimmün hastalıklar, organ nakli, alkolizm ve immünoşüpresan ilaçların ve immünomodülatörlerin kullanımında görülen konak savunmasını bozan durumlar:
 - Toplum kökenli pnömoni
 - Son 90 gün içinde hastaneye yatış ve antibiyotik tedavisi
 - Genetik faktörler- hücresel ve humoral bağışıklık bozuklukları (düşük veya eksik antikor üretimi, T-hücreleri, fagositler, doğal öldürücü hücreler, kompleman eksiklikleri)
 - Yaşlı erkeklerde komplike İYE ya da benign prostat hipertrofisine (BPH) bağlı ürosepsis
 - Majör travma ve yanıklar.
- Aşağıdaki klinik özellikler sepsisin ciddiyeti ile ilgilidir:
- Enfeksiyona anormal konak yanıtının derecesi
 - Enfeksiyon bölgesi ve tipi
 - Antimikrobiyal tedavinin zamanlaması ve kapsamı

- Dirençli mikroorganizma
- Şok gelişimi
- Altta yatan herhangi bir hastalık
- Hastanın uzun vadeli sağlık durumu
- Septik şok başlangıcında hastanın nerede bulunduğu (ev, hastane vs)
- Konakta immünogenetik varyasyon.

Mortalite, sepsisten septik şoka kadar uzanan bir spektrumda değişebilen hastalık derecesine göre farklılık göstermektedir. Mortalite oranları; SIRS'da %7, sepsiste %16, septik şokta %46 civarındadır.

Mortalite için kötü prognostik faktörler;

- İlerlemiş yaş
- Dirençli mikro-organizma ile enfeksiyon
- Konak immün durumunda bozulma
- Yirmi dört saat vazopresör ihtiyacının devam etmesi
- Yeterli destekleyici önlemlere ve antimikrobiyal tedaviye rağmen ardışık organ yetmezliği gelişmesi.

Etken Mikroorganizmalar

Antibiyotik öncesi dönemlerde, Gram-pozitif bakteriler sepsise neden olan başlıca mikro-organizmalardı. Daha sonra, Gram-negatif bakteriler sepsis ve septik şoka neden olan predominant patojenler haline gelmiştir. Ancak artık kritik hastalarda invaziv prosedür ve yöntemlerin daha sık kullanılması nedeniyle, Gram-pozitif organizmalara bağlı sepsis ve septik şok oranları, tekrar yükselmektedir.

Sonuç olarak, Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmaların septik şokta etken patojen olma olasılığı şu anda yaklaşık olarak eşittir.

Solunum yolu ve abdominal enfeksiyonlar sepsisin en sık nedenleridir, bunu idrar yolu ve yumuşak doku enfeksiyonları izlemektedir. Her organ sistemi belirli bir patojen grubu tarafından enfekte olma eğilimindedir.

Alt solunum yolu enfeksiyonları, hastaların %35-50'sinde sepsis ve septik şoka yol açmaktadır. Solunum yolunda sıklıkla etken olan patojenler;

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Escherichia coli*
- *Legionella species*
- *Haemophilus türleri*
- *Staphylococcus aureus*
- *Pseudomonas türleri*
- Anaeroblar
- Gram-negatif bakteriler
- Funguslar.

Abdominal ve gastrointestinal sistem (GIS) enfeksiyonları hastaların %20-40'ında sepsis/septik şoka neden olur. Yaygın patojenler:

- *E. coli*
- *Enterococcus species*
- *Bacteroides fragilis*
- *Acinetobacter species*
- *Pseudomonas species*
- *Enterobacter species*
- *Salmonella species*
- *Klebsiella species*
- Anaeroblar.

İdrar yolu enfeksiyonları hastaların %10-30'unda sepsis/septik şoka neden olur. Yaygın gözlenen patojenler:

- *E. coli*
- *Proteus türleri*
- *Klebsiella türleri*
- *Pseudomonas türleri*
- *Enterobacter türleri*
- *Serratia türleri*
- *Enterococcus türleri*
- *Candida türleri.*

Genital sistem enfeksiyonları hastaların %1-5'inde sepsis/septik şoka neden olur. Yaygın patojenler şunlardır:

- *Neisseria gonorrhoeae*
- Gram-negatif bakteriler
- Streptokoklar
- Anaeroblar.

Yumuşak doku enfeksiyonları hastaların %5-10'unda sepsis/septik şoka neden olur. Şu patojenlere yaygın rastlanır:

- *S. aureus*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Streptococci*
- *Clostridium species*
- Gram-negatif bakteriler
- Anaeroblar
- Funguslar.

PATOGENEZ

Sepsis, istilacı patojenleri ortadan kaldırmak için enfeksiyonun en başında başlayan düzensiz bir konak tepkisinin sonucudur. Doğal bağışıklık sistemi, bir dizi patern tanıma reseptörü (PRR) aracılığıyla PAMP'leri tanıma kapasiteleri sayesinde patojenleri "algılayabilen" çeşitli hücre tiplerinden oluşur. Patojenlere erken yanıtta yalnızca lökositler değil, aynı zamanda epitel ve endotel hücreleri gibi parankimal hücreler de görev alırlar. Çoğu zaman, patojenler ve konağın doğal bağışıklık

hücreleri arasındaki ilk karşılaşma, mikroorganizmaların ortadan kaldırılması ve normal homeostaza geri dönme ile enflamatuvar, anti-enflamatuvar ve onarım yanıtlarını gerektiren dengeli bir reaksiyonla sonuçlanır. Ancak sepsiste, patojen konak hücreleri uyarmaya devam ederken, koruyucu bağışıklıktan kaçmayı da başarmakta, bu da dengesiz ve zararlı bir bağışıklık tepkisine ve nihayetinde homeostazın yeniden sağlanamamasıyla sonuçlanmaktadır.

Pattern tanıyıcı reseptörlerde aşırı aktivasyon zıt etkilere sahip sitokin, hormon ve diğer mediyatörlerin aşırı salgılanmasına ya da süpresyonuna yol açar. Bu moleküller enflamasyonu artırabilir ya da baskılayabilir, pro-koagulan ya da antikoagulan etki gösterebilir ya da mikrovasküler yatakta vazokonstriksiyon ya da vazodilatasyon yapabilir. Etkilenen enfeksiyon bölgesinden aşırı miktarda salgılanan sitokin ve diğer sinyal araçları kan veya lenf drenajı yoluyla dolaşıma karışır, oradan uzak organların vasküler yatağına ulaşır. Özellikle doku makrofajları (Kupffer hücreleri) açısından zengin olan ve akut faz proteinlerinin ana üretim bölgesi olan karaciğer, barsak lümenindeki mikroorganizmaların ve lipopolisakkaritlerin translokasyonu ile aktive edilir. Burada üretilen akut faz proteinleri ve sitokinler ilk olarak kan ve lenf aracılığı ile akciğere ulaşır ve ilk etkilenen organ olarak karşımıza çıkar. Hücre içi ya da dışı bakteri ve diğer patojenler kan ve lenf aracılığı ile tüm vücuda yayılır. Ancak bakteremi esnasında kanda bulunan bakteri sayısı nadiren 100 koloni oluşturan birim (kob)/mL'yi geçer. Bunların sayısı, bir mililitre kandaki milyonlarca lökositten çok daha fazladır. Bu nedenle bakteremi de sorun hematogen yayılım endişesinden çok normal immün sistem davranışının bozulmasıdır.

IL-6 ve diğer sitokinlerin aşırı üretimi, akut faz proteinlerinin karaciğerden üretimini aşırı derecede artırır. Enflamasyon biyomarkerları da önemli biyolojik rol oynar. Örneğin, C-reaktif protein hipotansiyon, hücre içi kalsiyum sinyalindeki değişiklikleri, sitokin üretimi, fagositoz ve kompleman aktivasyonunda değişikliklere yol açarken, prokalsitonin sitokin üretimini indükler ve nötrofil migrasyonunu azaltır. Sempatik ve parasempatik yollar arasındaki dengesizlik, enflamasyonun ve bağışıklığın nöronal kontrolünü bozabilir. Hormonal değişiklikler immün, metabolik, kardiyovasküler ve davranışsal tepkileri değiştirir. Gen transkripsiyonu da etkilenir ve bu, organa göre önemli ölçüde değişir. Özellikle, sepsis sırasında yukarı yönlü regüle edilenden daha fazla gen aşağı regüle edilir ve, septik hastalık süresince gen ekspresyonu büyük ölçüde fluktuasyon gösterir. Ölen hastalarda genel olarak yaşayanlara benzer metabolomik ve proteomik modeller sergiler, ancak yukarı veya aşağı regülasyonun büyüklüğü daha fazladır. Yukarıdaki tüm değişikliklerin net etkisi, vücuttaki birden fazla organı etkileyen işlev bozukluğuna yol açan çoklu yolların yaygın

şekilde uyarılması veya baskılanmasıdır (Şekil 2, 3). Bir hastada neden bazı organların diğerlerinden daha fazla etkilendiği ise açıklanamamıştır.

KLİNİK

Sepsis veya septik şok, kanıtlanmış enfeksiyona sekonder sistemik enflamatuvar yanıt sendromudur (SIRS). Enfeksiyona karşı zararlı konak tepkileri, sepsisten septik şoka ve çoklu organ fonksiyon bozukluğu sendromuna (MODS) kadar değişen bir spektrumda seyreder. Spesifik klinik özellikler, hastanın bu spektrumun hangi aşamasında olduğuna bağlıdır. Sepsis belirtileri genellikle spesifik değildir ve şunları içerir:

- Ateş (genellikle >38 °C),
- Titreme ve sertlik
- Bilinç bulanıklığı, konfüzyon
- Anksiyete
- Nefes almada güçlük
- Yorgunluk ve halsizlik
- Mide bulantısı ve kusma.

Bu semptomlar sepsis sendromları için patognomonik değildir ve çok farklı durumlarda da mevcut olabilir. Alternatif olarak, özellikle yaşlı bireylerde sepsiste tipik sistemik enflamasyon semptomları olmayabilir. Sepsiste semptomlar, idrar çıkışında azalma ve siyanozu (dudaklarda ve/veya parmaklarda mavimsi renk değişikliği) içerebilir.

Ateş, yaşlılarda veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda bulunmasa da yaygın bir semptomdur. Sepsiste hipotalamustaki ısı merkezi sıfırlanır, böylece ısı üretimi ve ısı kaybı daha yüksek bir sıcaklık noktasına çıkar. Ateş başlangıç şekli (ani veya tedrici), süresi ve maksimum sıcaklık derecesi sorgulanmalıdır. Ateşin tipi ve derecesi, enfeksiyon yükü ve hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Ancak ateş tek başına sepsis için duyarlı bir gösterge olmayıp; gerçekte, hastalık şiddeti ve ölüm için hipotermi daha öngördürücü bir belirtidir.

Üşüme-titreme vücut ısısını yükseltmek için artan kas aktivitesinin belirtisidir. Terleme, hipotalamus normal ayar noktasına döndüğünde ve daha yüksek vücut ısısını algıladığında ortaya çıkar ve aşırı vücut ısısını buharlaştırmak için terleme gerçekleştirilir.

Zihinsel işlev sıklıkla değişir. Özellikle yaşlı bireylerde hafif oryantasyon bozukluğu veya bilinç bulanıklığı yaygındır. Endişe, kaygı, ajitasyon ve nihayetinde gelişen koma sepsisin belirtileridir. Metabolik ensefalopatinin kesin nedeni bilinmemektedir; değişmiş amino asit metabolizması bir rol oynayabilir.

Respiratuvar alkaloz ile hiperventilasyon, sepsisli hastaların ortak özelliğidir. Bu özellik, medüller solunum merkezinin endotoksinler ve diğer enflamatuvar mediyatörler tarafından uyarılmasından kaynaklanır.

Organ sistemlerine özgü semptomların lokalize edilmesi, sepsis etiyojisine yönelik yararlı ipuçları sağlayabilir:

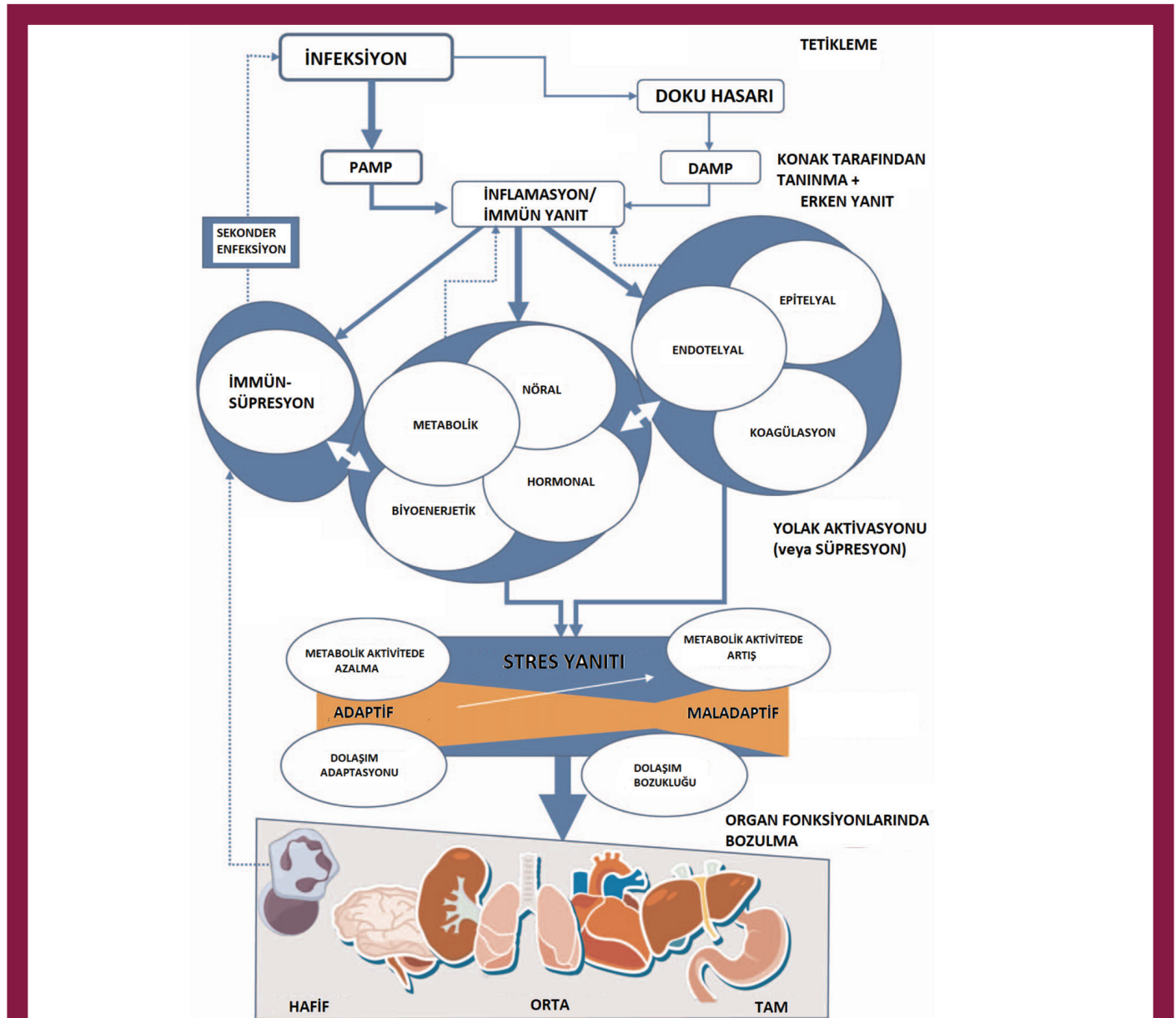
Baş ve boyun enfeksiyonları- şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, mental durumda değişikliği, kulak ağrısı, boğaz ağrısı, sinüsler üzerinde ağrı veya hassasiyet, servikal veya submandibuler lenfadenopati,

Göğüs ve akciğer enfeksiyonları- öksürük (özellikle produktif), plöritik göğüs ağrısı, dispne, perküsyonda dolgunluk hissi, bronşiyal solunum sesleri, lokalize raller veya herhangi bir konsolidasyon kanıtı,

Kardiyak enfeksiyonlar- özellikle enjeksiyon öyküsü veya damar içi (IV) ilaç kullanımı olan hastalarda ortaya çıkan yeni bir üfürüm,

Abdominal ve gastrointestinal (GI) enfeksiyonlar- ishal, karın ağrısı, abdominal distansiyon, defans veya rebound ve rektal hassasiyet veya şişlik,

Pelvik ve genitoüriner (GU) enfeksiyonları- pelvik veya bögür ağrısı, adneksiyal hassasiyet veya kitleler, vajinal veya üretral akıntı, dizüri, sık idrara çıkma isteği ve ani idrar yapma isteği,



Şekil 2. Sepsis patogenezi

(Current Opinion in Anaesthesiology. 2021;34:77-84.)

Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonları- lokalize ekstremité ağrısı veya hassasiyeti, fokal eritem, ödem ve eklemlerde şişlik, nekrotizan enfeksiyon varsa krepitus, eklemlerde effüzyon, Deri enfeksiyonları- peteşi, purpura, eritem, ülserasyon, bül oluşumu ve fluktuasyonu.

Fizik Muayene Bulguları

Sepsis ve septik şokun ayırt edici özellikleri, mikrovasküler ve hücresele düzeyde enflamasyon ve koagülasyonun yaygın aktivasyonu, vazodilatasyon ve vasküler maldistribüsyon, kapiller endotelial sızıntı ve hücresele düzeyde oksijen ve besinlerin kullanımında ortaya çıkan bozukluklardır. Vital bulgularda değişiklik olmadan ya da aşık bir muayene bulgusu ortaya çıkmadan tanı güçlük arz etmektedir.

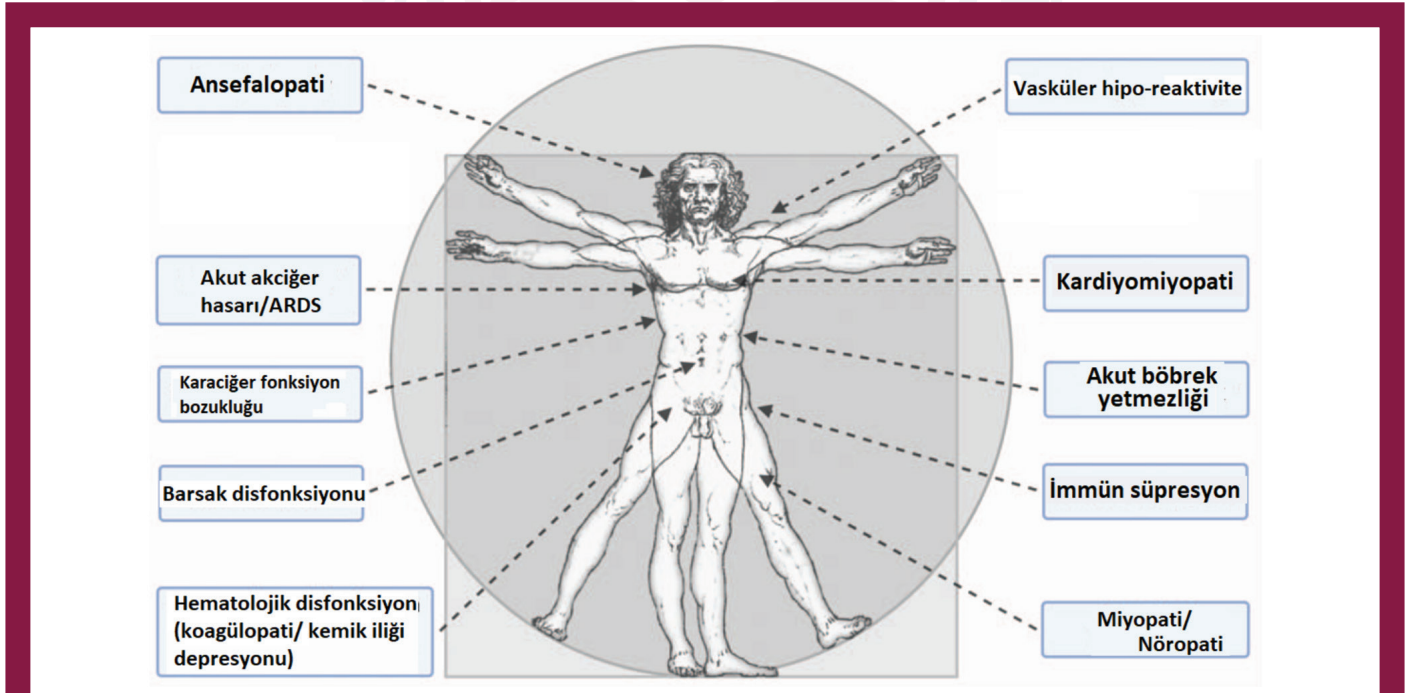
Fizik muayenede, öncelikle hava yolu, solunum ve dolaşımın (yani ABC'ler) yanı sıra zihinsel durum da dahil olmak üzere hastanın genel durumunun değerlendirilmelidir. Ciddi enfeksiyonları olanlar genellikle akut hasta görünümde olup kızamık ve toksik gözükürler.

Vital bulgular takip edilip hipoperfüzyon bulguları dikkatlice kontrol edilmelidir. Primer enfeksiyon odağının saptanması için tüm sistem ve organlara ait muayene dikkatlice yapılmalıdır. Hastanın vücut sıcaklığı doğru ve dikkatli ölçülmezdir. Oral ve timpanik sıcaklıklar her zaman güvenilir olmadığından, rektal sıcaklık ölçülmelidir. Ateş olmayabilir, ancak hastalarda genellikle takipne ve taşikardi vardır.

Hastanın deri rengine ve sıcaklığına dikkat edilmelidir. Soluk veya grimsi/benekli deri, septik şokta görülen zayıf doku perfüzyonunun belirteleridir. Sepsisin erken dönemlerinde, kalp debisi iyi korunur ve hatta artar. Vazodilatasyon, sıcak deri, sıcak ekstremiteler ve normal kapiller yeniden dolmaya [capillary refill, (sıcak şok)] neden olabilir. Sepsis ilerledikçe, atım hacmi (stroke volume) ve kalp debisi (cardiac output) düşer. Hastalar, soğuk deri, soğuk ekstremiteler ve gecikmiş kapiller yeniden dolma (soğuk şok) dahil olmak üzere zayıf perfüzyon belirtileri göstermeye başlar. Ardından, idrar çıkışında azalma ve siyanoz (dudaklarda ve/veya parmaklarda mavimsi renk değişikliği) gelişir. Peteşi veya purpura yaygın damar içi pıhtılaşıma (DIC) göstergesi olabilir.

Taşikardi, sepsisin en sık bulgularından birisi olup strese karşı sistemik yanıtın göstergesidir; dokulara oksijen taşınmasının artması için kalp debi artışının gerçekleştiği fizyolojik bir mekanizmadır. Taşikardi, hipovolemi ve intravasküler sıvı gereksinimi olduğunun işaretidir; bununla birlikte, sepsiste yeterli sıvı replasmanına rağmen genellikle kalp hızı artışı devam eder. Nabız basıncında azalma ve taşikardi, şokun en erken belirtileri olarak kabul edilir. Taşikardi ayrıca ateşin kendisine de bağlı olabilir (1 °C sıcaklık artışı nabızda 15-20 atım/dakika artışa yol açar).

Takipne, sepsisin yaygın ve ancak sıklıkla gözden kaçan bir bulgusudur. Pulmoner disfonksiyonun bir göstergesi olup genellikle pnömoni ve akut solunum sıkıntısı sendromunda



Şekil 3. Sepsiste organ fonksiyon bozuklukları
(Current Opinion in Anaesthesiology. 2021;34:77-84.)

(ARDS) ortaya çıkar ve her ikisi klinik tabloda sepsiste artmış mortalite ile ilişkilidir. Endotoksinler ve diğer enflamatuvar araçlar tarafından medüller solunum merkezinin uyarılması olası bir nedendir. Doku hipoperfüzyonu arttıkça gelişen metabolik asidozu kompanze etmek için solunum hızı da artar. Hasta genellikle nefes darlığı hisseder veya hafif endişeli görünür.

Mental durumda değişme, sepsisin yaygın gözlenen başka bir özelliğidir. Organ disfonksiyonunun bir işareti olarak kabul edilir ve artan mortalite ile ilişkilidir. Hafif dizoryantasyon veya konfüzyon özellikle yaşlı bireylerde yaygındır. Diğer bulgular arasında endişe, anksiyete ve ajitasyon yer alır. Ağır olgularda obtundation veya koma ortaya çıkar. Bu mental durum anormalliklerinin nedeni tam olarak anlaşılammıştır, ancak serebral hipoperfüzyona ek olarak, değişmiş aminoasit metabolizmasının sonucu olarak ortaya çıkabildiği düşünülmektedir.

Septik şokta, potansiyel enfeksiyon odağının belirlenmesi önemlidir. Odağın saptanması özellikle intraabdominal enfeksiyonlar, yumuşak doku apseleri, fasiitler veya perirektal apselerde olduğu gibi cerrahi olarak enfeksiyon odağının ortadan kaldırılabildiği ya da drene edilebildiği durumlarda oldukça önemlidir. Ayrıca enfeksiyon kaynağının belirlenmesi olası enfeksiyon etkenlerine yönelik ampirik tedavi açısından da son derece önemlidir. Aşağıdaki fizik muayene bulguları enfeksiyonun kaynağını saptamaya yardımcı olur.

TANI

Sepsis, enfeksiyonun kaynağına bağlı olarak değişken bir görünüme sahip olup belirti ve bulgular aşikar hale gelene dek hastalığın son dönemlerine dek belirti görülmeyebilir.

Sepsisi taklit eden ve ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken birkaç tıbbi durum vardır [örneğin, akut pulmoner emboli (PE), akut miyokard enfarktüsü, akut pankreatit, akut transfüzyon reaksiyonu, adrenal kriz, akut alkol yoksunluğu, tirotoksikoz]. Sepsis tanısını koyabilmek için klinisyen iyi bir anamnez almalı, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları değerlendirmelidir. Tablo 1 sepsis ve septik şokun klinik belirtilerini özetlemektedir.

Önceden var olan organ disfonksiyonu bilinmeyen hastalarda başlangıç SOFA skorunun sıfır olduğu varsayılır. Hastanın başlangıçtaki risk düzeyine bağlı olarak, 2 veya daha büyük bir SOFA skoru, SOFA skoru 2'den düşük olan hastalara kıyasla mortalitede 2 ila 25 kat artış tespit etti. SOFA skoru 2 veya daha yüksek olan hastalar, genel olarak varsayılan enfeksiyon ile yaklaşık %10 ölüm riskine sahiptir. Orta derecede organ disfonksiyonu olan hastalar bile hızla kötüleşebilir ve yakın takip gerekir.

Organ disfonksiyonu, altta yatan enfeksiyon nedeniyle toplam SOFA skorunda 2 puan veya üzerinde akut değişiklik olarak tanımlanır. SOFA skoru, solunum, kardiyovasküler, hepatik, hematolojik, merkezi sinir sistemi ve böbrek dahil olmak üzere çoklu organ sistemlerini içerir.

SOFA skoru değerlendirmesi yapmak için laboratuvar değerleri gerektirdiğinden, yatak başında olası enfeksiyonu olan hastaları değerlendirirken hızlı ardışık organ yetmezliği değerlendirmesi (qSOFA) faydalı olabilir. Üç kriterden iki qSOFA skorunun bulunması sepsisin göstergesi olabilir.

LABORATUVAR

Sepsis tanısı için öncelikle tam kan sayımı ve tam biyokimya testleri yapılmalıdır. Kan gazı mutlaka alınmalıdır. Sepsiste

Tablo 1. Sepsis ve septik şokta klinik belirtiler ve tanı

Klinik Belirti	Belirtiler ve Tanı	Özellikler ve Tanı
Genitoüriner	Dizüri, pollakiüri, hematüri, piyuri, karın alt kısmında ağrı, kostovertebral hassasiyet, vajinal akıntı veya kanama	Üriner trakt tıkanıklığı ve renal apseyi ekarte etmek için erkenden görüntüleme yapılmalı; cinsel aktif kadınlarda pelvik enflamatuvar hastalık düşünülmeli; gebe kadınlarda plasental abrupsiyon ve düşük tehdidi akla gelmeli; post-partum dönemde intra-uterin gebelik ürünleri retansiyonu düşünülmeli
Kas-iskelet	Eklem ağrısı; eklem şişliği; ödemli ya da ödemsiz bölgesel kas ağrısı; krepitus; spinal anestezi; ekstremitte zayıflığı	Septik eklem için ortopedi konsültasyonu yapılmalı; şüpheli nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu örneğin muayene bulgularıyla orantısız ağrı, krepitus, deri döküntüsü) acil genel cerrahi konsültasyonu gerektirir; spinal apse, spinal osteomyelit ve diskit acil beyin cerrahisi konsültasyonu gerektirir
Nörolojik	Baş ağrısı, mental durumda değişiklik, ense sertliği veya nöbetler	Yaşlı erişkinlerde hafifi ajitasyon ve irritasyon ile kendini gösterebilir; lomber ponksiyon, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu için tanısaldır; immünosüpresyon, yeni nöbet, papilödem veya fokal nörolojik defisit öyküsü olan hastalarda lomber ponksiyondan önce kraniyal tomografi yapılmalıdır.
Akciğer	Üst SY: Boğaz ağrısı, disfaji, trismus Alt SY: Öksürük, nefes darlığı, plöritik göğüs ağrısı, takipne veya hiperventilasyon	Sepsisin en sık kaynağı; risk faktörleri varsa erken dönemde pulmoner emboli akla gelmeli; akut akciğer hasarı ve akut solunum sıkıntısı sendromu geç dönem komplikasyonlarından; şüpheli parapnömonik efüzyon veya ampiyem için toraks tomografisi, torasentez ve göğüs tüpü yerleştirilmesi gerekebilir.

Tablo 2. SOFA skoru

Organ sistemi	0	1	2	3	4
Solunum PaO ₂ /FiO ₂ mm Hg	≥400	<400	<300	<200 solunum desteğine rağmen	<100 solunum desteğine rağmen
Koagülasyon Trombosit x10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Karaciğer Bilirubin mg/dL	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Kardiyovasküler Kan basıncı (en az 1 saat süre ile μg/kg/min katekolamin)	OAB ≥70 mm Hg	OAB <70 mm Hg	Dopamin <5 veya dobutamin herhangi bir dozda	Dopamin 5,1-15 veya epinefrin ≤0,1 veya norepinefrin ≤0,1	Dopamin >15 veya epinefrin >0,1 ya da norepinefrin >0,1
MSS Glasgow-Koma skoru	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Kreatinin mg/dL Urine çıkışı mL/dL	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5,0 <200

MSS: Merkezi sinir sistemi, OAB: Ortalama arter basıncı

Tablo 3. Hızlı SOFA skoru

qSOFA Kriterleri	Puan
Solunum sayısı ≥22 solunum/dakika	1
Mental durum değişikliği	1
Sistolik kan basıncı ≤100 mm Hg	1

erken dönemde takipneye bağlı respiratuvar alkaloz; ilerleyen dönemlerinde ise metabolik asidoz gözlenir.

Periferik yaymada; sola kayma, toksik granülasyon, *Dohle* cisimcikleri, vakuolizasyon görülebilir. Trombositopeni dikkat edilmesi gereken önemli bulgulardan birisidir; hipofibrinojenemi gözlenebilir. Organ fonksiyon bozukluklarını saptamak için üre/kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri yakın takip edilmelidir.

Sepsisin altta yatan etiyojisine işaret edebilecek laboratuvar ve klinik özellikler aşağıdaki gibidir:

- Lökositoz (WBC sayısı >12,000/μL) veya lökopeni (WBC sayımı <4000/μL)
- %10'dan fazla olgunlaşmamış formda normal WBC sayımı (bandemi ile sola kayma)
- Diyabet yokluğunda hiperglisemi (plazma glukoz seviyesi >140 mg/dL veya 7,7 mmol/L)
- Plazma C-reaktif protein seviyesinin referans değerinin 2 standart sapma üzerinde olması
- Arteriyel hipoksemi (PaO₂/FiO₂ oranı <300 mm Hg)
- Akut oligüri (yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen en az 2 saatsüre ile idrar çıkışının <0,5 mL/kg/saat)
- Kreatinin artışı >0,5 mg/dL veya 44,2 mmol/L

- Pıhtılaşma anormallikleri (INR >1,5 veya PTT >60 saniye)
- Trombositopeni (trombosit sayısı <100.000/μL)
- Hiperbilirubinemi (plazma total bilirubin düzeyi >4 mg/dL veya 70 mmol/L)
- Sepsiste adrenal yetmezlik (örneğin hiponatremi, hiperkalemi) ve ötiroid hastalık sendromu da bulunabilir.
- Hiperlaktatemi (serum laktat >2 mmol/L), hipotansiyon varlığında veya yokluğunda organ hipoperfüzyonundan kaynaklanabilir ve kötü prognozu gösterir. 4 mmol/L veya daha yüksek serum laktat seviyesi (özellikle arteriyel laktat) septik şoku gösterir.
- Plazma prokalsitonin ve presepsin yükselmesi, bakteriyel enfeksiyon ve sepsis ile ilişkilidir.

Kan Kültürleri

Sepsis şüphesinde spesifik bir mikroorganizmanın izolasyonunu ve buna göre antibiyotik tedavisini özelleştirilmesi amacıyla kan kültürleri alınmalıdır. Bu kültürler, damar içi enfeksiyonları (örneğin, endokardit) ve kalıcı damar içi kateter enfeksiyonlarını teşhis etmenin birincil yoludur. Endokardit açısından yüksek risk altında olan kişiler, damar içi uyuşturucu kullananlar ve protez kalp kapağı olan hastalardır.

Bakteremi riski taşıyan hastalar, yüksek beyaz küre veya nötrofil bant sayısı ile ateşli olan yetişkinler, ateşli yaşlı hastalar ve ateşli nötropenik hastalardır. Bu kişilerde bakteremi insidansı %20-30 civarındadır. Sepsis ve son organ bozukluğu kanıtı olan hastalarda bakteremi insidansı en az %50'ye yükselmektedir.

Sepsiste Hayatta Kalma Kampanyası (The Surviving Sepsis Campaign), antibiyotikler uygulanmadan önce en az 2 kan kültürünün alınmasını önerir; bunlardan 1'i perkütan olarak alınır ve diğeri (Leri) her bir vasküler kateterden alınır (kateterin 48 saatten kısa sürede takılmaması kaydıyla). Yine de, sepsis olgularının %50'sinden daha azında kan kültürü pozitifliği saptanmaktadır.

Karın içi enfeksiyonu şüphesi olan hastalardan aerobik bakterilerin izolasyonunu artırmak için 1-10 mL sıvı doğrudan bir aerobik kan kültür şişesine alınır; Gram-boyama ve endikasyon varsa mantar kültürleri için ek 0,5 mL sıvı alınmalıdır. Anaerob bakteriler için, 1-10 mL sıvı da doğrudan bir anaerob kan kültürü şişesine inoküle edilir.

Direnç açısından yüksek risk taşıyan organizmalar için duyarlılık testleri [örneğin; *Pseudomonas*, *Proteus*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus* ve predominant (orta ila yoğun üreme) *Enterobacteriaceae*] yapılmalıdır. Ne yazık ki, toplumdan edinilmiş intraabdominal enfeksiyonu olan hastalarda kan kültürleri çok fazla klinik öneme sahip değildir; enfekte materyalin gram boyaması da bu gibi durumlarda genellikle yararlı değildir.

İdrar Tetkiki ve İdrar Kültürü

Septik durumda olan her hasta için idrar tetkiki ve idrar kültürü yapılmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonu (İYE), özellikle yaşlı bireylerde sepsis için sık rastlanan bir odaktır. Semptomları veya bulguları lokalize edemeyen ateşi olan yetişkinlerde %10-15 oranında okkült İYE vardır.

Sekresyon ve Dokuların Gram-boyama ve Kültürleri

Gram-boyama, bakteriyel enfeksiyonun varlığını belgeleyebilen ve antibiyotik tedavisi seçimine rehberlik edebilen, kolay yapılabilen tek testtir. Gram-boyama için sekresyonlar veya doku örnekleri ile potansiyel enfeksiyon bölgelerinden [örneğin; beyin omurilik sıvısı (BOS), yaralar, solunum salgıları veya diğer vücut sıvıları] kültürler yapılmalıdır.

Kültürler için en az 1 mL sıvı veya doku gereklidir. Aerobik veya anaerobik kültürler için, 0,5 mL sıvı veya 0,5 g doku uygun aerobik veya anaerobik taşıma ortamında laboratuvara taşınmalıdır.

Pnömoniden şüpheleniliyorsa, kuvvetli bir öksürük ile kaliteli bir balgam örneği alınıp Gram-boyama ve kültür yapılmalıdır. Herhangi bir apse varsa derhal boşaltılmalı ve alınan pürülan materyal analiz için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmelidir. Menenjit şüphesi varsa, BOS örneği alınmalıdır. Aşağıdaki durumlarda rutin kültür ve antibiyotik duyarlılık testleri çalışılmalıdır:

- Sık kullanılan antimikrobiyal ajanlara genel olarak dirençli bakterilerin sıklıkla etken olduğu perfore apandisit ve diğer toplumdan edinilmiş diğer intraabdominal enfeksiyonlar,
- Daha önce antibiyotik kullanmış dirençli patojen barındırma riski fazla olan yüksek riskli hastalar.

Sağlıkla ilişkili enfeksiyonların (örneğin maya varlığı) tanımlanmasında Gram-boyama her ne kadar yardımcı olabilse de, toplumdan edinilmiş intraabdominal enfeksiyonlarda klinik değeri olduğu kanıtlanmamıştır. Yaygın anaerob patojenlere karşı ampirik antimikrobiyal tedavi uygulanıyorsa, toplumdan edinilmiş intraabdominal enfeksiyonlar için anaerob kültürler gerekli değildir.

RADYOLOJİ

Primer enfeksiyon bölgesine göre akciğer grafisi başta olmak üzere; röntgenogramlar, abdominal/üriner ultrasonografi başta olmak üzere özellikle yumuşak dokular için ultrasonografi, yine tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır.

AYIRICI TANI

- Akut böbrek yetmezliği
- ARDS
- Adrenal kriz
- Kardiyojenik şok
- Diyabetik ketoasidoz
- DIC
- Distribütif şok
- Sıcak çarpması
- Hemorajik şok
- Hipovolemik şok
- Miyokard enfarktüsü
- Miyokard rüptürü
- Nöroleptik malign sendrom
- PE
- Salisilat toksisitesi
- Şok ve gebelik
- Toksik epidermal nekroliz
- Toksik şok sendromu
- Transfüzyon reaksiyonları.

TEDAVİ

Halen sepsis için ruhsatlı bir farmakolojik tedavi ajanı bulunmamaktadır, ancak erken tanı ve tedavi, özellikle etkili antibiyotiklerin erken uygulanması, mortaliteyi azaltmakta son derece önemlidir. Etkili antibiyotiklerin uygulanmasındaki her bir saat gecikme sepsis veya septik şoka bağlı rölatif ölüm riskinde %4 ila %8 artışa yol açmaktadır.

Hemodinami

Sepsis ve septik şoklu hastaların tedavisi ve resüsitasyonu derhal başlanmalıdır. Burada ilk dikkat edilmesi gereken nokta primer

enfeksiyon odağını saptamaya yönelik girişimler olup kaynak kontrolü yapılmalı ve uygun antibiyotiklere acilen başlanmalıdır. Acil kaynak kontrolünün endike olduğu enfeksiyonlar arasında perkütan veya cerrahi drenaja uygun apseler, iskemik barsak varlığı, gastrointestinal perforasyon, bazı biliyer veya üriner sistem enfeksiyonları, nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları ve enfekte implante edilmiş cihazlar bulunur.

Sepsise bağlı hipotansiyonun hemodinamik tedavisi hemen başlanmalıdır. Sepsiste Hayatta Kalma Kampanyası Kılavuzları'nın 2018 güncellemesinde, intravenöz sıvılarla tedavi, hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak serum laktat konsantrasyonunun ölçülmesi, vazopressörlerin uygulanması, kan kültürlerinin alınması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin uygulanmasını öneren "Saat-1 Paketi" uygulanmalıdır.

Septik şok, yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen OAB'si 65 mmHg veya üzerinde ve serum laktat seviyesini 2 mmol/L üzerinde tutmak için vazopresör tedavisi gerektiren hipotansiyonun eşlik ettiği sepsis olarak tanımlanmaktadır. Sepsis kaynaklı hipotansiyon, farklı tedaviler gerektiren farklı patolojik süreçlerden kaynaklanır. Artan vasküler geçirgenliğe bağlı intravasküler hacim kaybından kaynaklanan hipovolemi, sıvı resüsitasyonu gerektirir, hem venöz kapasitans damarlarını hem de arteriyel direnç damarlarını etkileyen vazodilatasyon, vazopresör ajanlarla tedavi edilir ve sepsise bağlı miyokardiyal disfonksiyon, spesifik inotropik ajanlar gerektirebilir.

Sıvı resüsitasyonunun, normal salin veya Hartmann solüsyonu ya

da PlasmaLyte gibi bir tamponlu tuz solüsyonu gibi bir kristaloid solüsyonla başlanması gerekir. Kristaloid resüsitasyona yanıt vermeyen hastalar için, yararı net olmasa da albümin eklenebilir. Hidroksietil nişasta, akut böbrek hasarı ve ölüm riskini artırdığı için kullanılmamalıdır. Vazopresör gerektiren septik şoklu hastalar için başlangıç OAB hedefi 65 mmHg olmalıdır. Vazopresör veya devam eden sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç duyan hastalar yoğun bakım ünitesinde tedavi edilmeli ve invaziv vasküler monitörizasyona tabi tutulmalıdır.

Kaynak bilinmediğinde, seçilen antibiyotik, Gram-pozitif, Gram-negatif ve anaerob bakterileri kapsayan geniş spektrumlu bir ajan olmalıdır. Ek olarak, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas* türleri ve genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) aktivitesine sahip Gram-negatif organizmalar gibi antibiyotik direnci olan patojenler de dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Gondongwe XD, Welch J. Sepsis: an update on identification and management. 2017. <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/sepsis-an-update-on-identification-and-management>
2. Gauer R, Forbes D, Boyer N. Sepsis: Diagnosis and Management. Am Fam Physician. 2020;101:409-418.
3. Arina P, Singer M. Pathophysiology of sepsis. Curr Opin Anaesthesiol. 2021;34:77-84.
4. Kalil A. Septic Shock Treatment & Management. <https://emedicine.medscape.com/article/168402-treatment>.
5. Dugar S, Choudhary C, Duggal A. Sepsis and septic shock: Guideline-based management. Cleve Clin J Med. 2020;87:53-64.

SITMA

Dr. Öğr. Üyesi Şemsi Nur Karabela

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Sıtma, anofel (Anopheles) cinsi dişi sivrisineklerin ısırması ile insanlara bulaşan nöbetler halinde gelen ateş, anemi ve splenomegali ile seyreden acil bir protozoon hastalığıdır. Hipokrat malaryayı bataklıkla ilgili bir hastalık olarak tanımlamış ve “mal-air=fena havanın solunması” şeklinde isimlendirerek bataklik drenajı önermiştir. Sıtma olarak tanımlanan ateş şekillerine Türk hekimleri İbni Sina ve Ebubekir Razi'nin eserlerinde de rastlanır.

EPİDEMİYOLOJİ

Sıtma, Afrika, Güney Amerika, Asya ve Okyanusya'nın tropikal ve subtropikal bölgelerinde endemiktir. Her yıl dünyada yaklaşık 200-300 milyon sıtma olgusu olduğu ve bunların 400-500.000'inin öldüğü tahmin edilmektedir. Beş yaş altı çocuklar sıtmadan en çok etkilenen gruptur. Ülkemizde yerli sıtma yoktur ancak yılda 200-300 civarı impoerte olgu görülmektedir. Bunların çoğu Afrika kaynaklı *Plasmodium falciparum* olduğu için dikkatli olunmalıdır. *P. ovale* ve *P. malariae* sahra altı Afrika'da, *P. vivax* Amerika ve Batı pasifiklerde, *P. knowlesi* Malezya, Filipinler, Myanmar'da sık görülür ancak sivrisineklerle taşındığı henüz kanıtlanmamıştır (maymun türü plazmodi). Sıtma, enfeksiyon zincirinin devam etmesi için uygun çevre koşulları, rezervuar, vektör ve duyarlı konağa ihtiyaç duyar.

Anopheles sacharovi, *A. superpictus*, *A. maculipensis*, *A. gambia*, *A. funestus* en sık bulaşmaya sebep olan anofel sivrisinek türleridir. Sinekler yumurtalarını su birikintilerine bırakır ve 2-5 günde oluşan larvalar, 24-27 °C'de iki haftada olgunlaşır. Emdikleri kanın hazmedilmesi 1-15 gün sürer. Sporogoni için 20 °C üstünde ısı ve %60-80 nem gerekir. Anofeller, alacakaranlık ve şafak arasında ısıarak hastalığı bulaştırır.

ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

P. genusu sporozoa sınıfında yer alır. İnsanda sıtmaya neden olan 5 türü vardır. Bunlar; *P. malariae*, *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum*, *P. knowlesi* (yeni tür).

Enfekte bir dişi anofel tükürük bezinden insan kan dolaşımına giren plasmodium hepatositleri işgal eder. Bu sporozoitler türe göre değişen sürelerde transforme olarak binlerce yavru

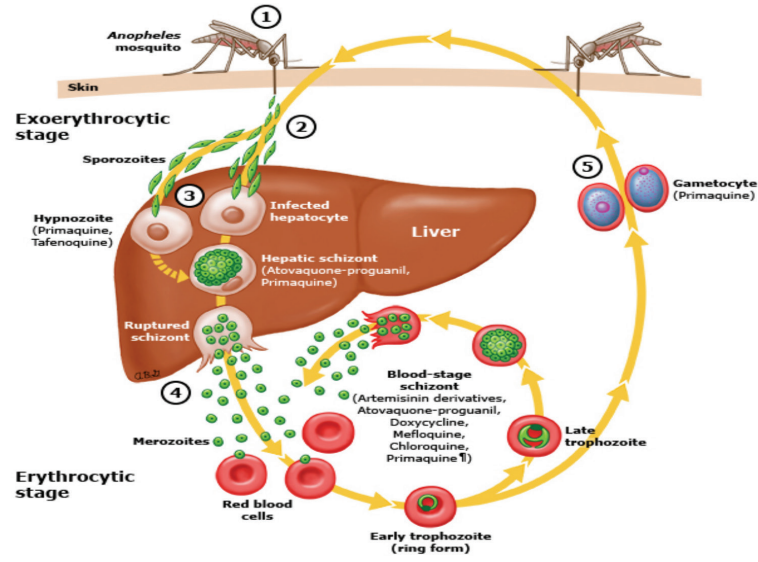
merozoit içeren doku şizontları oluşana kadar defalarca bölünür. Bu aşama ekzoeritrositik evredir ve asemptomatiktir. Karaciğer şizontları 6 ila 30 gün sonra yırtılır. Salınan merozoitler birkaç saniye içinde kan hücrelerine (eritrositik veya aseksüel aşama) yerleşir (Şekil 1).

P. falciparum herhangi bir evredeki eritrosite yerleşebilirken, *P. malariae* olgun, *P. vivax* ve *P. ovale* ise daha genç olanları tercih eder. Bazıları seksüel formları -dişi ve erkek gametositleri oluşturur. Gametositler sivrisinek tarafından alındığında onun vücudunda eşeyli üreme dönemi (sporogoni) geçirir. Bu olmazsa plasmodium türleri doğada yaşam döngüsünü devam ettiremez.

P. falciparum'da parazitemi yüksek olduğundan bir eritrositi birden fazla merozoit enfekte edebilir, bu yüzden çift taşlı yüzük görünümü oluşur. Muz şekilli gametositler de *P. falciparum* için tipiktir. Eritrosit içi kırmızı granüller (**Maurer cisimcikleri**) görülebilir (Şekil 2). Eritrositte çok sayıda yapışkan knobs-yumru oluşur ve kılcal damarlarda adhezyon, tıkanıklık, tromboz ve iskemi yapar. *P. vivax* ve *P. ovale* sıtmasında bazı parazitler karaciğerde hipnozoit olarak uykuda kalır ve aylar sonra nükse neden olabilir. *P. falciparum* ve *P. malariae* enfeksiyonu durumunda, karaciğerde hipnozoit gelişmez. Ancak *P. malariae* çok nadiren relapsla prezente olabilir.

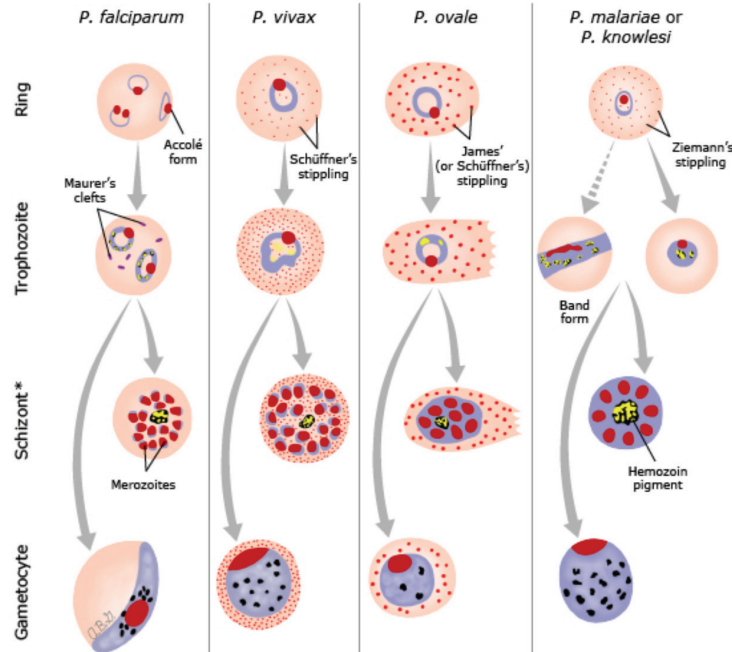
Plasmodium için eritrositteki hemoglobin ana hedef olup hücre proteinlerini lizise uğratar, membran fleksibilitesini azaltarak hemoliz ve anemiye neden olur. Glikozun anaerobik yıkımından laktik asit oluşur, hipoglisemi ve laktik asidoza yol açar. Oluşan eritrosit yıkım kalıntıları dolaşımdaki makrofajlar tarafından fagosite edilir. Serbest kalan hemin endotel hasarı yapar. Tümör nekroz faktörü (TNF) gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınması uyarılır ve oluşan hasara katkı sağlar. Hastalık devam ettikçe hematopoez inhibe olur ve karaciğer ve dalak büyür. Hipersplenizme bağlı trombositopeni görülebilir. *P. falciparum*'da trombositler mikrovasküler sekestrasyona da maruz kalır. *P. vivax* ve *P. ovale* eritrositleri büyütür. Eritrosit içinde *P. vivax* ve *P. ovale*'de pembe renkli Shüffner tanecikleri görülebilir. *P. malariae*'de ise konak eritrositte bazen kırmızı renkli **Ziemann cisimcikleri** görülebilir. *P. malariae*'de bant ve çubuk şekilli formlar tipiktir. *P. knowlesi*'de de nadiren görülebilir (Şekil 2).

Endemik bölgelerde yaşayanlar, sıtma ataklarına kısmi bağışıklık geliştirmektedir. İmmünite derecesi, bulaşma yoğunluğuyla orantılıdır ve yaşla birlikte artmaktadır. Parazitemide hücresel



Şekil 1. Plasmodium yaşam döngüsü. Beş numaralı kaynaktan alınmıştır.

- (1) Plasmodium anofel ısırığı ile sporozoitleri kan dolaşımına aktarır.
- (2) Sporozoitler, çekirdekli şizontlar oluşturmak için bölündükleri karaciğere kan yoluyla göç ederler.
- (3) Hipnozoitler, yalnızca *P. vivax* ve *P. ovale*'de karaciğerde oluşan bir aşamadır.
- (4) Şizontlar parçalanarak merozoitleri dolaşıma salar. Merozoitler eritrositte halka formlarından trofozoitlere, çekirdekli şizontlara (eritrositik aşama) kadar olgunlaşır.
- (5) Bazı merozoitler, erkek veya dişi gametositlere farklılaşır.



Şekil 2. Plasmodium türlerinin farklılıkları. 5 numaralı kaynaktan alınmıştır. *Periferik dolaşımda >12 merozoitli bir şizontun belirlenmesi *P. vivax* için önemli bir tanısal ipucudur. Genel olarak, *P. falciparum* şizontları çok nadiren yaymada görülür; yoğun parazitemili şiddetli enfeksiyonlar dışında periferik dolaşımda bulunmazlar.

bağışıklık, interferon-gama ve TNF gibi çeşitli sitokinlerden oluşur. Birkaç insan genetik polimorfizmi ve mutasyonunun, özellikle hemoglobin ve kırmızı hücre antijenleri olmak üzere sitma enfeksiyonunun ciddiyetini etkilediği gözlemlenmiştir.

PATOLOJİ

P. falciparum'un invazyonu ve olgunlaşması sırasında eritrositlerde meydana gelen ciddi farklılaşmalar dalak, karaciğer, beyin, böbrek ve diğer organ kapillerlerinde sekestre olmalarına sebep olur. Mortalite bağışık olmayanlarda parazitemi yüksekliği ile ilişkilidir. Glikoz ve oksijen değişiminin engellenmesi, hipoglisemi ve laktik asidoz nedeniyle metabolik ensefalopati gelişir. Serebral sıtma olgularda beyin hasarı orta derecedir ancak serebral mikrovasküler parazitli eritrosit tutulumu oranı yüksektir. Yaygın ring hemorojiler, perivasküler enflamasyon, konjesyon nadiren glial reaksiyon görülür. Hemoliz ve mikrovasküler tutulum nedeniyle renal kortikal iskemi, akut tübüler nekroz ve böbrek yetmezliği gelişebilir. *P. malariae*'da immünokomplekslere bağlı glomerülonefrit gelişebilir.

Oluşan aneminin birçok sebebi vardır: Eritrositlerin doğrudan yok edilmesi, sekestrasyon, kemik iliğinin baskılması ve diseritropoezis en önemlileridir. Trombositopeni, splenomegali, hepatomegali ve sarılık gelişebilir.

KLİNİK

İnkübasyon süresi sitma türüne göre ortalama 14-30 gün arasında değişir. *P. vivax*'ta 8-23 gün, *P. ovale*, *P. malariae*'da daha uzun, *P. falciparum*'da benzer veya daha kısa olabilir. Sıtmanın ilk semptomları spesifik değildir; taşikardi, taşipne, titreme, halsizlik, yorgunluk, terleme, baş ağrısı, iştahsızlık, gastrointestinal şikayetler, artralji ve miyalji olabilir.

Sıtma, tipik olarak 40 °C'yi geçen ateş nöbetleri ile seyrederek ve nöbetler saatler sürebilir. Eritrositlerin parçalanıp merozoitlerin dolaşıma salındığı anda titreme başlar. Yeni eritrositlere parazitlerin yerleşmesiyle ateş kriz halinde terlemeyle düşer. Hasta bu sırada uykuya dalar, kendini iyi hisseder, plasmodium türüne göre 48-72 saatlik periyotlarla bu nöbetler tekrarlar. Ateş üreme dönemiyle uyumlu olarak; *P. vivax*'ta 42-48 saat (tersiyana), *P. ovale*'de 50 saat (tersiyana), *P. malariae*'da 72 saat (kuartana), *P. falciparum*'da 24-48 saatte (tropika) çıkar.

Ateşli nöbetler 3 dönem şeklindedir:

Soğuk dönem: 1/2-2 saat süren üşüme-titrete dönemidir. Vazokonstriksiyon vardır. Baş ağrısı, mide bulantısı, kusma hipotansiyon olur. Bu dönemde hasta üşümesine rağmen ateşi 39 °C'ye kadar yükselir.

Sıcak dönem: İki-7 saat süren yüksek ateş ve vazodilatasyon dönemidir. Hasta artık üşümez, vücut ısısı artar, yüzü kırmızı, gözleri parlak, derisi kurudur. Ateşi 40-41 °C'ye yükselir. Ajitasyon

ve delirium görülür. Taşipne ve taşikardi vardır. İdrar miktarı azalır, rengi koyulaşır, albümin ve ürobilinojen pozitifleşir.

Terleme dönemi: İki-4 saat süreyle önce yüz, eller ve bacaklar, sonra bütün vücutta aşırı terleme gelişir. Nabız normale döner, hasta rahatlar ve uykuya dalar. Ertesi gün hastanın ateşi normal veya normale yakındır. Biraz yorgun, soluk ve iştahsız olmasına rağmen işine devam edebilir.

Ateşsiz dönem: *P. falciparum* sıtmasında 12 saat, *P. vivax* sıtmasında 36 saattir.

Falciparum sıtmasında beyin tutulumu, konfüzyon, nöbet, koma (serebral sitma) böbrek tutulumu (Karasu humması) ve akciğer ödemi görülebilir. Hipoglisemi nörolojik bulguları artırabilir. Gebelerde düşük, erken doğum, ölü doğum olabilir.

Fizik muayenede: Taşikardi, ortostatik hipotansiyon, splenomegali, hafif hepatomegali, sarılık ürtiker, peteşi, hemorajji ve herpes labialis olabilir. Dağınık raller duyulabilir. Kas ve eklem ağrılarına rağmen lokal enflamasyon bulgusu bulunmaz.

Latent (larve-gizli) sitma: Herhangi bir klinik belirtisi olmadığı halde, periferik yayma preparatlarında gamet şekilleri bulunur. Bu kişiler taşıyıcı-portör olup epidemiyolojik yönden önemlidir. Tedavileri klasik sıtma ile aynıdır.

RADYOLOJİ

Hastalarda tutulumların şiddetine bağlı bulguları görmek ve ayırıcı tanı için; batin ultrasonu, PA akciğer grafisi, kraniyal bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans kullanılabilir.

LABORATUVAR BULGULARI

Mikroskopi: Klinik olarak yüksek ateş, trombositopeni, splenomegali triadı olan ve endemik bölge seyahati olan hastalarda ilk akla gelecek hastalık sitma olmalıdır. Teşhis için yapılacak en basit yöntem ince ve kalın damlada parazit aramaktır. Işık mikroskopisinde Giemsa boyama ile paraziti görmek altın standarttır (Şekil 2).

İnce damla: Parazitemi varlığını, tür ve dolaşımdaki parazit evresini gösterir.

Kalın damla: Parazit yoğunluğu tespit edilir.

Yayma yapılacak lamlar alkolle ile temizlenir. Hastanın eli soğuksa sıcak bir havlu, ovuşturma vb. bir yöntemle ısıtılır. Orta veya yüzük parmağı ucu (çocuklarda ayak baş parmağı ya da topuk) %70 alkolü gazlı bezle temizlenir. Parmağın palmar bölgesinden bir lanset yardımıyla sıkmadan kanın serbest olarak çıkması sağlanır.

İnce yayma preparatın hazırlanması: Kan, lamın bir ucuna yakın olarak damlatılır. 45° eğimli diğer bir lam ile çekilerek yüzeye yayılır. Havada 30 dakikada kurutulur. Giemsa boyasında ince yayma boyanmadan önce alkolle 5 dakika fiksasyon yapılır. Wright boyasında ise fiksatif ve boya bir aradadır; preparat 2-3 dakika May-Grünwald boyasında bekletilip dökülür. Ardından

1/9 sulandırılmış Giemsa boya eriği dökülür, 30 dakika bekletilir. Distile suyla yıkanır, kurutulur.

Kalın damla preparatın hazırlanması: Kan, lamın ortasına damlatılarak bir toplu iğnenin başı ile yaklaşık 1,5 cm çapında olacak şekilde yayılır. Havada kurutulur, tespit edilmez. Giemsa boyası dökülerek 45 dakika bekletilir, dökülüp distile suyla ile yıkanır, kurutulur.

Periferik damarlardan alınan yayma değerlendirilirken 20 dakika boyunda en az 200-500 alan aranmalıdır. İlk incelemede parazit görülemezse 48-72. saatte 6-8 saat arayla tekrarlanmalıdır. Antimalaryal tedavi yaymada görülen evreleri değiştirebilir.

Hızlı tanı testleri-kart testler: Monoklonal antikor kaplı dipstick, kaset, kart, strip testler mevcuttur. Bu tür testler 5-25 dakikada sonuç verirler. Endemik saha koşullarında hızlı tanı ve erken tedavi için ideal ve kullanışlı testlerdir.

Seroloji: Tanı için kullanılmaz. İndirekt floresan antikor ve ELİSA ile antikor tespiti epidemiyolojide kullanılır.

Moleküler testler: Mikroskopik yöntemlerle tür tayini yapılamadığında, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanılabilir. PCR tanı, tedaviye yanıt ve ilaç direncin saptanmasında da kullanılabilir.

AYIRICI TANI

Ateşli her olguda seyahat öyküsü anamnezde mutlaka sorgulanmalıdır. Tifo, Kala-azar, bruselloz, tüberküloz, leptospiroz, viral hemorajik ateşler, menenjit, pnömoni ve bakteriyemiye bağlı sepsis gibi durumlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

TEDAVİ

Akut hastalıkta semptomatik destek ve antimalaryal ilaçlar kullanılır. Antimalaryal ilaçların çoğu, semptomatik hastalığa neden olan eritrositik aşamayı hedef alır. Tedavide ilaç direnci önemli bir sorundur ve klorokin dirençli sıtma Afrika'da yaygındır. Ülkemizdeki sıtma olgularının neredeyse tamamı import olgudur ve Afrika'dan gelenlerde direnç dikkate alınmalıdır.

Non-komplike sıtma: *P. falciparum* veya tür tayini yapılmamış sıtma, *P. malariae* ve *P. knowlesi* tedavisinde klorokin duyarlı düşünülüyorsa; klorokin veya hidrosiklorokin verilir. *P. vivax* veya *P. ovale*'de bu tedaviye primakin eklenir.

P. falciparum veya tür tayini yapılmamış veya *P. malariae* ve *P. knowlesi* klorokin dirençli düşünülüyorsa atovakon-proguanil veya artemeter-lumefantrin veya meflokin veya kinin sülfat + tetrasiklin/doksisisiklin/klindamisin verilir. *P. vivax* ve *P. ovale*'de (Papua Yeni Gine, Endonezya) bu tercihlerden biri primakin ile kombine edilir.

Gebe klorokin duyarlı sıtmada; klorokin fosfat/hidrosiklorokin, klorokine dirençli *P. falciparum* etken ise; kinin sülfat +

klindamisin veya meflokin veya artemeter-lumefantrin (2-3. trimesterde) verilir.

Ciddi seyirli sıtma: İntravenöz artesunat sonrası, atovakon-proguanil veya artemeter-lumefantrin veya meflokin veya kinin sülfat + tetrasiklin/doksisisiklin/klindamisin seçeneklerinden biri kullanılır.

KOMPLİKASYONLAR ve PROGNOZ

P. falciparum sıtmasında ciddi hemolitik anemi, serebral, renal, pulmoner tutulum ve DIC, kronik *P. malariae*'da glomerüonefrit ve nefrotik sendrom olabilir. *P. falciparum* sıtması dışında ölüm nadirdir. Dalak rüptürü sıtmanın nadir ama en ciddi komplikasyonudur. Sekonder bakteriyel pnömoni, tifo ve Gram-negatif bakteri enfeksiyonları oluşabilir.

KORUNMA

Özellikle iklim koşullarının uygun olduğu bölgelerde larva kontrolü, bataklık kurutulması ve bunların sürdürülebilir olması gerekir. İnsektisitler ve cibinlikler kişisel korunmada önemlidir. Ekolojik plasmodium ve anofel sürveyansı yapılması, sıtma bildiriminin yapılarak kontrolünün sağlanması önemlidir. Endemik bölge seyahatlerinde profilaktik ilaç kullanılarak korunma sağlanabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Sıtma profilaksi seçenekleri

Atovakon-proguanil (1x1)
Yolculuktan 1-2 gün önce + seyahat boyu + 7 gün sonrasına dek
Klorokin (haftada 2 tablet/300 mg)
Yolculuktan 1 hafta önce + seyahat boyu + 4 hafta sonrasına dek
Meflokin (haftada 1 tablet/250 mg)
Yolculuktan 1 hafta önce + seyahat boyu + 4 hafta sonrasına dek
Doksisisiklin (1x1 tablet/100 mg)
Yolculuktan 1 gün önce + seyahat boyu + 4 hafta sonrasına dek

KAYNAKLAR

1. Dündar İH. Sıtma. İçinde: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp. 2008;927-946.
2. Wyler DJ. Plasmodium and babesia. In: Gorbach SL, Barlett JG, Neil R, Blacklow NR (eds). Infectious Diseases. Philadelphia: WB Saunders. 1998;2407.
3. Erişim linki: https://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/treatment.html. Erişim tarihi: Nisan 2021.
4. Erişim linki: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoontik-vektorel-hastaliklar-db/zoontik-hastaliklar/4-Sitma/6-Rehber/Sitma-Mikrobiyolojik_tani.pdf. Erişim Tarihi: Nisan 2021.
5. Danny A Milner. Erişim Linki: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-malaria>. Erişim Tarihi: Mart 2021.

ŞİSTOZOMİYAZİS

Doç. Dr. Gülden Eser Karlıdağ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

GİRİŞ

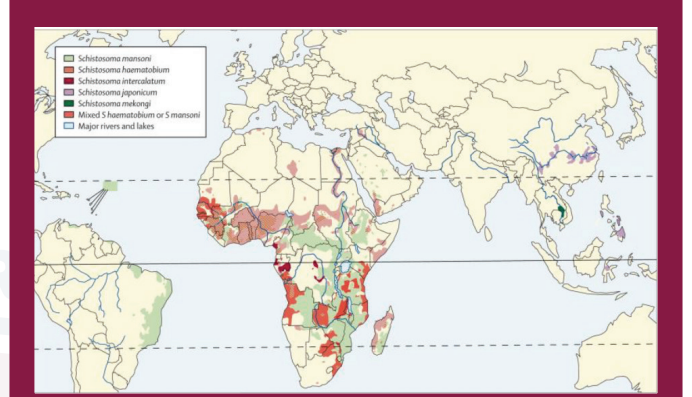
Genellikle kan parazitleri olarak adlandırılan şistozomlar, trematod sınıfı ve Schistosomatidae familyasının üyeleridir. Şistozomiyazis, halk sağlığı etkisi açısından dünyadaki en önemli parazitler hastalıklardan biridir ve sıtmadan sonra ikinci sıradadır. Hastalık bilhariyazis olarak da isimlendirilir. İnsanları enfekte eden üç ana şistozom, *Schistosoma mansoni*, *S. japonicum* ve *S. haematobium*'dur. Daha az olmakla birlikte *S. mekongi* ve *S. intercalatum*'unda insanlarda enfeksiyon yaptığı gösterilmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

Küresel olarak, hastalığın 200 milyondan fazla insanı etkilediği ve her yıl 280.000 ölümden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Aktif enfeksiyonlara ek olarak, dünya çapında yaklaşık 800 milyon insanın şistozomiyazis riski altında olduğu tahmin edilmektedir. Ölümün yanı sıra, şistozomiyazis enfeksiyonları, kronik sakatlık, bilişsel bozukluk, kronik anemi, karın ağrısı, ishale neden olabilirken, *Schistosoma haematobium* enfeksiyonları ise, mesane disfonksiyonu, hematüri ve mesane kanseri dahil olmak üzere ürogenital hastalıklara neden olabilir. Enfeksiyon tropikal ve subtropikal bölgelerde, özellikle temiz içme suyunun olmadığı, yeterli sanitasyonun yapılmadığı fakir ülkelerde görülmektedir. Hastalık Avrupa, Asya, Orta Doğu ve Güney Amerika'da endemiktir. Bölgelere göre şistozomiyaz türlerinin görülme sıklığı farklılık göstermektedir (Resim 1). Enfeksiyonlarının yarısından fazlası *S. haematobium*'a atfedilebilir ve bunların çoğu Sahra altı Afrika'dadır.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Şistozomiyazisin endemik olduğu yerlerde, parazitlerle kontamine su ile insan teması, günlük yaşamın kaçınılmaz bir olaydır. Şistozomiyaz yumurtaları, enfekte memeli konakçıların idrar veya dışkılarından dış ortama atılır. Tatlı su ile temas halinde, etkenin yumurtaları serbest yüzen mirasidyalara dönüşür. Mirasidyalar ara konak olan salyangozlara yerleşir. Salyangozlarda bu form sporokistlere dönüşerek serkaya formu oluşur. Salyangozlardan tatlı su ortamına salınan bu serkayaların bir memeli (kesin) konağın derisine penetre olmasıyla enfeksiyon oluşur. Serkaya, kan veya lenfatik damarlar yoluyla akciğerlere göç eden



Resim 1. İnsan şistozomiyazisinin bulaştığı ülkelerin küresel dağılımı (2)

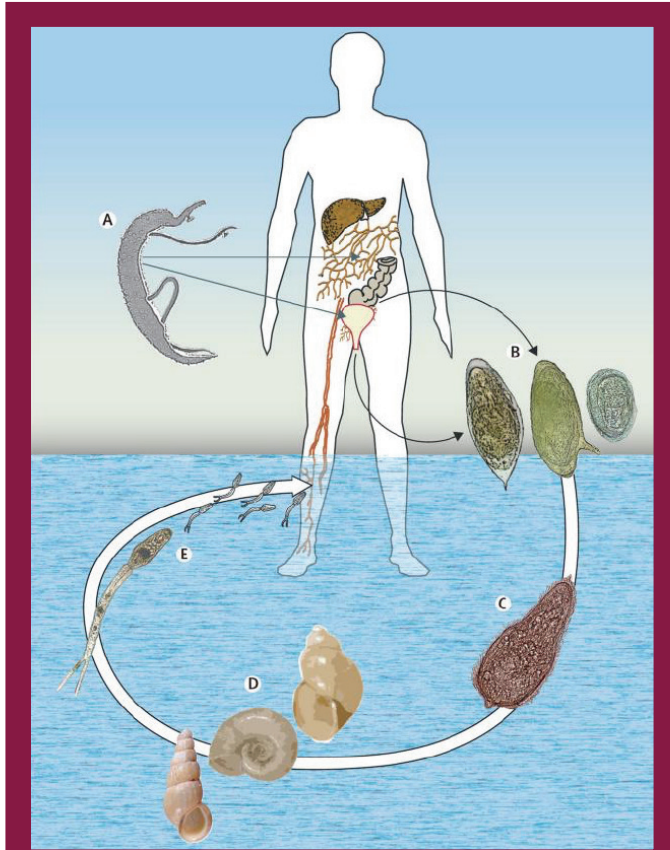
şistozomulaya dönüşür. Şistozomula, cinsel olarak olgunlaşır ve çiftleştikleri portal venöz sisteme göç eden genç solucanlara dönüşür. Bu solucan çiftleri kan dolaşımı ile nihai hedefleri olan organlara (gastrointestinal sistem, ürogenital sistem) giderler. Enfeksiyondan 4-6 hafta sonra dişi solucanlar tarafından üretilen yumurtalar dışkı (*S. mansoni* ve *S. japonicum*) veya idrar (*S. haematobium*) ile atılır (Resim 2).

Atılmayan yumurtalar karaciğer, barsaklar veya mesane gibi konakçı organlara yerleşerek granülom oluşturur. Yumurtalar beyne giderse hastalık durumu daha ciddidir ve spesifik olmayan nörolojik semptomlar nedeniyle teşhis edilmesi zor olan serebral şistozomiyazis görülebilir.

KLİNİK

Şistozom enfeksiyonunun evresine bağlı olarak, çok çeşitli klinik semptomlar ortaya çıkabilir ve bunların çoğunda non-spesifiktir ve diğer hastalıktan ayırt etmek zordur. Derinin serkaya invazyonundan hemen sonraki birkaç saatte hafif veya geçici makülopapüler bir döküntü gelişebilir, ancak bu gözden kaçabilir.

Bazen ateşli bir dönem, serkaryaya maruz kalımdan yaklaşık 3-6 hafta sonra ortaya çıkar. Bu akut evreye Katayama sendromu denir. Katayama sendromu genellikle daha önce şistozomlara maruz kalmamış kişilerde görülür. Semptomlar, immün sistem aracılığıyla olmaktadır. Ateş dışında iştahsızlık, bitkinlik, kanlı ishal, hepatosplenomegali ve eozinofili görülebilir.



Resim 2. Schistosoma mansoni, Schistosoma haematobium, Schistosoma japonicum yaşam siklusu (2)
(A) Yetişkin solucanlar (dişi ve erkek), (B) yumurtalar (soldan sağa, S. haematobium, S. mansoni, S. japonicum), (C) Silyalı mirasidya, (D) ara konak salyangozları, (E) serkaya

İnsanlarda kronik enfeksiyonların klinik tablosu, şistozom türlerine göre farklılık gösterir. Enfekte olan bu kişilerin büyük bir kısmı asemptomatik olabilir. Bununla birlikte, S. mansoni veya S. japonicum enfeksiyonu olanlarda, bağırsak şistozomiyazisi olarak adlandırılan bir klinik tablo gelişebilir. Bu karın ağrısı, uyuşukluk, asit, kronik ishal ve hepatosplenomegali ile karakterizedir. Enfeksiyon, kronik olgularda ciddi karaciğer hasarına yol açabilir. S. haematobium'un neden olduğu üriner veya ürogenital şistozomiyazda ise idrarda kan (hematüri) ayırt edici özelliktir. S. haematobium kronik evrelerde idrar yolu tıkanıklığı, böbrek tutulumu, hidronefroz, mesane kalsifikasyonu, genital lezyonlar, böbrek yetmezliği ve mesane kanserine neden olabilir. Karaciğer, barsak ve ürogenital sistemin yanı sıra akciğer, apendiks ve merkezi sinir sistemi gibi diğer bölgelerde de şistozom yumurtaları bulunmuştur. Santral sinir sistemi tutulumu nadir de olsa transvers miyelit, serebral lezyonlar, epileptik nöbetler ve felç şeklinde ortaya çıkabilir.

Özellikle endemik bölgelerde, yukarıda bahsedilen klasik şistozomiyaz semptomlarının yanı sıra, hastalığın kronik

anemiye katkıda bulunduğu, çocuklarda bilişsel gelişim ve yetersiz beslenme üzerindeki olumsuz etkisi üzerine çalışmalar devam etmektedir.

TANI

Bir şistozom enfeksiyonu için kesin tanı, dışkı (S. mansoni ve S. japonicum) veya idrar (S. haematobium) örneklerinde yumurtaların mikroskopik tespitidir. Şistozomiyazisin teşhisi için başka bir yöntem, yetişkin solucanlar tarafından kan veya idrara salınan dolaşımdaki antijenlerin saptanmasıdır. Şistozomiyaz için daha iyi tanı testlerine hala ihtiyaç duyulmaktadır ve yeni teknolojiler üzerinde çalışılmaktadır. Tanıda en önemli noktalardan biri de hastanın endemik bir bölgeye seyahati ve su temasının sorgulanmasıdır.

TEDAVİ

Praziquantel, şistozomiyaz için tercih edilen ilaçtır. Tüm Schistosoma türlerine karşı etkilidir ancak etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Tam etkinlik için konak antikor yanıtına ihtiyaç duyar. Praziquantel, yetişkin şistozom solucanlarına karşı etkilidir, ancak olgunlaşmamış şistozom larvalarına karşı zayıf aktiviteye sahiptir. S. haematobium ve S. mansoni tedavisinde 40 mg/kg, S. japonicum ve S. mekongi için ise 60 mg/kg doz etkilidir. İlk trimesterden sonra gebelikte güvenle kullanılabilir.

Korunma

Dünyada, kontrol ve korunma önlemlerinin uygulanması, hastalıkla mücadelenin en etkili yolu olacaktır. Dünya Sağlık Örgütü şu anda aşağıdakileri içeren iki yönlü bir kontrol stratejisi önermektedir:

1. Praziquantel kullanarak yüksek bulaşma alanlarında morbidite kontrolü,
2. Düşük bulaşma alanlarında eliminasyondur.

Hastalığın ortadan kaldırılması, risk altındakilerin yaşam standartlarının yükseltilmesiyle olduğu kadar, bir dizi kontrol önleminin oluşturulması ve sürekli olarak izlenmesiyle de ilgilidir. Antiparaziter tedavi, salyangoz kontrolü, eğitim, kirlenmemiş su kaynaklarına erişim ve iyileştirilmiş hijyen gibi çeşitli kontrol önlemleri eliminasyon stratejileri arasındadır. Şistozomiyaz için aşı çalışmaları devam etmektedir fakat günümüzde kullanılan bir aşı yoktur.

KAYNAKLAR

1. Lewis FA, Tucker MS. Schistosomiasis. Adv Exp Med Biol. 2014;766:47-75.
2. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human Schistosomiasis. Lancet. 2014;383:2253-2264.
3. Chuah C, Gobert GN, Latif B, Heo CC, Leow CY. Schistosomiasis in Malaysia: A review. Acta Trop. 2019;190:137-143.

TETANOZ

Prof. Dr. Ayşe Batırel

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Uluslararası Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı; Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Clostridium tetani'nin neden olduğu kas spazmları ile karakterize, sinir sistemini tutan bir enfeksiyon hastalığıdır. Travmatik yaralanmalarla ilişkili olarak ortaya çıkar ve aşıyla önlenbilir hastalıklardandır. İlk aşılama 1940'larda tetanoz toksoit ile yapılmıştır. Masseter kaslarının yoğun, ağrılı spazmları sonucu gelişen "trismus" (kilitlenmiş çene), tetanozun en önemli özelliklerinden biridir.

EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmiş ülkelerde çocukların tetanoz toksoidi ile aşılması nedeniyle, tetanoz insidansı önemli ölçüde azalmıştır. Tetanoz gelişen hastaların çoğunda tam tetanoz toksoit aşılama öyküsü yoktur ve bir yaralanmanın ardından yetersiz profilaksi uygulaması vardır. Tetanoz, gelişmekte olan ülkelerde endemiktir, deprem ve tsunami gibi doğal afetlerden sonra görülme sıklığı artar. Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon tetanoz olgusunun 300.000 ila 500.000'inde ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Tetanozun etkeni *C. tetani*, toksin üreten, zorunlu anaerob, Gram-pozitif basil morfolojisinde bir bakteridir. Sporları, normalde memelilerin barsağında ve toprakta yaygın olarak bulunur. Hasarlı insan dokusuna inoküle olduğunda, *C. tetani* sporları vejetatif forma dönüşür ve tetanospazmin (tetanoz toksini) üretir. Motor nöron içinde retrograd aksonal taşıma yoluyla omuriliğe ve beyin sapına ulaştıktan sonra, tetanoz toksini salgılanır ve inhibitör nöronlara girer, burada nörotransmisyonu engeller. Net etkisi, normalde ön boynuz hücrelerini ve kas kasılmasını modüle eden inhibitör nörotransmisyonun inaktivasyonudur. Ön boynuz hücrelerinin ve otonom nöronların bu inhibisyon kaybı (yani disinhibisyon), artmış kas tonusu, ağrılı spazmlar ve yaygın otonomik instabilite ile sonuçlanır. Tetanoz toksini ile indüklenen katekolaminlerin adrenal salınımının nöral kontrolünün olmaması, terleme, taşikardi ve hipertansiyon olarak ortaya çıkan hiperempatik bir durum üretir.

Ön boynuz hücreleri, beyin sapı ve otonom nöronlar üzerinde tetanoz toksini ile indüklenen etkiler uzun sürelidir.

Sinir hücrelerine bağlanma ve inhibisyon mekanizmaları, tetanospazmin (tetanoz toksini) molekülünün spesifik kısımları ile ilgilidir. Tetanoz toksini başlangıçta aktif olarak büyüyen clostridial bakteriler tarafından inaktif bir polipeptit zinciri olarak üretilir. Bu sentez, hücre içi bir plazmidde bulunan genler tarafından kontrol edilir. Bakterinin ölümünden sonra, toksin salınır ve daha sonra bakteriyel veya doku proteazları tarafından aktif formuna dönüşür, bu da nöronlara bağlanma ve giriş için gerekli bir ağır zincir ve toksik özelliklerinden sorumlu bir hafif zincir içerir. Ağır zincirler ayrıca pepsinler tarafından spesifik sinir hücrelerine spesifik olarak bağlanmaya aracılık eden spesifik fragmanlara bölünür. Nörotransmitter salınımının presinaptik inhibisyonuna hafif zincirler aracılık eder.

Tetanolizin, erken büyüme aşamasında *C. tetani* tarafından üretilen bir başka toksindir. Hemolitik özelliklere sahiptir ve diğer hücrelerde membran hasarına neden olur, ancak klinik tablodaki rolü belirsizdir.

Predispozan Faktörler:

C. tetani sağlıklı dokularda büyümeyeceğinden, tetanoz toksininin insan konakçıda işlenebilmesi için bazı faktörler gereklidir. Bu faktörler genellikle antikor yokluğunu (yani yetersiz aşılama) ve aşağıdakilerin iki veya daha fazlasını içerir: 1. *C. tetani* sporların inokülasyonu, 2. Devitalize doku, 3. Yabancı bir cisim, 4. Lokalize iskemi. Predispozan faktörler, tetanoza yatkın yaralanmaların neden delinme yaralarını, ateşli silah yaralarını, bileşik kırıkları, yanıkları ve steril olmayan kas içi veya deri altı enjeksiyonlarını [genellikle intravenöz (IV) uyuşturucu kullanıcılarında] içerdiğini açıklar. Bu predispozan faktörler nedeniyle tetanoz olağandışı şu klinik ortamlarda gelişebilir:

- Göbek güdüğünün enfeksiyonu olan yenidoğanlar,
- Septik düşük sonrası obstetrik hastalar,
- Barsak florasını içeren nekrotik enfeksiyonları olan cerrahi sonrası hastalar,
- Diş enfeksiyonu olan hastalar,
- Enfeksiyöz ülseri olan diyabetik hastalar,
- Yasadışı ve/veya kontamine ilaçları IV enjekte eden hastalar.

Klinik Özellikler

Tetanozun inkübasyon süresi yaklaşık 8 gündür, ancak 3 ila 21 gün arasında değişmektedir. İnkübasyon süresi tipik olarak neonatal tetanozda daha kısadır. Merkezi sinir sisteminden uzak olan vücut bölgelerindeki (örneğin; eller veya ayaklar) sporların inokülasyonu, merkezi sinir sistemine yakın (örneğin; baş veya boyun) inokülasyondan daha uzun bir inkübasyon dönemi ile sonuçlanır. Tetanoz dört klinik formda görülebilir: 1. Jeneralize tetanoz, 2. Lokal tetanoz, 3. Sefalik tetanoz, 4. Neonatal tetanoz.

Jeneralize tetanoz: Tetanozun en yaygın ve şiddetli klinik formudur. Bu tür hastaların yarısından fazlasında başvuru semptomu trismus (kilitlenmiş çene) tur. Jeneralize tetanozlu hastalar bazen sefalik veya lokalize tetanoz ile başvururlar. Bu hastalarda tipik olarak erken evrelerde sinirlilik, huzursuzluk, terleme ve taşikardi şeklinde ortaya çıkabilen otonomik hiperaktivite belirtileri vardır. Hastalığın sonraki aşamalarında sıklıkla aşırı terleme, kardiyak aritmiler, labil hipertansiyon veya hipotansiyon ve ateş görülür.

Jeneralize tetanozlu hastaların arka farenksine bir spatula ile dokunulduğunda, gag yanıtı yerine masseter kaslarında refleks spazmları gelişebilir. Karakteristik olarak iskelet kaslarının tonik kasılması ve aralıklı yoğun kas spazmları olur. Tetanozlu hastalarda bilinç bozukluğu olmadığından hem tonik kasılmalar hem de spazmlar çok acı verir. Tetanik spazmlar, yüksek sesler veya fiziksel temas veya ışık gibi diğer duyuşal uyarılarla tetiklenebilir. Tonik ve periyodik spastik kas kasılmaları, tetanozun şu klasik klinik bulgularının çoğundan sorumludur:

- Boyun tutulması,
- Opistotonus (Şekil 1),



Şekil 1. Opisthotonus

(Kaynak: Bell C. *Essays on the Anatomy and Physiology of Expression*. 2nd ed. London: J. Murray; 1824)

- “Rissus sardonius” (alaycı gülümseme),
- Tahta benzeri sert karın,
- Torasik kasların mengene benzeri kasılması ve/veya glottal veya faringeal kas kasılması nedeniyle apne ve/veya üst solunum yolu tıkanıklığı,
- Disfaji.

Lokal tetanoz: Nadiren, tetanoz bir ekstremitede veya vücut bölgesinde tonik ve spastik kas kasılmaları ile kendini gösterir. Yerel tetanoz sık sık fakat değişmez bir şekilde genelleştirilmiş tetanusa dönüşür. Lokal tetanusta tanı koymak zor olabilir. Örneğin; nadiren erken tetanozlu hastalarda akut cerrahi karni taklit eden tahta benzeri karın sertliği gelişebilir.

Sefalik tetanoz: Baş veya boyun yaralanmaları olan hastalar, başlangıçta sadece kraniyal sinirleri içeren sefalik tetanoz ile başvurabilirler. Diğer lokalize tetanoz formları gibi sefalik tetanozlu hastalar genellikle daha sonra jeneralize tetanoz geliştirir. Jeneralize tetanozun tipik özelliklerinin ortaya çıkmasından önce, sefalik tetanozlu hastalar; disfaji, trismus ve fokal kraniyal nöropatileri içeren kafa karıştırıcı klinik bulgular nedeniyle inme yanlış tanısı alabilirler. Fasiyal sinir en sık sefalik tetanusta tutulur, ancak kraniyal sinirler VI, III, IV ve XII'nin tutulumu tek başına veya başkalarıyla birlikte de ortaya çıkabilir.

Yenidoğan tetanozu (neonatal tetanoz): Yenidoğan tetanozu, yetersiz aşılanmış annelerin bebeklerinde umbilikal kord kesiminde aseptik tekniklerin kullanılmamasının bir sonucu olarak ortaya çıkar. Yenidoğan tetanozu aynı zamanda kirli eller ve aletlerden veya doğum alanındaki diğer steril olmayan malzemelerden bulaşmasından kaynaklanabilir. Yenidoğan tetanozu bebeklerde tipik olarak doğumdan 5 ila 7 gün sonra (3-24 gün) görülür. Hastalığın başlangıcı neonatal tetanozda tipik olarak daha yaşlı bireylere göre daha hızlıdır. Aksonal uzunluk bebeklerde orantılı olarak daha kısa olduğu için gün yerine saatler içinde ilerleyebilir. Neonatal tetanozlu bebek, trismus nedeniyle beslenmeyi reddeder ve ağzı açmada güçlük çeker. Daha sonra emme kesilir ve risus sardonius (alaycı gülümseme) ile sonuçlanabilecek yüz kas spazmı olur. Eller sık sık sıkılır, ayaklar dorsifleksiyona girer ve kas tonusu artar. Hastalık ilerledikçe, yenidoğanlar sertleşir ve opistotonus (spinal ekstansörlerin spazmı) gelişir (Şekil 2).



Şekil 2. Yenidoğan tetanozu

(Kaynak: Veronesi R, Focaccia R. *The clinical picture*. In: Veronesi R, ed. *Tetanus: Important New Concepts*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1981:183-206.)

Hastalığın şiddeti: Tetanozun klinik özelliklerinin şiddeti ve sıklığı, merkezi sinir sistemine ulaşan tetanoz toksininin miktarına bağlı olarak değişebilir. Semptomlar ve bulgular hastalığın başlamasından sonra iki haftaya kadar ilerleyebilir. Şiddeti, hastalığın kuluçka dönemi ve semptomların başlamasından spazmların ortaya çıkmasına kadar geçen süre ile ilişkilidir; aralık uzadıkça tetanozun klinik özellikleri daha hafiftir. Ek olarak önceden var olan ancak koruyucu olmayan tetanoz antikoru seviyeleri olan hastalarda hastalık daha hafif seyredebilir.

Hastalık süresi: Tetanoz toksinine bağlı etkiler uzun sürelidir çünkü iyileşme yeni aksonal sinir terminallerinin büyümesini gerektirir. Klinik tetanozun olağan süresi dört ila altı haftadır.

LABORATUVAR BULGULARI

Özgün olmayan laboratuvar testleri tetanoz tanısını doğrulama veya dışlamada yeterli değildir. Tetanozu taklit eden intoksikasyonları dışlamada yararlıdır. Şüpheli olgularda elektromiyografik testler nadiren yarar sağlayabilir. Bakterinin giriş yolu bilinmediği durumlarda bu testler daha önem kazanmaktadır. Çoğu hastada anti-tetanoz antikoru saptanamamaktadır. Yaradan alınan örneğin kültüründe *C. tetani*'yi üretme girişimleri genelde yararlı değildir. Çünkü dikkatle uygulanan anaerob kültürler dahi genellikle negatiftir. Ayrıca pozitif kültürler bakterinin toksin üreten plazmid içerdiğini göstermez.

TANI

Tetanoz tanısı genellikle öykü ve yukarıda özetlenen tipik klinik bulgulara dayanarak yapılabilir. Önceden tetanoza yatkın bir yaralanma öyküsü ve tetanoz için yetersiz aşılama geçmiş olduğunda tetanozdan şüphelenilmelidir. Bununla birlikte, tetanoz bazen diğer hastalıklarla karışabilir.

AYIRICI TANI

Tetanoz bazen aşağıdaki durumlarla karıştırılabilir.

- Fare zehrinin yutulmasına bağlı striknin zehirlenmesi,
- Malign nöroleptik sendrom,
- Fenotiyazinler gibi ilaca bağlı distoniler,
- Diş enfeksiyonuna bağlı trismus.

Tedavi

Tetanoz tedavisi en iyi yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirilir. Tedavinin basamakları şunları içerir:

1. Havayolu yönetimi,
2. Toksin üretiminin durdurulması,
3. Bağlı olmayan toksinin nötralizasyonu,
4. Kas spazmlarının kontrolü,

5. Disotonomi (otonom sinir sistemi bozukluğu) yönetimi,
6. Genel destekleyici tedavi.

1. Hava Yolu Yönetimi: Endotrakeal entübasyon başlangıçta gereklidir, ancak uzun süreli mekanik ventilasyon olasılığı nedeniyle erken trakeostomi sıklıkla endikedir.

Toksin Üretiminin Durdurulması

2a. Yara yönetimi: Tetanozlu tüm hastalara, sporları ve nekrotik dokuyu ortadan kaldırmak için yara debridmanı uygulanmalıdır.

2b. Antimikrobiyal tedavi: Antibiyotikler tetanoz tedavisinde nispeten küçük bir rol oynasa da evrensel olarak önerilmektedir. Uygun antimikrobiyal tedavinin, yeterli yara debridmanı yapılmadığı sürece *C. tetani*'yi yok edemeyeceğini vurgulamak önemlidir.

Tetanoz için metronidazol (her 6 veya 8 saatte bir IV 500 mg) ilk tercih edilen tedavidir. Ancak penisilin G (4-6 saatte bir 2-4 milyon ünite IV) güvenli ve etkili bir alternatiftir. Ancak; penisilinler ve üçüncü kuşak sefalosporinler GABA antagonist etkiyle merkezi sinir sistemini uyarabilir. Önerilen tedavi süresi 7-10 gündür. Mikst bir enfeksiyondan şüpheleniliyorsa sefazolin (her 8 saatte bir 1-2 g IV), sefuroksim (6 saatte bir 2 g IV) veya seftriakson (her 24 saatte bir 1-2 g IV) gibi sefalosporinler, alternatif olarak doksisisiklin (12 saatte bir 100 mg) kullanılabilir. *C. tetani*'ye karşı etkinliği olan diğer ajanlar makrolidler, klindamisin, vankomisin ve kloramfenikoldür. Bu ajanların etkinliği değerlendirilmemiştir, ancak *in vitro* duyarlılık verilerine dayanarak bunların etkili olmaları muhtemeldir.

3. Bağlı Olmayan Toksinin Nötralizasyonu:

3a. Pasif bağışıklama-tetanoz immünoglobulin (TIG): Tetanoz toksini dokulara irreversibl bağlandığından, sadece bağlı olmayan toksin nötrleştirilebilir. Hastaların başvuru anında serum örneklerinin %10'unda ve serebrospinal sıvı (BOS) örneklerinin %4'ünde, bağlı olmayan toksin gösterilmiştir. Bağlı olmayan toksini nötralize etmek için pasif bağışıklama standart tedavi olarak kabul edilir ve daha iyi sağkalım ile ilişkilidir. Tetanoz tanısı düşünüldüğünde insan tetanoz immünoglobulin (HTIG) intramusküler olarak 3.000 ila 6.000 ünite dozda verilmelidir ve dozun bir kısmı yaranın etrafına uygulanmalıdır. HTIG tetanoz toksoiden farklı bölgelere uygulanmalıdır. HTIG'nin kolayca bulunmadığı ülkelerde, at antitoksini kas içi veya intravenöz olarak kullanılır. At antitoksini kullanıldığında, aşırı duyarlılık reaksiyonlarını değerlendirmek için tam doz verilmeden önce 1:10 seyreltilerek 0.1 mL intradermal test dozu uygulanmalıdır. Buna karşılık, eğer bir insan preparatı kullanılacaksa, öncül deri testlerine gerek yoktur.

3b. Aktif bağışıklama: Tetanoz, akut hastalıktan iyileşme sonrasında bağışıklık kazandırmayan az sayıda bakteriyel hastalıktan biri olduğundan, tetanozlu tüm hastalara tam bir

dizi (örneğin; yetişkinlerde ve 7 yaşından büyük çocuklarda üç doz) aktif bağışıklama uygulanmalıdır. Tetanoz ve difteri toksoid içeren aşılar, tanıdan hemen sonra uygulanmalıdır. Bu aşılar, tetanoz TIG'den farklı bir bölgeye uygulanmalıdır. Daha sonraki tetanoz dozları, Td formunda, yetişkinlik boyunca 10 yıllık aralıklarla önerilmektedir. Tek başına tetanoz toksoid sadece difteri toksoidine karşı alerjisi veya istenmeyen reaksiyonları olan hastalara verilmelidir.

4. Kas Spazmlarının Kontrolü: Jeneralize kas spazmları, solunum yetmezliğine, aspirasyona neden olabileceği ve hastada genel tükenmeye neden olabileceği için hayati tehdit eder. Bu spazmları kontrol etmek için ilaçlar kullanılabilir. Kas spazmlarını önlemek için hastanın karanlık ve sessiz bir odaya yerleştirilmesi ve odadaki ışık veya gürültünün kontrolüne dikkat edilmesi önerilir. Bu önlemler, nöromusküler bloke edici ajanların mevcudiyetinin sınırlı olabileceği bölgelerde hala hayati önem taşımaktadır.

4a. Benzodiazepinler ve diğer yatıştırıcılar: Benzodiazepinler geleneksel olarak kullanılmaktadır ve genellikle tetanozla ilişkili rijidite ve spazmları kontrol etmede etkilidirler. Ayrıca sakinleştirici bir etki sağlarlar. Diazepam en sık kullanılanıdır, ancak diğer benzodiazepinler de diazepam kadar etkilidirler. Ayrıca sakinleştirici bir etki sağlarlar. Tetanoz tedavisinde, bir yetişkin için normal başlangıç diazepam dozu 10-30 mg IV'dir ve gerektiğinde her 1 ila 4 saatte bir tekrarlanır. Bir yetişkin için toplam 500 mg'ye kadar günlük toplam dozlar gerekebilir. Bu yüksek dozlarda ventilatör yardımı zorunludur. Daha yüksek dozlarda diazepam kullanıldığında, propilen glikol, hiperozmolarite ve metabolik (laktik) asidoz üretebilir. Bu anormalliklere sıklıkla akut böbrek hasarı eşlik eder ve çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilir. Yüksek dozlarda benzodiazepin gerektiğinde bu sorunlardan kaçınmak için propilen glikol içermediğinden sürekli bir IV midazolam infüzyonu verilebilir. Enteral yolla ilaçları iyi tolere eden hastalar için diazepam, bir besleme tüpü yoluyla enteral olarak verilebilir. Tetanozlu hastalar sıklıkla benzodiazepinlerin yatıştırıcı etkilerine tolerans gösterirler ve diğer hastalarda yatıştırıcı veya anestezide neden olacak dozlar alındıktan sonra uyanık kalabilirler. Bu ilaçlar uzun bir süre (genellikle haftalar) gerekli olabileceğinden, yoksunluk reaksiyonlarından kaçınmak için yavaş yavaş azaltılmalıdır. Anestezik propofolün infüzyonu kas spazmlarını ve sertliğini de kontrol edebilir. Uzun süreli kullanımı laktik asidoz, hipertrigliseridemi ve pankreas fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir.

4b. Nöromusküler bloke edici ajanlar: Nöromusküler bloke edici ajanlar tek başına sedasyon yetersiz olduğunda kullanılır. Uzun etkili bir ajan olan pankuronyum geleneksel olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, katekolamin geri alımının bir inhibitörü olduğu için otonomik instabiliteyi kötüleştirir. Veküronyum da uygulanabilir ve otonomik sorunlara neden olma olasılığı daha

düşüktür, ancak kısa etkili olduğu için yeterli etki sağlamak için sürekli infüzyon olarak verilmelidir. Postsinaptik GABA beta reseptörlerini uyaran baklofen intratekal yolla uygulanabilir. Geçmişte spazmları kontrol etmek için fenotiazinler ve barbitüratlar kullanılmıştır, ancak son yıllarda nöromusküler bloke edici ajanlar tercih edilmektedir.

5. Otonom Disfonksiyonun Yönetimi: Adrenerjik blokaj üretmek ve otonom hiperaktiviteyi bastırmak için birkaç ilaç kullanılmıştır:

Magnezyum sülfat: Presinaptik bir nöromusküler bloker gibi davranır, sinirlerden katekolamin salınımını engeller ve katekolaminlere karşı reseptör tepkisini azaltır.

Beta blokajı: Labetalol (0,25 ila 1 mg/dakika), çift alfa ve beta bloke edici özellikleri nedeniyle sıklıkla uygulanmıştır. Propranolol ile tek başına beta blokajdan ani ölüm raporları nedeniyle kaçınılmalıdır. Morfin sülfat (sürekli IV infüzyonla saatte 0,5-1 mg/kg), otonomik disfonksiyonu kontrol etmek ve sedasyonu indüklemek için yaygın olarak kullanılır.

Diğer ilaçlar: Çeşitli otonomik olayların tedavisi için yararlı olduğu bildirilen diğer ilaçlar atropin, klonidin ve epidural bupivakaindir.

6. Diğer Destekleyici Önlemler: Tetanoz toksini nöronlara bağlandıktan sonra sinir sisteminden uzaklaştırılmadığından, destekleyici bakım tetanozun ana tedavisidir. Şiddetli tetanozlu hastalarda, yoğun bakım ünitesinde uzun süreli hareketsizlik yaygındır, bunların çoğu mekanik ventilasyondadır ve haftalarca sürebilir. Bu hastalar, nozokomiyal enfeksiyonlara, dekübitus ülserlerine, trakeal stenoza, gastrointestinal kanamaya ve tromboembolik hastalığa yatkındır. Tetanozdaki enerji gereksinimi çok yüksek olabilir, bu nedenle erken beslenme desteği zorunludur. Bu yolla yeterli kalori verilebiliyorsa enteral beslenme tercih edilir. Perkütan endoskopik gastrotomi tüplerinin yerleştirilmesi yaygındır, çünkü bu yol nazogastrik tüplerin neden olabileceği gastroözofageyal reflüyü önleyebilir. Gastroözofageyal kanamanın stres ülseri oluşmasını önlemek için sükralfat veya asit blokerleri ile profilaktik tedavi kullanılabilir. Tromboembolizmin heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin veya diğer antikoagülanlarla profilaksisi erken uygulanmalıdır. Fizik tedavi spazmlar kesilir kesilmez başlatılmalıdır, çünkü tetanoz hastaları sıklıkla uzun süreli ilaca bağlı felç ve immobilizasyondan sakat kalabilir.

Prognoz

Akut solunum yetmezliği en önemli ölüm nedenidir. Kaynakları sınırlı ülkelerde neonatal olmayan tetanoz için olgu-ölüm oranları yüzde 8-50 arasındadır, tetanozlu hastaların çoğu modern destekleyici bakım mevcut olduğunda iyileşmektedir. Yenidoğan tetanozunda ölüm oranları yüzde 3 ila 88 arasındadır.

Daha kısa inkübasyon süreleri olan hastalarda (örneğin; ≤ 7 gün) hastalık şiddeti ve mortalitesi artmıştır.

Profilaksi-korunma

Hamile olan veya doğurganlık çağındaki kadınların aşılama neonatal tetanoz mortalitesini yaklaşık %94 oranında azaltır. Difteri-tetanoz-aselüler boğmaca (DTaP) aşısının uygulanması, çocuklarda rutin olarak 3 doz önerilir; 11-12 yaşta tetanoz toksoidi içeren bir rapel aşı önerilir. Yaşlılarda, tetanoz toksoid ve Td formundaki azalmış difteri toksoidi, yaşam boyunca 10 yıllık aralıklarla önerilir. Amerika Birleşik Devletleri Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi (ACIP), 19 yaşında tüm yetişkinler için Td yerine tetanoz toksoid, azalmış difteri toksoid ve aselüler boğmaca (Tdap) 0,5 mL kas içi (IM) içeren tek bir aşı önermektedir. ACIP, daha önce tdap almayan yaşlılar ve tüm hamile kadınların her hamilelik sırasında tdap ile boğmacaya karşı aşılanmasını önerir. Önceki tetanoz ve difteri aşılamasından bağımsız olarak, herhangi bir akut yaralanma olduğunda Td aşılaması gözden geçirilmelidir (Tablo 1).

Tablo 1. Maruziyet sonrası tetanoz profilaksisi

Önceki tetanoz aşılması	Temiz ve minör yara		Diğer tüm yaralar	
	Tetanoz aşısı (Tdap/Td)	HTIG	Tetanoz aşısı (Tdap/Td)	HTIG
<3 doz veya bilinmiyor	Evet	Hayır	Evet	Evet
≥ 3 doz	Son doz ≥ 10 yıl önce ise	Hayır	Son doz ≥ 5 yıl önce ise	Hayır

HTIG: Human tetanoz immünoglobulin, Td: Tetanoz ve erişkin tip difteri toksoidi, Tdap: Tetanoz, erişkin tip difteri toksoidi ve asellüler boğmaca

Ciddi yaralanmalarda (örneğin; kir, dışkı, toprak veya tükürük ile kontamine olmuş yaralar; delinme yaraları; avülsiyonlar; ezilme, yanıklar veya donma nedeniyle oluşan yaralar) ve daha önce üç dozdan daha az tetanoz toksoid almış olan veya önceki doz

sayısının bilinmediği bireylerde tetanoz immünizasyonuna ek olarak, insan tetanoz bağışıklık globulini endikedir. Bir yetişkinin birincil seriyi alıp almadığına dair herhangi bir şüphe varsa, üç doz Td uygulanmalıdır; birinci doz ve ikinci doz dört hafta ile ayrılmalı ve üçüncü doz 6 ila 12 ay sonra verilmelidir. Tdap, endikasyonu olan erişkinlerde Td yerine kullanılmalıdır. Tetanoz profilaksisine yaklaşım Tablo 1'de özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Birch TB, Torrey TPB. Tetanus (Clostridium tetani). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th ed., Philadelphia: Elsevier. 2020;2948-2952.
2. Tunçbilek S, Tekeli E. Tetanoz. İçinde: Topçu AW, Doğanay M, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4. baskı, Nobel Tıp Kitabevleri. 2017;1343-1347.
3. Thwaites CL, Farrar JJ. Preventing and treating tetanus. BMJ. 2003;326:117.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Tetanus. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/tetanus.html>.
5. World Health Organization. Immunization surveillance, assessment and monitoring. Maternal and Neonatal Tetanus (MNT) elimination. Erişim adresi: http://www.who.int/immunization_monitoring/diseases/MNTE_initiative/en/index.html.

ŞARBON

Doç. Dr. Gülden Eser Karlıdağ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

GİRİŞ TANIM

“Şarbon” terimi, hastalığın kutanöz tutulumunda görülen tipik siyah skara atıfta bulunan kömüre benzer anlamına gelen Yunanca “anthrakites” kelimesinden türemiştir. Şarbon, dünya çapında görülen zoonotik bir enfeksiyondur. Potansiyel olarak ölümcül ve oldukça bulaşıcı bir hastalıktır. Etken *Bacillus anthracis* olup otobur hayvanlar, hastalığın doğal konağıdır. Şarbon, hayvandan hayvana veya hayvandan insana bulaşabilir. İnsandan insana bulaş gösterilmemiştir.

Gelişmiş toplumlar enfeksiyonu kontrol altına almış olup, şarbonun biyoterörizm konusuna odaklanmışken, gelişmekte olan ülkelerde özellikle tarım toplumlarında enfeksiyon yaygın olarak görülmekte, zaman zaman zoonozlara neden olmaktadır. Şarbonun II. Dünya Savaşı'ndan beri biyolojik savaş ajanı olarak kullanılması potansiyeli mevcuttur. Şarbonu iyi bir biyolojik silah yapan özellikleri, düşük görünürlük, yüksek etki gücü, nispeten kolay dağıtım, erişilebilirlik ve kurumaya dirençli sporlar oluşturma yeteneğidir.

EPİDEMİYOLOJİ

Şarbon dünya çapında görülen fakat gittikçe azalan bir enfeksiyondur. Bu enfeksiyon, dünyanın bazı bölgelerinde hem hayvanlarda hem de insanlarda hala endemik veya hiperendemiktir; özellikle Orta Doğu'da Batı Afrika, Orta Asya, Hindistan, Güney Amerika ve ülkemizde endemik olarak görülmektedir. Ülkemizde 2007-2019 yılları arasında Sağlık Bakanlığı'na toplam 1,744 insan şarbonu bildirim yapılmıştır ve bunlardan 10'u ölümlü sonuçlanmıştır. Olguların tümünün tarımsal kaynaklı olarak bildirilmiştir. Endüstriyel ve laboratuvar kaynaklı olgu bildirilmemiştir.

Enfeksiyon, insanlara enfekte hayvanlardan direkt ya da indirekt temas yoluyla bulaşır. Bulaş yollarına göre bu enfeksiyon; endüstriyel, tarımsal ve laboratuvar kaynaklı olabilir. Endüstriyel kökenli şarbon, *B. anthracis* sporları ile kontamine hayvan ürünlerinin (kıl, yün, deri, post, kemik, et gibi) endüstriyel olarak işlenmesi sırasında insana bulaşa neden olur. Sporların deriye bulaşıyla deri şarbonu, solunması ile akciğer şarbonu gelişir. Hayvansal ürünlere dekontaminasyon uygulanması bu bulaşı oldukça azaltmaktadır.

Tarımsal kökenli şarbon, enfekte hayvanlarla doğrudan temas

sonucu gelişir. Hasta hayvanların kesilmesi ve hayvanın postunun çıkarılması, et, kemik ve diğer dokularına doğrudan temasla deri şarbonu veya enfekte etlerin yenilmesi ile sindirim sistemi şarbonu gelişir.

Laboratuvar kaynaklı şarbon oldukça nadirdir. Laboratuvar çalışması sırasında kaza ve dikkatsizlik sonucu enfeksiyon gelişebilir.

Şarbon, endemik ülkelerde her mevsimde görülebilir. Ülkemizde de her mevsim görülür fakat olgu sayısı yaz ve sonbahar mevsimlerinde artmaktadır.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Şarbon etkeni olan *Bacillus anthracis*, aerobik, endospor oluşturan, Gram-pozitif basildir. Canlı organizmada vejetatif halde bulunur ve kapsül oluşturur. Bakteri, serbest oksijen varlığında spor oluşturur. *B. anthracis*'in patogeneğinde ortama yayılan dirençli sporlar rol olmaktadır. *Bacillus anthracis* sporları ısıya, basınca, ultraviyole ve iyonlaştırıcı radyasyona, kimyasal ajanlara ve dezenfektanlara karşı oldukça dirençlidir.

Bakterinin başlıca virülans faktörleri toksinleri ve antifagositik bir poliglutamik kapsülüdür. Bunlar, pXO1 ve ikincisi pXO2 ile olmak üzere iki büyük plazmit tarafından kodlanır. Bakteri bu plazmidlerden birini ya da her ikisini kaybederse virülansını kaybeder. Spor formları lokal doku makrofajları ile alındıktan sonra, bakteri vejetatif hale geçer ve konak savunmasını aşmaya çalışır. Kapsül bu aşamada önemli bir role sahiptir, bakterinin immün sistemden kurtularak yayılmasına neden olur. Şarbon ekzotoksini A ve B olmak üzere ikiye ayrılır. A ekzotoksini letal faktör (LF) ve ödem faktöründen (EF) oluşur. B ekzotoksini ise koruyucu antijendir (PA). PA, koruyucu immünitenin oluşmasında rol oynamaktadır. LF, makrofajların içinde tümör nekroz faktörü (TNF) ve interlökin-1 (IL-1) salınımının artmasına ve artan inflamatuvar mediatörler ise makrofajların parçalanmasına neden olur. EF, ise deri şarbonunda doku ödemi ve sistemik hastalıkta plevral efüzyondan sorumludur.

KLİNİK

Şarbon, deri, gastrointestinal ve inhalasyon (akciğer) şarbonu olarak üç ana klinik formda ortaya çıkar. İnsan şarbonunun yaklaşık %95'i deri ve %5'i inhalasyondur. Gastrointestinal

şarbon çok nadirdir ve tüm olguların %1'inden daha azında bildirilmiştir. Giriş yerinden bakterinin sistemik yayılımı sonucu sepsis ve menenjit gibi ağır, ölümcül seyreden klinik tablolar gelişebilir.

Deri Şarbonu

Şarbon olgularının %95'ini oluşturan en yaygın formdur. Hastalık genellikle insanların, enfekte hayvan veya hayvansal ürünlere mesleki olarak maruz kalmasından kaynaklanır. Çoğunlukla kol, el, baş veya boyunda olmak üzere derisini açıkta kalan herhangi bir alanı etkilenebilir. Sporlar deride kaşıma, çizik, kesik gibi küçük travmalarla girer. İnkübasyon süresi ortalama 3-7 gündür (1-19 gün olabilir). Birincil deri lezyonu, genellikle maruziyetten 3 ila 5 gün sonra ağrısız, kaşıntılı bir papül olarak görünür. Birkaç gün içinde lezyon genişler, üzerinde vezikül oluşur. Vezikül sıvısı önce seröz vasıftayken gün geçtikçe bulanık ve siyaha dönen bir renk alır ve ülser gelişir. Ardından ülser zemininde siyah bir skar gelişir (Resim 1). Bu lezyonun etrafı ödemli ve eritemli bir alan ile çevrili olup ağrısızdır. Bu eritemli ve ödemli alanda küçük veziküller gelişir. Bunlar inokülasyona bağlı olmaksızın gelişen satellit lezyonlardır. Bunlar da nekroze olur, siyahlaşır ve primer lezyonla birleşir. Bu genişlemiş lezyona "şarbon püstülü" adı verilir (eski terminoloji ile pustula malign). Şarbon püstülü genellikle 1 ila 3 cm çapında, yuvarlak keskin kenarlı, ortası çökük siyah ve düzgün sınırlıdır. Fakat çapı 6-9 cm'ye varan lezyonlarda görülebilir. Süperinfeksiyon olmadıkça lezyon pürülan değildir. Skar 1-2 hafta içinde ayrılır ve çoğu durumda iz bırakarak düşer.



Resim 1. Kutanöz şarbona bulunan siyah skar (Kaynak 3'ten alınmıştır)

Hastalığın şiddetine göre yüksek ateş, bölgesel lenfanjit ve lenfadenit görülür. Lenf düğümleri şiş ve ağrılıdır. Lezyon baş veya boyunda ise, yoğun ödem sonucu solunum yetmezliği meydana gelebilir. Sistemik belirtiler hastalığın şiddetine göre değişir. Ateş, halsizlik ve baş ağrısı gibi sistemik semptomlar

ve bölgesel lenfadenopati ile görülebilir. Boyun, göğüs ve periorbital bölgede yerleşen lezyonlarda ödem çok yoğundur. Trakeaya baskı ile solunum sıkıntısına yol açabilir. Yoğun ödem, toksemi ve genel enfeksiyon belirtileri ile seyreden deri şarbonu, şarbon ödemi (eski terminoloji ile ödema malign) olarak isimlendirilir. Şarbon ödemi püstüler forma göre daha ciddi seyirli ve daha ölümcüldür. Tedavi gören olguların %1'inden azında ölüm meydana gelir. Ayırıcı tanıda, orf, karbonkül, erizipel, selülit, primer sifiliz şankırı, tularemi düşünülmelidir.

Akciğer Şarbonu

Solunum yoluyla alınan şarbon, patojenik endosporların solunmasının neden olduğu ölümcül bir şarbon şeklidir. İnkübasyon süresi, mikroorganizma miktarı ve konağın bağışıklık durumuna bağlı olarak 2 günden 6 haftaya, 60 güne kadar değişebilir. Ortalama 1 ila 7 gün arasındadır. İnsanlar için ölümcül doz yaklaşık olarak 8,000 ila 10.000 spordur. Akciğerin içine girdikten sonra sporlar alveolar makrofajlar ile mediastinal ve peribronşiyal lenf düğümlerine taşınır. Spor, lenf düğümlerinde vejetatif basillere dönüşebilir. Basillerin hızlı çoğalması hemorajik mediastinit ile sonuçlanır ve bunu vücutta hematojen yayılım izler. Hastalık, karakteristik olarak iki fazlı pateni takip eder. İlk semptomlar bir üst solunum yolu enfeksiyonuna benzer. İlk 1-3 gün içinde hastalar halsizlik, yorgunluk, kuru öksürük, prekordiyal basınç ve ateş geliştirir. Makrofajlardan TNF ve IL-1 salımının hızlı bir şekilde klinik tablonun bozulmasına yol açması nedeniyle, hastalığın ikinci evresinden önce semptomlarda geçici bir iyileşme olabilir. Hastalığın ikinci aşaması, genişlemiş lenf düğümleri tarafından trakeal basının bir sonucu olarak stridor ve hipoksemi akut dispne ile karakterizedir. Hastada sepsis nedeniyle sıklıkla siyanoz, terleme ve ateş veya hipotermi gelişir. Diğer yaygın semptomlar arasında karın ağrısı, deliryum, menenjizm, hematemez ve melena bulunabilir. Geç dönemde mediastinal hemoraji, septik şok ve koma gelişebilir. Hasta hastalığın ikinci aşamasına ulaştığında, uygun antibiyotik tedavisi altında olsa dahi 1 ila 2 gün içinde septik şoktan ölüm meydana gelir.

Gastrointestinal Şarbon

Olgularının çoğu, gelişmekte olan ülkelerde, hasta veya ölü hayvanların yetersiz pişirilmiş etlerinin tüketilmesinden kaynaklanmaktadır. İki farklı klinik formda ortaya çıkar: Orofaringeal şarbon ve bağırsak şarbonu. Her iki form için de kuluçka süresi tipik olarak 1 ila 7 gün arasındadır. Deri şarbonundaki gibi klasik lezyonun klinikte her zaman görülmemesi ve hastalık non-spesifik (grip benzeri, ishal, karın ağrısı gibi) semptomlarla seyredebileceğinden gastrointestinal şarbona erken tanı koymak oldukça zordur. Bu nedenle hastalık hızla ilerler ve sistemik hale gelir.

Orofaringeal şarbona, lezyon, ağız mukozası, dil, tonsil, farenks arka duvarında yerleşebilir. Klinik tablo, yutma güçlüğü, boğaz

ağrısı, boyunda ağrılı lenfadenit, yüksek ateş ve toksemi ile karakterizedir. Orofarinkteki lezyon, ülser ve üzeri beyazgri membranla kaplıdır. Ağır bir klinik tablodur. Sepsis ve toksemi sonucu hastalar kaybedilir. Bütün orofarengeal şarbon olgularında boyun ve ensede belirgin ödem tipiktir. Bazı olgularda yüzde de ödem görülür. Tedaviye rağmen ölüm oranı yüksektir.

Bağırsak şarbonu, lezyon genellikle çekumda oluşur ve sıklıkla intraabdominal hemorajik lenfadenit eşlik eder. İlk semptomlar spesifik değildir ve genellikle gecikmiş tanıya yol açar. Hastada sıklıkla ateş, iştahsızlık, kusma, şiddetli karın ağrısı, hematemez, şiddetli kanlı ishal ve ilerleyen asit gelişir. Teşhis endemik bölgeler dışında nadiren ölümden önce konur. Bağırsak perforasyonu sonucu 2-3 gün içinde şok ve toksemiye bağlı ölüm meydana gelir. Bağırsak şarbonunun ölüm oranı %25-60'tır ve hatta %100'e ulaşabilir.

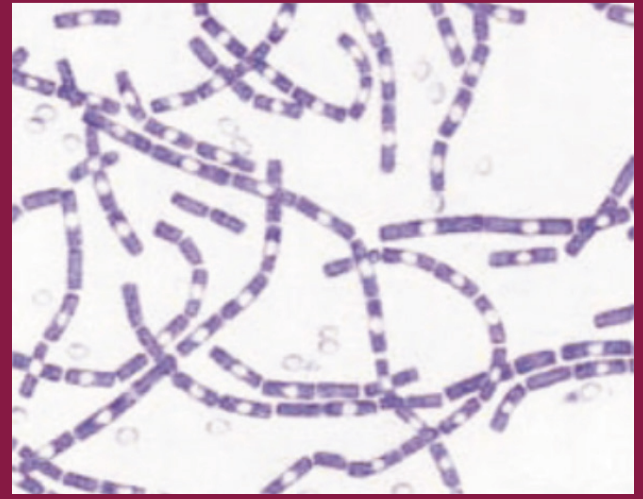
Şarbon Menenjit

Hastalığın üç formunun nadir bir komplikasyonu olarak meydana gelebilir. Meningeal enfeksiyon, basilin merkezi sinir sistemi ve meninkslere hematogen veya lenfatik yayılmasından kaynaklanır. Klinik özellikler arasında ateş, ense sertliği, baş ağrısı, nöbet, ajitasyon ve deliryum bulunur. Şarbon menenjit, antibiyotik tedavisi ile bile 1 ila 6 gün içinde neredeyse tüm hastalarda ölümcül seyredir.

TANI

B. anthracis, kan, deri lezyonu, beyin omurilik sıvısı, plevral sıvı, balgam ve dışkı dahil olmak üzere çok sayıda klinik örnekten izole edilebilir. Alınan örneklerden Gram-boyama, kültür yapılmalıdır. Tanıda polimeraz zincir reaksiyon, serolojik yöntemler (ELISA, mikrohemaglutinasyon) kullanılabilir. Deri lezyonlarında kültür pozitifliği %60 civarındadır. Kan kültürleri ise uygun antibiyoterapi ile 6-12 saat içinde negatifleşebilir. Bu nedenle antibiyotik almış hastalarda etkeni üretme oranı düşmektedir. Kesin tanı lezyondan yapılan direkt preparatta Gram-pozitif basillerin görülmesi ve kültürde *B. anthracis*'in üretilmesi ile konur.

Gram-boyamada, büyük, 1-1,5 µm x 3-5 µm boyutlarında Gram-pozitif basiller görülür (Resim 2). M'Fadyean boyalı preparat özellikle kapsül varlığının değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. İmmersiyon objektifi ile incelemede kapsül, mavi-siyah boyanmış basilleri çevreleyen kırmızımsı pembe görülür. Kanlı agarda, 2-5 mm çapında, düzensiz yuvarlak ve düz veya hafif konveks yapıda, buzlu cam görünümünde koloniler oluşturur. Kolonilerin kenarlarındaki virgüle benzer çıkıntılar "medusa başı" görünümü olarak da tanımlanmaktadır. Katalaz pozitif, hareketsiz ve non-hemolitikdir.



Resim 2. *B. anthracis* Gram-boyama (1,500×) (Kaynak 3'ten alınmıştır)

TEDAVİ

Tüm olgularda tedavi öncesi kültür alınmalı, antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalı ve tedavi planlanmalıdır.

Komplike olmayan deri şarbonunda ilk seçenek tedavi, prokain penisilin, penisilin V ya da amoksisilin 8 saat ara ile 500 mg oral olarak 7-10 gün verilebilir. Daha ağır deri şarbonu olgularında intravenöz yolla kristalize penisilin 20-24 mU günlük verilebilir. Deri şarbonunda penisilinler kullanılmayacaksa siprofloksasin 750 mg günde iki kez veya doksisisiklin 100 mg günde iki kez yine ilk tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Antimikrobiyal tedavi, deri lezyon kültürünü 24 saat içinde negatif hale getirebilir. Bununla birlikte, skar oluşumu hala devam etmektedir. Deri lezyonunun pansumanının yapılması ve steril bir gazlı bezle kapatılması yeterlidir. Cerrahi müdahale ve skarın kaldırılması sırasında, basilin hematogen yayılma riski nedeniyle önerilmemektedir. Topikal tedavi etkili değildir.

Baş ve boyun bölgesinde yaygın ödem veya lezyonlar gibi sistemik tutulum belirtileri olan deri şarbonu için kombinasyon düşünülebilir. Siprofloksasin 400 mg günde iki kez veya doksisisiklin 100 günde iki kez intravenöz kullanılabilir. Destekleyici tedavi önemlidir. Sıvı ve elektrolit dengesi, havayolu açıklığı sağlanmalıdır. Maruziyet sonrası profilaksi, şarbon aerosolüne doğrulanmış veya şüpheli maruziyetten sonra inhalasyon şarbonunu önlemek için endikedir, siprofloksasin veya doksisisiklin ile 60 gün veya 100 günlük tedavisi önerilir.

KORUNMA VE KONTROL

Hastalıktan korunmak için standart enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması, eğitim çevre kontrolü ve hijyen

kurallarına uyulması gerekmektedir. Aynı zamanda hastalıktan ölen hayvanların, kesilmemesi, etinin yenilmemesi ve çevreyi yeniden enfekte etmemesi için derin gömülmesi önemlidir.

Şarbon hastalığı için iki tip aşı geliştirilmiştir; hayvanları bağışıklamak için zayıflatılmış spor aşısı ve insanlar için protektif antijenden hazırlanan aselüler aşı kullanılmaktadır. Şarbon aşısı rutinde kullanılmamaktadır. Şarbon insidansının yüksek olduğu bölgelerdeki laboratuvar çalışanları ve veteriner hekimler gibi mesleki maruziyet riski yüksek olan bireyler aşılanmalıdır ve bazı askeri personele uygulanması önerilmektedir. Aşı altı doz yapılmalı ve yıllık rapel dozları önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Martin GJ, Friedlander AM. Bacillus anthracis.(Anthrax). In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia, Eight edition. Elsevier Inc. 2010; pp. 2715-2725.
2. Doğanay M. Şarbon. In: Kurt H, Gündeş S, Geyik M. Ed. Enfeksiyon Hastalıkları. 1. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2013; sayfa 440-444.
3. Kamal SM, Rashid AK, Bakar MA, Ahad MA. Anthrax: an update. Asian Pac J Trop Biomed. 2011;1:496-501.
4. Doganay M, Metan G. Human anthrax in Turkey from 1990 to 2007. Vector Borne Zoonotic Dis. 2009;9:131-40.
5. Öğütlü A. Şarbon. Journal of Experimental and Clinical Medicine 2012;29:155-162.



TULAREMİ

Doç. Dr. Gülden Eser Karlıdağ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Elazığ, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Francisella tularensis, pleomorfik, Gram-negatif, hareketsiz ve spor oluşturmeyen hücre içi bir bakteridir. İlk kez 1911'de Kaliforniya'nın Tulare ilçesinde izole edildi. Tularemi aynı zamanda Pahvant Vadisi vebası, tavşan ateşi, geyik sineği ateşi ve Ohara ateşi olarak da bilinir. Tularemiye neden olan organizma memeliler, kuşlar, balıklar, amfibiler, eklembacaklılar ve protozoa gibi çok çeşitli hayvan türlerinden izole edilmiştir. Ayrıca, organizmanın varlığı herhangi bir hastalık semptomu olmayan hayvanlardan bildirildiğinden, bu bakterinin izolasyonunun kolonizasyonu temsil edebileceği de ortaya çıkarılmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

Tularemi, kuzey yarım küredeki çoğu ülkede ve en sık İskandinav ülkeleri, Kuzey Amerika, Japonya ve Rusya'da bildirilmiştir. Özellikle Kuzey Amerika ve İskandinav ülkelerinde görülme sıklığı yüksektir. Ayrıca son zamanlarda Türkiye, Yugoslavya, İspanya, Kosova ve İsviçre'den tularemi bildirilmiştir. Bu muhtemelen bakterinin küresel yayılmasından ziyade artan farkındalık ve gelişmiş tanıdan kaynaklanmaktadır.

Tularemi zoonotik bir hastalıktır ve kemirgenler, tavşanlar önemli insan enfeksiyon kaynaklarıdır. *F. tularensis* insanlara enfekte olmuş hayvanlar, kirlenmiş yiyecek ve su tüketimi, temas, solunum ve vektör sokması yoluyla bulaşmaktadır. Bu nedenle hastalığın daha çok hayvanlara ve tarım arazilerine yakın çalışan/yaşayan insanlarda görüldüğü de fark edilmektedir. Bakterilerin biyolojik terörizm ajanlarındaki önemli rolü nedeniyle tularemi, son zamanlarda dünyada yeniden ortaya çıkan önemli bir hastalık haline gelmiştir. Düşük bulaşıcı doz, aerosollerle kolay ve yüksek düzeyde yayılma ve ölümcül hastalığı tetikleme yeteneği, *F. tularensis*'i biyolojik savaşın potansiyel bir ajanı haline getirmektedir. Bu nedenle, tularemi, CDC tarafından bir kategori A biyolojik silah olarak sınıflandırılmıştır.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Francisella tularensis, tularemiye neden olan ajandır. Bakteri, bipolar morfolojiye sahip hareketsiz, sporsuz, aerobik, Gram-negatif kokobasildir, hücre içi bir organizmadır. Yağ asitleri bakımından zengin ve yarı virülan bir kapsülle kuşatılmış bir

hücre duvarı barındırır.

Oldukça virulan bir bakteridir, sağlam deriden bile bulaşabildiğini bildiren yayınlar vardır. Derideki küçük sıyrık, çizik gibi alanlardan 10-50 bakterinin deriye inokülasyonu veya inhalasyonu enfeksiyon oluşturur. Bakteri inokülasyon sahasında çoğaldıktan sonra önce bölgesel lenf nodlarına, daha sonra lenfohematojen yayılarak sistemik dolaşıma girer.

KLİNİK

Tulareminin kuluçka süresi genellikle 3-5 gündür, ancak 14 güne kadar uzayabilir. En yaygın semptomlar arasında ateş, halsizlik, titreme ve baş ağrısı bulunur. Tularemi klinik, etkenin giriş yerine, virulansına, alınan virüs yüküne, konağın immün cevabına bağlı olarak değişebilir. Tulareminin altı klinik formu tanımlanmıştır.

- 1- Ülseroglandüler,
- 2- Glandüler
- 3- Okülo-glandüler,
- 4- Oro-faringeal,
- 5- Tifoidal,
- 6- Pnömonik

Ülseroglandüler tularemi: Erişkinde en sık görülen form olup, tipik olarak gelişir, bazende enfekte av hayvanına direkt temas yoluyla bulaş olmaktadır. Bakteri deride inoküle olduktan 3-5 gün sonra deride papül gelişir ve püstüle döner sonrasında lezyon kenarlar kabarık bir ülser olarak görülür. Eş zamanı ya da lezyonun öncesinde ağrılı bölgesel lenfadenopati görülebilir. Lenfadenopatiler lezyon öncesi, beraberinde veya sonrasında görülebilir. Hastalık 3-4 hafta devam edebilir, etkilenen lenf nodunda süpürasyon görülebilir ve kendiliğinden drene olabilir.

Glandüler tularemi: Ülseroglandüler tularemiden farkı deride lezyon olmadan bölgesel lenfadenopati görülmesidir. Semptomlar tedavi verilmeyen olgularda haftalarca sürebilir.

Ülseroglandüler ve glandüler tularemi ayırıcı tanısında, pyojenik bakteriyel enfeksiyonlar, şarbon, sifiliz, şankroid, lenfogranüloma venereum, tüberküloz, non-tüberküloz mikobakteri enfeksiyonları, sporotrikozis gibi enfeksiyonlar düşünülmelidir.

Oküloglandüler tularemi: Nadir bir formdur ve genellikle tek taraflıdır. Göze enfekte materyal sıçraması, el ile ovuşturma

sirasında yada enfekte aerosolün konjonktivaya bulaşı ile olur. Gözde ağrı, sulanma, yanma, fotofobi en sık semptomlardır. Konjonktivada eritem, ülserler veya papüller bulunabilir. Periorbital bölge ağrılı ve eritemli olabilir. Baş boyun bölgesinde ağrılı bölgesel lenfadenopatiler görülebilir. Ayırıcı tanıda, viral konjunktivit, orbitanın pyojenik bakteriyel enfeksiyonları düşünülmelidir.

Orofarengeal tularemi: Ülkemizde en sık görülen formdur. Enfekte gıdalar ve su ile bulaşır. En sık semptomlar ateş ve boğaz ağrısıdır. Eksudatif tonsillit, servikal lenfadenit ile karakterizedir (Resim 1). Sıklıkla farenks ve tonsiller üzerinde ülserler görülür. Ayırıcı tanıda adenoviral farenjit, enfeksiyöz mononükleoz ve streptokokkal farenjit ve difteri düşünülmeli ve dışlanmalıdır.



Resim 1. Orofarengeal tularemi servikal lenfadenit

Tifoidal tularemi: Ateş ve sistemik semptomlarla seyreden bakterinin giriş yerinin ve bölgesel lenfadenopatinin genellikle saptanamadığı formdur. Sistemik bulgularla seyredir. Ateş, baş ağrısı, kas eklem ağrıları sık görülen semptomlardandır. Hastalık ilerleyerek yaygın damar içi pıhtılaşmaya, akut solunum sıkıntısı sendromuna, şok, organ yetmezliği ve ölüme yol açabilir. Tedavi edilmeyen olguların yaklaşık yarısı ölümlerle sonuçlanırken uygun ve zamanında tedaviyle bu oran %5'lere gerilemiştir. Ayırıcı tanıda, salmonelloz, bruselloz, endokardit ve ateşle seyreden sistemik enfeksiyonlar düşünülmelidir.

Pnömonik tularemi: Kontamine aerosol inhalasyonu yoluyla meydana gelir, ancak aynı zamanda diğer hastalık formlarından herhangi birinin hematojen yayılımıyla ortaya çıkabilir. Hastalık, diğer non-spesifik semptomlarla birlikte ateş, öksürük, plöretik göğüs ağrısı ve dispne ile karakterizedir. Ayırıcı tanıda, toplum kaynaklı pnömoni, atipik pnömoni etkenleri, etkenleri ve tüberküloz düşünülmelidir.

TANI

Tulareminin teşhisi, çoğunlukla klinik ve epidemiyolojik verilerin değerlendirilmesi ile birlikte pozitif serolojiye dayanır. Özellikle hayvanlarla, örneğin tavşan, geyik veya kenelerle temas öyküsü olan bir hastada lenfadenopati ile birlikte ateş saptandığında tularemiden şüphelenilir. *Francisella tularensis* biyolojik olarak tehlikeli bir patojendir. Tularemi kültürü ve teşhisi için özel donanımlı laboratuvarlar ve tecrübeli laboratuvar personeli gereklidir. Bu nedenle, patojenin kültür yöntemleriyle teşhisi zordur ve yaygın değildir. Mikroorganizma gram boyamada zayıf boyandı için tanınması zordur.

*F. tularensis*e karşı antikorların, tüp aglütinasyon ve mikroaglütinasyon testi ile saptanması tanıda kullanılır. Antikorlar enfeksiyondan yıllar sonra bile pozitif saptanabilir. Bu nedenle, serum antikor titresinin 2-4 hafta içinde 4 kat artmasının tularemi enfeksiyonunun varlığını doğruladığı düşünülmektedir. Fakat klinik uyumlu hastalarda tek tüp aglütinasyonda en az 1/160 titre, mikroaglütinasyonda ise 1/128 titre tanıyı desteklemektedir.

Polimeraz zincir reaksiyonu, doku örnekleri mevcut olduğunda faydalıdır. Özellikle öncesinde antibiyotik almış hastalarda tanıda önemlidir.

TEDAVİ

F. tularensis enfeksiyonlarında komplikasyonları önlemek, iyileşme süresini kısaltmak ve mortaliteyi azaltmak için antimikrobiyal tedavi uygulanmalıdır. Tedavide ilk seçenek aminoglikozidlerdir, bakterisidal olması relaps riski ve tedavi başarısızlığı oranlarını düşürmektedir. Bununla birlikte, tetrasiklinler, kinolonlar ve kloramfenikolde tularemi tedavisinde etkilidir. Relapsı önlemek için aminoglikozidler 10 gün, florokinolonlar 14 gün ve doksisisiklin 21 gün süreyle kullanılmaktadır.

KORUNMA VE KONTROL

Tulareminin insandan insana bulaşı bildirilmemiştir. Hasta kişi ile ve çıkartıları ile temasta standart koruyucu önlemlere uyulmalıdır. Doğada bu hastalığın etkili bir kontrolü olmadığından, bu organizmanın her yerde bulunabileceği ve insan enfeksiyonuna neden olabileceği konusunda kamuoyu bilinci artırılmalı farkındalık oluşturulmalıdır. Tulareminin endemik olduğu bölgelerde, ölü veya hasta hayvanlara dokunulmasından kaçınılmalı ve böcek ısırması olasılığı azaltılmalıdır. Avlanan tavşan ve benzeri hayvanların işlenmesi sırasında eldiven kullanılmalıdır. İçme suyunun klorlanması önemlidir, su kaynaklı salgınları neredeyse tamamen ortadan kaldırmıştır. Tularemin için günümüzde, onaylanan aşı mevcut değildir.

KAYNAKLAR

1. Yeni DK, Büyük F, Ashraf A, Shah MSUD. Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. *Folia Microbiol (Praha)*. 2021;66:1-14.
2. Carvalho CL, Lopes de Carvalho I, Zé-Zé L, Nuncio MS, Duarte EL. Tularaemia: a challenging zoonosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2014;37:85-96.
3. Karabay O, Öğütü A. Tularemi. *Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics*. 2015;8:10-18.
4. Penn RL. *Francisella tularensis (Tularemia)*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia, Eight edition. Elsevier Inc. 2010;2927-2937.



VİRAL HEPATİTLER

Prof. Dr. Selma Tosun

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Eğitim ve İdari Sorumlusu, İzmir, Türkiye

GİRİŞ

Hepatit kelimesi karaciğerin herhangi bir nedenle yangıya uğraması, hasar görmesini ifade eder ve mikroorganizmalar, ilaçlar, taş ya da tümör gibi çeşitli nedenler buna yol açabilir. Hepatite en sık yol açan etkenler virüslere, bu şekilde oluşan hastalıklara da "viral hepatitler" adı verilir. En sık görülen viral hepatit tipleri A, B, C, D ve E hepatiti diye alfabetik olarak isimlendirilmiştir. Bunların dışında başka mikroorganizmalar da (sitomegalovirüs, Epstein Barr virüs, kızamık virüsü, *Brucella melitensis*, Toksoplasma gondii gibi) viral hepatite yol açabilir. Viral hepatitler halen dünya genelinde önemli toplum sağlığı sorunları arasında yer aldığı için Dünya Sağlık Örgütü bu konuda ciddi planlamalar yapmıştır ve 2030 yılına kadar tüm dünyada viral hepatitlerin eliminasyonu yani azaltılması için önemli hedefler belirlenmiştir. Bu kapsamda birçok ülke kendi Ulusal Hepatit Programlarını geliştirmiştir. Ülkemizde de bu amaçla 2018 yılından beri Sağlık Bakanlığımız tarafından "Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı" yürütülmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde 2015 yılı itibarıyla 257 milyon kronik hepatit B virüs (HBV) hastası olduğu bilinmektedir. Ülkemizde yaklaşık olarak her üç veya dört kişiden biri bu virüsle karşılaşmıştır ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte HBV'nin yüzey antijeni yani hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitif olma oranı ortalama %4 civarındadır (%1-8 arası). Dünyada yaklaşık 71 milyon kişinin kronik hepatit C virüs (HCV) hastası olduğu bilinmektedir. Ülkemizde toplumdaki bireylerde anti-HCV pozitifliği %0,5-0,9 arasındayken insan bağışıklık yetmezliği virüsü ile enfekte bireylerde, damar içi ilaç bağımlılarında, hemodiyaliz hastalarında ve seks işçilerinde daha yüksek oranlarda görülmektedir. Hepatit A virüsü (HAV) ise dünya genelinde tüm hepatit ölümlerinin %0,8'ini oluşturmaktadır. Ülkemiz HAV açısından halen orta derecede endemiktir, yani hastalık halen ülkemizde orta sıklıkta görülmeye devam etmektedir. Ancak ülkemizde uygulanan çocukluk dönemi aşı politikası sayesinde son yıllarda artık küçük çocuklarda ve adolesanlarda hepatit A enfeksiyonu görülmemektedir, olgular daha çok genç erişkin

döneme kaymıştır. Hepatit D virüsü (HDV) delta hepatit denen hastalığa yol açar; bu virüs, yapısal özelliği nedeniyle HBV'nin yaygın olduğu ülkelerde daha fazla görülür. Hepatit E virüsü (HEV) daha çok Hindistan, Çin gibi ülkelerde görülür, ülkemizde yaygın değildir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Viral hepatit etkenlerinin bulaşma yolları farklıdır. A ve E tipi virüsler esas olarak fekal-oral yol diye tanımlanan dışkı-ağız yoluyla bulaşır. Bu bulaşma mekanizmasında hasta kişilerin dışkısı ile ya da dışkıyla temas etmiş sularla yıkanan yiyeceklerin yenmesi, kirlenmiş su ya da içeceklerin içilmesi, ayrıca hastaların kirlenmiş elleriyle ve kirlenen eşyalar (bardak, kaşık, çatal, havlu, kalem gibi) aracılığıyla diğer kişilere bulaşma olmaktadır. HBV'nin başlıca bulaşma yolları kan ve vücut sıvıları yoluyla; hamile kadınlardan bebeğine doğum sırasında bulaşma şeklinde, cinsel ilişkiyle ve ortak kullanıldığı takdirde jilet, ustura, manikür-pedikür aleti, diş fırçası gibi kanla temas edebilen malzemeler aracılığıyla olmaktadır. HCV büyük oranda kan yoluyla, ayrıca cinsel yolla ve kan-vücut sıvılarıyla bulaşmaktadır. HDV'de esas olarak kan yoluyla bulaşır; bu virüs yapısal olarak eksik bir virüstür ve hastalık yapabilmesi için mutlaka ortamda HBV'nin de bulunması gerekir. Bu nedenle hepatit D hastalığının oluşması için ya kişinin önceden HBV ile enfekte olmuş ve kronik hepatit B hastalığı (taşıyıcı ya da hasta) gelişmiş olması ya da HBV ve HDV'nin kişinin vücuduna aynı anda bulaşması gerekmektedir. Hepatit B, C ve D virüsleri bilindiği kadarıyla fekal-oral yolla bulaşmadığı için bu kişilerin tabak, kaşık, çatal, havlu vb. malzemelerinin ayrılması gerekmez. Bu kişilerle aynı ortamda yaşama, çalışma, aynı tuvaleti kullanma, aynı sofrada yemek yeme, kucaklaşma ve sosyal öpüşme ile bulaşmaz. Ancak kan ve vücut sıvılarının bulaşma riski nedeniyle ortak kullanılabilen malzemeler olan jilet, ustura, manikür-pedikür malzemesi, hızma, küpe, tırnak makası, kan taşı, diş fırçası, lancet gibi malzemeler kesinlikle ortak kullanılmamalı; dövme, akupunktur gibi işlemler güvenilmeyen yerlerde yaptırılmamalıdır. Ancak hepatit A ve E geçiren hastanın kullandığı malzemelerin hastalık boyunca ayrılması gereklidir.

PATOLOJİ

Hepatit virüsleri karaciğer hücrelerini doğrudan etkileyerek ya da immün mekanizma yoluyla hasar oluştururlar. Kronikleşen olgularda karaciğer hücreleri normal yapısını kaybedip fonksiyonlarını yapamaz hale gelir, pre sirotik ve sirotik evrelerde dokular giderek fibrotik bir hal alır karaciğer hücreleri tümüyle görev yapamaz hale gelir.

KLİNİK

Viral hepatit etkenleri vücuda girdikten sonra hemen hastalık oluşturmazlar, inkübasyon dönemi, kuluçka süresi diye adlandırılan bir süre geçtikten sonra hastalık bulguları ortaya çıkar. Aslında viral hepatitlerin hemen hepsinde klinik bulgular benzerdir. Akut viral hepatit olguları, büyük çoğunlukla (%70-80) asemptomatik seyrederken bazılarında semptomlar görülür. Kuluçka süreleri HAV için 15-50 gün, HEV için 15-45 gün, HBV için 28-160 gün, HCV için 14-160 gün; HDV için ise ko-enfeksiyonda 2-6 ay, süperenfeksiyonda 2-8 haftadır. Kuluçka süresi tamamlandıktan sonra prodromal dönem başlar, bu dönem sarılık ortaya çıkmadan önceki 3-4 günlük süredir. Bu sürede halsizlik, bulantı-kusma, iştahsızlık, bazen ateş ve karın ağrısı gibi bulgular görülür. Daha sonra ikterik dönem başlar, bu dönemde gözlerde ve deride sararma, idrar renginin koyulaşması (çay rengi olması), dışkı renginin açılması (renksiz, akolik dışkı) gibi bulgular gözlenir. Bazen eklem ağrıları ve kaşıntı görülebilir. Klinik muayene bulgusu olarak akut viral hepatit olgularında karaciğer ve dalakta büyüme görülebilir. Presirotik veya sirotik hastalarda muayenede karında asit, dalak büyüklüğü, palmar ertiem, batında spider angioma gibi belirtiler saptanabilir. Daha sonra iyileşme dönemi başlar, 1-4 hafta süren bu dönemde gerek klinik gerekse laboratuvar olarak iyileşme başlar ve yaklaşık 3 ay içinde laboratuvar değerleri tamamen normale döner.

RADYOLOJİ

Görüntüleme yöntemi olarak en sık ultrasonografik incelemeden yararlanır. Akut viral hepatitlerde ultrasonografik incelemede hepatosplenomegali görülebilir. Kronik hepatitlerde ise ultrasonografide karaciğer parankiminde kabalaşma, hepatomegali, kitle ya da sirotik değişiklikler saptanabilir.

LABORATUVAR BULGULARI

Sarılık bulguları ortaya çıkmadan önce idrarda bilirubin çıkmaya başlar, sonra serumda artarken idrarda kaybolur. Ardından ürobilinojen çıkmaya başlar. Kolestaz ilerledikçe bilirubin barsağa ulaşamaz ve ürobilinojen idrara geçemez, iyileşme döneminde tekrar idrarda çıkmaya başlar. İdrarda bilirubin atılışı nedeniyle idrar çay rengi görünür.

Biyokimyasal olarak karaciğerin hasar gördüğünü düşündürülen tetkikler arasında karaciğer enzimleri [alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz AST, gama glutamil transferaz] yer alır; ayrıca bilirubin (total ve direkt-indirekt bilirubin), alkalen fosfat, hemogram; kronik olgularda alfa fetoprotein, total protein, albumin-globulin, protrombin zamanı değerlendirilir. Akut hepatitlerde ALT genellikle AST'den daha yüksektir. Hemogramda akut dönemde lökopeni gözlenebilir, ancak kronik hepatitlerde ve özellikle presiroz-siroz geliştiğinde trombosit sayısında düşüş (<150.000) önemlidir.

Hepatit virüsleri farklı özelliklere ve bulaşma yollarına sahip olsalar da oluşturdukları klinik tablo benzer olduğu için kan tetkiki yapmadan kişinin hangi tip sarılığı geçirdiğini söylemek mümkün değildir. Viral hepatite yol açan virüsün hangisi olduğunu anlamak için ELISA=EIA denen test yöntemi sıklıkla kullanılmaktadır. Bu test yöntemiyle serolojik olarak tanı koyabilmek için istenmesi gereken tetkikler hepatit B için; HBsAg, hepatit B e antijen, anti-HBe, anti-HBc immünoglobulin M (IgM), anti-HBc IgG; hepatit A için; anti-HAV IgM ve IgG, hepatit C için; anti-HCV, D hepatiti (Delta hepatiti) için; Delta antijeni, Delta antikoru, hepatit E için; anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG tetkikleridir. Ayrıca moleküler yöntemler olarak HBV-DNA, HCV-RNA, HDV-RNA tetkikleri istenerek etken virüsün replike olma (çoğalma) durumu değerlendirilir. Serolojik tetkikler arasında yer alan anti-HBc IgG tetkiki virüsün cor (çekirdek) antijenine karşı gelişir ve HBV ile karşılaşmanın göstergesidir. Hastalığı geçirip bağışıklık kazananlarda hem anti-HBc IgG hem de anti-HBs pozitifleşir. Aşılanarak korunan kişilerde ise sadece HBsAg yüzey antijenine karşı antikor yani anti-HBs gelişir. Bu şekilde kişinin doğal yolla mı hastalanıp bağışıklık kazandığı, yoksa aşıyla mı korunduğu anlaşılır.

Tanı için biyokimyasal ve serolojik tetkiklerin yanı sıra radyolojik görüntüleme ve gereğinde patolojik incelemeden yararlanılmaktadır. Eğer yapılan tetkiklerde hastalığın ilerlediğini düşündürülen bulgular saptanırsa karaciğer biyopsisi yapılarak karaciğerden yaklaşık bir toplu iğne uzunluğunda örnek alınıp patolojik inceleme yapılır ve karaciğerde oluşan hasar belirlenir, bunun sonucuna göre gerekli kriterler varsa kişiye tedavi başlanır.

HCV ile enfekte olup hastalanan kişinin kanında bağışıklığı (koruyuculuğu) sağlayacak maddeler oluşmaz. Aslında yapılan ELISA testinde bu hastalarda anti-HCV test sonucu reaktif (pozitif) saptanır ancak bu saptanan antikor hastalıktan koruyucu (nötralizan) bir antikor değildir, sadece kişinin HCV'yle karşılaştığını gösterir.

AYIRICI TANI

Akut viral hepatitlerle en sık karışan tablo alkolik hepatit veya ilaçlara bağlı gelişen toksik hepatittir. Bazen otoimmün hepatit veya iskemik hepatitle de karışabilir.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Akut viral hepatitlerde komplikasyon olarak uzamış kolestaz, relapslarla seyreden (tekrarlayıcı) hepatit veya fulminan hepatit, glomerülo nefrit görülebilir; uzun vadede ise HBV, HCV ve HDV hastalarında kronik karaciğer hastalığı, siroz ya da karaciğer kanseri gelişebilir. HBV ile enfekte olduktan sonra bazı kişiler tümüyle iyileşir, kanda koruyucu antikorlar gelişir ve hastalığı atlatıp bağışıklık kazanırlar. Ancak her zaman akut hepatit B olgularının hepsi iyileşmez, erişkin dönemde %5-10 hasta kronikleşir. Eğer HBV doğum sırasında veya bebeklikte bulaşırsa kronikleşme oranı %90-95'e ulaşır. Kronikleşme, akut HBV tablosu başladıktan sonra 6. aydan sonra halen HBsAg pozitifliğinin devam etmesi ile anlaşılır. Bu kişiler kronik hepatit hastası olarak tanımlanır ve bu hastaların bir kısmında zaman içinde kronik (süreğen) karaciğer hastalığı, siroz ve karaciğer kanseri gelişme riski daha fazladır. Hepatit C olgularının da büyük bir kısmı (%80-85) uzun yıllar içinde (25-30 yılda) kronikleşir, siroz ve kansere dönüşebilir. HDV ya önceden HBV ile enfekte olan bir hastada enfeksiyona yol açar (süper enfeksiyon) ya da hepatit B ve D virüsleri aynı anda kişiye bulaşır ve birlikte hastalık oluştururlar (ko-enfeksiyon). D hepatiti olgularının tedavi yanıtları çoğunlukla iyi değildir; ko-enfeksiyon olguları daha hafif seyredip çoğunlukla iyileşirken süperenfeksiyon gelişen olgular %90 oranında kronikleşir. Kronik hepatit B hastalarında aynı zamanda D hepatiti de olması siroza ve karaciğer kanserine gidişi artıran olumsuz bir faktördür.

Hepatit A hastalığı bir kez geçirilip bağışıklık (koruyucu antikorlar) geliştikten sonra oluşan bağışıklık ömür boyu kalıcıdır, bir daha geçirilmez, kronikleşmez. HEV ile oluşan sarılık tipi ülkemizde çok yaygın değildir, özellikle gebelikte geçirildiğinde oldukça ağır seyretmekte ve bazen gebenin ölümüne yol açabilmektedir. Daha çok Çin, Hindistan gibi ülkelerde sık görülür. HEV olguları da kronikleşmemektedir.

Akut viral hepatitlerin spesifik tedavisi olmayıp semptomlara yönelik tedavi uygulanabilir. Bazı hastalar hastalığı ayakta veya evinde istirahat ederek geçirirken bazı hastaların hastaneye yatırılarak izlenmesi gerekir. Eğer akut karaciğer yetmezliği bulguları gözlenirse buna uygun tedaviler başlanıp hasta yoğun bakım birimine veya karaciğer nakli yapılan bir merkeze nakledilmelidir.

Kronik hepatit B ve D hastalıklarını tümüyle tedavi etmek için günümüzde bilinen bir tedavi yöntemi yoktur. Kronik HBsAg taşıyıcısı olan kişilerde zaman içinde hastalığın alevlenme riski olduğundan bu kişiler hastalığın durumuna göre en geç

6 ay veya 12 ay aralarla (gerekirse daha sık) düzenli olarak izlenmelidir. Kronik hepatit olgularından inaktif taşıyıcı olgulara tedavi gerekmez ancak düzenli olarak izlenmeleri gerekir. Kronik hepatit B hastalığı tanısı konan olgulara ise tüm dünyada ve ülkemizde uygulanan tedaviler temel olarak yüksek genetik bariyere sahip oral antiviraller olan entekavir ve tenofovir, bazı seçili hastalarda pegile interferon kısa süreli olarak denenebilir.

Kronik HCV hastalarında yıllardır değişik tedavi yöntemleri kullanılmış olup farklı başarı oranları elde edilmiştir ancak son yıllarda uygulanan yeni tedavilerle artık kronik HCV hastalarında tam kür elde etmek mümkün hale gelmiştir.

KORUNMA

Viral hepatitlerden korunmada tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi temiz su ve gıda kaynaklarının kullanımının yanı sıra (özellikle; HAV ve HEV enfeksiyonları için) hijyen kuralarına uyum da çok önemlidir. Ayrıca hepatit A ve HBV'lerden korunmak için son derece etkili aşılardan vardır. HAV aşısı ulusal aşı takvimimize 2012 yılının sonundan itibaren eklenmiş, Mart 2011 ve sonrasında doğan çocuklardan itibaren aşılama başlatılmıştır. Aşı şeması çocuklara 18 ve 24. aylarda iki doz şeklinde, sağlık çalışanları ve diğer risk grubundaki kişilere de 6 ay ara ile iki doz şeklindedir. Risk grubundaki kişilere aşı öncesi serolojik tetkik yapılması (anti-HAV IgG veya total anti-HAV) ve seronegatif kişilerin aşılama maliyet etkin olduğundan erişkinlere bu şekilde uygulanmaktadır. HBV aşısı rekombinasyon teknolojisi ile üretilen, içeriğinde ölü ya da canlı virüs içermeyen bir aşıdır, 0-1-6 aylarda üç doz olarak uygulanır; Sağlık Bakanlığı'mız tarafından 1998 yılından beri tüm yenidoğan bebeklere ücretsiz olarak hepatit B aşısı yapılmakta, ayrıca risk grubu kapsamında yer alan çok sayıda kişiye de uygulanmaktadır. C tipi sarılıktan korunmak için henüz bir aşı bulunmamaktadır. HEV enfeksiyonundan korunmak için Çin'de ruhsatlı bir aşı vardır.

Viral hepatitlerden birini geçirmiş ya da aşılama almış olmak diğer viral hepatit tiplerinden de korunmayı sağlamaz. Kişi, hayatında birkaç kez farklı sarılık tipleriyle hastalanabilir. Örneğin; hepatit A geçiren biri, HBV ile karşılaşır ve bu hastalığa karşı bağışıklık ya da aşı değilse hepatit B enfeksiyonunu da geçirir. Yani her viral hepatit tipi geçirildiğinde ya da aşı yapıldığında sadece o viral hepatit tipine karşı bağışıklık kazanılır, diğer viral hepatitlerden korunma söz konusu olmaz.

Gebelikte HBsAg pozitifliği saptanan bir anne adayının bebeğine doğumdan hemen sonra (ilk 6-12 saat içinde) hepatit B aşısı ve özel olarak geliştirilmiş bir immünoglobulin olan hepatit B hiperimmünoglobulin (HBIG) uygulanarak bebeklerin kronik hepatit B hastası olması önlenir. Aksi takdirde bu annelerin bebeklerinin %90-95'i HBsAg pozitif kalır ve sonraki yıllarda siroz ve karaciğer kanseri olma olasılıkları çok yüksektir.

Bu nedenle her gebenin gebeliğinin hangi ayında olursa olsun mutlaka HBsAg açısından tetkik edilmesi şarttır. HBV cinsel ilişki ile de bulaştığı için, daha önce HBV geçirmemiş ve aşı da yapılmamış olan bir kişinin HBsAg pozitif bir kişiyle cinsel ilişkisi söz konusu olduğunda kişiyi korumak amacıyla hem aşı programına başlamanın yanı sıra ilk 14 gün içinde HBIG'de uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Global Hepatitis Report, World Health Organization, Geneva, 2017. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
2. Dienstag JL. Hepatitis. In: Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition, Inc; 117,1548-1582.e9
3. Franco E, Meleleo C, Serino L, Sorbara D, Zaratti L. Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. World J Hepatol. 2012;4:68-73.
4. Türkiye Viral Hepatit Önleme Ve Kontrol Programı (2018-2023). https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar/db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/
5. Global Health Sector Strategy on viral hepatitis, 2016-2021. Geneva: World Health Organization; 2016. (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>)



ALT SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Dr. Nurgül Ceran

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Solunum yolu enfeksiyonları anatomik, etiyolojik ve klinik özellikleri nedeniyle üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE) ve alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) olarak ikiye ayrılarak incelenmektedir.

ÜSYE burundan larynks, sinüsler ve orta kulağı içine alan anatomik bölge enfeksiyonlarını içerirken, ASYE trakeadan başlayıp akciğer parankimine kadar uzanan anatomik bölgenin enfeksiyonlarını kapsar. ÜSYE etiyolojik açıdan çoğunlukla (%90) virüslerin etken olduğu, klinik seyri ağır olmayan, kendini sınırlayan özelliklere sahipken, ASYE etiyolojide bakteriyel etkenlerin de daha yüksek oranda ön planda olduğu, ağır seyirli ve etkene yönelik antibiyotik tedavisi gerektiren özelliktedir.

Solunum yolları kan yolu, hava ve damlacıkla bulaşan enfeksiyonlara açık bir bölgedir. Bu nedenle solunum yolu enfeksiyonlarını sınırlandırıcı savunma mekanizmaları bulunmakta olup bunlar;

Burunda havanın filtrasyon, ısıtma ve nemlendirilmesi, solunum yollarındaki lenfoid doku, solunum yollarını döşeyen epitel tarafından münis üretimi, IgA salınımı, öksürük refleksi, silier fonksiyon, solübl faktörler (laktoferrin, lizozim vb.) ve alveolar makrofajları içermektedir.

ASYE, trakeit/trakeobronit, bronşit, bronşiyolit, bronkopnömoni, pnömoni, akciğer apsesi ve ampiyem olarak sınıflandırılmaktadır. ASYE; üst solunum yollarındaki materyalin aspirasyonu, inhalasyon yoluyla, kan dolaşımı ile etkenin yayılması ve etkenin akciğer parankimine direkt invazyonuyla gelişmektedir.

AKUT TRAKEİT

Trakeitler çoğunlukla ÜSYE'yi takiben oluşurlar. Etiyolojide genellikle viral etkenler sorumludur. Fizik muayene çoğunlukla normaldir.

Klinik bulguları; ateş, gıcık şeklinde kuru öksürük, retrosternal ağrı, stridor, ses kısıklığı, taşikardi olarak sıralanabilir.

AKUT BRONŞİT

Büyük hava yollarının akut, enflamatuvar hastalığıdır. Kronik akciğer hastalığı olmayan bir olguda; kuru veya balgamlı öksürük, dispne, hışıltılı solunum, göğüste sıkışma/ağrı ile seyreden akut bir tablodur. Pnömoniden farklı yanı radyolojik infiltrasyon bulunmamasıdır. Öksürük genelde 1-3 hafta devam eder.

Etiyolojide en sık (%90) solunum yolu virüsleri karşımıza çıkmaktadır. En sık saptanan viral etkenler influenza A ve B, parainfluenza, respiratuvar sinsityal virüs, koronavirüs, adenovirüs ve rinovirüslerdir. Olguların %10'unda toplum kökenli pnömoni (TKP) etkeni bakteriler etken olabilir. Altta yatan hastalığı olmayan bireylerde bakteriler arasında *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* etkenken; kronik bronşitin akut alevlenmesinde ise *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Hemophilus influenzae* başlıca etkenler arasında sayılmaktadır.

Klinik

Hastalarda balgamlı veya kuru öksürük bulunur. Balgamın rengi viral veya bakteriyel etiyoloji ayrımı konusunda yardımcı değildir. Pürülan balgam görüntüsünü enflamatuvar hücreler ve dökülen mukoza hücreleri oluşturur. Sistemik belirtiler nadirdir. Öksürük ve balgama ilaveten yüksek ateş ve sistemik belirtiler varsa influenza veya pnömoni akla gelmelidir. Fizik muayenede; wheesing, ronküsler duyulabilir.

Tanı

Klinik tablonun yanı sıra öksürük yapan diğer nedenlerin dışlanması ile konulur. Viral ÜSYE'den öksürüğün daha belirgin olması ile ayrılabilir. Bu ayrım prognoz açısından önemli değildir. Ciddi morbidite ve mortaliteye neden olduğundan pnömoniden ayrılması önemlidir. Pnömoni düşünülen durumlarda akciğer grafisi çekilmelidir. Öksürük başkaca astım, gastro ösofajial reflü, postnazal akıntı gibi durumlarda da görülür ve ayırıcı tanıda akılda bulundurulmalıdır.

Tedavi

Semptomlara yönelik olmalıdır. Hastalar öksürüğü tetikleyecek ortamlardan uzak durmalı ve sıvı desteğinin önemi belirtilmelidir. Çoğu olguda antibiyotik tedavisi gerekmemektedir. Genellikle de antibiyotiklerin gereksiz kullanımı söz konusudur. Antibiyotikler influzanın yaygın olduğu dönemlerde, influenza ayrımı yapılamayıp, bakteriyel pnömoni komplikasyonunu engellemek amacıyla verilebilir. Ayrıca *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ve *B. pertussis* etken olarak düşünüldüğü durumlarda antibiyotik tedavisi düşünülmelidir ve ilk seçim makrolid grubu antibiyotiklerdir. Pertussis düşünülen olgularda tedavi başladıktan sonra hasta beş gün izole edilmelidir. Bronkospazm olması durumunda β -agonistler ilave

edilebilir. Antitussif ve ekspektoranların kullanımı ve yararı ile ilgili veriler sınırlıdır. Çok şiddetli öksürükle seyreden olgularda antitussifler denenebilir.

BRONŞİYOLİTLER

Bronşiyoller iç çapı 2 mm'den küçük olan, kıkırdak içermeyen küçük hava yollarıdır. Bronşiyolit, bronşiyolleri etkileyen çeşitli enflamatuvar hastalıkları tanımlayan bir terimdir. Günlük pratikte ise genellikle 2 yaşın altındaki küçük çocuklarda görülen akut solunum sistemi enfeksiyonu için kullanılmaktadır.

Etiyoloji

En sık respiratuvar sinsityal virüs [(RSV)- olguların 2/3'ünde etkindir], daha sonra parainfluenza, influenza, adenovirüs ve human metapnömovirüs ile oluşur. Astımlı çocuklarda atakların tetiklenmesinde rinovirüsler sorumlu tutulmaktadır. RSV özellikle çocuklarda kış aylarında epidemiler oluştururken, parainfluenza ilkbahar ve sonbahar aylarında, adenovirüsler ise her mevsim hastalığa neden olabilmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış erişkinlerde adenovirüsler, herpes simpleks virüsü, sitomegalovirüs en sık gözlenen etkindir.

Patogenez

Küçük hava yollarının lümeninde enflamasyon ve ödem gelişir. Nekrotik materyel ve fibrin plakları bronşiyollerde kısmi veya tam obstrüksiyona yol açabilir. Bronşiyol obstrüksiyonunun bronşiyol kaslarının kontraksiyonuyla ilgili olmadığı düşünülmektedir.

Klinik

Hastalık genellikle birkaç gün süren burun akıntısı, öksürük, hafif ateşle karakterli prodrom dönemiyle başlar. Takiben bir-iki gün içinde wheesing eklenir. Takip sırasında göğüste retraksiyonlar ortaya çıkabilir.

Fizik Muayene

Fizik muayenede takipne, burun kanatlarının solunuma katılımı, suprasternal ve interkostal çekilmeler gözlenir. Ronküs ve raller duyulabilir. Oskültasyonda akciğer seslerinde azalma, dispne ile ilişkilidir. Bazan siyanoz ve apne gelişebilir. Dehidratasyon öksürüğe bağlı gelişen kusma sonucunda bronşiolitli hastalarda diğer bulgulara eşlik eder. Takipne de sıvı ihtiyacını artırır.

Tanı

Klinik bulgulara dayanarak konulur. Radyolojik olarak havalanma artışı, peribronşiyal infiltrasyonlar, yamalı infiltrasyonlar bulunabilir.

Tedavi

Hastalık genelde kendini sınırlar karakterde olup, tedavinin temelini destek tedavisi oluşturmaktadır. Hastanın hidrasyonu ve oksijen desteği önemlidir. Takipnesi, retraksiyonları olan ve oksijen satürasyonu <93 olan hastaların yatırılarak takibi sağlanmalıdır. Bronkodilatatörlerin kullanımı tartışmalıdır. İn hale salbutamaol denenebilir. İn hale steroidlerin etkili olmadığı gösterilmiştir. Tedavide antibiyotikler ve antiviraller önerilmemektedir. Mekanik ventilasyon gereken, bakteriyel enfeksiyon düşündürülen olgularda antibiyotikler diğer destek tedavisine ilave edilebilir.

Komplikasyonlar

Apne en sık karşılaşılan komplikasyonlarından biridir. Bebeklerin %3-21'inde gözlenir. Hastanede takip edilen çocuklarda en sık komplikasyon rekürren wheesing ataklarıdır. Hastaların %30-50'sinde ortaya çıkar. Bu epizodların prognozu iyidir ve ergenlik dönemi öncesinde azalır veya kaybolur.

PNÖMONİLER

Akciğer parankim dokusunun enfeksiyon ve enfeksiyon dışı nedenlerle enflamasyonudur. Akciğerler yoğun olarak gazlara, partiküllere ve solunan havadaki mikroplara maruz kalır. Ayrıca oral sekresyonlardaki mikroorganizmalar mikroaspirasyon sonucu üst hava yollarından aşağıya ulaşır. Alt hava yolları konak defans mekanizmaları nedeniyle genellikle steril kalır.



Şekil 1. Lober pnömoni

Akut pulmoner enfeksiyonun gelişimi ya konak savunma mekanizmalarında bir defekt, ya virülan bir mikroorganizmaya maruz kalmak veya yoğun bir inokulumla karşı karşıya kalma sonrasında ortaya çıkmaktadır.

Klinik

Klinik olarak ateş, öksürük, pürülan sekresyon, akciğer grafisinde pulmoner infiltratlar, lökositoz, C-reaktif protein,

sedimentasyon yüksekliği ile karakterlidir. Mikrobiyolojik tanı konulmadan antibiyotik tedavi başlanmasının zorunlu olduğu bir enfeksiyondur.

Pnömonide Klinik Yakınma

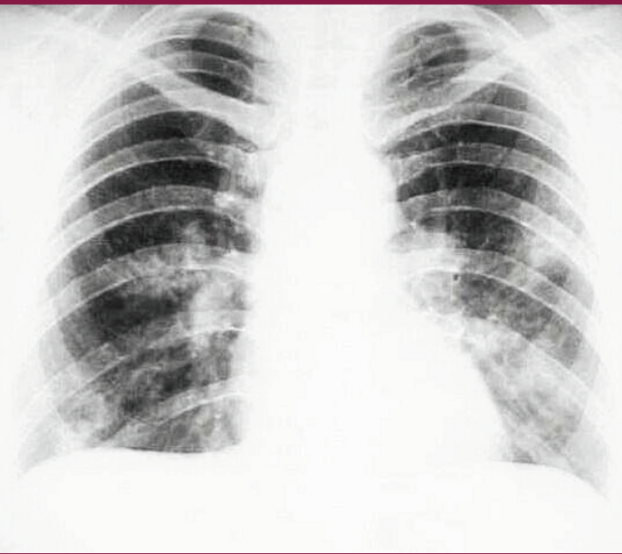
En sık olarak öksürük (%80), ateş, titreme, balgam ve plöretik tipte göğüs ağrısı, daha az sıklıkta dispne, hemoptizi, non-spesifik semptomlar (baş ağrısı, bulantı, kusma, boğaz ağrısı, miyalji, artralji, karın ağrısı, ishal) görülebilir.

Pnömoni Tanısı için Gerekli Kriterler:

- I. FM'de raller veya perküsyonda matite olması ve aşağıdakilerden birinin olması;
 - Hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması veya balgamın niteliğinde değişiklik olması,
 - Kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
 - Trans trakeal aspirat, bronşiyal fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen izole edilmesi;
- II. Akciğer grafisinde yeni veya progressif infiltrasyon, konsolidasyon, kavitasyon veya plevral efüzyon saptanması ve aşağıdakilerden birinin olması,
 - Hastanın pürülan balgam çıkarmaya başlaması veya balgamın niteliğinde değişiklik olması;
 - Kan kültüründe mikroorganizma izole edilmesi,
 - Trans trakeal aspirat, bronşiyal fırçalama veya biyopsi ile elde edilen örnekten patojen izole edilmesi,
 - Solunum sekresyonlarından virüs izole edilmesi veya viral antijen saptanması,
 - Patojene özgü IgM antikorlarının bir serum örneğinde, IgG antikorların ise iki serum örneğinde giderek artan titrelerde saptanması,
 - Histopatolojik olarak pnömoni saptanması.



Şekil 2. Bronkopnömoni



Şekil 3. Yamalı infiltrasyonlar-atipik pnömoni

Pnömoni Gelişimi için Risk Faktörleri:

Altmış beş yaş üstü olmak, eşlik eden hastalıklar (KOA, bronşektazi, kistik fibrozis, diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, böbrek hastalıkları, karaciğer hastalıkları, malignite, nörolojik hastalıklar), aspirasyon şüphesi, splenektomi, alkolizm, malnutrisyon, bakımevinde yaşama, kortikosteroid kullanımı, immünoşüpresif tedavi ve influenza sonrası olarak sıralanabilir. Pnömoniler etiyolojik, morfolojik, süre ve klinik özelliklerine göre sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Pnömonilerin sınıflandırılması

Etiyolojik	Morfolojik	Süre	Klinik
Enfektif	Lober	Akut	Primer
Bakteriyel	Segmenter	Kronik	Sekonder
Viral	İnterstisyel		Toplum kaynaklı
Fungal			Hastane kaynaklı
Tüberküloz			İmmün yetmezlik hastalarda gelişen
Non-enfektif			
Toksin			
Kimyasal			
Aspirasyon			

Klinik olarak pnömoniler: TKP, hastane kaynaklı pnömoni (HKP) (nozokomiyal pnömoni), bağışıklığı baskılanmış konakta pnömoni olmak üzere sınıflandırılmaktadır.

Pnömoni etiyojisi: Çok farklı klinik sınıflandırması olduğu ve farklı hasta gruplarında gözleendiği için her bir klinik formun etiyojisi farklıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Pnömonilerde etiyojisi

Pnömoniler	
Toplum kaynaklı pnömoniler	Hastane kaynaklı pnömoniler
<i>S. pneumoniae</i> 66 (%)	Gram-negatif basiller
<i>H. influenzae</i> 1-12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 16
<i>Legionella</i> sp. 2-15	<i>Enterobacter</i> sp. 11
<i>M. pneumoniae</i> 2-14	<i>K. pneumoniae</i> 7
<i>Klebsiella</i> sp. 3-14	Diğer enterik basiller 9
Enterik Gram-negatif basiller 6-9	<i>Acinetobacter</i> sp. 3
<i>S. aureus</i> 3-14	<i>Legionella</i> sp., <i>H. influenzae</i> 0-14
<i>Chlamydia</i> sp. 5-15	Gram-pozitif koklar
<i>Influenza virüs</i> 5-12	<i>S. aureus</i> 7
Diğer virüsler 1-12	<i>S. pneumoniae</i> 2-20
<i>M. tuberculosis</i> 1-10	Anaeroblar 10-20
<i>Moraxella catarrhalis</i> 1-2	Mantarlar 0-10
Bilinmeyen 23-49	Karışık 13-54

TKP'ler: Bağışıklık yetmezliği bulunmayan bireylerde günlük yaşam sırasında gelişen pnömonilerdir. TKP'ler yakınma ve bulgularına göre de tipik ve atipik olarak sınıflandırılabilir.

Tipik-atipik Pnömoni Ayrımı (Tablo 3)**Tablo 3. Tipik ve atipik pnömonilerin özellikleri**

Tipik pnömoniler	Atipik pnömoniler
Akut başlangıçlı	Subaküt başlangıçlı
Ateş, üşüme, titreme	Subfebril ateş
Prodüktif öksürük	Kuru öksürük
Göğüs ağrısı	Non-spesifik semptomlar
Pnömoni evresine göre FM bulguları	FM'de silik raller
Radyolojik olarak genellikle lobler pnömoni	Radyografide FM ile uyumsuz non-lober pnömoni

Atipik pnömoni etkenleri: *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Coxiella burnetii*, viral pnömoniler ve tbc pnömonidir.

Toplum Kaynaklı Pnömonide Tanı:

Olası tanı: Klinik: Tipik, atipik tablo, radyolojik, Gram-boyama

Kesin tanı: Kültür, seroloji ve diğer (moleküler) testler

Hastanede Gelişen Pnömoniler

Hastaneye yatış sırasında bulunmayan ve inkübasyon döneminde olmayan, hastaneye yatıştan 48 saat sonra gelişen veya taburculuk sonrasında ilk 48 saat sonra gelişen akciğer parankim enfeksiyonudur. HGP'lerde ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP) ve sağlık bakımıyla ilişkili pnömoni (SBİP) olarak ayrılmaktadır.

Patogenez

-Patojen etken ile kolonizasyon,

-Solunum defans mekanizmalarında bozukluk

-Kolonize olan etkenin mikroaspirasyonla akciğer parankimine ulaşması sonucu gelişir.

HGP'lerde tanı: Akciğer grafisinde yeni yada ilerleyici infiltrasyon saptanan hastalarda 38 °C'nin üzerinde ateş, lökositöz veya lökopeni, pürülan sekresyon ve hipoksi bulgularının ortaya çıkması olarak sıralanabilir. Hastanede yatan hastalarda %0,5-2 sıklıkta görülür. HKP'lerde orofarinkste kolonize mikroorganizmaların aspirasyonu, inhalasyon yolu ve hematojen yolla gelişir.

Etken; Erken dönemde (ilk 4 günde), *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *MSSA* ve *Legionella pneumophila*'dır.

Geç dönemde (5. günden sonra); *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp., *MRSA*'dır. HKP'ler, hastanede gelişen enfeksiyonlar arasında en sık mortalite nedenidir. Oran dünyada %20-70 iken; ülkemizde %30-87 oranındadır.

HGP'lerde tedavi: Üç temel ilke sayılmaktadır:

I: Tedavi ampirik olarak başlanır.

II: Erken başlanmalıdır. Erken başlanan uygun antibiyotik tedavisi hastanın prognozunu belirler.

III: Antibiyotik seçiminde hastanenin lokal mikrobiyolojik verileri, direnç oranlarına göre belirlenen antibiyotik tedavisi tedavinin temelini oluşturur.

Pnömonili hastaların izlenmesi: Pnömonili hastaların ayaktan veya hastaneye yatırılarak tedavi kararını vermek için pek çok skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunların pratik kullanıma uygun olanlarından biri CURB-65 skorudur. C: Yeni ortaya çıkan konfüzyon, U: Kan üre değerinin 7 mmol/Lt üzerinde olması, R: Solunum sayısı >30/dk olması, B: Kan basıncı sistolik <90 mm/Hg veya diastolik KB<60 mm/Hg olmasıdır. Üç veya daha fazla kriterin saptanması durumunda, hasta ciddi pnömoni olarak değerlendirilir ve yatarak tedavi edilmeyi gerektirir.

Alt Solunum Yolları Enfeksiyonunda Tanı Zorlukları

Örneklerin %40-60'ında etken üretilmemektedir. Pnömoni etkenleri zor üreyen bakterilerdir. ASY örnekleri ÜSY florasıyla kontamine olabilmektedir. HKP'lerde (özellikle VIP) geniş bir etken dağılımı vardır. VIP'de balgam dışı ASY örnekleri tanıda daha değerlidir.

Pnömonide radyolojinin yeri: Pnömoninin tanısı ve komplikasyonların saptanması, ek patolojilerin saptanması, hastalığın yaygınlığının belirlenmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde önemli yer tutmaktadır.

TKP'lerde tanı yöntemleri: Balgamın Gram-boyaması: Hızlı, ucuz, basit bir yöntemdir. Uygun örnek alınıp bekletilmeden incelenmelidir. Balgam örneğinin Gram-boyamasında bakteri görülmemesi pnömoniyi dışlamaz. Tedavi edilmiş bakteriyel pnömoni, atipik pnömoni etkenlerine bağlı pnömoniler, viral etkenlerle gelişen pnömonilerde balgamda bakteri görülemez. Solunum yolları steril bir alan olmadığı ve larynx kadar olan bölgelerde flora bakterileri olduğu için balgam kültüründe üreyen bakterilerin gerçek enfeksiyon etkeni olup olmadığının belirlenmesi için balgam örneğinin uygunluk açısından test edilmesi gerekmektedir. Uygunluk testi için Gram-boyamada 40'luk büyütmede her alanda >25 nötrofil, <10 epitel hücresi görülmesi koşuluyla; kültürde üreyen bakteriyle uyumlu bakteri görülmesi durumunda üreyen bakteri pnömoni etkeni olarak kabul edilebilir.

Bazı durumlarda özellikle HGP'lerde balgam dışı ASY örnekleri ile daha anlamlı sonuçlar elde edilmektedir. Bu örnekler non-invaziv ve invaziv tekniklerle alınabilmektedir. Bu örnekler endotrakeal aspirattan, akciğer biyopsisine kadar geniş bir aralığı kapsamaktadır.

Bazı etkenlerde balgamın uygunluk açısından taranması gerekmez. Balgamda saptandığında patojen olarak kabul edilirler. Bu mikroorganizmalar; *M. pneumoniae*, *Legionella sp.*, dimorfik mantarlar ve *M. tuberculosis*'tir. Bunlar balgam yayması veya kültürde saptandığında anlamlı olarak kabul edilirler.

Bu incelemeler sonucu etkenin kolonizasyon mu yoksa enfeksiyon mu oluşturduğu değerlendirilir. Kolonizasyon da gelecekteki olası enfeksiyonun potansiyel rezervuarı sayılacağı için önemlidir.

Hastanede yatarak izlenmesi gereken tüm TKP'lerde kan kültürü alınmalıdır. Bakteriyel pnömonili hastaların %10-20'sine bakteriyemi eşlik etmektedir. Kan kültürünün etiyojiji belirlemesi yanında kötü prognozun göstergesi olduğu da bilinmektedir.

TKP'lerde antijen testleri: Klinik ve epidemiyolojik olarak *Legionella* düşünülen hastalarda ve ağır seyirli TKP'lerde idrarda *L. pneumophila* serogrup 1, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* antijen belirleme testi yapılır. Serolojik testler TKP'lerin takibinde önerilmez. Epidemiyolojik çalışmalarda yararlı olmaktadır.

Pnömonilerde Tedavi

Bakteriyel pnömonilerde ayaktan hastaların tedavisinde beta laktam antibiyotikler tercih edilir (oral olarak: Amok/klav., sefuroksim aksetil, levofloksasin; parenteral olarak: 3. kuşak sefalosporinler, özellikle seftriakson, kinolonlar).

Atipik pnömonilerde; hücre içine etkili antibiyotikler (levofloksasin, moksifloksasin, klaritromisin, azitromisin) tercih edilir. Ayaktan hastalarda tedavi süresi 7-10 gündür.

Hastanede yatan ve kronik hastalığı olan hastalarda etiyojijiye göre ampirik tedavi alternatifleri ve tedavi süresi ayrı ayrı değerlendirilir.

Pnömonilerde korunma: Pnömokok aşısı ve grip aşısı başlıca korunma yöntemleridir.

Pnömokok Aşısı Önerilen Kişiler

Altmış beş yaş ve üzeri

KOAH, bronşektazi, pnömonektomi

Kr. Kardiyovasküler hastalıklar

DM

Kronik alkolizm

Siroz

Dalak disfonksiyonu veya splenektomi

Lenfoma veya MM

Kronik böbrek yetmezliği veya nefrotik sendrom

Transplantasyon

HIV enfeksiyonu olanlar

Pnömokok hastalığı riskinin artmış olduğu şartlarda yaşayanlar.

KAYNAKLAR

1. Kumbasar ÖÖ. Bronşit ve bronşiyolitler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 4. Baskı-2017. S: 761-763.
2. Eraksoy H. Pnömoniler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 4. Baskı-2017. S: 771-783.



3. Walsh EE. Acute Bronchitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. Philadelphia – USA. Churchill Livingstone; 2010-7th ed. p873-876.
4. Hall CB, McBride JT. Bronchiolitis. In: Mandell GL, BennettJE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. Philadelphia – USA. Churchill Livingstone; 2010-7th ed. p885-890.
5. Donowitz GR. Acute Pneumonia. In: Mandell GL, BennettJE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. Philadelphia – USA. Churchill Livingstone; 2010-7th ed. p891-916.



ANTİMİKROBİYAL İLAÇLAR VE DİRENÇ

Prof. Dr. Mustafa Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ANTİBAKTERİYEL İLAÇLAR

Sülfonamidlerin 1935 yılında keşfedilmesiyle birlikte sistemik bakteriyel enfeksiyonların tedavisi açısından ilk önemli gelişme gerçekleştirilmiştir. Daha sonra Alexander Fleming tarafından Penicillium küfünün stafilokokların üremesini önlediği fark edilmiş ve ilk antibiyotik olan penisilin Penicillium küfünden elde edilmiştir. İzleyen dönemde streptomisin ve tetrasiklin, ardından diğer aminoglikozidler, yarı sentetik penisilinler, sefalosporinler, kinolonlar ve diğer antimikrobiyaller geliştirilmiştir. Antibakteriyel ilaçlar hücre duvarı sentezini inhibe edenler, sitoplazma membran geçirgenliğini engelleyenler, protein sentezini inhibe edenler, nükleik sentezini inhibe edenler ve antimetabolik etki gösterenler olmak üzere beş başlık altında ele alınacaktır.

1-Hücre Duvarı Sentezini İnhibe Edenler

Beta-laktam Antibiyotikler

Bakteri hücre duvarının temel yapısal bileşenini peptidoglikan tabaka oluşturur. Bu tabaka birbirini izleyen N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asit moleküllerini içeren bir zincirdir. Bu zincirler penisilin bağlayan proteinler (PBP) olarak bilinen transpeptidazlar, transglukozilazlar ve karboksipeptidazlar tarafından çapraz bağlanmalar yaparak bakterinin çevresinde sert bir yapı oluştururlar. Beta-laktam antibiyotikler üreyen bakterilerde bakteri hücre duvarındaki PBP'lere bağlanarak peptidoglikan zincirlerinin birleşmesini önler. Otolizinlerin de aktive olmasıyla bakteri hücre duvarı yıkılır ve bakteri ölümü gerçekleşir.

Beta-laktam antibiyotiklere karşı bakterilerde üç farklı mekanizma ile direnç gelişir. Bu mekanizmalar; (a) antibiyotik ile hedef PBP arasındaki etkileşimin önlenmesi (özellikle *Pseudomonas* türleri), (b) antibiyotiğin PBP'ye bağlanmasında modifikasyon (örneğin; *Staphylococcus aureus*'da metisilin direnci, *Streptococcus pneumoniae* ve *Enterococcus faecium*'da penisilin direnci) ve (c) bakteriler tarafından üretilen beta-laktamaz enzimleri (penisilnazlar, sefalosporinazlar, karbapenemazlar ve genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlar) tarafından antibiyotiğin parçalanmasıdır.

Penisilinler: Penisilinlerin temel bileşenini *Penicillium chrysogenum* küfünün kültüründen elde edilen beta-laktam halkasına sahip bir organik asit oluşturur. Bu ara üründen farklı özelliklerde penisilin türevleri modifiye edilmiştir.

Doğal penisilinler: Benzilpenisilin (penisilin G) ve fenoksimetil penisilin (penisilin V) beta-hemolitik streptokoklar ve diğer birçok streptokok türüne, meningokoklara ve çoğu Gram-pozitif anaerob bakterilere etkilidir. Aerob ve anaerob Gram-negatif basillere zayıf etkili ve stafilokok türlerine etkisizdir. Penisilin V mide asidine daha dayanıklı olduğundan oral yoldan, penisilin G ise intravenöz yoldan kullanılır.

Penisilnaz dirençli penisilinler: Metisilin, oksasilin, nafsilin, kloksasilin ve dikloksasilin doğal penisilinlerden farklı olarak stafilokoklara yüksek etki gösterir.

Geniş spektrumlu penisilinler: Aminopenisilinler (ampisilin, amoksisilin) doğal penisilinlere benzer, ancak bazı Gram-negatif bakterilere (*Escherichia*, *Proteus* ve *Haemophilus* türleri) daha yüksek etki gösterirler.

Karboksipenisilinler (karbenisilin, tikarsilin) ve üreidopenisilinler (piperasilin): Aminopenisilinlere göre daha geniş bir Gram-negatif (*Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Pseudomonas* türleri dahil) etkinliğe sahiptirler.

Beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktamlar: Ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanat, tikarsilin-klavulanat ve daha etkili olan piperasilin-tazobaktam ve seftazidim-avibaktam duyarlı bakteriyel beta-laktamazlara geri dönüşümsüz olarak bağlanır ve inaktive ederler. Bu grup antibiyotikler ek olarak beta-laktamaz üreten stafilokoklara ve bazı Gram-negatif basillere karşı artmış aktiviteye sahiptirler.

Sefalosporinler: Sefalosporinler ilk kez *Cephalosporium* küfünden izole edilen ve 7-amino sefalosporanik asitten köken alan beta-laktam antibiyotiklerdir. Sefalosporinler penisilinlere göre beta-laktamazlara daha dayanıklı, etki spektrumları daha geniş ve yarılanma ömürleri daha uzundur. Sefalosporinler Gram-negatif bakterilere penisilinlerden daha etkilidirler.

1. Kuşak sefalosporinler: Sefalekssin, sefalotin, sefazolin, sefapirin ve sefradin etki spektrumu *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Proteus mirabilis* ve metisiline duyarlı Gram-pozitif koklarla sınırlı dar spektrumlu sefalosporinlerdir.

2. Kuşak sefalosporinler: Sefaklor, sefuroksim, sefonisid ve sefprozil birinci kuşağa ek olarak *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter*, *Citrobacter* ve *Serratia* türlerine etkilidir. Sefamisinler (sefotetan, sefoksitin ve sefmetazol) benzer aktiviteye sahiptir, fakat dihidrotiazin halkasında sülfür yerine oksijen içerdiklerinden beta-laktamazlara daha dayanıklıdır.

3. Kuşak sefalosporinler: Sefotaksim, seftriakson, seftazidim, sefoperazon, sefiksim, sefditoren ve sefpodoksim Gram-negatif

bakterilere karşı daha yüksek aktiviteye sahiptir. Seftazidim ve sefoperazon da antipsödomonal etkinlik vardır.

4. Kuşak sefalosporinler: Sefepim ve sefpirom ek olarak beta-laktamazlara daha dayanıklı, *Enterobacteriaceae* üyelerinin çoğuna ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkili geniş spektrumlu antibiyotiklerdir.

5. Kuşak sefalosporinler: Seftarolin ve seftobiprol metisiline dirençli *S. aureus*'a etkili sefalosporin antibiyotiklerdir.

Beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar: Seftolozon-tazobaktam ve seftazidim-avibaktam daha güçlü Gram-negatif ve antipsödomonal aktiviteye sahip antibiyotiklerdir.

Siderofor sefalosporin: Sefiderokol çok ilaca dirençli *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* türlerine etkili yeni bir sefalosporin türevidir.

Karbapenemler: Karbapenem grubu antibiyotikler (imipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem) aerobik ve anaerob, Gram-pozitif ve Gram-negatif çoğu bakteriye karşı etkili, geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Ancak metisiline dirençli stafilokoklar, *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas* ve *Burkholderia* türlerine etkileri yoktur. Ertapenem diğer karbapenemlerden farklı olarak *Pseudomonas* türlerine ve diğer non-fermantatif bakterilere etkili değildir. Son yıllarda karbapenemaz üretimi sonucu gelişen karbapenem direnci ciddi sorun oluşturmaktadır. *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı (KPC), sınıf B metallo-betalaktamazlar özellikle Yeni Delhi metallo-betalaktamazı (NDM) ve D sınıfı karbapenemazlar karbapenem direncine neden olan en önemli karbapenemaz türleridir.

Monobaktamlar: Bir monobaktam antibiyotik olan aztreonam, sadece aerob Gram-negatif bakterilere etkili dar spektrumlu bir antibiyotiktir. Anaerob ve Gram-pozitif bakterilere etkinliği yoktur. Dar spektrumlu antibiyotiklerin avantajı, hastanın normal florasını etkilemeden sadece duyarlı mikroorganizmaların tedavisinde kullanılabilmesidir.

Glikopeptidler

Vankomisin: *Streptomyces orientalis*'den elde edilen ve çoğalan Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan peptidoglikan sentezini engelleyerek antimikrobiyal etki gösteren bir glikopeptittir. Vankomisin pentapeptid yan zincirinin D-alanin-D-alanin uçlarına bağlanarak peptidoglikan zincirleri arasında köprü oluşumunu engeller. Vankomisin metisiline dirençli stafilokoklara ve beta-laktam antibiyotiklere dirençli diğer Gram-pozitif bakterilere etkilidir. Vankomisinin Gram-negatif bakterilere etkinliği yoktur. Bazı mikroorganizmalar (*Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Erysipelothrix*, *Enterococcus gallinarum* ve *Enterococcus casseliflavus*) vankomisine doğal dirençlidir. Bazı enterokok türleri (*Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis*) vankomisine sonradan direnç kazanmışlardır. Kazanılmış dirençten sorumlu genler (*vanA* ve *vanB*), aynı zamanda pentapeptid uçlardaki değişiklikleri de kodlarlar ve plazmid

üzerinde taşınabilirler. Çoklu direnç taşıyan bir konjugatif plazmiddeki transpozonda bulunan *vankomisin direnç* geninin çok ilaca dirençli *S. aureus*'a da aktarıldığı gösterilmiştir.

Teikoplanin: *Actinoplanes teichomyceticus*'un fermentasyon ürünlerinden elde edilmiş, vankomisinden daha lipofilik bir glikopeptittir. Etki mekanizması ve antimikrobiyal spektrumu vankomisine benzer, farklı olarak fizyolojik pH'de çözünebilirliği nedeniyle kas içine uygulanabilir.

2-Sitoplazma Membran Geçirgenliğini Engelleyenler

Daptomisin: *Streptomyces roseosporus*'tan elde edilen doğal bir siklik lipopeptittir. Sitoplazma membranına geri dönüşümsüz olarak bağlanarak membranda depolarizasyona, iyon değişiminde bozulmaya ve hücre ölümüne neden olur. Gram-pozitif bakterilere karşı güçlü etkisi vardır. Çok ilaca dirençli stafilokoklar, streptokoklar ve vankomisine dirençli enterokoklara karşı iyi etki gösterir. Gram-negatif bakterilere etkinliği yoktur.

Polimiksinler: *Bacillus polymyxa*'dan elde edilen Gram-negatif bakterilere etkili siklik polipeptidlerdir. Gram-pozitif etkinlikleri yoktur. Bu antibiyotikler deterjan benzeri etkiyle bakteri membranlarına bağlanır ve dış membrandaki fosfolipid ve lipopolisakaridlerle etkileşerek hücre geçirgenliğinde artışa ve hücre ölümüne neden olurlar. Polimiksin B ve E (kolistin), ciddi nefrotoksite potansiyeli nedeniyle uzun yıllar sadece lokal enfeksiyonların yüzeysel tedavisinde kullanılmıştır. Fakat günümüzde *Acinetobacter*, *Pseudomonas* gibi bazı bakteriler sadece kolistine duyarlı olmaları nedeniyle, bu antibiyotikler sistemik enfeksiyonların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Ne yazık ki günümüzde kolistin direnci de giderek yaygınlaşmaktadır.

3-Protein Sentezini İnhibe Edenler

Aminoglikozidler: Aminoglikozid antibiyotiklerden streptomisin, neomisin, kanamisin ve tobramisin ilk kez *Streptomyces* türlerinden, gentamisin ve sisomisin ise *Micromonospora* türlerinden izole edilmiştir. Amikasin kanamisinin, netilmisin sisomisinin sentetik türevleridir. Bu antibiyotikler Gram-negatif bakterilerde bakteri dış membranı, hücre duvarı ve sitoplazma membranını geçip sitoplazmaya girer ve 30S ribozomal proteinlerine geri dönüşümsüz olarak bağlanıp, protein sentezini engelleyerek bakterisidal etki gösterirler. Streptokoklar ve enterokoklar aminoglikozidlere dirençlidirler. Çünkü aminoglikozidler bu bakterilerin hücre duvarından geçemez. Bu nedenle penisilin, ampisilin, vankomisin gibi bir hücre duvarı sentez inhibitörü ile birlikte kullanılması gereklidir. En sık kullanılan aminoglikozidler; amikasin, gentamisin ve tobramisinidir. Bunların en etkilisi amikasin olup duyarlı Gram-negatif bakterilerin yol açtığı sistemik enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Streptomisin tüberküloz, tularemi ve gentamisine dirençli streptokok veya enterokok

enfeksiyonlarının tedavisinde penisilin ile birlikte kullanılır. Spektinomisin *Neisseria gonorrhoeae*'ya karşı etkilidir.

Aminoglikozidlere karşı dört farklı mekanizmayla direnç gelişebilir. Bunlar; (a) ribozoma bağlanma bölgesinde mutasyon, (b) antibiyotiğin bakteri hücrelerine girişinin azaltılması, (c) antibiyotiğin hücre dışına atılmasında artış, (d) antibiyotiğin enzimatik modifikasyonudur (en sık). Aminoglikozid modifiye edici enzimler; fosfotransferazlar, adeniltransferazlar ve asetiltransferazlar olarak sayılabilir.

Tetrasiklinler: Bu sınıfta yer alan antibiyotikler (tetrasiklin, doksisisiklin, minosiklin) geniş spektrumlu bakteriyostatik antibiyotiklerdir ve 30S ribozomal alt ünitelere geri dönüşebilir olarak bağlanıp protein sentezini inhibe ederler. Bu antibiyotikler *Chlamydia*, *Mycoplasma* ve *Rickettsia* türleri ve diğer bazı Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. Doksisisiklin ve minosiklin kolay emilirler ve yarılanma ömürleri uzundur. Bakterilerde tetrasiklin direnci; antibiyotiğin bakteri hücrelerine girişinin azaltılması, hücre dışına aktif atılımının artması (en sık), ribozomal hedefte değişiklik veya antibiyotiğin enzimatik modifikasyonu yoluyla gelişebilmektedir.

Glisilsiklinler: Tigesiklin, bu grubun ilk temsilcisidir ve yarı sentetik bir minosiklin türevidir. Tetrasiklinlerle benzer etki mekanizmasına sahiptir, ancak ribozoma bağlanma afinitesi daha yüksektir. Hücreden dışa atım ve enzimatik modifikasyon gibi direnç mekanizmalarından daha az etkilenir. Tigesiklin Gram-negatif, Gram-pozitif ve anaerobik bakterilere karşı etkili geniş spektrumlu bir antibiyotik olmasına rağmen, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* ve *P. aeruginosa* genellikle bu antibiyotiğe dirençlidir.

Oksazolidinonlar: Linezolid bu grubun ilk üyesidir. Linezolid, 50S ribozomal alt ünitesine bağlanarak tRNA bağlanma alanının şeklini bozar ve böylece 70S başlangıç kompleksinin oluşumunu önler. Bu farklı etki mekanizması nedeniyle, diğer protein inhibitörleriyle çapraz direnç gelişmez. Linezolid, bütün stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar üzerinde etkilidir. Gram-negatif bakteriler üzerine etkinliği bulunmamaktadır. Son yıllarda 23S rRNA bağlanma yeri mutasyonu sonucu bazı enterokok ve stafilokok türleri arasında linezolid direnç geliştiği bildirilmektedir. Tedizolid, linezolid dirençli türlere de etkinliği olan ikinci kuşak oksazolidinon grubu bir antibiyotiktir.

Kloramfenikol: Tetrasiklinlere benzer şekilde geniş spektrumlu bakteriyostatik bir antibiyotiktir. Etkisini 50S ribozomal alt ünitesinin peptidil transferaz enzimine geri dönüşümlü olarak bağlanıp peptid uzamasını bloke etmek suretiyle gösterir. Bu antibiyotik bakteriyel protein sentezini bozarken, aynı zamanda insan kemik iliği hücrelerinde de protein sentezini durdurması ve aplastik anemiye neden olması sebebiyle yaygın olarak kullanılamamaktadır.

Makrolidler: Makrolid antibiyotiklerin prototipi olan eritromisin *Streptomyces erythreus*'den köken almıştır. Bu antibiyotiğin

modifikasyonu ile azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin geliştirilmiştir. Makrolidler 50S ribozomal alt ünitesini 23S ribozomal RNA'sına geri dönüşebilir olarak bağlanıp polipeptid uzamasını bloke ederler. Makrolidler geniş spektrumlu bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Bu antibiyotikler *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia*'ya bağlı akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde, ayrıca *Campylobacter* türleri ve penisiline alerjisi olan hastalardaki Gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar. Gram-negatif bakterilerin çoğu makrolidlere dirençlidir. Azitromisin ve klaritromisin mikobakterilere bağlı enfeksiyonların tedavisinde de kullanılmaktadır. Makrolidlere direnç; makrolidlerin enzimatik inaktivasyonu (esterazlar, fosforilazlar, glikozidaz) veya 23S rRNA veya ribozomal proteinlerde mutasyonlar sonucu gelişmektedir.

Ketolidler: Telitromisin, yarı sentetik eritromisin türevidir ve modifiye edilerek aside dirençli hale getirilmiştir. Etki mekanizması ve etki spektrumu makrolidlere benzer, ancak makrolidlere dirençli bazı stafilokok ve enterokok türlerine karşı etkilidirler. *S. pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ve *Legionella*'ya karşı da etkilidir. Kullanımı şu anda toplum kökenli pnömoni tedavisi ile sınırlıdır.

Linkozamidler: Klindamisin ilk kez *Streptomyces lincolnensis*'den elde edilen linkomisin türevi bir antibiyotiktir. Klindamisin 50S ribozoma bağlanarak protein sentezinin uzamasını önler. Aminoasit-açıl-tRNA kompleksine bağlanarak peptidil transferazı inhibe eder. Stafilokoklar ve anaerobik Gram-negatif basillere etkili, ancak aerobik Gram-negatif bakterilere karşı genellikle etkisizdir. Bakteriyel direnç, 23S rRNA'nın metilasyonu ile gelişir.

Streptograminler: Kinupristin-dalfopristin, *Streptomyces* türlerinden elde edilen bir siklikpeptid sınıfı antibiyotiktir. Bu antibiyotik iki komponentin kombinasyonu şeklinde kullanılır ve protein sentezini sinerjistik olarak inhibe eder. Bu kombine ilaç stafilokoklara, streptokoklara ve *Enterococcus faecium*'a etkilidir.

4-Nükleik Asit Sentezini İnhibe Edenler

Kinolonlar: Bakteride DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve tamir için gerekli olan DNA topoizomeras tip II (giraz) veya topoizomeras tip IV enzimlerini inhibe eden sentetik ajanlardır. Kinolonlar Gram-negatif bakterilerde DNA giraz-A alt ünitesini, Gram-pozitif bakterilerde ise topoizomeras tip IV'ü inhibe ederler. İlk kinolon olan nalidiksik asit çeşitli Gram-negatif bakterilerin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmış fakat hızla direnç gelişmiştir. Günümüzde siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin gibi daha yeni kinolonlar kullanılmaktadır. Bu antibiyotikler Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı oldukça etkilidir. Kinolonlara karşı direnç, DNA giraz ve topoizomeras tip IV yapısal genlerindeki kromozomal mutasyonlar, membran geçirgenliğini düzenleyen genlerdeki

mutasyonlar sonucu ilacın hücre içine alınımında azalma ve ilacı aktif olarak uzaklaştıran dışı atım pompalarının üretimindeki artış sonucu ortaya çıkar.

Rifampin: *Streptomyces mediterrane*'den elde edilen rifamisin B'nin yarı sentetik türevidir olarak üretilmiştir. Etkisini DNA'ya bağımlı RNA polimeraza bağlanıp RNA sentezinin başlamasını önleyerek gösterir. Rifampin aerobik Gram-pozitif koklara ve *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı son derece etkilidir. Çok hızlı direnç gelişmesi nedeniyle rifampin genellikle etkin diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanılır. Gram-negatif bakteriler rifampine doğal olarak dirençlidir. Gram-pozitif bakterilerde RNA polimerazın beta alt ünitesini kodlayan gendeki mutasyon sonucu rifampin direnci gelişebilir.

Metronidazol: *Trichomonas vaginalis*, amibiyazis, giyardiiazis ve ciddi anaerobik bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Metronidazolün aerobik veya fakültatif anaerobik bakterilere karşı etkisi bulunmamaktadır. Metronidazol nitro grubunun bakteriyel nitroredüktaz tarafından indirgenmesi sonucu ortaya çıkan ve bakteri DNA'sını parçalayan sitotoksik ürünlere bağlı olarak antimikrobiyal etki gösterir. Bu antibiyotiğin hücre içine alınımında azalma veya sitotoksik ürünlerin bakteri DNA'sı ile ilişkiye geçmeden önce eliminasyonu sonucu direnç gelişebilmektedir.

5-Antimetabolik Etki Gösterenler

Sülfonamidler, paraaminobenzoik asit ile yarışmaya girerek mikroorganizmalar için gerekli olan folik asit sentezini engeller. Diğer bir antimetabolit olan trimetoprim, dihidrofolat redüktazı inhibe edip dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüşmesini engeller. Trimetoprim, sülfametoksazol ile kombine edilerek folik asit sentezinin iki basamağına da etkili bir sinerji elde edilmiş olur. Sülfonamidler, *Nocardia* ve *Chlamydia* da dahil Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara ve bazı protozoonlara karşı etkili antimikrobiyallerdir. Trimetoprim-sülfametoksazol akut ve kronik üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde, *Pneumocystis jirovecii*, alt solunum yollarının bakteriyel enfeksiyonları, otitis media ve komplike olmamış gonore tedavisinde de etkilidir. Bu antibiyotiğe karşı *Pseudomonas* gibi bakterilerde geçirgenlik bariyerleri yoluyla direnç gelişir. Trimetoprim direnci, dihidrofolat redüktaza karşı azalmış afinite yoluyla gelişebilir. Ekzojen timidin kullanan bakteriler (enterokoklar) doğal olarak dirençlidir.

ANTİVİRAL İLAÇLAR

Virüsler zorunlu hücre içi paraziti olduklarından, replikasyon için konak hücrenin biyosentez mekanizmalarını ve enzimlerini kullanırlar. Çoğu antiviral ilaç viral replikasyon için gerekli olan enzimleri veya yapıları hedef alır.

Nükleozid analogları: Antiviral ilaçların birçoğu viral polimerazları inhibe eden nükleozid analoglarıdır. Bu ilaçlara karşı direnç gelişimi de sıklıkla polimeraz enzimindeki bir mutasyon sonucu oluşmaktadır.

Asiklovir, ensefalit, dissemine herpes ve diğer ciddi tüm Herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Enfekte olmayan hücrelere toksik etkisi olmayan asiklovir, özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde tekrarlayan enfeksiyonları önlemek amacıyla profilaktik olarak kullanılmaktadır. Asiklovir HSV replikasyonunu önleyebilir, ancak latent enfeksiyona etkisi yoktur. Asiklovir'in valil esteri olan valasiklovir, ağız yoluyla alındıktan sonra daha iyi emilerek asiklovire dönüştürülür. Bu nedenle HSV ve ciddi Varisella zoster virüs (VZV) enfeksiyonlarının tedavisinde daha yüksek bir biyoyararlılığa sahiptir. Pensiklovir, HSV ve VZV'yi asiklovir gibi inhibe eder, ancak enfekte hücrelerde daha fazla konsantre olur ve kalıcılığı daha uzun sürelidir. Famsiklovir, pensiklovirin öncül türevidir, oral emilimi daha iyidir ve barsakta veya karaciğerde pensiklovire dönüşür.

Gansiklovir ve farmakolojik özellikleri daha da iyileştirilmiş valil esteri olan valgansiklovir Sitomegalovirüs (CMV) retinitinin tedavisinde oldukça etkilidir. Ayrıca AIDS'li hastalarda CMV'nin neden olduğu özefajit, kolit ve pnömoni tedavisinde de kısmen etkinliği vardır.

Azidotimidin, bir timidin nükleozid analogu olup, HIV'nin revers transkriptaz enzimini inhibe eden ve HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilk etkin ilaçtır. Azidotimidin HIV ile enfekte gebe kadınlarda virüsün bebeğe geçişini önleyebilir.

Dideoksiinozin (didanozin), dideoksisitidin, stavudin ve lamivudin de HIV revers transkriptazı inhibe ederek DNA zincirinin uzamasını ve HIV replikasyonunu engelleyen antivirallerdir.

Lamivudin HIV tedavisinde kullanılan oral bir pirimidin analogudur ve hepatit B virüs (HBV) tedavisinde de kullanılmaktadır. Entekavir bir nükleozid guanozin analogudur ve HBV tedavisinde ilk seçenek potent antivirallerden birisidir.

Sidofovir, adefovir ve tenofovir nükleotid analogları olup, sidofovir AIDS hastalarında CMV enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmıştır. Sidofovir ayrıca polyoma ve papillomavirüslerinin replikasyonunu inhibe eder ve HSV, adenovirüsler ve poksvirüslere karşı da etkilidir. Adefovir HBV enfeksiyonu, tenofovir ise HIV ve HBV enfeksiyonu tedavisi için onay almıştır.

Ribavirin, bir guanozin analogu olup, oldukça geniş bir virüs yelpazesine karşı etkilidir. Ribavirin solunum sinsityal virüsün neden olduğu bronkopnömonisi olan çocuklara ve ciddi influenza veya kızamık enfeksiyonu açısından riskli yetişkinlere aerosol şeklinde verilir. Ribavirin ayrıca, influenza B, Lassa, Rift Vadisi, Kırım-Kongo, Kore ve Arjantin kanamalı ateşi virüslerinin oluşturduğu enfeksiyonlara karşı da oral veya intravenöz olarak

kullanılır. Ribavirinin HCV'ye karşı interferon alfa ile kombine olarak kullanılmıştır.

Nükleozid olmayan polimeraz inhibitörleri: Foskarnet, DNA polimerazın pirofosfat bağlayan bölgesine bağlanarak nükleotid bağlanmasını engelleyerek viral replikasyonu inhibe eder. Foskarnet tüm herpesvirüslerin polimerazlarını ve HIV'nin revers transkriptazını inhibe eder ve AIDS'li hastaların CMV retinitlerinde kullanım onayı almıştır.

Nevirapin, delavirdin, efavirenz ve diğer non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, nükleozid analoglarından farklı olarak, substratın bağlandığı enzim bölgesinden farklı bölgelere bağlandıklarından, HIV enfeksiyonunun tedavisinde nükleozid analogları ile birlikte kullanılmaları direnç gelişiminin önlenmesi bakımından yararlıdır.

Proteaz inhibitörleri: Sakuinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir vb. proteaz inhibitörleri, HIV viral proteazın hidrofobik aktif bölgesine girerek enzimin işlevini engellerler. Bu ilaçlara karşı direnç proteazdaki mutasyonlar sonucu gelişmektedir. Proteaz inhibitörleri hepatit C ve diğer virüs enfeksiyonlarının tedavisinde de önemli bir yere sahiptir.

Hepatit C tedavisinde kullanılan antiviraller: Boseprevir, telaprevir, simeprevir, asunaprevir, paritaprevir, grazoprevir, glekaprevir, voksilaprevir gibi proteaz inhibitörleri hepatit C hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır. NS5A replikasyon kompleks inhibitörlerinden daklatasvir, ledipasvir, ombitasvir, elbasvir, pibrentasvir, velpatasvir; NS5B nükleozid inhibitörü sofosbuvir ve NS5B non-nükleozid inhibitörü dasabuvir hepatit C enfeksiyonu tedavisinde kullanılan direkt etkili antivirallerdir.

İnfluenzaya karşı ilaçlar: Amantadin ve rimantadin influenza A virüsüne karşı etkili olup, influenza B virüsüne karşı etkinliği yoktur. İnfluenza nöraminidazının enzim inhibitörleri olan zanamivir ve oseltamivir hem influenza A hem de influenza B'ye karşı etkilidir. Bu ilaçlar profilaktik amaçla kullanılabilir. Ayrıca enfeksiyonun ilk 48 saatinde alınması koşuluyla hastalık süresinin kısaltılması sağlayabilir.

Diğer antiviraller: Virüsle enfekte hücreler tarafından sentezlenen interferonlar, komşu hücrelerin yüzey reseptörlerine bağlanır ve bu hücrelerde antiviral yanıtı başlatarak etki gösterirler. İnterferon alfa, hepatit B, C ve D, HSV, papillomavirüsler ve rinovirüsler gibi viral enfeksiyonlarda kullanılır.

HIV integras inhibitörlerinden raltegravir ve dolutegravir HIV omurga tedavisinde tenofovir/emtrisitabin veya abakavir/lamivudin ile kombine olarak kullanılmaktadır.

ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Bu bölümde antifungal ilaçların spektrumları, etkinlikleri, etki mekanizmaları ile farklı sınıftan antifungal ilaçlara ait direnç durumları ele alınacaktır.

Poliyenler: Amfoterisin B deoksikolat, amfoterisin B'nin intravenöz uygulanan kovansiyonel formudur. Amfoterisin B lipid kompleksi veya lipozomal amfoterisin B bu ilacın nefrotoksik etkilerini engellemek amacıyla geliştirilmiş lipid formülasyonlarıdır. Amfoterisin B mantarların en önemli membran sterolu olan ergosterole bağlanır. Bu bağlanma iyon kanallarının oluşumuna neden olur ve bu şekilde membranın ozmotik bütünlüğü bozularak hücre ölümü gerçekleşir. Amfoterisin B'nin diğer bir etki mekanizması da kendi oksidasyonu ile tetiklenen oksidatif reaksiyonlar zincirinin oluşumuna bağlı olarak ortaya çıkan direkt membran hasarıdır. Amfoterisin B'nin etki spektrumu geniştir. *Candida* kökenlerinin çoğu, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* türleri, mukormiçetler ve endemik dimorfik patojenler (*Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis* ve *Talaromyces marneffe*) amfoterisin B'ye duyarlıdır. *Aspergillus terreus*, *Fusarium* türleri ve bazı *Candida* türleri (*Candida guilliermondii*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida auris* ve *Candida rugosa*) arasında amfoterisin B'ye duyarlılık azalması olduğu saptanmıştır. *Candida* türleri ve *C. neoformans*'ın amfoterisin B'ye karşı dirençli suşlarında ergosterol içeriğinin azalmış olduğu, poliyene bağlanan sterollerin (ergosterol) poliyenlere daha az bağlananlarla (fekosterol) yer değiştirdiği ya da poliyenlere bağlanmanın sterik veya termodinamik faktörlerle engellenmesiyle, hücre membranındaki ergosterolün maskelendiği gösterilmiştir. Amfoterisin B kullanımı sırasında bulantı, kusma, infüzyon yerinde flebit, nefrotoksisite ve hipokalemi ortaya çıkması muhtemel önemli istenmeyen etkilerdir.

Nistatin, benzer etkilere sahip diğer bir poliyen grubu antifungaldir ve oral veya topikal olarak kullanılmaktadır. İntravenöz lipozomal formülasyonu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Azoller: Azol sınıfı antifungaller yapısal olarak imidazoller (azol halkasında 2 nitrojen) ve triazolalar (azol halkasında 3 nitrojen) olarak iki gruba ayrılabilir. İmidazoller içerisinde ketokonazol, bifonazol, klotrimazol, ekonazol, mikonazol, oksikonazol, sulkonazol, terkonazol ve tiokonazol bulunur. Bu antifungaller arasında yalnızca ketokonazolun sistemik etkinliği vardır. Triazolaların tümü sistemik etkinliğe sahiptir ve bu grupta flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve isavukonazol yer alır. Azoller mantara ait sitokrom P450'ye bağımlı enzim olan lanosterol 14- α -demetilazı inhibe ederek etki ederler. Bu enzim, lanosterolün ergosterole dönüşümünde yer alır ve bunun inhibisyonu mantar hücresindeki membran sentezini engeller. Ergosterol sentezinin bozulması mantar hücre üremesinin inhibisyonuna (fungistatik) veya hücre ölümüne (fungisidal) neden olur. Azoller genel olarak *Candida* türleri ve *C. neoformans* gibi maya benzeri mantarlara karşı fungistatik, *Aspergillus* türlerine karşı itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve isavukonazol fungisidal etki gösterirler.

Flukonazol: Oral biyoyararlanımı oldukça iyi olan ve toksisitesi düşük olan birinci kuşak bir triazoludur, oral ya da intravenöz yoldan uygulanabilir. Flukonazol birçok *Candida* türü, *C. neoformans*, dermatofitler, *Trichosporon* türleri, *H. capsulatum*, *C. immitis* ve *P. brasiliensis*'e karşı etkilidir. *C. krusei* ve *C. auris* flukonazole karşı intrinsek dirençlidir. *C. guilliermondii*, *C. rugosa* ve *C. glabrata*'ya karşı duyarlılığın azalmış olduğu izlenmektedir; ancak *C. glabrata* enfeksiyonları yüksek doz flukonazol (800 mg/gün) ile tedavi edilebilir. Flukonazolün *Aspergillus* türleri, *Fusarium* türleri ve mukormiçetlere etkinliği yoktur. Flukonazol kullanımı sırasında baş ağrısı, saç dökülmesi, QT uzaması ve karaciğer enzimlerinde artış görülebilir.

İtrakonazol: Oral yoldan kullanılabilen lipofilik bir triazoludur. Etki spektrumu içerisinde *Candida* türleri, *C. neoformans*, *Aspergillus* türleri, dermatofitler, esmer küfler, *Pseudallescheria boydii*, *Sporothrix schenckii* ve endemik dimorfik patojenler bulunur. İlaç kullanımı sırasında bulantı ve dispeptik yakınmalara çok sık rastlanır. Ayrıca hipokalemi, ödem ve alerjik deri döküntüleri görülebilir.

Vorikonazol: Oral ve intravenöz formülasyonları olan, geniş spektrumlu bir triazoludur. *Candida* türleri, *C. neoformans*, *Trichosporon* türleri, *Aspergillus* türleri, *Fusarium* türleri, esmer mantarlar ve endemik dimorfik patojenlere etkilidir. Vorikonazolün mukormiçetlere karşı etkinliği olmamasına karşın, *Aspergillus terreus*, *Pseudallescheria boydii* gibi amfoterisin B'ye karşı dirençli mantarlara karşı etkinliği vardır. Görme bozuklukları, hepatotoksisite, bilinç değişikliği ve QT uzaması ilacın önemli yan etkileridir.

Posakonazol: *Candida* türleri, *C. neoformans*, dimorfik mantarlar ile *Aspergillus* ve mukormiçetlerin dahil olduğu filamentöz mantarlara karşı güçlü bir etkinliğe sahiptir. Posakonazolün oral süspansiyon, intravenöz ve tablet formülasyonları bulunur. Posakonazol yağlı besinlerle birlikte alındığında daha iyi emilir ve genellikle iyi tolere edilir. Nadiren bulantı, kusma, QT uzaması ve karaciğer enzimlerinde artış görülebilir.

İsavukonazol: Oral veya intravenöz olarak uygulanabilen suda çözünür bir triazol antifungal ajandır. *Candida* ve diğer maya türlerine ve *Aspergillus* türlerine karşı iyi etki gösterdiği belirlenmiştir. *A. niger* dışında invaziv aspergilloz ve invaziv mukormikoz tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. İlaç kullanımı sırasında bulantı, kusma, karaciğer enzimlerinde artış ve konsantrasyona bağlı olarak QT aralığında kısalma görülebilir. Bu nedenle kısa QT aralıklı hastalarda kullanılmamalıdır.

Candida türlerindeki azol direnci, ilacın hedefindeki enzimlerin miktar ve kalitesindeki değişiklik veya ilacın hedef bölgeye girişinin azalması şeklinde olabilir. Böylece, hedef enzim olan lanosterol 14- α -demetilazı kodlayan gendeki (ERG11) nokta mutasyonları, hedef değişikliğine yol açarak azollere olan afiniteyi azaltır. *Aspergillus* türleri arasında, hem ilacın dışı atımının artması hem de hedef enzim olan 14- α -demetilaz değişiklikleri itrakonazol, posakonazol ve vorikonazol direncine

yol açmaktadır. *C. neoformans* izolatları arasında sekonder flukonazol direnci, dışı atım pompalarının aşırı ekspresyonu ve hedef enzim değişiklikleri sonucu oluşmaktadır.

Ekinokandinler: Anidulafungin, kaspofungin ve mikafungin mantar hücre duvarında 1,3- β -glukan sentezini inhibe eden semisentetik lipopeptidler sınıfından bileşiklerdir. Memeli hücreleri 1,3- β -glukan içermediğinden bu ilaçlar mantarlara oldukça seçici toksik etki gösterirler. Ekinokandinler esas olarak *Candida* ve *Aspergillus* türlerine etkilidirler. Bu etki *Candida* türlerine fungisidal, *Aspergillus* türlerine ise fungistatik etki şeklinde gerçekleşir. Ekinokandinler intravenöz olarak kullanılırlar. *Candida* (*C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*) ve *Aspergillus* türleri arasında ekinokandinlere duyarlılık azalması ya da direnç nadiren görülebilmektedir. Glukan sentezi enzim kompleksinin katalitik alt ünitesi olan integral membran proteinini kodlayan *fks1* veya *fks2* geninde nokta mutasyonlar dirençli kökenlerin oluşmasına yol açabilir.

Antimetabolitler: Flusitozin, florlanmış bir pirimidin analogu olup, mantar hücresindeki DNA, RNA ve proteinlerin sentezini engelleyerek antifungal etki gösterir. Flusitozinin antifungal spektrumu, *Candida* türleri, *C. neoformans*, *Rhodotorula* türleri, *Saccharomyces cerevisiae* ve bazı esmer küflerle sınırlıdır. Flusitozin oral yollan kullanıldığında oldukça iyi bir biyoyararlanım gösterir ve serum, beyin omurilik sıvısı ve diğer vücut sıvılarında yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Kriptokokoz ve kandidiyaz tedavisinde sekonder direnç gelişme eğilimi nedeniyle flusitosin tek başına değil, amfoterisin B ya da flukonazol ile birlikte kullanılır. İlacın alımının azalması (permeaz aktivitesinin kaybı) veya flusitozinin 5-florositozin (sitozin deaminaz) ve 5-floroüridilik aside (5-florourasilmonofosfat pirofosforilaz) dönüştürmek için gerekli olan enzimatik aktivitenin kaybı sonucu mantarlarda flusitozin direnci gelişebilir.

Alilaminler: Alilaminler, skualen epoksidaz enzimini inhibe ederek mantar hücre membranında ergosterolde azalmaya ve skualende artışa neden olurlar. Terbinafin, geniş etki spektrumu olan lipofilik bir ilaçtır. Dermatofitler, *Candida* türleri, *Malassezia furfur*, *C. neoformans*, *Trichosporon* türleri, *Aspergillus* türleri, *Sporothrix schenckii* ve *Talaromyces marneffe*'ye karşı etkilidir. Terbinafinin oral ve topikal formülasyonları ile onikomikoz dahil, dermatomikozların tüm klinik şekillerinde kullanılabilir. Naftin, alilaminler grubunda yer alan, benzer etkileri olan ve topikal olarak kullanılan diğer bir antifungal ilaçtır.

Griseofulvin: Griseofulvin dermatofitlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde oral olarak kullanılan ikinci seçenek bir ilaçtır. Mantar hücresindeki mikrotübüllerle etkileşip mitoz inhibisyonuna yol açarak mantarın gelişimini inhibe ettiği sanılmaktadır.

ANTİPARAZİTER İLAÇLAR

1. Antiprotozoal İlaçlar

Ağır metaller: Bu grupta arsenikli (melarsoprol) ve antimonlu bileşikler (sodyum stiboglukonat, meglumin antimonat) bulunur. Melarsoprol parazitin pirüvat kinazını inhibe ederek, adenozin trifosfat (ATP), pirüvat ve fosfoenolpirüvat konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Sodyum stiboglukonat ve meglumin antimonat *Leishmania* parazitlerinin fosfofrüktokinaz enzimini ve Krebs döngüsündeki bazı enzimleri inhibe ederler. Melarsoprol santral sinir sistemi tripanozomiyaz tedavisinde kullanılır. Bu ilaç kan-beyin bariyerini geçip tripanozomiyazın tüm evrelerine karşı etkilidir. Antimon bileşikleri leşmanyoz tedavisinde kullanılmaktadır.

Kinolin türevleri: Kinolin türevleri içinde klorokin, kinin, kinidin, primakin, sentetik kinolin bileşikleri (meflokin, halofantrin, lumefantrin) yer almaktadır. Antimalaryal aktiviteye sahip bu ilaçların etkileri; (a) DNA'ya bağlanarak DNA replikasyonunu engellemek, (b) enfekte eritrositlerdeki hemoglobinden açığa çıkan ferriprotoporfirin IX'e bağlanarak toksik kompleks oluşumunu sağlamak, (c) parazitin hücre içi asit veziküllerindeki PH'yi artırıp hemoglobini parçalamasını engellemek şeklindedir. Primakin dışındakiler sıtmanın eritrositik evresine etkili olup, profilaktik ve tedavi amacıyla kullanılırken, primakin dokularda birikerek sıtmanın eritrosit dışı evrelerine etkili olur ve tedavinin kesin olmasını sağlar.

Folik asit antagonistleri: Bu grupta primetamin, trimetoprim ve sülfonamidler yer almaktadır. Sülfonamidler, aminobenzoik asidin dihidropteroik aside dönüşümünü engeller. Primetamin ve trimetoprim dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek tetrahidrofolat sentezini engeller. Trimetoprim, sülfametoksazol ile birlikte toksoplazmoz tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır.

Protein sentezi inhibitörleri: Klindamisin ve tetrasiklinler, *Plasmodium* ve *Babesia* türleri ile amiplere karşı etkilidir. Doksisisiklin klorokine dirençli *P. falciparum* sıtmasının kemoprofilaksisinde; tetrasiklin ve kinin kombinasyonu klorokine dirençli *P. falciparum* sıtmasının tedavisinde kullanılır. Sistemik olarak emilmeyen paramomisin, kriptosporidiyoz, amibiyaz ve giardiyaz tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir.

Diamidiner: Pentamidin, DNA ile etkileşerek ya da poliaminlerin alımını veya fonksiyonunu bozarak antiparaziter etki gösterir. Pentamidin leşmanyaların doku formlarının ve Afrika tripanozomiyazının santral sinir sistemi tutumu öncesi erken formlarının tedavisinde etkilidir.

Nitroimidazoller: Bu grupta metronidazol, benznidazol ve tinidazol bulunur. Nitroimidazollerin DNA ve RNA sentezini engelledikleri, glukoz metabolizmasını inhibe ettikleri ve mitokondri fonksiyonunu bozdukları sanılmaktadır. Bu

ilaçlar amibiyaz, trikomoniyaz ve giardiyaz tedavisinde etkilidir. Benznidazol Chagas hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır.

Seskiterpenler: Artemisininler, artemeter ve artesunat hem parçası ile etkileşime girerek parazit membranlarında serbest radikal hasarına yol açarlar. Bu ilaçlar, meflokin, halofantrin veya lumefantrin ile kombine edilerek çoğul dirençli *P. falciparum* sıtması gibi, ağır sıtma olgularının tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.

Atovakuon-proguanil (malaron): Atovakuon ve proguanil kombinasyonu olan malaron, sıtma tedavisi ve profilaksisinde kullanılmaktadır. Atovakuon, parazitin mitokondrisinde elektron transport sistemini etkileyerek, nükleik sentezini inhibe eder ve parazitin replikasyonunu engeller. Proguanil seçici olarak sıtma parazitin dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder.

Miltefosin: Visceral leşmanyaz tedavisinde oral olarak kullanılan bir foskokolin analogu olan miltefosin, ayrıca *Trypanosoma cruzi*, *T. brucei*, *Entamoeba histolytica* ve *Acanthamoeba* türlerine karşı da etkilidir.

Nitazoksanid: Bir 5-nitrotiazol türevi olan nitazoksanid, birçok intestinal protozoa ve helminte karşı etkilidir ve protozoonlardaki anaerobik enerji metabolizmasında gerekli pirüvat ferrodoksin oksidoredüktaz enzimini inhibe eder.

2. Antihelmintik İlaçlar

Benzimidazoller: Bu grupta mebendazol, tiabendazol, triklabendazol ve albendazol bulunur. Bu ilaçların etkileri; (a) fumarat redüktaz inhibisyonu, (b) glikoz transportunun inhibisyonu sonucu glikojen tükenmesi, ATP üretiminin durması, felç ve ölümün gerçekleşmesi, (c) mikrotübüler fonksiyonun bozulması şeklindedir. Bu ilaçlar barsak nematodları (*Ascaris*, *Trichuris*, *Necator* ve *Ancylostoma* türleri, *Enterobius vermicularis*) ve bazı sestodları (*Taenia*, *Hymenolepis* ve *Echinococcus* türleri) kapsayan geniş bir etki spektrumuna sahiptir.

Tetrahidroprimidiner: Pirantel pamoat, kolinerjik bir agonist olup, nematodların kas hücreleri üzerindeki kolinerjik reseptöre bağlanarak hücre depolarizasyonu ve kas kasılması sonucu oluşan felç etkisiyle, konağın barsaklarından parazitin atılmasını sağlar. Bu ilaç, *Ascaris* türleri, kıl kurdu ve kancalı kurtlara etkilidir.

Piperazinler: *Dietilkarbamazin*, *Onchocerca volvulus*, *Wuchereria bancrofti* ve *Brugia malayi* tedavisinde etkili mikrofilarisidal bir ilaçtır. Kolinerjik reseptörleri uyararak ve kas hücrelerini depolarize ederek parazitin felcine neden olduğu sanılmaktadır.

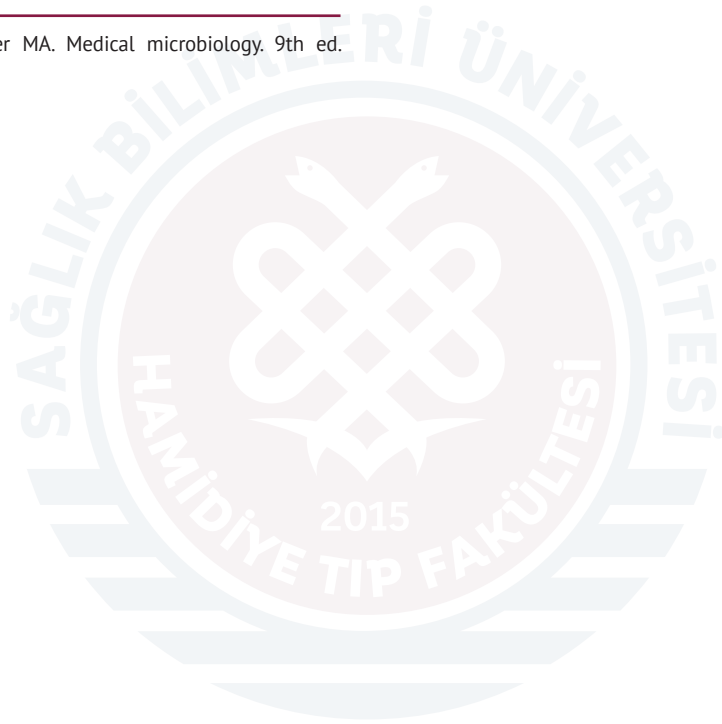
Avermektinler: İvermektin, parazitin sinir ve kas hücrelerinin membranlarındaki klorür kanalları ile etkileşerek hiperpolarizasyona neden olur, bu durum parazitin felci ve ölümüyle sonuçlanır. İvermektin oküler ve lenfatik filariyaz tedavisinde kullanılır. Ayrıca strongiloidiyaz, *Ascaris*, *Trichuris* ve *Enterobius* türleri gibi barsak nematodlarına da etkilidir.

Pirazinoizokinolinler: Prazikuantel, trematod (*Fasciolopsis*, *Clonorchis*, *Opisthorchis*, *Paragonimus* ve *Schistosoma* türleri dahil) ve sestodlara (*Echinococcus*, *Taenia* ve *Dipylidium* türleri vb.) karşı geniş spektrumlu bir antihelmintik ilaçtır. Kalsiyum agonisti olarak davranır. Kalsiyumun hücre içine girmesine, hücre içi kalsiyum düzeyinde artışa, kas kasılmalarına ve tegümentin harabiyetine neden olur.

Fenoller: Barsak sestodlarına karşı seçici aktivite gösteren ve emilmeyen bir antihelmintik ilaç olan niklozamid, helmintte mitokondriyal oksidatif fosforilasyon mekanizmasını bozarak ATP kaybına neden olur. Bunun sonucunda parazitin hareketi durur ve kolayca dışkı ile atılır.

KAYNAKLAR

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. 9th ed. Elsevier; 2021.
2. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th ed. Philadelphia, PA, USA: Elsevier; 2020.
3. Sanford Guide. Drugs. In The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (mobile app), 2021.
4. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Medical microbiology. Us D, Başustaoğlu A, çeviri editörleri. Tıbbi Mikrobiyoloji. 7th ed. Elsevier; 2016.
5. UpToDate. Beta-lactam antibiotics: Mechanisms of action and resistance and adverse effects. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/beta-lactam-antibiotics-mechanisms-of-action-and-resistance-and-adverse-effects> Last accessed: 8 July 2021.
6. Chang YL, Yu SJ, Heitman J, Wellington M, Chen YL. New facets of antifungal therapy. *Virulence*. 2017;8:222-36.



DİYABETİK AYAK ENFEKSİYONLARI

Doç. Dr. Ali Asan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Diyabetik ayak enfeksiyonu (DAE), diyabeti olan hastalarda görülebilen önemli ve tedavisi zor bir hastalıktır. Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak iş gücü kaybına, sakatlıklara, psikososyal travmaya ve sağlık bakım maliyetinin artmasına yol açabilir. Ayak lezyonlarının görülmesi, bölgeden bölgeye, sosyo-ekonomik farklılıklara ve ayak bakımı yapılıp yapılmadığı gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişebilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Diyabet gerek dünyada gerekse ülkemizde görülme sıklığı gün geçtikçe artan bir önemli bir sağlık sorunudur ve ülkemizde 7 milyonun üzerinde diyabetik hasta olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetin en sık ve ciddi komplikasyonlarından birisi ayak ülserleridir ve diyabetik hastaların %12-25'i yaşamlarının herhangi bir döneminde ayak sorunu nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvururlar. Enfeksiyon, diyabetik ayak (DA) yaralarının yarısından fazlasında karşılaşılan bir sorundur; orta derece enfeksiyonların %20'sinde, şiddetli enfeksiyonların %50-60'ında osteomyelit de gelişir. DA yarasının enfekte olması ve bu enfeksiyonun kemiğe kadar ilerlemesi amputasyon oranlarını artırır. DA nedeniyle dünyada her 30 saniyede bir ayak kaybı olmaktadır. Alt ekstremité amputasyonlarının başta gelen nedeni DAE'lerdir ve bu oran %50-70 arasında değişmektedir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

DAE'lerde belirli faktörler, hastalarda etken olabilecek mikroorganizmaların türünü belirlemektedir. Yüzeysel ve hafif enfeksiyonlarda etken olarak Gram-pozitif bakteriler daha sık görülürken, ileri evre ayak enfeksiyonlarda Gram-pozitiflerle birlikte Gram-negatiflerin görülme sıklığı artmakta ve özellikle nekrotik, gangrenle seyreden enfeksiyonlarda etkenler içine anaerob bakteriler de eklenmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık rastlanılan etkenler, *Pseudomonas aeruginosa* ve metisiline duyarlı veya dirençli stafilokoklardır. Hastanın daha önce antibiyotik tedavisi almış, aynı yara için daha önce hastanede yatmış veya amputasyon yapılmış, osteomyelit tanısı konmuş ve hastanede yatarken ikincil enfeksiyon atağı

geçirmiş olması, dirençli bakteriler için başlıca risk faktörleridir. Hastanın önceden minör amputasyon ve özel yara örtüsü kullanımı öyküsünün bulunması *P. aeruginosa* üremesi açısından risk faktörleri iken, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) burun taşıyıcılığının olması, kronik böbrek yetmezliğinin olması, MRSA için risk faktörleridir.

DA yarası gelişmesinin pek çok nedeni olmakla birlikte başlıca neden diyabetle ilişkili vasküler hastalığın ve nöropatinin kombine etkisidir. Ülserlerin %90'ında nöropati saptanması DA oluşumunda major rolün bu başlıkta olduğunu kuvvetle düşündürmektedir. Nöropati daha ziyade metabolik polinöropati şeklindedir (Şekil 1; Kaynak 2'den alınmıştır).

PATOLOJİ

Kemik biyopsisi var olan tanı yöntemleri içinde kemik enfeksiyonunun histopatolojik tanısında olduğu kadar, enfeksiyon etkeninin ve antibiyotik duyarlılığının saptanmasında ve tedavinin belirlenmesinde en geçerli yöntemdir. Kemikteki patojenlerin saptanmasında yumuşak doku veya sinüs ağzından alınan örnekler yeterli değildir. Osteomyelit tanısında altın standart her zaman histopatolojik incelemedir.

KLİNİK

Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonu

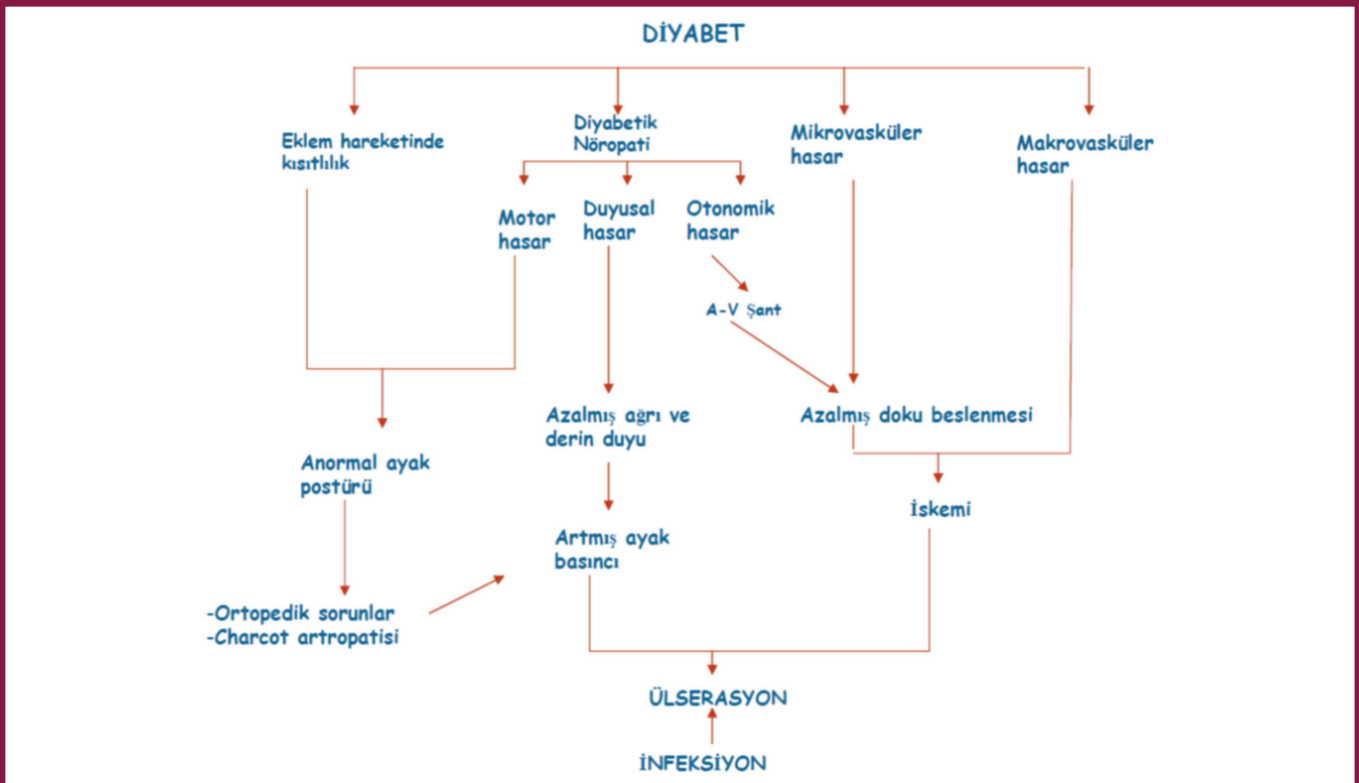
DAE'lerin tüm evrelerinde, değişik görünümde yumuşak doku enfeksiyonu bulunur. Bu enfeksiyonlarda enflamasyonun geleneksel işaretleri olan sıcaklık artışı, hiperemi, ödem ve bazen ağrı, sık rastlanan klinik bulgulardır. Bazı durumlarda, kemik tutulumu olmadan akut gelişen gangrenöz enfeksiyonlarda; yüzeysel deri enfeksiyonlarına, fasiit, miyozit, miyonekroz ve/veya yumuşak doku apseleri eşlik eder ve ciddi enfeksiyon tabloları ortaya çıkabilir.

Osteomyelit

Klinik açıdan en önemli sorun, enfeksiyona osteomyelit eşlik etmesidir. DAE'lerde, yaklaşık %50-60 oranında bir komplikasyon olarak osteomyelit karşımıza çıkar. DA ülserinin enfekte olması ve bu enfeksiyonun kemiğe ilerlemesi, amputasyon riskinin ve buna bağlı olarak morbidite ve mortalite oranlarının

Diyabetik Ayak İnfeksiyon Çeşidi	Olası Etken(ler)
Ülser olmaksızın selülit	Beta-hemolitik streptokoklar (özellikle grup B) ve <i>Staphylococcus aureus</i>
Ülser veya yara (yeni gelişmiş ve antibiyotik kullanılmamış)	<i>S.aureus</i> ve Beta-hemolitik streptokoklar
Ülser veya yara (kronik ve daha önce antibiyotik kullanılmış)	Genellikle birden fazla mikroorganizma (<i>S.aureus</i> , Beta-hemolitik streptokoklar ve <i>Enterobacteriaceae</i>). Daha önce sefalosporin kullanımı varsa enterokoklar da düşünülmalı.
Ülser veya yara (daha önce hidroterapi almış veya yeşil - mavi renkte pürülan akıntı var)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (sıklıkla diğer bakterilerle birlikte)
Geniş nekroz veya kangren var, iskemik ayak, kötü kokulu akıntı	Birden çok mikroorganizma (karışık aerobik Gram pozitif koklar, <i>Enterobacteriaceae</i> , nonfermentatif Gram negatif çomaklar ve anaeroblar)
Sağlık bakımı ile ilişkili	Metisiline dirençli <i>S.aureus</i> , genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten Gram negatif çomaklar

Şekil 1.



Şekil 2.

dramatik olarak artmasına neden olmaktadır. DAE'ler için birçok sınıflandırma yöntemi vardır (Tablo 1-3).

Ancak bu sınıflandırmaların her biri farklı amaçlara yönelik ortaya konmuştur. DA tanı ve takibinde PEDIS sınıflandırmasının kullanılması daha çok kabul görmüştür.

RADYOLOJİ

DAE yönetiminde osteomyelit tanısı için radyolojik tetkikler kullanılmaktadır. Düz grafilerde görülen klasik üç bulgu; demineralizasyon, periost reaksiyonu ve kemik yıkımıdır. Ancak düz grafilerde bu bulguların görünür olması için enfeksiyonun başlamasının üzerinden genellikle 2-3 hafta geçmiş olması gerekir. Kronik osteomyelitte ilk seçenek direkt grafi olmalıdır. En az iki haftalık antibiyotik tedavisiyle klinik ve laboratuvar yanıtın yetersiz olduğu ve osteomyelit kuşkusunun yüksek olduğu durumlarda akut osteomyelit tanısında kullanılabilecek görüntüleme yöntemi öncelikle manyetik rezonans görüntüleme ve bunların çekilemediği durumlarda üç ve/veya dört fazlı sintigrafi ve ardından işaretli lökosit sintigrafisidir.

LABORATUVAR

Enflamasyon göstergeleri olan lökosit sayısı, CRP, sedimentasyon ve prokalsitonin gibi biyobelirteçler, enfeksiyonla kolonizasyonun ayırt edilmesinde yararlı olabilir. Enfeksiyon durumunda bu biyobelirteçlerin bir ya da birkaçı yüksek düzeylere çıkabilmektedir. Bu belirteçler tek başına DAE tanısı koydurmaz; ancak hem tanıya katkı sağlar hem de enfeksiyonun ciddiyeti hakkında klinisyene bilgi verebilir.

DA yarısında kültür örneği, yalnız klinik olarak enfeksiyon düşünüldüğü zaman ve mümkünse antibiyotik tedavisi başlanmadan önce alınmalıdır. Enfeksiyon düşünülmeden yaralardan asla kültür örneği alınmamalıdır. Yumuşak doku enfeksiyonunda etkeni saptamada en uygun yaklaşım, biyopsi ya da küretajla yara tabanından derin doku örneklerini alarak laboratuvara ulaştırmaktır. DA yumuşak doku enfeksiyonunda kültür alınmasında kabul edilen bir diğer yöntem aspirasyondur. Aspirasyon yalnız pürülan akıntısı olan yaralarda yapılabilir. Serum fizyolojikle temizlenen yarada, steril bir enjektörle

Tablo 1. Wagner sınıflandırılması

Grade	Lezyon
0	Yara yok, kallus, deformite, duyu kusuru gibi risk faktörleri mevcut
1	Cilt altı yağ dokusuna ilerlemeyen yüzeysel yara mevcut
2	Tendon ve eklem kapsülünü etkilemiş derin yara mevcut
3	Kemik tutulumu da olan, abse ve tendon kılıfı enfeksiyonu da eşlik edebilen derin yara
4	Topuk, ayakların ön kısmında lokal gangren
5	Tüm ayağı tutan gangren

Tablo 2. UTSA sınıflandırılması

Stage	Grade			
	0	I	II	III
A	Yara açılma öncesi ve sonrası, epitelize lezyonlar	Tendon, kapsül ve kemiği etkilemeyen yara	Tendon ve kapsüle penetre olmuş yara	Kemik ve eklem penetre olmuş yara
B	Enfekte	Enfekte	Enfekte	Enfekte
C	İskemik	İskemik	İskemik	İskemik
D	Enfekte ve iskemik	Enfekte ve iskemik	Enfekte ve iskemik	Enfekte ve iskemik

Tablo 3. PEDIS sınıflandırılması

	Grade			
	1	2	3	4
Perfüzyon	Normal	Kritik olmayan iskemi	Kritik uzuv iskemisi	
Genişlik/boyut				
Derinlik/doku kaybı	Tam kat (<i>full thickness</i>)	Derin	Kemik/eklem tutulumu	
Enfeksiyon	Yok	Hafif	Orta/ciddi	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu
Duyu	Tam	Koruyucu his kaybı		

yara tabanındaki pürülan akıntı aspire edilerek laboratuvara ulaştırılmalıdır. Sistemik toksisite bulguları ve yüksek ateşi olan, şiddetli enfeksiyon düşünülen hastalarda yara kültürüne ek olarak kan kültürleri de alınmalıdır.

AYIRICI TANI

Ayak ve ayak bileği eklemlerinde ortaya çıkan Charcot nöroartropatisi, kısaca Charcot ayağı olarak adlandırılır ve DA'nın en yıkıcı bileşenlerinden birisidir. DAE olgusunda enfeksiyon parametreleri yüksek veya çok yüksekken Charcot ayağında normal veya normalden biraz daha yüksektir. DAE sıklıkla ayağın yüklenmeye açık bölgelerinden ve sıklıkla tek bir noktadan başlar. Charcot ayağı ise en sık ayak ortasından, normalde yüklenmeyen bölgeden başlar.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Hastada yerel ya da sistemik bir enfeksiyon varsa tedaviye başlanmalıdır. Uygun antibiyotiğin seçilmesi esastır. Tedaviye başlamadan önce hastadan uygun yöntemle kültür örneği alınmalıdır. Bundan sonra tedaviye ampirik olarak başlanmalıdır. Ampirik antibiyotik önceki kültür sonuçları, patojenlerin yerel

prevalansı, özellikle de antibiyotiklere dirençli bakterilere ilişkin yerel veriler değerlendirilmelidir. Hafif ve orta derece enfeksiyonu olan hastalarda, son bir ayda antibiyotik kullanım öyküsü yoksa ilk seçenek olarak oral amoksisilin-klavulanat veya klindamisin olabilir. Ekstremitte kaybı riski olan orta derece ve şiddetli enfeksiyonlar için hastaneye yatırma ve geniş spektrumlu iv tedavi önerilir. Antibiyotik tedavisi, yara tümüyle iyileşene kadar değil; hafif enfeksiyonlarda 7-10 gün, orta derece olanlarda 2-3 hafta sürdürülmelidir. Akut osteomyelitte tedavi süresi, en az iki haftası parenteral olarak uygulanmak üzere 4-6 haftadır.

KAYNAKLAR

1. Pasternak, MS, Swartz, MN. Cellulitis, Necrotizing Fasciitis, and Subcutaneous Tissue Infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7. Baskı. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010:1289-1312.
2. Saltoglu, N, Kilicoglu, O, Baktiroglu, S, Osar Z, Aktas S, Altindas M, et al. Diagnosis, treatment and prevention of diabetic foot wounds and infections: Turkish consensus report. Klimik Dergisi. 2015;28:2-34.
3. Ertuğrul NB. Diyabetik ayak enfeksiyonunda medikal tedavi. Totbid Dergisi. 2015;14:404-12.

EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZ

Doç. Dr. Dilek Yıldız Sevgi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Tüberküloz (TB), dünyada ilk on ölüm nedeninin içinde yer alan ve tipik olarak akciğerleri etkileyen bir enfeksiyondur. Akciğer dışında doku ve organları etkilediğinde ekstrapulmoner (akciğer dışı) tüberküloz (EPT) olarak isimlendirilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya nüfusunun yaklaşık dörtte biri TB basili ile enfektir. Bu kişilerin %10'unda, hayatlarının bir döneminde, TB hastalığının ortaya çıkması beklenmektedir. HIV/AIDS enfeksiyonunun artması da küresel TB tehdidini artırmaktadır. EPT, ülkemizde tüm hastaların yaklaşık %35'inde görülür. Ülkemizde plevra TB'de kadın ve erkek oranı yaklaşık eşit iken, diğer EPT kadınlarda daha sık görülmektedir. Çocukluk çağı TB'de akciğer ve EPT oranları yaklaşık eşittir. EPT gelişimi için yaş, kadın cinsiyet, eşzamanlı HIV enfeksiyonu, kronik böbrek hastalığı (KBH), diabetes mellitus (DM) ve immünosupresyon başlıca risk faktörleridir.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Mycobacterium tuberculosis Kompleks'te *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. mungi* ve *M. pinnipedii* yer alır. İnsan TB'sinin başlıca sorumlusu *M. tuberculosis*'tir. *M. tuberculosis* yavaş üreme hızı ve yüksek oranda lipid içeren hücre duvarı nedeni ile diğer bakterilerden farklıdır. Aside dirençli basildir (ARB). Enfeksiyon aktif akciğer TB'si olan kişilerin öksürük ile etrafa saçtıkları canlı basil içeren damlacık çekirdeklerinin, solunum yolu ile alınması ve bunların alveole yerleşmesi ile gerçekleşir. Sindirim, deri ve konjonktiva diğer bulaş yollarıdır. EPT, *M. tuberculosis*'in hematojen ve lenfatik yayılımı ile meydana gelir. Bazen de enfeksiyon doğrudan bitişik bir organdan yayılır. Bu yayılmanın sonucu hücrel immün yanıt gelişir. CD4+ T, CD8+ T-hücreleri, aktive makrofajlar, dendritik hücreler ve sitokinler (anti-TNF alfa, interlökin-12 ve interferon- γ oluşumu) hücrel bağışıklığın gelişiminde önemli rol oynar.

PATOLOJİ

Tanı için örnek, değişik dokulardan alınabilir. Biyopsi örneğinde granülomatöz enflamasyon görülmesi, özellikle nekroz

içermesi TB ile uyumlu histopatolojik bulgudur. Granülomatöz enflamasyona birçok hastalık neden olabildiği için bu bulgu saptanınca ayırıcı tanı gerekir. TB'de görülen karakteristik morfoloji, nekrotizan granülomatöz reaksiyondur. Bu nekroz, makroskopik incelemede küçük parçacıklara ayrılıp kırıntılanan özelliği nedeniyle kazeöz nekroz olarak adlandırılmıştır. Ancak nekrozun varlığı şart değildir. Mikroskopik olarak; merkezde yer alan nekrozu çevreleyen epiteloid histiositler ve Langhans tipi histiositik dev hücrelerden oluşan granülom yapılarının çevresinde lenfositik yanıt gözlenir.

KLİNİK

Semptom ve bulgular tutulan organa göre değişir. Genellikle ateş, halsizlik, kronik ağrı ve kilo kaybını içerir. Bazı hastalarda hiç semptom olmayabilir. Özellikle bağışıklığı baskılanmış ve yaşlı hastalar sıklıkla semptomsuzdur. EPT'de tanı gecikmesi sıktır ve morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Tanı için bakteriyolojik doğrulama ya da histopatolojik bulgular gerekir. EPT kesin tanısı, *M. tuberculosis*'in saptanmasını gerektirir. TB, herhangi bir organı tutabilir. Lenfatik sistem ve kemik sık tutulan bölgelerdir. Miliyer ve santral sinir sistemi TB'si daha az görülür. Ancak yüksek morbidite ve mortalite gösterir. EPT olgularında, akciğer TB birlikteliği her zaman akciğer grafisi ve balgam kültürü ile araştırılmalıdır.

TB Lenfadeniti: En yaygın görülenlerden biridir. En sık çocukları ve genç yetişkinleri etkiler. Primer forma veya reaktivasyona bağlı gelişebilir. En yaygın yerleşim yeri servikal lenfadenopatidir (%63-77). Supraklaviküler, aksiller, torasik ve abdominal bölgelerde de olabilir. Lenf bezleri başlangıçta ayrı ayrı ve serttir. Daha sonra hassas hale gelir, fluktuasyon verir, birleşmeler gösterir. Apseler ve kronik akıntılı sinüsler oluşabilir ve kronik püy akışı olabilir. Halsizlik, ateş, terleme gibi sistemik semptomlar az görülür. Tanı, iğne biyopsisi ya da cerrahi rezeksiyon ile alınan dokuların yayma, kültür ve histopatolojik tetkikler ile değerlendirilmesi sonucu konulur. İğne biyopsiye göre lenf bezi eksizyonel biyopsisi ile daha yüksek oranlarda tanı konulur. Ayırıcı tanıda, sarkoidoz, lenfoma, lösemi, tularemi ve bakteriyel enfeksiyonlar, TB dışı mikobakteri enfeksiyonları, HIV ve diğer virüs enfeksiyonları, romatolojik hastalıklar, kedi tırmığı hastalığı ve lenf bezi büyümelerine neden olan daha birçok hastalığın olduğu akıld tutulmalıdır.

Standart 6 aylık tedavi uygulanır. Tedavinin takibi için, tanıdan itibaren belirli aralıklarla ve tedavi bitiminde ultrason yapılması önerilir. Cerrahi, tanının yanı sıra, büyük lenf bezlerinin yarattığı rahatsızlığı azaltmada kullanılabilir.

Plevra TB: Genellikle ilk akciğer enfeksiyonundan birkaç ay sonra ortaya çıkar. Akciğerdeki komşu odağın plevraya açılması ile ya da lenfo-hematojen yayılım ile oluşabilir. Plevra boşluğuna giren TB basili geç tip aşırı duyarlılık bağışıklık yanıtı yaratır. Semptomları, akut ya da subaküt olabilir. Kuru öksürük, ateş, halsizlik, nefes darlığı ve sistemik TB belirtileri görülebilir. Başlangıçta göğüs ağrısı olur. Sıvı artınca bu ağrı azalabilir. Fizik muayenede matite, solunum seslerinin kaybı saptanabilir. Radyolojik olarak, akciğer filminde tipik plevra sıvı bulguları olabilir. Plevra sıvısının varlığı toraks ultrasonu ile gösterilebilir. Ultrasonda sıvı içinde fibriller de görülür. Tanıda sıvı ponksiyonla alınır. Sıvı, saman sarısı, eksuda, protein >5 g/dL, lökosit: 1,000-2,500/mm³, lenfositöz hakimdir. Sıvıda adenozin deaminaz (ADA) >45 IU/L bulunması tanısal açıdan değerlidir. Plevra sıvısında ADA değerini yükselten diğer hastalıklar; mezotelyoma, romatoid artrit, lenfoma ve ampiyemdir. Santrifüj işlemi sonrası ARB boyama tanıda yararlı olabilir. Bu hastalarda yayma pozitifliği oranı düşüktür. Plevra biyopsisinde granülom görülmesi tanıyı doğrular. Ayırıcı tanıda paraprnömonik efüzyon, pulmoner emboli, malign plevra sıvısı düşünülmelidir. Tedavide, standart TB ilaç tedavisi 6 ay süreyle verilir.

Kemik Eklem TB: En çok vertebrayı tutar ve "Pott hastalığı" olarak adlandırılır. Enfeksiyon genellikle vertebra gövdesinin anterior açısı enflamasyonu ile başlar, anterior ligaman arkasından diske ve komşu gövdeye yayılır. Komşu yumuşak dokulara yayılım ile paravertebral apseler ve vertebra gövdesi posterior tutulumu ile kompresyon gelişebilir. En yaygın semptom lokal ağrıdır. Bulgular akciğer ve vertebra grafilerinde görülebilirse de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri daha fazla bilgi verir. İnce iğne aspirasyonu ve biyopsisi ile histolojik ve mikrobiyolojik inceleme yapılır.

TB artrit genellikle tek eklemi tutar. En sık kalça ya da diz tutulur, bunu ayak bileği, dirsek, bilek, omuz izler. Klinik belirtiler arasında şişlik, ağrı ve haftalar ya da aylar içinde ilerleyen eklem fonksiyon kaybı bulunur. Geç başvurulan hastalarda lokal deformite ve hareket kısıtlılığı dahil eklem harabiyeti vardır. İlerlemiş olgularda fistül oluşumu yaygındır. Sinovya aspirasyonu ile yayma düşük pozitif olmasına rağmen kültür etkeni saptayabilir. Kültür negatif ise sinovyal biyopsi gerekebilir.

Kemik-eklem TB'sinde standart ilaç rejimi ile 9 ay tedavi önerilir. Komplikasyon varsa, vertebraların stabil duruşu bozulursa cerrahi gerekebilir.

Miliyer TB: İlerleyici ve yaygın formu tanımlar. Hematojen yayılım ile gelişir. Genellikle yeni enfeksiyon sonrası olur. En sık karaciğer, dalak, akciğerler ve lenf düğümleri tutulur. Kemik iliği, böbrekler, santral sinir sistemi, böbreküstü bezi ve periton tutulabilir. Semptomlar akut ya da kronik olabilir.

Yaşlılar, HIV ile enfekte kişiler, malnütrisyon, KBH, solid organ transplant alıcılarında ağır seyredebilir. Ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı, iştahsızlık yanında akciğer semptomları da görülebilir. Hepatosplenomegali eşlik edebilir. Akciğer filminde yaygın, eşit büyüklükte, yuvarlak interstisyel 2-3 mm çapında nodüler tutulum görülür. Pansitopeni olabilir. Genellikle alanin transaminaz, aspartat aminotransferaz 2-5 kat yüksektir. Fundoskopide koroidal tüberküller olabilir. Tanıda, balgam ya da bronkoalveoler lavaj sıvısında yayma ve kültür ile ARB saptanması önemlidir. Transbronşiyal biyopsi, tutulan organdan alınan biyopsi örneklerinde bakteriyolojik ve histopatolojik incelemeler yapılır. Tanıda tipik klinik bulgular, radyolojik bulgular ve ateş, terleme varlığında tedaviye gecikmeden başlanması önerilir. Standart 6 aylık tedavi önerilir. Çocuklar ve bağışıklığı baskılananlar (örneğin; HIV/AIDS olanlar), tedaviye yavaş yanıt verenler ve ilaca dirençli TB olanlarda tedavi süresi uzatılabilir.

TB Menenjit: Serebral tüberküloomun subaraknoid boşluğa açılması ile ya da hematojen yayılım sonucu gelişir. Kranial sinir felçleri olabilir. Tüberküloomlar ve damar tıkanmaları yerel nörolojik kayıplar ve nöbetlere yol açabilir. Hidrosefali gelişebilir. Spastik ve flask parapleji, spinal meninks tutulumu ile olabilir. Semptomları; yavaş gelişen ya da aralıklı baş ağrısı, bilinçte azalma, ateş, kusma ve mental bozukluklardır. Yerel nörolojik bulgular ve nöbetler görülebilir. Sistemik semptomlar eşlik edebilir. Fizik muayenede, lokal nörolojik kayıplar saptanabilir. Ense sertliği, Kernig bulgusu pozitifliği, Brudzinski pozitifliği, kafa içi basınç artışı ile papil ödemi olabilir. Patolojik refleksler ortaya çıkabilir. Retinada tüberküller görülebilir.

Evreleri:

1. evre (prodromal irritasyon): Non-spesifik bulgular; ateş, kişilik değişiklikleri, baş ağrısı, konuşma bozukluğu, konfüzyon, halsizlik ve iştahsızlık gözlenir.
2. evre (kafa içi basınç artışı): Kuvvetli baş ağrısı, projektıl kusma, epileptik nöbetler, Cheyne-Stokes solunumu görülür.
3. evre (terminal evre-paralizi ve koma): Rijidite, kas hipertoniisi ile opistotonus, kranial sinir felçleri görülür. Hemiparazi olabilir. Tanı için beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi yapılır. BOS berrak ya da bulanık olabilir. Lökosit: 100-500/mm³, önce PMNL, sonra lenfositler hakimdir. Protein artmıştır. Glukoz karakteristik olarak düşüktür. ARB sayısı düşüktür. Yayma pozitifliği: %5-37, kültür pozitifliği ise %40-80 oranında bulunur. BOS ADA değeri tanıya yardımcı olabilir. BOS bulgularının normal olması hastalığı dışlamaz. BT ve MRG bulguları, tanıya yardımcıdır. Kafa içinde tek ya da birden fazla tüberküloomlar olabilir.

Standart rejim ile 12 ay tedavi önerilir. Tedaviye erken başlamak önemlidir. Sistemik kortikosteroid önerilir. Hidrosefali geliştiğinde ventrikülo-peritoneal şant uygulaması gerekebilir.

Genito-üriner TB: Genellikle yaşlılarda görülür. Önce böbrek

korteksinde oluşur, böbrekten böbrek pelvisine, üretraya, mesaneye ve genital yola yayılır. Dizüri, sık idrara çıkma, kolik ağrısı olabilir. Çoğunlukla steril piyüri vardır. Hematüri olabilir. Erkeklerde ağırlı bir skrotum kitlesi, prostatit, orşit ya da epididimit olabilir. Kadında pelvik enflamatuvar hastalığı taklit eden semptomlar olabilir. Belde alt bölgede ağrı ve şişlik (soğuk apse) görülebilir. En sık görülen komplikasyonları ureter obstrüksiyonu ve hidronefrozdur. Tanıda en az 3 erken sabah idrarı kültür için gönderilir.

Genital TB'de erkeklerde en sık epididim tutulur. Kadınlarda ise fallop tüpleri, endometrium, overler ve serviks tutulabilir. Seyrek olarak vajina ve vulva tutulur. Pelvik enflamatuvar hastalık, pelvik ağrı, menstrual düzensizlikler, ağırlı menstrüasyon, vajenden akıntı görülebilir. Ektopik gebelik ve infertiliteye neden olabilir. Tanı için kitle lezyonundan biyopsi ve kültür alınır. Standart TB ilaç tedavisi 6 ay süreyle verilir

Gastrointestinal TB: Enfekte balgam ya da kontamine gıdaların yutulması, hematojen yayılım ya da komşu organlardan direkt yayılım ile oluşabilir. En sık ileo-çekal bölge tutulur. Semptom ve bulguları ağız ya da anusta iyileşmeyen ülserler, yutma güçlüğü, karın ağrısı, malabsorbsiyon, kronik diyare ya da hematokezya, subaküt obstrüksiyon, sağ iliyak bölgede kitle olabilir. Sistemik TB semptomları görülür. Tanıda baryumlu ince ve kalın barsak incelemesi, kolonoskopi, barsak mukozasının biyopsi örneklerinin histolojik ve mikrobiyolojik incelemesi önemlidir. Ayırıcı tanıda ileo-çekal Crohn hastalığı, çekum kanseri, apendiks apsisi, lenfoma, tubo-ovarian apse düşünülmelidir. Standart 6 aylık TB tedavisi kullanılır.

Periton TB: Reaktivasyon odağından hematojen ya da komşu bir odaktan yayılım ile oluşur. Siroz, DM, HIV enfeksiyonu, periton diyalizi hastalarında risk artmıştır. Hastalık haftalar ya da aylar içinde ilerler. Hastalık ilerledikçe visseral ve pariyetal peritonda tüberküller artar. Tüberküle sekonder asit gelişir. Hastaların %90'ında asit eşlik eden form görülür (yaş tip). Hastalığın fibroadeziv formu daha az görülür ve "kuru tip" olarak adlandırılır. Karın ağrısı, asit, mezenterik lenf bezlerinin yaptığı kitleler saptanabilir. Tanı için altın standart asit sıvısı ya da biyopsi materyalinde *M. tuberculosis* üremesidir. Asit sıvısında ADA değeri tanıda kullanılabilir. Laparoskopisi ya da tanıda zorlanılan olgularda laparotomi yapılabilir. Ayırıcı tanıda kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, karaciğer yetmezliği, hipoproteinemi, malignansi düşünülmelidir. Standart 6 aylık TB tedavisi kullanılır. Komplikasyon gelişmesi durumunda cerrahi yapılabilir.

Laboratuvar Tanısı

İmmünojenik yöntemler: Hücrel immün yanıtın varlığının saptanması amacı ile kullanılır.

Tüberkülin deri testi (PPD, TDT): 0,1 mL PPD hasta önkoluna intradermal enjeksiyon ile uygulandıktan 48-72 saat sonra endürasyon değerlendirilir. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ile aşılammış kişilerde >10 mm veya üstü, aşıllı kişilerde

>15 mm veya üstü endürasyon pozitif kabul edilir. TB insidansı yüksek ve BCG ile aşılammış ülkelerde tanı değeri düşmektedir.

IFN- γ 'nın salınım testleri (IGRA): Testte, *M. tuberculosis*'e özgül antijenler kullanılır. QuantiFERON-TB Gold PLUS ve T-SPOT olarak iki ticari IGRA bulunmaktadır. TBT'ye göre pahalıdır ve laboratuvar gerektirir. Ama ek avantajlara sahiptir. *M. tuberculosis* ile enfekte olan kişiler ile atipik mikobakteriler ile enfekte hastaları ayırmaya yardımcıdır. Ayrıca, BCG antijeni içermedikleri için BCG aşıllı toplumlarda faydalıdır.

Mikroskopisi: Hızlı, ucuz ve ilk başvuru yöntemidir. Ziehl-Neelsen, Kinyoun ve florokrom auramin-rodamin yaygın olarak kullanılan boyamalardır. Mikroskopik olarak basilin tespit edilebilmesi için numunede 5.000 ile 10.000 basil/mL arasında miktarlara ihtiyaç vardır. EPT'de biyopsi ile elde edilen örnekler için tanısallı duyarlılık (>%70-80), biyolojik sınırlardan (%5-20) daha yüksektir. EPT'de değişken bir yüzdenin (%30-50) yayma negatif olabileceği akılda tutulmalıdır.

Kültür: Altın standart testtir. On ile 100 bakteri/mL arasında tespiti sağlar. Mikobakterilerin türlerini belirleyebilir ve duyarlılık testleri çalışılabilir. Normal flora üyelerinin bulunduğu örneklerin dekontamine edilmesi gerekir. Mikobakteriyi üretme şansını artırmak için örnek, santrifüj ederek yoğunlaştırılır. Başlıca dezavantajı, katı kültür ortamında sonuçlanmasının 2 ila 6 hafta sürmesidir. Bu süreyi en aza indirmek için sıvı kültür ortamları geliştirilmiş ve katı ortamdan 7 ila 10 gün önce bakteri üremesinin saptanmasına olanak tanımıştır.

Moleküler metodlar: *M. tuberculosis*'e özgü genetik parçaların amplifikasyonuna dayanan moleküler yöntemler, doğrudan örnekler üzerinden hızlı bir tanıyı sağlar. Antimikrobiyal dirençten sorumlu gen mutasyonlarını tespit edebilir. Örnek türüne göre duyarlılık ve özgüllük açısından farklılıklar vardır. Bu tekniklerin duyarlılığı bakteri yüküne bağlıdır ve bu nedenle yayma pozitif örneklerde duyarlılık %90-100 iken, yayma negatif örnekler için %60-70'e düşer. Plevral, meningeal, üriner, peritoneal ve perikardiyal TB gibi hastalığın EPT formlarında, duyarlılık %50-70 arasında değişir ve yüksek özgüllük (%90-95) gösterir. Örneğin kontaminasyonu ile yalancı pozitiflik oluşabilir.

TEDAVİ VE PROGNOZ

TB tedavi edilebilir ve önlenilebilir bir hastalıktır. TB ile hastalanan çoğu insan (yaklaşık %85) 6 aylık bir ilaç rejimi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Tedavi akciğer TB'sinde olduğu gibidir. Başlangıçta standart dört ilaç kullanılmalıdır. Genellikle izoniazid (INH), rifampin (RIF), etambutol ve pirazinamid tercih edilir. İdame döneminde en az iki ilaç kullanılmalıdır (INH ve RIF). İlaçların düzenli olarak ve yeterli süre kullanılması çok büyük önem taşımaktadır. Aksi halde ilaç direnci, tedavi başarısızlığı ya da nüks ortaya çıkmaktadır.

Kısaltmalar

Tüberküloz (TB),
Ekstrapulmoner tüberküloz (EPT),
Kronik böbrek hastalığı (KBH),
Diyabetes mellitus (DM),
Asit ve alkole rezistan basil (ARB),
Adenozin deaminaz (ADA),
Manyetik rezonans görüntüleme (MR),
Bilgisayarlı tomografi (BT),
Tüberkülin deri testi (PPD, TDT),
IFN- γ salınım testleri (IGRA),
İzoniazid (INH),
Rifampin (RIF),

Etambutol (EMB),
Pirazinamid (PZA)

KAYNAKLAR

1. Erişim adresi: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336069/9789240013131-eng.pdf>
2. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/dosya/rehbeler/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf
3. Erişim adresi: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/raporlar/Tu_rkiye_de_Verem_Savas_2019_Raporu_son_1.pdf
4. Schlossberg D. Clinical Infectious Disease. Second Edition. Cambridge: Cambridge University Press, 2015;2433-2456.
5. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2017;2002-2020.



ENFEKSİYON ACİLLERİ

Doç. Dr. Sevtap Şenoğlu, Prof. Dr. Kadriye Kart Yaşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

TANIM

Enfeksiyon acilleri, tanı ve tedavide gecikme olup acil müdahale yapılmazsa, ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilecek enfeksiyon hastalıklarıdır. Hızlı tanı konması, hızlı ve etkili antimikrobik tedavi verilmesi, gereğinde cerrahi müdahale ile iyi sonuçlar alınabilir. Kuduz, tetanoz, hepatit B, HIV gibi olası enfeksiyon hastalıklarını önlemek amacıyla yapılacak profilaksi işlemleri de acil kapsamındadır. Sepsis, pürülan menenjit, herpes ensefaliti, infektif endokardit (İE), pnömoni, nekrotizan fasiit, tetanoz, sıtma, hemorajik ateşler, piyelonefrit, batın içi enfeksiyonlar, septik artrit gibi hastalıklar enfeksiyon acilleri kapsamındadır.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya Sağlık Örgütü 2019 verilerine göre küresel ölüm nedenleri içinde alt solunum yolu enfeksiyonları ve ishal dünyada en sık 10 ölüm nedeni içerisinde yer almaktadır. Düşük gelirli ülkelerdeki ilk 10 ölüm nedeninden altısı hala sıtma, tüberküloz ve HIV/AIDS dahil bulaşıcı hastalıklardır. 2019 verilerine göre Türkiye'de de alt solunum yolu enfeksiyonları en sık 10 neden içinde görülmektedir. 5 Nisan 2022 tarihi itibarıyla dünyada 489 milyon Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olgusu ve 6 milyondan fazla ölüm bildirilmiştir. Türkiye'de ise 5 Nisan 2022 itibarıyla toplam 14.929.905 olgu ve 98.275 ölüm bildirilmiştir. Küresel olarak enfeksiyon hastalıklarına bağlı ölümler önemini korumaktadır.

İLK DEĞERLENDİRME

Enfeksiyon hastalıklarının belirti ve bulguları birçok hastalıkla karışabildiği için tanısı kolay olmayabilir. Hastalardan temas, seyahat öyküsü durumlarını içeren ayrıntılı anamnez alınması, hızlı ve dikkatli muayene yapılması yaşamı tehdit edebilecek enfeksiyonları tanımlamada önemlidir. Enfeksiyonlara genellikle ateş yükselmesi eşlik eder. Lökositoz ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliği de enfeksiyon hastalıklarına en sık eşlik eden laboratuvar parametreleridir.

ATEŞLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Ateş enfeksiyon hastalıklarında en sık görülen bulgudur. Genel durumu kötü, oral alımı kötü, toksik görünümlü, ajite, şuuru bulanık, dispne, takipne, taşikardi olan hastalarda ateş acilen değerlendirilmelidir. Ense sertliği ve meninks irritasyon bulguları araştırılarak, en ciddi aciller olan merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve sepsis olup olmadığı hızlıca değerlendirilmeli ve pnömoni, pyelonefrit, endokardit, batın içi enfeksiyonlar da ayırıcı tanıda yerini almalıdır. Ayrıntılı anamnez önemlidir. Özellikle ateşli bir olguda seyahat öyküsü varlığında sıtma mutlaka irdelenmelidir. Boğaz ağrısı, öksürük, balgam, karın ağrısı, dizüri, ishal gibi yakınmalarına ense sertliği, meningeal irritasyon bulguları, üfürüm, ral, ronküs, kostovertebral açı hassasiyeti, döküntüler, lenfadenomegali, hepatosplenomegali gibi bulgular eşlik edebilir. Akciğerde infiltrasyon, ultrasonografide apse, ekokardiyografide vejetasyon ve lökositoz, sedimentasyon, CRP, prokalsitonin artışı gibi bulgular tanıda yol göstericidir. Ateş varlığında kan kültürleri başta olmak üzere diğer sistemlere yönelik kültürler mutlaka alınmalıdır. Her ateşli hastada etiolojide bir enfeksiyon hastalığı olmayabileceği gibi; yaşlı, küçük çocuklar ve bağışıklığı baskılanmış olgularda enfeksiyona rağmen ateş cevabının gelişemeyeceği unutulmamalıdır. İntrakraniyal kanama, serebrovasküler hastalık, hematolojik malignite, solid tümörler, hematoma, emboli, MI, romatolojik hastalıklar gibi durumlar enfeksiyon dışı ateşe neden olup ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

ENFEKSİYON ACİL HASTALIKLARI

I. Sepsis

Ciddi enfeksiyonda vücudun kontrolsüz yanıtı ile çoklu organ fonksiyon bozukluklarının görülebildiği, erken tanı konulup tedavi başlanmadığında mortalitesi yüksek bir sendromdur.

Solunum ve genitoüriner sistem, abdomen enfeksiyonunun en sık odağıdır. Sepsiste organ işlev bozukluğu, "Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA)" skorunda ≥ 2 puan artış olması ile belirlenir. Acil servise başvuran hastalarda hızlı-quick (q) SOFA kriterleri kullanılır: 1) Hipotansiyon ≤ 100 mmHg, 2) Glasgow-

Koma skoru ≤ 13 , 3) Takipne ≥ 22 /dk. ≥ 2 kriter varlığında sepsis olarak değerlendirilir. Sepsise Gram-pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus*, pnömokoklar, enterokoklar), Gram-negatif bakteriler (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp. *Pseudomonas* spp.), anaeroplara ve mantarlar neden olur.

Sepsiste lökositöz, lökopeni, CRP ve prokalsitonin artışı, karaciğer ve böbrek fonksiyonunda bozulma, trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşması görülebilir. Etken belirlenmesine yönelik olarak hemokültür, balgam, plevra, periton, apse, beyin omurilik sıvısı (BOS), idrar, dışkı kültürleri alınır. Odak belirlenmesi için görüntüleme yöntemleri kullanılır. Olası odağa göre bir saat içinde ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotikle tedaviye başlamak, sonra duyarlılığa göre tedaviyi düzenlemek önerilir. Kaynak belirlenemediğinde karbapenemler, sefepim, piperasilin tazobaktam+vankomisin, teikoplanin, daptomisin tedavide kullanılabilir. Acil servise başvuru sonrası ilk 3 saat içinde; serum laktat düzeyi ölçülmeli, kan kültürleri alınmalı, ilk 1 saat içinde tercihen Gram-pozitif ve Gram-negatifleri kapsayan geniş spektrumlu bir antibiyotik başlanmalıdır. Hipotansiyon varsa veya laktat >4 mmol/L (36 mg/dL) ise hemen en az 30 mL/kg olacak şekilde kristalloid tedavisi başlanmalıdır. Septik şoklu hastaların büyük çoğunluğu ilk 6 saatte 4-6 L sıvı desteğine ihtiyaç duyar. Sepsis ve septik şoklu hastalar, mümkün olan en kısa sürede hastaneye yatırılmalı ve yoğun bakım desteği alınmalıdır.

II. Akut Pürülan Menenjit

Pürülan menenjit meninkslerin (pia ve araknoid zarların) bakterilerle oluşan enflamasyonudur. En sık etkenler pnömokok, meningokok ve *Listeria monocytogenes*'tir. Ateş baş ağrısı, mental durumda değişiklik olan bir hastada merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonu düşünülüp hızlıca kraniyal sinir felçleri, meninks irritasyon bulguları değerlendirilmelidir. MSS enfeksiyonu düşünülen hastada kontrendikasyon olmadıkça bekletilmeden lomber ponksiyon yapılmalıdır. BOS, hücre sayısı, kültür ve polimeraz zincir reaksiyon (PZR) için laboratuvara gönderilmelidir. BOS'de nötrofil hakim artmış lökosit (100-10.000 hücre/mm³), protein artışı (>50 mg/dL), azalmış glikoz (eş zamanlı kan glukozunun %40'ından daha düşük) durumunda pürülan menenjit akla gelmelidir. Mümkün olan en kısa sürede, seftriakson veya sefotaksim uygulanır. Pnömokoklarda seftriaksona direnç olasılığı dikkate alınarak tedaviye vankomisin eklenebilir. Yenidoğanda, 65 yaş üstü ve immünoşüpresif hastalarda *Listeria* olasılığı için tedaviye ampisilin eklenebilir. Kafa içi basınç artışına yol açacak düzeyde beyin ödem ve hidrosefali veya kafa çifti tutulumu gibi fokal nörolojik bulgusu olan olgularda, 2-4 gün süreyle deksametazon tedavisi uygulanmalıdır.

III. Herpes Ensefaliti

Şuur bulanıklığı, ateş, baş ağrısı, kişilik değişikliği varlığı durumunda ensefalit tablosu akılda olmalıdır. Ensefalit beyin

parankiminin enflamasyonu olup bilinç değişikliği olmadan ensefalit düşünülemez. Pürülan menenjite göre daha sık nöbet ve fokal nörolojik bulgular görünür. Tanısal olarak kraniyal MR'de temporal lobda hemoraji, BOS'de lenfositik pleostioz ve normal glikoz düzeyi herpes ensefalitini düşündürür. Herpes ensefalitinin mortalitesi oldukça yüksek olup en kısa sürede intravenöz asiklovir 3x10 mg/kg başlanmalıdır.

IV. Akut Pnömoni

Toplum kökenli pnömonilerde en sık etken pnömokoklardır. *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* da yaygın atipik pnömoni etkenlerindedir. Ko-morbiditesi olanlarda *H. influenzae*, *S.aureus*, *Legionella* ve *Pseudomonas* da etken olabilir. COVID-19, influenza gibi viral etkenler de söz konusu olabilir. Ateş, öksürük, balgam, dispne ile başvuran hastada fizik muayene, infiltrasyonu göstermek için radyolojik görüntüleme, kültür ve gereğinde PZR incelemesi tanıda kullanılır. Ayaktan takip edilen hastalarda risk faktörlerine göre makrolid, florokinolon, oral betalaktam/betalaktamaz inhibitörü ile beraber makrolidler kullanılır. Hastaneye yatırılan bir hastada; seftriakson + makrolid veya beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörü + makrolid veya tek başına solunum yolu florokinolonlarından biri kullanılır. Risk faktörlerine göre *Pseudomonas* dahil Gram-negatifler ve dirençli bakterileri kapsayan tedavi düzenlenir.

V. Akut Enfektif Endokardit

Kalbin endokardiyal yüzeyinin enfeksiyonu olan İE, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Ateşli hastada sürekli bakteriyemi, yeni veya şiddeti artan üfürüm, septik emboli bulgusu, ekokardiyografide vejetasyon görülmesi gibi kriterleri içeren Duke kriterleriyle tanı konur. Etkeni saptamaya yönelik en az üç set kan kültürü alınmalıdır. Doğal kapak endokarditlerinde en sık saptanan etkenler streptokoklar ve *S. aureus*'tur. Ampirik tedavide vankomisin + seftriakson, ampisilin sulbaktam + gentamisin, vankomisin + gentamisin kombinasyonu kullanılır. Yapay kapak endokarditlerinde ampirik olarak vankomisin + gentamisin + sefepim + rifampisin önerilir. Damar içi ilaç kullanımı olan kişilerde sağ kapak endokarditi ve pulmoner emboli-apse insidansı daha sıktır.

VII. Akut Pyelonefrit

Bakteriyeminin eşlik ettiği akut pyelonefrit de enfeksiyon acillerindedir. Yüksek ateşle beraber kostovertebral açığı hassasiyeti, karın ve böğür ağrısı olan olgularda mutlaka akla gelmelidir. İdrar ve kan kültürü istenip ampirik tedavi başlanır. Üriner ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi tanıda oldukça yardımcıdır. Toplumdan gelen hastalarda 3. kuşak sefalosporinler, piperasilin tazobaktam ve florokinolonlar kullanılır. Zamanında müdahale edilmeyen pyelonefritler sonrası böbrek apsesi, ürosepsis gelişmesi muhtemeldir.

VIII. Batın İçi Enfeksiyonlar

Akut peritonit, kolesistit, kolanjit ve batın içi apseye sepsis tablosu eşlik edebilir. Batın içi tüm enfeksiyonlarda enterik bakteriler, enterokoklar, anaeroblar, *Pseudomonas spp.* ve mayalar etken olabilir. Kültürler alınıp, piperasilin-tazobaktam, karbapenem, seftriakson + metronidazol veya florokinolon ampirik olarak başlanır. Gastrointestinal sistemde rüptür varsa flukonazol de eklenebilir.

IX. Nekrotizan Fasiit, Gazlı Gangren

Gazlı gangren nekrotik dokular ve yabancı cisim içeren yaralarda gelişen, dokularda gaz oluşumu ile karakterize kritik bir tablodur. Etken *Clostridium* cinsi bakteriler yanında polimikrobiyal de olabilir. Tedavide acil cerrahi girişim ve antibiyoterapi uygulanır. Penisilin G + klindamisin, seftriakson + metronidazol veya piperasilin-tazobaktam + klindamisin veya karbapenemler kullanılır.

Nekrotizan fasiit ise, subkutan doku ve fasyanın acil gelişen ilerleyici nekrozudur. Perine, gluteal bölgede görülen formunun özel adı Fournier gangrenidir. Anaeroblar ve streptokoklar, Gram-negatif enterik çomaklar olası etkenlerdir. Acil debridmanla birlikte ampirik olarak karbapenemler/piperasilin tazobaktam + vankomisin + klindamisin kombinasyonu önerilir. Ancak yaşlı, diyabetik veya immünoşüpresif olgularda mortalitesi yüksek enfeksiyonlardır.

X. Sıtma

Falsiparum sıtması, ateş ile başvuran ve Sahra altı Afrika gibi riskli bölgelere seyahat durumunda ilk akla gelmesi gereken, mortalitesi yüksek bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalarda titremeye gelen ateş, splenomegali, anemi, trombositopeni olup bu haliyle birçok hastalıkla karışabilir ve seyahat öyküsü atlanır, tanı ve tedavi gecikirse mortalite ile sonuçlanabilir. Tedavide kinin + doksisisiklin, artesunat + doksisisiklin veya atovaquone/proguanil veya artemeter-lumefantrin kullanılır.

XI. Septik Artrit

Eklem aralığı ve sinovyal membrana bir odaktan hematogen yolla mikroorganizmaların ulaşmasıyla oluşan ağır tablodur. En sık etken *S. aureus*'tur. Hızlı direnç, kültür ve gram boyama sonrası ampirik tedavide ampisilin sulbaktam tercih edilir. Beta-laktam allerjisi varsa klindamisin, vankomisin/teikoplanin, kinolonlar verilebilir.

XII. Tetanoz

Riskli yaralanmalardan sonra, *Clostridium tetani*'nin neden olduğu, kontrol edilemeyen kas spazmlarıyla karakterize ani başlangıçlı mortalitesi yüksek bir enfeksiyon acilidir. Olgular genellikle 40 yaş üstü, tetanoz antikoru kaybolmuş kişilerdir. Toprakla kontamine olmuş açık yaralanmalar, delici kesici alet yaralanmaları yanında doku nekrozu ve yabancı cisim varlığı olan yanık, savaş yaraları, kontamine doğum, uygunsuz küretaj gibi işlemler de riskli yaralanmalar olarak değerlendirilmelidir. Tetanoz hastalığının tanısı klinik bulgularla olur. Yoğun bakım şartlarında takip edilmesi gereken tetanozlu hastaya tetanoz immunoglobulini yanında metronidazol, penisilin G tedavisi, kasılmalara yönelik semptomatik tedaviler yoğun bakım ünitesi şartlarında başlanmalı, enfekte doku varsa toksin üretiminin önlenmesi için cerrahi debridman mutlaka yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mandell G, Dolin A, Bennett J, editors. Mandell, Douglas, And Bennett's Infectious Disease Essentials. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
2. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017.
3. The Infectious Diseases Society of America (IDSA) guideline. https://www.idsociety.org/practice-guideline/practice-guidelines/#/date_na_dt/DESC/0/+/. Erişim 17.04.2021
4. World Health Organization. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>. Erişim 17.04.2021
5. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Erişim tarihi: 05.04.2022

KEMİK EKLEM ENFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Derya Öztürk Engin

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

OSTEOMİYELİT

Giriş ve Tanım: Osteomyelit (OM) kemik enfeksiyonudur. Piyojenik mikroorganizmalardan kaynaklanır, kemikte destrüksiyon ve kemik dokusunda enflamatuvar değişiklikler ortaya çıkar. Cerrahi ve medikal tedavilerin ilerlemesine rağmen OM, halen en zor tedavi edilen enfeksiyonlardan birisidir. Hematojen yolla, komşuluk yoluyla, eklem veya dokudan direkt yayılımla, travma veya cerrahi sonrası mikroorganizmanın direkt inokülasyonu ile OM gelişebilir.

Hematojen Osteomyelit: Tüm OM olgularının %20'sini oluşturmaktadır. Genellikle çocuklarda gelişmektedir. Erişkinde hematojen OM'nin en yaygın formu vertebral OM'dir. Erkeklerde ve 50 yaş üzerinde daha sık görülür. Hematojen OM için risk faktörleri endokardit, vasküler kateterler, ortopedik cihazlar, hemodiyaliz ve orak hücreli anemidir.

Komşuluk Yoluyla Gelişen Osteomyelit: Tüm OM olgularının %80'ini oluşturmaktadır. Yumuşak doku enfeksiyonu, cerrahi veya travmaya sekonder gelişmektedir. Protez veya etkilenen bölgenin vasküler yetmezliğine eşlik etmektedir.

Etiyoloji: En sık etken, *Staphylococcus aureus*'tur. (*S. aureus*). Koagülaz negatif stafilok, streptokok, enterokok, *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *E. coli*, *Serratia* spp., anaerob bakteriler ve *M. tuberculosis* diğer izole edilen etkenler arasında yer almaktadır.

Patogenez: Akut hematojen OM, çocuklarda ve adolesanlarda uzun kemiklerin metafizleri tutarken, yaşlılarda en sık vertebra korpusu tutulmaktadır. Çocuklarda kemiğin metafizine gelen mikroorganizmalar enflamasyonu başlatır. Metafiz damarları, fizis hattına yakın bölgede genişleyip venöz sinüzoidleri oluşturur. Bu bölgede akım oldukça yavaşlamış ve endotelin fagositoz yeteneği de azalmıştır. Bu nedenle bakteri proliferasyonu kolaylaşır, metafizde enfeksiyon odağı oluşur ve apseleşme süreci başlar. Enfeksiyonun ilerlemesi ile periost delinir ve sonuçta yumuşak dokuda apse gelişir. Bir süre sonra ise fistül oluşarak deriden drene olur. Periost altına ulaşan enfeksiyon periostu kaldırır ve kemiğin beslenmesi bozulur. Bu ölü kemik ve çevresindeki reaktif granülasyon dokusuna sekestrum denilmektedir. Kronik dönemde subperiostal yeni kemik oluşarak sekestrum canlı ve sklerotik kemik ile çevrelenir. Buna involukrum adı verilir. Bu kemik canlı, fakat

enfektidir, kanlanması iyi değildir. Gerekli cerrahi debritleme yapılmadığında antibiyotik tedavisine yanıt düşüktür.

Klinik

Akut Osteomyelit: Çocuklarda ateş, iritabilite, letarji gibi semptomlara lokalize ağrı, ısı artışı ve şişlik eşlik edebilir. Vertebra, kalça ve pelvik OM'de ağrı dışında bulgu olmayabilir. Akut OM çocukta metafizi erişkinde ise diafizi tutmaktadır.

Subaküt Osteomyelit: Birkaç haftadır devam eden orta dereceli kemik ağrısı vardır. Ateş ve sistemik semptomlar nadirdir.

Kronik Osteomyelit: Sinsi seyirlidir. Etkilenen kemiğin bulunduğu alanda kronik ağrı vardır. Ateş subfebril olarak seyretmektedir. Kemik defektleri, sekestrum, osteoskleroz, sinüs yolunun formasyonu kronik OM'nin özellikleridir. Sinüs yolunda obstrüksiyonu gelişirse lokalize apse veya akut yumuşak doku enfeksiyonu oluşabilir.

Radyoloji: Direkt grafi enfeksiyon başlangıcından 10-14 gün sonra bulgu vermektedir. Nükleer kemik tarama yöntemleri duyarlı, ancak pahalı ve bazı durumlarda non-spesifiktir. Kemik sintigrafisi dejeneratif kemik hastalığı, cerrahi sonrası değişiklikler ve kemik tümörlerinde yalancı pozitif sonuç verebilir. OM tanısında ¹⁸F-florodeoksi glukoz pozitron emisyon tomografisi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir, ancak çok pahalıdır. Ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) OM şüphesini değerlendirmede faydalı olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha sensitif bir yöntemdir, ancak pahalıdır. Charcot artropatisi gibi durumlarda özgüllüğü azalır. Yabancı cisim varlığı, MRG'nin kullanımını engelleyebilir.

Laboratuvar Bulguları: OM'li hastalarda sedimentasyon (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) sıklıkla yükselmiştir. Lökosit sayısı normal veya yükselmiş olabilir. Bakteriye kan kültürlerinin OM şüpheli hastalardan alınması önerilmektedir. Akıntıdan sürüntü kültürü alınması gerçek etkeni göstermemektedir. Etkilenen kemikten en az iki örnek alınmalıdır. Örneklerden birinden Gram boyama ve kültür, diğerinden de histopatolojik inceleme yapılmalıdır. Brusellozun endemik olduğu bölgelerde, subaküt vertebra OM'de bruselloz için serolojik testler yapılmalı ve kan kültürleri alınmalıdır.

Ayırıcı Tanı: Yumuşak doku enfeksiyonu, Charcot artropatisi, osteonekroz, gut, bursit, kırık, kemik tümörü, SAPHO sendromu ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Tedavi ve Prognoz: Akut OM'de bakteremiye sınırlandırmak, kemik nekrozu ve kemik yıkımını azaltmak için uygun antimikrobiyal ajanlar ile tedaviye derhal başlanmalıdır. Akut OM olgularında nekroz veya apse varsa cerrahi tedavi düşünülmelidir. Kronik OM tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Kemik yapıların stabilizasyonu, nekrotik dokuların debrütmanı, ölü boşluğun giderilmesi ve yumuşak dokunun yeniden yapılandırılması amacıyla cerrahi müdahale yapılmaktadır.

OM hastalarında kan, apse ve kemik doku kültürleri alındıktan sonra tedavi başlanmalıdır. Ampirik başlanan tedavi, Gram boyama, kültür antibiyogram sonuçları ve antibiyotiklerin kemik dokusuna penetrasyonuna göre yeniden düzenlenmelidir (Tablo 1).

Antimikrobiyal tedavi süresi son debrütmandan sonra 4-6 haftadır. Ancak, hastanın durumu ve OM'nin evresine göre tedavinin bireyselleştirilmesi gerekir. Kronik veya refrakter OM'de ek tedavi olarak hiperbarik oksijen tedavisi kullanılmakla birlikte, bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır.

SEPTİK ARTRİT

Giriş ve Tanım: Septik artrit, eklem aralığına mikroorganizmaların invazyonu ile oluşan enflamatuvar hastalıktır. Genellikle hematogen yayılımla ortaya çıkmaktadır. Ancak daha az sıklıkla direkt inokülasyonla veya eklemeye yakın bölgede oluşan kemik enfeksiyonu sonrasında da gelişebilir.

İleri yaş, daha önce eklem hastalığının olması, intraartiküler enjeksiyon, geçirilmiş eklem cerrahisi, deri-yumuşak doku enfeksiyonu, intravenöz ilaç kullanımı, immüno-supresyon, endokardit, HIV enfeksiyonu, kronik sistemik hastalıklar septik artrit için predizpozan faktörlerdir.

Epidemioloji: Avrupa ve Amerika'da septik artrit insidansı, yılda her 100.000 olguda 2-12 arasında değişmektedir. Romatoid artritli ve yaşlı hastalarda bu oran yükselmekte, yılda her 100.000 olguda 28-70 arasında değişmektedir.

Etiyoloji ve Patogenez: Erişkinde en sık septik artrit yapan etken *S. aureus*'tur. Koagulaz negatif stafilokoklar, streptokoklar, *E. coli*,

H. influenzae, *N. gonorrhoeae*, *P. aeruginosa*, *Salmonella* spp. septik artrit yapan diğer etkenlerdir.

Bakteriler eklem sinovyal membrandan geçerek, akut enflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. Bakteriyel invazyon konakta enflamasyon ve dokuda iskemiye neden olarak eklemde hasar oluşturur. Enflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve proteaz benzeri enzimler, hem kırıkta dejenerasyona neden olur, hem de kırıkta yapımını bozar. Sinovyal sıvıda fazla miktarda pürülan sıvı birikimi olduğunda eklem basıncı artar, basınç nekrozu ve anoksi nedeniyle kırıkta ve kemik kaybı gelişir.

Klinik: Eklemde ağrı, şişlik, kızarıklık ve hareket kısıtlılığı en sık yakınmalardır. Bakteriyel septik artrit ateş yüksekliği olabilir. Eğer hasta immüno-supresif ise klinik bulgular maskelenebilir. Septik artritlerin çoğu monartrikülerdir, %10-20 poliartriküler olabilir. Diz, en sık etkilenen eklemidir.

Radyoloji: Direkt grafiler erken dönemde genellikle normaldir. Ancak sinovyal sıvının artmasına bağlı yumuşak doku değişiklikleri görülebilir. Ancak 10-14. günlerde çekilen geç grafilerde bulgu verebilir. Sintigrafi, BT, ve MRG yüksek duyarlılığa sahiptir. Ayrıca iğne aspirasyonu ile sinovyal sıvı alınamayan olgularda USG veya BT eşliğinde ponksiyon yapılabilir.

Laboratuvar Bulguları: Lökositoz, sedimentasyon ve CRP yüksekliği sıklıkla saptanmaktadır. Prokalsitonin, CRP ve ESR'den daha duyarlı ve özgüdür. Kan kültürü olguların %50'sinde pozitifdir. Antibiyotik kullanmayan olgularda sinovyal sıvıda, %80-90 üreme olmaktadır.

Ayırıcı Tanı: Gut, pseudogut, reaktif artrit, romatoid artrit, viral artritler ve Lyme hastalığı septik artrit sıklıkla karışmaktadır.

Tedavi ve Prognoz: Septik artrit şüphelenilen olgularda uygun örnekler alındıktan sonra antibiyotik tedavisine başlanmalı, enfekte eklem sıvısı drene edilmelidir. Eğer gerekli görülürse cerrahi debrütman da yapılmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisi klinik bulgular, sinovyal sıvı incelemesi ve Gram boyama ve kültür sonucuna göre düzenlenmelidir.

Sinovyal sıvının Gram boyamasında bakteri görülmezse ilk tercih üçüncü kuşak sefalosporin ile birlikte vankomisindir. Gram-pozitif kok saptandığında hastanın yakın zamanda hastanede

Tablo 1. Etkenlere göre kronik osteomyelit tedavisi

Mikroorganizma adı	İlk tercih edilen tedavi	Alternatif tedavi
Oksasilin duyarlı	Nafsilin, oksasilin, sefazolin	Ampisilin-sulbaktam, seftriakson, klindamisin, vankomisin
Oksasilin dirençli (MRSA)*	Vankomisin, daptomisin, teikoplanin	Linezolid, daptomisin, klindamisin, rifamisin + kinolon veya rifampisin + TMP-SMX**
Penisilin duyarlı streptokok	Kristalize penisilin G, seftriakson, sefazolin	Vankomisin
Enterokok veya dirençli streptokok	Kristalize penisilin G veya ampisilin +/- gentamisin	Vankomisin +/- gentamisin
<i>Enterobacterales</i>	Seftriakson, ertapenem, ESBL*** (+ ise)	Siprofloksasin, levofloksasin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sefepim, meropenem, imipenem	Siprofloksasin, seftazidim

*MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, **TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol, *** ESBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz

yatma öyküsü, diyabet veya hemodiyaliz öyküsü varsa tedavide metisilin dirençli *S. aureus* kapsanmalıdır. Başlangıç antibiyotik tedavisi kültür sonucuna göre yeniden düzenlenir. İntrartiküler antibiyotik uygulaması önerilmemektedir. Antibiyotik tedavi süresi üç-dört haftadır. Oral tedaviye geçilebiliyorsa, iki hafta parenteral tedavi sonrasında oral tedavi ile devam edebilir. *S. aureus* artritinde de 4 haftalık tedavi önerilmektedir (Tablo 2).

Daha önce eklemde hasar olması, enfekte eden mikroorganizmanın virülansı, etkili antibiyotik tedavinin başlanma hızı prognozu etkilemektedir. İleri yaş, var olan başka eklem hastalığı ve enfekte eklemde yabancı cisim varlığı septik artrit için kötü prognostik faktörler olarak değerlendirilmektedir. Mortalite oranı yaklaşık %10-15'tir. Ancak hastada eşlik eden romatoid artrit olması, çoklu eklem tutulumu, etkenin *S. aureus* olması durumunda mortalite oranı %50'lere ulaşmaktadır.

PROTEZ ENFEKSİYONLARI

Giriş ve Tanım: Protez enfeksiyonu, protez implantasyonunun ciddi bir komplikasyonudur. Protez takılan eklem ile bağlantılı sinüs yolunun varlığı, protezin çevresinde başka nedenler ile izah edilemeyen pürülan akıntının olması, prerioprotetik dokunun histolojik incelemesinde >5 lökosit olması, sinoviyal sıvıda lökosit artışı ve/veya nötrofilde artış, sinovyal kültürde üreme olması durumunda protez eklem enfeksiyonu düşünülmelidir.

Epidemiyoloji: Diz protezi sonrasında enfeksiyon riski %0,2-2 iken kalça protezi sonrasında %0,5-1 ve omuz protezi sonrasında <%1 olarak bildirilmektedir. Protez enfeksiyonu, cerrahi sonrası ilk iki yılda en yüksek düzeyde belirlenmektedir.

Romatoid artrit, immünosupresyon, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, obezite, lenf ödem, TNF-alfa inhibitörleri, biyolojik ajanlar, prednizon kullanımı, protez bölgesinde önceden operasyon yapılmış olması, preoperatif anemi, uzun süren operasyon, post-operatif hematoma gelişimi gibi komplikasyonlar, *S. aureus* bakteriyemisi protez enfeksiyonu gelişimi için risk faktörleridir.

Etiyoloji ve Patogenez: Protez enfeksiyonlarında en sık izole edilen etkenler *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokok, streptokok, Gram-negatif aerobik basiller, enterokok ve anaerob bakterilerdir. Ancak mikobakteriler dahil tüm mikroorganizmaların etken olabileceği bildirilmektedir. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) omuzdaki protez enfeksiyonlarında en sık etkindir.

Protez vücuda takıldığında konağa ait savunma mekanizması devreye girmektedir. Yabancı cismin etrafı glikoprotein ile kaplanmaktadır. Glikoprotein yapı, bakterilerin protez yüzeyine yapışmasını sağlar. Bakteri protez yüzeyine tutunduğunda çevresinde koruyucu glikokaliks ile çevrelenmiş kompleks biyofilm oluşur. Biyofilm oluşumu lokal immün fonksiyonları bozar, mikroorganizmaların tutunmasını kolaylaştırır, antibiyotiklerin yeterli düzeye ulaşmasını engeller. Biyofilm içerisindeki mikroorganizmalar yavaş büyüme fazında oldukları için de antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gösterirler.

Klinik: Protez enfeksiyonlarının sınıflandırması tartışmalı olmakla birlikte, başlangıç zamanına göre; erken başlangıçlı (implantasyondan sonraki ilk 3 ay içerisinde), gecikmiş başlangıçlı (3-24 ay) ve geç başlangıçlı enfeksiyonlar (>24 ay) olarak üçe ayrılmaktadır. Erken ve gecikmiş başlangıçlı enfeksiyonda etken sıklıkla operasyon sırasında bulaşırken, geç başlangıçlı enfeksiyonda etken vücudun başka bir bölgesinden hematogen yayılım sonucu protez bölgesine ulaşır.

Erken başlangıçlı enfeksiyon implant yerleştirilirken kazanılmaktadır. Eklemde ağrı, ısı artışı, insizyon alanında ödem ve endurasyon, yara yerinde akıntı, ayrılma, efüzyon ve ateş yüksekliği oluşmaktadır.

Radyoloji: Direkt grafinin tanı koydurucu değeri düşüktür. USG, eklem sıvısını belirleyebilmekte, eklem aspirasyonu sırasında kullanılabilir. BT yumuşak doku enfeksiyonunu, prostetik gevşemeyi ve kemik erozyonunu tespit edebilir. MR'deki ilerlemeler protez çevresindeki dokunun daha iyi görüntülenmesini sağlamaktadır. Sintigrafi ile kemik taraması, normal olduğunda enfeksiyon ve gevşemeyi ekarte ettirmekle

Tablo 2. Etkenlere göre septik artrit tedavisi

Mikroorganizma adı	İlk tercih edilen tedavi	Alternatif tedavi
Oksasilin duyarlı	Nafsili, sefazolin	Ampisilin-sulbaktam +/-gentamisin, Vankomisin, teikoplanin
Oksasilin dirençli (MRSA*)	Vankomisin, teikoplanin	Linezolid
Streptococcus spp.	Kristalize penislin G, sefazolin	Seftriakson, levofloksasin
Enterobacterales spp.	Siprofloksasin, levofloksasin	Seftriakson
Enterobacterales spp. ESBL** (+)	Ertapenem, imipenem, meropenem	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Seftazidim	Sefepim, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Seftriakson	Sefotaksim
<i>Miks anaerob</i>	Ampisilin-sulbaktam	Metronidazol, klindamisin

*MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, **ESBL: Genişlemiş spektrumlu beta- laktamaz

birlikte, anormal bulgular olduğunda, enfeksiyon veya gevşeme ayrımı yapılamamaktadır.

Laboratuvar Bulguları: Lökosit sayısındaki yükselmenin duyarlılığı düşüktür. CRP ve sedimentasyon duyarlılıkları yüksek, ancak özgüllükleri düşüktür. Protez enfeksiyonunun tanısı için sinoyal sıvı kültürünün duyarlılık ve özgüllüğü yüksektir.

Tedavi ve Prognoz: Başarılı tedavi erken tanıya bağlıdır. Herhangi bir cerrahi girişim olmaksızın antibiyotik tedavisi küratif olmayıp, süpresif özelliğindedir. İmplant retansiyonu ve debridman, tek aşamalı veya iki aşamalı protez değişimleri, uzun süreli süpresif tedavi, yenisini koymaksızın protezin çıkartılması yöntemleri, etkene ve konağa bağlı olarak tedavide kullanılabilir (Tablo 3).

Tablo 3. Etkenlere göre implant enfeksiyonları için önerilen antibiyotikler

Mikroorganizma adı	İlk tercih edilen tedavi
<i>Staphylococcus</i> spp. (Oksasilin duyarlı)	Rifampisin + nafsilin /oksasilin
<i>Staphylococcus</i> spp. (Oksasilin dirençli)	Rifampisin+ vankomisin/ daptomisin
<i>Staphylococcus</i> spp.	Rifampisin+ levofloksasin/ siprofloksasin/ teikoplanin/ fusidik asid/ TMP-SMX*, linezolid/ klindamisin
<i>Streptococcus</i> spp.	Penisilin G, seftriakson (devamında amoksisilin, klindamisin)
Enterokok (ampisilin duyarlı) Enterokok (ampisilin dirençli)	Ampisilin, amoksisilin Vankomisin, daptomisin, linezolid
<i>Enterobacter</i> spp.	Sefepim, seftazidim, ertapenem, meropenem (2-4 hafta sonrasında siprofloksasin)
<i>Pseudomonas</i> spp.	Sefepim, seftazidim, meropenem (2-4 hafta sonrasında siprofloksasin)
<i>Cutibacterium</i> spp.	Kristalize penislin G , klindamisin (2-4 hafta sonrasında amoksisilin, klindamisin)

*TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol

KAYNAKLAR

1. Tande AJ, Steckelberg JM, Osman DR, Berbari EF. Osteomyelitis: principles and practice of infectious diseases, 9th ed. Elsevier Churchill Livingstone: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. (ed.); 2015:1418-1429.
2. Committee of the Korean Society for Chemotherapy for Clinical Guidelines of Bone and Joint Infection Clinical Guidelines for the Antimicrobial Treatment of Bone and Joint Infections in Korea. Infect Chemother. 2014;46:125-138.
3. Lalani T, Schmitt S. Nonvertebral osteomyelitis in adults: clinical manifestations and diagnosis. <https://www.uptodate.com/contents/nonvertebral-osteomyelitis-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis> Erişim tarihi: 12.04.2021.
4. Kandemir Ö. Osteomyelit. Kurt H, Gündeş S, Geyik MF. Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2013:389-392.
5. Ohl CA. Infectious arthritis of native joints. Principles and practice of infectious diseases, 9th ed. Elsevier Churchill Livingstone: Bennett J. E., Dolin R, Blaser MJ. (ed.); 2015:1400-1417.
6. Goldenberg DL, Sexton DJ. Septic arthritis in adults. <https://www.uptodate.com/contents/septic-arthritis-in-adults> Erişim tarihi: 12.04.2021.
7. Öztoprak N. Septik artrit. Kurt H, Gündeş S, Geyik MF. Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2013:385-388.
8. Zimmerli W, Sendi P. Orthopedic implant-associated infections. Principles and practice of infectious diseases, 9th ed. Elsevier Churchill Livingstone: Bennett J. E., Dolin R, Blaser MJ. (ed.); 2015:1430-1442.
9. Berbari EB, Baddour LM, Chen AF. Prosthetic joint infection: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis/ Treatment. <https://www.uptodate.com/contents/prosthetic-joint-infection-epidemiology-microbiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Erişim tarihi 15.04.2021. <https://www.uptodate.com/contents/prosthetic-joint-infection-treatment> Erişim tarihi: 15.04.2021.
10. Kayabaş Ü. Protez enfeksiyonları. Kurt H, Gündeş S, Geyik MF. Enfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri. 2013:393-397.

TİFO/SALMONELLOZ

Prof. Dr. Salih Cesur

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

SALMONELLA ENFEKSİYONLARI

Salmonella enfeksiyonları su, gıda ve altyapı kaynaklı patojenler arasında önemini koruyan zoonotik enfeksiyonlardandır. Birinci basamak hasta muayenelerinde üst solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları gibi sık raslanan hastalıklardan olmasa da dünya genelinde yılda 93 milyon olgu 155,000 ölüme yol açar. *Salmonella* enfeksiyonlarının Avrupa Birliği'ne yıllık maliyeti 3 milyar Euro olarak bildirilmiştir. Bugüne kadar bildirilen 2,600'den fazla salmonella serotipi vardır. *Enterobacteriaceae* ailesindeki *Salmonella* cinsindeki bakteriler gastroenterit, lokal apseler ve enfeksiyonlar, septisemi, paratifo, tifo gibi geniş bir enfeksiyon spektrumu oluştururlar. Sistemik enfeksiyonun en iyi tanımlanmış şekli olan tifo son yıllarda yaygın antibiyotik kullanımı ile daha az görülmekle beraber altyapı düzelmesi ile birlikte gastroenterit formu da salgınlar halini almaktadır. *Salmonella* enfeksiyonları kabaca üç gruba ayrılabilir:

- Gastroenterit-enterokolit
- Lokal organ tutulumu-bakteremi
- Tifo-paratifo.

TARİHÇE

Tifo eski Yunancada duman, sis anlamına gelmektedir. Şuur bulanıklığı ve ateşle seyreden hastalıklara tifo ya da tifüs denmiştir. Benzer hastalık oluşturan farklı etkenler aynı sınıfta tanımlanmaktaydı. Bretonneau ve Chomel 1829'da ağır enterik enfeksiyon olarak; 1873 Budd bulaşmada su ve gıdaların sorumlu olduğunu tanımladılar. Gaffkey 1884 yılında bir hastanın dalağında etkeni izole etti. İki yıl ardından Widal aglütinasyon testini buldu, hasta serumlarının ısıtılması ile *Salmonellaların* inaktif hale getirilmesi ile aşı geliştirilmiş oldu. *Salmonella'nın* günümüzde hala kullanılan serotiplendirme ve sınıflaması ise 1920-1950 yılları Kaufman ve White'in yaptıkları çalışmaların ürünüdür.

EPİDEMİYOLOJİ

Salmonella bakterilerinin doğal yerleşim alanları gastrointestinal kanal olduğu halde çevrede cansız ortamlarda uzun süre canlı kalabilirler. Hasta bireyler, taşıyıcı bireyler idrar ve dışkıları ile

bol miktarda bakteri atarlar. Hastalık belirtileri geçmiş bireyler 5 hafta süreyle daha salgılarında *Salmonella* bakterisi çıkarmaya devam ederler. Toprakta ve suda yıllarca canlı kalabilirler, bunlarla temas etmiş meyve ve sebzelerin de olduğu birçok gıdadan izole edilebilirler. Altyapının yeterli ve sağlıklı olmadığı yerlerde salgınlar yaparlar. Endemik bölgelerde yaz ve sonbahar aylarında sık görülmektedir. Cinsiyet ayrımı gözetmez. Çocuklar ve genç erişkinler daha fazla görüldüğü yaş grubudur. Aile içi bulaş görülebilir. Gezinler, toplu yaşam alanlarında (askeri kışla, yurt, çadır kamp, afet bölgeleri, lokanta) ve hastanelerde salgınlar yaparlar. Kronik hastalığı olanlar bağışıklığı baskılanmış bireyler, AIDS hastaları *Salmonella* enfeksiyonlarına daha duyarlı haldedir.

FİZYOLOGİ

Salmonellalar ağız yoluyla kontamine su ve yiyeceklerle alınarak mideye gelirler. *Salmonellalar* mide asidine duyarlıdır bu yüzden gıdalarla alınması, mide asidinin azalması veya bakteri sayısının çokluğu ($>10^5-10^8$) bu bariyeri aşması için önemlidir. Mideyi geçerek ince bağırsak pasajına katılan *Salmonellalar* serotipe, ilgili suşun virülansına ve konağın savunmasına göre kolonizasyondan ağır hastalığa kadar değişen spektrumda etkileşime girerler. İleumda epitel hücrelerine tutunan *Salmonellalar* penetrasyona, lokal lökosit infiltrasyonuna, konjesyon ve ödemle giden enflamasyona yol açarlar. Burada peyer plaklarında makrofajlar tarafından pinosite edilir ve hücre içinde çoğalmaya devam ederler. Lenf trasesini izleyerek mezenterik lenf nodları, duktus torasikus yoluyla kan dolaşımına karışarak ilk bakteremilerini yaparlar. Buraya kadar olan aşamada mukozada çoğalan bakteriler invazyon ve enflamasyon sonucu kanlı mukuslu ishale yol açarlar. Bakteremi yapmış olanlar ise karaciğer, dalak ve kemik iliği makrofajlarınca tutulurlar ve hücre içi çoğalmaya devam ederler; ardından ikinci bakteremi yaparak kana karışırlar. Bu döngüde mukus bariyeri geçmede hareketlilik; Mukozaya invazyonda bakterinin yüzey molekülleri (somatik antijeni, Vi antijeni), endotoksin, sitotoksin ve demir taşıma sistemleri; makrofajlar içinde yaşayabilmede gecikmiş lizozomal füzyon, attenüe fagozom asidifikasyonu etkilidir. Peyer plaklarında doku makrofajlarının birikmesi sonucu tifo nodülleri oluşur. Bunlar nekroza giderek kanamaya veya tam kat tutulumla perforasyona yol açabilirler.

KLİNİK BELİRTİLER

Klinik seyir enfekte olunan serotipe ve konağın immün sistemine göre farklı tutulum, klinik seyir gösterebilir. Enterik ateş olarak tanımlanan grupta etken *S. typhi* ise kliniği tifoid ateş, *S. paratyphi* ise paratifoid ateş adını alır. Lokal organ tutulumu (apse, septik artrit, osteomyelit, kolesistit, perikardit) ve ağır fulminan seyirli bakteremi yapabilir. Bu derste bütün klinik formları ile karşımıza çıkabilen olgu sayısı yıllar içinde azalsa da önemini koruyan tifo kliniği üzerinden anlatacağız. İnkübasyon süresi ortalama 10-14 gün olan tifoda alınan bakteri miktarının çokluğu bu süreyi kısaltabilir. Hastalık 1-2 gün süren iştahsızlık, halsizlik, baş ağrısı ve kırıklık ile başlar. Böyle bir başlangıcın olmasında genel olarak sistemik enfeksiyonların adrenal korteksi tutarak endokrin regülasyonu bozmasının etkisi vardır. Klinik belirtilerin ilk haftasında ateş yükselerek 39 °C ulaşır, iştahsızlık, yorgunluk, baş ağrısı, kuru öksürük, burun kanaması, karın ağrısı şikayetleri oluşur. Ateş ile beraber deri kurudur çoğu zaman terleme olmaz. Olguların bazılarında ishal bazılarında kabızlık görülür. Hastaların üçte ikisinde görülen non-prodükatif öksürük yanıtıcı olabilir. İkinci hafta baktereminin artması nedeniyle tüm belirtiler şiddetlenir. Ülkemizde ateşi olan hastalarda antibiyotiklerin akılcı kullanımına uyulmaması sonucu tifonun ikinci dönemine rastlanma giderek azalmaktadır. İkinci haftada ateş 40 °C ve üzerine çıkarken karın üst kısmında ve göğüste roseol ya da tache rose denen döküntüler ortaya çıkar. Yüksek ateş vücut metabolizmasını hızlandırarak her bir santigrat derecede vücudun oksijen tüketimini %16-17 artırır. Rölatif olarak oluşan hipoksiye bağlı olarak bilinçte küntleşme, şuur bulanıklığı, konfüzyon bazı hastalarda deliryum görülebilir. Hastalığın adını aldığı sis-bulanıklık bu dönemi işaret eder. İkinci ve üçüncü haftada rölatif bradikardi ve dikrot nabız görülür. Eğer komplikasyon gelişmezse üçüncü haftadan sonra ateş düşmeye başlar. Ateşin yavaş yavaş düşerek normale dönmesi dördüncü hafta sonunu bulur. Beşinci hafta nekahat dönemidir. Hastalığın komplikasyonları bağırsak kanaması ve/veya perforasyonu; toksik ensefalopati, endotoksemik şok, toksik miyokardit; akut kolesistit-piyelonefrit, tromboflebit, serebral tromboz görülebilir. Gebeliğin ilk trimesterinde enfeksiyonun gerçekleşmesi halinde abortus gerçekleşebilir. Bakteremi esnasında herhangi bir organ yerleşimi halinde apseleşebilir.

TANI

Ateş, karın ağrısı, baş ağrısı, ishal ve kabızlık gibi şikayetlerle uyumlu epidemiyolojik öyküde akla *Salmonella* enfeksiyonları getirilmelidir. Kan sayımı, kan biyokimya testleri, tam idrar testi, gaita mikroskopisi, sedimentasyon hızı, serolojik testler ve kültür çalışmaları hastalığın tanısında yol göstericidir. Kan sayımında Lökopeni, rölatif lenfomonositoz, anemi ve trombositopeni

görülebilir. Jeneralize makropinositoz anemi ve pansitopeniyi açıklayabilir. Kuppfer hücrelerindeki hiperplazi ve eritrofagositoz da kan sayım bozuklarındaki açıklayacak bir başka yolaktır. Enflamatuvar belirteçlerden artmış C-reaktif protein değerleri ve sedimentasyon değerleri görülebilir. Karaciğer fonksiyon testi olarak bilinen ALT,AST,ALP ölçümleri 4 kattan fazla artmış şekilde saptanabilir. Bilirubin değerlerinde artış görülebilir. Hastaların tam idrar tahlillerinde febril proteinüri görülür.

Laboratuvar değerleri yol gösterici olsa da kesin tanı kan, kemik iliği, BOS, plevra, eklem sıvısı, dışkı veya idrardan etkenin izole edilmesiyle konur. Antibiyotik kullanımından önce alınan kültürlerde %73-97 oranında etkenin izole edildiği bildirilmiştir. Tifoda özellikle ikinci hafta ve sonrası dışkı ve idrarda yoğun bakteri çıkışı dolayısı ile kültürde izolasyon ihtimali yüksektir. Açıklanamayan klinik durumlarda alınan kemik iliği kültürü ve mikroskopisi çok değerlidir. Alınan kültürlerin negatif kaldığı *Salmonella* olgularında klinik + seroloji değerlendirmesi tanıya yardımcıdır ancak negatif bulunması tanıdan uzaklaştırmaz. Gruber-Widal testi O ve H antikorlarını gösteren aglütinasyon testidir. Yüzyılı geçkin süredir kullanılan Gruber-Widal testinin yalancı yüksek pozitiflikleri ve yalancı negatifliklerinin olması nedeniyle kullanımdan kaldıran laboratuvarlar vardır.

AYIRICI TANI

Baş ağrısı ateş gibi şikayetlerle başvuru sırasında menenjit; mevsimsel epidemiyoloji, ateş, halsizlik gibi benzer tablo ile prezente olan bir diğer zoonotik enfeksiyon olan bruselloz; epidemiyolojik yaş kuşağı, laboratuvar benzerlikler, ateş, döküntü hepatosplenomegali sebebi ile enfeksiyöz mononükleoz; ateş, eklem ağrısı, kas ağrısı, tifoda görülen kuru öksürük gibi şikayetler, benzer laboratuvar özellikler sebebi ile influenza ve viral pnömoniler; ateş, halsizlik, sarılık, hepatomegali, artmış karaciğer enzim değerleri sebebi ile viral hepatitler ve karaciğer amip apsisi; hemopoetik ve lenforetiküler sistemi tutan miliyer Tbc, sıtma, endokardit ve leptospiroz ile ayırıcı tanıya muhakkak gidilmelidir.

TEDAVİ

Salmonellalar kinolonlara duyarlılığı, oral biyoyararlanımı sebebi ile kinolonlar (ofloksasin 2x200 mg/gün 10 gün siprofloksasin 2x500 mg/gün 10 gün) tercih edilebilir. Güçlü bir seçenek olarak üçüncü kuşak sefalosporinler, (seftriakson 1x2 gr/gün 7-10 gün) sentetik penisilinlerden ampisilin 4x1-2 gr/gün 14 gün tercih edilebilir. Alternatif olarak (direnç, yan etki sorunları) trimetoprim sülfamateksazol 2x1 gr/gün 14 gün ya da kloramfenikol veya tiamfenikol 4x750 mg/gün †14 gün tercih edilebilir.

KORUNMA KONTROL

Tifodan korunmada en etkili yöntem temiz su ve sağlıklı altyapı teminidir. Bulaştırmada ciddi sorun olarak görülen asemptomatik taşıyıcıların tespiti, tedavisi ve gıda işlerinde çalıştırılmaması (çalışmak zorunda ise ciddi hijyen eğitimleri ardından çalışmasının temini) gereklidir. Toplumda yapılacak eğitimlerle el temizliği ve kişisel hijyen kurallarına uyma anlatılmalıdır. Tifodan korunma yöntemlerinden bir diğeri de aşı uygulamasıdır. İnaktif aşular ile gerçekleşen bağışıklamada bir ay ara ile iki kez uygulandıktan sonra üç yılda bir rapeli yapılmalıdır. Canlı attenüe aşı olan Ty21a oral olarak gün aşırı tek doz yemeklerden önce dört defa olacak şekilde uygulanmaktadır. Canlı attenüe aşı olan Ty21a ile koruyuculuk %43-96 arasında 5 yılda bir tekrarı önerilir. Yeni aşı Vi kapsül polisakkarit aşısı (ViCPS) Typhim Vi Pasteur-Merieux I.M. Tek doz olarak uygulanır.

KAYNAKLAR

1. Tzani Myrsini, et al. "Impact of Salmonella Control Programmes in Poultry on Human Salmonellosis Burden in Greece." *Antibiotics* 10.2 2021:121.
2. Ferrari Rafaela G, et al. "Worldwide epidemiology of Salmonella serovars in animal-based foods: a meta-analysis." *Applied and environmental microbiology* 85.14 2019:e00591-19.
3. Rivera D, Toledo V, et al. "Backyard Farms Represent a Source of Wide Host Range Salmonella Phages That Lysed the Most Common Salmonella Seralarsa". *J Food Prot.* 2018;23:272-278.
4. Erdem B. Salmonella Türleri. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji, Etkenlere göre infeksiyonlar, 3. Basım: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. Nobel Tıp Kitap Evleri, İstanbul, 2008;2152-2164.
5. Chatham-Stephens, Kevin, et al. "Emergence of extensively drug-resistant Salmonella Typhi infections among travelers to or from Pakistan—United States, 2016-2018." *Morbidity and Mortality Weekly Report* 68.1 2019:11.
6. Nadia S, Usman M, Khan EA. "An overview of extensively drug-resistant Salmonella Typhi from a tertiary care hospital in Pakistan." *Cureus* 11.9 2019.
7. Marchello, Christian S., Samuel D. Carr, and John A. Crump. "A systematic review on antimicrobial resistance among Salmonella Typhi worldwide." *The American journal of tropical medicine and hygiene* 103.6 2020:2518.
8. Erdem B. Enterobacteriaceae. Ustaçelebi Ş (Editör). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999:471-516.

ENDOKARDİTLER

Doç. Dr. Şafak Kaya

Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Diyarbakır, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

İnfektif endokardit (İE), kalbin endokardiyal kısmının enfeksiyonudur. Genellikle kalp kapakçık veya kapakçıklarının ve/veya intrakardiyak aletlerin enfeksiyonundan köken alır.

EPİDEMİYOLOJİ

İnsidans yaklaşık %5/100.000 kişi-yıldır. Enfeksiyonlardan kaynaklı mortalitede 4. sırada yer almaktadır. Günümüzde invaziv işlemlerin artmasından dolayı gelişmiş ülkelerde en sık etken *S. aureus*'tur. Bunun nedenleri şunlardır:

1. Kardiyak yapay cisimlerin artması,
2. Romatizmal kalp hastalığının azalması,
3. İntravenöz (IV) kateter kullanımının artması,
4. Cerrahi yaraların artması,
5. Hemodiyaliz artması.

Sınıflama

Klinik sınıflama

Akut İE,
Subaküt İE.

Epidemiyolojik sınıflama

Doğal kapak endokarditi,
Yapay kapak endokarditi (tüm İE'nin ~%10),
Erken yapay kapak endokarditi (<12 ay)→ Hastane kökenli İE,
Geç yapay kapak endokarditi (≥12 ay)→ Toplum kökenli İE,
IV ilaç bağımlılarının endokarditi,
Nozokomiyal endokardit,
Tüm İE'lerin ~%10'u (%7-29). İlk yıl İE risk: ~%1/sonraki 5 yılda: ~%2.

Kaynaklar

1. ~%50'sinden enfekte kateterler sorumlu,
2. Cerrahi alan enfeksiyonları.

Yerleştiği yere göre

Sol kapak İE,
Sağ kapak İE,

Tüm İE'lerin ≤%10'u.

Kaynaklar

1. En sık IV ilaç alışkanlığı olanlar: En sık etken *S. aureus* (%90),
2. İntrakardiyak yapay cisimler: Pacemaker,
3. SVK.

ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

İE'nin dünya çapında en yaygın üç nedeni stafilokok, streptokok ve enterokoktur. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve gelişmiş ülkelerde, *Staphylococcus aureus* İE'nin en yaygın nedenidir. Stafilokoklar nozokomiyal İE'nin en sık, streptokoklar ise toplum kökenli İE'nin yaygın nedenidir.

S. aureus (%31),

Viridans grubu streptokoklar (%17),

Enterokok (%11),

Koagülaz negatif stafilokok (%11),

Streptococcus bovis (%7),

Diğer streptokoklar (nutrisyonel açıdan değişken streptokoklar dahil) (%5),

HACEK dışı Gram-negatif bakteriler (%2),

Mantarlar (%2),

HACEK (%2); Haemophilus aphrophilus, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens ve Kingella kingae,

Kültür negatif (%8),

Polimikrobiyal (%1).

Patogeneze şu durumlar söz konusudur:

1. Kardiyak predispozisyon yaratan bir durum,
2. Non-bakteriyel trombotik endokardit gelişimi,
3. Geçici bakteriyemi ve non-bakteriyel trombotik endokardite mikroorganizmanın inokülasyonu,
4. Vegetasyon (fibrin, trombüs ve mikroorganizma) gelişmesi.

Klinik

Sistemik belirti ve bulgular: Ateş (en sık), halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, gece terlemeleri, nefes darlığı, göğüs ağrısı, çomak parmak, yeni başlayan veya şiddeti artan üfürüm.

Embolik/vasküler bulgular: Peteşi, purpura, splinter hemoraji (tırnakta kıymık şeklinde lezyonlar), Janeway lezyonları (avuç

içi ve ayak tabanında milimetrik boyutta ağrısız, eritematöz lezyonlar), nörolojik bulgular, baş ağrısı (mikotik anevrizma), mikroskopik hematüri.

İmmünopatolojik reaksiyonlar: Dolaşımda bulunan immün komplekslerden dolayı gelişir. Osler nodülü (parmak üzerinde yer alan deriden kabarık, kırmızı/kahverengi, ağrılı nodüller), roth lekesi (ortası soluk retinal kanamalar), nefrit, artrit.

Görüntüleme Yöntemleri

Ekokardiyografi (EKO),
Bilgisayarlı tomografi (BT),
Pozitron emisyon tomografisi/BT (PET/BT),
Lökosit işaretli tek foton emisyon BT/BT (SPECT/BT),
Manyetik rezonans (MR).

Laboratuvar Bulguları

Hematolojik bulgular: Anemi, lökositöz ya da lökopeni, trombositopeni, sedimentasyon artışı, hipergamaglobulinemi, hipokomplementemi, kryoglobulin pozitifliği, dolaşan immünkompleksler, proteinüri, hematüri.

Tanı

Klinik ölçütler,
EKO ölçütler,
Mikrobiyolojik ölçütler,
Patolojik ölçütler,
Modifiye Duke İE tanı kriterleri (2000),
European Society of Cardiology İE tanı kriterleri (2015),
Modifiye Duke kriterleriyle aynı,
Yalnız görüntülemelere EKO'dan başka 2 görüntüleme eklenmiş.

1. Yapay kapak endokarditi (>3 ay): PET/BT veya lökosit işaretli SPECT/BT,
2. Kardiyak BT: Perivalvüler lezyonları belirlemek için.

Modifiye Duke Kriterlerine Göre İE Tanısı

Majör kriterler,

1. Kan kültüründe üreme olması,
Viridans streptokoklar, S. aureus, Enterococcus, S. bovis, HACEK grubu

Coxiella burnetii için tek kan kültürü veya anti-faz 1 IgG $\geq 1/800$

2. EKO: Transözefagial EKO (TEE): Yapay kapak/paravalvüler apse varlığında tercih edilir.

Transtorasik EKO (TTE): TEE endikasyonu olmayanlarda ilk tercih
Osile eden vejetasyon/apse/yapay kapağın ayrılması/yeni oluşan regürjitasyon

Minör kriterler

1. Predispoze kalp hastalığı veya İV ilaç bağımlısı
2. Ateşin 38 °C üzerinde olması

3. Vasküler bulgu

4. İmmünolojik bulgu: Glomerulonefrit, romatoid faktör pozitifliği, osler nodülleri, roth lekeleri

5. Mikrobiyolojik veri veya serolojik veri

Kesin İE

Klinik ölçütler→ 2 majör veya 5 minör veya 1 majör + 2 minör

Olası İE→ 1 majör + 1 minör veya 3 minör

İE'yi dışlatıcı→ Antibiyotik başladıktan sonra 4 günden önce klinik düzelme veya cerrahi veya otopside patolojik bulgu yokluğu.

Patolojik ölçütler

Mikroorganizma; etkenin emboli, apse, vejetasyon veya enfekte kapakçıkta kültür ve/veya histolojik incelemeyle gösterilmesi
Patolojik lezyon; aktif endokardit histolojisi gösteren vejetasyon, apse veya enfekte kapakçık örneği.

Ayırıcı Tanı

Atriyal miksoma, non-bakteriyel trombotik endokardit (marantik endokardit, Libman-Sacks endokarditi, verüköz endokardit).

Komplikasyon

Kalp yetmezliği (en sık), sistemik emboliler, dalak infarktı, dalak apsesi, miyokardit, perikardit, miyokard infarktüsü, ritm bozukluğu, akut böbrek yetmezliği, nörolojik komplikasyonlar (iskemik inme, geçici iskemik atak, intraserebral veya subaraknoidal kanama, beyin apsesi, menenjit), mikotik anevrizma.

Tedavi ve Prognoz

İE'de antimikrobik tedavi oldukça zordur.

Sıklıkla cerrahi de gerekebilir.

Temelde mikrobisidal ve parenteral ilaçlar kullanılmaktadır.

Tedavi uzun sürelidir. Doğal kapak endokarditlerinde 4-6/hafta, yapay kapak endokarditlerinde ise 6 hafta veya daha fazladır. Ampirik tedavi erkenden başlanmalıdır. Daha sonra üreyen etkene göre tedavi revize edilmelidir. Ampirik tedavide stafilokoklar, streptokoklar ve enterokoklar kapsanmalıdır.

Subaküt veya kronik toplum kökenli doğal ve geç yapay kapak endokarditinde tedavi

Sulbaktam-ampisilin ± gentamisin;

Akut seyirli ise vankomisin + sulbaktam-ampisilin veya seftriakson±gentamisin.

Hastane kökenli doğal, erken ve geç yapay kapak endokarditlerinde ise

Vankomisin + sefepim ± gentamisin.

Streptokoksik endokarditlerde

Penisilin G'ye duyarlı suşlarda sadece penisilin G,
Orta duyarlı olanlarda penisilin G + gentamisin,
Dirençli suşlarda vankomisin veya teikoplanin ilk seçeneklerdir.

Enterokoksik endokarditlerin tedavisinde,

Üreyen suş ampisiline (veya penisilin G'ye) duyarlıysa,
Ampisilin + gentamisin veya ampisilin + seftriakson (suş *E. faecalis* ise),
Ampisiline dirençliyse,
Vankomisin veya teikoplanin + gentamisin,
Üreyen suş hem ampisiline hem de vankomisine ve teikoplanine dirençliyse,
Daptomisin + ampisilin + gentamisin önerilmektedir.

Metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) İE'sinde,

İlk seçenek sefazolindir.
Beyine septik embolizasyon olan hastalarda.
Vankomisin + sefazolin veya sefotaksim seçilmelidir.
β-laktamlara aşırı duyarlılık reaksiyonu gösteren hastalarda.
Daptomisin seçilmelidir.

Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) İE'sinde,

Etken suş için vankomisin MIC ≤2 µg/mL ise vankomisin önerilir.
Vankomisin MIC değeri >2 µg/mL ise dozu 8-12 mg/kg/gün şeklinde daptomisin + sefazolin veya trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonu önerilir.

Candida spp.'ye bağlı İE'lerde

İlk seçenek, sidal etkinliği olan amfoterisin B veya ekinokandinlerdir.
Ekinokandinler normal dozlardan daha yüksek kullanılmalıdır.

Fungal yapay kapak İE'nin tedavisinde indüksiyon tedavisini izleyerek uzun süreli süpresyon tedavisi uygulanır.

Korunma

Profilaksi yüksek risk grubunda olanlara risk taşıyan dental işlem uygulanacaksa kullanılmalıdır.

Yüksek risk grubunda olanlar:

Yapay kapak veya kalp kapağı onarımında kullanılmış herhangi bir yapay materyal varlığı.

Daha önce İE geçirme öyküsü olması.

Siyanotik konjenital kalp hastalıkları, rezidüel defektli opere konjenital kalp hastalıkları ve rezidüel defekt olmayan konjenital kalp hastalıklarının ilk 6 ayıdır.

Penisilin veya ampisilin alerjisi yok ise;

Amoksisilin veya ampisilin işlemden 30-60 dakika önce tek doz 2 g oral veya IV.

Penisilin veya ampisilin alerjisi var ise;

Klindamisin işlemden 30-60 dakika önce 600 mg oral veya IV

KAYNAKLAR

1. Şimşek-Yavuz S, Akar A, Aydoğdu S, et al. Consensus Report on Diagnosis, Treatment and Prevention of Infective Endocarditis by Turkish Society of Cardiovascular Surgery (TSCVS), Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (KLİMİK), Turkish Society of Cardiology (TSC), Turkish Society of Nuclear Medicine (TSNM), Turkish Society of Radiology (TSR), Turkish Dental Association (TDA) and Federation of Turkish Pathology Societies (TURKPATH) Cardiovascular System Study Group. Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg. 2020;28:2-42.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36:3075-3128.

ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Prof. Dr. Süheyla Serin Senger

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

GİRİŞ VE TANIM

Üst solunum yolu sistemi, burun, burun boşluğu, farinks ve trakeanın subglottik alanıyla birlikte larinks ve bunların yanında orta ve dış kulak yolunu içerir. Normal koşullarda hava, burun deliklerinden geçerken filtrelenir, nemlendirilir, ısıtılır ve solunum sistemine girer. Üst solunum yolunun herhangi bir bölümündeki işlev bozukluğu, akciğerlerde probleme neden olabilmektedir.

Üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜSYE), toplumdaki en yaygın enfeksiyonlardır. Genel olarak tüm dünyada en sık doktora başvurma nedenidir. Soğuk algınlığı, nezle gibi hafif, kendini sınırlayan hastalıklardan epiglottit gibi hayatı tehdit eden ciddi hastalıklara kadar çeşitlilik gösterir. Yaygın ÜSYE arasında rinit (burun mukozasının iltihabı), rinosinüzit veya sinüzit (ön, etmoid, maksiller ve sfenoid sinüslerin enflamasyonu), nazofarenjit (rinofarenjit veya soğuk algınlığı, farinks, hipofarinks, uvula ve tonsillerin enflamasyonu), farenjit (farinks, hipofarinks, uvula ve tonsillerin enflamasyonu), epiglottit (larinksin üst kısmı ve supraglottik alanın enflamasyonu), larenjit (larinksin enflamasyonu), trakeit (trakea ve subglottik bölgenin enflamasyonu), otitis media ve otitis eksterna yer alır.

Bu enfeksiyonların çoğu viral kökenlidir. ÜSYE uygun olmayan antibiyotiklerin reçetelendiği ve kullanıldığı en yaygın nedendir. Sadece semptomatik tedaviyle kendi kendini sınırlayacak hastalıklarda uygunsuz antibiyotik kullanımı sonucunda antibiyotik direncinin artacağı ve ciddi enfeksiyonların tedavi edilemez hale gelme tehlikesiyle karşı karşıya kalınacağı unutulmamalıdır.

SOĞUK ALGINLIĞI

Tanım: Soğuk algınlığı (nezle, "common cold"), başlıca semptomları rinore ve burun tıkanıklığı olan bir üst solunum yolu hastalığıdır. Burun tıkanıklığı, rinit, hafif halsizlik, hapşırma, boğaz ağrısı, tat ve koku kaybına neden olur ve genellikle iki hafta içinde düzelir.

Epidemiyoloji:

- Soğuk algınlığı çocuklarda yılda 5 ila 7 kez ve erişkinlerde yılda 2 ila 3 kez görülür.
- Genellikle ılıman iklimlerde sonbahar başından ilkbahar sonuna kadar görülebilir.

- Soğuk algınlığına neden olan viral patojenlerin doğrudan teması ya da aerosoller yoluyla bulaş olmaktadır.

Mikrobiyoloji:

En fazla rinovirüsler sorumludur. Koronavirüs, solunum sinsitiyal virüsü ve metapnömovirüs de diğer sorumlu virüslerdir. Birden fazla patojenle de enfeksiyon yaygındır.

Tanı:

Soğuk algınlığı tanısı klinik bir tanıdır. Sorumlu patojenler, polimeraz zincir reaksiyonu testi ile belirlenebilir, ancak bu hastanın yönetiminde nadiren faydalıdır.

Tedavi:

Soğuk algınlığı tedavisinde yararı gösterilmiş bir antiviral ajan yoktur. Tedavi semptomatik olarak yapılır. Oral ve topikal dekonjestanlar semptomatik tedavide yardımcı olabilir.

FARENJİT

Tanım: Farenjit, boğaz ağrısı, ateş ve faringeal enflamasyon üçlüsü olarak tanımlanır. Semptomların ağırlığına göre nazofarenjit veya tonsillofarenjit olarak da adlandırılabilir. Boğaz ağrısına ek olarak, farenjite sıklıkla ateş, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı ve bazen büyümüş ve hassas servikal lenf nodları, tonsiller eritem ve eksüda eşlik eder. Kızıl ateş, grup A β-hemolitik streptokokal (GAS) ekzotoksinlerin neden olduğu karakteristik bir "kırmızı" döküntüye sahiptir. Epstein Barr virüse (EBV) bağlı enfeksiyöz mononükleoz, eksudatif tonsillit, servikal veya genel lenfadenopati, palatal peteşi, splenomegali, rinit ve öksürük ile birlikte ortaya çıkabilir.

Epidemiyoloji:

Farenjit, yetişkinlerde ve çocuklarda en sık görülen ve en sık doktor ziyaretine neden olan hastalıklardan biridir. Olguların %50'si çocuklarda ve genç yetişkinlerde, 5-24 yaşları arasında görülmektedir. Ilıman iklimlerde, çoğunlukla kış aylarında meydana gelir.

Mikrobiyoloji:

- Farenjit hem bakteriyel hem de viral etkenlerden kaynaklanabilmektedir. Olası etkenler şunlardır: Grup A β-hemolitik streptokok, adenovirüsler, influenza A ve B,

parainfluenza 1,2,3,EBV,enterovirüsler,*Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*. Adenovirüs başta olmak üzere virüsler, farenjitin en yaygın nedenidir.

- Grup A streptokoklar, enfeksiyon sonrası sekeli önlemek için antibiyotik tedavisi gerektiren en önemli etkindir.
- *Fusobacterium necrophorum*, yakın zamanda farenjit etkeni olarak kabul edilmiştir ve özellikle genç yetişkinlerde potansiyel ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (Lemierre sendromu).

Tanı:

- Tanıda en önemli durum, komplikasyonların önlenmesi için tedavi edilebilir nedenlerin (örneğin; GAS) belirlenmesidir.
- GAS farenjitinin belirti ve bulguları arasında tonsiller veya faringeal eksüda ile birlikte akut başlangıçlı boğaz ağrısı, hassas anterior servikal lenfadenopati ve ateş yer alır (Tablo 1).
- Viral etiyoloji ile uyumlu belirti ve bulgular arasında konjunktivit, nezle, oral ülserler, öksürük ve ishal yer almaktadır. Viral etiyolojiye işaret eden belirti ve bulguları olanlarda GAS farenjit testi yapılmamalıdır (Tablo 1). Yine 3 yaş altında da GAS farenjiti ve akut romatizmal ateş nadir olduğundan tanı testleri önerilmez.
- Yetişkinlerde GAS tanısı için tek başına hızlı antijen tespit testleri yeterlidir, ancak çocuklarda klinik şüphe varsa test negatifliği mutlaka boğaz kültürü ile desteklenmelidir.
- Modifiye Centor kriterlerine göre (Tablo 2) önerilen tanı ve tedavi algoritması şu şekilde yapılır:
 - Modifiye Centor skoru 0 veya 1 ise viral etiyoloji düşünülür ve semptomatik tedavi önerilir.
 - Skor 2 veya 3 ise GAS veya viral etiyoloji ayırımı yapılamaz ve hızlı antijen testi ve/veya boğaz kültürü yapılmalıdır. Üç-18 yaş grubunda GAS için hızlı antijen testi negatif ise kültür ile doğrulamak gerekmektedir.
 - Skor 4 veya daha büyük ise boğaz kültürü alınıp antibiyotik tedavisi başlanır.

Tedavi: Farenjit tedavisi, GAS enfeksiyonu sonrası sekellerin önlenmesine odaklanmaktadır (örneğin; akut romatizmal ateş). En yaygın komplikasyon çok nadir de olsa peritonsiller apsedir boğaz ağrısı ile başvuranlarda 1/400). Dört Centor kriterinden üçü pozitif olan daha ağır seyirli hastalarda peritonsiller apse daha sık görülür (1/60).

- Penisilin ve türevleri GAS farenjitinin birincil tedavisi olmaya devam etmektedir (Tablo 3). Oral bir antibiyotik reçete edilecekse, yan etkileri ve direnç gelişme riskini en aza indirmek için dar spektrumlu bir antibiyotik (penisilin V) verilmesi tercih edilmelidir. On günlük bir tedavi süresi önerilmektedir. Daha uzun süren tedavilerde hasta uyumunun düşük olması ve direnç riski vardır. İntramusküler penisilin enjeksiyonu da kullanılabilir.

- **Lemierre sendromu:** *F. Necrophorum*'nin neden olduğu farenjittir; nadir görülür. Normal boğaz florasında bir anaerob olan *Fusobacterium* spp'nin neden olduğu sendromdur. Farenjitli hasta klinik olarak düzelmez, ateşi düşmez ve lokal apse nedeniyle faringeal ödem geliştirir. İnternal juguler tromboz veya akciğerlerde emboli yaygın olarak görülür. Eğer birinci basamakta bir hastada bundan şüphelenilirse hemen bir hastaneye sevk edilmelidir. Metronidazol tedavisine yanıt verir, ancak ayırıcı tanıda peritonsiller apse de olacağından beraberinde yüksek doz penisilin de verilmelidir. Son olgu serilerindeki tüm izolatlar metronidazole duyarlı, penisiline %2 dirençli ve eritromisine %15 dirençlidir.

Tablo 1. Farenjitte klinik ve epidemiyolojik bulgular*

Grup A streptokok ilişkili farenjiti düşündürülenler
Ani başlangıçlı boğaz ağrısı
Ateş
Baş ağrısı
Mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı
Farinks ve tonsillerin enflamasyonu
Yamalı ayrık eksüda
Hassas, büyümüş anterior servikal lenf nodları
5-15 yaş arası hasta
Kışın veya ilkbaharın başında hastalanmış olmak
GAS'li hastayla temas öyküsü
Viral etiyolojiyi düşündürülenler
Konjunktivit
Nezle
Öksürük
İshal
Ayrık ülseratif lezyonlar
Farenjit komplikasyonlarını düşündürülenler
Disfaji
Stridor
Tükürük yutamama
Disfoni
Belirgin boyun şişliği
Solunum zorluğu
Faringeal psödomembran
Hemodinamik bozukluk
Difteri için endemik bir bölgeden seyahat
Difteri aşısının olmaması

*Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012;55:e86-e102.

Tablo 2. Modifiye Centor kriterleri ve kültür pozitifliği yönetimi*

Kriter	Puan	
Ateş >38 °C	1	
Öksürüğün olmaması	1	
Büyük ve hassas anterior servikal lenf nodu	1	
Tonsillerde ödem ya da eksuda olması	1	
Yaş		
3-14 yaş	1	
15-44 yaş	0	
>45 yaş	-1	
Skor	Streptokokal enfeksiyon riski	Önerilen uygulama
≤0	%1-2,5	İleri teste veya antibiyotiğe ihtiyaç yok
1	%5-10	
2	%11-17	
3	%28-35	Kültür al ve sadece pozitiflere antibiyotik ver
≥4	%51-53	Ampirik tedavi et ve/veya kültür al

*Mclsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA. 2004;291:1587-1595.

Tablo 3. Grup A streptokokal farenjitte antimikrobiyal tedavi*

İlaç	Doz	Süre
Oral Tedavi		
Penisilin V	Çocuk: 250 mg bid/tid adölesan ve erişkin: 250 mg tid/qid veya 500 mg bid	10 gün
Amoksisilin	50 mg/kg günde tek (maks 1000 mg) Alternatif: 25 mg/kg bid (maks 500 mg)	10 gün
Penisilin allerjik hastalar		
Eritromisin	Preperata göre değişir	10 gün
Birinci jenerasyon sefalosporinler	Preperata göre değişir	10 gün
İntramusküler tedavi		
Benzatin penisilin G	<27 kg: 600.000 IU ≥27 kg: 1.200.000 IU	1 doz
Benzatin ve prokain penisilin G	Preperata göre değişir	1 doz

*Alcaide ML, Bisno AL. Pharyngitis and epiglottitis. Infect Dis Clin North Am. 2007;21:449-469.

ÇOCUKLARDA KRUP (AKUT LARİNGOTRAKEOBRONŞİT)

Tanım: Krup, stridor ve şiddetli öksürükle ortaya çıkan üst solunum yolunun akut viral enfeksiyonudur. Çoğu çocukta krup yalnızca bir kez gelişir, ancak nadiren bazı çocuklarda rekürren epizotlarla seyreden spazmodik krup gelişebilmektedir.

Epidemiyoloji:

- Krup sporadik olabilir, ancak genellikle ılıman iklimlerde sonbaharda salgınlar yapabilmektedir.

Etiyoloji ve Mikrobiyoloji:

- Parainfluenza tip 1 virüs enfeksiyonu, viral krupların en yaygın nedenidir.
- Diğer parainfluenza virüsleri, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), adenovirüs ve kızamık, viral krup ile ilişkili diğer nadir etkenlerdir.
- Epiglottit (*Haemophilus influenzae tip b*) ve trakeit (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp*) üst solunum yolunun bakteriyel enfeksiyonlarıdır; tıbbi acil durumları gösterdiklerinden viral krupla hızla ayırt edilmelidirler.
- Gelişmekte olan ve aşılama yapılmamış ülkelerde difteri ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Tanı:

- Tanı klinikdir, ancak radyografinin faydası olabilir.
- Epiglottit ve trakeiti olan çocuklar tipik olarak toksik görünürler ve yutmada zorluk çekerler; şiddetli öksürük ve stridorları bulunmaz.
- Rekürren (spazmodik) krup, atopi veya gastroözofageal reflüsü olan çocuklarda daha sık görülebilmektedir.

Tedavi:

- Tek doz sistemik kortikosteroid tedavisi krupun şiddetini ve süresini azaltır.

OTİTİS EKSTERNA, OTİTİS MEDIA VE MASTOİDİT

Tanım:

Otitis Eksterna: Dış kulak kanalının enfeksiyonu ve enflamasyonudur.

Otitis Media: Orta kulakta sıvı bulunması ve orta kulak boşluğunu kaplayan mukozanın enflamasyonu ile kendini gösteren akut bir hastalıktır (AOM). Uygun şekilde tedavi edilen AOM'den sonra haftalarca, hatta aylarca orta kulakta sıvı kalabilir ve efüzyonlu orta kulak iltihabı olarak adlandırılır.

Mastoidit: Mastoid hava hücrelerinin enfeksiyonu ve enflamasyonudur; genellikle şiddetli AOM ataklarından kaynaklanır.

Epidemiyoloji:

Otitis Eksterna: Akut diffüz otitis eksterna veya yüzücü kulağı sıcak nemli havalarda oluşur. Çocuklar dış kulak kanalına yabancı cisimler yerleştirmeye eğilimlidirler, bu da dış kanalın içini kaplayan deride maserasyona ve enfeksiyona neden olabilmektedir.

İnvazif veya malign otitis eksterna: Diyabetik, immünsüpre hastalarda görülür.

Otitis Media: Her yaşta ortaya çıkabilir, ancak en fazla yaşamın ilk 3 yılındaki çocuklarda görülür.

Mikrobiyoloji:

Otitis Eksterna: *Pseudomonas aeruginosa*, yüzücü kulağının ve malign otitis eksterna'nın en sık görülen nedenidir.

Otitis Media; *Streptococcus pneumoniae* ve *H. influenzae*, tüm yaş gruplarında en sık görülen bakteriyel patojenlerdir. *Moraxella catarrhalis*, grup A *Streptococcus* ve *Staphylococcus aureus*, AOM'nin daha az sıklıkta görülen nedenleridir. Solunum yolu virüsleri, tek başına veya bakteriyel patojenlerle ilişkili AOM'nin sık görülen nedenleri arasında yer alırlar.

Mastoidit: Mastoiditin mikrobiyolojisi AOM ile benzerdir. Timpanik membranda kalıcı perforasyonu olan hastalarda, *S. aureus* ve *P. aeruginosa* dahil dış kulak kanalında bulunan mikroorganizmalar mastoid kemiğe invaze olabilmektedir.

Tanı:

Otitis Eksterna: Akut lokalize otitis eksternada, kanalda bir püstül veya fronkül görülebilir.

Yüzücü kulağı, kanal duvarındaki ödem ve kızarıklık ile tanınır.

Malign eksternal otit: Kulak keçesi ve mastoid çevresindeki dokularda şiddetli ağrı ve hassasiyet vardır; kanalda pü görülebilir.

Otitis Media: Orta kulakta sıvı, timpanik membranda şişkinlik, azalmış hareketlilik ve enflamasyon ile seyreden akut bir hastalıktır.

Mastoidit: Mastoid kemik üzerinde şişlik, kızarıklık ve hassasiyet olur. Timpanik membranın perforasyonu ile akıntı olabilir.

Tedavi:

Otitis Eksterna: Yüzücü kulağı, dış kanalın temizlenmesi ve irrigasyonu ile yönetilebilir. Florokinolonlu kulak damlaları gibi antibiyotikli solüsyonlar lokal enfeksiyonlarda etkilidir. İnvazif eksternal otiti yönetmek için *P. aeruginosa*'ya karşı etkin bir sistemik antimikrobiyal tedavi gereklidir.

Otitis Media: Yüksek doz amoksisilin tercih edilen antibiyotiktir. Amoksisilin başarısız olursa, amoksisilin klavulanat veya parenteral seftriakson tercih edilir. Şiddetli ve tekrarlayan AOM epizodları olan çocuklar için timpanostomi tüpleri faydalı olabilir.

Mastoidit: Antimikrobiyal tedavi, AOM tedavisine benzer. Mastoid hücrelerinde apseler oluştuğunda cerrahi drenaj gerekli olabilir.

SİNÜZİT

Tanım: Sinüzit, paranasal sinüslerin enflamasyonu olarak tanımlanır.

Epidemiyoloji: Bakteriyel sinüzit, tüm ÜSYE olgularının erişkinde %0,5-2, çocuklarda %6-13'ü oranında görülür.

Mikrobiyoloji: *S. pneumoniae*, en sık izole edilen mikroorganizmadır, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* onu takip eder. *S. aureus* akut sinüzitin önemli bir etkeni değildir; ancak sinüzit komplikasyonlarında rol oynar. *S. pneumoniae* izolasyonunun sıklığı, β -laktamaz üreten *H. influenzae*'deki artışla son zamanlarda azalmaktadır.

Tanı: Pürülan burun akıntısı, maksiller diş ağrısı, muayenede pürülan sekresyon, dekonjestanlara zayıf yanıt, sinüzitin olası semptom ve bulgularıdır. Görüntüleme yöntemleri akut sinüzitin rutin teşhisinde önerilmemektedir; komplikasyon varlığında kullanılabilir. Akut bakteriyel sinüzit tanısından şüphelenilecek durumlar şunlardır:

- En az 10 gün boyunca semptom ve bulguların klinik düzelme olmaksızın devam etmesi,
- Semptomların ani başlaması, yüksek ateş (≥ 39 °C) ve pürülan burun akıntısının 3-4 gündür devam ediyor olması,
- Başlangıçta 5 ila 6 gün süren tipik bir viral ÜSYE'den iyileşme sonrasında yeni başlayan ateş, baş ağrısı veya burun akıntısının artması gibi kötüleşen semptomların olması.

Tedavi: Çoğu yetişkin ve çocuk için, klavulanat içeren veya içermeyen amoksisilin ilk tercih olmalıdır. Diğer etkili ajanlar florokinolonlar, sefidinir, sefuroksim veya sefiksimin klindamisin ile kombinasyonu olabilir. Tedavi süresi, hasta semptom ve bulguları düzeldikten sonra 7 gün olmalıdır. Antihistaminik, dekonjestan, nazal steroidler ve nazal yıkama gibi yardımcı

tedaviler, akut sinüzitte çok az iyileşme sağlamaktadır. Komplikasyon geliştiğinde cerrahi drenaj gerekebilir.

EPIGLOTTİT

Epidemiyoloji ve Etiyoloji: Çocuklarda invaziv bir *H. influenzae* tip b enfeksiyonudur. Anatomik olarak daha lokal bir alanı tutsa da çoğunlukla bakteremi ile beraber seyrederek (%60-98 oranında). Rutin konjuge aşılama ile bu form büyük ölçüde ortadan kaldırılmıştır. Yetişkinlerde ise genellikle daha fazla supraglottik yapıları içerir ve bakteremi ile ilişkili değildir (<%15). Yetişkinde bakteriyel bir patojen tanımlandığında, bunun *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* veya *Neisseria meningitidis* olma olasılığı daha yüksektir.

H. influenzae tip b konjugat aşılarla rutin çocukluk aşılamaından önce epiglottitli tüm hastaların %65-75'i 1-4 yaşındaki çocuklardı; şimdilerde ise %90-95'i yetişkindir.

Klinik:

Pediyatrik epiglottit: Ateş, disfaji veya boğaz ağrısı, boğuk ses, stridor yanında boyunun hiperkstantasyonu ve çene çıkıntısı ile öne doğru eğilmeyi tercih eden, endişeli, toksik bir görünümü vardır. Öksürük belirgin bir şekilde nadirdir.

Yetişkin epiglottit: Odinofaji ve boğaz ağrısı %80-95'inde vardır; sadece %20-40'ında ateş, tükürük yutamama veya stridor bulunur.

Tanı: Hava yolu açıklığı derhal değerlendirilmelidir. Epiglottit şüphesi olan bir çocukta değerlendirme ve tanısal testler, gerektiğinde entübasyon yapılabilecek ortamlarda yapılmalıdır. Periferik lökositöz yaygındır ancak şart değildir. Lateral ve anteroposterior boyun grafileri epiglotta genişlemeyi gösterir (viral krupla hava yolunun "kalem ucu daralması"nın aksine "başparmak işareti"). Direkt veya indirekt laringoskopi ve fiberoptik nazofaringeal endoskopi kesin tanısal testlerdir.

Ayırıcı Tanı: Toksik görünüm, ağızdan tükürük akması ve stridor varken öksürüğün olmaması epiglottiti destekler; stridor, havlar tarzda öksürük ve salya akışının olmaması viral krup (laringotrakeobronşit) düşündürür. Enfeksiyöz epiglottiti taklit eden diğer durumlar arasında bakteriyel trakeit, termal epiglottit (duman veya sıcak içeceklerden sonra görülür), anjiyonötik

ödem, retrofaringeal veya peritonsiller apseler, uvulit ve difteri bulunur.

Tedavi:

• Pediyatrik epiglottit: Çoğunlukla entübasyon gerekir ve entübasyon sırasında epiglotun görüntülenmesiyle tanı doğrulanır. Acil trakeotomi veya krikotiroidotomi nadiren gereklidir.

• Yetişkin epiglottit: Çocukların aksine, epiglottitli yetişkinlerde tanı için genellikle doğrudan epiglota bakılır. Hastalığın akut evresinde yoğun bakım ünitesine yatış önerilmektedir; ancak çoğu yetişkinde (%75-80) enfeksiyon endotrakeal entübasyon veya trakeotomi olmadan başarıyla yönetilir.

• Ampirik antibiyotik tedavisi, streptokoklar, pnömokoklar, *H. influenzae* ve meningokokları kapsayacak şekilde intravenöz sefotaksim, seftriakson veya sulbaktam ampisilini olabilir. Dirençli pnömokok oranının yüksek olduğu bölgelerde ampirik tedavi genişletilmelidir.

• Bakteriyel trakeit dışlanamıyorsa *S. aureus*'ye yönelik tedavi de düşünülmelidir.

Önleme:

• *H. influenzae* tip b epiglottitli çocukların ev içi temaslarından 4 yaşından küçük çocuklara, bağışıklığı baskılanmış, yetersiz aşılanmış veya aşılanmamış çocuklara kemoprofilaksi verilmelidir.

• Epiglottitli yetişkinlerin temaslarına *H. influenzae* tip b veya meningokok enfeksiyonu gösterilmedikçe profilaksi gerekmez.

KAYNAKLAR

1. Bennett j, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Infectious Disease Essentials. 1st Edition. Philadelphia, PA: Elsevier Inc. 2017:520.
2. Firth j, Conlon C, Cox T. Oxford Textbook of Medicine. 6th Edition. Oxford University Press. 2020:7728.
3. Bennett j, Dolin R, Blaser MJ. Mandell Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier Inc. 2010:4320.
4. Peroš-Golubičić T, Tekavec-Trkanjec J. Upper Respiratory Tract Infections. In: Blasi B, Dimopoulos G. Textbook of Respiratory and Critical Care Infections. Jaypee Brothers Medical Pub; 1st edition (January 31, 2015).