

ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Editörler

Prof. Dr. Halil KURT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Sibel GÜNDEŞ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, İzmit

Prof. Dr. Mehmet Faruk GEYİK

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Düzce

© 2013 Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.

ENFEKSİYON HASTALIKLARI

Editörler: Prof. Dr. Halil KURT
Prof. Dr. Sibel GÜNDEŞ
Prof. Dr. Mehmet Faruk GEYİK

ISBN: 978-975-420-

5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası hükümleri gereğince herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayıncısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

Yayımcı	: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. Millet Cad. No:111 34104 Fatih-İstanbul
Yayımcı Sertifika No	: 15710
Baskı / Cilt	: No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. Kurtini Mevki, General Şükrü Kanatlı Cad. Ömerli - Hadımköy - İstanbul
Matbaa Sertifika No	: 12565
Sayfa Tasarımı - Düzenleme	: Nobel Tıp Kitabevleri, Cenk Akay
Kapak Tasarım	: Cenk Akay
Baskı Tarihi	: Mayıs 2013 - İstanbul



NOBEL TIP KİTABEVLERİ TİC. LTD. ŞTİ.

MERKEZ - ÇAPA

Millet Cad. No:111 Çapa-İstanbul
Tel: (0212) 632 83 33
Fax: (0212) 587 02 17

CERRAHPAŞA

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Karşısı
Park içi Cerrahpaşa-İstanbul
Tel: (0212) 586 17 58

KADIKÖY

Rıhtım Cad. Derya İş Merkezi No: 7
Kadıköy-İstanbul
Tel: (0216) 336 60 08

ANKARA

Sağlık Sokak No:17/C Çankaya (Sihhiye)
Tel: (0312) 434 10 87

ANTALYA

Meltem Mah. Dumlupınar Bulv.
Başkent Sitesi, B Blok No: 4 Meltem
Tel: (0242) 238 15 55

BURSA

Sakarya Mah. Bahriye Üçok Cad.
Menekşe Sok. N: 21/18 Görükle Nilüfer
Tel: (0224) 224 60 21

DIYARBAKIR

Kurt İsmail Paşa 2. Sokak No: 12/C Ofis
Tel: (0412) 228 93 93

ELAZIĞ

Yahya Kemal Cad. Üniversite Mah. No: 36/B
Tel: (0424) 233 43 43

İZMİR

Kazım Dirik Mahallesi, 186 Sokak No: 21/B
Bornova
Tel: (0232) 343 10 50

SAMSUN

Ulugazi Mah. 19 Mayıs Bulvarı 16/6
Tel: (0362) 435 08 03

www.nobeltip.com

ÖNSÖZ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji bilim alanında bugüne kadar çok sayıda değerli kitap, okuyucusu ile buluşmuştur. Bununla birlikte öğrencilere yönelik, çok yazarlı, geniş kapsamlı ama öz ve güncel bir kitabın eksikliğini hissediyorduk. Bu nedenle 2012-2014 dönemi Türkiye EKMUD Yönetim Kurulu olarak yaptığımız ilk toplantıda, Prof. Dr. Halil Kurt hocanın öğrencilerimiz için bir kitap hazırlama önerisi hepimizi heyecanlandırdı. Sonrasında editör arkadaşlarımız Ulusal Çekirdek Eğitim Programında yer alan amaç ve hedeflerle uyumlu bir kitap ortaya çıkarmak için özveriyle çalışmaya başladılar. Gerçekten de editörler ve yazarlar zor bir görev üstlenmişlerdi, bir konuda geniş bir yazı yazmak çoğu zaman kolaydır, ama kelime sayısı sınırlı, belirlenen hedeflerle uyumlu ve öğrencilere yönelik bölüm yazmak her zaman kolay değildir. Kısa sürede bu çabalar meyvesini verdi ve bu kitap sizlerle buluştu.

“Enfeksiyon Hastalıkları” kitabı, enfeksiyonlara neden olan mikroorganizmaların temel özelliklerini, tanısal yaklaşımları, rasyonel tedav-

vi yöntemlerini içeren bir rehber niteliğindedir. Kitapta sistematik bir yaklaşımla, organ ve sistem enfeksiyonları tüm yönleriyle incelenirken, immün yetmezlikli hastada enfeksiyonlar, sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonlar ve seyahat enfeksiyonları gibi özel enfeksiyonlara da yer verilmiştir. Özellikle ülkemizde sık görülen enfeksiyonlara daha geniş yer verilmeye çalışılmıştır. Bölümlerin yazımında yalın konu anlatımı tercih edilmiş, konular şekil, tablo ve algoritmalar ile zenginleştirilmiştir. Bu kitabın öğrencilerimizin yanı sıra klinisyenler için de bir referans kitabı olacağı düşüncesindeyiz.

Yazılarıyla bu kitabın okuyucuya ulaşmasını sağlayan arkadaşlarımıza, kısıtlı sürede, yoğun bir çalışmayla kitabın editörlüğünü üstlenen Prof. Dr. Halil Kurt, Prof. Dr. Sibel Gündeş, Prof. Dr. Mehmet Faruk Geyik'e ve kitabın basımını titizlikle gerçekleştiren Nobel Tıp Yayınevine teşekkür ederiz.

Yararlı olması dileğiyle.

Prof. Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU
Türkiye EKMUD Başkanı

EDİTÖRLERİN ÖNSÖZÜ

Bilgisayar çağının son sürat yaşandığı, bilgiye bir parmak ucu ile saniyeler içerisinde ulaşılan bu yıllarda, kitapların değerinin hiç azalmadığına inanmak isteyen eğiticiler olarak, elinizde bulunan bu kitabı hazırlamaya karar verdik.

Ülkemizin dört bir yanında kurulu bulunan vakıf ve devlet üniversitelerinin toplam sayısı 172, tıp fakültelerinin ise 82 adettir. Bu kitabın yazımını planlarken, bu tıp fakültelerinden mezun olan hekimlerin tamamının, üniversite ve eğitim hastanelerinde görev alan 125'in üzerinde deneyimli eğiticinin bilgi ve deneyimlerinden faydalanabilmelerini amaçladık.

Dileriz bu kitap öğrencilik dönemi ve sonrasında tüm meslek yaşantınız boyunca, her zaman açıp bakabileceğiniz bir başvuru kitabı olur. Benzer şekilde kitabımızın, Tıpta Uzmanlık Sınavı'na hazırlanan meslektaşlarımız ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji asistanı olan üniversite veya eğitim hastanelerinde yeni göreve başlayacak meslektaşlarımıza da yararlı olmasını dileriz. Bizler bu kitabı hazırlamaya çalışırken, bilgilerin yeni, kısa, öz ve anlaşılabilir olmasına gayret ederek bir an önce okuyucuya ulaşması için yaklaşık dokuz aylık süreçte adeta zamanla yarıştık.

Bu gurur verici ama ağır sorumluluğu bize veren Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği'ne,

Kitabın giriş bölümüne, "Enfeksiyon hastalıklarının dünü, bugünü, yarını" yazısı ile geçmiş ve geleceğe engin deneyimi ile ışık tutan Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. M. Emin Tekeli hocamıza,

Yoğun çalışma temposu içinde vakit ayırıp yazıları ile bu kitaba katkı sunan tüm meslektaşlarımıza,

Yazım ve basımda titiz çalışmaları ile baştan sona hep yanımızda olan Nobel Tıp Kitabevi'ne, «Elinize sağlık» diyoruz.

Ayrıca, sağladıkları huzur ile, desteklerini her zaman yanımızda hissettiğimiz ailelerimize, içtenlikle teşekkür ediyor,

Kitabımızı okuyan, inceleyen ve eleştirileriyle bundan sonraki baskılara yön verecek olan tüm okuyucularımıza şükranlarımızı sunuyoruz.

Bugünlere kadar bizleri yetiştiren değerli hocalarımıza saygılarımızı sunarken kaybettiğimiz değerli hocalarımızı rahmetle anıyoruz.

Türk tıbbına yararlı olması ümidi ile...

Editörler

Prof. Dr. Halil KURT

Prof. Dr. Sibel GÜNDEŞ

Prof. Dr. Mehmet Faruk GEYİK

YAZARLAR

Yrd. Doç. Dr. Affan DENK

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ

Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ

Prof. Dr. Ali KAYA

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Mersin

Prof. Dr. Ali MERT

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Arzu YETKİN

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Aygül DOĞAN ÇELİK

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Edirne

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ

Doç. Dr. Aynur ENGİN

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Sivas

Uzm. Dr. Aysun YALÇI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Prof. Dr. Ayşe Hande ARSLAN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Prof. Dr. Ayşe Sesin KOCAGÖZ

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Doç. Dr. Ayten KADANALI

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Yrd. Doç. Dr. Bahar KANDEMİR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Konya

Dr. Barış ERTUNÇ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Trabzon

Uzm. Dr. Başak DOKUZOGUZ

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Behice KURTARAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Adana

Uzm. Dr. Behiye DEDE

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Bilgin ARDA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir

Uzm. Dr. Bircan KAYAASLAN ÜNAL

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Bülent Ahmet BEŞİRBELLİOĞLU

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Uzm. Dr. Büşra ERGÜT SEZER

Atatürk Devlet Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Balıkesir

Prof. Dr. Can Polat EYİĞÜN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Prof. Dr. Canan AĞALAR

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Yrd. Doç. Dr. Cemal ÜSTÜN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bolu Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Bolu

Uz. Dr. Cumhur ARTUK

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Prof. Dr. Davut ÖZDEMİR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Düzce

Prof. Dr. Deniz AKDUMAN

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Zonguldak

Prof. Dr. Dilek ARMAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Prof. Dr. Dilek KILIÇ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kırıkkale

Prof. Dr. Elif DOYUK KARTAL

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Eskişehir

Prof. Dr. Emine ALP

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kayseri

Yrd. Doç. Dr. Emine PARLAK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Erzurum

Prof. Dr. Ergin AYAŞLIOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kırıkkale

Doç. Dr. Eragül AKINCI

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. Fatma Banu KARAHASANOĞLU

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Denizli

Doç. Dr. Fatma Nurhayat BEYAZIT

Ankara Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Prof. Dr. Fatma SIRMATEL

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Bolu

Doç. Dr. Fatma Şebnem ERDİNÇ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. Fatma Yılmaz KARADAĞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Prof. Dr. Fehmi TABAK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Uzm. Dr. Ferhat ARSLAN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Doç. Dr. Füsun Zeynep AKÇAM

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Isparta

Prof. Dr. Gaye USLUER

Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Eskişehir

Uzm. Dr. Gönül ÇİÇEK ŞENTÜRK

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Uzm. Dr. Gül KARAGÖZ

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Gül Ruhsar YILMAZ

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Bilkent-Ankara

Prof. Dr. Gül den ERSÖZ

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Mersin

Uzm. Dr. Gül den YILMAZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Doç. Dr. Gürdal YILMAZ

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Trabzon

Doç. Dr. Güven ÇELEBİ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Zonguldak

Prof. Dr. Hakan ERDEM

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU

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

Prof. Dr. Halil KURT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Doç. Dr. Haluk ERDOĞAN

Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya

Prof. Dr. Haluk VAHABOĞLU

İstanbul Medeniyet Üniversitesi,
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Doç. Dr. Hanefi Cem GÜL

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Doç. Dr. Hasan KARSEN

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Şanlıurfa

Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Adana

Doç. Dr. Hasan UÇMAK

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş

Prof. Dr. Hayrettin AKDENİZ

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Bolu

Uzm. Dr. Hülya KUŞOĞLU

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Prof. Dr. Hürrem BODUR

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Hüseyin TURGUT

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Denizli

Doç. Dr. Hüsnü PULLUKÇU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir

Prof. Dr. İftihar KÖKSAL

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Trabzon

Doç. Dr. İlhami ÇELİK

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri

Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Eskişehir

Doç. Dr. İlkey KARAOĞLAN

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Gaziantep

Prof. Dr. İlknur ERDEM

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Tekirdağ

Prof. Dr. İlyas DÖKMETAŞ

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Sivas

Prof. Dr. İrfan ŞENCAN

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara

Prof. Dr. İsmail BALIK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Doç. Dr. İsmail Yaşar AVCI

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Prof. Dr. Kenan HIZEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Prof. Dr. Kutbeddin DEMİRDAĞ

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ

Prof. Dr. Levent GÖRENEK

Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. M. Emin TEKELİ

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Prof. Dr. Mehmet Akın TAŞYARAN

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Mehmet BAKIR

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Sivas

Yrd. Doç. Dr. Mehmet BALCI

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Yozgat

Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Konya

Prof. Dr. Mehmet DOĞANAY

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kayseri

Prof. Dr. Mehmet Faruk GEYİK

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Düzce

Doç. Dr. Mehmet ÖZDEN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ

Prof. Dr. Mehmet PARLAK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Erzurum

Doç. Dr. Meliha MERİÇ KOÇ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmit

Doç. Dr. Meltem TAŞBAKAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir

Prof. Dr. Murat DİZBAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Prof. Dr. Mustafa ERTEK

Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Mustafa Kasım KARAHOCAGİL

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Van

Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Gaziantep

Prof. Dr. Mustafa SÜNBÜL

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

Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Doç. Dr. Nail ÖZGÜNEŞ

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Nazif ELALDI

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Sivas

Prof. Dr. Nedim ÇAKIR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir

Doç. Dr. Nefise ÖZTOPRAK

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya

Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Afyon

Prof. Dr. Neziha YILMAZ

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Yozgat

Doç. Dr. Nurcan BAYKAM

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Nurettin ERBEN

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Eskişehir

Uzm. Dr. Ogün SEZER

TSK Rehabilitasyon ve Bakım Merkezi,
Bilkent - Ankara

Prof. Dr. Oğuz KARABAY

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Sakarya

Prof. Dr. Oğuz Reşat SİPAHİ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir

Doç. Dr. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Doç. Dr. Ömer COŞKUN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş

Uzm. Dr. Özlem ALICI

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Özlem KANDEMİR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
Mersin

Prof. Dr. Rahmet GÜNER

Yıldırım Beyazıt Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Recep ÖZTÜRK

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Prof. Dr. Reşat ÖZARAS

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Doç. Dr. Sabahattin OCAK

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Hatay

Prof. Dr. Saim DAYAN

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Diyarbakır

Doç. Dr. Salih CESUR

Etilik İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Prof. Dr. Salih HOŞOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Diyarbakır

Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kırıkkale

Yrd. Doç. Dr. Selma GÜLER

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş

Doç. Dr. Selma TOSUN

Manisa Devlet Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Manisa

Dr. Semiha ÇELİK

Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Semra TUNÇBİLEK

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Doç. Dr. Serap GENÇER

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Sercan ULUSOY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir

Yrd. Doç. Dr. Serdar GÜL

Sorgun Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Yozgat

Uzm. Dr. Serdar ÖZER

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Serhat BİRENGEL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara

Prof. Dr. Serpil EROL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Erzurum

Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ

Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun

Prof. Dr. Sibel GÜNDEŞ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmit

Doç. Dr. Suzan SAÇAR

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Çanakkale

Uzm. Dr. Süheyla KÖMÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Adana

Prof. Dr. Şaban ESEN

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

Doç. Dr. Şerife AKALIN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Denizli

Uzm. Dr. Şiran KESKE

Polatlı Duatepe Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Polatlı, Ankara

Doç. Dr. Şükran KÖSE

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

Prof. Dr. Tansu YAMAZHAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir

Doç. Dr. Tuba TURUNÇ

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adana

Doç. Dr. Tuna DEMİRDAL

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir

Prof. Dr. Turan ASLAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Uzm. Dr. Tümer GÜVEN

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Doç. Dr. Üner KAYABAŞ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Malatya

Doç. Dr. Vedat TURHAN

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul

Prof. Dr. Yasemin ERSOY

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Malatya

Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Malatya

Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Adana

Doç. Dr. Yusuf ÖNLEN

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Hatay

Doç. Dr. Yusuf Ziya DEMİROĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Adana

Prof. Dr. Zülal ÖZKURT

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Erzurum

İÇİNDEKİLER

Enfeksiyon Hastalıklarının Dünü, Bugünü, Yarını1 <i>Prof. Dr. M. Emin TEKELİ</i>	
1. Enfeksiyon Hastalıklarında Temel Yaklaşımlar 14 <i>Prof. Dr. Nedim ÇAKIR</i>	
2. Enfeksiyon Hastalıklarında Genel Belirti ve Bulgular 18 <i>Prof. Dr. Mehmet BAKIR</i>	
3. Enfeksiyon Hastalıklarında Laboratuvar Tanı 22 <i>Prof. Dr. Ayhan AKBULUT</i>	
4. Erişkin Aşılama..... 28 <i>Prof. Dr. Gaye USLUER</i>	
5. Antimikrobiyal İlaçların Kullanımında Genel Prensipler 33 <i>Prof. Dr. Sercan ULUSOY</i>	
6. Antibiyotik Dışı Tedaviler 37 <i>Prof. Dr. Reşat ÖZARAS</i>	
7. Enfeksiyon Hastalıklarında Kemoprofilaksi..... 40 <i>Prof. Dr. Semra TUNÇBİLEK</i>	
8. Antimikrobiyal İlaçların Etki Mekanizmaları..... 44 <i>Prof. Dr. İlhan ÖZGÜNEŞ</i>	
9. Antibiyotiklerin Farmakokinetik- Farmakodinamik Özellikleri 49 <i>Uzm. Dr. Büşra ERGÜT SEZER, Prof. Dr. Dilek ARMAN</i>	
10. Gebelikte Antibiyotik Kullanımı..... 53 <i>Prof. Dr. Levent GÖRENEK</i>	
11. Böbrek ve Karaciğer Yetmezliği Olan Yetişkin Hastalarda Antibiyotik Kullanımı..... 56 <i>Prof. Dr. Ergin AYAŞLIOĞLU</i>	
	Antimikrobiyal İlaçlar
	12. Antibakteriyel İlaçların İn Vitro Duyarlılıkları..... 58 <i>Prof. Dr. Halil KURT Uzm. Dr. Aysun YALÇI</i>
	13. Penisilinler 67 <i>Prof. Dr. Sedat KAYGUSUZ Yrd. Doç. Dr. Serdar GÜL</i>
	14. Sefalosporinler 75 <i>Prof. Dr. İftihar KÖKSAL</i>
	15. Karbapenemler 78 <i>Prof. Dr. Sibel G. GÜNDEŞ</i>
	16. Monobaktamlar 82 <i>Doç. Dr. Meliha MERİÇ KOÇ</i>
	17. Florokinolonlar 84 <i>Prof. Dr. Murat DİZBAY</i>
	18. Aminoglikozidler..... 87 <i>Yrd. Doç. Dr. Emine PARLAK, Prof. Dr. Mehmet PARLAK</i>
	19. Makrolid ve Ketolidler 90 <i>Prof. Dr. Gülden ERSÖZ</i>
	20. Tetrasiklinler 93 <i>Doç. Dr. Aygül DOĞAN ÇELİK</i>
	21. Glikopeptidler 95 <i>Prof. Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU</i>
	22. Linezolid..... 98 <i>Doç. Dr. Yusuf ÖNLEN</i>
	23. Daptomisin 101 <i>Doç. Dr. İlhami ÇELİK</i>
	24. Linkozamidler 103 <i>Prof. Dr. İlknur ERDEM</i>
	25. Kloramfenikol, Trimetoprim- Sulfametaksazol, Fusidik asit 105 <i>Prof. Dr. Serpil EROL</i>

26. Polimiksinler..... 109
*Uzm. Dr. Fatma Banu KARAHASANOĞLU,
Prof. Dr. Hüseyin TURGUT*
27. Fosfomisin ve Nitrofurantoin..... 112
Doç. Dr. Mehmet ÖZDEN
28. Topikal Antibakteriyel, Antifungal ve Antiviral İlaçlar 115
Prof. Dr. Nazif ELALDI
29. Sistemik Antifungal İlaçlar..... 118
Uzm. Dr. Ogün SEZER
30. Antiviral İlaçlar 121
Prof. Dr. Hakan ERDEM
31. Antiretroviral İlaçlar..... 125
Doç. Dr. M. Arzu YETKİN

Ateşli Hastaya Yaklaşım

32. Normal Konakta Ateş ve Nedeni Bilinmeyen Ateşli Hastaya Klinik Yaklaşım..... 132
*Uzm. Dr. Ferhat ARSLAN
Prof. Dr. Ali MERT*
33. İmmün Yetmezlikli Hastalarda Gelişen Enfeksiyonlar..... 137
Prof. Dr. Ayşe Hande ARSLAN

Ateş ve Döküntülü Hastalıklar

34. Ateş ve Döküntülü Hastaya Yaklaşım..... 147
Doç. Dr. Serap GENÇER
35. Kızamık ve Kızamıkçık 151
Doç. Dr. Hasan KARSEN

Herpesvirüs Enfeksiyonları

36. Herpes Simleks Virüs Enfeksiyonları..... 154
*Prof. Dr. Kutbeddin DEMİRDAĞ
Yrd. Doç. Dr. Affan DENK*
37. Varisella Zoster Virüs ve Human Herpesvirüs 6-7-8 Enfeksiyonları..... 158
Prof. Dr. Deniz AKDUMAN
38. Enfeksiyöz Mononükleoz 161
Prof. Dr. Ahmet KALKAN

39. Sitomegalovirüs Enfeksiyonları..... 164
Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR

Diğer Enfeksiyonlar ve Tanısal Yaklaşımlar

40. Sepsis 168
Prof. Dr. Sibel GÜNDEŞ
41. Aspergilloz ve İnvazif Kandidiyaz 172
Doç. Dr. Nurettin ERBEN
42. Nokardiyoz ve Aktinomikoz 182
Prof. Dr. Tansu YAMAZHAN
43. HIV Enfeksiyonu ve AIDS..... 186
Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA
44. Akut Romatizmal Ateş 190
Doç. Dr. Şükran KÖSE
45. Tetanoz 194
Prof. Dr. Turan ASLAN
46. Seyahatle İlişkili Enfeksiyonlar..... 200
Prof. Dr. Kenan HIZEL
47. Kan ve Vücut Sıvıları ile Bulaşan Enfeksiyonlar 203
Doç. Dr. İsmail Yaşar AVCI
48. Hepatosplenomegali ve Lenfadenopati Hastaya Yaklaşım 206
Prof. Dr. Yasemin ERSOY
49. Aminotransferaz (Transaminaz) Yüksekliği Olan Hastaya Yaklaşım 209
*Prof. Dr. Mehmet BİTİRGEN
Yrd. Doç. Dr. Bahar KANDEMİR*
50. İkterli Hastaya Yaklaşım 212
Uzm. Dr. Serdar ÖZER
51. Lökositoz ve Lökopenisi Olan Hastaya Yaklaşım 215
Doç. Dr. Selma TOSUN

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

52. Akut Bakteriyel Menenjit 218
*Uzm. Dr. Fatma YILMAZ KARADAĞ
Prof. Dr. Haluk VAHABOĞLU*
53. Kronik Menenjitler 224
Prof. Dr. Saim DAYAN

54. Ensefalit ve Beyin Apseleri..... 228
Prof. Dr. Bülent Ahmet BEŞİRBELLİOĞLU

Solunum Yolu ile Bulaşan Enfeksiyonlar

55. Soğuk Algınlığı, İnfluenza 231
Prof. Dr. Mehmet Faruk GEYİK
56. Akut Tonsillofarenjit..... 235
Prof. Dr. Davut ÖZDEMİR
57. Rinosinüzit, Otitis Media ve Mastoidit 237
Doç. Dr. Fatma Nurhayat BEYAZIT
58. Bakteriyel Pnömoniler..... 243
Doç. Dr. Esragül AKINCI
59. Atipik Pnömoniler..... 249
Yrd. Doç. Dr. Selma GÜLER
Doç. Dr. Hasan UÇMAK
60. Lejyonelloz 252
Doç. Haluk ERDOĞAN
61. Akut Bronşit ve Trakeit..... 255
Prof. Dr. Ali Pekcan DEMİRÖZ
62. Kabakulak..... 256
Uzm. Dr. Başak DOKUZOĞUZ
63. Difteri..... 259
Doç. Dr. Hanefti Cem GÜL
64. Akciğer Tüberkülozu 262
Doç. Dr. Sabahattin OCAK
65. Ekstrapulmoner Tüberküloz..... 266
Doç. Dr. Tuba TURUNÇ

Kardiyovasküler Sistem Enfeksiyonları

66. Enfektif Endokardit..... 270
Prof. Dr. Fehmi TABAK
67. Perikardit ve Miyokardit..... 275
Doç. Dr. Mustafa Kasım KARAHOCAGİL

Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

68. Akut İshal..... 279
Prof. Dr. Recep ÖZTÜRK
69. Viral Gastroenteritler 289
Doç. Dr. Suzan SAÇAR
70. Besin Zehirlenmeleri 291
Prof. Dr. Mehmet Akın TAŞYARAN

71. Kolera..... 295
Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK
72. Şigeloz 298
Doç. Dr. Tuna DEMİRDAL
73. Amebiyaz ve Giyardiya 300
Doç. Dr. Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN
74. Enterik *Escherichia coli* Enfeksiyonları..... 304
Yrd. Doç. Dr. Cemal ÜSTÜN
Prof. Dr. Hayrettin AKDENİZ
75. Antibiyotik İlişkili İshal..... 306
Prof. Dr. Elif DOYUK KARTAL
76. *Campylobacter* ve *Yersinia* Enfeksiyonları..... 308
Doç. Dr. Salih CESUR
77. Tifo ve Diğer Salmonella Enfeksiyonları..... 313
Prof. Dr. Fatma SIRMATEL
78. Peritonit ve İntraperitoneyal Apseler 316
Uzm. Dr. Özlem ALICI
Prof. Dr. Canan AĞALAR
79. Botulizm 321
Prof. Dr. Mustafa NAMIDURU

Hepatitler

80. Akut Viral Hepatitler 323
Prof. Dr. Rahmet GÜNER
Uzm. Dr. Şiran KESKE
81. Kronik Hepatit B 331
Prof. Dr. Hakan LEBLEBİCİOĞLU
82. Kronik Hepatit C 335
Prof. Dr. İsmail BALIK
83. Fulminan Hepatik Yetmezlik 338
Prof. Dr. Mustafa SÜNBÜL

Üriner Sistem Enfeksiyonları

84. Akut Sistit 341
Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM
Uzm. Dr. Behiye DEDE
85. Piyelonefrit ve Böbrek Apsesi..... 343
Uzm. Dr. Hülya KUŞOĞLU
Prof. Dr. Ayşe Sesin KOCAGÖZ

86. Asemptomatik Bakteriyüri..... 346
Prof. Dr. S. Sırrı KILIÇ

Üreme Organlarının Hastalıkları

87. Erkeklerde Üretrit, Prostatit, Epididimit, Orşit..... 348
Prof. Dr. Ali KAYA
88. Vulvovajenit ve Servisit..... 352
Doç. Dr. İlkay KARAOĞLAN
89. Pelvik Enflamatuvar Hastalık..... 355
Dr. Barış ERTUNÇ
Doç. Dr. Gürdal YILMAZ
90. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar 358
Doç. Dr. Osman MEMİKOĞLU
Uzm. Dr. Gülden YILMAZ

Deri, Yumuşak Doku Enfeksiyonları

91. Sellülit ve Yüzeysel Deri Enfeksiyonları..... 365
Doç. Dr. Nurcan BAYKAM
92. Gazlı Gangren (Klostridial Miyonekroz) 369
Prof. Dr. Dilek KILIÇ
93. Nekrotizan Fasiyit 372
Doç. Dr. Şerife AKALIN
94. Lenfadenit ve Lenfanjitler 375
Doç. Dr. Ayten KADANALI
Uzm. Dr. Gül KARAGÖZ
95. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları 380
Prof. Dr. Bilgin ARDA

Kemik ve Eklem Enfeksiyonları

96. Septik Artrit..... 385
Doç. Dr. Neftise ÖZTOPRAK
97. Osteomyelit 389
Prof. Dr. Özlem KANDEMİR
98. Protez Enfeksiyonları..... 393
Doç. Dr. Ünner KAYABAŞ

İntestinal Paraziter Hastalıklar

99. İntestinal Sestodlar 398
Doç. Dr. Aynur ENGİN
100. İntestinal Nematodlar 404
Prof. Dr. Nezih YILMAZ
Yrd. Doç. Dr. Mehmet BALCI

Protozoal Hastalıklar

101. Sıtma 410
Prof. Dr. Salih HOŞOĞLU
102. Layşmanyaz Enfeksiyonları..... 415
Uzm. Dr. Süheyla KÖMÜR
Prof. Dr. Hasan Salih Zeki AKSU

Zoonozlar

103. Toksoplazmoz 419
Doç. Dr. Hüsnü PULLUKÇU
104. Riketsiyoz 424
Doç. Dr. Nail ÖZGÜNEŞ
Dr. Semiha ÇELİK
105. Listeriyoz..... 428
Doç. Dr. Behice KURTARAN
106. Lyme Hastalığı 430
Prof. Dr. İrfan ŞENCAN
Uzm. Dr. Gönül ÇİÇEK ŞENTÜRK
107. Bruselloz 433
Prof. Dr. Can Polat EYİĞÜN
Uzm. Dr. Cumhuri ARTUK
108. Tularemi (Tavşan Ateşi)..... 437
Prof. Dr. Oğuz KARABAY
109. Şarbon 441
Prof. Dr. Mehmet DOĞANAY
110. Kist Hidatik Hastalığı 445
Prof. Dr. İlyas DÖKMETAŞ
111. Kuduz 447
Prof. Dr. Mustafa ERTEK
112. Veba 450
Doç. Dr. Ömer COŞKUN
113. Viral Kanamalı Ateşler 452
Uzm. Dr. Bircan KAYAASLAN ÜNAL
Prof. Dr. Hürrem BODUR

114. Hantavirüs Enfeksiyonları..... 456 <i>Doç. Dr. Güven ÇELEBİ</i>	121. Cerrahi Antimikrobiyal Profilaksi..... 477 <i>Prof. Dr. Oğuz Reşat SİPAHİ</i>
115. Tatarcık Ateşi 460 <i>Doç. Dr. Yusuf Ziya DEMİROĞLU</i>	122. Sağlık Bakımı İle İlişkili Pnömonilerin Önlenmesi..... 480 <i>Prof. Dr. Zülal ÖZKURT</i>
116. Batı Nil Hastalığı 462 <i>Doç. Dr. Füsün Zeynep AKÇAM</i>	123. İzolasyon Önlemleri 482 <i>Doç. Dr. Fatma Şebnem ERDİNÇ</i>
117. Leptospiroz 464 <i>Doç. Dr. Vedat TURHAN</i>	124. Sterilizasyon ve Dezenfeksiyon..... 484 <i>Prof. Dr. Şaban ESEN</i>
118. Çikungunya Humması 467 <i>Doç. Dr. Vedat TURHAN</i>	125. Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar 489 <i>Doç. Dr. Serhat BİRENGEL</i>
Hastane Enfeksiyonları ve Önlenmesi	
119. Hastane Enfeksiyonları 469 <i>Prof. Dr. Emine ALP</i>	Renkli Atlas 499
120. Damar İçi ve Üriner Katater ile İlişkili Enfeksiyonlar..... 473 <i>Uzm. Dr. Tümer GÜVEN</i> <i>Doç. Dr. Gül RUHSAR YILMAZ</i>	Kaynaklar 529

ENFEKSİYON HASTALIKLARININ DÜNÜ, BUGÜNÜ, YARINI

M. Emin TEKELİ

Enfeksiyon hastalıklarının tarihi neredeyse insanlık tarihi kadar eskidir. Tarih boyunca insan hayatı ve gelişmesini enfeksiyon hastalıkları ve bunlara neden olan mikroorganizmalar kadar etkileyen bir başka faktör daha yoktur. Ne deprem, sel gibi doğal felaketler, ne de başka hastalıklar insan yaşamını bu mikroskopik canlılar kadar etkilememiştir. Çağlar boyunca salgın hastalıklar birkaç ay veya yıl içinde çok sayıda kişiyi yok ederek toplumların nüfusunu önemli ölçüde azaltmış, imparatorlukları çöktürmüş, savaşlar kazandırmış veya kaybettirmiş, yaşam biçimlerini derinden etkilemiştir.

İnsanoğlu bu büyük düşmanla çağlar boyunca amansız bir mücadele halinde olmuştur ve bu savaş günümüzde de tüm şiddetiyle devam etmektedir. Çiçek hastalığının Amerika kıtasında yaptığı epideminin Kızılderili kültüründe açtığı yaralar uzun süre iyileşmemiştir. Veba ortaçağ Avrupa'sında feodalizmin sonunu getirmiş, bugünkü ekonomik sistemin tohumlarını atmıştır. Sıtma, köle ticaretinin gelişmesine neden olmuştur. Sifiliz, cinsel serbestliğin kısıtlanmasına neden olmuştur.

Yirminci yüzyılda tıptaki gelişmeler, mikroskopik canlılara karşı insanın zaferini ilan etmesine tanıklık etmiştir. 1969 yılında aynı zamanda bir cerrah olan General W. Stewart, ABD Kongresi'nde yaptığı konuşmada "artık enfeksiyon hastalıkları defterinin kapandığı"nı ilan edecek kadar ileri gitmiştir. Ancak, daha 20 yıl bile geçmeden AIDS salgınının ortaya çıkmasıyla bu zaferin ne kadar sahte olduğu anlaşılmıştır. Bu yıllardan itibaren AIDS'in yanısıra Ebola virüs enfeksiyonu, Lejyoner Hasta-

lığı, Deli Dana Hastalığı ve pek çok antibiyotiğe dirençli hale gelen bakterilerle gelişen enfeksiyonlar önem kazanmıştır. Bunun sonucunda, 21. yüzyıl başında bilim çevrelerinin, kamuoyunun ve hükümetlerin dikkati, eski korkuların da etkisi ile tekrar enfeksiyon hastalıklarına yoğunlaşmıştır.

Bu yazıda öncelikle enfeksiyon hastalıklarının tarihçesindeki önemli köşe taşları üzerinde durulacaktır. Ardından, enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji alanında hastalık-etken ilişkisinin sorgulandığı ve bunun bilimsel yöntemlerle kanıtlanması çabalarının yaşandığı; aynı zamanda mikrobiyolojik tanı ve antimikrobiyal tedavide büyük buluşlara sahne olan 19. ve 20. yüzyıllar irdelenecektir. Son olarak da, bugünden geleceği hazırlayan koşullara paralel olarak gelecekte sorun oluşturacağı öngörülen mikroorganizmalar ve enfeksiyonlardan söz edilecektir.

Tarihi Süreç İçinde İnsanlık ve Enfeksiyon Hastalıkları

İnsanlığın yerleşik yaşama ilk geçtiği, günümüz uygarlığının beşiği Mezopotamya'da hastalıkların tanrı olan bir hayvan aracılığı ile geçtiğine inanılırdı. Mezopotamya halkı bazı doğru gözlemlerde de bulunmuştur; veba salgınlarından önce fare ve sıçanların sayısının çok arttığını tesbit etmişler, cüzzamın (lepra) bulaşıcı bir hastalık olduğunu sezerek cüzzamlıları toplumdan uzak tutmuşlardır. Ayrıca Mezopotamya halkı büyük bir cinsel serbestlik yaşadığını

dan bel soğukluğunun (gonore) sık rastlanmasına karşın sifilizden hiç söz edilmemektedir. Burada tanınan enfeksiyon hastalıkları arasında tüberküloz, pnömoni, plörezi, bronşit, sarılık, mide-bağırsak bozuklukları, otit, bel soğukluğu sayılabilir. Mezopotamya'da bu hastalıklarla mücadele etmek üzere kullanılan ilaçlardan bazıları ise haşhaş, adem otu, anason, kişniş, nane, hardal, hurma, selvi, çam, çınar, söğüt, zeytin, incir, elma, defne, meyan kökü, sarımsak, soğan, turp, susam, buğday gibi bitkiler; bazı hayvansal maddeler ile alçı, kireç, kükürt, bakır, tuz, şap gibi maddelerdir.

Eski Mısır'da ise çiçek, çocuk felci, tüberküloz, apandisit gibi hastalıkların bilindiğine dair bulgular mevcuttur. Ayrıca Nil sularında bulunan oksiyür ve askaris başta olmak üzere çok sayıdaki parazitin hastalıklara neden olduğunu anlamışlardı. Trahomu tanıyor, sıtmada sivrisineğin ve bataklığın rolünü biliyorlardı. Mısırlı hekimler bira mayasını bağırsak hastalıklarında hastalara içirirler, cilt hastalıklarında ise sargı ve yakı olarak apselerin üzerine sürerlerdi. Bağırsak ve idrar yolları hastalıklarında, irinli yaraların tedavisinde ekmek küfü önerirlerdi. Günümüzde, içinde bunun B vitamininden dolayı bira mayasının stafilokoklara, küflerin ise bakterilere karşı etkili olabileceği bilinmektedir.

Roma Uygurluğu enfeksiyon hastalıkları konusunda oldukça iyi durumdadır. Milattan sonra birinci yüzyıl sonlarında Celsus ilk defa iltihabın 4 unsuruna tumor (şişlik), dolor (ağrı), rubor (kırmızılık) ve calor (ısı) değinmiştir.

Ortaçağ hem veba ve çiçek nedeniyle büyük ölümlerin yaşandığı, hem de enfeksiyonlarla baş etme konusunda insanlığın bilgisinin arttığı bir dönemdir. Bu dönemde Doğu'lu (Çin, Türk, Arap) hekimlerin son derece doğru gözlemler yaptıkları ve tedaviler geliştirdikleri bilinmektedir. Örneğin Razi (9. yy), çiçek ve kızamık hastalıklarını ayrıntılı şekilde anlatmış; ateşin bir hastalık olmadığını, vücudun hastalığı atmak için çabalaması sonucunda oluştuğunu belirtmiştir.

Bu dönemde yaşayan, hem çağdaşlarını hem de kendinden sonra gelen nesilleri etkileyen en önemli hekimlerden biri İbn-i Sina'dır. Beş ciltten oluşan eseri, anatomi-fizyoloji, patolojinin

yanı sıra ateşler, küçük cerrahi girişimler, kırık – çıkıklar, kızamık ve çiçek gibi döküntülü hastalıklara ve ilaçlara ilişkindir. Bu kitaplar ampilyem, bağırsak hastalıkları, plörezi, zührevi hastalıklar hakkında çok ilginç yazılar içermektedir. İbn-i Sina plöreziyi mediastinit ve subfrenik abseden ayıran belki de ilk hekimdir. Vebanın yayılmasında sıçanların rolüne dikkat çekmiş, bazı bulaşıcı hastalıkların plasenta yolu ile geçebileceğini belirtmiştir.

İnsanlık Tarihinin En Eski ve Önemli Bulaşıcı Hastalıkları

1. Tüberküloz

Tüberküloz insanlık tarihinin bilinen en eski hastalıklarından biridir. Geçen binlerce yıllık süre içinde hastalığın insidansı artışlar ve azalışlar göstermiş, fakat halk sağlığı için kalıcı bir tehdit olma özelliğini hep sürdürmüştür. Geçmişte çiçek, veba veya kolera ile birlikte birçok dramatik salgınlara neden olmuştur. Günümüzde ise AIDS ile birlikte benzer bir salgını sergilemektedir.

İnsanoğlunun M.Ö. 8000 yıllarında ilk yerleşik topluluklar oluşturması ve sığırları evcilleştirmesiyle birlikte mikobakterilerle tanıştıkları tahmin edilmektedir. M.Ö. 3500 yıllarına ait Mısır mumyalarında ve Ürdün'de bulunan insan iskeletlerinde tüberkülozu düşündürülen vertebra lezyonları (Pott Hastalığı) ve psoas apseleri görülmüştür. Hipokrat (M.Ö. 460-377) hastalık için erime, tükenme anlamına gelen "phtisis" deyimini kullanırken, M.S. ikinci yüzyılda yaşayan Galen bu hastalık için, kendisinden sonra 1000 yıl değişmeyen tedavi önerilerinde (istirahat, öksürüğün kesilmesi, göğüs yakıları vb.) bulunmuştur. Rönesansla birlikte tüberkülozla ilgili yeni bilgiler ortaya çıkmıştır.

Onyedinci yüzyılın başından itibaren Avrupa'da halk sağlığı ile ilgili kayıtların tutulmaya başlanmasıyla, 1667 yılında Londra'daki tüm ölümlerin % 25'inden tüberkülozun sorumlu tutulduğu bildirilmiştir. Sanayi devrimi ile birlikte yoksul, yetersiz beslenen ve kalabalık

barınma koşullarında yaşayan insan sayısının hızla artması, İngiltere'deki salgının 17 ve 18. yüzyılda tüm Batı Avrupa ülkelerine yayılması ile sonuçlanmıştır. Batı Avrupalılar yeni keşiflerle tüm dünyaya yayıldıkça salgını beraberlerinde götürmüş; hastalık 20 yüzyılın başına kadar Doğu Avrupa, Batı Asya, Uzak Doğu ve Afrika'ya taşınmıştır.

Gelişmiş batı ülkelerinde, sosyo-ekonomik gelişme ve hastaların sanatoryumlarda izolasyonunun sağlanması nedeniyle, tüberkülozdan ölümler henüz kemoterapinin bulunmadığı 1900'lerin başından itibaren her yıl % 5 azalmaya başlamıştır. 1950'den sonra kemoterapinin uygulamaya başlaması ile bu azalma % 10-14 düzeyine ulaşmıştır. 1970'lere gelindiğinde batı ülkelerinde tüberküloz eradikasyonunun yakında gerçekleşeceği bekleniyordu. Fakat 1985 yılından itibaren bu ülkelerde tüberküloz insidansının yıllar sonra ilk kez artmaya başladığı görüldü ve hastalığın yeniden artışı "şaşkınlıkla" karşılandı.

Tüberkülozun 1950'lerden önceki durumu hakkında sağlıklı verilerin bulunmadığı gelişmekte olan ülkelerde ise 1960 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütü'nün kontrol programları uygulanmaya başlanmıştır. Fakat 1990'lara gelindiğinde bu programların etkili olmadığı görülmüştür. Seksenli yıllarda ortaya çıkan HIV epidemisi ve çok ilaca direnç sorunu, tüberküloz salgının günümüzde ileri derecede ağırlaşmasına yol açmıştır. Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1993'de yapılan açıklamada, insanlık tarihinin hiçbir döneminde günümüzdeki kadar çok tüberkülozlu hastanın bulunmadığı, dünyanın çoğu bölgesinde tüberkülozun artık kontrol edilemez hale geldiği duyurulmuştur.

2. Çiçek

Çiçek hastalığı insanlara vermiş olduğu dehşetten dolayı ilk tanınan hastalıklardan biridir; M.Ö. yedinci yüzyıldan beri bilinmektedir. O tarihlerde hastalığın Çin ve Hindistan'ın yanı sıra Orta Afrika'da zenciler arasında yaygın olduğu bilinmektedir. Eski Mısır'a ait mumyalarda çiçek izlerinin olması bu hastalığın çok eskiden beri görüldüğünü düşündürmektedir.

M.S. 506 yılında fil savaşında Mısır ve Çin ordularında ağır tahribat yapmıştır. Bundan sonra Orta Doğu ve İtalya üzerinden Avrupa'ya geçmiştir. Amerika'nın keşfi ile bu kıtaya geçmiş, yayılmış ve geniş epidemilere sebep olmuştur. Seyahat ve göçler nedeniyle 18. yy çiçek yüzyılı olmuştur. O yıllarda dünya nüfusunun 1/14'ü hastalığa yakalanmış ve Avrupa'da yarım milyondan fazla insan ölmüştür. Bu durum 1796 yılında Jenner'in aşığı keşfetmesine kadar sürmüştür.

Doğuda ise çiçekten korunma daha 11. yüzyılda Eski Hint ve Çin'de bilinmekteydi. Çinlilerin hastalığı geçiren çocukların yanına sağlamaları koydukları veya çocukların burnuna çiçekli hastalardan alınmış cerahatli kabukları toz haline getirip buruna üfleterek aşı uyguladıkları bilinmektedir. Bu zamanla Asya'nın diğer bölgelerine yayılmış; Anadolu'ya kadar gelmiştir. Çiçek yurdumuzda eskiden beri vardır; çiçek kurutlarını ve cerahatini deriyi çizerek sürmek gibi bir aşılama yöntemi uygulanmaktaydı. 1721'de Lady Montague İstanbul'da çocuklarını aşılatmış ve bu yöntemi İngiltere'ye bildirmiştir. Ancak Avrupa'daki ve Amerika'daki çiçek salgınları ancak Jenner'in bulduğu çiçek aşısının bütün dünyaca kabul edilip uygulanması zorunlu kılındıktan sonra kontrol altına alınabilmiştir. Jenner, elinde bir çatlak olan süt sağıcılarının inek çiçeği geçirmekte olan bir ineği sağdığına parmağında ufak bir çıban çıktığını, biraz hastalandığını ancak artık insan çiçeğine yakalanmadığını gözlemlemiştir. Bunun üzerine çiçek geçirmekte olan sütçü bir kızın parmaklarındaki püstüllerden aldığı cerahat ile bir çocuğu aşılamıştır.

Dünya Sağlık Örgütü 1967 yılında çiçek hastalığını dünya üzerinden silmek için bir eradikasyon programı başlatmıştır. Yoğun çabalar sonucunda son olgu 1979 yılında Somali'de görülmüştür. DSÖ 1980 yılında çiçeğin dünya genelinde eradike edildiğini açıklamıştır; ancak çiçek günümüzde biyolojik silah olarak kullanılabilme potansiyeli nedeniyle hala gündemdedir.

3. Sıtma

Dünya nüfusunun üçte ikisini etkilemesi nedeniyle sıtmanın tarihçesi, insanoğlunun en

tahripkar hikayelerinden birisidir. Milyonlarca insanı mağdur etmiştir ve etmeye de devam etmektedir.

Sıtma ile en eski kayıtlara eski Mısır ve Çin'de rastlanmaktadır. M.Ö. beşinci yüzyılda Hipokrat, tekrarlayan ateş ve dalak büyüklüğü ile seyreden malarya sendromunu ve bataklıkla ilişkisini açıkça tanımlamıştır; önerdiği bataklik drenajı bugün hala geçerlidir. Esasen malaya adını buradan (mal-air = fena havanın solunması) almaktadır. Türk hekimlerinden İbn-i Sina ve Ebubekir Razi'nin eserlerinde sıtma olarak tanımlanan ateş şekilleri vardır. Malarya'ya Homer'in "İliada"sında ve Shakespeare'in eserlerinde de rastlanmaktadır.

Güney Amerika'da 1630 yılında kına ağacının kabuğunun ateşli hastalığa iyi geldiği bulunmuş ve bu madde 1648'den sonra sıtma tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Mekkel, Virchow ve Kelsch, sıtmalı hasta organlarında ve kanında biriken pigmentleri saptamışlardır. Laveran 1880'de, sıtmalı hastaların alyuvarlarında sıtma parazitini göstermiş, Ross vektör olarak sivrisineği belirlemiştir. 1912'de plazmodilerin kültürü yapılmıştır.

DDT 1939'da insektisit olarak kullanıma girmiştir. Sonraki yıllarda çeşitli insektisitler ve özellikle antimalaryal olarak klorokininin sentezi malaryanın kontrolüne yeni boyutlar kazandırmıştır.

DSÖ'nün malarya eradikasyon programı 1955'de başlamıştır. Ancak, vektörlerin insektisitlere karşı direnç geliştirmesi, plazmodyumlardan özellikle *P. falciparum* suşlarının ilaçlara karşı direnç geliştirmesi, endemik bazı bölgelerdeki politik ve idari organizasyon bozuklukları nedeniyle 1976 yılında bu programın yetersiz kaldığı resmen açıklanmıştır.

Devamlı kültür yöntemleri, monoklonal antikör yapımı ve genetik mühendisliğinde 1970'lerdeki gelişmeler sayesinde sıtma aşısı ile ilgili bazı ilerlemeler sağlanmışsa da bugün hala kullanışlı ve etkin bir sıtma aşısı yoktur. Ayrıca bugün dünyanın birçok bölgesinde sıtmanın yeniden dirilişi söz konusudur.

4. Veba (Taun/kara ölüm)

Veba tanınan en eski hastalıklardan biridir.

Şiddetli pandemileri ile milyonlarca insanın canına kıyan enfeksiyon, zaman zaman kıtalara hakim olmuş, büyük göçlerle ulusları sürüklemiştir. Veba ilk kez M.Ö. 300 yılında Libya, Mısır ve Suriye topraklarında tanımlanmıştır. Bundan önce de Asya'nın korkunç pandemilerini yazan Hint hekimleri olmuştur. Vebanın Avrupa'ya 6. yüzyılda geçtiği bildirilmiştir. Ondördüncü yüzyılda Çin'den kalkan büyük bir pandemi, bütün Asya'yı kaplayarak 25 milyon insanı öldürdükten sonra, Avrupa ve Afrika'ya geçmiştir. Bundan sonra da veba Avrupa'da hiç kaybolmamış, sık sık epidemiler ve pandemiler yapmıştır. Avrupa'dan da Güney ve Kuzey Amerika'ya atlamıştır. Bu pandemilerden ülkemiz de zarar görmüş; önemli kayıplar yaşanmıştır.

Bazı pandemiler akciğer vebasısı şeklinde görülüp hastaları asfiksi ile öldürdüğünden buna *Kara Ölüm* adı verilmiştir. Avrupa'da Milano (1630), Londra (1665), Marsilya (1721) epidemileri meşhurdur. Bu sırada veba iyice tanınıp korunma önlemleri uygulanmaya başladığından, 1843'den sonra Avrupa'dan; bunu izleyerek de Anadolu'dan Suriye ve Filistin'e çekilmiş; Rusya'da endemik odaklar halinde kalmıştır. Vebanın etkeni, 1894'de Yersin tarafından keşfedilmiştir.

Veba dünyadan tamamen kaybolmuş değildir; Rusya'da Ural Dağları eteklerinde ve Astragan'da, ayrıca Çin, Güney Afrika ve Güney Amerika'da veba odakları vardır. Arabistan, Suriye ve İran'da da odaklar bulunması ülkemiz açısından önemlidir. Yurdumuzda son olarak 1947 yılında, Suriye'den giren ve Akçakale köylerine yerleşen 19 kişilik bir epidemiyi olmuştur. Tedavi ve eradikasyon çalışmalarına katılan kişilerde 14 bubon vebasısı, 5 sepsis görülmüş ve sekizi kaybedilmiştir.

Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Bilim Dalı (EHKM)'nin bugünkü noktaya gelmesinde, gözlem yetenekleri ve araştırma kapasiteleri ile pek çok insan rol oynamıştır. Ancak, bunlardan bazıları biraz daha fazla tanınmış ve örnek insanlar olarak anılmışlardır. Bu değerli bilim adamlarının hayat öyküleri, EHKM'nin tarihçesi ile pek çok noktada çakışmaktadır.

DÜNYADA VE ÜLKEMİZDE ENFEKSİYON HASTALIKLARININ TANI VE TEDAVİSİNDEKİ GELİŞMELERE ÖNEMLİ KATKILARI OLAN İKİ ÖRNEK BİLİM ADAMI

Robert Koch (1843 – 1910, Baden-Baden)

Bakteriyolojinin kurucusu olarak kabul edilen Alman hekim, meslek hayatının ilk yıllarında taşra hekimliği ve Fransız-Alman savaşında askeri cerrah olarak görev yapmıştır. Daha sonraları cerrah olarak çalıştığı hastanede küçük bir laboratuvar kurmuştur. Elinde bulunan mikroskop ve inkubator ile önce algleri, daha sonra hastalık yapıcı mikroorganizmaları incelemeye başlamıştır.

Koch, bilimsel araştırmalarına şarbon etkenini araştırarak başladı; bakterinin uzun iplikçikler ve spor oluşturduğunu gözlemledi, uygun olmayan koşullarda sporların yıllarca canlı kalabildiğini buldu. 1876 yılında şarbon basilinin yaşam döngüsünü ilk kez açıkladığında dikkatleri üzerine çekti ve bulgularını yayımladı. Ardından kültür tekniklerini geliştirdi ve saf kültür üretme çalışmalarına başladı.

Koch 1877 yılında, bakterilerin araştırılması, kültürlerin korunması ve fotoğraflarının çekilmesi konusunda önemli bir inceleme yayımladı. Bir yıl sonra yara enfeksiyonları modelinde, çeşitli kaynaklardan elde ettiği mikrop içeren maddelerin her biri ile ayrı bir enfeksiyon ortaya çıktığını gösterdi.

Artık önemli bir bilim adamı olarak tanınan Koch, Berlin'de Almanya Sağlık Dairesi'nde çalışmaya başladı ve burada bir bakteriyoloji laboratuvarı kurdu. Çalışmalarını verem etkenini elde etme konusunda yoğunlaştırdı. O dönemde veremin bir enfeksiyon etkenine bağlı olduğu biliniyordu ama bu etken elde edilememiş ve tanımlanamamıştı. Koch, kullandığı boyama yöntemini değiştirerek basilin varlığını ortaya çıkardı. Bakterinin saf kültür halinde üretilmesinin yarattığı zorluklara karşın, zamanla çeşitli besi yerlerinde bakteriyi ayırmayı başardı.

Basilin hastalık etkeni olduğunu ve ürettiğini 1882'de açıkladı.

Koch'un çalışmaları Mısır'da kolera salgınının başlaması ve hastalığın Avrupa'ya sıçraması tehlikesi nedeniyle kesintiye uğradı. Mısır'daki incelemeleri sırasında kolera etkeninin virgül biçimli bir bakteri olduğu kanısına vardı. Bu dönemde tüberkülozla ilgili çalışmaları yarıda kalmakla birlikte amipli dizanteri etkenini de tanımladı. Sonra Hindistan'a giderek *Vibrio*'yu tanımladı ve koleranın bulaşma yollarını ortaya koydu.

Robert Koch 1890'da tüberkülini buldu ve Koch fenomenini tanımladı. Daha sonraki çalışmalarında lepra, sığır vebası, veba ve sıtma gibi başka insan ve hayvan hastalıklarında yoğunlaştı. İngiliz bakteriyolog Ross ile aynı dönemde sıtmanın sivrisineklerle bulaştığını buldu.

Tüberkülozla ilgili çalışmalarının sonuçlarını ve hastalıkla ilgili korunma önerilerini 1901 yılında açıkladı. Kendi adı verilen tüberküloz basili üzerine araştırmaları nedeniyle Nobel Ödülü'ne layık görüldü.

Koch'un buluşları ve geliştirdiği teknikler, hastalık etkenleri konusundaki görüşleri kadar önemlidir. Ayrıca, devrindeki pek çok bilim adamı ile öğrencilerine örnek oldu ve yönlendirdi. Bakteriyolojide yeni bir dönemin başlamasına öncülük etti.

Kemal Hüseyin Plevnelioğlu (1892 – 1954, İstanbul)

İkinci dünya savaşı sırasında Askeri Tıbbiye'ye devam ederken askere alındı. 1917'de mezun olduktan sonra 1. Ordu'da ve Trabzon'da hekimlik yaptı. 1919 yılında bugünkü Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları asistanı olarak yüzbaşılığa yükseltildi. 1922'de Anadolu'ya geçerek Kurtuluş Savaşı'na katıldı. 1923'de Yunan askerleri arasında çıkan tifüs salgınıyla mücadele amacıyla Uşak'a gitti. 1925'de gönderildiği Hamburg'da seroloji, tropikal hastalıklar ve deneysel tedavi üzerinde çalıştı. Ayrıca Berlin'de Rober Koch Bulaşıcı Hastalıklar Enstitüsü'nde çalıştı. Türkiye'ye döndüğünde Gülhane'deki Kliniği'nde öğretim üyeliğine getirildi. 1945'de

A) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojide 19. yüzyılda sağlanan gelişmeler:

- 1805 – 1806: Epidemik menenjit ilk olarak İtalya ve ABD’de tanınmıştır. 1850’ye kadar sadece bu ülkelerde ve Fransa’da görülmüş, 1954’den sonra tüm Avrupa’ya yayılmıştır.
- 1821: Fransa’da görülen epidemide difteri diğer üst solunum yolu enfeksiyonlarından ayrılmış, klinik özellikleri 1826’da tanımlanmıştır (Etkeni 1883’de gösterilmiştir.).
- 1828: İyot ve hipoklorit antisepsi amacıyla kullanılmıştır.
- 1840: Rober Koch’un hocası Jakop Henle, bulaşıcı hastalıkların insan vücudunda üreyen canlılarla oluştuğunu ve bunların insan vücudundan çıkarak başkalarına geçebildiğini ileri sürmüştür.
- 1850: Semmelweis, lohusalık hummasının bulaşıcı olduğunu ve doğum yaptırmadan önce kalsiyum klorit solüsyonu ile el yıkamanın anne mortalitesini azalttığını ortaya koymuştur.
- 1851: *Schistosoma haematobium* ve *Hymenolepsis nana* gösterilmiştir.
- 1861: Pasteur, anaerop yaşamı tarif etmiştir.
- 1863: Mikroflaryalar ve lepra etkeni gösterilmiştir.
- 1865: Şarap ve bira üretiminde, sonradan pastörizasyon denilen yöntem bulunmuştur.
- 1870: Hastalık etkeni olan bakteriyi saf olarak üretmek için kültürün önemi belirtilmiş ve besi yerlerinin hazırlanmasında Pasteur fırını, Koch kazanı ve otoklav kullanılmaya başlanmıştır.
- 1872: Bu yıllarda geliştirilmeye çalışılan mikroskop tasarımındaki en önemli ilerlemeyi Alman fizikçi Ernst Abbe gerçekleştirmiştir. Abbe, yağa daldırılmış objektif tekniğini bulmuş; cisim üzerinde ışığın yoğunlaştırılmasını sağlayan kondensatörü ve yüksek nitelikli mercek sistemini geliştirmiştir.
- 1875: Bakterileri boyamak için anilin boya kullanılmıştır.
- 1880: Eberth, tifodan ölen hastasının lenf nodu ve dalağında tifo basilleri olduğunu tahmin ettiği çomak şeklindeki bakterileri ve bu bakterilerin hücre içi yerleşimlerini göstermiştir.
- 1884: Pasteur ve Chamberland adlarının verildiği bakteri süzgeçlerini bulmuşlardır.
- 1884: Hans Christian Gram, Gram boyama yöntemini bildirmiştir.
- 1886: Pnömonokok ve *Escherichia coli* gösterilmiştir.
- 1887: Bruce, Malta humması – Brusella etkenini göstermiştir.
- 1887: Alevde tesbit yöntemi geliştirilmiş ve petri kutuları kullanılmaya başlanmıştır.
- 1888: Difteri toksini bulunmuş ve hastalıktaki önemi ortaya konmuştur.
- 1889: Tetanoz etkeni saf kültür halinde elde edilmiş ve toksini ayrılmıştır.
- 1890: Behring ve Kitasato, antikor oluşumunun mekanizmasını göstermiş ve vücut sıvılarıyla ilişkili immünoloji olaylarının temelini atmışlardır.
- 1890: Koch tüberkülini bulmuştur.
- 1896: Widal, tifo basillerinin nekahat dönemindeki hastaların serumları ile karşılaştırıldığında çöktüğünü ve hareketlerini yitirdiğini saptamış, ilk kez “agglütinin” sözcüğünü kullanmıştır.
- 1898: Shiga, dizanteri basilini bulmuştur.
- 1900: Sıtmanın anofellerle bulaştığı gösterilmiştir.

B) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojide 20. yüzyılda sağlanan gelişmeler:

- 1901: Kompleman birleşmesi reaksiyonu tarif edilmiştir.
- 1902: Anafilaksi, 1903'de alerji tanımlanmıştır.
- 1903: Marchand, Leishman ve Donovan, birbirlerinden ayrı olarak Kala-azar etkenini göstermiştir.
- 1903: Oponin bulunmuştur.
- 1905: Sifiliz etkeninin *Treponema pallidum* olduğu gösterilmiştir.
- 1906: Sifiliz tanısında Wasserman reaksiyonu bulunmuştur.
- 1909: Epidemik tifüsün bitle bulaştığı gösterilmiştir.
- 1910: Saboraud, mantar kültürü için kendi adıyla anılacak besiyerini geliştirmiştir.
- 1912: Sifiliz tedavisinde salvarsanın etkin bir ajan olduğu gösterilmiştir. (İlk özgül kemoterapötik)
- 1914: İnsanda toksoplazma ve Weil (İkterik Leptospiroz) hastalığının etkeni bulunmuştur.
- 1920: Bakterilerin ilk klasifikasyonu yapılmış; Bergey'in klasik çalışmasının temelleri atılmıştır.
- 1924: Kızılın tanısında kullanılan Dick testi bulunmuştur.
- 1924: Calmette ve Guérin, kendi adlarıyla anılan tüberküloz aşısını geliştirmiştir.
- 1926: Bakterilerle virüsler arasındaki ayrımlar açıklanmış ve virolojinin bağımsız bir disiplin olarak önünün açılması sağlanmıştır.
- 1928: Transformasyonun gösterilmesi ile moleküler genetiğin temelleri atılmıştır.
- 1931: Embriyonlu tavuk yumurtasında virüs üretilebileceği gösterilmiş; bu yöntemle influenza, kabakulak, sarı humma, bazı arbovirüsler ve *Rickettsia* üretilmiştir.
- 1933: Lancefield, streptokokları sınıflandıran bir presipitin testi tanımlamıştır.
- 1941: Gregg, gebeliğinde kızamıkçık geçiren annelerin çocuğunda anomaliler olduğunu yazmıştır.
- 1942: Floresanlı antikor deneyi yapılarak işaretli antijen ve antikorların gelişim yolu açılmıştır.
- 1949: Poliovirüs doku kültüründe üretilmiştir.
- 1953: Çeşitli immünglobülinler tarif edilmiştir.
- 1960: Radioimmünassay yöntemi geliştirilmiştir.
- 1961-1962: T ve B lenfositleri ile alt tipleri ve lenfokinler tanımlanmıştır.
- 1963: Blumberg tarafından Avustralya antijeni ("HBsAg") tanımlanmıştır.
- 1966: ELISA yöntemi geliştirilmiştir.
- 1975: Hibridoma teknolojisinin temeli atılmıştır.
- 1982: Nötralizasyon yöntemi bildirilmiştir.
- 1983: Montaigner ve Gallo HIV'i bulmuştur.
- 1984: *Helicobacter pylori* gösterilmiştir.
- 1988: PCR teknolojisinde önemli bir faktör olan ısıya dayanıklı enzim elde edilmiştir.
- 1991: Guanarivirüs'ün ilk kez saptanması (teşhisi)
- 1991: *Encephalitozoon hellem*
- 1992: *Vibrio cholerae*
- 1992: *Bartonella henselae*
- 1993: *Encephalitozoon cuniculi*
- 1993: Hantavirus
- 1993: Sin Nombre virus
- 1994: Sabia virus
- 1994: Hendra virus
- 1994: *Cryptosporidium*
- 1995: *Ehrlichia* spp.
- 1995: HHV-8
- 1996: Creutzfeldt Jacob (yeni varyant)
- 1997: H5N1 Avian influenza
- 1998: HCV
- 1999: Nipah virüs
- 2001: Human metapneumovirus
- 2002: Vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* (VRSA)
- 2002: İlk Kırım Kongo Kanamalı Ateş olgularının bildirilmesi (Türkiye)
- 2003: SARS (Novel coronavirus)
- 2007-2010: İlk kültür pozitif Lyme olgularının tanımlanması (Türkiye)
- 2009: İlk Hantavirus Renal Sendrom olgularının bildirilmesi (Türkiye)
- 2010: İlk Batı Nil Virüs (West Nile Virus) enfeksiyon olgularının bildirilmesi (Türkiye)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İntan Hastalıkları Kliniği profesörü oldu.

Almanya'da tüberküloz üzerinde de çalışan Plevnelioğlu, Türkiye'de ilk kez Löwenstein besiyeri hazırlayarak kullandı. Tularemi etkenini elde etti. Kobaylarda yaptığı deneyler sonucunda 1936'da Türkiye'de pire tifüsünün varlığına dikkat çekti. Frankfurt, Krakow ve Margburg'daki araştırmalarının ardından 1942'de Cox tipi ilk tifüs aşısını hazırladı ve uyguladı. Yirminci yüzyılda Türkiye'de EHKM alanında çok değerli katkıları olmuş başka çok değerli hocalarımız ve bilim adamlarımız da mevcuttur. Bunlar arasında Süleyman Numan Paşa, Tevfik Sağlam, Abdülkadir Noyan, Ekrem Kadri Unat, Faik Unat, Behiç Onul, Fethi Tezok sadece bir kısmını oluşturmaktadır.

Tarih boyunca insanlık, enfeksiyon hastalıkları ve bu hastalıkların yarattığı olumsuz sonuçlar ile mücadelede önemli başarılar elde etmiştir. Bunların başlıcaları;

1. Bu süreç boyunca, EHKM alanlarının birleştiği disiplinin varlığının ve öneminin kaçınılmaz olarak görülmesi ve bu alanda yetişen pek çok insanın bu mücadeleye büyük katkıları sağlaması,
2. Çeşitli sanitasyon uygulamaları (su kaynaklarının iyileştirilmesi gibi),
3. Antimikrobiyal ilaçların kullanımı,
4. Aşı ve serum uygulamaları,
5. Gıdaların sağlıklı depolanması, temiz tutulması, hazırlanması, sütün pastörizasyonu.

Bu başarıların temelini oluşturan bilgi birikimi, EHKM alanındaki hastalık-etken ilişkisinin sorgulandığı ve bunun bilimsel yöntemlerle kanıtlanması çabalarının yaşandığı; aynı zamanda mikrobiyolojik tanı ve antimikrobiyal tedavide büyük buluşlara sahne olan 19. ve 20. yüzyıllarda sağlanmıştır.

Bu sürecin gözden geçirilmesinin ortaya koyduğu en çarpıcı sonuç, mikroorganizma – enfeksiyon ilişkisinin kurulması başta olmak üzere; tanı yöntemlerdeki ve tedavi arayışındaki gelişmelerin tümünün, birbirinin ayrılmaz bir parçası olan enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji biliminin temelini oluşturmuş olmasıdır.

Bu noktada, antibiyotiklerin bulunmaları ve klinik deneyimlerin oluşması süreci ayrıca irdelenmelidir.

Antibiyotiklerin Keşfi ve Klinik Kullanıma Girmeleri

Romen Bakteriyolog Victor Babes, bazı mikroorganizmaların diğerlerinin üremesini durdurucu maddeler salabildiğini yazmıştır. 1889 yılında ilk kez antibiyozis terimi kullanılmıştır. A. Fleming 1929 yılında penisilini bulduğunu bildirmiştir. Stafilokok kültüründe beliren bir *Penicillium* kolonisi etrafında bakterisiz bir bölge gözüne çarpmıştır. Penisilin 1940 yılında Chain ve Florey tarafından tedavide kullanılmıştır.

Modern antimikrobiyal terapi 1932 yılında Gerhard Domagk tarafından prontosil'in streptokokkal etkisinin bulunmasıyla başlamıştır. Prontosil, Alman boya endüstrisinin bir ürünüdür; antibakteriyel etkisini *in vivo* koşullarda sülfonamide dönüşerek gösterir. Bundan sonra sülfonamid bileşiklerinin çeşitli modifikasyonu ile yan etkileri az, etki spektrumu değişik çeşitli türevleri elde edilmiştir. Trimetoprim 1950'lerde bulunmuş; sülfonamidin potansiyelini artırdığı 1968'de gösterilmiştir.

Sefalosporinler, 1940'lı yılların ortalarında keşfedilmiştir. Sefalotin 1962 yılında bulunmuş, üçüncü kuşak sefalosporinler 1980'den sonra klinik kullanıma girmiştir.

Klasik tetrasiklinler 1945-1957; streptomisin 1942; kloramfenikol 1947; doksisisiklin ve minosiklin 1967 yılında bulunmuşlardır. Klinik kullanıma ilk giren makrolid olan eritromisin 1952 yılında bulunmuştur.

Streptomisin dışındaki aminoglikozidler, 1960 sonrasında antimikrobiyal tedavinin bir parçası haline gelmişlerdir. Gentamisin 1963; tobramisin 1968; amikasin 1972; netilmisin 1975; isepamisin 1978 yılında keşfedilmiştir.

Kinolonların ilk üyesi olan nalidiksik asid 1962 yılında bulunmuştur. Florlanmış kinolonlar ise 1980'li yıllarda klinik kullanıma girmiştir.

Vankomisin 1956 yılında elde edilmiş; 1958'de, metisilinden iki yıl önce klinik kullanıma girmiş ve geniş bir kullanım alanı bul-

muştur. Ancak, daha sonra antistafilokokkal penisilinler ile sefalosporinlerin geliştirilmesi ve toksik etkileri nedeniyle uzun süre sadece alternatif ilaç olarak kullanılmıştır. 1982 yılından sonra giderek artan metisilin dirençli *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokok enfeksiyonları nedeniyle yeniden gündeme gelmiştir. Formülünün geliştirilmesi ile yan etkileri de azaldığından kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak, bu kez de direnç problemi ile karşılaşmıştır. 1989 yılında ABD’de vankomisin dirençli enterokoklar, 1996 yılında Japonya’da vankomisine orta duyarlı *S. aureus* ve nihayet 2002 yılında yine ABD’de vankomisin dirençli *S. aureus* bildirilmiştir. Bu dirençli bakteriler, önümüzdeki yıllarda ülkemizde de özellikle hastane enfeksiyonlarında çok önemli sorunlar yaşanmasına yol açacaktır.

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojinin Bugünü ve Geleceği

Enfeksiyon hastalıklarının hekimliğin diğer dallarından önemli bir ayrıcalığı vardır; bu grup hastalar dünyadaki bütün toplumlar içinde süreklilik gösteren bir hareketlilik, değişim ve dinamizm içindedir. Örneğin, teknolojinin ileri düzeylerini yaşayan günümüz uygar ülkeleri bu hastalıklarla savaşta belirli bir aşamaya gelirken yeni sorunlarla karşılaşmaktadır.

Ülkemizde ise izlenen sağlık politikası ile alınan bazı önlemler köklü ve yeterli değildir. Örneğin, bir zamanlar eradike edildiği sanılan malarya yeniden güncel hale gelmiştir. Ayrıca, kıtalararası geçit yolu sağlayan coğrafi konumumuz, ekzotik enfeksiyonlar açısından tehlike yaratmaktadır. Toplumumuzda halen bir çok protozoer ve bakteri enfeksiyonları, endemo-epidemi ve sporadiler halinde sürmektedir. Bunların çoğu, DSÖ’ne yansıyan istatistiklerin ötesinde bir boyut ve önem taşımaktadır.

Bugün enfeksiyon etkenleri kendilerine yeni konakçılar bulmakta, bulaşma yollarında farklı yollar izleyebilmektedir. Bu süreci etkileyen çeşitli faktörler vardır. Bu faktörlerin tek başına etkileri yerine tüm faktörlerin bir arada etki ettikleri unutulmamalıdır:

1. Demografideki ve Davranışlardaki Değişimler

Önceleri nüfusun önemli bir kısmı kırsal alanda yaşardı. Kentsel alanlara göç ile buradaki nüfus arttı. Bu durum aşırı kalabalık oluşması, kötü hijyen, uygun olmayan sanitasyon ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca kentsel yeni yerleşim alanlarına hizmet sunumu zorlaşmaktadır. Birleşmiş Milletler’e göre bugün kentsel alanlarda yaşayan nüfusun yarısı şantiye ya da gecekondu tarzı alanlarda yaşamaktadır.

Immünsüpresif hasta sayısındaki artış fırsatçı enfeksiyonlardaki artışı da beraberinde getirmiştir. Organ nakillerinin çeşitliliğinin ve sayısının giderek artması uzun süreli immünsüpresif ilaç kullanan hasta sayısını belirgin ölçüde artırmıştır. Ayrıca ciddi romatizmal hastalıklar da son seçenek olarak tercih edilmeye başlayan TNF alfa blokleri vb. ilaçlar da ciddi immünsüpresif etkileri nedeniyle latent enfeksiyonların (Tüberküloz vb.) reaktivasyonuna ve asemptomatik kronik viral enfeksiyonların (HBV enfeksiyonu vb.) aktifleşmesine neden olabilmektedirler. Başta Avrupa ve Amerika olmak üzere geriatrik yaş grubundaki popülasyonun giderek artması da immünsüpresif birey sayısının doğal olarak artışı anlamına gelebilir. Ülkemizde de 2010 yılı itibarıyla ortalama yaş son iki dekad içerisinde 10 yıl artarak erkeklerde 70 kadınlarda ise 80 olmuştur.

Uyuşturucu ilaçların kullanımı ve cinsel yaşama ait davranış değişiklikleri, hastalıkların yayılmasında önemli rol oynamaktadır. HIV, Hepatit B ve C enfeksiyonlarında önemli artışlar gözlenmektedir.

2. Teknoloji ve Endüstrideki Gelişmeler

Tarım alanındaki değişiklikler, gıda güvenliğini önemli ölçüde etkilemektedir. Kuraklık, tahılları mikotoksin üreten mantarlara duyarlı hale getirmektedir. Buna karşılık sulu tarım *Aeromonas* türlerinin gelişmesine yol açmaktadır. Bu patojenler nozokomiyal, yara yeri, su ve gıda kaynaklı enfeksiyonlara neden olmaktadır.

Gıdaların saklanması önemli gelişmeler olmasına karşın, serbest mantarlar ile botulismus oluşmasına yol açabilecek bakterilerin barınabileceği koşullar oluşabilmektedir.

Otellerde ve hastanelerde kullanılan cihazlar yeni sorunlar yaratmıştır. Rezervuarı su olan ve oral yolla alındığında hastalık yapmayan *Legionella* gibi bazı mikroorganizmaların klima, soğutma sistemleri, su depolama sistemleri, nemlendirici veya buhar makineleri vasıtasıyla inhale ya da aspire edilmeleri pnömonilere yol açmaktadır.

Hastaneler enfeksiyonlar için ideal ortamlar haline gelmiştir. Bunun başlıca nedenleri hastanelerde çok sayıda duyarlı insanın yatması ve tanı – tedavi amacıyla çok sayıda invazif girişim yapılmasıdır. Kontrolsüz antibiyotik kullanımı ile dirençli suşlar ortaya çıkmaktadır.

Teknolojinin yol açtığı önemli sonuçlardan biri de global ısınmadır. Buna bağlı olarak başta sivrisinekler olmak üzere pek çok vektör tropikal bölgelerden yeni bölgelere göç edebilmekte ve beraberinde hastalıkları taşımaktadır.

3. Ekonomik Gelişme ve Yeni Yerleşim Bölgeleri

Ekonomik gelişme insanların yeryüzünü kullanımını etkilemektedir. Örneğin, baraj yapımı ile çevrede çeşitli etkiler sonucu patojenler, vektörler ve hayvanlarda değişimler meydana gelmektedir.

Ormanlık alanların ortadan kaldırılması ve yeniden oluşturulması da çeşitli sonuçlar doğurmaktadır. 1800'lü yıllarda ABD'nin doğusunda tarım için ormanlar ortadan kaldırılmış, buna bağlı olarak geyik sayısında hızlı bir azalma olmuştur. Daha sonra bu alanlar süratle ağaçlandırılmış, geyik sayısı hızla artmıştır. Bölgeye ziyaret ve yerleşim amacıyla yeni kişiler göç etmiştir. Ayrıca fare, kene gibi kemirici ve vektörlerin sayılarında da artış olmuştur. Bölgede Lyme Hastalığının yayılması için gerekli enfeksiyon zinciri tamamlanmıştır.

4. Uluslararası Ticaret ve Seyahatler

Bilindiği gibi sifiliz Amerika'dan Avrupa'ya, çiçek hastalığı Avrupa'dan Amerika'ya gemiciler tarafından taşınmıştır. Hantavirüsler kemirici kaynaklı olup Kore'deki müttefik kuvvetler arasında saptanmış ve bütün dünyaya yayılmıştır. Uluslararası ticaretin bir boyutu da gemilerle

hastalık taşınmasıdır. Ayrıca insanların seyahat faaliyetleri hem ülke içinde hem de ülkeler arasında belirgin derece artış göstermiştir. 1950 yılında ülkeler arası seyahat eden turist sayısı sadece 2 milyon iken 2000'li yıllarda bu sayı 700 katına yani 1.4 milyar kişiye ulaşmıştır.

5. Mikroorganizmalardaki Adaptasyon ve Diğer Değişmeler

DNA, RNA virüsleri başta olmak üzere tüm mikroorganizmalar bir evrimleşme sürecindedir; ancak bu süreç virüslerde çok daha hızlıdır. Böylece aynı ailedeki yeni virüs türleri kendilerini yeni konakçı türlerine adapte ederler. Ürettikleri yeni maddelerle immün sistemi by-pass edebilir ya da süprese ederler. Bu evrimleşme RNA virüslerinde çok daha hızlıdır. Ancak ortaya çıkan yeni türün ne zaman tehlikeli olacağı tahmin edilememektedir.

Öldürücü virüslerin toplumda görülmesi bunların yeni bir virüs olduğunu düşündürmüştür. Örneğin Ebola virüsü daha önceleri fark edilmemiş bir virüs olabilir. Ancak rekombinasyon ile çeşitli virüs tipleri ortaya çıkabilmektedir.

Bakteriler ise virülans faktörlerini çeşitli şekillerde değiştirirler. Bunlar arasında en önemlileri bakteriyofajlar veya plazmidlerle olan bilgi aktarımlarıdır. Toksinler, enzimler, adhezinler, bakteriyolizinler, hemolizinler, hücre invazyonu ve antibiyotiklere direnci sağlayan faktörler bakterilerin adaptasyonunu sağlar. Böylece vücuttan atılımı, yeni metabolit kullanımını, immün mekanizmalara direnci sağlar ve inhibitör maddelerle yarışmada avantaj getirir.

6. Küresel Isınma ve İklim Değişikliklerinin Etkisi

Küresel ısınma sonucu daha önceden görülmeyen bazı enfeksiyon etkenlerinin vektörü olan böceklerin son iki dekaddır daha yüksek yerlerde görülmeye başlanması dikkat çekici bir bulgudur. Ortalama dünya sıcaklığının 2100 yılına kadar 2 °C kadar yükselmesi beklenmektedir. Artan sıcaklığın değişik patojenlerin üremesini arttırıp, kuluçka dönemlerini kısaltacağı tahmin edilmektedir. Sıcaklığın daha da

yükseldiği bölgelerde ise yeni vektörler yaşam imkanı bulacak ve doğal olarak yeni enfeksiyon hastalıkları gözlenecek ve enfeksiyon hastalıklarının coğrafyası değişecektir. Günümüzde Amerika kıtası dahil değişik ülkelerde görülen kolera salgınları bunun bir örneğidir. İklim değişiklikleri arasında dengesiz yağmurların yol açtığı taşkınlar ve su baskınları leptospiroz örneğinde olduğu gibi su kaynaklı enfeksiyonları, paraziter ve bakteri kaynaklı ishalleri artırmaktadır. Sıtma, Dang ateşi, ve diğer viral ensefalitler iklim değişikliklerinden en sık etkilenen enfeksiyon hastalıkları arasındadır. El Nino fırtınası (1997-1998) sonrasında sivrisinek, kemirgen ve su kaynaklı enfeksiyonların bariz bir şekilde arttığı bildirilmiştir. Meningokoksik menenjit salgınlarının kuru rüzgarlardan sonra ortaya çıkıp, yağmurların başlamasıyla birlikte azaldığı hususu bir başka örnektir. Avrupa'da sıtma, keneye bulaşan ensefalit, riketsiyoz ve visseral layşmanyaz'ı geri dönmekte olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde olgu olarak ilk kez 2009 yılında Orta Karadeniz bölgesinde bildirilen Hantavirüs renal sendrom olguları, 2010 yılında Manisa ve çevresinde bildirilen Batı Nil Virüs (West Nile Virus) olguları ve takip eden çok sayıda bildirimler Türkiye'de sağlık (teşhis, tedavi vb.) alanındaki gelişmelerin, enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının giderek artan mesleki yetkinliklerinin bir sonucu olduğu gibi iklim değişikliğinin getirdiği doğal bir sonuç da olabilir. Nitekim Türkiye'de 2001 yılında itibaren bildirilen Kırım Kongo Kanamalı Ateş (KKKA) olgularının küresel ısınma ile ilişkili olarak arttığı düşünülmektedir. Hastalığın etkeni olan Nairovirüs için vektor olan *Hyalomma marginatum* türü kenelerin endemik bölgede son yıllarda sayıca artış göstermesi de buna kanıt olarak ileri sürülmektedir.

Yirminci yüzyıl, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji (EHKM) disiplininin, hastalıkların patogenezi çözdüğü, aşı ve antibiyotiklerle enfeksiyonları yendiği hatta eradike ettiği (çiçek ve polio) bir zafer dönemi olmuştur. Yirmibirinci yüzyıl ise genetik biliminin, moleküler mikrobiyoloji ve gen mühendisliğinin altın çağını yaşayacağı bir süreç olacaktır. Canlıların moleküler düzeydeki genetik yapısı

üzerindeki çalışmalar günümüzde ağırlıklı olarak "genlerin yapı ve fonksiyonlarını inceleyen bilim dalı olan filogenomik adlı bir bilim dalı"nın doğmasına neden olmuştur. Prokaryotik canlılara ait birçok genomun ve insan genomunun baz dizilerinin belirlenmesi çeşitli araştırma gruplarının proteomik diye tanımlanan yeni bir alana yönelmelerine yol açmıştır. Proteomik alanında yapılan çalışmalar prokaryotik ve ökaryotik hücreler tarafından sentezlenen proteinlerin amino asid dizilimlerinin belirlenmesini sağlamaktadır. Genomik ve proteomik alanlarında yapılan çalışmalar, gen tedavisi uygulamalarının yaygınlaşmasına, etkin ve güvenli yeni aşıların, ilaçların ve teşhis ve tedavi metotlarının (Antireseptör tedavi, antiadhezin tedavi, anti-sitokin tedavi, monoklonal antikorlar vb.) gelişmesini sağlayacaktır. Bu çalışmaların şüphesiz ki sayısız faydaları görülmeye başlanmıştır ve gelecekte de görülmesi beklenmektedir. Ancak bir takım araştırmacı ya da grupların insanları bir laboratuvar objesi gibi görerek, kısa ve orta vadedeki çıkarları ve başarıları için çoğu zaman ahlaki değerlerden uzaklaşarak tamamen kar amaçlı ve kendi ulusal çıkarları için kullanabileceği hususu da akılda tutulmalıdır.

Enfeksiyon hastalıkları ile mücadeledeki üstün başarıların olmasına rağmen bugünden geleceğe aktarılacak önemli sorunlar olacaktır. Bunların başlıcalarını 4 başlık altında toplamak uygun olacaktır:

- I. Dirençli mikroorganizma enfeksiyonları
- II. HIV / AIDS
- III. Priyon Hastalıkları
- IV. Biyoterörizm

I. Gelecekte sorun yaratacak dirençli mikroorganizmaları ikiye ayırarak incelemek mümkündür:

1. Hastane enfeksiyonları etkenleri

- Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA)
- Vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA)
- Vankomisin dirençli enterokoklar (VRE)
- Çoklu dirençli gram-negatif enterik basil-ler (ESBL, NDM β -laktamaz üreten suşlar vb.)

- Her şeye dirençli nonfermentatif gram-negatif basiller (*Acinetobacter baumannii* vb.)
- Azollere dirençli kandidalar

2. Toplum kökenli enfeksiyon etkenleri

- Çok ilaca dirençli pnömokoklar
- Florokinolon ve geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençli *salmonella*'lar
- Çok ilaca dirençli şigellalar
- Çok ilaca dirençli *M. tuberculosis* (MDR, XDR vb)
- Dirençli malarya (Klorokin dirençli *P. falciparum* vb.)
- Dirençli HIV

II. HIV/AIDS

HIV etkeninin 1983 yılında bulunması ve antiviral ilaçların geliştirilmesi için geçen süreye bakıldığında, başka hiçbir enfeksiyon hastalığının tanımlanması ve tedavisinin geliştirilmesi konusunda bu kadar hızlı yol alınmadığı görülecektir. Ancak bu kadar hızlı gelişmeye rağmen bugün gelinen noktanın, beklenen düzeyde olmadığı söylenebilir. 2010 yılında dünyada 34-35 milyon dolayında HIV/AIDS'li kişinin yaşadığı bilinmektedir. Bu olguların % 94'ü gelişmekte olan ülkelerdedir. Yeni teşhis edilen olgu sayısı sadece 2010 yılı itibariyle 3 milyon kadardır. Tüm olguların % 10 kadarını (3.5 milyon olgu) çocuklar oluşturmaktadır. Epideminin başından beri gerçekleşen ölümlerin beşte biri 15 yaş altı çocuklardan oluşmuştur.

Halk sağlığı açısından, hazırlanacak HIV aşısı, dünyada görülen epidemilerin hızını azaltacak, zamanla pandemiyi önleyecek ve bireyleri yeni HIV enfeksiyonundan koruyacaktır. Ancak, bugün virüsün yapısı, genetik organizasyonu, replikasyonu ve patogenezi konularındaki geniş bilgi birikimine karşın, kullanıma girebilecek etkin bir aşı mevcut değildir.

III. Priyon Hastalıkları

Bugünden geleceğe ulaşacak diğer bir önemli enfeksiyon, priyon hastalıklarıdır. Aktarılabilen spongiform ensefalopatiler olarak da adlan-

dırılan bu hastalıklar, yıllarla ifade edilen uzun (en az 10 yıl) inkübasyon süreleri, inaktivasyona dayanıklı olmaları ve immünojenik olmayışları gibi ortak özelliklere sahiptir. Priyon hastalıkları uzun süredir bilinmesine karşın İngiltere'de ortaya çıkan "Bovine" spongiform ensefalopati (BSE)'li hayvanlar nedeniyle yeniden önem kazanmıştır. Bu ülkede diğer priyon hastalıklarından farklı nöropatolojik özellikler gösteren 100'ün üzerinde insan olgusunun 1994 yılından itibaren bildirilmesi, BSE ile CJD'in ilişkilendirilmesine yol açmış ve vCJD gündeme yerleşmiştir.

vCJD'in yeni tanınan bir hastalık olması, genç yaştaki insanlarda hızla fatal seyir göstermesi, patogenezinin farklı ve henüz tam anlaşılammış olması, enfekte insan sayısının tahmin edilemesi ve bu kişileri hastalanmadan önce belirleyecek tanısal testlerin bulunmayışı; hem toplumlar hem de bilim dünyası için sıkıntı yaratmaktadır.

IV. Biyoterörizm

İnsanoğlunun doğası gereği, her teknolojik gelişmede olduğu gibi, enfeksiyon hastalıkları alanındaki ilerlemeler de hem barışçıl amaçlarla uygarlık için hem de terör-savaş amacı ile kullanılmıştır ve kullanılacaktır. ABD'de yaşanmış olan şarbon mektupları ("Anthrax letters", 11 Eylül 2001) olayı ile birlikte biyoterörizm ve biyolojik savunma doktrinlerinin çarpıştığı bir süreç başlamıştır. Söz konusu olayın faileri olarak (şaşırtıcı bir şekilde) değişik gruplar, liderler suçlanmış ve ülke işgalleri için gerekçe yapılmış olsa da ABD'deki bir silahlı kuvvetlere bağlı resmi bir laboratuvarla bağlantılı bir eylem olduğu FBI tarafından çok gecikmeli olarak da olsa 2008 yılında açıklanmıştır. Sonuçta biyolojik terör, bazen bireysel bir nöro-psikiyatrik hasta, bazen hükümetler, bazen ise devletler içerisindeki derin yapıların eseri de olsa özellikle masum ve korumasız insanları tehdit etmektedir. Bu nedenle en azından karşı koyma tedbirlerinin alınabilmesi açısından biyolojik silah olarak kullanılabilir mikroorganizmaları iyi tanıma, böyle bir saldırı anında mağdurlar-hastalar için gerekli olabilecek ilaç, aşı, antidot vb.'lerini hızlıca üretebilecek/temin edebilecek

bir imkan ve kabiliyete sahip olma gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Önemli biyolojik saldırı ajanları şunlardır:

Bakteriler	Virüsler
<i>Bacillus anthracis</i>	Çiçek virüsü
<i>Yersinia pestis</i>	Filovirüsler
<i>Clostridium botulinum</i>	Ebola-Margburg virüsleri
<i>Francisella tularensis</i>	Arenavirüsler
<i>Brucella suis</i>	Lassa virüs
<i>Coxiella burnetti</i>	Arjantin hemorajik ateş virüsü
<i>Burkholderia mallei</i>	Hanta virüsü
<i>Vibrio cholera</i>	Batı Nil ensefalit virüsü

Görüldüğü gibi çok sayıda ve farklı özelliklerdeki bu ajanlarla saldırı için iyi bir organizasyon gerekli olacaktır. Aynı şekilde biyoterörizmden korunmak da geniş çaplı organizasyonlar gerekmektedir. Ne yazık ki önümüzdeki yıllarda bu konu hem kamuoyunu hem de bilim dünyasını tedirginlikle meşgul edecektir.

Sonuç olarak, enfeksiyon hastalıklarının yarınında gündemi, eldeki silahların (antimikrobiyallerin) hızla tükenmesi; AIDS ve priyon hastalıkları gibi son 10-15 yıldır sorun oluşturan hastalıklarla mücadelede istenen noktaya gelme çabaları ve eskilerde kalmış tehditlerin biyoterörizm dolayısıyla tekrar canlanması olacaktır. Ayrıca son yıllarda enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve önlenmesinde, konakçı savunma mekanizmalarının güçlendirilmesi yaklaşımı ortaya çıkmıştır. Bu alanda başarı, enfeksiyon etkenlerine karşı konakçı savunmasının ve bu savunmanın çeşitli durumlarda nasıl etkilendiğinin iyi bilinmesini gerektirmektedir. Ayrıca, mikroorganizmaların konakçı savunmasından kaçmak için geliştirebildiği çok çeşitli stratejiler mevcuttur. Önümüzdeki yıllarda tüm bu alanlarda yapılacak çok sayıda çalışma, enfeksiyon hastalıklarının geleceğine ışık tutacak ve mikroorganizmalara karşı insanlığın konumunu belirleyecektir.

1

ENFEKSİYON HASTALIKLARINDA TEMEL YAKLAŞIMLAR

Nedim ÇAKIR

Ekosistem İçinde İnsan Ve Enfeksiyonlar

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji bilim disiplini konak organizma ile misafir mikroorganizmalar arasındaki ekolojik ilişkileri inceler. Bu hastalıkların salgınlar yapma özelliği nedeniyle binlerce yıldır toplumların hep dikkatini çekmiştir. Ancak etkenlerin gözle görülememeleri nedeniyle bu hastalılardaki bilimsel bilgiler ancak mikroskopun bulunup tıpta kullanıma girmesiyle gelişmiştir. Ekosistem içindeki ortak yaşamda canlıların birbirlerine zarar vermeleri parazitik yaşam olarak isimlendirilir.

Bu bilim disiplininin tam olarak anlaşılması için hem mikroorganizmaların özelliklerinin, hem de insan organizmasının çok iyi bilinmesi gerekir. Salt mikrobiyoloji bilim dalındaki sınıflandırma özellikleri bu etkenlerin klinik hastalıklarının sınıflandırılmasında da aynen kullanılır. Virüsler, bakteriler, mantar ve protozoalar, bakterilerin kok veya çomak yapıları, Gram boya karakterleri veya diğer morfolojik karakterleri bu etkenlerin hastalıklarının anlaşılması için de çok önemlidir.

Öte yandan bir mikroorganizmanın değişik organlarda yerleşip hastalık oluşturması mümkün olduğu gibi aynı organın enfeksiyonunda birden çok tür mikroorganizmanın tek başına veya birkaçının bir arada hastalık yapması da çok sık rastlanan bir durumdur. Bütün bunlar enfeksiyon hastalıklarının incelenmesinde iki

farklı sınıflamayı kaçınılmaz kılmıştır:

1. Sistem – organ ve doku sınıflamalı inceleme
2. Etken sınıflamalı inceleme

Bütün bunlar kapsamlı bir enfeksiyon hastalıkları kitabını yukarıdaki özellikleri içeren iki bölümlü kılar. Hemen bir örnek vererek yukarıdaki açıklamayı görülür hale getirelim. *Streptococcus pneumoniae* enfeksiyonları incelendiğinde etkenle oluşan pnömoniler, sinüzitler, menenjitler, bakteriyemilerden bahsedilir. Nozokomiyal pnömoniler incelenecek olursa bu kez de *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi etkenler de gözden geçirilir.

Enfeksiyon Hastalıklarının Genel Karakterleri

Konak organizma ile enfeksiyon hastalıkları arasındaki ekolojik ilişkilerin bu bilim disiplinin ilgi alanına girdiğinden yukarıda söz etmiştik. Hastalıkların patogeneğinde bu ilişkilerin derin bir yeri vardır. Ortamdaki her mikroorganizma hastalık etkeni değildir. Hastalık yapmayan etkenlerin bir kısmı buldukları yerde konak lehine görevler de üstlenirler. Bir vajende laktobasiller buldukları ortamda glikojeni kullanarak asidik ortam sağlarlar. Bu erişkin kadın vajinasını olası enfeksiyonlardan korur. Öte yandan aynı ortamda bulunan hastalık etkeninin

bulunduğu yerden olabildiğince bu yararlı dost mikroorganizmaları rahatsız etmeden ayıklanıp çıkarılması gerekir. Aksenik (mikroorganizmasız, tek başına) bir yaşamın mümkün olmadığı bilinmelidir.

Bulaş Yolları

Enfeksiyon etkenleri ya enfeksiyondan hemen önce vücuda yerleşirler, ya da önceden zaten vardılar da konak koşullarının değişmesi üzerine hastalık yaparlar. Birinci grup enfeksiyon gelişmesinde immün sistemi yetmezliği önemli yer tutarken, ikinci grupta bu özellik görece daha azdır. Öte yandan mikroorganizmaların konak organizmaya bulaş şekilleri de önemli bir konudur. Birçok mikroorganizma vücuda doğrudan (aracısız, direkt temas yoluyla) ulaşabilir. Burada mikroorganizmalar önceki konaktan veya buldukları çevreden doğrudan doğruya konağa erişirler. Bir salgında influenza virüsü doğrudan alıcı konak organizmaya ulaşır. Halbuki bazı mikroorganizmalar konağa doğrudan ulaşmazlar. Arada herhangi bir aracı yoluyla (indirekt) konağa ulaşırlar. Bu aracının enfeksiyon zincirindeki rolü çok çeşitli olabilir. Bazı mikroorganizmalar aracıda yaşamlarının bir evresini geçirirler. Bu bulaş biçimine vektör veya portör ile bulaş denir. Vektörlük bir konaktan diğerine etken mikroorganizmaları nakleden araçlardır. Vektörler genellikle bu aktarım sırasında hastalanmazlar. Bazı vektörlerde etken mikroorganizmalar bir gelişim evresi geçirirler. Bu yaşam biçimine ise "heteroksen yaşam" denir. Örneğin malarya vektör artropodda seksüel bir üreme ve ardından da sporlanma gösterir. Bu evreler insan evresinde yoktur. Bir diğer vektörlük ise etken mikroorganizmanın vektörün biyolojik yaşamında yer almadan sadece dış kısımlarına bulaşarak yayılmasıdır. Buna da "Mekanik vektörlük" denir. Bir karasineğin kanat ve bacaklarıyla *Shigella dysenteriae*'yi bulaştırması buna örnektir. Bir mikroorganizmanın bir başka canlıda bir yaşam evresi geçirmeden bulunup onu bir mikroorganizma deposu gibi kullanması ise "Rezervuarlık" olarak isimlendirilir. Rezervuarlık genellikle bir memeli için kullanılan terimdir. İnsanlar için portörlük (taşıyıcılık) sözcüğü tercih edilir.

Giriş Kapısı

Bir enfeksiyon hastalığı etkeninin vücuda bir giriş kapısı vardır. Vücudun dış dünya ile en geniş teması deri aracılığı ile olur. Bunu sırasıyla solunum, gastrointestinal sistem (GİS) ve ürogenital sistem izler. Bütün bu dış dünya ile temasta olan sistemler özel mekanizmalarla korunurlar. Bunların çöküşleri, ya da bunları alt edebilen mikroorganizmalar buraları giriş kapıları olarak kullanırlar. Bu mikroorganizmalar ya girdikleri yerlerde yerleşirler, ya da giriş yaptıkları yerden asıl hastalık yapacakları organ ve dokulara geçerler.

Pek sözü edilmese de bu mikroorganizmaların bir de çıkış kapıları vardır. Bu çıkış kapıları da giriş kapılarıyla yakından ilişkilidir. Vücut çıkarıcıları bu çıkış kapılarında başrolü oynar. Dışkı, idrar, damlacık şeklindeki solunum salgıları ve balgam, bu çıkış yollarının başlıcalarıdır.

Patogenez ve Patoloji

Mikroorganizmalar hastalık oluştururken çeşitli yapısal özelliklerini kullanırlar. Özellikle gram-negatif bakterilerin lipopolisakarit yapıdaki dış membran yapıları toksik karakterdedir. Bu madde bakteri parçalanmadan ortama salınmaz. Enfeksiyon sırasında parçalanan bakterilerden açığa çıkan bu madde kuvvetli bir antijenik yapı özelliği gösterir. Bu nedenlerle bu maddeye "Endotoksin" denir.

Bakterilerin dışarı salgılanan "Ekzotoksin" özellikte maddeleri de vardır. Bu maddeler genellikle protein yapıda olup konak dokularda zarara yol açarlar veya hücre metabolizmasına müdahale ederler. Bakterilerin parçalanması sırasında içerdikleri salgılanmamış ekzotoksinler de endotoksinler gibi açığa çıkarlar. Bazen mikroorganizmaların sadece toksinlerinin vücuda girmesi de hastalık tablosu oluşturmaya yeter. Birçok GİS enfeksiyonu bu yolla hastalık yapar. Doğaldır ki, bu durumda tanıya yönelik kültür tekniklerinin tanıda yararı olmaz.

Enfeksiyon hastalıklarının patolojisinde de iki temel olay söz konusudur: Enflamasyon ve nekroz. Bazen nekroz ve enflamasyon beraber de yürüyebilir. Bunlara sırasıyla enflamatuvar, nekrotik veya nekroenflamatuvar hastalıklar

denilir. Örneğin akut viral hepatitte hem enflamasyon, hem de hepatosit nekrozu birlikte vardır. Enflamasyon akut veya kronik süreçte olabilir. Akut enflamasyon enfeksiyonların da içinde bulunduğu doku zararlanmasına karşı vasküler bir yanıttır. Bu vasküler yanıtta plazma elemanlarıyla nötrofiller kapiller dolaşımından interstisiyel aralığa geçer. Kronik enflamasyon hem süre olarak uzamış bir olaydır, hem de kapillerler dışına çıkan hücreler makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri ve fibroblastlardır. Akut enflamasyon ya iyileşme ile olumlu biçimde sona erer ya da apse gelişimi veya kronikleşme gibi olaylarla sürer. İşte bütün bu olaylara karşı mikroorganizmalar çeşitli özellikleriyle kendilerini savunmaya çalışırlar, fagositlerden kaçıp kurtulmaya bakarlar, fagosite edilseler bile fagolizozomlar içinde canlı kalmanın yollarını ararlar, antikorlardan kaçarlara, diğer çeşitli yollarla organizmada varlıklarını sürdürmeye çalışırlar.

Enflamasyon sırasında karaciğerden bir dizi kimyasal madde salgılanır. Bunlara “akut faz reaktanları” veya “akut faz proteinleri” denir. Bu maddeler enfeksiyonların konak lehine sonlanması için yardımcı oldukları gibi aşırı salgılanması durumunda sepsise kadar giden süreci başlatırlar. Bunların başlıcaları C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A ve P komponentleri, kompleman faktörleri, manan bağlayan lektinler, ferritin gibi moleküllerdir. Transferrin, retinol, albumin gibi reaktif proteinler ise negatif etkiye sahip olup enflamasyonu sonlandırma, kısıtlama görevi üstlenirler.

Enfeksiyonların Kliniği

Enfeksiyon hastalıkları geniş bir klinik bulgu sergilerler. Ancak yine bu tıp disiplininin kendinde özgü karakterleri de vardır. Bunların başında bu hastalıkların bir kuluçka döneminin varlığı gelir. Bu süre kabaca etkenin konağa girişinden sonra klinik bulguların hissedilmeye başlanmasına kadar geçen süre olarak tanımlanır. Bu süre birkaç saatten uzun yıllara kadar sürebilir. Kendisi konağa yerleşmeden toksinlerinin alınmasıyla hastalık oluşturan gastrointestinal entoksikasyonlar – örneğin stafilokokkal gıda zehirlenmeleri 2-4 saatlik bir kuluçka

dönemi sonunda belirti verirler. Buna karşılık lepranın kuluçka dönemi 20 yıla kadar uzayabilmektedir.

Ateş enfeksiyon hastalıklarında çok yaygın bir ortak semptomdur. Ateş tanımı için pek çok sınır değer tanımlanmışsa da en çok kabul edilebilir kulak veya dil altında ölçülen 37,8°C üstünde bir değer olmasıdır. Ancak ateş ne tek başına bir enfeksiyon belirtisidir, ne de yokluğu enfeksiyonları reddettirir. Bu nedenle ateş semptomuna yaklaşım özel bir bilgi ve deneyim gerektirir. Ateşe çoğu zaman üşüme, titreme, ürperme hissi, bazen de terleme eşlik eder. Bütün bunların klinikte anlamları vardır ve hepsi ayrı ayrı değerlendirilmelidir.

Klinikte akut faz reaktanlarının yükselmesi de iyi bir enflamasyon göstergesi olarak kullanılırlar. CRP ve ferritin bunların en çok kullanılanları arasında yer alır.

Enfeksiyon hastalıklarının organa ya da dokuya özgü enfeksiyonlarında sistemik belirtilerin yanında enfeksiyon alanıyla sınırlı belirtiler de oluşur. Örneğin karaciğere, bir ekstremiteye, santral sinir sistemine veya retiküloendotelial sisteme ait bulgular gibi. Bunların cilt ya da görülebilir mukozalarda olanlar hariç hemen tamamı tıbbın diğer disiplinlerinin bulgularıyla ortaktır.

Bunların hiçbiri enfeksiyon hastalıklarında etken mikroorganizmanın varlığını ortaya koyma kadar kıymetli değildir. Bu da ya doğrudan etkenin kendisini ortaya çıkaran direkt kültür yöntemlerini, ya da varlığını gösterenin indirekt yöntemleri içerir. Kültür yöntemleri çok yüksek tanılabilirliğe sahiptir. Tek dezavantajı üreyen her mikroorganizmanın o klinik tablodan sorumlu olmamasıdır. Bu nedenle, kültürde üreyen mikroorganizmaların yorumunu yapmak önemli bir beceri gerektirir. Öte yandan üremenin olmaması da başta önceden antibiyotik kullanımı veya etkenin klasik kültürde üreyemeyen viral etkenlerden biri olması durumuna bağlı olabilir. Bu nedenle klasik kültürlerde hangi mikroorganizmanın üreyebileceğini bilme klinik mikrobiyoloji pratiği gerektirir.

İndirekt yöntemler ise etkenin doğrudan kendisinden çok antikorlarını veya antijenik vasıftaki parçalanma ürünlerini ortaya koyan yön-

temlerdir. Yine bunların da klinikte yorumlanmasına gereksinimleri vardır.

Enfeksiyon Hastalıklarının Tedavisi

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisi iki temel başlık altında incelenir: Özgün (antimikrobiyal) tedavi ve destek tedavileri.

Antimikrobiyal tedavi doğrudan etkene yönelik tedavileri kapsar. Bu aşama öncelikle etkenin cins ve türünün ne olduğuna karar verilmesiyle başlar. Seçilen antimikrobiyalin olabildiğince dar spektrumlu olması temel prensiptir. Ancak etken bilinmiyor, tahmin ediliyorsa, direnç gelişimi söz konusuysa ya geniş spektrumlu antimikrobiyaller veya kombine antibiyotik kullanım prensipleri uygulanır. Antimikrobiyallerin farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik (FD) parametreleri de mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ilaçların FK ve FD değerleri diğer ilaçlardan çok farklı özelliklere sahiptir. Diğer ilaçlar organizmaya herhangi bir dokudaki farmakolojik etkileri için verilirler. Hâlbuki antimikrobiyaller organizmaya başka bir canlı için (mikroorganizmalar için) verilirler. Bu nedenlerle FK ve FD hesaplarında mutlaka mikrobiyal faktörler de hesaplamalar içine sokulurlar. Bu nedenle enfeksiyon hastalıklarında FK ve FD değerleri klinik fayda için çok farklı değerlendirilmelere tabi olurlar.

Antibiyotiklerden başka hazır immünglobülin tedavileri de yine etkene yönelik tedaviler arasında sayılabilir.

Destek tedavileri genellikle hastaların genel durumları ile vital fonksiyonları göz önünde bulundurularak uygulanan yöntemleridir. Temel amaçları hastalara yaşam desteği vermek, yaşam konforlarının temin etmek ve semptomları azaltmaktır. Menenjit, sepsis ve akut ishal gibi sendromlarda semptomatolojik tedavi en az özgün antimikrobiyal tedavi kadar önem kazanır. Sıvı desteği, gerektiğinde ateşin düşürülmesi, steroidler, bu tedavide kullanılan yöntemlerden önemli birkaçıdır.

Enfeksiyon Hastalıklarında Önlenim

Koruyucu hekimliğin genel kuralı “Tedavi etmektense hastalığa yakalanmayı önle” kuralı özellikle enfeksiyon hastalıkları için çok geçerlidir. Etiyolojisi en net tıp disiplinlerinden biri olması ona bu özelliği kazandırır. Önlemin ise en net kuralı bulaş yollarını kapatmak, varsa bulaş zincirini kırmaktır. Bunun yolu vektörle bulaşan hastalıklarda vektör savaşımı, portör söz konusu ise portör taramaları ile portörlüğün sona erdirilmesi, kişisel temizlik kuralları ile etken mikroorganizmalardan korunma, Önlenemeyen bulaşlara karşı varsa aşılama ve diğer bağışıklama yöntemleri, enfeksiyonlara yol açan, kanalizasyon sistemi gibi fiziksel ve toplumsal tuvalet alışkanlıkları gibi sosyokültürel alt yapıların düzeltilmesi bunlardan belli başlılarıdır. Koruyucu önlemlerin topluma maliyetinin tedavi edicilikten çok daha etkin ve ucuz yöntemle olduğu akıldan çıkarılmaması gereken bir konudur.

2

ENFEKSİYON HASTALIKLARINDA GENEL BELİRTİ VE BULGULAR

Mehmet BAKIR

Diğer hastalıklarda olduğu gibi enfeksiyon hastalıklarında da doğru tanımlama için bulgu ve belirtilerin tespit edilmesi, bunun içinde hastanın detaylı bir öykü ve fizik muayenesinin yapılması gereklidir. Genel belirti ve bulgular başlığı altında öncelikle enfeksiyon hastasında önemli bir bulgu ve belirti olan ateş hakkında bilgi verilecek, daha sonra ateş ile birlikte deri döküntüleri ve diğer organ ve sistem bulguları üzerinde durulacaktır.

Ateş

Vücut ısısı ölçümü oral, rektal, aksiller ve timpanik membrandan yapılabilir. Pratik uygulamalarda, oral ölçümün 37.8°C üzerinde, rektal ölçümün 38°C üzerinde ve aksiller ölçümün 37.3°C üzerinde olması erişkinlerde ateş yönünden değerlendirilmelidir. Timpanik membrandan vücut ısısı ölçümü son zamanlarda yaygın kullanılmaya başlamıştır. Bu yöntem ile ölçümde, 37.8°C üzerinde olması erişkinde ateş olarak değerlendirilir.

Ateş genellikle uyarıcı ile ortaya çıkar ve uyarıcı ortadan kalkınca hipotalamustaki ısı ayarı ile olağan sınırlara döner. Ateş genellikle üşüme ve titreme ile yükselir ve daha sonra terleme ile düşer. Hastalarda ateşin sonlanması iki şekilde ortaya çıkar. İlki vücut ısısı yüksek giderken 12-24 saat içinde bol terleme ile 37°C'nin altına düşer ve kriz şeklinde düşüş olarak adlandırılır. Ya da yavaş azalmalarla bir hafta içerisinde normal

vücut ısısı düzeyine iner ve lizis şeklinde düşüş olarak isimlendirilir. Enfeksiyon olgusunda ateş akut, subakut ya da nedeni bilinmeyen ateş şeklinde karşımıza çıkar.

Akut ve subakut ateş: Akut ateş olguları genellikle hastalığın ilk haftası içinde tanımlanan bulgudur. İkinci ve üçüncü hafta süresince devam ediyorsa subakut ateş olarak tanımlanır. İki haftadan daha kısa süren akut febril hastalıkların büyük çoğunluğunun nedenini enfeksiyon hastalıklarıdır. Bunlar çoğunlukla üst ve/veya alt solunum yolları, gastrointestinal sistem, genitouriner sistem ve deriyi tutan enfeksiyonlardır. Akut solunum sistemi ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında etkenlerin büyük çoğunluğunu ise virüsler oluşturmaktadır.

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA): Eğer ateşin süresi üç haftadan daha uzun sürmüş ve nedeni bulunamamış ise NBA olarak tanımlanır. Amaç bu süre içerisinde virüslere bağlı, ilaçlara bağlı ateşleri dışlamaktır. İkincisi, en az birkaç ölçümde vücut sıcaklığının 38.3°C'nin üzerinde olmasıdır. Üçüncüsü ise hastaneye yatırılarak ateş nedeni araştırılan hastada, bir hafta içerisinde veya üç poliklinik ziyaretinde tanı konulamamasıdır. Bu üç kriteri kapsayan hasta NBA grubunda değerlendirilmektedir. Günümüzde, nötropenik hastalarda, HIV hastalarında ve hastanede yatan hastalarda gelişen NBA ayrıca alt grup olarak tanımlanmaktadır.

Yaşlı hastalarda ateş ciddi hastalığı belirlemesine rağmen, ateş yokluğunda da önemli enfeksiyon bulunabilir.

Karşılaştığımız Farklı Ateş Şekilleri

İntermittan ateş: Günlük ateşin en yüksek değeri ile en düşük değer arasındaki ısı farkının 1°C'den fazla olduğu ve düşük değer normalde indiği durumdur. Genellikle günün belli saatleri süresince ateş bulunurken, geri kalan sürede ise vücut ısısı normaldir. *Hektik intermitan ateşte* ateş gün içinde birdenbire 39-41°C'ye kadar çıkabilir ve kısa surede normal değerlere inebilir, intermitan ateşin abartılı hali denilebilir. Çoğu zaman ateşe üşüme titreme öncülük eder. Bu ateş şeklinde ilk önce sıtma, piyojenik enfeksiyonlar, apseler (renal, karın içi, pelvik) ve ampiyem, tüberküloz, şistozomiyaz, leptospiroz, boreliyoz, kala-azar ve lenfoma düşünülmelidir.

Pel-epstein ateşi: Üç-10 günlük ateşi takip eden 3-10 günlük ateşsiz periyotlar şeklinde devam eden bir ateştir. Hodgkin Lenfomanın nadir fakat tipik belirtisi olduğu düşünülmektedir.

Remittan ateş: Günlük ateşin en yüksek değeri ile en düşük değer arasındaki ısı farkının 1°C'den fazla olduğu ve düşük değer normalde inmediği durumdur. Remittan ateş çoğunlukla enfektif endokardit, riketsiyal hastalıklar, bruselloz gibi enfeksiyonlarla ilişkilidir.

Tekrarlayan ateş: Ateş ateşli periyod ateşsiz yada düşük ateşli periyodlarla devam eder. Sıtma, lenfoma, boreliyoz, siklik nötropeni ve fare ısırgığı ateşi örnek verilebilir.

Kontinue ateş: Ateşin en yüksek değeri ile en düşük değeri arasındaki ısı farkının 1°C'den az olduğu ve düşük değer normalde inmediği durumdur. Ateş gün boyunca normalin üzerinde kalmıştır. Bu ateş şekli tifo, lobar pnömoni, idrar yolu enfeksiyonu, tifüs ve enfektif endokardit gibi bakteriyel, daha az sıklıkta ise viral enfeksiyonlarda görülebilmektedir.

Ateşli Hastada Beklenen Belirti ve Bulgular

Gece terlemesi: Gece terlemeleri ile birlikte ateş tüberküloz, nokardia, bruselloz, karaciğer veya akciğer apsesi, subakut bakteriyel endokardit gibi enfeksiyonlarda ve lenfoma, poliarteritis nodosa gibi enfeksiyon dışı hastalıklarda görülebilir.

Ateşli bir hastanın muayenesinde aşağıdaki mutlaka bakılmalıdır.

Nabız: Fizik muayene belirti ve bulgularında ateşin her 1 derece yükselişinde, nabız 10 vuru artar. Ateş nabız arasındaki uyumsuzluk önemlidir. Tifo, bruselloz, leptospiroz, viral miyokardit, difteri, romatizmal kardit, bakteriyel endokardit gibi enfeksiyonlarda ateş nabız arasında uyumsuzluk olabilir.

Kan basıncı: Kan basıncı, özellikle hipotansiyon çok önemlidir. Septik şokun belirlenmesi için mutlaka kan basıncı hakkında bilgi sahibi olunmalıdır.

Solunum oranı: Ateşin her bir derece artışı solunum sayısının 4 kat artışına neden olur. Ateşi olan bir hastada mutlaka solunum değerlendirilmelidir. Solunum sayısında artış tespit edildiğinde pnömoni, bronşit, pulmoner ödem akla gelmelidir. Ayrıca, sepsis tanımlamasında, takipne önemli kriterlerden biridir.

Bitkinlik: Ateş yakınması ile başvuran bir hastada bitkinlik şiddetli enfeksiyon belirtilerinden biri olarak değerlendirilmelidir.

Bilinç değişikliği: Ateş olan bir hastada, bilinç değişikliği çok önemli bir belirtidir. Santral sinir sistemi tutulumu (menenjit, ensefalit vb.) yönünden değerlendirme yapılmalıdır.

Deri Muayenesi ve Mukozalar

Enfeksiyon hastasında değerlendirilmesi gereken en önemli alanlardan biridir. Ateş ve döküntü, enfeksiyon hastalıkları yanında enfeksiyon dışı birçok hastalıkta da görülebilir.

Şekil, büyüklük ve görünüm özellikleri bakımından çok sayıda deri döküntüsü mevcuttur.

Makül: Düz, deriden kabarıklık ve çöküklük yapmayan, herhangi bir boyutta olan kırmızı lekelerdir.

Papül: Deriden kabarıklık, genellikle 1 cm'den küçük pembe kırmızı döküntülerdir.

Makülopapüler döküntü: Bazı alanlarda düz, bazı alanlarda deriden kabarıklık yaygın eritematöz döküntüdür. Genel olarak viral enfeksiyonlar, ilaç erüpsiyonları, immün kompleks aracılı reaksiyonlarda görülmektedir. Kızamık, kızamıkçık, suçiçeği, çiçek, enfeksiyöz mononükleozis, echovirüs enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, eritema enfeksiyöz, roseola, hepatit B, sifiliz, tifo, riketsiyoz, gonore, meningokoksemi, leptospiroz, Lyme hastalığı, kandidiyaz, histop-

lazmoz gibi enfeksiyon hastalıklarında makül, papül yada makülopapül şeklinde döküntüler görülmektedir.

Eritema enfeksiyozum (beşinci hastalık): Etkeni Human parvovirüs B19'dur. Yanakta sıcak, eritematöz hassas olmayan tokat atılmış görüntüde raş ile başlar. Eş zamanlı olarak üst ekstremitelerde, morbiliform, birleşik dantel veya anüler görünümlü döküntü eklenebilir.

Eritema marjınatum: Romatizmal ateşte eritema marjınatum olarak bilinen anüler, gezici, eritematöz lezyonlar tanımlanabilir.

Rose spot (gül lekesi): Tipik olarak tifonun rose spotu soluk pembe, oval veya dairesel, tam olarak solabilen, çok az sayıda, orta büyüklükte (0.5-1 cm ye yakın), ve genel olarak abdomen ve göğüste görünen maküllerdir. Paratifonun rose spotu ise tipik olarak daha küçük ve daha çok sayıdadır.

Eritem: Deri damarlarındaki genişlemelerden ileri gelen ve basmakla kaybolan geniş alanlardaki deri kızarıklığıdır. Difüz eritem, özelliğinde soyulma varsa, kızıl, toksik şok sendromu, mukokütanöz lenf nodu sendromu (Kawasaki hastalığı), stafilokokkal haşlanmış deri sendromu (SSSS), toksik epidermal nekrolizin düşünülmelerine yol açmalıdır.

Vezikül ve bül: Deriden kabarık, 1 cm'den küçük, epidermiste gelişen ve içi saydam sıvı ile dolu torbacıklardır. *Bül* ise deriden kabarık, 1 cm'den büyük, epidermiste gelişen ve içi saydam bir sıvı ile dolu torbacıklardır.

Vezikülobüllöz döküntüler: Çoğu immünojenik kökenli, çok azı ise sistemik enfeksiyonlar ile ilişkilidir. Vezikül ve bül şeklinde döküntüler için Su Çiçeği, Çiçek, Zona, *Herpes simpleks* enfeksiyonu, Echovirüs, Cocksachievirüs (Cocksachievirüs A16, el ayak ağız sendromu etkeni) örnek verilebilir.

Püstül: Veziküle benzer şekil ve büyüklükte, içinde saydam sıvı yerine cerahat bulunan lezyonlardır. Püstül için streptokok enfeksiyonu, stafilokok enfeksiyonu, *Pseudomonas* enfeksiyonu, şarbon, meningokoksemi ve gonokoksemi örnek verilebilir.

Purpura ve ekimoz: Basmakla kaybolmayan, deriden kabarıklık yapmayan, hemoglobülin veya eritrositlerin damar dışına çıkmasına bağlı olarak meydana gelen döküntülerdir. Üç

milimetreden küçük olanlarına peteşi, daha büyüklerine ise ekimoz adı verilir. Difüz peteşiyal lezyonlar acil olarak araştırılmalıdır. Kritik hastalarda, bu lezyonlar çok kez simetrik gangrenler (purpura fulminans), tüketim koagülopatisi ve şok ile ilişkilidir. En sık *Neisseria meningitidis*, riketsiya enfeksiyonu, stafilokok enfeksiyonu, *Coxsackie A9*, *Echovirüs 9*, EBV, CMV, atipik kızamık, viral hemorajik hastalık virüslerini içerir.

Koplik lekeleri: Kızamık için tanısal özelliğe sahiptir, yanak müközasında eritematöz zeminde molar dişlere bitişik 1-3 mm ince, beyaz veya mavi-gri beneklerdir.

Çilek dil: Kawasaki hastalığı, kızıl, TSS olasılığını teyit eder.

Damakta peteşi: Kızıl, bazı vaskülitler ve tomboositopenilerde sıktır. Enfeksiyöz mononükleozda yumuşak ve sert damağın her ikisinde de peteşi sıktır.

Fizik Muayene

Gözler, konjonktival kanama, sarılık ve solukluk açısından değerlendirilmelidir.

Ateş ile birlikte sarılık varlığı, kolesistit, hepatik apseler (piyojenik, amip), kolanjit, pankreatit, sıtma, kanser (hepatik, pankreatik, biliyer sistem ve metastaz), viral hepatitler, mononükleoz, sepsis, leptospiroz, sarı humma, Dang ateşi, tekrarlayan ateş, KKKA gibi hastalıklar düşünülmelidir.

Üst solunum yolları olarak tonsil, farenks, oral kavite, sinüsler ve kulak dikkatli olarak muayene edilmelidir. Tonsillit, sinüzit, otitis media açısından değerlendirilmelidir.

Otoskopik muayenede timpanik membranda eritem veya hava-sıvı seviyeleri otitis media'yı düşündürmelidir. Timpanik zar üzerinde bül gözlenmesi *Mycoplasma* enfeksiyonları için tipik bir bulgudur. Eritem, epitelyal debris ve eksüda ile birlikte aurikula boyunca ağrı gözlenmesi, otitis eksterna için karakteristik iken, mastoid sürecin palpasyonunda hassasiyet gözlenmesi mastoidite işaret eder.

Diş ve ağız hijyeni kötü ise jinjival enfeksiyonlar, periodontal apseler ve pnömoniler akla gelmelidir. Tek taraflı tonsiller şişme ile birlikte tek taraflı yumuşak damak ödemi, eritem ve uvulada deviasyon peritonsiller apseyi akla

getirmelidir. Tonsiller eksüdalar bir çok enfeksiyöz ajana bağlı gözlenebilir ve A grubu beta-hemolitik streptokoklar için patognomonik değildir.

Solunum sayısında artma ya da azalma, bronşiyal solunum, krepitasyon, bronşiyal solunum, sürtünme sesi ile dolgunluk değerlendirilmeli. Ronküs ve wheezing bronşit, krepitan raller ve bronşiyal ses pnömoni, sürtünme sesi plörezi, solunum seslerinde azalma ampiyem açısından değerlendirmeyi gerektirir.

Perikardiyal sürtünme sesi perikardite işaret eder. Damar içi uyuşturucu kullanan bir kişide veya yaşlı bir hastada duyulan yeni bir üfürüm endokardit olasılığını akla getirmelidir.

Distansiyon, ağrı, peritoneyal irritasyon işaretleri, intraperitoneyal sıvı varlığı veya organ büyümesi aranmalıdır.

Hepatomegali ve Splenomegali: Ateş ile birlikte hepato ve splenomegali varsa tüberküloz, endokardit, bruselloz, sifiliz, tifo, piyojenik apseler, toksoplazmoz, sıtma, layşmanyaz, EBV, HIV, CMV, Hepatit gibi enfeksiyöz nedenler ve malign hastalıklar, hematolojik bozukluklar, immünojenik bozukluklar vb. düşünülmelidir.

Üretral akıntı, cinsel yolla bulaşan bir hastalığa bağlı üretriti düşündürür. Genişlemiş, hassas testisler orşit veya torsiyon açısından incelemeyi gerektirir. Epididimler büyüme ve hassasiyet açısından palpe edilmeli ve bu bulgular varsa epididimit düşünülmelidir. Suprapubik hassasiyet, dizüri ve/veya sık idrara çıkma şikayeti varlığında idrar yolu enfeksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Pelvik muayene, serviks hareketinde hassasiyet ve pelvik enflamatuvar hastalığa bağlı servikal akıntı açısından rutin olarak yapılmalı, tubo-ovarian apse veya over kisti tanısı için adnekslerde duyarlılık veya kitle varlığı araştırılmalıdır.

Vajinit ve üretriti olan hastalarda vajinal akıntı, kanama, ağrılı cinsel ilişki (disparonia) vardır

ve idrarda bakteri bulunmaz. Piyelonefritli hastanın genel yakınmaları ateş, üşüme, abdominal, bel ve yan ağrısıdır. Bulantı ve kusma da görülebilir.

Prostat ve seminal veziküller kontrol edilmelidir.

Ateş bulgusuna septik artritte genel olarak, osteomiyelitte ise çok kez, lokalize hassasiyet, şişlik ve kızarıklık eşlik eder. Septik oligoartrit, enfektif endokardit ve fare ısırığı hastalığında görülebilir. Akut ve subakut poliartritler parvovirüs B19, hepatit B gibi viral enfeksiyonlar ve Lyme hastalığında fakat daha sıklıkla da immünojenik bozukluklarda görülebilir. Romatolojik hastalıklar daha çok simetrik poliartritlere ve subakut belirtiler sahiptir

Ateş, bilinç değişikliği ve ense sertliği en sık rastlanan bulgulardır.

Ateşle birlikte lenfadenopati (LAP) ayırıcı tanısında otoimmün hastalıklar, malignensi, ilaç reaksiyonları düşünülmelidir. Enfeksiyonun yol açtığı lenfadenopatiler sıklıkla hassas iken malign LAP'ler sıklıkla ağrısız, lastik kıvamında, sert ve zemine yapışiktır. Enfeksiyöz etkenler sıklıkla bilateral servikal LAP'ye yol açarlar. Tek taraflı servikal LAP daha sık olarak malign karakterdedir. Jeneralize lenfadenopati nedenleri arasında viral enfeksiyonlar (EBV, CMV, kızamık, kızamıkçık, HIV, hepatit vb.), tüberküloz, bruselloz, leptospiroz, toksoplazmoz ve AIDS yer alır. Ateşli hastada jeneralize lenfadenopatinin non-enfeksiyöz nedenleri arasında lenfoma, sarkoidoz, kollajen damar hastalıkları, immünglobülin bozuklukları, miyeloproliferatif ve lenfoproliferatif hastalıklar ile fenitoin, metildopa ve prokainamid gibi ilaçların yan etkileri bulunur.

3

ENFEKSİYON HASTALIKLARINDA LABORATUVAR TANI

Ayhan AKBULUT

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji laboratuvarında; mikroskopik inceleme ve kültür gibi standart konvansiyonel yöntemlerin yanında, bulunduğu yörede sık görülen enfeksiyon hastalıklarının ihtiyacına uygun bir test menüsü oluşturularak kaliteden ödün vermeden, minimum test maliyeti ile çalışmalar sürdürülür. Laboratuvardan maksimum verim alınması için; öncelikle uygun örnek toplanması, taşınması ve laboratuvar kurallarına uyulması gerekmektedir.

Örneklerin Seçilmesi

Uygun örneklerin seçimi yapılacak teste göre farklılık göstermektedir.

1. Mikroskopik inceleme hızlı tanı aracıdır, fakat hassasiyeti ve özgüllüğü düşüktür. *Plasmodyum* gibi özellikli incelemelerde birden fazla ve özel boyalar gerekebilir.
2. Kültür için örnek canlı mikroorganizma içermelidir. Antibiyotik alınmadan, uygun zamanda, yeterli miktar ve sayıda örnek alınmalıdır.
3. Mikrobiyal antijenin taranması için uygun örneğin seçimi şüpheli patojen tarafından tayin edilir. Örneğin; kriptokok menenjitisi için beyin omurilik sıvısı (BOS), *Legionella pneumonia* için bronko-alveolar lavaj (BAL) veya idrar uygundur.
4. Serolojik testler; kan alımı antikörlerin pik yaptığı dönem ya da önemli bir artış gösterdiği dönem gibi uygun zamanlarda alınırsa faydalıdır.

Örnek Toplanması

I. Kan Örneği

1. **Mikroskopik İnceleme:** Parmak ucundan alınan periferik kan ya da EDTA'lı kandan kalın damla ve ince yayma preparatları hazırlanır.
2. **Kültür:** Rutin aerop ve anaerop kültür için, hastanın kan alınacak kısmı önce iodin ve sonra alkol ile dezenfekte edilir. Dezenfektanların kurumasına izin verilir. Erişkinler için 10-20 ml, çocuklar için 1-3 ml kan alınıp kültür şişesinin üst kısmı etil alkol ile silindikten sonra kan şişeye bırakılır.

II. Solunum Yolu Örnekleri:

1. **Boğaz kültürü:** Kültür çubuğu tükürüğe değmeden tonsil ve farenkse sürülür. Bakteriyel farenjitli hastalardan alınan boğaz kültürü diğer patojenler için özel bir istekte bulunulmamişsa sadece *Streptococcus pyogenes* için yapılır.
2. **Balgam örneği:** Mikroskopik incelenmesi ve kültürü yapılır. Ağız temizlendikten sonra derin öksürük ile balgam örneği alınır. Tek bir öksürme ile alınan balgam doğru etkenin saptanmasını sağlar. Aşırı tekrarlar kontaminasyonu artırır. Balgamın kontaminasyonu skuamöz epitel hücrelerinin çokluğu ile tanınır. Alınan balgamda, 25'in üstünde lökosit ve 10'dan daha az epitel hücresi görülmesi kaliteli balgam olarak tanımlanır.

III. Üriner Sistem Örnekleri:

Orta akım idrarı genellikle steril ya da az sayıda mikroorganizma ile geçici kontamine edilir. Üretra ise fazla miktarda bakterilerle (laktobasiller, streptokoklar, stafilokoklar) kolonizedir. İdrar örneği alınması sırasında üretradan, vajinadan ya da dışkı artıkları ile kontamine olur. Eğer idrar hemen laboratuvara ulaştırılmaz ya da bekletilir ise olduğundan fazla bakteri yanılışı yaratır.

IV. Dışkı Örneği

Steril bir kaba alınır ve hemen laboratuvara ulaştırılır. Dışkı alındıktan sonra 30 dk. içinde mikroskopik incelenmesi ve kültürü yapılmalıdır. Kültür için eğer hemen laboratuvara ulaştırılmayacak ise Cary –Blair taşıma besiyerine alınır. Genellikle dışkıda kültür ile *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* rutin olarak araştırılmaktadır.

Enterohemorragic *E. coli* (EHEC, *E. coli* O157:H7) için sorbitollü McConkey agar'a ekim yapılması ya da shiga toksini taranması gerekmektedir. Toksin dışkıdan ya da kültür izolatlarından ELISA ile taranabilir.

V. Apse

Apsenin dış kısmı %70'lik alkolle silinir ve apsenin kenarından içerik aspire edilir, ae-

rop ve anaerop bir taşıma besiyeri ile laboratuvara gönderilir.

VI. Kan ve İdrardan Başka Vücut Sıvıları:

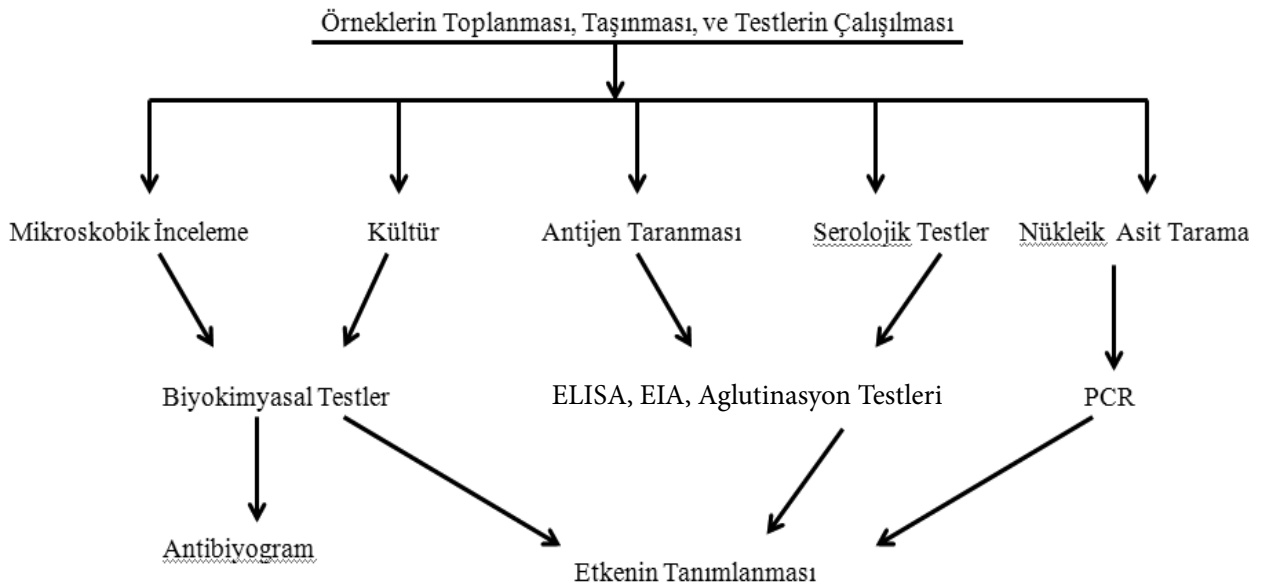
1. Perikardiyal, peritoneyal, plevral, sinoviyal sıvı: Bakteri için en az 2-3 ml, mantar veya mikobakteri için 10 ml'den fazla aerop veya özgül toplama sistemine alınır.
2. BOS: Bakteriler için 1-2 ml, mantar veya mikobakteri için 5-10 ml, kronik hastalıklar için daha fazla örnek gerekir.

Bakteri ve Mantarların Taranması

Genel yaklaşım olarak olarak beş tarama metodu vardır: Mikroskopi, kültür, bakteriyel antijenlerin taraması, nükleik asitlerin taranması, mikroorganizmalara karşı oluşan antikorların taranması (Şekil 3.1) (Tablo 3.1)

1. **Mikroskopi:** Gram, aside dirençli, Giemsa boyaları yanında floresan (acridine orange, auramine-rhodamine) boyaları ile bakteriler taranabilir.

Gram boyama ile; gram-pozitif, gram-negatif, basil-kok, çift-tek ve morfolojik görünümüleri (stafilokoklar üzüm salkımı,



Şekil 3.1. Enfeksiyon Etkeninin Tanımlanması.

Tablo 3.1. Sık rastlanan bakterilerin tanısı için kullanılan testler.

Bakteri	Mikroskopi	Kültür	Antijen Tarama	Nükleik asid Tarama	Antikor Tarama
<i>Acinetobacter</i>	A	A	C	C	C
<i>Bacillus anthracis</i>	A	A	C	A	B
<i>Brucella</i>	B	A	C	C	A
<i>Campylobacter species</i>	B	A	A	B	C
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	B	C	B	B	A
<i>Clostridium botulinum</i>	B	A	A	C	C
<i>Clostridium difficile</i>	B	A	A	A	C
<i>Clostridium tetani</i>	B	B	C	C	C
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	A	A	C	B	C
<i>Escherichia coli</i>	A	A	A	B	C
<i>Francisella tularensis</i>	B	A	C	C	A
<i>Haemophilus influenzae</i>	A	A	B	B	C
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	A	A	B	A	A
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	C	B	B	A	A
<i>Neisseria meningitidis</i>	A	A	A	C	C
<i>Pseudomonas spp.</i>	A	A	C	C	C
<i>Salmonella spp.</i>	A	A	C	C	C
<i>Shigella spp.</i>	A	A	A	C	C
<i>Staphylococcus aureus</i>	A	A	C	A	C
<i>Streptococcus pyogenes A</i>	A	A	A	A	A
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	A	A	A	B	C

A: Tanı için genellikle kullanılan test. B: Belirli durumlarda ve enfeksiyonun spesifik durumlarında kullanılan test. C: Tanı için nadiren faydalı test.

streptokoklar zincir görünümünde) ile tanımlanır.

Direkt mikobakterinin araştırılması için Ziehl-Neelsen ve Kinyoun boyaları kullanılır. Mantarlar genellikle Gram boyama, KOH boyama ile ya da bir kalkoflor beyaz floresan boyama ile direkt görülebilir. KOH ıslak boyama ile çoğu mantarlar görülebilse de, doku elementlerinden ayırt etmek oldukça zordur ve uzman bir göz gerekir.

2. **Kültür:** Kanlı agar, çikolata agar gibi genel zenginleştirilmiş besiyerleri mikroorganizmaların çoğunluğu için yeterlidir. *Salmonella* ya da *Shigella* için SS besiyeri kullanılabilir.

lir. Besi yerlerine ekim tek koloni düşürme yöntemine göre ekilir (Şekil 3.2).

Oksijen toleransı: Bazı mikroorganizmalar aerop, bazıları anaerop, bazıları ise her iki ortamda da üreyebilirken, *Campylobacter* ve *Helicobacter*'in üreyebilmesi için mikroaerofilik ortam gerekir.

Ayrıca bakterilerin tanımlanmasında bazı biyokimyasal yöntemler kullanılmaktadır:

- Karbonhidratların fermentasyonu ve oksidasyonu: Glukozun, laktozun fermentasyonu
- Karbon kaynaklarının kullanımı
- Spesifik enzimler
- Geçici yağ asitlerinin üretimi

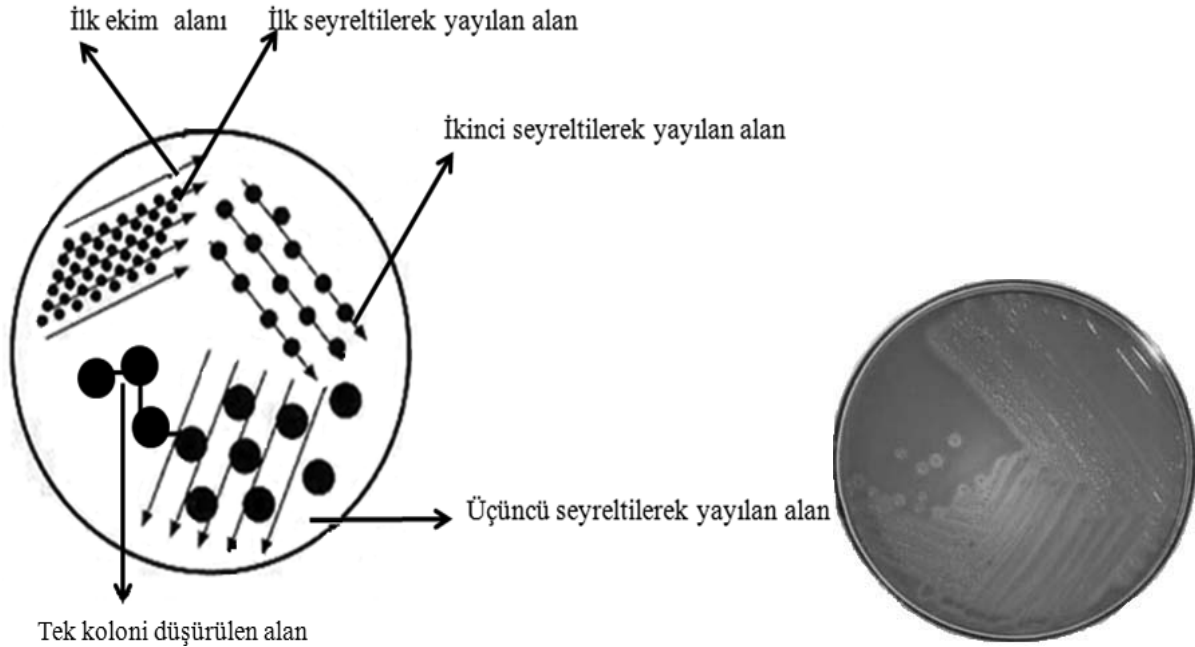
Sistemik enfeksiyon yapan mantarlar, maya ve küf olmak üzere genellikle iki tür olarak gözlenmektedir. Mayalar nispeten düz ve kremi koloniler yaparken, küfler tüyümsü kabarık koloniler yaparlar.

3. **Antijen Taranması:** Bu testlerin avantajı hızlı yapılabilmesi ve kısmen de olsa ucuz oluşudur. Dezavantajları ise bazı mikroorganizmalar için hassaslığının ve özgüllüğünün düşüklüğüdür. Genellikle doğrulama testi olarak kullanılır.

S. pneumoniae ya da *Legionella pneumophila* pnömoni tanısı için idrarda özgül antijenlerinin taranması ile tanı doğrulanabilir.

Mantarlar için; kanda galaktomannan taranması, invazif *Aspergillus* taranmasında yararlı bulunmuştur. Ancak bu test için farklı çalışmalarda farklı hassasiyetler bildirilmiştir. Beta-D- glukan testi *Candida* türlerinde olduğu gibi çeşitli invazif fungal enfeksiyonlarda da pozitif olabilir.

4. **Nükleik Asid Bazlı Testler (Nükleik asid Amplifikasyon Testleri - NAAT):** *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* aranması için başlıca tercih edilen testlerdir. Amplifiye ve amplifiye olmayan olmak üzere iki yöntemle çalışılmaktadır. Amplifiye olmayan testler, klinik örneklerde çok sayıda bakteri olmadığı zaman kullanılır. En sık kullanılan amplifikasyon testi polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testleridir. Ters transkrip-



Şekil 3.2. Katı besiyeri tek koloni ekim şeması ve kanlı besiyerinde üreyen bakterilerin görünümü.

taz -PCR, özgülüğü ve duyarlılığı artırılmış nested PCR, real time PCR, multipleks-PCR çeşitleri geliştirilmiştir.

Bu yöntemlerin en dikkat çekici dezavantajları:

- Çalışılan alanın kontaminasyonu ile yanlış pozitif sonuçlar alınması
- Hemoglobin, idrar, kristaller ve nitratlar gibi amplifikasyonu inhibe eden maddeler ile yanlış negatif sonuçlar alınmasıdır.

5. **Seroloji:** *Chlamydomphila pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, *Leptospira*, *Rickettsia* spp. ve *Treponema pallidum* etkenlerinin araştırılmasında hala yaygın olarak kullanılmaktadır.

Dezavantajları:

- Bazı immünsüpresif hastalarda yeterli bir antikor yanıtı oluşamaması
- Antikor titresindeki artış haftalar ya da aylar sonra taranabilmekte
- Antikorlar yeni geçirilen enfeksiyon ile geçirilmiş enfeksiyon ayırımını yapamamakta
- Çapraz reaksiyonlar nedeniyle yanlış sonuçlar alınabilir. Bu nedenlerden dolayı seroloji diğer testlerle doğrulanmalı ya da diğer testlerin doğrulamasında kullanılmalıdır.

6. **Antibiyotik Duyarlılık Testleri:** Çalışma şe-

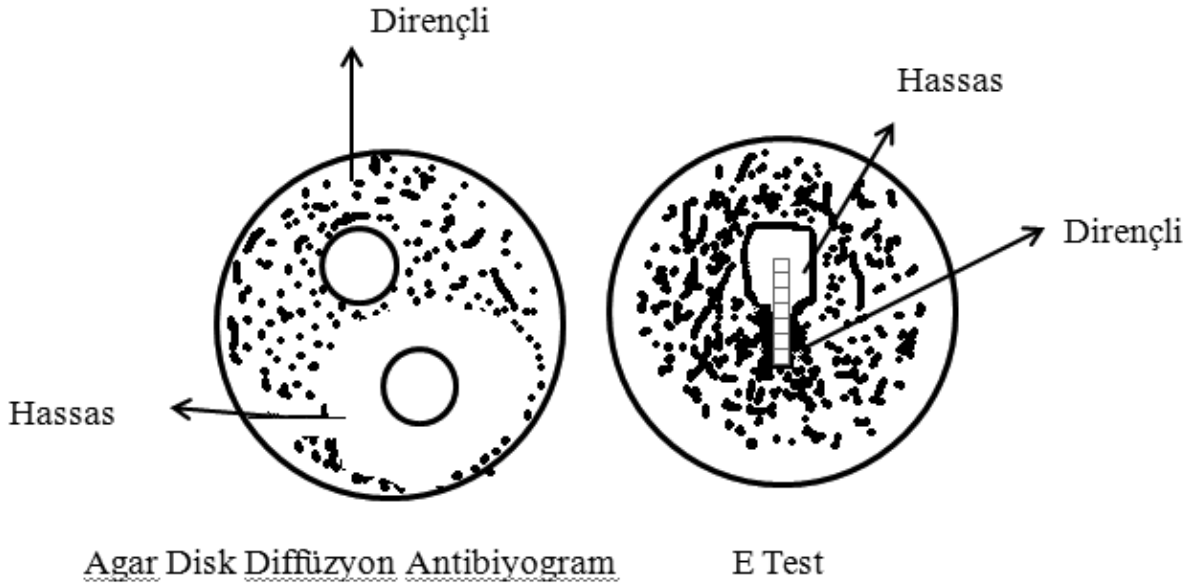
killerine göre farklı yöntemler geliştirilmiştir:

- Dilüsyon ve difüzyon yöntemi
- Kalitatif-kantitatif yöntem
- Manuel-otomatik yöntem

Dilüsyon Metodu: Antibiyotiklerin sıvı ya da agar şeklinde seri dilüsyonları yapılarak konulan standart mikroorganizma miktarına olan etkilerinin araştırılması esasına dayanır. Tipik olarak her bir dilüsyon 2 kat sulandırılır, spesifik bir inkübasyondan sonra, mikroorganizmaları inhibe eden, minimum inhibitör antibiyotik konsantrasyonu bulunur (MIC). Kantitatif bir değer vermektedir.

Agar Difüzyon Metodu: En sık kullanılan Kirby-Bauer disk difüzyon metodudur. Standartize edilmiş konsantrasyonda bakteri plak-taki besiyerine sürülerek ekilir. Üzerine belirli miktarda antibiyotik emdirilmiş kağıt diskler yerleştirilir. Belirli inkübasyondan sonra duyarlı antibiyotiğe, disk çevresinde önceden belirlenmiş zon çapında mikroorganizmanın ürememesi ile karar verilir. Dilüsyon ve difüzyon testlerinin doğrulukları çoğunlukla benzer olmaktadır (Şekil 3.3).

E Test: Kirby-Bauer disk difüzyon metodunun bir varyasyonu olan "Epsilometer Antibiyotik Biodisk (E Test)" kağıt strip üzerinde



Şekil 3.3. Disk difüzyon ve E test yöntemi ile yapılan antibiyogramların şematik görünümü.

antibiyotiğin belirli konsantrasyonları bulunur. Etkin olduğu konsantrasyondan sonra bakteri üremesi durmaktadır. E testin avantajı bir ya da iki antibiyotik için MIC değerleri konusunda da bilgi vermesidir (Şekil 3.3).

Ayrıca β -laktamaz enzimi-direnç geni araştırılması yapılabilmektedir. Gram-negatif ve gram-pozitif bakterilerde β -laktamaz sentezi ve özellikle gram-negatif bakterilerde geniş spektrumlu β -laktamaz (Extended Spectrum Beta Lactamase - ESBL) enzimi sentezi araştırılır.

Tüm stafilokok türlerinde oksasilin (ya da metisilin) direnci araştırılmalıdır.

Enterococcus türlerinde vankomisin direnci araştırılması için ticari olarak bulunan van A ya da van B genlerini araştıran moleküler yöntemler kullanılmaktadır.

Virüslerin Taranması

Bakteriler ve mantarlar gibi virüslerde morfolojilerine ve genomik özelliklerine göre sınıflandırılır. Özellikle virüsler genomlarının tipine ve yerleşimlerine göre (DNA ya da RNA, tek ya da çift sarmal, pozitif ya da negatif sarmal, düz ya da çembersel), replikasyonun yerine göre (sitoplazma ya da çekirdek) viriyon yapısına göre

(helikal ya da ikozahedral) zarfına göre (zarflı ya da zarfsız) sınıflandırılmaktadır.

Genel olarak; tanı testlerinin çoğu için örneklerin toplanması semptomların başlangıcında olmalıdır. Serolojik tanı için kanın toplanması bu kuralın dışındadır. Akut faz serumu hastalığın ilk haftasında toplanır ve ikincisi de 2-4 hafta sonraki konvelesan dönemde toplanır. Viral kültürler için sürüntü ve doku örnekleri bir viral taşıma besiyerine (tampon ve protein serum, albumin ve jelatin gibi) yerleştirilir. BOS, BAL ya da idrar gibi sıvı örnekler viral taşıma besiyerinde dilue edilmemelidir. Kan steril vakumlu tüpe ya da EDTA'lı ya da sitratlı tüpe toplanmalıdır.

Eğer NAAT'lar yapılacaksa antikoagülan olarak heparin kullanılmamalıdır. Çünkü heparin bir nonspesifik polimeraz inhibitörüdür. Virolojik testler için tüm örnekler toplandıktan sonra ve laboratuvara taşınma sırasında soğukta tutulmalıdır. Alınan örneğin laboratuvara taşınmasındaki gecikmeler viral canlılığın kaybı, antijen ya da nükleik asidin parçalanmasına sebep olabilir. Örnekler 5 günden daha fazla gecikme olmadıkça dondurulmamalıdır. Dondurmada ise -70°C , -20°C 'ye tercih edilmelidir.

I. **Mikroskopi** ve **kültür** bakterilerde olduğundan daha az faydalıdır.

Mikroskopik iki türlü yapılabilir. 1) Elektron mikroskopik inceleme, 2) Işık mikroskopik ile hücre içi viral inklüzyon cisimciklerinin aranması

- II. **Kültür:** Hücre kültür teknikleri ile virüslerin geniş bir yelpazesi üretilebilir. Sitopatik etkinin gösterilebilmesi için floresan monoklonal antikolar kullanılmaktadır. Kültürlerde üreme 24 saatte gözlenebilse de 5 güne kadar bekletilmelidir.
- III. **Antijen Tarama:** Viral antijen tarama için ticari ELISA, EIA ve agglutinasyon testleri klinik laboratuvarlarda bulunmaktadır.
- IV. **NAAT:** BOS'da virüs aramanın başlıca testidir. HSV için hassasiyeti beyin biyopsilerinin histopatolojik boyaları kadar hassastır. Çoklu testler ile solunum virüsleri taranabilmektedir.
- V. **Seroloji:** IgM Capture ELISA, EIA, indirekt floresan antikor (IFA) gibi yöntemler kullanılabilir. Hem antijen hem de antikor taranabilmektedir.
- VI. **Antiviral hassasasiyet testleri:** HIV 1-2, CMV, VZV, Influenza A ve B, RSV, HBV, HCV'lere karşı antiviral ilaçların hassasiyetlerini ölçen testler bulunmaktadır.

Antiviral hassasiyet testleri fenotipik ve genotipik ölçümleri içerir.

Parazitlerin Taranması

Ökaryotik organizmalardır. Protozoonlar, helmintler, artropodlar olmak üzere üç grup altında incelenmektedir.

Örnek toplanması: Parazit incelenmesi için en sık çalışılan örnekler kan ve dışkı örnekleridir. Nadir olarak diğer steril vücut sıvıları ve dokuları, solunum yolu, idrar yolu örnekleri ve deri biyopsileri bu nedenle incelenebilmektedir. Sıklıkla mikroskopik inceleme ve serolojik yöntemler kullanılır. Kültür, antijen arama ve NAAT birkaç parazit için mümkün olmaktadır.

Dışkı: Parazit ve yumurtaları için arka arka üç gün örnek incelenmesi yapılır. Tek bir örnek incelenmesinin duyarlılığı %50-60 iken, üç örnekle %95'lere kadar çıkmaktadır. Mineral yağlar, bismuth, metranidazol, tetrasiklinler, ve antimalaryal ajanlar protozoonların taranmasını zorlaştırabilir. Bu ajanların alınmasından iki hafta içinde dışkı incelenirse bu incelemenin optimum olmadığı, tekrar taranması belirtilir. Yine protozoon trofozoit hareketlerinin 30 dk. içinde kaybolacağından örnekler laboratuvara hızla iletilmeli ve incelenmelidir.

4

ERİŞKİN AŞILAMA

Gaye USLUER

Erişkin aşılama tüm dünyada güncel konular arasında yer almaktadır. Son yıllarda erişkin aşılamada da önemli adımlar atılmışsa da halen bu konuda hedeflenen düzeye ulaşılamamıştır.

Bu bölümde erişkinde Aktif Bağışıklama ve Pasif Bağışıklama anlatılacaktır.

Aktif Bağışıklama

Aktif bağışıklamada hedef primer immün cevabın oluşmasıdır. Etkenle ikinci karşılaşmada ise sekonder immün yanıt oluşacaktır. Sonuçta ideal olan ömür boyu korunmanın sağlanmasıdır.

Uygulama

Erişkin aşıların çoğu intramüsküler veya subkütan uygulanır. Kalça içine uygulama yapılmamalıdır.

Her aşı için uygun immünizasyon şeması uygulanmalıdır. Doz atlanımı olduğunda aşılamaya baştan başlamaya gerek olmayıp, kalınan yerden devam edilmelidir.

Bazı aşılar aynı anda, ancak farklı anatomik bölgelerden uygulanabilir. Örn. erişkinlerde pnömokok ve influenza aşıları aynı anda uygulandığında yan etki sıklığı artmadığı gibi, aşıya bağlı antikor yanıtı da etkilenmemektedir.

Hangi aşılar birlikte yapılmamalıdır?

- Canlı aşılar aynı gün yapılabilir. Yapılmaması durumunda iki canlı aşı arasında bir ay süre olmalıdır.

- Canlı aşılarla immünglobülinler birlikte kullanılmamalıdır. İmmünglobülinler aşı yanıtı engellerler.
- Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık (KKK) aşısından sonra 14-30 gün içinde zorunluluk dışında İV immünglobülin uygulanmamalıdır.

Sağlık personeli

Sağlık personeli için işe girişle birlikte bir sağlık kayıt sistemi oluşturulmalıdır. Mevcut durum ve uygulanması gereken aşılar kayıt edilmelidir. KKK, polio, boğmaca, difteri ve tetanoz aşıları sağlık personelinde mutlaka uygulanması gereken aşılardır.

Güvenirlilik

Aşıların çoğunda uygulama yerinde minör yan etkiler görülebilmektedir. Ateş, lokal reaksiyonlar (ağrı, endürasyon ve kızarıklık) ve serum hastalığına benzer tablo bunların başlıcalarıdır. Bu yan etkiler aşının immünojenitesi ile ilgili olabileceği gibi aşıda bulunan antibiyotikler, koruyucu maddeler veya hayvansal proteinlere bağlı da olabilmektedir. Bu yan etkiler aşılamayı engelleyen kontrendikasyonlar değildir.

Ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları, anaflaksi ve ciddi nörolojik komplikasyonlar başlıca aşılama kontrendikasyonlarıdır. İmmün düşükün kişilerde canlı aşılar kontrendikedir.

- Aşağıdaki durumlar aşılama engelleyemez;
- Ateşli yada ateşsiz hafif seyirli hastalık
- Mevcut antibiyotik tedavisi
- Önceki aşılamada lokal ağrı, kızarıklık, şişlik ve <40.5°C derece ateş

- Alerji öyküsü
- Aşı yan etkileriyle ilgili aile öyküsü

Aşıya özel yan etki bildirimleri

Bazı aşılar için akılda tutulmalıdır.

- Tetanoz: Brakiyal nörit (28 gün içinde)
- Boğmaca: Ensefalopati veya ensefalit (7 gün içinde)
- KKK: Ensefalopati veya ensefalit (15 gün içinde)
- Kızamıkçık: Kronik artrit (6 hafta içinde)
- Kızamık: Trombositopenik purpura (7-30 gün içinde)
- Oral polio: Paralitik polio veya aşı virüsüne bağlı polio (30 gün ile 6 ay içinde)

INFLUENZA AŞISI

Gebeler dahil olmak üzere erişkinler inaktif trivalan influenza aşısı - TIV ile yılda bir kez aşılanabilir.

Sağlıklı, 50 yaşın altındaki sağlıklı kişiler ile gebe olmayan kadınlara intranasal canlı atenüe influenza aşısı uygulanabilir. Ancak bu aşı ülkemizde bulunmamaktadır. Canlı atenüe aşı immün düşkün kişilere ve bunlarla teması olan kişilere ve sağlık personeline uygulanmalıdır.

TIV 18-64 yaş arasındakilere intramüsküler ya da intradermal uygulanmalıdır.

Erişkinlerde influenza aşısı risk gruplarına mutlaka uygulanmalıdır.

Risk grupları:

- Kronik akciğer ve kalp hastaları
- Kronik böbrek hastaları
- Diyabetik hastalar
- İmmün düşkün kişiler
- Sağlık personeli
- >65 yaşında olanlar
- Sağlık personeli

>65 yaş olanlara standart doz TIV veya yüksek doz TIV uygulanabilir.

PNÖMOKOK AŞISI

Konjuge pnömokok aşısı (PCV7) *Streptococcus pneumoniae*'nin kapsül polisakkaritle-

rinden 7'sini içerir. Polisakkarit pnömokok aşısı (PPV23) ise 83 serotipin 23'ünü içerir.

PCV7, PPV23 ten daha güçlü antikor yanıtı sağlar. PPV23 erişkinlerde bakteriyemi gelişimini %56-81 oranında azaltır. Yaşlılarda etkinliği daha az olup, pnömونيي önleyici etkisi de minimaldir.

Uygulama

Hayat boyu tek aşılama uygulanır. Artmış risk varlığında beş yıl sonra rapel yapılabilir.

Kimler Aşılanmalıdır?

- >65 yaş
- 65 yaş altında olup kronik hastalığı olanlar (KOA, amfizem ve astım hastaları) kronik kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, kronik karaciğer hastaları (siroz dahil), alkolizm, serebrospinal sıvı kaçağı olanlar, immüdüşkün hastalar, fonksiyonel yada anatomik asplenisi olanlar ve koklear implant hastaları.
- Bakım evinde kalanlar
- Sigara içenler
- Semptomatik yada asemptomatik HIV hastaları

Kanser kemoterapisi yada immünosuppresif tedavi ile aşılama arasında en az 2 hafta olmalıdır. Bu uygulamalar sırasında aşılama yapılmamalıdır.

Revaksinasyon Kimlere Uygulanmalıdır?

- Kronik renal yetmezlik veya nefrotik sendrom
- Fonksiyonel yada anatomik aspleni
- İmmüdüşkün olup 19-64 yaş aşılananlara 5 yıl sonra bir doz.
- İlk aşılması 65 yaş altında olanlara 5 yıl sonra.

Yan etkiler

Ateş, huzursuzluk, bulantı, kusma ve enjeksiyon yerinde lokal yan etkiler görülebilir.

DİFTERİ-TETANOZ-BOĞMACA AŞISI

DTB aşısının iki formülü bulunmaktadır; DTaP < 7 yaş uygulanmalıdır.

Tdap ise adölesan ve erişkinler için tercih edilmesi gereken aşıdır. Tdap içinde difteri ve boğmaca komponentleri daha azdır.

Her iki aşıda boğmaca komponenti aselülerdir.

Yan etkiler

DTB'de yan etkiler daha çok boğmaca komponentiyle ilgilidir. Aşılamadan sonra 7 gün içinde ensefalopati gelişebilir. Aşılamadan sonra 3 gün içinde ateşli yada ateşsiz epilepsi, 3 saati aşan tiz sesle ağlama, kollaps yada şok, $\geq 40.5^{\circ}\text{C}$ ateş görülebilir. Aşıdan sonra 48 saat içinde ani, ciddi anaflaksi gelişebilir.

Hafif yan etkiler enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık ve şişmedir.

Primer aşılması yapılmışlarda yaşam boyu her on yılda Td booster uygulanmalıdır. 65 yaşın altında bir doz Tdap olmalıdır.

Kimlere Uygulanmalıdır?

- Gebeler (>20 hafta)
- 12 aydan küçük çocuklarla ilişkisi olan tüm erişkinler
- Sağlık personeli
- Gebelikte aşılammışlara postpartum
- > 65 yaş olan erişkinler

Daha önce primer aşı şeması uygulanmamış yada bu konuda belirsizlik varsa primer şema uygulanmalıdır. Bu kişilerde ilk doz Tdap olabilir. İlk iki doz en az 4 hafta arayla, üçüncü doz ise 6-12 ay sonra uygulanmalıdır.

Üç dozdan daha az aşılanaalarda ise kalınan yerden devam edilmelidir.

VARİSELLA AŞISI

Bağışıklığı olmayan kişilere iki doz uygulanmalıdır.

Kimlere Uygulanmalıdır

- Hastalık açısından yüksek risk taşıyanlarla yakın teması olanlar (sağlık personeli, immüdüskün kişilerin aile bireyleri)
- Bulaş ve bulaştırma riski fazla olanlar (öğretmenler, çocuk bakımevinde çalışanlar, bakım evinde kalanlar, yurt öğrencileri, küçük çocuklarla aynı evde yaşayan adölesan

ve erişkinler, askeri personel, doğurganlık çağında ve gebe olmayan kadınlar, uluslararası seyahat edenler)

Gebelerde varisella bağışıklığı araştırılmalıdır. Bağışık olmayanlara doğumdan hemen sonra ilk doz, 4-8 hafta sonra ikinci doz uygulanmalıdır.

HUMAN PAPILOMA VİRÜS (HPV) AŞISI

Recombinant teknolojiyle hazırlanır. Aşı içeriğindeki Serotipler olan 6,11,16 ve 18 servikal kanserlerin %70'inden, genital siğillerin %90'ından sorumludur.

Uygulama

Üç İM doz uygulanır. 0- 1 yada 2. ay ve 6. ay olmak üzere. Erişkin aşılama 26 yaşından sonra yapılmamalıdır.

Yan etkiler

Önemli bir yan etki yoktur, enjeksiyon yerinde minör yan etkiler olabilir.

Kadınlar için bivalan (HPV2) ve kuadrivalan (HPV4) aşı mevcuttur. Erkeklerde ise sadece dörtlü aşı uygulanmaktadır.

HPV canlı aşı değildir. İmmüdüskün kişilere - HIV dahil- uygulanabilir. Homoseksüel erkeklerde kondiloma ve anal kanserlerin önlenmesinde yararlıdır.

İdeal olarak seksüel aktivitede başlamadan önce uygulanmalıdır. Genital siğil öyküsü olanlara, anormal Papanicolaou test sonucu olanlara veya HPV DNA pozitif olanlara uygulanabilir.

ZOSTER AŞISI

60 yaş ve üzerinelere herpes zoster öyküsü olup olmadığına bakılmaksızın tek doz uygulanmalıdır.

Kronik hastalığı olanlar aşılanabilir. Gebelik ve immün yetmezliklerde kontrendikedir.

KIZAMIK-KABAKULAK-KIZAMIKÇIK (KKK) AŞISI

Erişkinlerde tek doz uygulanır. Öğrencilere, sağlık personeline ve seyahat öncesinde 28 gün arayla 2 doz uygulanabilir.

KIZAMIKÇIK AŞISI

Doğurganlık çağındaki kadınlarda kızamıkçık duyarlılığı araştırılmalıdır. Gebe olmayan duyarlı kadınlar aşılanmalıdır. Aşısız gebelere doğumdan hemen sonra uygulanmalıdır.

MENİNGOKOK AŞISI

MCV4 55 yaş ve altındakilere, polisakkarit meningokok aşısı (MPSV4) ise 56 yaş ve üzerinelere uygulanmalıdır.

Fonksiyonel aspleni veya kompleman yetmezliği olanlara MCV4 en az 2 ay arayla iki doz uygulanmalıdır.

HIV-enfekte kişilere iki doz uygulanmalıdır.

Mikrobiyologlar, askerler, hiperendemik yada epidemik bölgelere seyahat edenlere tek doz uygulanmalıdır.

Önceden MCV4 veya MPSV4 ile aşılananlara 5 yıl sonra MCV4'le revaksinasyon yapılmalıdır.

HEPATİT A AŞISI

Hepatit A aşısı formalin-inaktive, hücre kültür aşısıdır.

Uygulama

6 ay arayla 2 İM doz uygulanır. Artmış risk varlığında erişkinlerde uygulanabilir.

Kombine HA ve HB aşısı (Twinrix) üç doz uygulanmalıdır. 0-1 ve 6. ay yada 0, 7, ve 21-30 günde ve 12. ayda booster doz uygulanabilir.

Kimler aşılanmalıdır?

- Damar içi uyuşturucu kullanan homoseksüeller
- Laboratuvar personeli
- Kronik karaciğer hastalığı olan ve pıhtılaşma faktörü alanlar
- HA'nın endemik olduğu bölgelere seyahat edenler
- HA'lı hastanın yakınları

Yan etkiler

Ciddi bir yan etkisi yoktur. Enjeksiyon yerinde ağrı ve nadiren > 38°C ateş olabilir.

HEPATİT B AŞISI

HB aşısı rekombinant DNA teknolojisi ile hazırlanır.

Uygulama

0-1-6. ay (Üçüncü doz ikinci dozdan en erken iki ay sonra yada birinci dozdan dört ay sonra) uygulanmalıdır.

Kombine HA ve HB aşısı uygulanacaksa şema 0, 1 ve 6. ay olmalıdır. Diğer bir uygulama biçimi de 0, 7 ve 21-30. gün olup, 12. ayda booster uygulamasıdır.

Hemodiyaliz hastaları yada immüdüskünlerde normalin iki katı doz olmalıdır (40 µg).

Kimler Aşılanmalıdır?

- Seksüel aktif ve monogam olmayanlar
- Cinsel temasla bulaşan hastalığı olanlar
- Damar içi uyuşturucu kullananlar
- Sağlık personeli
- Diyabetik hastalar
- Son dönem renal hastalık, diyaliz, HIV veya kronik karaciğer hastaları
- Kronik HB'li hastaların aile bireyleri, cinsel partnerleri
- Bakım evlerinde kalanlar ve onların bakımı ile ilgilenen personel
- Kronik HB sıklığının orta yada yüksek endemisine gösterdiği yerlere seyahat edenler

Yan Etkiler

Ciddi yan etkiler nadirdir. Enjeksiyon yerinde ağrı ve nadiren > 38°C ateş olabilir.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE TİP B AŞISI

Haemophilus influenzae tip b (Hib) kapsülünden hazırlanır. 4 farklı Hib aşısı olup, farklı protein taşıyıcılar ile hazırlanır; difteri toksoid (PRP-D), *Neisseria meningitidis* dış membran proteini (PRP-OMP), tetanoz toksoid (PRP-T), ve difteri mutant taşıyıcı protein CRM197 (HbOC) aşılarıdır.

Uygulama

Primer seri 3 İM doz olarak uygulanır. (2, 4 ve 6. aylar)

Kimlere uygulanmalıdır?

AIDS hastaları ve asplenili hastalar gibi artmış risk taşıyan kişilere uygulanır.

Yan etkiler

Nadirdir. Enjeksiyon yerinde ağrı, kızarıklık, ve şişme olabilir.

Pasif İmmünizasyon**Kimlere Uygulanmalıdır?**

- Antikor sentezleyemeyen kişiler
- Kişiler bağışık olmadıkları ve komplikasyonları önemli bir etkenle karşılaştıklarında
- Toksinleriyle hastalık oluşturan hastalıklarda toksin nötralizasyonu için

İNSAN İMMÜNGLOBÜLİN (IG)

Sağlıklı donörlerin plazmasından hazırlanan konsantre antikor solüsyonudur. Primer olarak IgG içerir, eser miktarda IgA, IgM, ve diğer serum proteinleri vardır.

IG nadiren bulaşıcı virüsler (hepatit B veya C, HIV) içerebilir. 4°C de aylarca stabil kalır. Uygulama IM'dir. Maksimum serum antikor düzeyi enjeksiyondan 48 saat sonra gerçekleşir. Bu nedenle temas sonrasında en kısa sürede verilmelidir. Yarılanma süresi yaklaşık üç haftadır.

IG hepatit A, kızamık, su çiçeği profilaksisinde, immünglobülin yetmezliğinde, gebeliğin ilk üç ayında kızamıkçık teması olanlara uygulanır.

İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBÜLİN (IVIG)

Bakteriyel yada viral enfeksiyonların önlenmesinde, otoimmün hastalıklar, ve immünyetmezlik durumlarında kullanılır.

IVIG Endikasyonları

- Kawasaki hastalığı
- Çocuklarda HIV enfeksiyonu
- Kronik B-hücre lenfositik lösemisi
- Primer immünyetmezlikler
- Otoimmün thrombositopenik purpura
- Graft-versus-host hastalığının önlenmesi

Yan etkiler

Sık değildir. Ateş, halsizlik, baş ağrısı, güçsüzlük, bulantı, kusma, aşırı duyarlılık, anafilaktik reaksiyonlar, öksürük görülebilir.

HİPERİMMÜNGLOBÜLİN

Hiperimmün globülin özgül bir antijene karşı yüksek titrede antikor içeren insan plazma havuzlarından hazırlanır. Aşılansız yada doğal enfeksiyon geçiren kişilerden hazırlanır.

Hepatit B, respiratuvar sinsityal virüs (RSV), kuduz, tetanoz, sitomegalovirüs, su çiçeği, zoster ve çiçek için hiperimmünglobülin bulunmaktadır.

ANTİMİKROBİYAL İLAÇLARIN KULLANIMINDA GENEL PRENSİPLER

Sercan ULUSOY

Antimikrobiyal ilaçlar enfeksiyon hastalıklarının özgül tedavisinde kullanılan tüm ajanları tanımlar. Bu nedenle, antimikrobiyal ilaçların; antibakteriyel, antiviral, antiparaziter ve antifungal ajanlar olmak üzere dört alt gruba ayrılmaları, etkili oldukları mikroorganizma grubunun anlaşılması açısından yararlıdır. Antimikrobiyal ilaçların kullanımında genel prensiplere geçmeden önce iki deyim açıklık getirmekte yarar vardır.

1. **Antibiyotik:** Bazı bakterilerden, ama çoğunlukla mantarlardan elde edilen, insan organizmasına verildiğinde çok küçük dozlarda bile diğer bakteriler üzerinde öldürücü veya üremelerini inhibe edici etki gösteren, buna karşın organizmaya zararı çok az olan veya hiç olmayan (seçici toksik etki), bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan maddelerdir. Penisilinler, sefalosporinler, makrolidler gibi. Seçici toksik etkiye sahip olmayan, yani mikroorganizmaya zarar verirken aynı zamanda insan hücrelerine de zarar veren maddeler, insanlarda sistemik olarak tedavi amacı ile kullanılamazlar. Dezenfektanlar ve antiseptikler böyle maddelerdir.

2. **Kemoterapötik:** Antibiyotiklerle aynı özellikleri gösteren, fakat mikroorganizmalardan elde edilmeyen kimyasal veya sentetik maddelerdir. Örneğin; sulfonamidler, kinolonlar gibi. Bu yazıda kullanım prensipleri tüm gruplar için aynı olduğundan genel olarak antimikrobiyal deyimini kullanılmıştır.

Antimikrobiyal ilaçların kullanımında temel ilke ve kurallar

1. Antimikrobiyal ilaç kullanımının gerekçesinin saptanması

Hekimlik pratiğinde antimikrobiyal ilaç kullanımının başlıca iki gerekçesi vardır. Birincisi; hastada var olan veya varlığından kuşku edilen bir enfeksiyon hastalığını tedavi etmek yani enfeksiyon etkenini ortadan kaldırmaktır. Buna “**Tedavi amaçlı antimikrobiyal kullanımı**” adı verilir. İkincisi ise “**Profilaktik (koruyucu) amaçlı antimikrobiyal kullanımı**”dır. Bu durumda ise, kişide o an için bir enfeksiyon söz konusu olmayıp, koşullar nedeniyle bir süre sonra enfeksiyon gelişme riski mevcuttur. Önceden bir antimikrobiyal ilaç kullanarak enfeksiyon gelişmesini önlemek amaçlanmaktadır.

a. Tedavi amaçlı antimikrobiyal kullanımı: İki durumda uygulanır. Birincisinde enfeksiyon etkeni olan mikroorganizma mikrobiyolojik yöntemlerle (Gram boyama, kültür, serolojik yöntemler, PCR vb.) tanımlanmış, hastada enfeksiyonun varlığı kanıtlanmıştır. Böyle bir durumda yapılan tedaviye “**Etkene yönelik tedavi**” veya “**Özgül tedavi**” adı verilir.

Tedavi amaçlı antimikrobiyal kullanımının ikinci şekli ise enfeksiyon etkeninin saptanamadığı, buna karşın klinik ve laboratuvar bulguların bir enfeksiyonun varlığını kuvvetle düşündürdüğü durumlarda yapılan antimikrobiyal tedavidir. Buna da “**Ampirik tedavi**” adı verilir. Ampirik tedavinin gerekçeleri, kültür sonuçlarının elde edilmesine kadar geçen süre içinde tedaviye başlanmamasının hasta için olumsuz sonuçlar doğurabileceği ciddi enfeksiyonlar (sepsis, bak-

teriyel menenjitler, akut enfektif endokarditler, immün yetmezlikli hastalarda gelişen enfeksiyonlar, ateşli nötropenik hastalarda gözlenen enfeksiyonlar gibi), bakteriyel bir enfeksiyondan kuvvetle kuşkulanımasına karşın kültür sonuçlarının olumsuz gelmesi (önceden antibiyotik kullanımı, laboratuvar hataları, kültür örneğinin alınmasında yapılan teknik hatalar gibi) ve kültür örneği almanın pratik olmadığı (akut sinüzit, akut otitis media gibi) durumlardır.

Ampirik tedavilerde temel ilke hangi enfeksiyonlarda hangi mikroorganizmaların sıklıkla etken olduklarının ve bunlara etkili olma olasılığı yüksek antimikrobiyallerin iyi bilinmesidir.

b. Profilaktik (koruyucu) amaçlı antimikrobiyal kullanımı: Bu durumda antimikrobiyal ilaç kullanımı ile gelişmesi engellenebilecek bir enfeksiyon olasılığı söz konusudur. Bu tür antimikrobiyal kullanımı da ikiye ayrılır. Birincisi, bazı cerrahi operasyonlardan önce belli kurallara göre uygulanan “**Cerrahi profilaksi**” dir. İkincisi ise “**Cerrahi dışı profilaksi**” olup endikasyonları oldukça kısıtlıdır. Başlıca örnekleri; enfektif endokardit, akut romatizmal ateş, malarya, bakteriyel menenjit, turist ishali, tüberküloz profilaksileridir.

2. Antimikrobiyal tedaviden önce uygun mikrobiyolojik örneklerin alınması

Enfeksiyon hastalığı düşünülen bir hastada antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce, enfeksiyonun lokalizasyonuna göre uygun kültür örneklerinin alınması kuraldır. Burada dikkat edilmesi gereken en önemli nokta; örnek veya örneklerin düşünülen hastalığa göre en uygun yerlerden, en uygun zamanda ve en uygun miktarlarda alınması, mikrobiyoloji laboratuvarına en kısa zamanda ve uygun transport ortamları içinde ulaştırılmasıdır

3. Bir enfeksiyonda olası etkenler ve bu etkenlere etkili olabilecek antimikrobiyallerin bilinmesi

Bu konu, özellikle etkenin belirlenemediği veya kültür sonuçları belli olana dek tedaviye başlamanın gerekli olduğu, yani ampirik tedavi uygulanacağı durumlarda önemlidir. Elbetteki çok değişik bakteriler çok değişik enfeksiyonla-

ra neden olabilirler. Ancak, belli enfeksiyonlarda bazı bakterilerin belirgin biçimde daha sık etken oldukları bilinmektedir ve ampirik tedavilerde bu bakterilerin hedef alınması gereklidir. Örneğin; akut tonsillofarenjitlerde *Streptococcus pyogenes*, akut sinüzit ve akut otitis media olgularında *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*, idrar yolu enfeksiyonlarında başta *Escherichia coli* en sık etken olarak soyutlanan bakterilerdir.

4. Enfeksiyon etkeninin antimikrobiyallere duyarlılığının belirlenmesi

Enfeksiyon etkeninin saptanabildiği durumlarda ikinci aşama etkenin antimikrobiyallere duyarlılığının saptanmasıdır. Bu aşama, tamamen mikrobiyoloji laboratuvarının görevidir. Klinisyene düşen görev, hasta için en uygun inceleme örneğinin doğru belirlenmesi ve kuralına uygun olarak laboratuvara gönderilmesidir.

5. Hasta ile ilgili faktörlerin göz önüne alınması

Enfeksiyon etkeninin saptanması ve antimikrobiyallere duyarlılıklarının belirlenmesi mikrobiyoloji laboratuvarının görevidir. Etken saptandıktan ve bu etkenin antimikrobiyallere duyarlılığı belirlendikten sonra, enfeksiyonun tedavisinde en iyi yanıtı alabilmek için gerekli olan en uygun antimikrobiyalin seçimi ise klinisyenin işidir. Bu seçimin en iyi şekilde yapılması çok önemlidir. Çünkü, tedavinin başarısı buna bağlıdır. Bu seçimi yaparken de en önemli nokta hasta ile ilgili faktörlerin göz önüne alınmasıdır. Bu faktörler şu şekilde sıralanabilir.

a. Antimikrobiyallere karşı istenmeyen etki öyküsü: Bu konudaki ilk adım, dikkatli bir biçimde hastanın anamnezinin alınmasıdır. Bu, bize kullanılacak ilaçlara karşı önceden saptanmış bir aşırı duyarlılık veya yan etki varlığı hakkında bilgi verir.

b. Hastanın yaşı: Hasta yaşı antimikrobiyal seçiminde rol oynayan çok önemli bir faktördür.

Yenidoğanlarda birçok fizyolojik olayın da yetersiz olduğu bilinir. Örneğin; karaciğerde konjugasyon ile metabolize olan kloramfenikol yeni doğanlara verildiğinde karaciğerin konjugasyon yetersizliği nedeni ile hepatik ansefalo-

pati tablosuyla karakterize ve bebeğin ölümüne kadar varabilen olabilen Gray Sendromuna neden olabilir.

Sulfonamidler gibi albumine bağlanma oranı yüksek ilaçlar, bilirubinin albuminden ayrılmasına, dolayısıyla kanda indirekt bilirubinin artmasına bağlı olarak kernikterusa neden olduklarından yeni doğanlarda kullanılmamalıdır. Tetrasiklinler, afiniteleri nedeniyle kemik ve diş dokusuna bağlanıp, bu dokuların gelişiminde olumsuz etki gösterdiklerinden sekiz yaşın altında kullanılmazlar. Kinolon grubu antimikrobiyallerin, puberteden önce kullanılmaları kıkırdak gelişiminde bozukluklara neden oldukları gerekçesiyle önerilmez.

c. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları:

Böbrekler ve karaciğer tüm ilaçlar gibi antimikrobiyallerin de vücuttan uzaklaştırıldıkları başlıca organlardır. Bazı antimikrobiyaller böbreklerle (değişmeden veya değişmiş şekilde), bazıları karaciğerden, bazıları hem karaciğer hem böbrekler yoluyla atılır. Bu organların fonksiyonlarındaki bir bozukluk söz konusu olduğunda doğal olarak antimikrobiyallerin atılımı azalacak, buna bağlı olarak serum düzeyleri giderek yükselecek ve toksik doza ulaştığında da toksik belirtiler ortaya çıkacaktır. Bu nedenle karaciğer veya böbrek yetmezlikli hastalarda bazı antimikrobiyaller kullanılmamalı veya zorunlu kalındığında dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesinde ALT ve AST düzeyleri yol göstericidir. Karaciğer yetmezliklerinde, makrolidler, linkozamidler, kloramfenikol, rifampisin, tetrasiklin, kullanılmaması gereken antimikrobiyallerdir. Buna karşın böbrek yetmezliklerinde, aminoglikozidler ve tetrasiklinler kullanılmamalı, aztroenam, kinolonlar, sulfonamidler, penisilinler, sefoperazon dışındaki sefalosporinler ve vankomisin dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliğinin saptanmasında üre ve kreatinin düzeyleri, yetmezliğin derecesinin belirlenmesinde ise kreatinin klirensi çok yararlıdır. Bu tür hastalarda hesaplanan kreatinin klirensine göre doz aralıkları açılarak veya dozlar azaltılarak doz ayarlaması yapılır. Hem böbrek, hem karaciğer yetmezliklerinde tetrasiklinlerin kullanılmaması gerektiği unutulmamalıdır. Yalnız doksisisiklin böbrek yetmezliklerinde kullanılabilir.

e. Gebelik: Gebelikte antimikrobiyal uygulaması, özel dikkat gerektiren bir durumdur. Gebe organizmada meydana gelen birçok değişiklik ve ayrıca fetusun varlığı bizi dikkatli olmaya iten nedenlerdir. Gebelik döneminde anne adayında oluşan değişikliklerden antimikrobiyal uygulamasını etkileyenler genelde, hemodinamik değişimler ve gebelik döneminde bazı organların antimikrobiyallerin toksik etkilerine daha duyarlı hale gelmesi şeklinde özetlenebilir. Aslında tüm antimikrobiyaller az veya çok plasentadan fütusa geçerler. Yapılan çalışmalar penisilinler, sefalosporinler, eritromisin, klindamisin, spiramisin, fusidik asid, gibi antimikrobiyallerin, diğerlerine oranla en güvenilir ilaçlar olduğunu ortaya koymuştur. Tetrasiklinler hem anne, hem de fötüs için zararlı olduklarından gebelerde kesinlikle kullanılmamalıdır. Çünkü tetrasiklinler, fetusta diş ve kemik gelişimine olumsuz etkilerinin yanı sıra, annede karaciğerde akut yağ nekrozu ve böbrek bozukluklarına neden olabilmektedirler. Ayrıca, kinolonlar, sulfonamidler ve kloramfenikol gebelikte kullanılmaması gereken antimikrobiyallerdir. Bunların dışında kalan antimikrobiyaller, gebelerde kullanılmış, gerek annede, gerek çocukta belirgin zararları görülmemiş, ancak klinik deneyimlerin yetersiz olduğu bu nedenle alternatifleri bulunmadığında ve zorunlu kalındığında kullanılması gereken ilaçlardır.

f. Enfeksiyonun yeri: Hastaya ait faktörler içerisinde en önemlilerinden biri de enfeksiyonun yeridir. Hem kullanılacak antimikrobiyalin seçiminde hem de doz ve uygulama yolunun belirlenmesinde dikkate alınmalıdır. Antimikrobiyal tedavinin etkili olabilmesi için antimikrobiyal ajanın enfeksiyon yerinde, en az etken mikroorganizma için gerekli olan minimal inhibisyon konsantrasyonunda (MİK) bulunması gereklidir. İn vitro koşullarda bir mikroorganizmaya çok etkili olabilen bir antimikrobiyal enfeksiyon yerinde yeterli konsantrasyona ulaşamıyorsa tedavi başarısız olacaktır. Örneğin, bakteriyel menenjitlerde birinci kuşak sefalosporinler ve aminoglikozidler beyin-omurilik sıvısına (BOS) iyi geçemediklerinden ve yeterli BOS düzeyi sağlanamadığından in-vitro olarak etkili bulun-

salar bile tedavide kullanılmazlar. Buna karşılık üçüncü kuşak sefalosporinler ve kloramfenikol gibi ajanlar BOS' da kolaylıkla yeterli konsantrasyonlara erişebilirler. Penisilin gibi BOS'a az geçebilen antimikrobiyaller ise, yüksek dozlarda kullanıldıklarında yeterli BOS düzeyi elde edilebilir. Bazı durumlarda, enfeksiyon yerinde yeterli antimikrobiyal düzeyi sağlansa da, tedavi başarısız olabilir. Aminoglikozidlerin apse gibi pürülan örneklerle bağlanarak etkisini kaybetmeleri bu duruma örnek olarak gösterilebilir. Bu nedenle böyle durumlarda cerrahi drenaj da yapılmalıdır. Penisilin ve tetrasiklinler, hemoglobine bağlanma özellikleri nedeni ile hematoma varlığında etkilerini kaybedebilirler. İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde, idrar ile atılmayan bir antimikrobiyalin bir yararı olmayacağı gibi, idrarın asid veya alkali oluşu da antimikrobiyal ilaçların etkinliğini değiştirecektir. Aminoglikozidler ile yapılan tedavide idrarın alkali, nitrofurantoin ile yapılan tedavide ise idrarın asid olması gerektiği unutulmamalıdır

6. Seçilen antimikrobiyalin farmakolojik özelliklerinin bilinmesi

Tedavinin başarısında, kullanılacak antimikrobiyalin farmakolojik özelliklerinin bilinmesi çok önemlidir. Proteinlere bağlanma, optimal pH, lipofilité ve lokal oksijenlenme bu konudaki en önemli faktörlerdir. Antimikrobiyallerin uygulama yolları da, tedavinin başarısını etkileyebilir. Bazı durumlarda oral, bazı durumlarda parenteral tedavi daha yararlı ve hatta gerekli olabilir. Örneğin, gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında oral verildiğinde etkili olan anti-

mikrobiyaller tercih edilir. Bu nedenle, tifo tedavisinde kloramfenikol, kinolon, kotrimoksazol, ampisilin gibi ilaçların oral formları parenteral formlarına tercih edilir. Oral uygulamada mide asiditesi önemli rol oynar. Genel olarak hafif ve orta şiddette, hastane dışında gelişen enfeksiyonlarda veya ayaktan hastalarda oral yol seçilmelidir. Ancak, hastanın ilacı düzgün olarak kullanacağından kuşku duyulması, bulantı-kusma ve ishal gibi durumların bulunması veya ağız yolu ile alındığında birbirleri ile etkileşim yapan başka ilaçların varlığında intramusküler yol seçilir. Örneğin, antasit kullanan hastalarda oral kinolon kullanılması gerekiyorsa antasitler kesilir veya kesilemiyorsa parenteral yoldan verilir. Hastanede yatmayı gerektiren ciddi enfeksiyonlarda (sepsis, menenjit, tetanus, endokardit, ağır pnömoni gibi), hacim olarak fazla ilaç kullanımının gerektiği durumlarda, damar yolu açık hastalarda intravenöz yol tercih edilir. Enfeksiyon odağında antimikrobiyalin yoğun olarak bulunması istenilen durumlarda intratekal, intraplevral, intraperitoneyal, intrasinovyal uygulamalar yapılabilir. Ancak bu tür uygulamalara çok nadiren ihtiyaç duyulur. Son yıllarda enfeksiyon tedavisinde en çok üzerinde durulan ve önem kazanan bir konu da farmakodinamik konusu olmuştur. Antibiyotiklerin post-antibiyotik etkilerinin olup olmadığı, zamana veya konsantrasyona bağlı etki göstermeleri, MİK üzerindeki zaman ($t/MİK$), maksimum serum konsantrasyonunun MİK'e oranı ($C_{max}/MİK$), gibi parametreler tedavi başarısı açısından son derece önemli noktalar haline gelmiştir.

ANTİBİYOTİK DIŞI TEDAVİLER

6

Reşat ÖZARAS

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisi, hastanın bir bütün olarak değerlendirilmesini ve normalden sapan her parametrenin mümkün olduğunca düzeltilmesini gerektirir. Genel olarak bakteriyel enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisi, bu sürecin normale dönmesi için yapılan en önemli girişimdir. Ancak odağın kontrolü, hastalık sürecinde ortaya çıkan komplikasyonların giderilmesi (sıvı, elektrolit, kan, kan ürünü, vazopresörler, steroid) bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde önem kazanmaktadır.

Sıvı Tedavisi

Bazı enfeksiyon hastalıklarında sıvı desteği özellikle önemlidir. Gastrointestinal sistem, sıvı alımının sağlandığı yer olduğundan, bu sistemin bozukluklarında sıvı alımı, azalmakta, durmakta hatta ilave sıvı kayıpları (kusma, ishal, üçüncü boşluğa kayıp) olmaktadır. Bu büyük sıvı açığına karşılanması gerekir. Sıvı kaybının derecesi, hastanın fizik muayene bulgularına göre (kan basıncının düşük olması, ya da oturunca, ayağa kalkınca düşmesi [ortostatik hipotansiyon], hastanın oturunca, ayağa kalkınca baş dönmesi, göz kararması tanımlaması, nabzın hızlı atması, deri turgörünün bozulması, hastanın ağız kuruluğu, susama hissi tanımlaması, dilin kuru olması, idrara miktarının az olası gibi) belirlenebilir.

İshal, kusma ile ya da intraabdominal enfeksiyon hastalığı ön tanısı ile başvuranlarda sıvı des-

teğine, hastanın değerlendirilmesi aşamasında başlanır.

Sıvı tedavisine yanıt; bu belirti ve bulguların düzelmeye başlaması ve idrar miktarı ile izlenebilir. Kritik hastalarda izlem, santral ven basıncı ölçümü ile daha objektif olarak yapılır.

Sepsiste sıvı desteği, tedavinin önemli bir parçasıdır. Ateş ve hipotansiyonu olan hasta sepsis ön tanısı ile değerlendirilir. Hızla verilen sıvı desteğine (örneğin bir saate bir litre) yanıt yoksa, hastada septik Şok tablosunun olduğu kabul edilir. Ciddi sepsis ve septik Őoku olan erişkin bir hastada kalp yetmezliğinin klinik ya da radyolojik bulgusu yoksa ilk 6 saatte yaklaşık 5 litre sıvı desteği sağlanır. Sıvı tedavisine yanıt izlenir. Yanıt alınamayan olgularda daha fazla sıvı vermenin faydası yoktur; ayrıca kardiyojenik olmayan pulmoner ödem tablolarının (akut akciğer hasarı, akut sıkıntılı solunum sendromu) oluŐuma yol açabilir.

Sıvı desteği, kristaloid sıvılarla (izotonik NaCl, laktatlı Ringer solüsyonu) yapılmalıdır. Albuminli sıvıların, kristaloid sıvılara üstünlüğü yoktur ve maliyetleri daha fazladır. Nişasta içeren sıvılar, kristaloidlere göre daha kötü sonuçlar vermiştir. Bu nedenle tercih edilmemelidir. İntravenöz kristaloid sıvılara yanıt alınamazsa (doku perfüzyonunun sağlanamaması ya da ortalama arteriyel basıncın 60 mmHg'nin üzerine çıkmaması) invazif izlem yöntemlerine geçilir. Pulmoner arter basıncının 12-16 mmHg olması hedeflenir.

Elektrolitler

Enfeksiyon hastalıkları seyrinde, özellikle ağır seyreden hastalıklarda elektrolit düzensizlikleri gözden geçirilmelidir. Hemodinamik değişiklikler, ateş ve enflamatuvar yanıt, böbrekler üzerinden elektrolit değişiklikleri yapabilir. Sıtma seyrinde diabetes insipidus gelişebilir. Bazı enfeksiyon hastalıklarında antidiyüretik hormonun artması, sodyum kaybı ve sodyumun hücre içine geçmesi nedeniyle hiponatremi görülür. Susuzluk hissi çoğunlukla korunduğundan hiponatremi beklenen bir bulgu değildir. Bilinci etkileyen santral sinir sistemi tutulumlarında ya da su kaybının sodyum kaybından fazla olduğu ishallerde görülebilir.

Ateşle seyreden enfeksiyon hastalıklarında hiperventilasyon sonucu oluşan respiratuvar alkaloz, hastaların yaklaşık üçte birinde hipopotasemiye yol açar. Sıtmada kinin uygulaması, insülin salgısını uyarır ve artmış insülin düzeyi de potasyumun hücre içine geçişini sağlayarak hipopotasemiye neden olur. Leptospirozda idrarla sodyum ve potasyum kaybı olur.

Ciddi tropik hastalıkların seyrinde hemoliz ve rabdomyoliz nedeniyle oluşan hiperpotasemi dikkati çeker. Sıtma ve leptospirozda hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipofosfatemi görülebilir. Bu düşük düzeylerin, hastalığın seyrinde oluşan nefropatiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu elektrolit ve mineral kayıpları geçici olup hastalığın kontrol altına alınması ile düzelir. Çinko ve bakır düzeylerindeki düşüşler hastanın hastalığa karşı immün cevabını bozabilir.

Enfeksiyon hastalıkları seyrinde görülen hipokalsemi, genellikle hypoalbuminemiyeye bağlı olan, göreceli bir düşüklüktür.

Hiperkalsemi ağır sıtması olan hastaların üçte bir kadarında görülebilir. Kalsiyum artışının nedeni, kalsiyum konsantrasyonu yüksek olan eritrositlerin patlaması ile kalsiyumun salınmasıdır. Ayrıca hipovolemi sırasında renal tübüllerden kalsiyum emiliminin artması da, hipovolemiyle seyreden enfeksiyon hastalıklarındaki hiperkalseminin nedenidir. Tüberküloz, kandidiyaz, nokardiyoz, lepra, AIDS, sitomegalovirüs enfeksiyonu ve *Pneumocystis jiroveci* enfeksiyonunda da hiperkalsemi bildirilmiştir.

Asid-Baz Dengesinin Sağlanması

Metabolik asidoz, sepsiste ve ağır sıtmada görülebilecek bir komplikasyondur ve olguların %85 kadarında belirgin laktik asidemi ile birlikte. Metabolik asidozun oluşmasının nedenleri, anemi, mikrovasküler dolaşım bozukluğu ve hipovolemidir. Hipovolemi ise ateş, takipne nedeniyle kayıp, sıvı alımının az olması, kusma ve ishal nedeniyle oluşabilmektedir. Bu etkilerde, aerop metabolizmadan anaerop metabolizmaya bir kayma olur ve laktik asid düzeyleri artmaya başlar.

Ağır *Plasmodium falciparum* sıtmasında asidemi (pH<7,35), asidoz (bikarbonat düzeyi <15 mmol/litre) ve laktik asid düzeylerinde artış (> 5 mmol/L) görülebilir. Bu hastalarda serum bikarbonat düzeyi, laktik asid düzeyi ve kan gazı izlemi yapılmalıdır.

Ciddi sepsis ve septik şokta, toksik şok sendromlarında akut sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) gelişebildiğinden, oksijenasyonun değerlendirilmesi için kan gazı gerekebilir.

Peritonitte hipovolemi, dehidratasyon ve metabolik asidoz ön plandadır. Bu nedenle odak kontrolü (cerrahi) ve antibiyotik tedavisi yanında plazma, albümin, laktatlı Ringer solüsyonu, %5 dekstroz (sudaki solüsyonu) da uygulanır. Uygulanacak sıvıların miktarı, kan basıncı, nabız, hematokrit, idrar çıkışı ve santral ven basıncına göre hesaplanır.

Beslenme ve Diğer Önlemler

Ağır hastalarda enteral beslenmenin mümkün olduğunca sağlanması gerekir. İntravenöz beslenme, sadece mecbur kalınınca verilmelidir. Gastrointestinal kanama, dekübit ülseri ve derin ven trombozu için profilaksi verilmelidir. Gastrointestinal kanama profilaksisinde H₂ reseptör antagonistleri ya da proton pompa inhibitörleri tercih edilmelidir. Dekübit ülseri gelişmesinin engellenmesi için hastaya pozisyon verme, pozisyon değiştirme, idrar ve dışkı ile temasın en aza indirilmesi ve beslenmenin sağlanması gerekir. Derin ven trombozu profilaksisinde ise düşük doz heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin ya da varis çorabı kullanılır.

Steroid

Sepsisi olan hastalarda steroid uygulamasının yeri olabilir. Özellikle bazı hastaların adrenal fonksiyonları, sepsis sırasında yeterli cevabı veremeyebilir. Sepsis hayvan modellerinde yüksek doz steroid uygulamalarının faydası gösterilince insanlarda da sepsiste ve septik şokta yüksek dozda steroid uygulanmış ancak faydası olmadığı hatta zararlı olduğu görülünce terk edilmiştir. Daha sonraki çalışmalar, düşük dozda hidrokortizon kullanımının şoktan çıkmada fayda sağladığı ve ölüm riski yüksek olan hastalarda yararlı olduğunu gösterdi. Septik şok tablosunda olup hasta sıvı ve vazopresör tedavisine yanıt vermemişse hidrokortizon tedavisi önerilmektedir. Hidrokortizon, 50 mg, İV olarak günde 4 kez şeklinde ya da 100 mg yüklemeyi takiben 10 mg/saat infüzyon dozunda verilebilir (Hidrokortizon temin edilemediğinde eşdeğeri olarak dörtte bir dozda prednizolon kullanılabilir; örneğin 50 mg hidrokortizon yerine 12,5 mg prednizolon gibi).

Antipiretikler

Ateşin uzun sürdüğü hastalıklarda antipiretikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ateşin konak için enfeksiyonla mücadele açısından yararları yanında özellikle çok yüksek vücut ısılarının komplikasyonlara yol açtığı da bilinmektedir. Literatürde antipiretik uygulamalarının, immün sistem üzerindeki olumsuz etkileri bildirilmektedir. Ancak özellikle çocuklar, yaşlılar, dolaşım ve solunum yetersizliği olanlar, febril konvüzyon öyküsü olanlarda ateşin yüksek seyretmesine izin verilmemeli, su uygulaması ve/veya antipiretik uygulaması yapılmalıdır. Antipiretik olarak oral ya da parenteral parasetamol verilebilir. Parasetamolün antiinflamatuvar özelliği olmadığından, ağrı ve enflamasyonun ön planda olduğu durumlarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar da eklenebilir.

7

ENFEKSİYON HASTALIKLARINDA KEMOPROFİLAKSİ

Semra TUNÇBİLEK

Günümüzde antimikrobiyal profilaksi, enfeksiyonların önlenmesinde etkili olarak kullanılabilmektedir. Fakat bu kullanımın kabul edilen endikasyonlar ve spesifik enfeksiyonlarda; ekonomi, toksisite ve antimikrobiyal direnç dikkate alınarak yapılması gerekmektedir. Antimikrobiyal profilaksi primer; enfeksiyonun başlamasını, sekonder; enfeksiyonun rekürrensini veya reaktivasyonunu ya da kolonize olmuş mikroorganizmaların elimine edilmesini sağlamak amaçlı uygulanabilmektedir.

Cerrahi dışı olgularda, yapılan çalışmalarla yararlılığı kabul edilmiş romatizmal ateş, rekürren selülit, rekürren piyojenik yumuşak doku enfeksiyonu, seyahat diyaresi, gebe olmayan kadınlarda rekürren komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu ve influenzada antimikrobiyal profilaksi endikasyonları ve kullanılacak antimikrobiyallerin doz ve süreleri Tablo 7.1'de özetlenmiştir.

Sekonder romatizmal ateş profilaksi süresi, hastaların romatizmal ateş rekürrensi açısından taşıdığı risk faktörlerine göre düzenlenir (Tablo 7.2).

İnfluenza kemoprofilaksisi, hastalığın komplikasyonları açısından risk taşıyan kişilere önerilir (Tablo 7.3).

Enfektif endokardit kemoprofilaksi rehberi 2007 yılında yenilenmiştir. Bu rehber göre en-

fektif endokardit için riskli kalp hastalıkları, bakteriyemi yapan durumlar ve önerilen antimikrobiyaller Tablo 7.4, 7.5 ve 7.6'da görülmektedir. Gastrointestinal ve genitoüriner sistem girişimlerinden sonra profilaksi önerilmemektedir.

Malarya kemoprofilaksisi seyahatler sırasında önerilmektedir. Gidilen endemik bölgedeki plasmodyum türü ve ülkedeki direnç durumu ile hastanın durumu göz önünde bulundurularak seçilmelidir (Tablo 7.7).

Bazı bakteriyel menenjit etkenlerinde yayılımının profilaktik antibiyotikle önlenebileceği farklı çalışmalarda gösterilmiştir. *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* için önerilen kemoprofilaksi şeması Tablo 7.8'de özetlenmiştir.

Tüberküloz (TB) hastalığı gelişmesini önlemek amacıyla yüksek risk taşıyan kişilere koruyucu ilaç tedavisi önerilmektedir (Tablo 7.9). Kemoprofilaksi için izoniyazid erişkinlerde 5mg/kg/gün (maksimum 300 mg), çocuklarda 10mg/kg/gün, 300mg'ı geçmeyecek şekilde 6 ay süreyle verilir. HIV pozitifler ile diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlar ve eski TB sekeli olanlara 12 aylık tedavi önerilmektedir. Kaynak izoniazide dirençli ise rifampisin 10mg/kg/gün, maksimum 600 mg gün kullanılır, süre 4 aydır.

Tablo 7.1. Erişkinde cerrahi dışı antimikrobiyal profilaksi rejimleri.

Durum	Antimikrobiyal Ajan	Doz
Romatizmal Ateş	Primer profilaksi Grup A streptokok farenjitine uygun tedavi Sekonder profilaksi* Benzatin penisilin G Penisilin V, Sülfadiazin, Alternatif – Oral Eritromisin, Klaritromisin, Azitromisin	1. 2 milyon U IM 3 haftada bir 250 mg oral 2x1 1g/gün, oral 250mg oral 2x1
Rekürren selülit	Penisilin V, Benzatin Penisilin G, Penisilin alerjisinde Eritromisin	250-1000mg oral 2x1 1. 2 milyon U IM 2-4 haftada bir 250-500mg oral 2x1
Rekürren piyojenik yumuşak doku enfeksiyonu	Etiyoloji bilinmiyor veya metisilin duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i> şüphesi varsa, Dikloksasilin, Klindamisin MRSA Oral antimikrobiyal profilaksi çalışması yok.	500mg oral 2x1 150mg oral 1x1
Seyahat diyaresi	Bismut subsalisilat Norfloksasin, Siprofloksasin,	Günlük oral doz† 2 tb günde 4 kez çiğnenecek 400mg 500mg
Gebe olmayan kadınlarda, komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu§	Sürekli profilaksi Trimetoprim-sülfametaksazol Trimetoprim Norfloksasin Siprofloksasin Nitrofurantoin Sefalekssin Postkoital rejimler Trimetoprim-sülfametaksazol Sefalekssin Nitrofurantoin Siprofloksasin Norfloksasin Aralıklı tedavi Trimetoprim-sülfametaksazol Siprofloksasin Ofloksasin	Günlük oral doz (yatarken)‡ ½ tb (veya haftada 3 kez) 100mg 200mg 125mg 50-100mg 125-250mg Tek doz oral ½-1 tb 125-250mg 50-100mg 125mg 200mg Oral doz 1 fort tb 2x1, 3 gün 250mg 2x1, 3 gün 200mg 2x1, 3 gün
İnfluenza**	İnfluenza A veya B Oseltamivir††, Zanamivir††	75mg/gün oral 5mg/doz inhalasyon, 2x1

* Profilaksi süreleri Tablo 7.2'de özetlenmiştir.

† Risk taşıyanlarda kullanılabilir. Kullanım süresi maksimum 2-3 haftada sınırlanmalıdır.

§ Üriner sistemin yapısal anormallikleri ve böbreklerin tutulumu kontrol edilmelidir.

‡ 4-6 ay süreyle uygulanabilir.

** Kemoprofilaksi endikasyonu olan kişiler Tablo 7.3'de belirtilmiştir.

††Kemoprofilaksi, aşıya ilave olarak kullanılmalıdır. Ev içi temaslarda 10 gün diğerlerinde 7 günde kesilmelidir.

Tablo 7.2. Sekonder romatizmal ateş profilaksi süresi.

Kategori	Son ataktan sonra geçen süre (hangisi uzunsa)
Romatizmal ateş karditle birlikte ve rezidüel kalp hastalığı	10 yıl veya 40 yaşına kadar, bazen ömür boyu,
Romatizmal ateş karditle birlikte, rezidüel kalp hastalığı yok	10 yıl veya 21 yaşına kadar,
Romatizmal ateş kardit olmadan	5 yıl veya 21 yaşına kadar.

Tablo 7.3. İnfluenza komplikasyon risk faktörleri.

Çocuklar <5 yaş (özellikle <2 yaş)
Eriskinler >65 yaş
Kronik hastalığı olanlar
Nörolojik hastalığı olanlar
İmmünespresifler

Tablo 7.5. Bakteriyemiye neden olarak enfektif endokardit riski yaratan durumlar.

Gingival veya dişin periapikal bölgesini içeren dental girişim, Oral mukozada perforasyon Solunum yolları ile ilgili invazif işlem Enfekte deri ve derialtı yapılar ile kas-iskelet sistemi girişimleri.

Tablo 7.4. Enfektif endokardit için riskli kalp hastalıkları.

Protez kalp kapağı varlığı, Geçirilmiş enfektif endokardit, Konjenital kalp hastalığı (KKH); Onarılmamış siyanotik KKH, şantlar, Protez materyal ile onarılmış KKH (ilk 6 ay), rezidüel defektli (sürekli), Kardiyak transplantasyon olanlarda kardiyak valvülopati.

Tablo 7.6. Enfektif endokardit riskli durumlarda önerilen kemoprofilaksi.

Durum	Antibiyotik	Tek doz işlemden 30-60 dk. önce	
		Eriskin	Çocuk
Çocuk	Amoksisilin	2g	50mg/kg
Oral alamayanlar	Ampisilin veya Seftriakson	2g IM veya IV 1g IM veya IV	50mg/kg IM veya IV 50mg/kg IM veya IV
Penisilin alerjik	Klindamisin, Azitromisin veya Klaritromisin	600mg 500mg	15mg/kg oral 15mg/kg oral
Penisilin alerjik, oral alamıyorsa	Klindamisin	600mg IM veya IV	20mg/kg IM veya IV

Tablo 7.7. Sıtma için önerilen kemoprofilaksi.

İlaç	Doz	Seyahat öncesi	Seyahat sonrası	Dikkat Edilecekler
<i>P. vivax, P. ovale, P. malariae</i> ve klorokin duyarlı <i>P. falciparum</i>				
Klorokin 300mg tb	1tb/hft	1 hafta	4 hafta	Uzun dönem kullanımda retinopatiye neden olabilir
Klorokin dirençli <i>P. falciparum</i>				
Meflokin 250mg tb	1tb/hft	1 hafta	4 hafta	Kalp ve mental rahatsızlığı olanlara önerilmez
Klorokin veya Meflokin dirençli <i>P. falciparum</i>				
Doksisisiklin 100mg tb	1tb/gün	1 gün	7 gün	Bol suyla alınması önerilir, gebelerde ve 8 yaş altı çocuklarda kullanılmaz.
Atovakuan-proguanil 250mg-100mg eriskin	1tb/gün	1 gün	7 gün	5kg altı çocuklara, gebelere önerilmiyor.

Tablo 7.8. Bakteriyel Menenjit Kemoprofilaksisi.

Bakteri	Antibiyotik	Doz-Süre	Endikasyon olan kişiler
<i>H. influenzae</i>	Rifampisin	20mg/kg/gün, 4 gün	Ev içi temaslılardan eriskinler ve tam aşılanmayan 2 yaş altı çocuklar ile indeks olgu ve kreşteki 2 yaş altı çocuklar, (Sekonder olguların %75'i ilk 6 günde ve sıklıkla 2 yaş altı çocuklarda görülür.)
<i>N. meningitidis</i>	Rifampisin, Seftriakson, Siprofloksasin	12saatte bir 600mg 2 gün, >1 ay çocuk 10mg/kg, <1 ay çocuk 5mg/kg 250mg IM eriskin, 125mg IM çocuk 500mg oral eriskin	Aynı evde yaşayanlar, bakımevi personeli, sekresyonla direk temasta olanlar, öpüşme, ağız-ağıza resüsitasyon, endotrakeal aspirasyon yapanlar.

Tablo 7.9. Türkiye'de kemoprofilaksi tedavisi verilmesi gereken risk grupları.

Bakteri	Antibiyotik
15 yaşından küçük TCT* pozitif çocuklar	Çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur ve yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir.
TCT konversiyonu olanlar	BCG aşısı yapılmamış olmak şartıyla, son 2 yılda, daha önce negatif olan TCT'nin en az 6mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi gerekmektedir.
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TCT pozitif kişiler	Bu grupta TCT pozitifliği kriteri 5mm ve üzeri değerlerdir.
35 yaşından daha genç, bulaştırıcı TB hastası temaslı olanlar	Koruyucu tedavi 6 ay süreyle verilir. 6 yaşından küçük çocuklara tedavinin sonunda TCT yapılır. Negatif bulunursa ve BCG aşısı yoksa, aşı yapılır.
Akciğer filminde apekslerde sekel lezyonu olanlar	Daha önce tedavi almamış, 35 yaş altı, TCT pozitif (≥ 5 mm) olan kişilere yapılır.

*TCT: Tüberküloz cilt testi

8

ANTİMİKROBİYAL İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

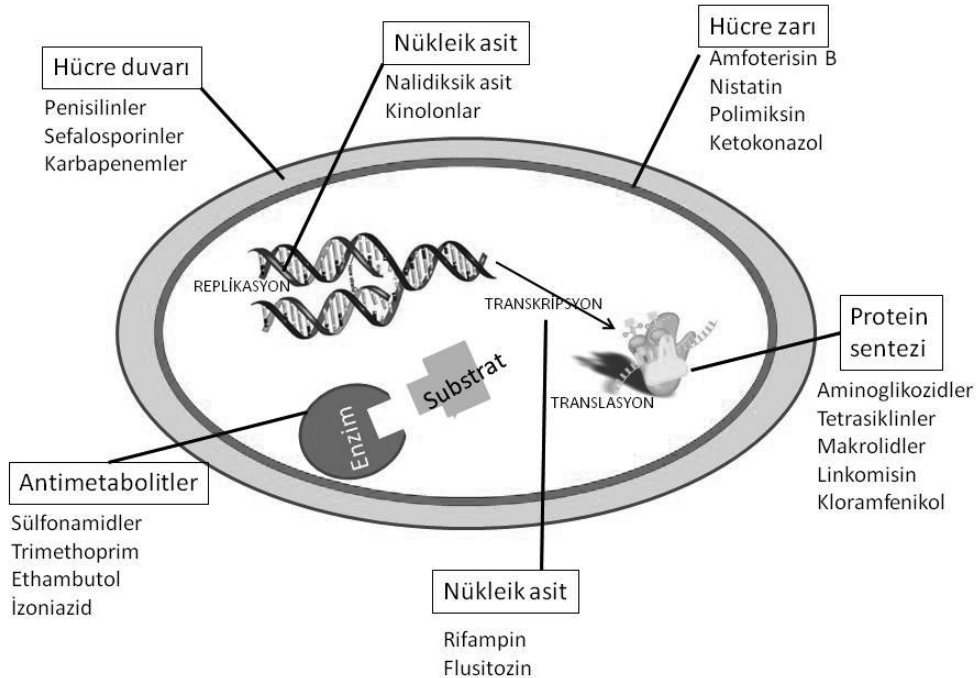
İlhan ÖZGÜNEŞ

Uzun çağlardan bu yana ateşli hastalıkların tedavisinde çeşitli yaklaşımlar uygulanmaktadır. Eski çağlarda başta bitkisel ürünler olmak üzere çeşitli doğal kaynaklar olası enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılmış olup bir kısmı halen uygulanmaktadır. Tarihsel olarak kınakına kabuğunun bitkisel ilaç olarak kullanımı ve kini- nin geliştirilmesi ile ilişkisi gösterilebilir. Bugün için antimikrobiyal ilaçlar seçici toksisiteleri ile tanımlanmaktadır; antimikrobiyal ilaçlar mikroorganizmalara ciddi hasar verirken insan metabolizmasına etkileri yok ya da çok azdır. Bu etkilerini mikroorganizmanın yapısal elemanları ve metabolizmaları üzerinden gerçekleştirirler (Şekil 8.1). Antimikrobiyal ilaçların mikroor-

ganizmalar üzerine etkileri sıklıkla birden fazla mekanizmayı içermektedir (Tablo 8.1). Genel olarak antibiyotiklerin etki mekanizmaları beş başlık altında toplanmaktadır.

Antimikrobiyal İlaçların Etki Mekanizmaları

1. Hücre duvar sentezi üzerinden etki edenler: Hücre duvarı bakteriye şeklini veren, sitoplazma zarına destek olarak bakteri bütünlüğünü sağlayan ve dış ortam ile ilişkisini sağlayan bir yapıdır. Hücre duvarının en önemli bileşeni



Şekil 8.1. Antimikrobiyal ilaçların etki mekanizmaları.

Tablo 8.1. Antimikrobiyal ilaçların etki mekanizmaları.

Antimikrobiyal ilaç	Etki yeri	Etki	Bakterisidal	Bakteriyostatik
β-laktamlar (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, aztreonam)	Hücre duvarı; PBP	Peptidoglikanın çapraz bağlarını inhibe eder (transpeptidasyon), hücre duvar sentezini inhibe eder.	+	Bazen (Enterokoklar)
Vankomisin, Teikoplanin, Dalbavansin, Telavansin	Hücre duvarı; Peptidoglikan pentapeptidinin terminal D-alanil-D-alanin prekürsörü	Disakkarit prekürsörlerin peptidoglikana polimerizasyonunun inhibisyonu (transglukozilasyon), hücre duvar sentezini bozar.	+	Bazen (Enterokoklar)
Daptomisin	Hücre zarı	Zarın hızlı depolarizasyonu	+	Bazen (Enterokoklar)
Aminoglikozidler	Protein sentezi; Ribozomun 30S alt birimi	Peptid uzamasının inhibisyonu, genetik kodun yanlış okunması, protein sentezinin inhibisyonu	+	
Tetrasiklinler, Glisilsiklinler	Protein sentezi; Ribozomun 30S alt birimi	tRNA inhibisyonu, protein sentezinin inhibisyonu	Bazen	+
Kloramfenikol	Protein sentezi; Ribozomun 30S alt birimi	Aminoasil tRNA'nın bağlanmasını engeller, protein sentezini inhibe eder	Bazen	+
Makrolidler, Azalidler, Ketolidler	Protein sentezi; Ribozomun 50S alt birimi	Aminoasitlerin peptid zincirine transferini engeller, protein sentezini inhibe eder	Bazen	+
Klindamisin	Protein sentezi; Ribozomun 50S alt birimi	Aminoasitlerin peptid zincirine transferini engeller, protein sentezini inhibe eder	Bazen	+
Kinopristin/dalfopristin	Protein sentezi; Ribozomun 50S alt birimi	Peptid zincirlerinin sıkıştırılmasını engeller, protein sentezini inhibe eder	+	+ (Kinopristin direnci varlığında)
Linezolid	Protein sentezi; Ribozomun 50S alt birimi	70S başlatma kompleksinin oluşumunu engeller, protein sentezini inhibe eder	Bazen	+
Rifampin	Nükleik asid sentezi; DNA bağımlı RNA polimerazın β-alt birimi	RNA sentezini inhibe eder	+	
Metronidazol	Nükleik asid sentezi	Nükleik asid hasarı, DNA sentezinin inhibisyonu	+	
Kinolonlar	Nükleik asid sentezi; DNA giraz, topoizomerez IV	DNA'nın burulmasının bozulması, DNA sentezinin inhibisyonu	+	
Sulfonamidler	Folik asid sentezi; dihidropteroat sentetaz	p-aminobenzoik asid, pteroa ve glutamik asidden dihidrofolat sentezinin kompetitif inhibisyonu	Bazen (trimethoprimle birlikte)	+
Trimethoprim	Folik asid sentezi; dihidrofolat redüktaz	Dihidrofolattan tetrahidrofolata dönüşümün inhibisyonu	Bazen (sulfonamidle birlikte)	+

memeli hücrelerinde bulunmayan peptidoglikandır. Bu sayede peptidoglikan tabakasına etkili ilaçlar memeli hücresinde etkili olmamaktadır. Gram-pozitif bakterilerde 20-50nm kalınlığında olan peptidoglikan tabaka, gram-negatif bakterilerde 10-15 nm kalınlığındadır. Gram-pozitif bakterilerde peptidoglikan yanından teikoik asid de hücre duvarının önemli bir bileşenidir. Gram-negatif bakterilerde ise hücre duvarının dışında periplazmik aradan sonra lipopolisakkarit ve lipoproteinden oluşan bir dış duvar vardır. Bu duvarda bakteriye göre değişen sayı ve genişlikte porin adı verilen ve farklı moleküllerin bakteri içine girişini kontrol eden kanallar bulunmaktadır. *Mycoplasma* gibi bazı bakterilerde ise hücre duvarı bulunmamaktadır. Hücre duvar

sentezine etki eden antibiyotikler peptidoglikan tabakanın oluşumunu çeşitli aşamalarda inhibe ederek etkilerini göstermektedir. β-laktam antibiyotikler penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak hücre duvar sentezinde rol alan enzimatik aktiviteyi inhibe ederler. β-laktam antibiyotikler bu etkiyi hücre duvar sentezi olan bakterilerde oluşturabilirler. Karbapenemler ise üreme fazında olmayan bakterilere de bakterisidal etki göstermektedirler.

2. Protein sentezi üzerinden etki edenler:

Bakterilerde proteinler yapısal eleman olarak bulunabildiği gibi yapım ve yıkım ilişkili metabolik işlevler sırasında görev alan enzimler de protein yapısındadır. Protein sentezi için genetik şifrenin mRNA ile ribozoma götürülmesi

gereklidir. Ribozomun 30S alt birimi mRNA'yı bağlayarak protein sentezini başlatırken 50S alt birimi tRNA'yı bağlayarak peptid bağı oluşumunu katalize eder ve elangasyonu kontrol eder. Antimikrobiklerin etki şekline örnek olarak aminoglikozidler ve makrolidlerin hedefi 50S alt birimi olup tRNA'nın translokasyonunu engellerler. Aminoglikozidler etkilerini mRNA'daki kodonların yanlış okunmasına neden olarak yanlış ya da tamamlanmamış protein sentezine yol açarak gösterirler. Ketolidler, linkozamidler ve streptograminler de 50S alt birimini hedef alırken fusidik asid elongasyon faktörünü hedef almaktadır. Kloramfenikol ise 30S alt birimine bağlanıp polipeptide yeni aminoasidlerin bağlanmasını engelleyerek protein sentezini bozar. Makrolidler tRNA'nın translokasyonunu engelleyerek etki gösterirler. Tetrasiklinler 30S alt birimine bağlanarak tRNA'nın yerleşeceği bölgeye bağlanarak etki gösterirler.

3. Nükleik asid sentezi üzerinden etki edenler: Bu mekanizma ile etki eden antimikrobialler arasında florokinolonlar, nitroimidazoller bulunmaktadır. Florokinolonlar ve novobiyosinin hedefi topoizomerazlardır. Bakteri hücreesindeki biri DNA giraz olan 4 topoizomeraz DNA sentezinde görev almaktadır.

4. Sitoplazma zarı üzerinden etki edenler: Siklik polipeptidler (polimiksin, kolistin) deterjan etkisi gösterir ve zardaki fosfolipidlere bağlanarak sitoplazmik zarın geçirgenliğini değiştirirler. Geçirgenliğin bozulması yaşamsal elektrolitlerin dışarı çıkmasına ve hücrenin iç dengesinin bozulmasına dene olur. Bu tip etki gösteren antimikrobikler çok hızlı bakterisidal etki gösterirler. Bunlar arasında polimiksinler, nistatin, amfoterisin-B, kolistin, imidazol türevleri vardır.

5. Metabolizma üzerinden etki edenler: Bu gruptakiler daha çok bakteriyostatiktir. Sülfonamidler, sülfonlar, para-amino salisilik asid (PAS), etambutol, izoniazid gibi ilaçlar bu tip etki gösterirler. Sülfonamidler, sülfonlar ve PAS, para-amino benzoik asid'in fonksiyonunu durdururlar.

Antibiyotikler etki mekanizmaları yanında oluşturdukları etkinin sonuçlarına göre de incelenmektedir. Antibiyotikler bakterilere bakterisidal ya da bakteriyostatik etki gösterirler. Bakterisidal etki ikiye ayrılır.

Konsantrasyona Bağlı Bakterisidal Etki

Florokinolonlar, aminoglikozidler gibi antibiyotiklerin serum konsantrasyonu, MİK değerlerinin ne kadar üzerine çıkarsa bakteri eliminasyonu o kadar hızlı olur. Antibiyotiğin yüksek dozda uygulanması, bakterisidal antibiyotik konsantrasyonu ile bakterinin temas süresini uzatır.

Zamana Bağlı Bakterisidal Etki

β -laktamlar ve vankomisin gibi antibiyotiklerin bakterisidal etkisi konsantrasyondan bağımsızdır. Bu antibiyotikleri verirken bakterilerin antibiyotikle temas süresi önem taşır. Toplam günlük dozun bölünmüş olarak verilmesi ve iki doz aralığının yarısında antibiyotik konsantrasyonunun MİK'in üzerinde olmasını sağlamak gerekir.

Bakteriyostatik Antibiyotikler

Makrolidler, tetrasiklinler, kloramfenikol ve linkozamidler bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Ancak yüksek dozda bakterisidal etki görülebilir. Örneğin kloramfenikol *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis* için bakterisidal etki gösterir.

Bakterisidal antibiyotikler bakteri üreme fazındayken etkilidir. Bakteriyostatik antibiyotikler ise üremeyi inhibe ederler, bu nedenle bakterisidal ve bakteriyostatik antibiyotiklerin kombine olarak verilmesi antagonist etki ile sonuçlanabilir. Etkin bir antimikrobiyal tedavi için ilaçların etki şekillerine ilişkin tanımlamaların bilinmesi gereklidir.

Hücre İçi Etkinlik

Enfeksiyon etkeni mikroorganizmanın fagositik hücrelerde yaşayıp, yaşayamadığını düşünmek önemlidir. *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas aeruginosa* gibi mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar, polimorfonükleer lökosit ve makrofaj içine girmeyen antibiyotikler ile tedavi edilebilir. Ancak *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella* spp., *Salmonella* spp., *Legionella monocytogenes*, *Legi-*

onella pneumophila gibi hücre içi yerleşim gösteren mikroorganizma enfeksiyonlarında hücre içine girebilen antibiyotikler kullanılmalıdır. Rifampisin ve izoniazid bu özellikleri nedeniyle tüberküloz tedavisinin önemli ilaçlarıdır. Kinolonlar ve makrolidlerin de hücre içi etkinlikleri vardır. Makrolidlerin hücre içi konsantrasyonları serum düzeylerinin üzerine çıkar.

Post Antibiyotik Etki (PAE)

Antibiyotiğin etkili olduğu sürenin bitmesine karşın bakteriyel üremenin baskılanmasının devam etmesine post antibiyotik etki denir. PAE uygulanan antibiyotik cinsi, süresi ve etken mikroorganizma ile ilişkilidir. Gram-pozitif kok enfeksiyonlarında tüm antibiyotiklerle PAE görülürken, gram-negatif basillere karşı aminoglikozidler, kinolonlar, tetrasiklin, imipenem ve rifampinin PAE'si söz konusudur. PAE, uygulanan antibiyotiğin yüksek dozda ve uzun doz aralıkları ile verilmesi gibi önemli bir klinik yarar sağlar.

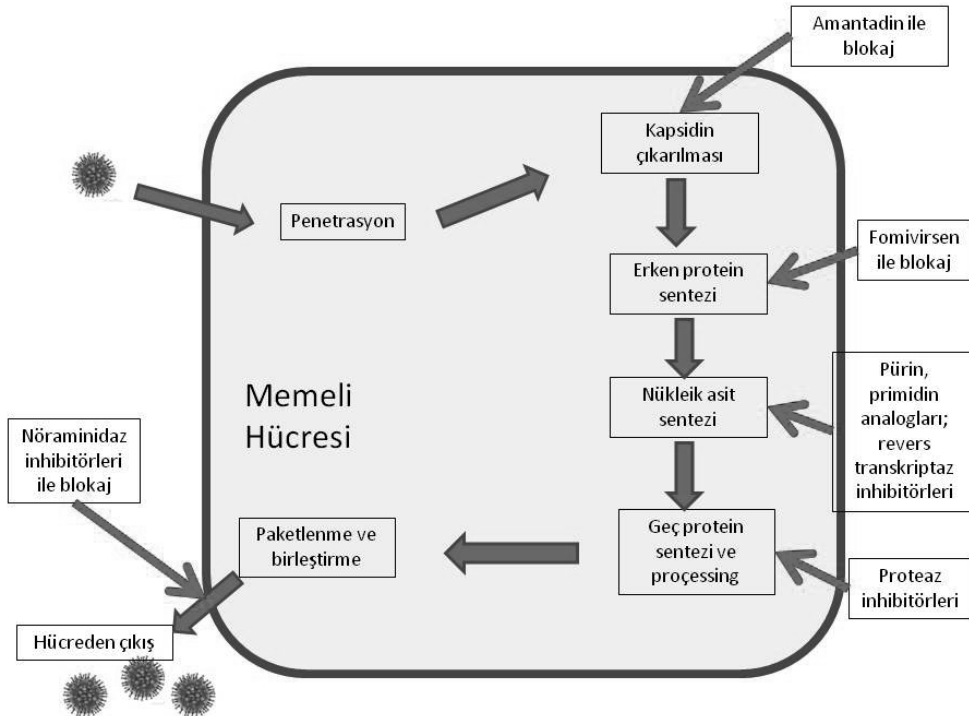
Antibiyotik Sonrası Lökosit Etkisi (Postantibiotic Leucocyte Enhancement-PALE)

Antibiyotik ile temas eden mikroorganizma-

lar, temas etmeyenlere göre fagositlerin antibakteriyel etkilerine daha duyarlı hale gelirler. Bu duyarlılık antibiyotik ortamdan uzaklaştıktan sonra da devam eder. Nötropenik hastalarda bu nedenle PAE daha kısa sürelidir.

Antifungal İlaçların Etki Mekanizmaları

Mantar hücresinin yapısal farklılığı antifungal tedaviyi etkilemektedir. Amfoterisin B poliyen grubu bir antibiyotik olup lipofilik yapısıyla memeli hücreindeki kolesterole, mantar hücresinde ise sitoplazmik zardaki ergosterole bağlanarak etkisini gösterir. Azol grubu antifungaller (imidazol ve triazol) mantar hücresinde C14-a'ya demetilasyonu inhibe ederek ergosterol sentezini bozarlar. Ayrıca sitoplazmik zarda hasar oluşturabilirler. Ekinokandinler ise mantar hücresinin zarında bulunan protein yapısında bir makromolekül olan 1,3-β-D-glukan sentezini inhibe ederek etkili olurlar. Bu molekül hücre duvar bütünlüğünü sağladığından ekinokandinlerin etkisiyle duvar bütünlüğü ve hücre morfolojisi bozulmaktadır.



Şekil 8.2. Antiviral ilaçların etki mekanizmaları.

Antiviral İlaçların Etki Mekanizması

Virüsler RNA veya DNA içeren ve protein yapısında kapsitten oluşan hücre içi parazitlerdir. Zarflı virüslerde lipoprotein yapısında bir zarf en dışta yer almaktadır. Virüs canlı hücre içinde kendi nükleik asid ve proteinlerini sentezleterek çoğalmaktadır (Şekil 8.2). Antiviral ilaçlardan amantadin ve rimantadin hücreye penetrasyonu engelleyerek etki etmektedir.

Bazı antiviral ilaçlar nükleik asid sentezini inhibe ederek etkili olmaktadır. Asiklovir, vidarabin, foskarnet DNA polimerazı inhibe ederek etki etmektedir. Gansiklovir, ribavirin, zidovudin ve zalsitabin ise nükleik asid sentezini inhibe eden antiviral ilaçlar arasındadır. Zanamivir ve oseltamivir virüs replikasyonu için gerekli olan nöraminidaz inhibitörleridir.

ANTİBİYOTİKLERİN FARMAKOKİNETİK-FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLERİ

Büşra ERGÜT SEZER, Dilek ARMAN

Bir enfeksiyonun tedavisinde antibiyotik seçimi yaparken, mikroorganizmanın özellikleri (direnç paternleri, antibiyotik duyarlılıkları), konakçıya ait faktörler, enfeksiyon bölgesi, antibiyotiğin o dokuya penetrasyonu, yan etkiler gibi özelliklerinin göz önünde bulundurulması gerekir. Uygun bir antibakteriyel ajanın enfeksiyon bölgesinde mikroorganizmayı öldürmek için gereken konsantrasyona ulaşması ve bu seviyede istenilen sürede kalması gerekir. Buna göre uygun tedavinin seçimi için kullanılan antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin iyi bilinmesi gereklidir.

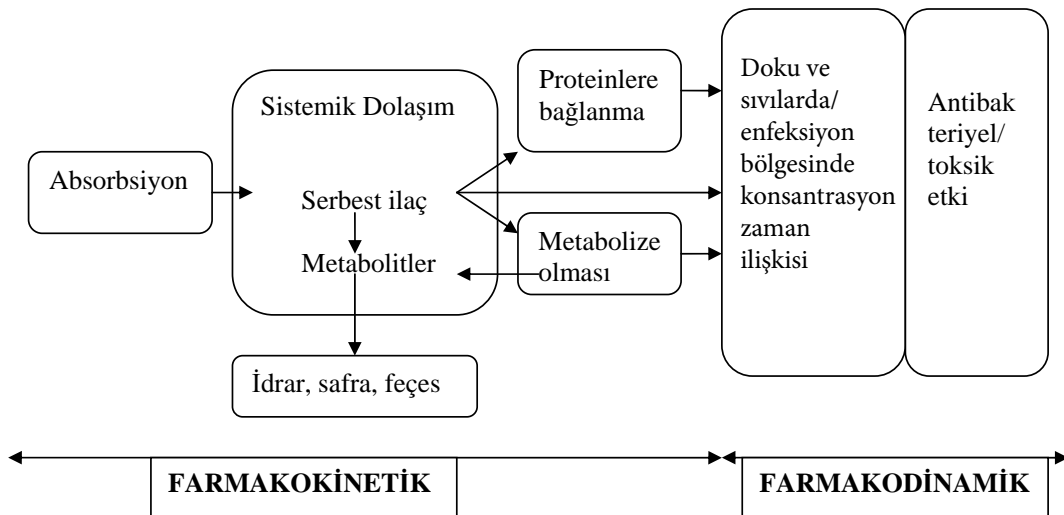
Farmakokinetik antibiyotiğin konsantrasyonu ile zaman ilişkisini, farmakodinamik ise ilaç verildikten sonra geçen zamana ve konsantrasyona bağlı olarak etkisini inceler. Antibiyotiklerin verilmiş dozları genel olarak ilacın farmakokinetik özelliklerine göre belirlenir. Ancak son

zamanlarda artan direnç nedeni ile farmakodinamik özellikler de dirence karşı koymak veya önlemek için önemli bir role sahip hale gelmiştir.

Farmakokinetik Özellikler

Farmakokinetik ilaç alındıktan sonra absorpsiyon, dağılım, metabolize edilmesi ve eliminasyon sürecinde vücut sıvılarındaki ilaç seviyelerinin zaman içindeki seyrini gösterir

Emilim: Uygulama bölgesinden ilacın sistemik dolaşıma geçmesine emilim denir. Bir çok ilaç pasif difüzyon ile sistemik dolaşıma geçer. Beklenen etkinin olabilmesi için serum konsantrasyonun belli bir değere ulaşması gerekir. Ulaşabileceği en yüksek değere tepe konsantrasyon (C_{maks}) değeri denilir. Parenteral yolla uygulamada, infüzyon bitiminde plazma tepe konsantrasyon değerine ulaştığı varsayılır. Tepe konsant-



Şekil 9.1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik özellikler.

rasyon değerinin yüksekliği dağılım hacmi, infüzyon ve eliminasyon hızına bağlıdır. Oral veya intramüsküler yolla verilen ilaçlarda tepe konsantrasyon değerine ulaşması gecikir ve konsantrasyon değerleri daha düşük seyredir. Bolus infüzyon uygulamaları sonrasında ise hızla tepe konsantrasyon değerine ulaşır. Bu nedenle ağır enfeksiyonların tedavisinde bolus infüzyonu uygulaması önerilir. Ancak yan etkilerden dolayı bazı ilaçlarda kullanımı uygun değildir. Örneğin vankomisin hızlı infüzyonu sonucu 'red man-kırmızı adam' sendromu görülür. İnfüzyon bölgesinde tromboflebit gelişmesi de görülebilecek diğer yan etkilerdir.

Emilimi en iyi gösteren parametre biyoyaralanımdır. Parenteral yolla alınan ilaçlar, oral yolla alındığı zaman görülen kayıplar olmadığı için %100 biyo yaralanıma sahiptirler. Florokinolonlar, tetrasiklin, minosiklin, doksisisiklin, trimetoprim-sülfametaksazol ve linezolid gibi çok iyi absorbe olan ilaçların oral biyoyaralanımı oldukça iyidir.

Bazı ilaçların oral alındıktan sonra biyoyaralanımı gastrik asiditeden etkilenir. Sefuroksim aksetil, itrakonazol, ketokonazol gibi ilaçlar gastrik asiditeye ihtiyaç duyarken, Penisilin G gastrik asidite ile parçalandığından dolayı biyoyaralanımı düşüktür (% 30). Oral kullanım sırasında ilaç etkileşimlerine de dikkat edilmelidir. Örneğin, sükralfat, anti asid, demir preparatları kinolon veya tetrasiklin emilimini bozmaktadır.

İlaçların emilimi daha geniş yüzeye sahip olan intestinal endotelden olur. Bu nedenle midenin boşalmasının geciktiği durumlarda (örneğin yağlı yiyecek yenmesi gibi) emilim miktarı da azalır. Ayrıca yemeklerle birlikte mide asiditesi artıp, bazı ilaçların yıkılmasına neden olur.

Dağılım: Emilim sonucu kana geçen ilaç molekülleri kapiller damarlarda interstisyel sıvıya, oradan da hücrelere geçerler. Dağılım enfeksiyon gelişen dokunun ve ilacın özelliklerine (lipofilik yapı, molekül büyüklüğü, plazma proteinlerine bağlanması) göre değişiklik gösterir. Dağılım hacmi düşük ilaçların plazma konsantrasyonları yüksek olurken (aminoglikozidler), dağılım hacmi yüksek olan ilaçların plazma konsantrasyonları genellikle düşüktür (azitromisin, tigesiklin vb.). Genel olarak lipofilik olan ilaçların geçişi

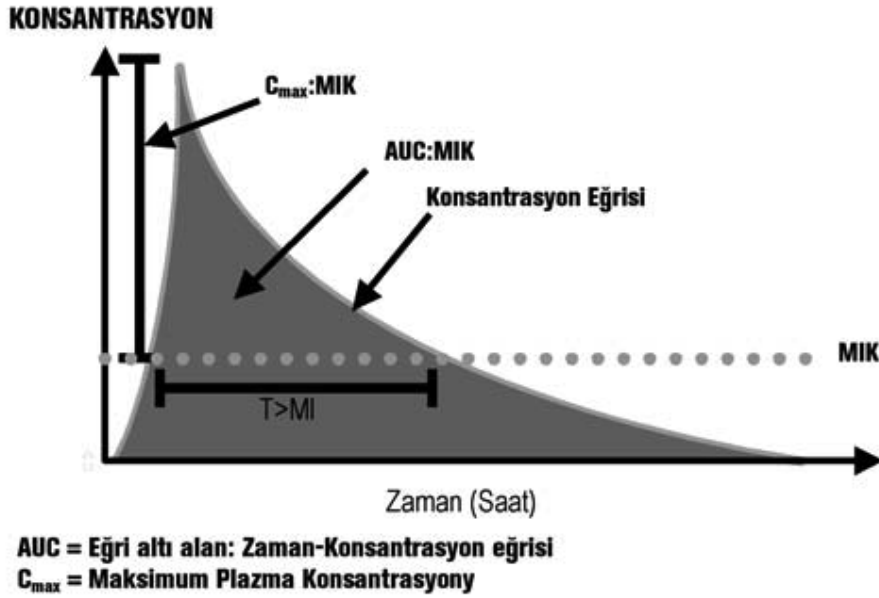
daha iyi olur. Yani, ilacın lipid çözünürlüğü fazla, plazma proteinlerine bağlanması düşük ise o ilacın doku penetrasyonu yüksek olacaktır. Bu nedenle bazı ilaçlar esterifiye edilerek lipofilik özellikleri artırılıp emilimi de artırılmaktadır (sefuroksim aksetil, sefpodoksime proksetil, sefditoren pivoksilsef).

Kapiller damarlara ulaşan ilaçlar plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerine bağlanmayan serbest kısım difüzyon yolu ile dokulara geçer ve tepe konsantrasyon düzeyine ulaşır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan antibiyotiklerin C_{maks} değerleri çok yüksek olmayıp, yarılanma ömrü uzundur (seftriakson vb.). Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanan antibiyotiklerin ise dokulara geçişi daha hızlı olur.

İlaçların dağılım hacmini etkileyen diğer önemli bir faktör lipid çözünürlüğüdür. Hidrofilik ilaçlar (penisilinler, aminoglikozidler, sefalosporinler, karbapenemler, monobaktamlar, glikopeptidler) sınırlı dağılım hacmine sahiptir. Ökaryot hücrelerin plazma membranlarından pasif difüzyon ile geçemezler. Hücre içi patojenlere karşı etkisizdir ve değişmemiş ilaç olarak böbreklerden atılır. Lipofilik ilaçlar (makrolidler, florokinolonlar, tetrasiklinler, kloromfenikol, rifampin, linezolid vb.) geniş dağılım hacmine sahiptir. Plazma membranından pasif difüzyon ile geçerler. Hücre içi patojenlere karşı etkilidirler ve sıklıkla karaciğerde metabolize olurlar.

Uzun yarılanma ömrü olan ilaçlarda, ilacın yeterli konsantrasyona ulaşmasının beklenmediği ciddi enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisinde yükleme yapılarak, gerekli antibiyotik düzeylerine ulaşılması sağlanmaktadır (teikoplanin, tigesiklin, vorikonazol vb.). Yükleme dozu renal veya hepatik yetmezlikten etkilenmemektedir.

Metabolizma ve Eliminasyon: İlaçların büyük bir kısmı karaciğerde metabolize olduktan sonra, metabolitleri veya doğrudan kendileri böbrekler ile vücuttan atılır. Az bir kısmı ise karaciğerden veya bağırsaklardan atılır. Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmaz ise serbest ilaç konsantrasyonu arttığından dolayı yan etkilerde artış görülecektir.



Şekil 9.2. Antibiyotiklerin plazma konsantrasyon eğrisi.

Renal disfonksiyonu mevcut olan hastalarda iki şekilde doz ayarlanması yapılmalıdır. Konsantrasyon bağımlı ilaçlarda ilaç atılımı azalacağı için doz sabit tutulurken, doz aralığı açılmalıdır (aminoglikozidler vb.). Zaman bağımlı ilaçlarda ise doz aralığı korunurken dozun azaltılması gerekir (β -laktamlar vb.).

Karaciğer yetmezliği mevcut olan hastalarda sitokrom P450 enzimleri değişik oranlarda etkilendir. Bu da ilaçların metabolitlerini etkileyerek serbest ilaç düzeylerinde değişikliğe neden olur. Hipoalbuminemi durumunda hidrofilik ilaçların serbest formları artacağı için hem dağılım hacimleri, hem de klirensi artar. Bazı ilaçlar da (rifabutın, rifampin vb.) antibiyotiklerin karaciğerde metabolizmasını indükleyerek tedavi edici konsantrasyonlarının düşmesine neden olur.

Renal kan akımını artıran her durumda renal yolla atılan ilaçların klirensi artar ve daha yüksek idame dozlarının uygulanması gerekir.

Farmakodinamik Özellikler

Farmakodinami ilaç konsantrasyon ile antibakteriyel etki arasındaki ilişkiyi inceler. İlk olarak konsantrasyon artışı ile mikroorganizmanın ölümü arasındaki ilişkiyi, ikinci olarak ise minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) düzeyinin altındaki konsantrasyonlarda organizmanın üzerindeki inhibitör etkilerini inceler.

Antibiyotik aktivitesini gösteren en önemli birincil parametre MİK değeridir. MİK in vitro mikroorganizmanın üremesinin tamamen önleyen en düşük konsantrasyon değeridir. Antibiyotik için güvenilir bir indikatör olmakla birlikte zaman ile ilişkisi hakkında bilgi vermez.

Antibiyotik zaman ilişkisini gösteren önemli üç farmakokinetik parametre vardır. Bunlar; (C_{maks}), antibiyotik düzeyinin zamana göre değişimi ile elde edilen grafik eğri, zaman eğrisi altında kalan alan (EAA). Bu parametreler antibiyotik konsantrasyonu ile zaman ilişkisi hakkında bilgi verir, ancak öldürme aktiviteleri hakkında bilgi vermez. Antibiyotiklerin bu özellikleri ile beraber FK/FD parametreleri göz önünde bulundurulurken ideal veriliş dozu ve veriliş aralıkları belirlenmiştir. FK ve FD parametreleri (Şekil 9.1); $C_{maks}/MİK$ (tepe ilaç konsantrasyonunun MİK'e oranı), $T>MİK$ (ilaç konsantrasyon MİK değeri üzerinde kaldığı sürenin doz aralığı süresine oranı) ve $24 \text{ saat EAA}/MİK$ oranıdır (24 saat içinde zaman eğrisi altında kalan ilaç konsantrasyonu MİK değerine oranı)

Antibiyotikler bakterisidal özelliklerine göre konsantrasyon bağımlı ve zaman bağımlı olmak üzere iki gruba ayrılır.

Konsantrasyon bağımlı ilaçların (aminoglikozidler, daptomisin, florokinolonlar, ketolitler) konsantrasyon miktarı artırıldıkça doğru orantılı olarak öldürme etkileri de artar. Bu grubun

etkili biyolojik aktivite gösterebilmeleri için yüksek dozda verilmeleri gerekir.

Zaman bağımlı ilaçların etkili olabilmesi için konsantrasyon değerlerinin MİK üzerinde tutacak şekilde uygun aralıklarla verilmesi gerekir. Konsantrasyon değerinin MİK değerinin üzerindeki değerlerde artırılmasının öldürme üzerine etkisi yoktur. Bu ilaçlarda önemli olan şey maruz kalınan süredir. Ancak konsantrasyon değerleri MİK değerlerinin altına düşerse mikroorganizmalar yeniden üremeye başlar. Maruz kalma süresini en üst düzeyde olacak şekilde doz aralığı ayarlanmalıdır. Örneğin β -laktam ve eritromisin tedavisinde ilaç düzeyinin herhangi bir anda MİK değerinin en az %70'in üzerinde olması ile bakterisidal etki gösterir. Bu değer üzerinde konsantrasyonların bakterisidal etki derecesi üzerine etkisi yoktur. MİK değerinin %20-30'larının altına düşerse bakteriyostatik etki gösterir. Gonokokkal enfeksiyonların tedavisinde β -laktamlar 2-4 kat MİK değerinin üzerinde olması ve 7-10 saat bu düzeyinde üzerinde kalması ile etkili olmaktadır.

Post antibiyotik etki ilaç verildikten sonra antibiyotik etkisinin devam etmesidir. İn vitro koşullarda hemen hemen tüm antibiyotiklerin stafilokok ve streptokoklara karşı post antibiyotik etkisi mevcuttur. Ancak gram-negatif bakterilerde nükleik asid veya protein sentez inhibisyonu yapan antibiyotiklerde (kloramfenikol, makrolidler, kinolonlar, rifampin ve tetrasiklin) PAE gözlemlenmiştir. Karbapenemler hariç

β -laktamlar gram-negatif bakterilere karşı PAE göstermezler. Antifungal ajanlarda PAE en fazla amfoterisin B ile gösterilmiştir. Triazol grubu ile in vitro gösterilememiş ancak in vivo PAE gösterilmiştir.

Zamana bağlı antibiyotikler PAE'ne göre ikiye ayrılır. Kısa süreli PAE gösteren (karbapenemler, sefalosporinler, eritromisin, linezolidler, penisilinler) antibiyotiklerin en önemli etkinlik parametresi $T > MİK$ 'dir. Antibiyotiğin etkinliği için sık aralıklarla verilmesi gerekir. Uzun etki PAE gösteren (azitromisin, klindamisin, oksazolidinler, tetrasiklin, vankomisin) antibiyotiklerin en önemli etkinlik parametresi EAA/MİK değeridir.

Konsantrasyon bağımlı grup için en iyi parametreler $C_{maks}/MİK$ ve 24 saat-EAA/MİK'dir. Bu iki parametre arasında önemli korelasyon bulunur. Tepe düzeyleri artan bir antibiyotiğin doğal olarak EAA miktarı da artar. Yarı ömrü uzun olan bir ilaçta ise artık $C_{maks}/MİK$ değerinin yerine EAA/MİK değeri önem kazanır. Aminoglikozidlerin tedavide etkili olabilmeleri için $C_{maks}/MİK$ oranı en az 8-10 olması gerekir. Florokinolon tedavisinde $C_{maks}/MİK$ ve EAA/MİK değerlerinin her ikisi de önemli birer parametredir. Gram-negatif enfeksiyonlarda $C_{maks}/MİK$ değerinin 10; EAA/MİK değeri 125 olmalıdır. Gün içinde konsantrasyonu MİK değerinin altına düşse bile PAE'den dolayı aktiviteleri devam eder.

Enfeksiyon tedavisinde etkin klinik yanıt için FK/FD değerlerinin iyi bilinmesi gerekir.

GEBELİKTE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Levent GÖRENEK

Gebelik boyunca antimikrobialların kullanımı klinik pratikte hekimlerin sıkça karşılaştıkları ve en çok soruların geldiği konulardandır. Antibiyotiklerin seçimi hem anne sağlığı hem de çocuk sağlığı açısından çok önemli olduğundan hekimler ilaç önerirken hastalarının gebelik durumlarını mutlaka sorgulamalıdır. Hepimizin bildiği gibi günlük hekimlik pratiğimizde antibiyotikler çok sık kullanılan ve uygun kullanım konusunda en sık hataların yapıldığı ilaçlardır. Antibiyotikler kesinlikle ve kesinlikle bir ağrı kesici gibi görülmemeli mutlaka doğru endikasyonda, doğru zaman ve sürede kullanılmalıdır. Gebelik dönemi daha önceden varolan kronik hastalıklar ve yeni gelişen tablolara birlikte ilaç kullanımının gerekebildiği bir dönemdir. Gebelik dönemi boyunca en sık aneljezikler, antiemetikler ve antihistaminiklerin yanı sıra antibiyotikler kullanılmaktadır. İlaçların embriyo ve fetusa geçebilme riskleri sebebi ile özellikle antibiyotik kullanımına son derece dikkat edilmelidir. İlaçlar gebeliğin bütün dönemlerinde fetus üzerinde zararlı etkiler gösterebilir, ancak özellikle gebeliğin ilk üç ayında kullanılan antibiyotikler doğumsal malformasyonlara sebep olabildiğinden gebeliğin, 3-11 haftalar arası en tehlikeli dönem olarak sayılmaktadır. İkinci ve üçüncü trimestir boyunca kullanılan ilaçlar ise fetusun dokularında yarattığı toksik etki sonucunda büyüme ve işlevsel özelliklerinde gelişimini etkilemektedir.

Gebelerde ilaç kullanımı ile ilgili yapılan çalışmaların etik olmaması sebebi ile bugün bu konudaki bilgilerimiz olgu sunumları ve retrospektif çalışmalara dayanmaktadır. Hayvan çalışmaları ise insanlardaki özellikleri birebir yansı-

maması sebebi ile çok güvenilir bulunmamaktadır. Gebelerin bazı ilaç ve kimyasallara maruz kalmaları sonucunda fetusta malformasyon oluşması durumuna teratojenik etki ve bu etkiye sebep olan kimyasallar ise teratojen olarak isimlendirilir. Yapılan çalışmalarda malformasyonlu doğumların yaklaşık olarak % 3 kadarından gebelikte maruz kalınan ilaç, radyasyon ve enfeksiyon gibi ekzojen faktörler sorumludur. İlaçlar bu grup içinde düşük bir oranda gözükmesine rağmen önlenemez toksisite sebebi olması sebebi ile önem arz etmektedir. Maternal fizyolojik değişiklikler ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyebildikleri için ilaç seçiminde son derece dikkatli olunmalıdır. Bu özellikler içerisinde özellikle ilaçların absorpsiyonu yavaşlayan mide ve bağırsak motilitesine bağlı olarak değişmektedir. Oral yoldan kullanılan ilaçların absorpsiyonundaki yavaşlama sebebi ile doruk plazma konsantrasyonunda azalma gözlenebilir. Kusma ve gastroözafajeal reflü gibi şikayetlerin artması ile birlikte ilaçların emilimi azalabilir. Aynı zamanda total vücut sıvısının artması sonucunda plazma hacmi artarak ilaçların dağılım hacmi de artabilir. Vücut yağ miktarının yaklaşık olarak bu dönemde artması ile birlikte yağ dokusunda biriken ilaç miktarında artış olmakta ve ilaçların plazma konsantrasyonları azalmaktadır. FDA (Food and Drug Administration) tarafından 1979 yılında yapılan toplantılar sonucunda ilaçlar gebelik dönemindeki bebek üzerinde etkileri açısından beş ayrı gruba ayrılmıştır (Tablo 10.1):

Kategori A: İnsanlarda yapılan çalışmalarda fetus üzerine olumsuz bir etki saptanmamıştır.

Tablo 10.1. Gebelerde antibiyotik kullanım gruplandırılması.

Kategori	İlaç İsmi
B	Penisilinler, azitromisin, eritromisin, fosfomisin, aztreonam, klindamisin, amoksisilin/klavulonat, meropenem, ertapenem, metronidazol, nitrofurantoin, sefalosporinler, amfoterisin B, prazikuantel, asiklovir, famsiklovir, valasiklovir
C	İmipenem/silastatin, kinolonlar, klaritromisin, kloramfenikol, ko-trimaksazol, linezolid, rifampisin, kinopristin, dalfopristin, piperasilin-tazobaktam, teikoplanin, telitromisin, vankomisin, kasprofungin, flukonazol, itrakanazol, ketokanazol, posakanazol, albendazol/mebendazol, klorokin, meflokin, adefovir, amantadin, gansiklovir, indinavir, oseltamivir, zanamivir
D	Aminoglikozidler, tetrasiklinler, vorikonazol, tigesiklin, efavirenz
X	Kinin, talidomid, ribavirin

Sadece gebelikte kullanılan vitaminler bu gruptadır.

Kategori B: Bu gruptaki ilaçlarla ilgili deney hayvanı ile yapılan çalışmalarında herhangi teratojenik bir etki saptanmadığı halde insanlar üzerinde yapılan herhangi bir çalışma yoktur. Bu gruptaki ilaçlar gerekli görüldüğü durumlarda gebelerde kullanılabilir.

Kategori C: Bu gruptaki ilaçların ise deney hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda fetüs üzerinde teratojenik etkileri saptanmıştır. Gebelerde yapılmış kontrollü bir çalışma yoktur. Bu kategorideki ilaçlar fayda ve zarar durumları hekim tarafından gözetilmek suretiyle kullanılmalıdır. Gebelikte kullanılan ilaçların çoğu bu grupta yer alır.

Kategori D: Fetal toksisite riski mevcuttur. Gebede yaşamı tehdit eden bir hastalıkta son tercih olarak kullanılması önerilmektedir. Bu gruptaki ilaçlar kar/zarar oranı kar lehine olduğunda kullanılabilir ilaçlardır.

Kategori X: Teratojenik etki hem insanda hem de deney hayvanlarında kanıtlanmış olup gebelerde ve gebe kalması muhtemel olan kişilerde kullanılması önerilmez. Bu gruptaki ilaçlar gebelikte kullanıldığında kar/zarar oranı her zaman zarar lehine olan ilaçlardır.

Bu kategoriler doğrultusunda antibiyotiklerin kullanımları şu şekilde önerilmektedir:

Aminoglikozidler: Vestibulokoklear sinir üzerinde yaratmış oldukları hasarlanma sebebi ile kategori D'de yer almaktadırlar. Streptomisin en riskli ilaç iken, gentamisin ve tobramisin ile

bu risk daha az olsada zorunlu değilse kullanılmamalıdır.

Azitromisin: Kategori B'de yer alan bu ilaç için yeterli seçenek yok ise kullanılması önerilmektedir.

Eritromisin: Kategori B'de yer alan bu ilacın teratojenik etkisi bildirilmemiştir.

Fosfomisin: Kategori B'de yer alan bu ilaç için teratojenik etki bildirilmemiştir.

İmipenem/Silastatin: Kategori C'de yer alan bu ilaçlar için hayvan çalışmalarında teratojenik etki bildirilmiş olup potansiyel yararın risklerinden fazla olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir.

Kinolonlar: Kategori C'de yer alan bu ilaçların gebelikte kullanılması önerilmemektedir. Hayvan çalışmalarında artropati yaptığı gösterilmiştir. Ofloksasinin gebe hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda yüksek dozda iskelet deformitesine yol açtığı diğer kinolonların ise fetusun kaybına yol açabildiği bildirilmiştir.

Klaritromisin: Kategori C'de yer alan bu ilaç için potansiyel yararın riskden fazla olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir.

Klindamisin: Kategori B'de yer almaktadır ve zararlı bir etkisi bildirilmemiştir.

Kloramfenikol: Kategori C'de yer almaktadır.

Amoksisilin/Klavulonat: Kategori B'de yer almasına ve teratojen etkiye yönelik bulgu olmasına rağmen zorunlu olmadıkça kullanılması önerilmektedir.

Kolistin: Ciddi fetotoksik etkisi olması sebebi ile gebelerde kullanılmamalıdır.

Ko-trimaksazol: Bir folat antagonisti olan trimetoprimin gebelik döneminde kullanımı sonucunda teratojen etki riski vardır. Sulfametaksazol ise yenidoğanda hemoliz ve methemoglobinemi yapabilir. Gebe kadınlarda doğuma yakın dönemde kullanılması sonucunda yenidoğan sarılığını arttırarak kernikterus riski yaratabilirler. Bu plazmada proteine bağlı bilirübinin yerine geçmek suretiyle onu açığa çıkarmalarına bağlıdır. Kategori C grubunda yer almaktadırlar.

Linezolid: Kategori C'de yer alan bu ilaç için potansiyel yararın riskden fazla olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir.

Meropenem, ertapenem: Kategori B'de yer almaktadır.

Metronidazol: Kategori B'de yer alan bu ilaçlar için yüksek dozlu rejimler önerilmemektedir.

Nitrofurantoin: Gebeliğin son döneminde kullanılması sonucunda yenidoğan hemolizine yol açabilir. Kategori B'de yer almaktadır

Rifampisin: Çok yüksek dozlarda teratojen olabileceği ve yenidoğanda kanama riskini artırabileceği bildirilmiştir. Kategori C'de yer almaktadır.

Sefalosporinler: Kategori B'de yer alan bu ilaçlar için herhangi bir teratojen etki bildirilmemiştir.

Kinopristin/dalfopristin: Kategori C'de yer alan bu ilaç için potansiyel yararın riskden fazla olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir.

Piperasilin/tazobaktam: Potansiyel yararın riskden fazla olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir.

Teikoplanin: Potansiyel yararın riskden fazla olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir.

Telitromisin: Kategori C'de yer almaktadır ve hayvan çalışmalarında fetotoksik olduğu gösterilmiştir.

Tetrasiklinler: Hayvan çalışmalarında kemik ve iskelet yapıları üzerine olan olumsuz etkileri gösterilmiştir. Kemik hipoplazisi ve kemik büyümesinde gerileme yapabilir. Kategori D'dir.

Vankomisin: Potansiyel yararın riskden fazla olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir. Fetuste toksik etki riskini azaltmak için serum vankomisin düzeyleri takip edilmelidir. Kategori C'dir.

Antibiyotiklerin yanı sıra antifungal ve anti-paraziter ilaçlar da bu sınıflandırma kapsamına dahil edilmişlerdir. Antifungaller içerisinde amfoterisin B kategori B'de yer verilerek en güvenilir antifungal olmuştur.

Antiparaziter ilaçlar içinde kinin, kategori X'de yer almakla birlikte yüz ve kalp defektleri ile ventrikulomegali ve vertebral anomalilere sebep olabilmektedir.

Antimikobakteriyel ilaçlar içinde ise etambutol güvenli kabul edilmekte, etiyonamid teratojen olabileceği için gerekli görülmedikçe kullanılması önerilmemektedir. İzoniazid ise kategori C'de yer almaktadır. Günümüzde virüslere karşı kullanılan ilaçların gebelikte kullanımını ile ilgili bilgiler çok azdır. Ancak bu ilaçlar etkilerini genellikle hücre içinde virüse ait DNA ya da RNA'ya yönelik olarak gösterdiklerinden gebelikte kullanımının sakıncalı olduğu düşünülmektedir. Bu ilaçlar içinde asiklovir nispeten güvenilir kabul edilirken, adefovir, gansiklovir, indinavir ve amantadin kategori C'de yer almakta ve kullanımı önerilmemektedir. Oseltamivir de kategori C'de yer almakla birlikte potansiyel yararın risk den fazla olduğu durumlarda kullanılması önerilmektedir.

Gebelikte özellikle ilk trimestirde mümkünse hiç ilaç kullanılmaması önerilmelidir. Bununla birlikte antibiyotikler etkin olan en düşük doz ve uygun sürede kullanılmalıdır.

11

BÖBREK VE KARACİĞER YETMEZLİĞİ OLAN YETİŞKİN HASTALARDA ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Ergin AYAŞLIOĞLU

Antibiyotiklerin başlıca atılım yolu böbrekler ve karaciğerdir. Bu nedenle antibiyotik uygulamasından önce kişinin böbrek ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilmeli, antibiyotik seçimi ve doz değişikliği buna göre yapılmalıdır. Aksi takdirde toksik etkilerin ortaya çıkması kolaylaşır.

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda birçok antibiyotik için doz ayarlaması gerekir. Ancak seftriakson, doksisiklin, moksifloksasin nafsilin, azitromisin ve linezolid gibi az sayıda antibiyotik için doz ayarlamasına gerek yoktur (Tablo 12.1). Bu ajanlar renal yetmezlik varlığında hepatobiliyer sistem olmak üzere, böbrek dışı yollarla etkili bir şekilde atılırlar.

Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda doz ayarlaması; antibiyotik dozunun azaltılması, verilmiş aralıklarının açılması veya her ikisi birlikte uygulanarak yapılabilir. Örneğin sefazolin için doz aralığı uzatılarak, siprofloksasin için doz azaltılarak, levofloksasin için doz azaltılması ve aralığın açılması birlikte uygulanarak ayarlama yapılmaktadır. Ancak bu uygulamalar için öncelikle hastanın kreatinin klirensinin bilinmesi gerekir. Günlük uygulamalarda 24 saatlik idrar toplanmasını gerektirmeyen, sadece serum kreatinini ölçülerek kreatinin klirensinin tahmin edilmesini sağlayan yöntemler kullanılır. Aşağıda 'Cockroft – Gault' eşitliği görülmektedir. Böbrek yetmezliği varlığında antibiyotikler için uygun dozlar ve verilmiş aralıkları çeşitli kaynaklarda ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 11.1. Böbrek yetmezliği varlığında doz ayarlaması gerektirmeyen antibiyotikler.

Azitromisin	Moksifloksasin
Dikloksasilin	Nafsilin
Doksisiklin	Penisilin V
Kloramfenikol	Seftriakson
Kinopristin/dalfopristin	Primetamin
Klindamisin	Sefoperazon
Linezolid	Sefuroksim aksetil
Minosiklin	Tigesiklin

Böbrek yetmezliği varlığında sıklıkla kullanılan bazı antibiyotikler için doz ayarlaması gerekliliği tüm hekimler tarafından bilinmelidir. Uygun olmayan dozlar bazı istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilir. Örneğin, penisilin G veya imipenem seviyesindeki artış nöromusküler hiperekstabilite, miyoklonik kasılmalar, nöbet ve koma gelişmesine neden olabilir. İleri derecede böbrek yetmezliği olan hastalar için imipenem yerine meropenem gibi farklı bir karbapenem tercih edilmelidir. Tetrasiklinler (doksisiklin ve tigesiklin hariç) antianabolik etkileri ile üremik durumda gittikçe artan bir kötüleşmeye neden olabilirler. Nitrofurantoin ise toksik bir metabolitin birikmesi ile periferik nörite yol açabilir. Yüksek riskli diğer bir antibiyotik grubu ise aminoglikozidlerdir. Nefrotoksik, ototoksik ve nörotoksik yan etkileri vardır. Böbrek yetmezliği varlığında aminoglikozidlerden mümkün olduğunca kaçınılması gerekir. Eğer uygulanacaksa böbrek fonksiyonları

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dk)} = \frac{(140 - \text{Yaş}) \times \text{Vücut ağırlığı (kg)}}{72 \times \text{Serum kreatinini (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ kadın hastalar için})$$

yakından takip edilmelidir. Özellikle vankomisin gibi başka bir nefrotoksik ajanla birlikte verilecekse, serum düzeyleri monitörize edilmelidir.

Karaciğer birçok ilacın farmakokinetiğinde (absorpsiyon, dağılım ve eliminasyon) önemli bir rol oynar. Ciddi karaciğer hastalığı varlığında başlıca karaciğer tarafından metabolize edilen antibiyotiklerin kullanılmasına dikkatle yaklaşılmalıdır. Bu durumda böbrek yolu ile atılan antibiyotiklerin tercih edilmesi uygun olur. Eritromisin, azitromisin, kloramfenikol, linkomisin, klindamisin gibi belirli antibiyotikler hepatik fonksiyonları bozulmuş hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Eritromisin kolestatik hepatite neden olabilen en klasik örnektir. Yeni kuşak bir makrolid olan telitromisin ise ciddi karaciğer toksisitesi nedeniyle klinik kullanımda sınırlandırılmıştır. Yine, tetrasiklinler altta yatan ciddi karaciğer hastalığı olan kişilerde kullanılmasından kaçınılması gereken ilaçlardır.

Hepatik yetmezlikte doz ayarlaması gereken diğer antimikrobialler ise metronidazol, nitrofrantoin, nafsilin, fusidik asid ve tigesiklidir.

Seftriakson için özellikle karaciğer ve böbrek yetmezliği bir arada olan hastalar için doz ayarlaması ve dikkatli bir izlem gerekir. Safra yolları tıkanması olan hastalarda ise ampisilin, nafsilin piperasilin, klindamisin ve siprofloksasin gibi bazı antibiyotiklerin safra konsantrasyonları düşer. Bu nedenle, kolestazi olan hastalarda karaciğer yolu ile metabolize olan antibiyotikler için doz ayarlaması yapılmalıdır.

Tüberküloz tedavisinin kullanılan izoniazid, rifampisin ve pirazinamid hepatotoksik ilaçlardır. Bu nedenle kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda tüberküloz tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. Karaciğer rezervi azalmış hastalarda birlikte kullanılmaları hepatotoksisite gelişme riski ve ciddiyetini artırmaktadır. Bu hastalar aminotransferaz değerleri ve karaciğer hastalığı belirtilerinde kötüleşme açısından yakın olarak takip edilmelidir.

Sonuç olarak, böbrek ve karaciğer yetmezliği varlığında antibiyotik dozunun uygun bir şekilde ayarlanması ile toksik reaksiyonların gelişmesi büyük bir ölçüde azaltılabilir, hatta yok edilebilir.

12

ANTİBAKTERİYEL İLAÇLARIN İN VİTRO DUYARLILIKLARI

Halil KURT, Aysun YALÇI

Bir enfeksiyon hastalığında olası etkenler ve bu etkenlere etkili olabilecek antimikrobiyallerin bilinmesi özellikle ampirik tedaviyi belirleme de önemlidir. Elbetteki çok değişik bakteriler çok değişik enfeksiyonlara neden olabilirler. Ancak, belli enfeksiyonlarda bazı bakterilerin belirgin biçimde daha sık etken oldukları bilinmektedir. Ampirik tedavilerde bu bakterilerin hedef alınması gereklidir. Enfeksiyon etkeni olabilecek mikroorganizmaların düşünülmesi yanında bunlara etkili olabilecek antimikrobiyallerin bilinmesi de çok önemlidir. Bu bölümde antimikrobiyal ilaçların etki spektrumlarına genel bir bakış sunulmaya çalışılacaktır.

Gram-pozitif Bakteriler

1. Stafilokoklar

Antibiyotik öncesi dönemde stafilokoklara bağlı bakteriyemi, ölüm ve metastatik enfeksiyon hızı çok yüksekti. Penisilin kullanıma girmesi ile prognoz değişse de birkaç yıl içinde penisiline dirençli stafilokoklar ortaya çıktı. Günümüzde penisilinaz üreten suş oranı % 80-90 civarındadır. Bu tür suşlara antistafilokokkal penisilinler (nafsilin, oksasilin, kloksasilin ve dikloksasilin) etkilidir. Ancak bunların hiçbiri Türkiye'de bulunmamaktadır. Bunlar dışında penisilin dirençli metisilin duyarlı stafilokokların neden olduğu enfeksiyonlarda β -laktamaz inhibitörlü penisilinler (amoksisilin/klavulonat, ampisilin/sulbaktam, tikarsilin/klavulonat ve piperasilin / tazobaktam) de etkilidir. Oral ve parenteral sefalosporinlerin bir çoğu bu tür suşlara etkilidir.

Bunların istisnası sefiksime ve seftitubendir. Sef-tazidim ise metisilin duyarlı suşlara etkisiz bulunmuştur. Metisilin duyarlı stafilokoklara etkili diğer antibiyotikler; aminoglikozidler, makrolidler, kinolonlar, ve karbapenemlerdir.

Metisiline dirençli stafilokok enfeksiyonlarında ise kullanılacak antibiyotikler; glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin, televansin), lipopeptidler (daptomisin), tigesiklin, kinopristin /dalfopristin ve linezolidir. Ayrıca fusidik asid, trimetoprim/sulfometaksazol (TMP/SMX), rifampisin, nitrofurantoin ve linezolid kullanılabilir olan oral seçeneklerdir. Toplum kökenli metisilin dirençli stafilokoklar ise hastane kökenli olanlara göre daha duyarlı olabilirler. Hastane kökenli metisilin dirençli stafilokokların neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotikler dışında tetrasiklinler, kinolonlar ve makrolidler de bu enfeksiyonlarda kullanılabilir.

2. Streptokoklar

Grup A, B, C ve G streptokoklara tüm penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler, glikopeptidler, lipopeptidler ve tigesiklin etkilidir. Piyojen streptokoklar aminoglikozidlere duyarlı değildir. Makrolidler streptokoklara duyarlı olmakla birlikte son yıllarda *S. pyogenes*'de direnç giderek artmaktadır. Makrolid kullanımının yaygın olduğu ülkelerde % 35-40 oranında özellikle eritromisine karşı direnç gösterilmiştir. Türkiye'de ise 2005 yılına kadar yapılan çeşitli çalışmalarda % 1.1-6.8 arasında saptanmıştır. Yine ülkemizden yapılan bir çalışmada 2005-2008 yılları arasında *S. pyogenes*'de saptanan eritromisin direnci % 9 olarak bulunmuştur. Bu nedenle özel-

likle eritromisin kullanılacaksa lokal direnç verilerine göre hareket edilmelidir. Streptokoklar siprofloksasine az veya orta derecede duyarlıdır. Levofloksasin, moksifloksasin, gemifloksasin ve gatifloksasin gibi yeni kinolonlar ise streptokoklara etkilidirler.

3. *Streptococcus pneumoniae* Pnömokoklar

S. pneumoniae aslında tüm penisilinlere duyarlı olmakla birlikte son yıllarda artan direnç oranları nedeniyle tedavide başarısızlıklar görülebilmektedir. Tetrasiklin, eritromisin ve kloramfenikol gibi antibiyotiklere direncin yanında daha önemlisi penisilin dirençli pnömokokların klinik örneklerden izole edilmesidir. Pnömokokların penisilin duyarlılığı için 'Clinical and Laboratory Standards Institute' (CLSI) tarafından 2008 yılında MİK değerleri tekrar tanımlanmıştır. Beyin omurilik sıvısından (BOS) izole edilen pnömokoklar için penisilin duyarlılık sınırı $\leq 0,06 \mu\text{g/ml}$ iken, $\geq 0,12 \mu\text{g/ml}$ MİK değerleri dirençli olarak kabul edilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda BOS örneklerinden izole pnömokoklarda direnç oranı % 6-% 34 olarak bulunmuştur. Bu nedenle pnömokokkal menenjitin ampirik tedavisinde penisilinler kullanılamazlar.

Menenjit dışı enfeksiyon etkenlerinde duyarlılık sınırı $\leq 2 \mu\text{g/ml}$, orta düzeyde direnç sınırı $4 \mu\text{g/ml}$ ve dirençlilik sınırı $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ olarak belirlenmiştir. İlki ve ark.'nın çalışmasında, 2008 yılında CLSI tarafından yapılan değişikliklere göre penisilin direnci % 3,5 olarak saptanmıştır. Orta düzey penisilin direnci % 3,1, yüksek düzey penisilin direnci ise % 0,4'tür. Aynı çalışmada pnömokoklar için eritromisin direnci %19 bulunmuştur. Penisilin ve türevleri halen pnömokokkal pnömoni tedavisinde en uygun ajanlardır.

4. Enterokoklar

Penisilin G, aminopenisilinler, glikopeptidler (enterokoklara karşı bakterisidal etki elde etmek için gentamisin veya streptomisin gibi bir aminoglikozid ile kombine edilmelidir), linezolid, daptomisin enterokoklara etkilidir. Klinik örneklerden en sık izole edilen tür % 80-90 oranıyla *E. faecalis*'tir. İkinci sıklıkla %5-10

oranında *E. faecium* gelmektedir. Ancak son yıllarda vankomisin rezistan enterokokların (VRE) ortaya çıkması nedeniyle bu oran gittikçe düşmüş ve *E. faecium* izolatları ön plana çıkmaya başlamıştır.

Enterokoklarda β -laktam antibiyotiklere ve aminoglikozidlere 1980'li yıllarda direnç ortaya çıkması üzerine vankomisin önemli bir seçenek haline gelmiştir. VRE'ler ilk olarak 1988 yılında bildirilmiştir. 1995 yılından sonra artık epidemiler rapor edilmeye başlanmıştır. Ülkemizde ilk VRE 1998 yılında rapor edilmiştir. Enterokoklarda üçü daha sık olmak üzere altı tip glikopeptid direnci ve bu dirençlere ait genler tanımlanmıştır. VRE'lerin neden olduğu enfeksiyonlarda tedavi için linezolid ve daptomisin dışında pek bir seçenek kalmamaktadır.

Aminoglikozidler enterokoklara düşük aktiviteleri nedeniyle tedavide tek başına kullanılmazlar. Orta düzeydeki bu intrinsik direnç aminoglikozidlerin hücre içine girişlerinin az olmasından kaynaklanır. Edinsel direnç yüksek düzey aminoglikozid direncidir. Yüksek düzey direnç varlığında β -laktam antibiyotiklerle sinerjistik etki görülmez.

Gram-negatif Bakteriler

1. *Neisseriae meningitidis* ve *Haemophilus influenzae*

N. meningitidis antistafilokokkal penisilinler dışındaki tüm penisilinlere duyarlıdır. *H. influenzae* ise doğal penisilinler ve antistafilokokkal penisilinler dışındaki tüm parenteral penisilinlere duyarlıdır ancak, *H. influenzae* β -laktamaz üretmesi nedeniyle penisilin türevlerine dirençli olabilir. Ülkemizde 2010 yılında yayınlanmış bir çalışmaya göre *H. influenzae*'deki β -laktamaz üretimi oranı %3,3 olarak saptanmıştır. Ancak 2003 yılında 1,6 olan bu oran 2006 yılında % 4'e yükselmiştir. Bu nedenle antibiyotik direnç oranlarının yakın takip edilmesi önemlidir.

H. influenzae ve *N. meningitidis* bir çok sefalosporine, karbapenemlere ve kinolonlara da duyarlıdır. *N. meningitidis* aminoglikozidlere dirençli iken *H. influenzae* duyarlıdır.

2. *Enterobacteriaceae*

Enterobacteriaceae içerisinde en önemli sorun yaratan bakteriler genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üretenler ile karbapenemaz üretenlerdir. ESBL üreten bakterilerde tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Kullanılabilecek en önemli seçenekler karbapenemler, tigesiklin ve kolistinidir. Bazı durumlarda pipersilin/tazobaktam, sefaperazon/sulbaktam, siprofloksasin, nitrofurantoin ve fosfomisin de duyarlı olmasına rağmen ciddi enfeksiyonlarda kullanımları tercih edilmez. Nitrofurantoin ve fosfomisin gibi üriner antiseptikler basit sistit tedavisi için kullanılabilir.

Karbapenemaz üreten mikroorganizmalar da ise tedavi seçenekleri iyice kısıtlanmaktadır. Bu durumda kullanılabilecek antibiyotikler kolistin ve tigesiklidir. Bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda tedavinin iki veya üç ilaçla kombine yapılması önerilmektedir. Kolistin ile karbapenemlerin, rifampisin ve β -laktam antibiyotiklerin sinerjistik etkili olduğu bilinmektedir. Tigesiklin kan düzeyinin düşük olması ve bakteriyostatik olması nedeniyle bu mikroorganizmaların neden olduğu bakteriyemilerde kullanılması önerilmemektedir.

3. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.

Antipseudomonal penisilinler (tikarsilin, tikarsilin/klavulonat, piperasilin, piperasilin/tazobaktam) ve sefalosporinler (seftazidim, sefepim, sefaperazon) ve karbapenemler (ertapenem ha-

riç) pseudomonal enfeksiyonlarda kullanılabilir. Bu antibiyotikler sıklıkla *acinetobacter* enfeksiyonları için uygun değildir. Çünkü *acinetobacter*'lerin bir çoğu çok ilaca dirençli veya panrezistandır. *P. aeruginosa* da çok ilaca dirençli veya panrezistan olabilir. Bu durumlarda kullanılabilecek antibiyotik kolistindir. Ancak sıklıkla antibiyotiklerin sinerjistik etkilerinden yararlanmak üzere kombine tedaviler önerilmektedir. *Acinetobacter* enfeksiyonlarında sulbaktam, rifampin ve karbapenemler kolistin ile kombine kullanılabilir.

Atipik Bakteriler

Klamidya, mikoplazma gibi atipik mikobakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda makrolidler, tetrasiklinler ve kinolonlar kullanılabilir.

Anaeroplara

Penisilinlerin, sefalosporinlerin bir çoğunun ve karbapenemlerin anaerop etkinlikleri mevcuttur. Penisilinlere ve sefalosporinlere β -laktamaz inhibitörü eklendiğinde anaerop etkinlikleri artmaktadır. Makrolidlerin ve kinolonların anaerop etkinlikleri kısıtlıdır. Yeni kinolonların anaerop etkileri biraz daha fazladır. Majör anaerop etkili en önemli ilaç metronidazoldür.

“Sanford Guide 2012” den uyarlanan “Antibakteriyellerin in vitro etkinliklerinin karşılaştırılması” tabloda özetlenmiştir.

The Sanford Guide 2012	Doğal penisilinler		Antistafilokok penisilinler			Amino penisilinler			Antipseudomonal penisilinler			
	Penisilin G	Penisilin V	Metsilin	Natisilin/ Oksasilin	Kloksasilin/ Dikloksasilin	Ampisilin/ Amoksisilin	Amoksisilin/ Klovlonat	Ampisilin/ Sulbaktam	Tikarsilin	Tikarsilin/ Klovlonat	Piperasilin/ Tazobaktam	Piperasilin
Gram-pozitif												
Streptokok Grup A, B, C, G	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Viridans streptokok</i>	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
<i>Streptococcus milleri</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	+	0	0	0	+	+	+	±	±	+	+
<i>Enterococcus faecium</i>	±	±	0	0	0	+	+	+	±	±	±	±
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	0	0	+	+	+	0	+	+	0	+	+	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (CA-MRSA)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0	+	+	+	0	0	0	±	±	+	0
<i>Campylobacter jejuni</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+
Gram-negatif												
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	0	0	0	0	0	+	+	0	+	+	±
<i>Haemophilus influenzae</i>	0	0	0	0	0	±	+	+	±	+	+	±
<i>Escherichia coli</i>	0	0	0	0	0	±	+	+	±	+	+	+
<i>Klebsiella</i> spp.	0	0	0	0	0	0	+	+	0	+	+	+
<i>E. coli</i> / <i>Klebsiella</i> spp. ESBL +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	±	0
<i>E. coli</i> / <i>Klebsiella</i> spp. KPC +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
<i>Serratia</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	0
<i>Salmonella</i> spp.	0	0	0	0	0	±	+	+	+	+	+	+
<i>Shigella</i> spp.	0	0	0	0	0	±	+	+	+	+	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+
<i>Providencia</i> spp.	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+
<i>Morganella</i> spp.	0	0	0	0	0	0	±	+	+	+	+	+
<i>Citrobacter</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
<i>Aeromonas</i> spp.	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	+	0	±	±	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+
<i>Pseudomonas ceracia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+
<i>Stenotrophomonas</i> (X) <i>maltoiphilia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0		±	±	±
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0	0	0	0	0	0	±	±	±	+	+	+
<i>Legionella</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pasteurella multocida</i>	+	+	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+
<i>Haemophilus ducreyi</i>	+					0	+	+				
DiğER												
<i>Chlamydia</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ANAEROPLAR												
<i>Actinomyces</i>	+	±	0	0	0	+	+	+				+
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	±	0	0	0	0	+	+	0	+	+	0
<i>Prevotella melaninogenica</i>	+	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+
<i>Clostridium difficile</i>	+ ¹							+ ¹				+ ¹
<i>Clostridium</i> (not difficile)	+	+				+	+	+	+	+	+	+
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	±	±				+	+	+	+	+	+	+
<i>Peptostreptococcus</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+: genellikle klinik olarak etkisi veya >% 60 duyarlı, + : Klinik çalışma yetersiz veya %30-60 duyarlı, 0: Klinik etkinlik yok veya <% 30 duyarlı, Boş= Veri yok.
¹Penisilinler *C. difficile* enterokolitine klinik olarak etkili değildir.

Organizma	Parenteral Sefalosporinler								Oral Sefalosporinler										
	1. kuşak		2. kuşak		3. kuşak				4. kuşak	1. kuşak	2. kuşak			3. kuşak					
	Sefazolin	Sefotetan	Sefoksitin	Sefuroksim	Sefotaksim	Seftizoksim	Seftriakson	Sefarolin	Sefazidim	Sefepim	Sefadrokasil	Sefalekssin	Lorakarbef	Sefaklor/ Sefaklor/ Lorakarbef	Sefprozil	Sefuroksim aksetil	Sefiksım	Sefibuten	Sefidoren/ Sefpodoks
Gram-pozitif																			
Streptokok Grup A, B, C, G	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ¹	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+
<i>Viridans streptokoklar</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	0	+	
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	+	+	+	+	0	0	+	
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>Staphylococcus aureus</i> (CA-MRSA)	0	0	0	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	±	±	±	±	±	±	±	+	±	±	±	±	±	±	±	0	0	±	
<i>Campylobacter jejuni</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>Listeria monocytogenes</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Gram-negatif																			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	±	±	±	±	±	+	+	±	+	0	0	±	±	±	+	±	+	
<i>Neisseria meningitidis</i>	0	±	±	+	+	±	+	+	±	+	0	0	±	±	±	±	±	±	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	±	+	+	+	+	+	
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	+	+	
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
<i>Klebsiella</i> spp.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
<i>E. coli/ Klebsiella</i> spp. ESBL +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>E. coli/ Klebsiella</i> spp. KPC +	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>Enterobacter</i> spp.	0	±	0	±	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	±	0	
<i>Serratia</i> spp.	0	+	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	±	±	0	
<i>Salmonella</i> spp.					+	+	+	+	+	+	0	0					+	+	
<i>Shigella</i> spp.					+	+	+	+	+	+	0	0					+	+	
<i>Proteus mirabilis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
<i>Proteus vulgaris</i>	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	+	+	±	
<i>Providencia</i> spp.	0	+	+	0	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	+	+	+		
<i>Morganella</i> spp.	0	+	+	±	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	±	0	0	0	
<i>Citrobacter freundii</i>	0	0	0	0	+	0	+		0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>Citrobacter diversus</i>	0	±	±	±	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0			+		
<i>Citrobacter</i> spp.	0	±	±	±	+	+	+	+	+	+	0	±	0	±	+	+	+	+	
<i>Aeromonas</i> spp.	0	+	±	+	+	+	+	+	+	+						+	+		
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0		±	±	0	0	0	0	0	0	0		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	±	±	±	±	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	0	0	±	±	±	0	+	±	0	0	0	0	0	0	+		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	±	0	0	0	0	0	0	0	0		
<i>Yersinia enterocolitica</i>	0	±	±	±	+	+	+		±	+						+	+		
<i>Legionella</i> spp.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>Pasteurella multocida</i>		+		+	+	+	+			+		0				+		+	
<i>Haemophilus ducreyi</i>			+		+	+	+		+							+			
ANAEROPLAR																			
<i>Actinomyces</i> spp.						+	+												
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	±	+	0	0	±	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0		
<i>Prevotella melaninogenica</i>		+	+	+	+	±			+	0			+	+	+	+			
<i>Clostridium difficile</i>			0		0	0				0									
<i>Clostridium</i> (not difficile)		+	+	+	+	+	+		+					+	+	0			
<i>Fusobacterium necrophorum</i>			+																
<i>Peptostreptococcus</i>		+	+	+	+	+	+		+	+		+	+	+	+	+			

¹ Sefaz sadece penisilin duyarlı suşlara etkilidir, sefotaksim ve seftriakson'dan 8-16 kez daha az aktiftir; Oral sefuroksim, sefprozil ve sefpodoksım penisilin dirençli pnömokoklara in-vitro daha aktiftir.

Organizma	Karbapenemler				
	Doripenem	Ertapenem	İmipenem	Meropenem	Aztreonam
Gram-pozitif					
Streptokok Grup A, B, C, G	+	+	+	+	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+	+	+	0
<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Streptococcus milleri</i>	+	+	+	+	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	±	0	+	±	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	±	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	+	+	+	+	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (CA-MRSA)	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	+	+	+	0
<i>Campylobacter jejuni</i>		0	0		0
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	±	+	+	0
Gram-negatif					
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+	+	+	+	+
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	+	+	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+	+	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+
<i>Klebsiella</i> spp.	+	+	+	+	+
<i>E. coli</i> / <i>Klebsiella</i> spp. ESBL +	+	+	+	+	0
<i>E. coli</i> / <i>Klebsiella</i> spp. KPC +	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter</i> spp.	+	+	+	+	+
<i>Serratia</i> spp.	+	+	+	+	+
<i>Salmonella</i> spp.	+	+	+	+	
<i>Shigella</i> spp.	+	+	+	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	+	+	+	+	+
<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	+	+	+
<i>Providencia</i> spp.	+	+	+	+	+
<i>Morganella</i> spp.	+	+	+	+	+
<i>Citrobacter</i> spp.	+	+	+	+	+
<i>Aeromonas</i> spp.	+	+	+	+	+
<i>Acinetobacter</i> spp.	±	0	±	±	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	0	+	+	+
<i>Burkholderia cepacia</i>	±	0	0	+	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	0
<i>Yersinia enterocolitica</i>	+		+		+
<i>Legionella</i> spp.	0	0	0	0	0
<i>Pasteurella multocida</i>	+	+	+		+
<i>Haemophilus ducreyi</i>					
Diğer					
<i>Chlamydia</i> spp.	0	0	0	0	0
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0	0	0	0	0
ANAEROPLAR					
<i>Actinomyces</i>		+	+		0
<i>Bacteroides fragilis</i>	+	+	+	+	0
<i>Prevotella melaninogenica</i>	+	+	+	+	0
<i>Clostridium difficile</i>	+	+	+	+	0
<i>Clostridium</i> (not difficile)	+	+	+	+	0
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	+	+	+	+	
<i>Peptostreptococcus</i>	+	+	+	+	0

Organizma	Aminoglikozidler						Makrolidler			Ketolid
	Gentamisin	Tobramisin	Amikasin	Netilmisin	Kloramfenkol	Klindamisin	Eritromisin	Azitromisin	Klaritromisin	Teitromisin
Gram-pozitif										
Streptokok Grup A, B, C, G	0	0	0	0	+	+	±	±	±	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	0	0	0	+	+	±	±	±	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	S	S	S	S	±	0	0	0	0	±
<i>Enterococcus faecium</i>	S	0	0	0	±	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	+	+	+	+	±	+	±	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (CA-MRSA)						±	±	±	±	±
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	±	±	±	±	0	0	±	0	0	0
<i>Campylobacter jejuni</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	S	S	S	S	+		+	+	+	+
Gram-negatif										
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0	0	0	0	+	0	±	±	±	+
<i>Neisseria meningitidis</i>	0	0	0	0	+	0	+	+		+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+	+	0	±	+	+	+
<i>Aeromonas</i>	0				+					
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0
<i>Klebsiella</i> spp.	+	+	+	+	±	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i> / <i>Klebsiella</i> spp. ESBL +	+	+	+	+	±	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i> / <i>Klebsiella</i> spp. KPC +										
<i>Enterobacter</i> spp.	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0
<i>Salmonella</i> spp.					+	0	0	±	0	0
<i>Shigella</i> spp.	+	+	+	+	+	0	0	±	0	0
<i>Serratia marcescens</i>	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0
<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	+	+	±	0	0	0	0	0
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	±		0	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+		0	0	0	0	0	0
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	+	0	0	0	0	0
<i>Yersinia enterocolitica</i>	+	+	+		+	0	0	0	0	0
<i>Francisella tularensis</i>	+				+					
<i>Brucella</i> spp.	+				+	0	0	0	0	0
<i>Legionella</i> spp.							+	+	+	+
<i>Haemophilus ducreyi</i>					+	+	+	+		
<i>Vibrio vulnificus</i>	±	±	±		+					
Diğer										
<i>Chlamydia</i> spp.	0	0	0	0	+	±	+	+	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0	0	0	0	+	0	+	+	+	+
<i>Rickettsia</i> spp.	0	0	0	0	+		±			+
<i>Mycobacterium avium</i>			+					+	+	
ANAEROPLAR										
<i>Actinomyces</i>	0	0	0	0	+	+	+	+	+	
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	0	0	+	±	0	0	0	
<i>Prevotella melaninogenica</i>	0	0	0	0	+	+		+	+	
<i>Clostridium difficile</i>	0	0	0	0	±					
<i>Clostridium</i> (not difficile)					+	±	±	+	+	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	0	0	0	0	+	+	±	±	±	
<i>Peptostreptococcus</i> spp..	0	0	0	0	+	+	±	+	±	+

S= penisilin, ampisilin, vankomisin veya teikoplanin ile sinerjistik.

Organizma	Siprofloksasin	Ofloksasin	Pefloksasin	Levofloksasin	Moksifloksasin	Gemifloksasin	Gatifloksasin
Gram-pozitif							
Strep. Grup A, B, C, G	±	±	0	+	+	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	±	±	0	+	+	+	+
<i>Streptococcus viridans</i>	0	0		+	+	+	+
<i>Streptococcus milleri</i>	0	0		+	+	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	**	**	0	+	+	+	
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	0	0	±	±	±
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	+	+	+	+	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	0	0	0	0	±	±	±
<i>Staphylococcus aureus</i> (CA-MRSA)	±			±	±	±	±
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>Campylobacter jejuni</i>	0	0					
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	0	0	+	+	+	+
Gram-negatif							
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	+ ¹	+ ¹	+ ¹	+ ¹	+ ¹		+ ¹
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	+	+	+	+		+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>Klebsiella</i> spp.	+	+	+	+	+	+	+
<i>E. coli</i> / <i>Klebsiella</i> spp. ESBL +	+	+	+	+	+	+	+
<i>E. coli</i> / <i>Klebsiella</i> spp. KPC +							
<i>Enterobacter</i> spp.	+	+	+	+	+		+
<i>Serratia</i> spp.	+	+	+	+	+		+
<i>Salmonella</i> spp.	+	+	+	+	+		+
<i>Shigella</i> spp.	+	+	+	+	+		+
<i>Proteus mirabilis</i>	+	+	+	+	+		+
<i>Proteus vulgaris</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>Providencia</i> spp.	+	+	+	+	+		+
<i>Morganella</i> spp.	+	+	+	+	+		+
<i>Citrobacter</i> spp.	+	+	+	+	+		+
<i>Aeromonas</i> spp.	+	+		+	+		+
<i>Acinetobacter</i> spp.	±	±		±	±	±	±
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	±		±	±		±
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0			0		0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	±	+		
<i>Yersinia enterocolitica</i>	+	+	+	+	+		+
<i>Legionella</i> spp.	+	+	+	+	+	+	+
<i>Pasteurella multocida</i>	+	+	+	+	+		+
<i>Haemophilus ducreyi</i>							
DİĞER							
<i>Chlamydia</i> spp.	+	+	+	+	+	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	+	+	+	+	+	+
ANAEROPLAR							
<i>Actinomyces</i>	0	±			+		+
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	0	0	0	±		±
<i>Prevotella melaninogenica</i>	0	±		+	+		+
<i>Clostridium difficile</i>	0			0	0		0
<i>Clostridium</i> (not difficile)	±	±		+	±		+
<i>Fusobacterium necrophorum</i>							
<i>Peptostreptococcus</i>					±		
<i>Peptostreptococcus</i>	±	±		+	+		+

Çoğu suşlar +, sistemik enfeksiyon haricindeki üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılabilir.

¹ Gonore'de kinolon direnci Avrupada <%1-%30. 9, Taiwan'da >%90. ABD'de %6. 7, CDC Gonore'de artık kinolonları primer tedavide tavsiye etmiyor.

Organizma	Tetrasiklin		Glisiklin	Glikopeptidler-Lipopeptitler				Üriner ajanlar				Diğerleri					
	Doksisisiklin	Minosiklin	Tigesiklin	Daptomisin	Vankomisin	Telkoplamin	Telavansin	Fusidik Asid	Trimetoprim	TMP/SMX	Nitrofurantoin	Fosfomisin	Ritampin	Metronidazol	Kinopristin-Dalfopristin	Linezolid	Kolisimetat (Colistin)
Gram-pozitif																	
Streptokok Grup A, B, C, G	±	+	+	+	+	+	+	±	+	+ ⁵	+		+	0	+	+	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+	+	+ ⁶	+	+	+	±	±	+	+		+	0	+	+	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+ ⁵	+	+	±	0	0	+	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	+	+	±	±	+		0	0	+	±	0	0	+	+	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	±	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+		+	0	+	+	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	±	±	+	+	+	+	+	+	±	+	+		+	0	+	+	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (CA-MRSA)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	0	+	+	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	0	+	+	+	±	+	+	+	±			+	0	+	+	0
<i>Campylobacter jejuni</i>	0	0	+	+	+	+	+	+	0	0	0		+	0	+	+	0
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	+	+	±	+	+	+		+	+			+	0	+	+	0
Gram-negatif																	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	±	±	+	0	0	0	0	+	0	±	+	+	+	0	+		0
<i>Neisseria meningitidis</i>	+	+		0	0	0	0	+	±	+			+	0	0	0	0
<i>Moraxella catarrhalis</i>	+	+	+	0						+			+	0	+	±	
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	0					±	±			+	0	±	±	
<i>Aeromonas</i>	+	+	+	0	0	0	0			+			0	0			
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	0	0	0	0	0	+	±	+	+	0	0	0	0	+
<i>Klebsiella</i> spp.	±	±	+	0	0	0	0	0	±	±	±	±	0	0	0	0	+
<i>E. coli/ Klebsiella</i> spp. ESBL +	±	±	+	0	0	0	0	0	±	±			0	0	0	0	+
<i>E. coli/ Klebsiella</i> spp. KPC +				0	0	0	0	0							0	0	+
<i>Enterobacter</i> spp.	0	0	+	0	0	0	0	0	±		±	±	0	0	0	0	+
<i>Salmonella</i> spp.	±	±	+	0	0	0	0	0	±	±	+		0	0	0	0	
<i>Shigella</i> spp.	±	±	+		0	0	0	0	±	±	+		0	0	0	0	
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	+	0	0	0	0	0	0	±	0	±	0	0		0	0
<i>Proteus vulgaris</i>	0	0	±	0	0	0	0	0	0	0	0	±	0	0		0	0
<i>Acinetobacter</i> spp.	0	0	±	0	0	0	0	0	0	±			0	0		0	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	±	±	0	0	0	0	0	+	+	0		0	0		0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	+	0	0	0	0	0	0	+	0			0		0	±
<i>ersinia enterocolitica</i>	0	0		0				0		+			0			0	
<i>Franciella tularensis</i>	+			0						+			+	0		0	
<i>Bruceella</i> spp.	+	+		0	0	0	0		+	+			+	0		0	
<i>Legionella</i> spp.	+	+	+	0				±	+	+				0			
<i>Haemophilus ducreyi</i>				0	0					±				0			
<i>Vibrio vulnificus</i>	+	+		0				0						0			
Diğer																	
<i>Chlamydia</i> spp.	+	+	+					0	0		0		+	0	+	+	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	+	+	+					0						0	+	0	
<i>Rickettsia</i> spp.	+	+			0	0	0	0						0			
<i>Mycobacterium avium</i>	0	0	0											0	0	0	
ANAEROPLAR																	
<i>Actinomyces</i>	+	+			+		+	+						0			
<i>Bacteroides fragilis</i>	±	±	+		0		0		+	0				+		±	
<i>Prevotella melaninogenica</i>	+	+	+		0		0	+						+	+		
<i>Clostridium difficile</i>					+	+	+							+	±	±	
<i>Clostridium</i> (not difficile)*	+	+	+		+	+	+	+						+	+	+	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>			+											+			
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	+	+	+		+	+	+	+						+		+	

⁵ in vitro etkin olmasına karşılık, Grup A streptokokkal farentji veya *E. faecalis* nedeniyle oluşan enfeksiyonlarda TMP/SMX klinik olarak etkili değildir.

⁶ in vitro aktif, ancak *S. pneumoniae* tarafından oluşturulan pnömöniye klinik olarak etkili değildir.

***C. difficile*'ye karşı oral vankomisin etkilidir, IV etkili değildir.

PENİSİLİNLER

13

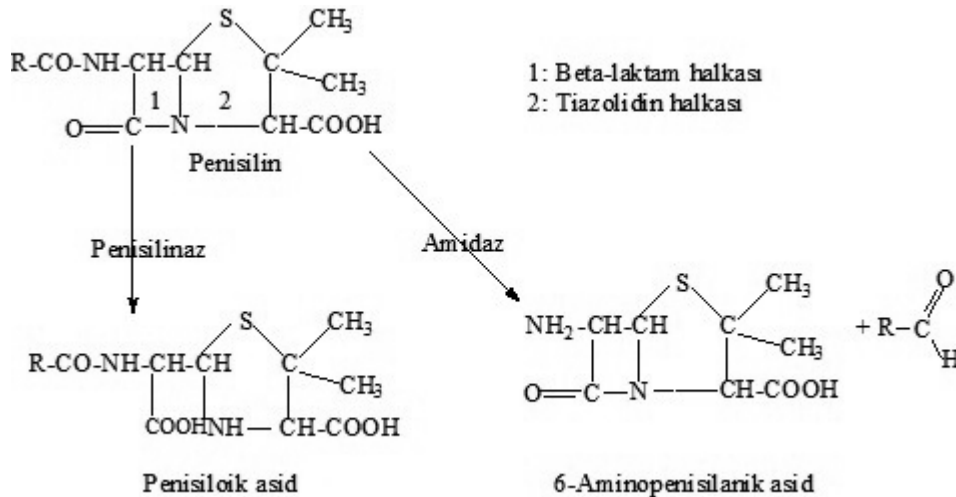
Sedat KAYGUSUZ, Serdar GÜL

Alexander Fleming 1928 yılında kontamine olan besiyerinde *Penicillium notatum* mantarının etrafında bakteri üremediğini gözlemlemiş ve bunu sağlayan maddeye sentezlendiği mantarın adından dolayı penisilin ismini vermiştir. Daha sonra saflaştırılan ve seri üretimi sağlanan penisilin, İkinci Dünya Savaşı sırasında streptokokkal, gonokokkal ve treponemal enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. 1957 yılında yarı sentetik penisilinler geliştirilmiş, 1959 yılında penisilinaza dayanıklı ilk penisilin (metisilin), 1969'da ilk antipseudomonal penisilin olan karbenisilin kullanıma sunulmuştur. 1984 yılında ise β -laktamaz inhibitörü olan klavulonat elde edilmiştir.

Penisilinlerin yapısında bir β -laktam halkası, bir tiazolidin halkası ve bir yan zincir bulunur. β -laktam halkası antibakteriyel etkiyi sağlar. β -laktam ve tiazolidin halkasının birlikte oluşturduğu yapıya 6-aminopenisilanik asid (6-APA) adı verilir (Şekil 13.1). APA molekülündeki yan zincirler ise penisilinler arasındaki yapısal ve antibakteriyel farklılıkları belirler. Bu yan zincirlere farklı moleküller sokularak daha az yan etkili ve daha geniş spektrumlu türevler elde edilmiştir.

Etki Mekanizması

Penisilinler bakterisidal etkili antibiyotiklerdir. Penisilinlerin antibakteriyel etkisi diğer tüm



Şekil 13.1. β -laktam ve tiazolidin halkası.

β -laktam antibiyotiklerde olduğu gibi hücre duvarı sentezinin inhibisyonu iledir. Penisilinler bakterinin hücre duvar sentezi sırasında transpeptidasyon aşamasında görev alan ve transpeptidaz adı verilen penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanır ve enzimin baskılanmasına sebep olur. Böylece normal peptidoglikan çatının yapımı engellenir, hücre duvarı bütünlüğü bozulur, bakteri dış ortama direncini kaybeder. Sonuç olarak sitoplazma zarı parçalanır ve hücrenin ölümü gerçekleşir. Ayrıca penisilinler bakterilerin endojen otolitik sistemini (otoliziner ve murein hidrolazlar) aktive edip hücre lizisi ve ölümünü başlatırlar. Bu otolizineri doğal olarak bulundurmeyen bazı *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* suşlarında penisilinler bakteri çoğalmasını engeller fakat bakteriyoliz oluşturamaz.

Peptidoglikan tabaka gram-pozitif bakteriler ve gram-negatif bakteriler arasında miktar, fonksiyon ve afinite açısından farklıdır (Şekil 13.2). Bu nedenle penisilin grubu antibiyotiklerin etki spektrumu ve antibakteriyel özellikleri farklılık gösterir. Ayrıca gram-pozitif bakterilerde lipid dış membran olmayışı antibiyotiklerin bakteriye ulaşımını farklılaştırır. Bazı PBP'lere bağlanma hücre ölümüne diğer bazılarına bağlanma ise hücre morfolojisinin değişimine neden olur. PBP 1A, 1B, 2 ve 3'e bağlanma bakterisidal etki-

ye yol açarken PBP 4, 5, 6 'ya bağlanma bakteri ölümüne yol açmaz.

Penisilinlerin Sınıflandırılması

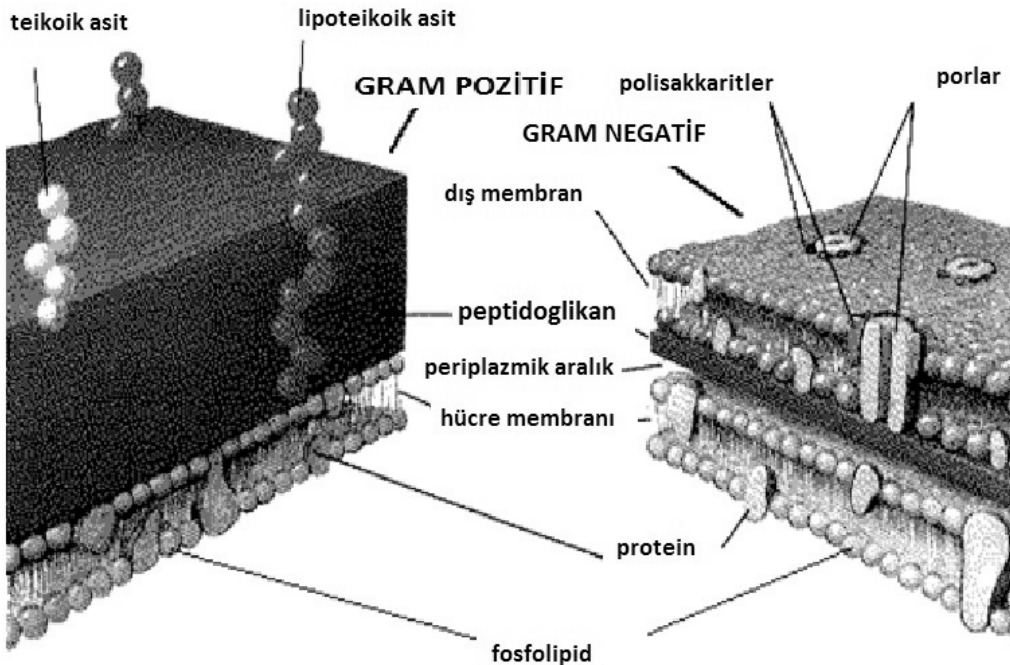
Penisilinler antibakteriyel etkilerine göre 5 grupta incelenebilir.

1. Doğal penisilinler (penisilin G, penisilin V)
2. Penisilinaza dirençli penisilinler (metisilin, nafsilin, isoksazolil penisilinler)
3. Aminopenisilinler (ampisilin, amoksisilin)
4. Karboksipenisilinler (karbenisilin, tikarsilin)
5. Açıl üreidopenisilinler (azlosilin, mezlosilin, piperasilin)

Karboksipenisilinler ve üreidopenisilinler antipseudomonal penisilinler olarak da bilinir. Penisilin grubu antibiyotiklerin β -laktamaz inhibitörleriyle kombinasyonu sonucu elde edilen bileşikler 6. bir grup olarak değerlendirilebilir ancak bu grup ayrıca ele alınacaktır.

1. Doğal Penisilinler

Moleküler yapıları diğer penisilinlere göre daha sadedir. Gram-pozitif mikroorganizmalara etkinliği en yüksek olan penisilin türüdür.



Şekil 13.2. Gram-pozitif ve gram-negatif bakteri duvarı.

Penisilin V, Mide asidinden etkilenmediği için PO kullanımı olan tek doğal penisilindir. Parenteral tedavi için uygun olmayan hastalarda penisilin G'nin yerine kullanılabilir. Enterik gram-negatif bakteriler, *Haemophilus* spp. ve *Neisseria* spp. 'ye karşı penisilin G'den 5-10 kat daha az etkin olduğundan sadece gram-pozitif enfeksiyonlarda tercih edilmelidir. Anaerop bakterilerce oluşturulan hafif seyirli solunum yolu, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında endikedir.

Penisilin G, eski bir antibiyotik olmasına karşın, streptokokkal enfeksiyonlarda halen ilk seçenektir. *S. pyogenes* ve *S. viridans* başta olmak üzere gram-pozitif antibakteriyel etkinliği fazladır. Fakat son yıllarda, PBP'lerin yapısında gelişen mutasyonlar nedeniyle pnömokoklara karşı penisilin direnci görülmektedir. Penisilin G, antibiyotik duyarlılık paterni ortaya konmadan ciddi stafilokokkal enfeksiyonlarda da kullanılmamalıdır.

A grubu beta-hemolitik streptokok tonsillofarenjitinde tek doz 1. 200. 000 ünite (Ü) benzatin penisilin veya 10 gün süre ile penisilin V yeterli olabilmektedir. Son yıllarda pnömokoklarda penisilinlere karşı gelişen direnç nedeniyle bu bakteri ile oluşan menenjitlerde ampirik penisilin kullanılmamaktadır. Penisilin G ayrıca şarbon, aktinomikoz, leptospiroz, periodontal enfeksiyonlar, klostridyal ve spiroketal enfeksiyonlar, difteri, fare ısırığı hastalığı, erizipel, selülit ve lenfanjit gibi enfeksiyon hastalıklarında tercih edilebilmektedir. Anarobik bakteriler veya *S. agalactiae*'ya bağlı puerperal enfeksiyonlarda etkilidir. Ayrıca anaerop ağız enfeksiyonlarında, akciğer apsesi, aspirasyon pnömonisi, *B. fragilis*'in etken olarak düşünülmediği diyafram üstü anaerop enfeksiyonlarda tedavide ilk seçenekler arasındadır.

Kristalize penisilin erişkinlerde ciddi enfeksiyonlarda günlük 12-24 milyon Ü/kg dozda İV olarak verilir. Streptokokkal enfeksiyonlarda ise 3-6 milyon Ü yeterli olmaktadır. Penisilin G'nin yarı ömrü kısa (30 dk.) olduğu için toplam günlük miktar 4-6 eşit dozda verilir. Preperatların sodyum ve potasyum içerdiği özellikle böbrek hastalığı olanlarda unutulmamalıdır. Prokain penisilin G erişkinlerde günde iki kez 800. 000 Ü İM olarak uygulanır. Benzatin penisilin G İM uygula-

ma sonrası 3-4 hafta süren serum seviyesi sağlar. Erişkinde streptokokkal farenjitte 1.200.000 Ü, 27 kg altı çocuklarda 600. 000 Ü tek dozda İM olarak kullanılır. Sifiliz tedavisinde ise erken dönemde tek doz, geç dönemde ise birer hafta ara ile üç kez 2.400.000 Ü İM olarak uygulanır.

Penisilin V günde 3-4 kez 0. 25-0. 5 g PO uygulanır. Pediatrik günlük doz 25-50 mg/kg olup dörde bölünerek verilmelidir. Doğal penisilinler diyaliz hastalarında normal dozun % 20-50'si kadar uygulanır. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez.

2. Penisilinaza Dirençli Penisilinler

Penisilinleri parçalayan penisilinaz enzimi üreten stafilokoklar için geliştirilmiştir. Stafilokokların çoğuna etkili olan penisilin türleridir. Doğal penisilinlerin etkili olduğu bakterilerden stafilokoklar dışındakilere etkisiz veya daha az etkilidirler. Bu nedenle bu penisilinlere antistafilokokkal penisilinler de denir. Grubun üyeleri, metisilin, nafsilin ve isoksazolil penisilinlerdir (Oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilin).

Metisilin, klinik olarak kullanıma giren ilk penisilanaza dirençli semisentetik penisilindir. İnterstisyel nefrite neden olduğu için klinik kullanımı tercih edilmemektedir. Bunun yerini nafsilin ve oksasilin almıştır. Nafsilin ve oksasilin ciddi enfeksiyonlarda 4-6 saatte bir 2 g uygulanır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez. Karaciğer yetmezliğinde, özellikle birlikte böbrek yetmezliği de varsa doz ayarlanması gerekir. Oksasilin, kloksasilin, dikloksasilin, flukloksasilin oral yolla kullanılabilirler. Ülkemizde preperatları yoktur.

Metisilin, nafsilin ve isoksazolil penisilinler (oksasilin, kloksasilin, flukloksasilin) ilk başta penisilinaz salgılayan stafilokokların oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde büyük avantaj sağlasa da stafilokoklarda gittikçe artan ve mec A geni varlığında farklı bir PBP (PBP 2a) sentezi ile gelişen penisilin direnci (metisilin direnci) sebebi ile tüm penisilin türevlerine karşı dirençli hale gelmişlerdir. Yani metisilin direnci varsa hiçbir β-laktam antibiyotik kullanılamaz. Yeni bir üye olan temosilin ise pseudomonaslar hariç β-laktamaz üreten gram-negatif bakterilere karşı etkinlik göstermektedir.

3. Aminopenisilinler

Benzil penisilinlerin yan zincirine amino grubu getirilmesiyle elde edilirler. Başlıca üyeleri ampisilin, amoksisilin ve ampisilin esterleridir (bakampisilin, pivampisilin). Penisilin grubunda en sık kullanılan ajanlardandır. Enterokoklar hariç gram-pozitif aerop ve anaerop bakterilere karşı etkinlikleri penisilin G'ye göre daha düşüktür ancak enterokoklara karşı daha etkilidirler. Aminopenisilinler önceleri *E. coli*, *P. mirabilis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *H. influenzae* ve *B. fragilis* gibi bakterilerin neden olduğu otitis media, sinüzit, alt solunum yolu enfeksiyonları, menenjit, enterik ateş, basilli dizanteri, enterokokkal sepsis, listeriyoz gibi enfeksiyon hastalıklarında yaygın olarak kullanılmışlardır. Bu bakterilerin geliştirdikleri β -laktamaz enzimleri nedeniyle günümüzde etkisiz hale gelmişlerdir. Aminopenisilinlere β -laktamaz inhibitörlerinin eklenmesiyle bu bakterilere karşı etkinlik güçlendirilmektedir.

Penisilinaz üreten *N. gonorrhoeae*'lerin ortaya çıkmasından dolayı gonore tedavisinde artık penisilinler önerilmemektedir. Ampisilin *E. faecalis*'e karşı doğal penisilinlerden daha etkin olduğu için bu bakterinin oluşturduğu hafif ve orta dereceli enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir, ancak giderek artan direnç oranları önemli bir sorundur. *Viridans* streptokoklar veya enterokoklarla oluşan enfektif endokardit tedavisinde ampisilin + aminoglikozid kombinasyonu önerilebilmektedir. *Listeria monocytogenes* enfeksiyonlarında penisilin G'den daha iyi bir seçenektir. Tekrarlayan otitis media amoksisilin veya ampisilin, *Actinomyces israelii* enfeksiyonlarının tedavisinde ise ampisilin kullanılabilir. *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis* için giderek artan penisilin direnci söz konusudur. Penisilinlere dirençli bu bakteriler aynı zamanda aminopenisilinlere de dirençlidir. Bu nedenle bu etkenlerle oluşan ciddi enfeksiyonların (menenjit, pnömoni) tedavisinde aminopenisilinler tek başına kullanılmalıdır.

Ampisilin yarılanma ömrü 1 saat olup günlük doz, İV olarak yetişkinlerde 6-12 g dört eşit doza, oral olarak 2-4 g/ gün 4 eşit doza, çocuklarda PO 50-100 mg/kg, parenteral olarak günde

100-300 mg/ kg 4-6 eşit doza bölünerek verilir. Amoksisilin yarılanma ömrü ise 1.3 saat olup PO günde 0.5-2 g, 2-3 eşit doza bölünerek verilir. Çocuklarda ise amoksisilin dozu 20-40 mg/kg'dır. Yetişkinlerde amoksisilin gerektiğinde her dört saatte bir 1 g olarak kullanılabilir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gereklidir.

4. Karboksipenisilinler

Yan zincir olarak bir karboksil grubunun bulunduğu gruptur. Hücre duvarından geçirgenlikleri artmış olduğu için daha fazla gram-negatif bakteriye etkilidir. Grubun üyeleri, karbenisilin, tikarsilin ve indanil karbenisilin'dir. Aminopenisilinlerin etkili olduğu gram-negatif bakteriler ile birlikte duyarlı olan *Enterobacter*, *Providencia*, *Morganella*, *Proteus* türleri ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkilidirler. Tikarsilin antipseudomonal etkinliği karbenisiline göre 2-4 kat fazladır. Pseudomonal enfeksiyonlarda aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında sinerjistik etki elde edildiği ve direnç gelişme riski azaldığı için karboksipenisilinlerin aminoglikozidlerle kombine edilmeden, tek başlarına kullanımı önerilmez.

Karbenisilin İV olarak 12-36 g/gün (çocuklarda 400-600 mg/kg) dört eşit dozda kullanılır. Karbenisilin indanil ester formu PO olarak günde 1.5-3 g dört eşit dozda kullanılır. Sadece tikarsilin içeren preparat günümüzde mevcut değildir. Yüksek dozda verildiklerinde sodyum içeriklerinden dolayı sodyum ve sıvı yüklenmesine sebep olabilirler.

5. Açıl Üreidopenisilinler

Bu grupta azlosilin, mezlosilin ve piperasilin bulunmaktadır. Antipseudomonal etkinliği karboksipenisilinlerden daha fazladır. *B. fragilis* de dahil olmak üzere anaerop bakterilere, birçok *Klebsiella* türüne ve enterokoklara karşı etkilidir. Piperasilin ve azlosilin en güçlü antipseudomonal penisilinlerdir. Aminoglikozidlerle kombine edildiğinde gram-negatif bakterilerce oluşturulan bakteriyemi, sepsis, pnömoni, kemik-eklem enfeksiyonları, duyarlı pseudomonal enfeksiyonlar ve febril nötropenin ampirik tedavisinde kullanılabilirler.

Azlosilin ve mezlosilin üriner sistem enfeksiyonlarında 4-8 g/gün, sistemik enfeksiyonlarda 12-18 g/gün dört eşit dozda verilir. Piperasilin ise günde 4-6 kez 2-4 g uygulanır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Üreidopenisilinler İM veya İV uygulanır.

β -laktamaz inhibitörleri

β -laktamaz inhibitörleri klavulonata, sulbaktam ve tazobaktam olup, birçok yeni ajan da kullanıma girmek üzeredir. Bunlar antibakteriyel etkileri zayıf β -laktam molekülleridir. Ancak sulbaktam Asinetobakter türleri üzerine direkt antibakteriyel etki gösterir. Asıl etkinlikleri β -laktamazların aktif bölgesine geri dönüşümsüz olarak bağlanmaları ile enzimi inhibe etmeleridir. Ancak bu ajanlar tüm β -laktamazları inhibe edemezler. Bunlar *P. aeruginosa*, *Enterobacter* ve *Citrobacter* türleri gibi birçok gram-negatif bakteri tarafından sentezlenen kromozomal sınıf I β -laktamazlara etkisizdir, daha çok plazmid kökenli enzimleri inhibe eder.

Günümüzde klinik kullanımda amoksisilin-klavulonata, ampisilin-sulbaktam, tikarsilin-klavulonata ve piperasilin-tazobaktam olmak üzere 4 β -laktamaz+ β -laktamaz inhibitörü kombinasyonu bulunmaktadır. Doz, bileşik bulunduğu aktif ilaç (mesela piperasilin-tazobaktamda piperasilin gibi) göre ayarlanır.

β -laktamaz inhibitörlerinin en önemli katkısı *B. fragilis* üzerine sağladıkları etkidir. Bu etki ile anaerob enfeksiyonların tedavisinde öne çıkmaktadırlar. Diğer bir önemli etkileri de β -laktamaz üreten *H. influenza* ve *M. catarrhalis* üzerinedir. Bu bakteriler aminopenisilinlere dirençli iken inhibitör kombinasyonlu bileşiklere duyarlıdır. Ülkemizde idrar yolu enfeksiyonlarının önemli bir sebebi olan *E. coli*'nin her 10 izolatınının 3 ila 6'sı β -laktamaz üretir. İnhibitörlü kombinasyonlarla bu direnç aşılabilir.

Amoksisilin-klavulonata çocuklarda β -laktamaz üreten *H. influenza* ve *M. catarrhalis*'e bağlı gelişen akut otitis media tedavisinde etkilidir. Ayrıca β -laktamaz üreten veya üretmeyen, duyarlı bakterilerce oluşturulan sinüzit ve pnömoni tedavisinde, insan veya hayvan ısırığı sonrası gelişen ve β -laktamaz üreten bakterilerin de dâhil olduğu mikst enfeksiyonlar ile diyabetik ayak enfeksiyon-

larında etkili şekilde kullanılmaktadır. Ampisilin-sulbaktam etki spektrumu bakımından amoksisilin-klavulonata benzer olup, intra-abdominal enfeksiyonlar, jinekolojik enfeksiyonlar, yumuşak doku enfeksiyonları ve kemik enfeksiyonlarında kullanılabilir.

Tikarsilin-klavulonata'nın birçok gram-pozitif, gram-negatif bakteriyi ve *P. aeruginosa*'yı içine alan geniş bir etki spektrumu vardır. Duyarlı bakterilerin neden olduğu pnömoni, jinekolojik enfeksiyonlar, intra-abdominal enfeksiyonlar, yumuşak doku enfeksiyonları ve osteomyelitte kullanılabilirler. Tikarsilin-klavulonata ayrıca *Stenotrophomonas maltophilia*'ya karşı da etkili olabilmektedir.

Piperasilin-tazobaktam en geniş spektrumlu β -laktamaz inhibitörlü bileşiktir. Etki spektrumu tikarsilin-klavulonata benzerdir. Ancak enterokokları da içeren birçok bakteri türüne karşı tikarsilin-klavulonattan daha etkilidir. Polimikrobiyal enfeksiyonların, intra-abdominal enfeksiyonların, pnömonilerin ve aminoglikozidlerle kombine olarak febril nötropeninin ampirik tedavisinde kullanılabilir. Diğer antibiyotikler gibi piperasilin-tazobaktam da *P. aeruginosa*'nın etken olduğu pnömonilerin tedavisinde bir başka ajanla kombine olarak kullanılmalıdır. ESBL üreten *Klebsiella* ve *E. coli* türlerine karşı piperasilin-tazobaktam *invitro* olarak etkili saptanabilmesine rağmen, tedavide başarısızlık olabileceği için bu bakterilerce oluşturulan enfeksiyonlarda kullanımı tartışmalıdır.

Penisilinlerin Farmakokinetik Özellikleri

Penisilinler konsantrasyondan bağımsız bakterisid etki gösterirler. Aktif üreme dönemindeki bakteriler üzerine etkilidirler. Penisilin ile aminoglikozid kombinasyonları enterokok ve *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında sinerjistik etki gösterir. Geniş spektrumlu penisilinler (azlosilin, mezlosilin) ile siprofloksasin de sinerjistik etkilidir. Penisilin ile klortetrasiklin veya kloramfenikol pnömokoksik menenjitlerde antagonistik etkili bulunmuştur. Penisilin grubu antibiyotiklerin staflokok, pnömokok ve enterokoklar üzerine 0-6 saat arasında postantibiyotik etkileri vardır.

Penisilinlerin antimikrobiyal etkinlikleri Tablo 13.1'de verilmiştir.

Penisilin G, metisilin, karboksipenisilin ve üreidopenisilinler mide asidine dayanıksız olup, emilimleri kötüdür ve PO kullanılamazlar. Mide asidinden etkilenmeyen penisilinler (penisilin V, ampisilin, amoksisilin) duodenumdan emilip 1-2 saatte serum tepe seviyesine ulaşır. Metisilin dışındaki penisilinazlara dayanıklı penisilinlerin emilimleri besin varlığında azaldığı için PO kullanımları güvenli değildir. Aminopenisilinler mide asidine dayanıklıdır ve özellikle amoksisilin bağırsaktan yeterli düzeyde, besinlere bağlı olmaksızın ve hızla emilir. Ampisilin emilimi besinlerle gectiği için preperat yemekten bir saat önce veya iki saat sonra alınmalıdır. En iyi şartlarda dahi ampisilin ancak yarısı bağırsaktan emilir. Klavulonatin bağırsaktan emilimi sulbaktamdan fazladır ancak sulbaktam ile ampisilin ester bağıyla bağlanması ile elde edilen ön ilaç (sultamisilin) bu sorunu ortadan kaldırmıştır.

Penisilinlerin yarı ömürleri kısa olduğundan uygulama sıklıkları fazladır. Penisilin G'nin yarı ömrü 30 dk kadardır ve 4-6 saatte bir uygulanmalıdır. Prokain penisilin G daha geç elimine olur ve 12 saatte bir uygulanır. Benzatin penisilin etkisi ise 3-4 hafta kadar sürmektedir.

Serum proteinlerine değişik oranlarda (% 17-97) bağlanırlar. Serum ve dokularda (akciğer, karaciğer, böbrek, kas, kemik) yeterli konsantrasyonlara ulaşabilirler. Beyin parankimi, apse içeriği, orta kulak, göz içi, BOS, prostat dokusu ve lökositler içine iyi penetre olmamakla birlikte enflamasyon varlığında bu bölgelere yeterli konsantrasyonda geçebilirler.

Penisilinlerin sadece % 10-20'si karaciğerde metabolize edilir, çoğu böbrek yoluyla değişikliğe uğramadan atılır. Yalnızca nafsilin, oksasilin ve penisilin V'nin yarısı karaciğerde metabolize edilip safra ile atılır. Tikarsilin ve karbenisilin hariç kreatinin klirensi 10 mL/dk üzerinde olan durumlarda önemli doz ayarlamak gerekmez. Penisilinaza dirençli penisilinler dışındaki hem periton diyalizi hem de hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilirler.

İlaç Etkileşimi

İlaç etkileşimleri seyrek. İn vitro olarak ami-

noglikozidler yüksek dozda penisilinle inaktive olmaktadır. Bu nedenle aynı sıvı içinde karıştırılmamalıdır. Ampisilin bakterisit etkisi aynı anda kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin ve sulfonamid kullanımı ile azalabilir. Penisilinler oral anti koagulanların etkisini azaltabilir. Ayrıca ampisilin ve oksasilin düşük dozlarda östrojen içeren oral kontraseptiflerin etkisini östrojenin enterohepatik dolaşımını düşürerek azaltır.

Bakteriyel Direnç

Günümüzde gerek toplum gerekse hastane kökenli bakterilerde penisilinlere karşı önemli ölçüde direnç gelişmiştir. Direnç gelişiminden sorumlu olan mekanizmalar;

1. Enzimatik yıkım (β -laktamaz yapımı):

Gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerde en sık görülen direnç β -laktamaz üretimine bağlıdır. β -laktamaz, β -laktam halkasının siklik amid bağı koparıp penisilin etkisini yok eder. β -laktamazlar etki spektrumu açısından 4 ana gruba ayrılır.

- Geniş spektrumlu β -laktamazlar (TEM-1, TEM-2, SHV-1).
- Oksasilinazlar
- Karbenisilinazlar
- Genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar (ESBL)

2. Hücre duvarından penetrasyon azalması:

Gram-negatif bakterilerde antibiyotiklerin etkili olabilmesi için hücre dışı membranındaki porinlerden geçmesi gereklidir. Porinlerin sayısı ya da geçirgenliğindeki azalma dirence neden olur.

3. PBP hedef molekülünde değişiklik:

β -laktam antibiyotiklerin afinitesinin daha az olduğu değişmiş PBP yapımı dirence sebep olur. Örneğin stafilokoklarda PBP 2 yerine PBP 2a yapımı (mec A geni tarafından kodlanır) metisiline karşı direnç gelişimine neden olur. *S. pneumoniae*, *E. faecium*, β -laktamaz yapmayan *H. influenzae* ve *N. gonorrhoeae*'de penisiline direnç gelişmesi PBP değişimine bağlıdır.

4. Aktif dışarı pompalama (efluks): Aktif efluks mekanizması *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *N. gonorrhoeae*'de önemlidir.

5. Otolitik enzimlerin olmayışı: Tolerans, bakteriyi öldürmek için gerekli antibiyotik yoğunluğunun bakteriyi inhibe edebilen miktardan 16 kat veya daha fazla olmasıdır (MBK/

Tablo 13.1. Penisilinlerin antimikrobiyal spektrumu.

Etken mikroorganizma	Penisilin tercihi	Alternatif penisilin	Penisilinlere direnç oranı (%)
Gram-pozitif koklar			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	G	Amoksisilin	20-25
<i>Streptococcus pyogenes</i> (A)	G	V	yok
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B)	G	Ampisilin	yok
<i>Viridans streptokoklar</i>	G		10-20
<i>Streptococcus bovis</i> (D)	G		nadir
<i>Enterococcus faecalis</i>	Ampisilin	Piperasilin	10-20
<i>Staphylococcus aureus</i> (penisilinaz üretmeyen)	G	Penisilinaz dir.	Nadir(†)
<i>Staphylococcus aureus</i> (penisilinaz üreten)	Penisilin dirençli		40(\$)
<i>Staphylococcus aureus</i> (metisilin dirençli)	yok	yok	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Penisilin dirençli		80(\$)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (metisilin dirençli)	yok	yok	100
Gram-negatif koklar			
<i>Neisseria meningitidis</i>	G	Ampisilin	çok nadir
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	G	Ampisilin	çok nadir
Gram-pozitif basiller			
<i>Bacillus anthracis</i>	G		yok
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	G		yok
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampisilin	G	yok
Anaerop türler			
<i>Peptostreptococcus</i>	G	Ampisilin	yok
<i>Actinomyces israelii</i>	G	V	yok
<i>Prevotella melaninogenica</i>	G	Piperasilin	10
<i>Fusobacterium</i> spp.	G	Ampisilin	1-10
<i>Bacteroides fragilis</i>	yok		75
<i>Clostridium</i> spp.	G	Ampisilin	≤1
Gram-negatif basiller			
<i>Haemophilus</i> spp.	Ampisilin		5-30
<i>Escherichia coli</i>	Ampisilin		30
<i>Proteus mirabilis</i>	Ampisilin		≤5
<i>Salmonella typhi</i>	Ampisilin		20
<i>Salmonella</i> , diğer türler	Ampisilin		20
<i>Klebsiella</i> spp.	yok		95
<i>Enterobacter</i> spp.	Piperasilin		70
<i>Citrobacter freundii</i>	Piperasilin		80
<i>Proteus, indol pozitif</i> spp.	Piperasilin		20
<i>Serratia</i> spp.	Piperasilin		90
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Piperasilin		20-30
<i>Pseudomonas</i> diğer türler	yok		95
<i>Acinetobacter</i> spp.	Piperasilin		≥50
<i>Providencia</i> spp.	Piperasilin		20-30
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	yok		95
Nadir görülen diğer mikroorganizmalar			
<i>Erysipelothrix</i> spp.	G	Ampisilin	yok
<i>Pasteurella multocida</i>	G	Ampisilin(*)	Nadir, ≤1
<i>Streptobacillus moniliformis</i>	G		yok
<i>Spirillum minus</i>	G		yok
<i>Treponema pallidum</i>	G	Ampisilin	yok

* Her olguda penisilinlerin, serumda ve dokularda mikroorganizmaları eradike edecek konsantrasyonlara ulaşmayı sağlayacak yoldan verildiği kabul edilmektedir. Alternatif penisilin bölmesinin boş bırakılması, başka bir gruptan antibiyotik kullanılmasının uygun olacağı anlamına gelir. Şigella enfeksiyonları dışında her durumda ampisilin yerine amoksisilin kullanılabilir.

† Penisilinaz üretmeyen türlerin çoğu metisiline duyarlıdır.

\$Penisilinaz üreten türler arasında metisiline dirençli türlerin yaklaşık olarak görülme sıklığı.

MİK \geq 16). Tolerans penisilinler tarafından tetiklenen otolitik aktivitenin azalması veya ortadan kalkması sonucudur. Stafilokok, streptokok, enterokok türlerinde tolerans görülebilir ve böyle bakteriler penisilin tedavisine daha az veya geç cevap verir.

Aynı bakteride bu mekanizmalardan birden fazlası aynı anda bulunabilir.

Penisilinlerin Profilaktik Kullanımı

Penisilinler birçok hastalığın profilaksisinde kullanılabilirler. 12 saatte bir 200.000 Ü penisilin G veya penisilin V ya da ayda bir uygulanan 1.2 milyon Ü benzatin penisilin, akut romatizmal ateşin rekürrensini önlemede etkilidir. *Streptococcus pyogenes*'e bağlı salgınlar, 5 gün süre ile penisilin G veya penisilin V'nin günde iki kez 200.000 Ü verilmesiyle veya tek doz benzatin penisilinle önlenmektedir. Agammaglobülinemisi olan veya asplenik çocuklara *H. influenza* ve *S. pneumoniae*'ya bağlı enfeksiyonların önlenmesi için PO ampicilin veya amoksisilin verilebilir. Bakteriyel endokardit profilaksisi için 2 g PO amoksisilin önerilmektedir.

Yan Etkiler

Penisilin kullanımı sırasında % 1-4 oranında yan etki görülebilmektedir. En önemli yan etki, alerjik reaksiyonlardır ve deri döküntüsünden anafeksiye kadar değişebilir. Penisilinlere karşı alerji % 0. 7-10, anafeksi % 0.004-0.015 oranında görülmektedir. Oral kullanımda bu oran daha düşüktür. Atopik kişilere penisilin yapılmadan önce test yapılması önerilir.

Penisilin kullananlarda makülopapüler deri döküntüleri görülebilir. Enfeksiyöz mononükle-

oz, sitomegalovirüs enfeksiyonu, kronik lenfositik lösemide, böbrek yetmezliğinde ve aynı anda allopurinol kullananlarda ampicilin veya amoksisilin kullanımı yaygın döküntüye sebep olabilir (% 69-100).

Sifiliz, leptospiroz, Lyme hastalığı tedavisinde öldürülen bakterilerden açığa çıkan pirojenlerin etkisi ile Jarisch-Herxheimer reaksiyonu oluşabilir. Penisilinlerin yüksek dozda uzun süre kullanımı sonucunda immün komplekslerin hücre membranında birikmesine bağlı olarak nötropeni veya trombositopeni gelişebilir. En sık metisiline bağlı olmakla birlikte nadiren interstisyel nefrit gelişebilir. Yüksek dozlarda kullanımla veya böbrek yetmezliği olanlarda ensefalopati, konvüzyon, nöromusküler irritabilite gelişebilir.

Penisilin kullanımı sırasında bulantı, kusma ve ishal görülebilir. İshal ve pseudomembranöz enterokolit en sık ampicilin kullanımı sırasında gelişir. Ampicilin % 20, amoksisilin % 5 oranında ishale yol açar. İshal çocuklarda daha sıktır. Penisilinleri İV alanlarda yaklaşık % 3 oranında ishal gelişir. Hepatotoksisite nadirdir. Üreidopenisilinler kolestatik hepatite yol açabilir. Penisilin kullananlarda nadiren alkalin fosfataz ve transaminaz düzeyleri yüksek olmaktadır.

Bazı penisilinlerin (karbenisilin, üreidopenisilinler) kullanımı sırasında yüksek sodyum içerikleri nedeniyle hipernatremi gelişebilir. Penisilin G potasyum kullanımı sonrası hiperkalemi, renal tübüller üzerine potasyum kaybettirici etki nedeniyle de hipokalemi gelişebilir. Böbrek yetmezliği olanlarda elektrolit takibi yapılmalıdır.

Penisilinler gebelikte kullanılabilir. Food and Drug Administration (FDA)'ya göre gebelik kategorisi B'dir. (Hayvan çalışmalarında fetus için riskli değil, yeterli düzeyde insan çalışması yok).

SEFALOSPORİNLER

14

İftihar KÖKSAL

Sefalosporinler *Cephalosporium acremonium*'un fermentasyon ürünleri olup (*Acremonium chrysogenum* olarak da isimlendirilir), β -laktam halkası ve dihidrothiazin halkasından oluşan 7-aminosefalosporanik asid çekirdeğine sahiptir. Farmakokinetik özellikleri ve antibakteriyel aktiviteleri 3. ve 7. pozisyondaki değişikliklerle farklılaşır. β -laktam halkasındaki 7. pozisyona metoksi grup eklenmesiyle β -laktamazlara yüksek derecede dirençli olan sefamisinler olarak bilinen grup oluşmuştur.

Etki Mekanizması

Sefalosporinler de penisilinler gibi duyarlı organizmaların penisilin bağlayıcı proteinlerine (PBP) bağlanarak bakteri hücre duvarındaki peptidoglikan sentezini bozarlar. Ek olarak hücre zarındaki otolitik enzimleri tetikleyerek bakterisidal etki yapabilirler.

Farmakoloji

Sefalosporinlerin çoğu parenteral kullanıma ihtiyaç göstermekle birlikte oral formları da giderek artmaktadır. Sefaleksim, sefradin, sefadroksil, sefaklor, sefuroksim aksetil, sefprozil, lorakarbef, sefdinir, sefditoren pivoksil, sefiksim, sefpodoksım proksetil ve seftibutenin gastrointestinal absorpsiyonu iyi olup oral olarak da kullanılabilirler (oral dozun %60-90'ı). Sefuroksim aksetil, sefuroksimin asetoksietil esteridir ve intestinal mukozadan absorbe olup deesterifiye olduktan

sonra kan dolaşımına sefuroksim olarak katılır. Sefditoren pivoksil ve sefpodoksım proksetil de ön ilaçlardır ve, hidrolize ve esterifiye edilerek aktif ilaç olan sefditoren ve sefpodoksime dönüşürler. Bu ajanların yüksek konsantrasyonları nispeten plasentaya, sinoviyal, plevral, perikardiyal ve peritoneyal sıvıya geçebilir. Başta sefoperazon olmak üzere safrada yüksek düzeylerde bulunurlar ve esas olarak safradan atılırlar. Sef-tizoksım, sefotaksım, seftriakson, sefoperazon, moksalak-tam ve sefepim BOS'a iyi geçtiğinden menenjit tedavisinde kullanılırlar. Sefuroksim enflame meninklere geçer, fakat bakterisidal aktiviteyi sağlamada yetersizdir.

Sefalotin, sefapirin ve sefotaksım atılmadan önce deasetil formuna dönüşür. Sefoperazon dışındaki tüm sefalosporinler primer olarak böbreklerden atılır ve bu ajanların renal yetmezlikte dozu ayarlanmalıdır (özellikle kreatinin klirensi < 50 ml/dk. ise). Seftriakson hariç penisilinlere benzer şekilde, sefalosporinlerin renal atımını probenesid engeller. Bu ajanlar genellikle hemodiyalizle vücuttan uzaklaştırılmalarına rağmen periton diyalizinden etkilenmezler. Sefalosporinlerden sefonisid ve seftriakson 4. 5 ve 8 saat gibi uzun yarılanma süresine sahip olup bu özellik onların ciddi enfeksiyonların tedavisinde günde tek veya iki doz kullanımına olanak sağlar.

Sefalosporinlerin Sınıflandırılması, Etki Spektrumu ve Klinik Kullanımları

Sefalosporinler antibakteriyel aktivitelerinin genel özellikleri esas alınarak sınıflandırılır.

Birinci kuşak sefalosporinler (dar spektrum), gram-pozitif organizmalara iyi etkili iken gram-negatiflere nispeten daha az etkilidirler. Penisilin duyarlı ve dirençli *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ve diğer aerop ve anaerop streptokoklara etkilidirler. Metisilin dirençli *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* ve enterokoklar dirençlidir. *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* türleri ve bazı *Escherichia coli* türlerini içeren *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri duyarlıdır. *Pseudomonas* türleri (*P. aeruginosa* dahil), bazı *Proteus* türleri, *Serratia* ve *Enterobacter* türleri dirençlidir. *Bacteroides fragilis* grup dışındaki penisilin duyarlı anaeroplara etkilidir. *Haemophilus influenzae*'ye kısmen etkilidir.

Sefazolin parenteral, sefadroksil oral kullanımı olan birinci kuşak sefalosporinlerdir.

İkinci kuşak sefalosporinler (genişletilmiş spektrum); Gram-negatif bakterilerde bulunan bazı β -laktamazlara karşı dayanıklıdır ve bunun sonucu olarak gram-negatif organizmalara karşı artmış aktiviteye sahiptir. Bu ajanlar *E. coli*, *Klebsiella* ve *Proteus* türlerine dar spektrumlu ajanlardan daha etkilidir. Onların aktiviteleri *Serratia* ve bazı *Enterobacter* türlerini de kapsar ve ikinci kuşak sefalosporinlerin *H. influenzae*, *Neisseria* türleri ve çoğu anaeroplara aktiviteleri iyidir. Sefaklor, sefuroksim, sefamandol, sefonisid ve sefprozil ampisilin dirençli *H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e etkilidir. Fakat, sefamandol önemli inokulum etkisi sergiler ve *H. influenzae*'yla oluşan yaşamı tehdit eden enfeksiyonların tedavisinde uygun değildir. Seforanid ve sefonisidin antibakteriyel aktivitesi sefamandole benzemekle birlikte gram-pozitif koklara aktiviteleri sefamandolden azdır. Lorkarbef karbasefem olarak bilinen sefalosporin derivativesidir. Onun antibakteriyel etki spektrumu sefaklor, sefuroksim ve sefprozile çok benzer. *Pseudomonas* türlerine genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlerin hiç biri etkili değildir.

Sefoksitin, sefotetan ve sefmetazol, *B. fragilis* grup üyeleri de dahil olmak üzere anaeroplara etkili olan genişletilmiş spektrumlu sefalosporinlerdir. Sefotetan gram-pozitif koklara karşı sefoksitin ve sefmetazolden 2-4 kat daha az etkilidir, fakat duyarlı *Enterobacteriaceae*'lara karşı bu iki ilaçtan daha güçlüdür. Bu üç ajan, penisi-

lin dirençliler de dahil olmak üzere *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *N. gonorrhoeae*'ye aynı derecede aktiftir. Onların *B. fragilis* gruba karşı aktiviteleri diğer ajanlarla karşılaştırılabilirken, sefoksitin *Prevotella* türleri, *Porphyromonas* türleri ve gram-pozitif anaerop koklara daha etkilidir. Sefotetan ve sefmetazolün uzun serum yarı ömürleri avantaj sağlar.

Üçüncü kuşak sefalosporinler (geniş spektrum); Genellikle gram-pozitif koklara dar spektrumlulardan daha az etkili, *P. aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae*'lara ise daha çok etkilidirler. Onların gram-negatif organizmalara karşı güçlü geniş spektrumlu aktiviteleri β -laktamazlara dayanıklılığından ve gram-negatif basillerin hücre duvarından kolayca geçebilmelerindedir. Bu grubun, *P. aeruginosa*'ya güçlü etkililer (seftazidim ve sefoperazon) ve etkisizler (seftizoksim, sefotaksim ve seftriakson) olmak üzere iki sub-grubu vardır.

Sefotaksim, aminoglikozid dirençliler de dahil olmak üzere *Enterobacteriaceae*'ların %90'dan fazlasını inhibe eder. *E. coli*, *Proteus* ve *Klebsiella* türleri için $MIC_{90} < 0.5 \mu\text{g/ml}$. *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* ve *Acinetobacter* türlerine aktivitesi değişken ve *P. aeruginosa*'ya etkisizdir. Anaeroplara aktivitesi orta düzeydedir ve bu izolatlara karşı aktivitesi sefoksitin ve sefotetandan azdır.

Birkaç istisna dışında seftizoksim ve seftriaksonun aktivite spektrumu sefotaksime benzer. Seftriakson penisilinaz üreten ve üretmeyen *N. gonorrhoeae*'ye çok etkilidir. Bu organizmaların enfeksiyonunda tek doz etkilidir. Seftriakson, yarı ömrü uzun (şu an kullanılan sefalosporinlerin en uzun yarı ömürlüsü) olduğu için Lyme hastalığı da dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonların ayaktan tedavisinde sıklıkla kullanılır.

Sefoperazon gram-pozitif koklara ve bazı *Enterobacteriaceae*'lara sefotaksimden daha az etkilidir. Bununla birlikte *P. aeruginosa*'ya $MIC_{50} \leq 16 \mu\text{g/ml}$ ile etkilidir. Anaeroplara etkisi sefotaksime benzer. Seftazidim *P. aeruginosa*'ya $MIC_{90} < 8 \mu\text{g/ml}$ ile güçlü etkilidir. Bu suşlara karşı üreidopenisilinlerden daha etkilidir. *Enterobacteriaceae*'ya sefotaksime benzer şekilde etkili olmasına rağmen gram-pozitif koklara olan etkisi sefotaksime benzemez. Gram-negatif anaeroplara etkinliği azdır.

Sefdinir, sefditoren, sefiksim, sefpodoksim ve seftibuten geniş spektrumlu oral sefalosporinler olup bunlar gram-negatif bakterilerin β -laktamazlarına karşı dar ve genişletilmiş spektrumlu oral sefalosporinlerden daha dayanıklıdır. Önceki sefalosporinlerle karşılaştırıldığında bu yeni ilaçların streptokoklara etkinliği eski sefalosporinlerle eşit, ($MIC_{90,s} \leq 0.06 \mu\text{g/ml}$) fakat metisilin duyarlı stafilokoklara karşı daha azdır ($MIC_{90,s} = 2 \mu\text{g/ml}$). *N. gonorrhoeae* (β -laktamaz üretenlerde dahil), *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve bazı *Enterobacteriaceae*'lere karşı seftizoksim benzer şekilde güçlü etkiye sahiptirler. *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Morganella* türleri ve anaeroplara etkisizdirler. Günümüzde mevcut sefalosporinlerin hiçbiri enterokoklara karşı klinik olarak etkili değildir.

Dördüncü kuşak sefalosporinler (genişlemiş spektrum); Bush sınıf I β -laktamazlara karşı artmış dayanıklılıkları olan ve benzersiz özellikleri olan sefalosporinlerdir. Bu grupta sefepim ve sefpiron bulunmaktadır. Bu antibiyotikler, *P. aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae*'nin dereprese sınıf I β -laktamazlarına karşı da etkilidirler. Ek olarak sefepim ve sefpirom gram-negatif bakterilerin dış membranına iyi penetre olurlar. Bunlar bazı *Enterobacteriaceae*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* ve *Citrobacter* ($MIC_{90,s} \leq 0.1 \mu\text{g/ml}$) türlerine invitro olarak seftriakson ve sefotaksimden daha etkilidirler. Sefepim *P. aeruginosa*'ya seftazidimle $MIC_{90,s} \leq 4 \mu\text{g/ml}$ değeri ile karşılaştırılabilir etkiye sahiptir ve bazı seftazidim dirençli suşlara da etkilidir. Stafilokoklara ($MIC_{90,s} \leq 2 \mu\text{g/ml}$) ve streptokoklara ($MIC_{90,s} \leq 0.12 \mu\text{g/ml}$) karşı etkinlikleri dar spektrumlu sefalosporinlerle karşılaştırılabilir. Buna karşın anaeroplara veya enterokoklara klinik olarak etkisizdirler.

Beşinci kuşak sefalosporinler; invitro aktivitesi seftriakson benzer seftobiprol ve seftarolin bu grubun üyesidir. Gram-pozitif etkinliği seftriaksondan daha iyi olup MRSA'lara ve VISA'lara da etkilidir. Seftarolin enterokoklara ve ESBL üreten *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve *Bacteroides fragilis*'e etkili değildir.

Seftobiprol araştırma aşamasında olan PBP 2a'ya bağlanma özelliği olan beşinci kuşak diğer

Tablo 14.1. Sefalosporinlerin sınıflandırılması.

Jenerasyon	Oral	Parental
Birinci kuşak	Sefadroksil	Sefazolin
	Sefaleksil	Sefalotin
	Sefradin	Sefradin
İkinci kuşak	Sefaklor	Sefoksitin
	Sefprozil	
	Sefuroksim	Sefuroksim
Üçüncü kuşak	Sefditoren	Sefotaksim
	Sefiksim	Seftriakson
	Sefpodoksim	Seftazidim
	Sefdibuten	Seftizoksim
	Sefdinir	
Dördüncü kuşak		Sefepim
Beşinci kuşak		Seftobiprol
		Seftarolin

sefalosporindir. *Enterobacteriaceae*'ya etkisi seftazidim veya sefepime benzer.

Klinik kullanım

Yan etkiler

Sefalosporinler genellikle iyi tolere edilirler. En sık yan etkileri ishal ve serum hastalığı, ilaç ateşi ve döküntü gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarıdır. Penisiline allerjik hastalarda %3-7 oranında çapraz reaksiyon görülür. Diğer sık olmayan yan etkiler pseudomembranöz kolit, serumda transaminaz ve kreatinin yüksekliği, lökopeni, trombositopeni ve Coombs pozitif hemolitik anemidir. Bu anormallikler sıklıkla hafif ve geri dönüşümlüdür. Seftriaksonun uzamış kullanımı ile ilişkilendirilmiş olan safra çamuru oluşumu ilaç kesilince düzelir. Nadiren kolesistit yapabilir.

Sefamandol, sefotetan ve sefoperazon kullananlarda disulfiram benzeri reaksiyon olabileceği bildirilmiştir. Bu reaksiyon bu antibiyotiklerin disulfirama benzer kimyasal yapı gösteren N-metiltiotetrazol yan zincirinden kaynaklanmaktadır. Bu sefalosporinlerin hipoprotrombinemi ve kanamaya eğilim yapabileceği gösterilmiştir. Koagulopati nedenleri, normal bağırsak florasının değişimi sonucu vitamin K ve prekürsörlerinin sentezinin inhibisyonu ve vitamin K bağımlı karboksilaz enzim inhibitörü olan N-metiltiotetrazol yan zincirinin varlığı pıhtılaşma faktörlerinden 2, 7, 9, 10 ve onların aktif formlarının döngüsünü inhibe eder ve vitamin K'nın inaktif olmasına neden olur.

15

KARBAPENEMLER

Sibel G. GÜNDEŞ

Karbapenemler

Karbapenemler, β -laktamların en geniş spektrumlu grubunu oluşturur ve genellikle yatırılarak izlenen en ciddi enfeksiyonların tedavisi için saklanır. Diğer β -laktamlara göre, anaeroplara da içeren, daha geniş gram-negatif ve gram-pozitif etkinliğe sahiptirler. Etki spektrumları; *Enterobacteriaceae*, anaeroplara, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp.'yi kapsamaktadır ve ciddi enfeksiyonların tedavisinde önemli sorun olan ESBL ve kromozomal AmpC β -laktamaz enzimlerine dirençlidirler. Sonuç olarak, son yıllarda artan penisilin, sefalosporin, florokinolon ve aminoglikozid direnci, bu grup antibiyotiklerin kullanımının artmasına yol açmıştır. Karbapenemler halen, nozokomiyal pnömoni, komplike idrar yolu enfeksiyonları, komplike intra abdominal enfeksiyonlar, febril nötrojeni, septisemi, komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, menenjit ve kistik fibröz gibi bilinen en ciddi enfeksiyonların ampirik tedavisinde endikedirler.

Türkiye'de ruhsat almış dört karbapenem; imipenem, meropenem, ertapenem ve doripenem bulunmaktadır.

Etki Mekanizması

Karbapenemler, diğer β -laktam grubu antibiyotikler gibi, bakteri hücre duvarında bulunan ve peptidoglikan tabakanın uzamasını sağlayan penisilin-bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak etkinliğini gösterir. Bu bağlanma, bakteri duvarında hasar, duvar yapısının bozulması dolayısıyla hücre lizisi ve ölümü ile sonuçlanır. β -laktam antibiyotiklerin hedeflerine bağlanmaları ve etkinlik

göstermeleri için gram-negatif bakterilerde porin (Outer membran Protein, OMP) adı verilen içi su dolu protein kanallarından geçmeleri, sitoplazmik membranla dış membran arasındaki periplazmik boşlukta yer alan β -laktamazlardan etkilenmeleri gerekmektedir. Bu bağlanma gram-pozitif bakterilerde, dış membran bulunmayıp, sitoplazmik membranın üzerinde kalın bir peptidoglikan tabakası olduğundan, hücre yüzeyine yakın gerçekleşir. Gram-negatif bakterilerde, antibiyotik etkinliğini göstermesi için, periplazmik aralığa geçerken kullandığı kanallar, PBP'lere gösterdiği yüksek afinite ve geniş spektrumlu β -laktamazlara karşı gösterdiği direnç, karbapenemlerin etki spektrumunun diğer β -laktamlardan geniş olmasının nedenlerindedir.

Karbapenemler hızlı bakterisidal etkinliğe sahiptir. Diğer antibiyotiklerin büyük kısmından daha geniş bir gram-negatif, nonfermenter (*P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* ve *Acinetobacter* spp. vb.), gram-pozitif ve anaerob etkinliğe sahiptirler. Ancak nonfermentatif bakterilerin etken olduğu ciddi enfeksiyonlarda tek başlarına verilmemeleri gerektiğine dair yayınlar mevcuttur. Karbapenemler; mikobakteriler, hücre duvarı olmayan mikroorganizmalar, nadir bazı nonfermentatifler, *Aeromonas* ile metisilin ve vankomisin dirençli suşlar dışında hemen her bakteriyel patojene etkilidir.

Karbapenemler, aminoglikozid ve florokinolon gibi konsantrasyona bağımlı antibiyotiklerin tersine, zamana bağımlı etki gösterirler.

Karbapenemlerin çoğu intravenöz infüzyon yolu ile verilir. İlacın etkinliği zaman bağımlı olduğundan, infüzyon süresinin artması, dozu

arttırmadan etkinliği arttırmaktadır. Ancak doripenem dışındaki karbapenemler hazırlandıktan sonra etkinliklerini kaybettiklerinden uzun süreli infüzyonlar önerilmez. İmipenem ve meropenem oda ısısında dayanıksız olduğundan (25°C'de 3.5 saatte %10 degradasyon), bu ilaçların hazırlanma ve kullanılma süresi önemlidir. Doripenem, diğer karbapenemlere göre daha dayanıklıdır, kullanıma hazır solüsyonu 25°C'de 12 saat etkinliğini muhafaza eder.

Karbapenemlere karşı bilinen üç etki mekanizması ile direnç gelişebilmektedir.

1. İlacın hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşamaması

a. Porin değişimleri

Bu, özellikle *P. aeruginosa* suşlarında karbapenemler için özel bir porin olan OprD'nin kaybı bu grup antibiyotiklere direnç gelişmesine neden olmaktadır. OprD kaybı özellikle imipenem tedavisi sırasında gelişmektedir. Bir haftalık imipenem tedavisi sonunda *P. aeruginosa* suşlarının %50'sinde OprD geninde mutasyonlar olduğu saptanmıştır. OprD kaybı, tipik olarak imipenem direncine ve azalmış meropenem duyarlılığına sebep olur.

b. Aktif pompa sistemlerinin indüklenmesi

2. Karbapenemleri hidroliz eden enzimlerin varlığı

a. İntrinsik (kromozomal) karbapenemazlar

b. Ekstrinsik (kazanılmış) karbapenemazlar

3. Hedef PBP değişimleri

Tek başına nadir görülür, çoğunlukla diğer mekanizmalar ile birlikte.

Güvenlik

Karbapenemler, diğer β -laktam antibiyotikler ile benzer, hatta daha güvenli bulunmuşlardır. En sık görülen klinik yan etkiler, kateter giriş yerine ait komplikasyonlar, diyare, bulantı ve kusmadır. Nadir görülmekle beraber (<%2), nöbet geçirme riski, özellikle yüksek dozlarda, böbrek yetmezliğinde ve santral sinir sistemi hasarı varlığında artar.

Karbapenem grubu antibiyotikler farmakolojik özellikler, etkinlik profili ve güvenlik açısından farklılıklar gösterirler ki bu özellikleri hasta seçiminde önemli rol oynar (Tablo 15.1).

İmipenem

Yirmi-60 dk.'lık intravenöz infüzyon ile verilmesi gereken imipenemin yarılanma ömrü bir saattir. Yüzde 20'si plazma proteinlerine bağlanır ve yaklaşık %70'i 10 saat içerisinde böbreklerden atılır. Oda ısısında yaklaşık 4 saat bozulmadan kalabilen imipenem, 4 derecede saklansa dahi ilerleyen saatlerde degrade olur. Bu yüzden infüzyonu uzun sürmemelidir.

Genelde iyi tolere edilebilen imipenemin, en korkulan yan etkisi, özellikle günde 4 gramı aşan dozlarda verildiğinde, nöbet riskinin (%5-10) artmasıdır. Bu yüzden günlük dozun 2 g/günü aşmamasına dikkat etmek ve böbrek yetmezliğinde, ilacın atılması zorlaşacağından, yakın takip etmek gerekir. En sık görülen yan etkiler; enjeksiyon yerinde ağrı, filebit ve trombofilebitir (%2). Diğer β -laktamlara alerjisi olan hastalar imipeneme de alerjik olabilir.

Meropenem

Sık uygulanan 15-30 dk.'lık İV infüzyon şeklinde ilaveten 1 g'dan az dozları 3-5 dk. bolus şeklinde de verilebilir. Yarılanma ömrü bir saattir ve %2'si plazma proteinlerine bağlanır. Yüzde 70'i idrardan atılır. İmipenem, gram-pozitif bakterilere daha etkili iken, meropenem gram-negatiflere özellikle de *P. aeruginosa*'ya daha etkilidir.

Önerilen dozu deri enfeksiyonları için 8 saat ara ile 500 mg, intra abdominal enfeksiyonlar için 8 saat ara ile 1000 mg, menenjit için 8 saat ara ile 2000 mg'dır.

Genel olarak güvenilir ve yan etki sıklığı imipeneme göre daha azdır.

Ertapenem

Ertapenem, yüksek protein bağlanma oranı ve uzun yarılanma ömrü ile diğer karbapenemlerden ayrılır. İntravasküler ve intramüsküler kullanımının olması en önemli avantajlarıdır. Uzun yarılanma ömrü ve proteinlere

Tablo 15.1. Karbapenemlerin karşılaştırmalı özellikleri.

Özellikler	İmipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
Doz	4X250-500mg	3X500-1000mg	1X1000mg	3X500mg
Uygulama				
IV infüzyon	evet	evet	evet	evet
İnfüzyon süresi	20-60 dak	15-30 dak	30 dak	60 dak
İM enjeksiyon	evet	hayır	evet	hayır
Uygulama aralığı	6-8 saat	8 saat	24 saat	8 saat
Farmakoloji				
Yarı ömrü	1 saat	1 saat	4 saat	1 saat
Protein bağlanma	%20	%2	%85-95	%9
Renal atılım	%70	%70	%80	%60-75
Oda ısısında stabilite	4 saat	6 saat	6 saat	12 saat
Etkinlik				
Gram-pozitif aerop				
<i>Corynebacteria</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Enterococcus</i>				
<i>E. faecalis</i> (VRE hariç)	hassas	hassas	dirençli	hassas
<i>E. faecium</i>	dirençli	dirençli	dirençli	bildirilmemiş
<i>Listeria</i>	hassas	hassas	dirençli	bildirilmemiş
<i>Rhodococcus equi</i>	hassas	dirençli	bildirilmemiş	bildirilmemiş
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA hariç)	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Streptococcus pyogenes</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Viridans streptokoklar</i>	hassas	hassas	dirençli	hassas
Gram-negatif aerop				
Asinetobakter	hassas	hassas	dirençli	hassas
<i>Burkholderia cepacia</i>	hassas	hassas	dirençli	hassas
Sitrobakter	hassas	hassas	hassas	hassas
Enterobakter	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Escherichia coli</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Flavobacterium</i>	dirençli	dirençli	bildirilmemiş	bildirilmemiş
<i>Gardnerella vaginalis</i>	hassas	hassas	bildirilmemiş	bildirilmemiş
<i>Haemophilus</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Klebsiella</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Moraxella</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Morganella morganii</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Neisseria</i>	hassas	hassas	hassas	bildirilmemiş
<i>Proteus mirabilis</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Proteus vulgaris</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Providencia rettgeri</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	hassas	hassas	dirençli	hassas
<i>Serratia</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	dirençli	dirençli	dirençli	dirençli
Anaeroplara				
<i>Bacteroides</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Clostridium difficile</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Eubacterium</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Fusobacterium</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Peptococcus</i>	hassas	hassas	bildirilmemiş	bildirilmemiş
<i>Peptostreptococcus</i>	hassas	hassas	hassas	hassas
<i>Propionibacterium</i>	hassas	hassas	bildirilmemiş	hassas
Yan etkiler				
Filebit/trombofilebit	<%3.1	<%2	<%2	%0-16
Enjeksiyon yerinde enflamasyon	bilinmiyor	%2.4	bilinmiyor	bilinmiyor
Diyare	<%2	%4.8	%5.5	%2.5-13.2
Bulantı	%2	bilinmiyor	%3.1	%2.9-14.5
Kusma	<%2	bilinmiyor	<%2	bilinmiyor
Başağrısı	bilinmiyor	%2.3	%2.2	%4.5
Vajinit	bilinmiyor	bilinmiyor	%2.1	bilinmiyor
Edinilmiş direnç mekanizması	karbapenemaz/ metallo-β-laktamaz Azalmış PBP affinitesi Porin kanallarında azalma	karbapenemaz/ metallo-β-laktamaz Azalmış PBP affinitesi Porin kanallarında azalma	karbapenemaz/ metallo-β-laktamaz Azalmış PBP affinitesi Porin kanallarında azalma	karbapenemaz/ metallo-β-laktamaz Azalmış PBP affinitesi Porin kanallarında azalma

yüksek oranda bağlanması, günde tek doz kullanımını mümkün kılmaktadır. Ertapeneme ait en sık yan etkiler gastrointestinal ve infüzyon bölgesine ait komplikasyonlardır. Daha iyi farmakokinetik özelliklere sahip olma çabası, ne yazık ki ertapenemin etki spektrumunu daraltmıştır. Ertapenem'in *P. aeruginosa*, *B. cepacia* ve *Acinetobacter* gibi gram-negatif, nonfermentatif bakterilere karşı etkinliği zayıftır. Sonuç olarak, ertapenem tedavisinin, gram-negatif nonfermentatif etkinliği kısıtlı olduğundan, ciddi toplu kökenli enfeksiyonlarla sınırlı kalması, nozokomial enfeksiyonların ampirik tedavisinde tercih edilmemeleri önerilmektedir .

Doripenem

Komplike intra abdominal enfeksiyonlar, komplike idrar yolu enfeksiyonları ve nozokomial pnömoni (Ventilatör İlişkili Pnömoni dahil) tedavisi için ruhsatlandırılan doripenem, ilk olarak 2005 yılında Japonya'da kullanılmaya başlanmıştır. Yan zincirlerinin daha az bazik olma özelliği, *P. aeruginosa*'ya karşı, imipenem ve meropeneme göre daha etkili olmasını sağlamıştır.

Farmakokinetik özellikleri arasında en dikkati çeken, oda ısısında, hazırlama solüsyonu içerisinde uzun süre etkinliğini koruyabilmesi, soğuk zincire ihtiyaç duymamasıdır. Bu özelliği sayesinde uzun infüzyon süresi sağlanabilmiş ve bu hem etkinliğini arttırmış hem de direnç gelişme olasılığını azaltmıştır . Doripenem iyi tolere edilen, güvenilir bir ajandır. Diğer karbapenemlere göre yan etki sıklığı azdır. Bulantı (%3.7) ve diya-re (%2.5) en sık görülen yan etkilerdir.

Doripenem, son geliştirilen karbapenem olarak, imipenem ve meropenemin en iyi özelliklerini bünyesinde toplamıştır. Meropenem'den üstün gram-pozitif etkinliğe, imipenem'den üstün gram-negatif etkinliğe sahiptir. ESBL-pozitif bakteri etkinliğini kaybetmeden, *P. aeruginosa*'ya karşı, diğer karbapenemler dahil tüm antipseudomonal ilaçlara karşı en düşük MIC seviyesine sahiptir .

Komplike intra abdominal enfeksiyonlarının tedavisinde 8 saat ara ile 500 mg uygulanması önerilir.

16

MONOBAKTAMLAR

Meliha MERİÇ KOÇ

Monobaktamlar

Monobaktam grubu antibiyotikler tek halkanadan oluşan β -laktam antibiyotiklerdir. Penisilinlerin aksine monobaktamlar toprakta yaşayan bakteriler tarafından doğal yolla sentezlenirler. Zayıf antimikrobiyal etkisi olan bu doğal bileşiklerin yan zincirleri modifiye edilerek β -laktamazlara daha dayanıklı sentetik türevler üretilmiştir. Klinik kullanıma giren ilk ve tek monobaktam olan Aztreonam sentetik bir monobaktamdır.

Etki Mekanizması

Aztreonam diğer β -laktam antibiyotikler gibi penisilin bağlayan proteinlere (PBP) bağlanarak hücre duvar sentezini engelleyen bakterisidal bir antibiyotiktir. Sadece gram-negatif aerop bakterilere etkilidir. Gram-pozitif ve anaerop bakterilerin penisilin bağlayan proteinlerine (PBP) zayıf bağlandığı için bu bakterilere karşı etkisizdir.

Etki spektrumu

Aztreonam, *Enterobacteriaceae* ailesinden pek çok türe, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Aeromonas* türleri ile *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşılı etkilidir. Bununla birlikte, bazı *Pseudomonas* türleri ile *Citrobacter freundii* ve *Enterobacter cloacae* suşları aztreonama dirençlidir. Ayrıca *Burkholderia cepacia*, *Strenotrophomonas maltophilia* ve pek çok asinetobakter türü ile gram-pozitif ve anaerop patojenlere aztreonam etkisizdir.

Direnç Mekanizması

Aztreonam pek çok A grubu plazmidin, B sınıfı enzimin ve kromozomal β -laktamazın hidrolizine dayanıklıdır. Bunun yanında A sınıfı karbapenemazlar, genişlemiş spektrumlu β -laktamazlar ve pek çok C sınıfı β -laktamaz aztreonamı inaktive edilebilmektedir.

Farmokokinetik Özellikleri

Aztreonam oral yolla alındığında gastrointestinal sistemden emilmeden atılır. Bu nedenle intramüsküler (İM), intravenöz (İV) ya da ultrasonik nebulizatör kullanılarak inhaler yolla uygulanır. Aztreonam İM yolla uygulandığında tamamen emilir ve birinci saatte serum pik konsantrasyonuna ulaşır. İlacın İM yolla uygulanmasından bir saat sonra ulaşılan serum konsantrasyonu, İV yolla uygulamayı takiben ulaşılan serum konsantrasyonuna eşittir. Aztreonamın inhalasyon yoluyla uygulanması, kistik fibröz hastalarda *P. aeruginosa*'ya bağlı akciğer enfeksiyonlarının tedavisi için 2010 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Aztreonam inhaler yolla uygulandığında akciğer sekresyonlarında yüksek konsantrasyona ulaşılırken, sistemik olarak emilimi sınırlı kalır.

Aztreonamın vücut sıvılarına ve dokulara geçişi oldukça iyidir. Balgam, sinoviyal sıvı, kemik, prostat gibi pek çok dokuda yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Kan-beyin bariyerinden geçerek beyin omurilik sıvısına (BOS) terapötik konsantrasyonda ulaşır. BOS konsantrasyonları meninks enflamasyonu varlığında 8 ila 40 kat artmaktadır. Aztreonam yüksek dozda

uygulandığında BOS konsantrasyonları da artmaktadır.

Aztreonam başlıca renal yolla atılır. Renal yetersizlikte eliminasyon yarı ömrü uzar ve atılımı azalır. Bu nedenle renal yetmezlikte doz ayarı gerekir. Aztreonam sürekli venovenöz hemofiltrasyon, hemodiyaliz ve periton diyalizi ile uzaklaştırılabilir. Karaciğerden az miktarda elimine edilir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarı gerekmez.

Yan Etkileri

Aztreonamın parenteral uygulamalarında en sık rastlanan yan etkisi enjeksiyon yerinde ağrı ve eritem gibi lokal (%2) reaksiyonlardır. Daha az sıklıkla döküntü (%1), bulantı-kusma (%1), ishal (%1), ateş (<%1) görülebilir. Çocuklarda bu yan etkiler daha yüksek oranda görülmekte, bunun yanında karaciğer enzimlerinde yükselme (%4-6), nötropeni (%3-11), eozinofili (%6) ve trombositopeni (%4) rastlanmaktadır.

Aztreonamın inhaler yolla uygulanması ile en sık öksürük (%54), nazal konjesyon (%16), boğaz ağrısı ve wheezing (%16) gibi solunum yoluna özel yan etkiler ortaya çıkmaktadır.

Diğer β-laktam antibiyotiklere allerjik reaksiyon gözlenen hastalarda aztreonama karşı çapraz allerjik reaksiyon görülmez.

Aztreonamın gebelik kategorisi B dir. Anne sütüne geçtiği için emziren annelerde önerilmez.

Klinik Kullanım Alanları ve Dozları

Aztreonam parenteral kullanımı nedeniyle etkili olduğu gram-negatif patojenlerle gelişen pek çok sistemik hastalığın tedavisinde kullanılabilir. Diğer β-laktam antibiyotiklere allerjisi bulunan hastalarda aztreonam güvenle kullanılabilir. Etki spektrumunun aminogli-

kozidlere benzemesi nedeni ile nefrotoksik ve ototoksik yan etkilerinden çekinilen aminoglikozidler yerine tercih edilebilir. Aztreonamın gram-pozitif ve anaerob bakterilere etkisi olmadığından ampirik tedavide tek başına kullanılmamalıdır. Ampirik tedavide ya da mikts enfeksiyonlarda eritromisin, penisilin, vankomisin, klindamisin, metranidazol gibi antibiyotiklerle kombine olarak kullanılabilir.

Klinik kullanımda uygulanan aztreonam dozları aşağıdaki gibidir;

Alt ve üst üriner sistem enfeksiyonları;

İM, İV: 500mg - 1g , 8 ya da 12 saat arayla,

Orta şiddette sistemik enfeksiyonlar;

İM: 1g , 8-12 saat arayla

İV: 1-2g, 8-12 saat arayla

Ciddi sistemik enfeksiyonlar (özellikle P. aeruginosa etkense);

İV: 2g, 6-8 saat arayla, maksimum 8g/gün

Meningit;

İV; 2g, 6-8 saat arayla

Kistik fibrözli hastalarda P. aeruginosa enfeksiyonunda;

Inhaler (nebulizer): günde 3 kez 75mg, 28gün (tedavi tamamlandıktan 28 güne kadar tekrarlanmaz)

Renal yetmezlikte doz ayarı;

Inhaler uygulamada; doz ayarı gerekmez.

İM, İV uygulamada;

Kreatinin klerensi 10-30ml/dk: normal dozun yarısı verilir.

Kreatinin klerensi <10ml/dk: normal dozun %25'i verilir.

Aztreonamın ülkemizde satışta olan preparatı bulunmamakla birlikte gerekli durumlarda yurt dışından temin edilebilmektedir.

17

FLOROKİNOLONLAR

Murat DİZBAY

Kinolon grubu antibiyotikler potent bakterisidal, geniş spektrumlu aktiviteye sahip sentetik antibiyotiklerdir. Bu nedenle günümüzde üriner sistem, gastrointestinal, solunum yolu, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

Günümüzde kullanılan kinolon grubu antibiyotikler ilk kez 1962'de antimalaryal bir ilaç olan klorokinden türetilen nalidiksik asidin çeşitli kimyasal modifikasyonlarla elde edilmiş türevleridir. Bazı gram-negatif bakterilere etkili olan nalidiksik asidin kullanımı proteinlere yüksek oranda bağlanması (%90), kısa yarı ömrü (1.5 saat) ve hızlı direnç gelişimi nedeniyle kısıtlanmıştır. Nalidiksik asid çekirdeğindeki kimyasal modifikasyonlarla geliştirilen florokinolonlar ise daha geniş bir etki spektrumuna sahip olmaları ve yan etkilerinin daha az oluşu nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmuşlardır. Günümüzde

florokinolonlar dört grupta sınıflandırılmaktadır (Tablo 17.1).

Florokinolonlarda sınıf yükseldikçe gram-pozitif etkinlik artarken gram-negatif etkinlik azalmaktadır. Ayrıca 4. kuşak kinolonlardan gatifloksasin ve moksifloksasinde nalidiksik asid çekirdeğinin 8. pozisyonuna metoksi grup eklenmesiyle elde edilen antianaerop etkinlik de bulunmaktadır.

Etki Mekanizması

Kinolonlar hücre duvarındaki porinlerden penetre olarak hızla DNA'nın replikasyonunu ve transkripsiyonunu inhibe ederek DNA sentezini bozarlar ve sonuçta hücre ölümüne neden olurlar. Bakterilerde 4 tip topoizomeraz enzimi bulunmaktadır. Topoizomeraz II (DNA Giraz) enzimi GyrA ve GyrB olarak bilinen iki monomerden oluşmaktadır. Topoizomeraz IV ise parC ve pare genleri tarafından kodlanan iki altünite sahiptir. Bu iki enzim kinolonların bakterilerdeki hedefleridir. Genel kural olarak gram-negatif bakterilerde hedef DNA giraz enzimi iken, gram-pozitif bakterilerde hedef topoizomeraz IV enzimidir.

Direnç Gelişimi

Florokinolonların aşırı kullanımına bağlı ortaya çıkan direnç sonucu sorunu giderek artmaktadır. Kinolon direncinden çeşitli mekanizmalar sorumludur. Başlıca direnç mekanizması hedef bölgedeki mutasyonlarla ortaya çıkan değişikliklerdir. Gram-negatiflerde sıklıkla DNA

Tablo 17.1. Florokinolonların sınıflandırılması.

Birinci kuşak	Nalidiksik asid Pipedimik asid
İkinci kuşak	Siprofloksasin* Enoksasin Lomefloksasin Ofloksasin* Norfloksasin Pefloksasin
Üçüncü kuşak	Grepa floksasin Levofloksasin* Sparfloksasin Temafloksasin Tosufloksasin
Dördüncü kuşak	Gatifloksasin Gemifloksasin* Moksifloksasin* Trovafloksasin

*Ülkemizde klinik kullanımda.

giraz enziminin GyrA komponentinde, gram-pozitiflerde ise topoizomerez IV'ü kodlayan genlerden parC genindeki meydana gelen mutasyonlar dirence neden olmaktadır.

Kinolon direnci gelişiminde diğer önemli mekanizma ise dış membran porinlerinde (OmpF) değişiklik sonucu antibiyotiğin bakteri içine girişinin azalması ve pompa eflüks sistemi ile ilacın geri dışarıya atılmasıdır. Bu tür direnç *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, pnömokok ve stafilokoklarda tanımlanmıştır. Bu durumda başlıca karbapenemler olmak üzere diğer sınıftan antibiyotiklere de direnç ortaya çıkmaktadır.

Daha nadir görülen plazmid aracılı kinolon direnci ise *E. coli* ve *Klebsiella*'da tanımlanmış olup qnr geni varlığında ortaya çıkmaktadır ve kinolonlara ek olarak, karbapenemler hariç β -laktam antibiyotiklere, aminoglikozidlere, sülfonamidlere ve kloramfenikole de direnç görülmektedir.

Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri

Kinolonların çoğu mükemmel yakın biyoyararlanım göstermektedir. Oral alım sonrasında gastrointestinal sistemden emilimleri iyidir ve hücrelere, ekstrasvasküler kompartmanlara ve dokulara dağılımı çok iyidir. Kemik, böbrek, prostat ve lökositlerde konsantrasyonlar olurlar. Ofloksasin hariç beyin omurilik sıvısına geçişleri kısıtlıdır. Meninks enflamasyonu varlığında geçiş artmaktadır. Başlıca karaciğer ve böbrekten atılırlar, ofloksasin ise sadece böbrekten değişmeden atılır. İdrar konsantrasyonları bir çok mikroorganizmanın minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin üzerindedir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir.

Kinolonlar aminoglikozidlere benzer şekilde konsantrasyon bağımlı etki gösterirler ve belirgin postantibiyotik etkileri vardır. $C_{max}/MİK$ oranı >10 veya $AUC/MİK$ oranı >125 olduğunda anlamlı klinik ve mikrobiyolojik etki sağlanmaktadır.

Etki Spektrumu

Kinolonlar geniş bir antimikrobiyal etki spektrumuna sahiptirler. Ancak çeşitli kinolonlar arasında etki spektrumu açısından belirgin

farklar bulunmaktadır. Bütün kinolonlar düşük konsantrasyonlarda dahi *Enterobacteriaceae* üyelerine, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* türlerine ve *Vibrio cholerae*'ye etkilidirler. Kinolonlar grup olarak fastidious gram-negatif mikroorganizmalara, ör. *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve penisilin dirençli suşlar dahil olmak üzere *N. gonorrhoeae* ve *N. meningitidis*'e etkilidir. *P. aeruginosa*'ya en etkili kinolon siprofloksasin olup diğer kinolonların antipseudomonal etkileri daha azdır. Siprofloksasin ve ofloksasinin stafilokoklara etkinliği olmakla birlikte bu etki düşüktür. 3. ve 4. kuşak kinolonlarda stafilokoklar ve pnömokoklar dahil olmak üzere gram-pozitif etkinlik daha fazladır. İkinci kuşak kinolonlarda anaerob bakterilere etkinlik çok zayıftır veya yoktur. Buna karşın moksifloksasin gibi 4. kuşak kinolonların *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium*, *Prevotella* türleri ve *Clostridium difficile*'ye karşı etkinlikleri bulunmaktadır. Kinolonlar hücre içi patojenlerden *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* ve *Legionella pneumophila*'ya karşı etkilidirler. *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı da antimikrobiyal etkinlikleri bulunmaktadır.

Klinik Kullanım

Genitoüriner enfeksiyonlar: Bütün kinolonlar genitoüriner sistemde yüksek konsantrasyonlara ulaştıklarından ve üriner patojenlere etkili olduklarından üriner sistem enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Komplike olmayan sistit olgularında 3 günlük kısa süreli kullanım yeterli iken, pyelonefrit veya komplike üriner sistem enfeksiyonu olgularına 10-14 günlük süreyle kullanılmaktadırlar. Bu amaçla en çok ofloksasin, siprofloksasin ve levofloksasin kullanılmaktadır. Ciddi olgularda parenteral tedavi başlanıp sonra oral forma dönülmesi hospitalizasyon süresini kısaltmaktadır.

Prostat dokusuna yüksek konsantrasyonda geçmeleri nedeniyle prostatit tedavisinde 4-6 haftalık süreyle ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin vb. norfloksasin kullanımı ile başarılı sonuçlar alınmıştır.

Solunum sistemi enfeksiyonları: Akut bakteriyel sinüzit tedavisi için levofloksasin, moksif-

loksasin, sparfloksasin ve gatifloksasin FDA onayı almıştır. Ancak amoksisilin-klavulonat ve klaritromisinle benzer etkinlikte olmalarına rağmen kinolonlar akut bakteriyel sinüzit tedavisinde ilk seçenek ilaçlar olarak kullanılmamalıdır.

Akut bronşit ve toplum kökenli pnömonide etkenler sıklıkla *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*'tir, daha az sıklıkla da *Mycoplasma*, *Chlamydia* ve *Legionella* türleri etken olmaktadır. Levofloksasin, moksifloksasin, sparfloksasin ve gatifloksasin yapılan çalışmalarda amoksisilin-klavulonat ve sefuroksim ile benzer etkinlikte bulunmuşlardır. Günümüzde toplum kökenli pnömoni tedavi kılavuzlarında levofloksasin veya moksifloksasinin grup 2 pnömoni olgularında tek başına kullanımı bir seçenek olarak önerilmektedir. Atipik patojenlerle gelişen pnömoni olgularında makrolidler kadar etkin bulunmuşlardır.

Bakteriyel gastroenteritler: Norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasin turist diyaresinin tedavisinde etkin bulunmuşlardır. *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* türlerine ve *V. cholerae*'ye etkilidirler. Çeşitli çalışmalarda etkinlikleri diğer oral antibiyotiklerle benzer veya daha etkili olarak saptanmıştır.

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: Seülitlerin en sık nedenleri streptokoklar ve stafilokoklar olduğundan ofloksasin ve siprofloksasin tedavide tercih edilebilirler. Yeni kinolonlardan levofloksasin ve moksifloksasin de kullanılabilir. Hafif-orta şiddetteki diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisinde moksifloksasin etkin bir tedavi seçeneği olarak saptanmıştır.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: *N. gonorrhoeae* ile gelişen üretrit/servisit olgularında tek doz siprofloksasin veya ofloksasin kullanımı alternatif tedavi rejimi olarak önerilmektedir. Nongonokoksik üretritlerde etkenin *C. trachomatis* olduğu durumlarda ise 7 gün süreyle ofloksasin veya sparfloksasin kullanımının, 7 günlük doksisisiklin tedavisine eşdeğer olduğu saptanmıştır.

Pelvik enflamatuvar hastalık tedavisinde ise siprofloksasin veya ofloksasinin anaeroplara etkili bir ajan olan metronidazol veya klindamisinle kombine kullanımı uygundur.

Yan etkiler

Kinolonların en sık görülen yan etkileri gastrointestinal sistem yan etkileridir. Hastaların %2-20'sinde bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı olabilir. *C. difficile*'ye bağlı pseudomembranöz enterokolit ve toksik megakolon görülebilir. Hepatotoksisite levofloksasin, siprofloksasin, moksifloksasin ve ofloksasin kullanan olgularda gösterilmekle birlikte trovafloksasinin ön ciddi yan etkisi olarak bildirilmiştir ve kullanımdan kaldırılmasına neden olmuştur.

Eklem ağrısı ve şişlik hastaların yaklaşık %1'inde görülür ve tedavi kesilince düzelir. Nadiren spontan tendon rüptürü, kıkırdak ve ligamentlerde hasar görülebilir. En sık aşil tendonu etkilenir. Yaşlılarda ve kortikosteroid kullananlarda risk daha fazladır. Gebe kadınlarda ve çocuklarda kullanımı önerilmez.

Santral sinir sistemi yan etkileri ve psikiyatrik belirtiler hastaların yaklaşık %1-2'sinde ortaya çıkabilir. Anksiyete, panik atak, depresyon, halüsinasyon, insomnia, vertigo, deliryum, intihar düşüncesi gibi yan etkilerin yanısıra nadiren özellikle de epilepsi öyküsü olanlarda nöbetlere neden olabilir. NSAID'lerle birlikte kullanımı nöbet riskini artırabilir. SSS yan etkileri GABA inhibitörü benzeri etkileri nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Kafeinle birlikte kullanımlarında kafeinin yarılanma ömrü uzar. Periferik nöropati ise nadir görülen bir yan etkidir.

En sık görülen cilt yan etkisi fotosensitivitedir. Stevens-Johnson sendromu, Sweet's sendromu ve toksik epidermal nekroliz olguları bildirilmiştir.

Kinolonların kullanımını kısıtlayan en ciddi yan etki kardiyotoksisitedir. QT intervalinde uzamaya ve Torsades de Pointes'e neden olabilirler. Grepafloksasin bu nedenle piyasadan çekilmiştir. Mevcut kinolonlar içinde QT uzamasına en çok moksifloksasin neden olurken, en düşük risk siprofloksasindedir.

Hemolitik anemi gibi yan etkiler çok nadir olmakla birlikte temafloksasinin en önemli yan etkisidir ve bu nedenle kullanımdan kaldırılmıştır.

Hipoglisemi nadir ancak önemli bir yan etki olup gatifloksasin ve temafloksasinle ortaya çıkmaktadır.

AMİNOGLİKOZİDLER

18

Emine PARLAK, Mehmet PARLAK

Streptomisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, netilmisin, isepamisin, viomisin, arbekasin, spektinomisin, neomisin, paromomisin, kanamisin, sisomisin ve dibekasin bu grubun antibiyotikleridir. 1940'lı yıllarda kullanıma girmelerine rağmen düşük direnç oranları ve dirençli mikroorganizmalardaki tedavi kısıtlılığı nedeniyle hala kullanılan antibiyotiklerdir. Aminoglikozidlerin kimyasal yapıları merkezi aminosiklitol halkasına aminoşekerlerin glukozid bağlarıyla bağlanması sonucu oluşur.

Etki Mekanizması ve Farmakolojik Özellikleri

Protein sentez inhibitörleridir. Bakteri ribozomlarının 30S alt birimine irrevesibl bağlanarak kodonda değişikliğe yol açar ve mRNA'nın uygun bağlanmasını önlerler. Böylece mRNA'nın taşıdığı mesajın yanlış okunmasına neden olurlar. Streptomisin bakteri ribozomlarının sadece 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Diğer aminoglikozidler ribozomların 50S alt birimlerinde bağlanarak etkilerini gerçekleştirebilirler. Protein sentezi inhibitörü diğer ilaçlar (örn: kloramfenikol, tetrasiklin) bakteriyostatik olmasına rağmen aminoglikozidler bakterisid özelliktedir. Aminoglikozidler, florokinolonlar gibi konsantrasyona bağımlı aktivite gösterirler. Aminoglikozidler, idrarla aktif olarak atılan en az lipofilik olan antibiyotiklerdendir. Parenteral yolla emilirler. Sindirim yolundan emilmezler. Plevra, sinovya sıvısına geçişi yeterlidir. Kan-beyin, kan-beyin-omurilik, kan-göz engellerini yeterli oranda aşamazlar. Yağ dokusuna geçemezler. Streptomisin dışındakiler safraya iyi geçemezler.

Adenilasyon veya fosforilasyonla inaktive edilirler. Böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılırlar. İdrarda kandan 100 kez daha yoğun bulunurlar. İç kulak peri ve endolenfinde ve böbrek korteksinde birikirler. Yaşlı, yeni doğan ve böbrek yetmezliği olanlarda yarılanma ömürleri uzar.

Hücre duvarını aşabilmesi oksijen gerektiren aktif bir olaydır. Anaerop bakteriler transport sisteminden yoksun olduklarından aminoglikozidlere dirençlidir. Asidik ortamda (düşük pH), yoğun osmolar ortamda ve anaerop ortamda ilacın etkisi azalır (Örn: apselerde ve idrarın asidik hiperosmolar olması halinde).

Etki Spektrumu

Aminoglikozidler, dar spektrumlu antibiyotiklerdendir. *Pseudomonas*'lar başta olmak üzere, *Acinetobacter* spp. ve *Enterobacteriaceae* türleri (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Shigella*, *Salmonella* ve *Serratia* türleri) gibi aerop ve fakültatif gram-negatif basiller, *Brucella* spp. *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Neisseria* spp. ve *Haemophilus influenzae*'e etkilidir. Streptomisin, *Yersinia pestis* enfeksiyonlarında ilk seçenektir. *Francisella tularensis*'e streptomisin ve gentamisin etkilidir. *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. ve diğer anaerop bakterilere etkisizdirler. Gram-pozitif bakteriler üzerine etkinlikleri zayıftır. Gram-pozitif bakterilerden MRSA isolatları dirençli iken MSSA suşları duyarlıdır. *Listeria* ve diğer gram-pozitif basillerin çoğu dirençlidir. *Streptococcus pneumoniae*'nin de dahil olduğu tüm streptokoklara etkisizdir. Streptomisin *Mycobacterium tuberculosis*'e

karşı etkilidir. Amikasin ve kanamisinde *Mycobacterium avium-intracellulare*'ye karşı en etkili aminoglikozidlerdir. Paromomisin, oral yoldan *Entamoeba histolytica*'nın tedavisinde ve *Cryptosporidium parvum* enfeksiyonlarında kullanılır. Riketsiyalara, funguslara, mikoplazma ve virüslere klinik etkinlikleri yoktur.

Klinik Kullanım

Gram-negatif sepsis ampirik tedavisinde, nötropenik hastalardaki hastane enfeksiyonlarında, hastane kökenli pnömonide, *Pseudomonas* enfeksiyonlarında, *Pseudomonas*'lara bağlı malign otitis eksterna tedavisinde aminoglikozid + antipsödomonal penisilin veya aminoglikozid + antipsödomonal sefalosporin kombine kullanılır. *Pseudomonas* ve *Enterobacter* gibi dirençli gram-negatif basil menenjitlerinde kombine veya intraventriküler kullanılabilir. İdrar yolu enfeksiyonlarında duyarlılık durumuna göre yalnız veya kombine kullanılır. Hastane kökenli enfeksiyöz artrit ve osteomyelit tedavisinde, intraabdominal enfeksiyonlarda anaerop etkili ilaçlarla verilir. Veba, tularemi ve brusellozda tetrasiklinlerle, tüberküloz tedavisinde izoniazid, rifampisin, pirazinamid ile birlikte etambutol yerine seçenek olarak kullanılır. Enfektif endokarditte, doğal kapak endokarditlerinde (stafilokok türleri), enterokok endokarditlerinde, erken dönem protez kapak endokarditlerinde özellikle gentamisin tercih edilir. Genitoüriner ve gastrointestinal sistemle ilgili profilaksi gereken durumlarda uygulanabilir. İntrasellüler enfeksiyonlarda etkili olmamasına rağmen bartonellozun kronik formları, *Yersinia*, bruselloz, tularemi ve tüberküloz tedavisinde başarıyla kullanılırlar.

Direnç

1. Aminoglikozidin bakteri hücresi içine girişinde azalmaya bağlı direnç
2. Ribozomda hedef değişiminden kaynaklanan direnç
3. Enzimatik inhibisyona bağlı direnç, enzimatik modifikasyon sonucu antibakteriyel aktivite kaybı gerçekleşir (asetil transferaz, adenil transferaz /nükleotidil transferaz, fosfotransferaz)
4. Aktif dışarı pompalama (efflux sistemi)

İlaç Etkileşimleri

Aminoglikozidler invitro ve invivo çok sayıda β -laktam antibiyotikle geçimsizdir. Heparinle dönüşümlü kompleks oluştururlar, bu yüzden birlikte verilecekleri zaman aynı sıvı içinde karıştırılmamalıdır. Sefaloprinler, amfoterisin B ve klindamisin ile birlikte kullanımında nefrotoksisite artabilir. Kas gevşeticiler ve nöromusküler blokerler aminoglikozidlerin nöromusküler blokaj etkilerini arttırabilirler. Bir aminoglikozid ve hücre duvarına etkili antimikrobiyal (penisilin, sefalosporin, monobaktam, karbapenem, glikopeptid) birlikte kullanıldığı zaman sinerjik etki beklenir.

Yan Etkiler

Aminoglikozidlerin en önemli yan etkileri nefrotoksik, ototoksik ve nörolojik yan etkilerdir. Aminoglikozidler, irreversibl vestibülotoksik ve kohleatoksiktir. Vestibüler hasarın belirtileri, bulantı, kusma, nistagmus ve ataksidir. Ototoksik etkisi en fazla olan streptomisin sonra sırasıyla amikasin, gentamisin, tobramisin ve netilmisindir. Ototoksisite, ilaç miktarının fazlalığına ve tedavi süresinin uzunluğuna bağlıdır. Nefrotoksisite riski %8-26 arasındadır. Nefrotoksik etki en fazla gentamisinde olmak üzere sırasıyla tobramisin, amikasin ve netilmisin tedavilerinde ortaya çıkar ve sıklıkla geri dönüşümlüdür. Nöromusküler blokerlerin, kas gevşeticilerin etkilerini uzatarak nöromusküler iletimi etkileyen (örneğin Myastenia gravis, Parkinson hastalığı) hastalıklardaki güçsüzlüğü arttırabilirler. Periferik nöropati ve parestezi gibi nörolojik yan etkileri olabilir. Hepatotoksik etkisi geri dönüşümlüdür. Nadiren bulantı, kusma, deri döküntüleri, ateş, eozinofili, anemi, kemik iliği depresyonu, kanama, myokardit, ishal, kolit, hipersensitivite ve malabsorpsiyon sendromu görülebilir.

Aminoglikozidlerin; ileri yaşta, önceden böbrek, karaciğer bozukluğu olanlarda, çok yüksek dozda, sık sık verilmesi, üç günden uzun süreli tedavi, yüksek kan düzeyleri ve ilaç seçimi (gentamisin) toksisite için risk faktörleridir. Vankomisin, siklosporin, klindamisin, piperasilin, furosemid, sefalosporinler, amfoterisin B ve kontrast madde ile birlikte kullanımı, renal tok-

sisiteyi arttırır. Halka diyüretikleri ile kullanımı ve önceden işitme sorunlarının varlığı işitsel toksisiteyi arttırır.

Gebelik ve Emzirme Döneminde Kullanılışı

Aminoglikozidlerin gebelik kategorisi gentamisin ve amikasin için C, diğerleri için D'dir. Anne sütünde tespit edilmiştir. Endikasyon durumunda emzirme döneminde kullanılabilirler. Çünkü oral emilimleri iyi değildir.

Doz ve Uygulama Şekli

Streptomisin İM, gentamisin, amikasin, netilmisin ve tobramisin İM, İV kullanılabilir. Menenjitte intratekal verilmeleri gerekebilir. Göz enfeksiyonlarında oftalmik solüsyon şeklinde

kullanılır. Aminoglikozidler konsantrasyona bağlı etki gösterirler. Zamana bağlı etki göstermedikleri için enterokok endokarditi dışında postantibiyotik etkilerinden dolayı günde tek doz kullanımları tercih edilir. Enjeksiyon 30-45 dk. içinde verilmeli ve kreatinin klirensine göre doz ayarlanmalıdır. Neomisin, sadece oral/lokal kolorektal cerrahi profilaksisinde, hepatik ensefalopatide bağırsak florasını inhibe etmede ve safra asidlerini bağlayıp kolesterol absorpsiyonunu engellediğinden hiperlipidemide kullanılır. Paromomisin, AIDS'li hastalardaki kriptosporidiaz tedavisinde, *Dientamoeba fragilis*, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Hymenolepsis nana* gibi paraziter enfeksiyonların tedavisinde oral olarak kullanılabilir.

19

MAKROLİD VE KETOLİDLER

Gülden ERSÖZ

İçerdikleri lakton halkasına göre sınıflandırılan makrolidlerden 14 üyeli eritromisin 1950'li yılların başında klinik kullanıma girmiştir. Penisilin allerjisi olan hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonlarında ve endokardit profilaksisinde önemli bir alternatif olmasına karşın kısa yarılanma süresi, ciddi gastrointestinal yan etkileri nedeniyle tedavi uyumsuzluklarına neden olmuştur. Mide düşük pH'sı eritromisinin yapısını bozar, hemiketal ve spiroketal forma geçmesine neden olur. Özellikle hemiketal form gasrik yan etkilerden sorumlu komponentidir. 1990'larda kullanıma giren 14 üyeli semisentetik makrolid klaritromisin ve 15 üyeli azitromisin hem daha iyi tolere edilebilme hem de solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra farklı endikasyonlarda da kullanılabilme avantajlarına sahip makrolidlerdir. Oral biyo-yararlanımı yüksek olan klaritromisinin hızlı salınımlı ve yavaş salınımlı tabletleri mevcuttur. Azitromisinin de uzun yarılanma ömrü ve yüksek doku konsantrasyonlarına ulaşabilme özellikleri vardır.

Diğer makrolidler Tablo 19.1'de verilmiştir. Klinik kullanım açısından önemli olması nedeniyle bu yazıda eritromisin, klaritromisin ve azitromisin ile ilgili bilgiler yer alacaktır.

On-dört üyeli makrolidlere benzer yapıda olan ketolidlerin ilk üyesi telitromisindir. Yapısında yer alan L-cladinose şekeri yerine 3-keto grubu içermesi ve 6. pozisyonda hidroksi gru-

bu yerine methoksi grubu yer alması nedeniyle daha stabil bir yapıya sahip olur ve etkinliği artar.

Etki Mekanizması

Genelde bakteriyostatik özellikte olan makrolidler bakteri ribozomu 50S subünitine bağlanarak peptidil transferazı inhibe eder ve protein sentezini bozar. Yüksek konsantrasyona erişebildiği durumlarda bakteriyosidal etkinlik gösterebilirler. Lipofilik özellikte olan makrolidlerden klaritromisinin seruma göre doku konsantrasyonu 2-20 kat, azitromisinin ise 10-100 kat daha fazladır. Alveolar makrofajlarda klaritromisin 400 kat, azitromisin 800 kat daha yüksek konsantrasyonlara erişebilir. Azitromisin pik seviyeye 48 saatte ulaşır ve günlerce etkinliği devam eder. Tek doz uygulamasını takiben post-antibiyotik etkiye sahiptirler. Klaritromisinin yavaş salınımlı tabletleri ve azitromisin gün içinde tek doz kullanılabilir.

Telitromisinin ribozomun 50S alt birimi için afinitesi, eritromisine göre 10 kat daha yüksektir. Telitromisin domain V ve II ile etkileşime girer ve 23S ribozomal RNA düzeyinde ribozom translasyonunu engelleyerek MLSB direnci olsa bile 50S bakteriyel alt birimde 20 kattan fazla afinite gösterir. 50S ve 30S ribozomal alt birimlerin oluşumunu da bloke edebilmektedir.

Direnç Gelişimi

En sık 23S ribozomal RNA'nın metilasyon veya mutasyonu ile antibiyotığın ribozomada hedef noktasının değişmesi (Makrolid-Linko-

Tablo 19.1. Makrolid sınıfı antibiyotikler.

14 Üyeli	Eritromisin, Roksitromisin, Klaritromisin, Diritromisin, Fluritromisin
15 Üyeli	Azitromisin
16 Üyeli	Spiramisin, Josamisin, Midekamisin, Rokitamisin, Miyokamisin

zamid-Streptogramin/MLSB tipi direnç) veya ilacın aktif olarak dışarı atılması (14 ve 15 üyeli makrolidlere spesifik efluks-mef genine bağlı) ile direnç gelişimi olur. MLSB tipi direnç plazmid veya transpozom aracılığıyla taşınır. Antibiyotikle karşılaşınca metilaz yapımını klaritromisin indüklemesine karşın telitromisinin böyle bir etkisi yoktur. Telitromisin etkinliğinin azalması erm(B) gen mutasyonu ile olmaktadır.

Emilim ve Metabolizma

Eritromisine göre klaritromisin ve azitromisin gastrik asiditeye daha dayanıklıdır. Ama klaritromisinin emilimi yiyeceklerden etkilenmezken azitromisin etkilenir. Bu nedenle azitromisin yemekten bir saat önce veya yemekten iki saat sonra alınmalıdır. Eritromisin ve klaritromisin hepatositlerde sitokrom P450 enzimi ile metabolize olur, oral alımını takiben %30-40 değişmeden veya 14-hidroksil metaboliti idrar ile atılır. Bu nedenle klaritromisin ciddi karaciğer yetmezliği olan olgularda kullanılmaması, kreatinin klirensinin 30 mL/dk. altında ise doz ayarlaması yapılması gerekir. Azitromisin hepatik siklusa girdikten sonra büyük kısmı gaita, minimal oranda da idrarla değişmeden atılır. Telitromisin oral emilimi çok iyidir ve yiyeceklerden etkilenmez, hepatik siklusa girdikten sonra karaciğer tarafından metabolize edilir. Oral uygulamadan sonra, dozun üçte ikisi metabolitler ile ve üçte biri değişmeden atılır.

Etkinlik

Makrolidlerin mikroorganizmalara karşı etkisi genel olarak birbirine benzerdir. İn-vitro olarak bakterinin eritromisine hassas olması temelde makrolid etkinliğini göstermesine karşın klaritromisin ve azitromisinin özellikle gram-pozitif bakterilere etkinliği daha fazladır. *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, grup B ve *viridans* streptokoklar üzerine etkindirler. Grup A streptokoklarda ülkemizde makrolid direnci %1.3-2.8, pnömokoklarda ise %4-19.4 arası bildirilmektedir. İn-vitro sonuçların kliniğe yansımaları

her zaman aynı olmadığına da unutulmaması gerekir. Gram-pozitif mikroorganizmaların yanı sıra hücre içi yerleşme özelliğine sahip *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *Legionella* türleri gibi bakterilere etkindirler. Bu nedenle toplumdan edinilmiş pnömoni tedavisinde ilk seçenekte yer alan antibiyotiklerdir.

Makrolidlerin etkin olduğu gram-negatif bakteriler *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* (değişkenlik gösterir), *Neisseria meningitidis*, *N. gonorrhoeae* ve diğer genital patojenler (*H. ducreyi*, *Ureaplasma urealyticum* gibi) *Bordetella pertussis*, spiroketler *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi*'dir. *Enterobacteriaceae* ailesi genelde makrolidlere dirençlidir (azitromisin *E. coli*, *Shigella* spp, *Salmonella* spp etkilidir). Ayrıca azitromisin *Campylobacter jejuni*, klaritromisin ise *H. pylori*, her ikisi de *Mycobacterium avium* kompleks (MAC) tedavisinde kullanılan ajanlardır.

Klinik Kullanım

1. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları

Bakteriyel tonsillo-faranjit, otitis media, sinüzit, akut bronşit, kronik obstruktif akciğer hastalıklarının (KOAH) akut alevlenmeleri, toplumdan kazanılmış pnömonilerde tedavi seçenekleri içinde yer alırlar. Tonsillitlerde penisilin, sinüzit ve otit'de amino penisilinlerin 10 günlük tedavisine eş değer etkinlikleri saptanmıştır. Klaritromisin 2x500 mg 14 gün veya azitromisin 1x500 mg üç gün tedavide kullanılabilir. Ayaktan tedavi edilen toplum kökenli alt solunum yolu enfeksiyonlarında klaritromisin 2x500 mg 10-14 gün, azitromisin 500 mg ilk dozu takiben günlük 250 mg toplam beş gün amoksilin-klavulonat ve solunum kinolonlarıyla benzer etkinlikte bulunmuştur. Telitromisin, üst solunum yolu enfeksiyonlarında tercih edilmezken alt solunum yolu enfeksiyonlarında özellikle eritromisin dirençli olgularda önemli bir seçenektir. Ülkemizde pnömokoklarda telitromisin direnci çok nadirdir.

Hastanede yatarak tedavi gereken toplumdan edinilmiş pnömonilerde parenteral klaritromisin ilk seçenek kombinasyon tedavisi içinde yer almaktadır.

2. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar

Uzun süre yüksek doku konsantrasyonu olması ve kısa süreli tedavi sağlamasından dolayı azitromisin tercih edilen ajandır. Doksisisilin 2x100mg yedi günlük tedavi ile karşılaştırılabilir çalışmalarda 1g tek doz klamidyal ve non-gonokoksik üretritlerde uygun bir seçenek olarak saptanmıştır. Kronik prostatitde 500 mg, üç hafta, şankroidte 1g tek doz, gonokoksik üretritte 2g tek doz önerilmektedir. %30 civarında görülen 23S rRNA gen mutasyonu sifiliz tedavisinde başarısızlığa neden olabilir.

3. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu

Gelişen gastrik ülserlerde klaritromisin (2x500 mg), amoksisilin (2x1000 mg) ve metronidazol (2x500 mg) üçlü tedavisi 14 gün eradikasyon amacı ile kullanılır.

4. MAC enfeksiyonu

Hem klaritromisin hem de azitromisin etkindir. CD4 T lenfosit sayısının 50 hücre/mm³ altında olduğu durumlarda yaygın MAC enfeksiyonlarının profilaksisinde rifabutine alternatif olarak azitromisin (haftada 1200 mg) kullanılabilir. Etkinliğinin daha az olmasına karşın toksik etkilerinden dolayı rifabutine bir yıllık devam etme oranı daha düşüktür. HIV profilaksi rehberinde klaritromisin de haftada iki kez 500 mg olarak yer almaktadır.

Tedavide ise kombinasyon (klaritromisin, etambutol, rifabutin vb.) içinde yer alırlar. Klaritromisin öncelikle tercih edilen makrolidtir.

Yan Etki

En sık görülen yan etkiler ve gebelikte kullanım kategorileri Tablo 19.2'de verilmiştir.

Tablo 19.2. Makrolidlere ait yan etki ve gebelik kategorileri.

Etki	Klaritromisin (%)	Azitromisin (%)	Telitromisin (%)
Diyare	3	3.6	10.8
Bulantı	3.8	2.6	7.9
Karın ağrısı	1.9	2.5	3.7
Baş ağrısı	1.7	1.3	5.5
Görme bulanıklığı	-	-	0.6
Tedaviye devam etmeme oranı	1	0.7	4.4
Gebelik kategorisi	C	B	C

Bunların haricinde daha nadir olarak dö-küntülü alerjik reaksiyonlara ve özellikle klaritromisin ve telitromisinin hepatite neden olabilir, azitromisinin %1.5 karaciğer enzimlerinde yükselmeye neden olduğu saptanmıştır ama bu oran karşılaştırıldığı ajanlardan daha yüksek olarak tespit edilmemiştir. Klaritromisin ve telitromisin QT aralığında uzamaya neden olabilir. Telitromisinin en önemli yan etkisi Myastenia gravis hastalarında akut solunum yetmezliğine neden olmasıdır. Bu tablonun fatal seyredebileceği unutulmamalıdır.

İlaç Etkileşimleri

Eritromisin, klaritromisin ve telitromisin hepatik sitokrom P-450 sistemini üzerine etkin olduğu için teofilin, varfarin, karbamazepin, kafein, valproat ve siklosporinin gibi ilaçların kan seviyesinde yükselmeye neden olur. Zidovudin alan hastalarda klaritromisin kan zidovudin düzeyi azaltır ve etkinliğini düşürür.

Azitromisin sitokrom P450 sistemini etkilemez ama lovostatin, warfarin, teofilin ve siklosporin toksisitesine neden olduğu olgular bildirilmiştir.

Eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve telitromisin digoksin toksikasyonuna, kardiyo-toksik etkilerinden dolayı aztemizol, terfenadin gibi ilaçlarla birlikte kullanımında QT aralığında uzamaya neden olabilirler.

Tetrasiklinler

Tetrasiklinler birçok gram-pozitif ve negatif bakterilere, mikoplazma, klamidy, riketsiya gibi hücre içi mikroorganizmalara, protozoa parazitlerine, spiroketlere karşı etkili geniş spektrumlu, bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Bu özelliklerin yanında düşük maliyet, gebeler ve çocuklar dışında yan etkilerinin az olması tetrasiklinleri dünya ölçeğinde en çok reçete edilen antibiyotiklerden kılmaktadır. Etkilerini hücre içinde ribozomların 30S alt birimine bağlanıp protein sentezini engelleyerek gösterirler.

Tetrasiklinler yarılanma ömürlerine göre kısa etkili (oksitetrasiklin, tetrasiklin), orta etkili (demeklosiklin) ve uzun etkili (doksisisiklin, minosiklin, tigesiklin) olarak üç grupta yer alırlar.

Tetrasiklinlere direnç azalmış influks veya artmış efluks ile hücre içindeki antibiyotiğin miktarının azaltılması ile gelişir. Bu sınıftan bir antibiyotiğe direnç gelişir gelişmez tipik olarak tüm tetrasiklinlere direnç gelişmekle birlikte tigesiklin için bu potansiyel düşüktür. Bu nedenle tigesiklin tetrasikline dirençli mikroorganizmalara etkilidir.

Tetrasiklinler proksimal ince bağırsaklardan emilirler. Oral biyoyararlanımı ilaca bağlı olarak değişir. Biyoyararlanımı en yüksek olan doksisisiklin ve minosiklin olup %95'tir. Tetrasiklinin biyoyararlanımı daha düşük olup besinlerle birlikte alındığında %50 azalır. Tüm tetrasiklinlerin emilimi süt, antasit ve demirin birlikte alınması sonucu bozulabilir. Multivalan katyonlar (magnezyum, demir, alüminyum) tetrasiklinlerden iki saat önce veya sonra alınmalıdır.

Tetrasiklinlerin dokulara ve vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Lipid çözünürlüğüne göre dokula-

ra geçiş oranı en yüksek olan minosiklini sırasıyla doksisisiklin ve tetrasiklin izler. Plasentayı geçer ve umbilikal kord plazmasında ve amniyotik sıvıda anne dolaşımındaki seviyesinin sırası ile %20 ve %60'ı kadarı bulunur. Buna bağlı olarak fetal kemik dokusu ve dişlerde birikir. Bu nedenle gebelere ve sekiz yaşından küçük çocuklara verilmemelidir. Atılım yolları farklılıklar gösterir. Tetrasiklin glomerüler filtrasyon, doksisisiklin intestinal sistem tarafından atılırken minosiklin karaciğerde metabolize edilir. Tigesiklin ve doksisisiklin dışında diğer tetrasiklinler böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Tigesiklin ve doksisisiklin bu hastalarda doz değişikliği yapılmadan verilebilir. İleri evre karaciğer yetmezliği durumunda doz ayarlaması gereklidir.

Tetrasiklinlerin istenmeyen etkileri azdır. Anafilaksi, ürtiker, periorbital ödem, deride döküntü gibi hipersensitivite reaksiyonları görülebilmekle birlikte sık değildir. Güneş ışığına maruz kalan bölgelerde döküntü tarzında fotosensitivite reaksiyonları oluşabilir. Doğrudan güneş ışığından kaçınılması ve koruyucu giysilerin giyilmesi ile bu etkilere azaltılabilir. Gelişmekte olan kemik ve dişlerde birikerek renk değişimi, minede displazi, büyüme geriliğine neden olabilir. Bu nedenle sekiz yaşından küçük çocuklarda verilmemelidir. Çocuklarda mecbur kaldığında doksisisiklin verilebilir. Tetrasiklinlerin oral alım sonrası gastrointestinal yan etkileri siktir. Özellikle tetrasiklin ve doksisisiklin alınmadan sonra yutkunma sırasında ciddi retrosternal ağrı şeklinde ortaya çıkan özefagus ülserleri görülebilir. Bu nedenle özellikle yatma vaktinde verilmemelidir. Spiroket enfeksiyonlarının tedavisi sırasında ateş, titreme, baş ağrısı, halsizlik, kas

ağrısı ve lökositoz ile ortaya çıkan Jarisch-Herxheimer reaksiyonu görülebilir. Tedavi sırasında vajinal veya oral kandidiyaz, *Clostridium difficile* etkenli pseudomembranöz enterekolit süperenfeksiyonlar şeklinde görülebilir.

Tigesiklin dışındaki tüm tetrasiklinlerin antimikrobiyal etki spektrumu benzer olmakla birlikte uygulamada belli patojenlere özel farklılıklar vardır. Riketsiya, klamidyaya, Lyme hastalığı, bruselloz, klorokine dirençli sıtma, seyahat ishali, nongonokokkal üretrit olgularında doksisiklin kullanılır. Tetrasiklin *Balantidium coli* enfeksiyonu, bit kaynaklı dönek ateş, akne vulgaris, yenidoğan konjonktiviti (lokal) olgularında tercih edilir. Tigesiklin, tetrasikline dirençli mikroorganizmalar dahil pek çok dirençli mikroorganizmaya da etkili geniş spektrumlu etkiye sahiptir. Tetrasiklinler ayrıca anti-enflamatuvar, immünsüpresif, etkilerinin olması nedeni ile akne ve rosacea tedavisinde de kullanılmaktadır.

Glisiklinler

Tetrasiklinlerden minoksilinin bir türevidir olan glisiklin grubuna ait ilk antibiyotik tigesiklin dir. Yapısal olarak diğer tetrasiklinlere benzerdir fakat bakterilerin bunlara karşı gösterdikleri direnç mekanizmalarından etkilenmez. Bu nedenle etki spektrumu diğer tetrasiklinlerden daha geniştir. Hücre içi ribozomun 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini engeller, bakteriyostatik etkilidir. Tigesiklin in vitro aerop gram-pozitif bakterilere (*S. aureus*, *E. faecium*, *E. faecalis*, *Streptococcus agalactiae* *Streptococcus anginosus* group, *Streptococcus pyogenes*), gram-negatif bakterilere (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*

cloacae, *Enterobacter aerogenes*, *Stenotrophomonas maltophilia*) ve anaerob bakterilere karşı etkinlik gösterir. Klinik olarak komplike cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, karın içi enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Metisiline dirençli *S. aureus*, vankomisine dirençli *Enterococcus spp.*, *Acinetobacter baumannii* tigesiklinin etki spektrumunda yer alan birçok antibiyotiğe dirençli bakterilerdir. Bununla birlikte *P. aeruginosa*'ya karşı tigesiklinin etkisi yoktur. Geniş spektrumlu β -laktamaz üreten *E. coli* kökenlerinde tigesiklinin etkisi imipenem-silastatin ile benzerdir.

Tigesiklin intravenöz olarak kullanılır. *İnfüzyon* şeklinde 30-60 dk'da uygulanır. Dağılım hacmi geniştir ve dokulara hızlı yayılır. Atılımı %59 safra ve dışkı ile, %32 böbrek yoluyla, %22'si değişmeden idrar yolu ile olur.

Tigesiklinin en sık karşılaşılan istenmeyen etkisi gastrointestinal sistemde görülür. Bulantı, kusma, ishal ve dispepsi şeklindedir. Bulantı görülen olgularda infüzyon süresinin iki saate uzatılması önerilmektedir. Bunun yanında ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, kaşıntı, deri döküntüsü sık olmamakla birlikte görülebilir. Diğer tetrasiklinler gibi gebelerde ve çocuklarda kullanılmaz. Sitokrom P450 enzim sistemi ile etkileşmediğinden ve proteine orta düzeyde bağlandığından ilaç etkileşimi fazla görülmez. Digoksin ve warfarin ile etkisi incelendiğinde tigesiklinin bu ilaçların kan seviyesini artırdığından birlikte kullanılırken uluslararası normalize oran (INR) ölçümlerinin düzenli olarak yapılması önerilmektedir.

Tigesiklin komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, komplike apandisit, kolesistit, apse, perforasyon gibi komplike karın içi enfeksiyonlarda, toplum kökenli pnömonide kullanılır.

Tetrasiklinlerin ve tigesiklin uygulama dozları Tablo 20.1'de gösterilmiştir.

Tablo 20.1. Tetrasiklinlerin uygulama dozları.

Antibiyotik	Normal Böbrek Fonksiyonu	Kreatinin Klirensi 10-50 ml/dak	Kreatinin Klirensi <10 ml/dak	Hemodiyaliz/Periton Diyalizi
Tetrasiklin	2x250-500 mg/gün (oral)	2x250-500 mg/gün (oral)	2x250-500mg/gün (oral)	Önerilmez
Doksisiklin	2x100 mg/gün (oral/ İV)	Doz ayarlanmaz		
Tigesiklin	İlk doz 100 mg/ İV yükleme dozu şeklinde sonrasında 2x50 mg/gün (İV)	Doz ayarlanmaz		

GLİKOPEPTİDLER

21

Ömer Faruk KÖKOĞLU

Glikopeptid grubu antibiyotiklerin günümüzde ülkemizde klinik kullanımda olan iki üyesi vankomisin ve teikoplanin olup, dirençli gram-pozitif mikroorganizmaların yaptığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadırlar.

Etki Mekanizması

Bakteri hücre duvar sentezini glikopeptid polimerizasyonunu bloke ederek inhibe ederler. Bunu bakteri hücre duvarının temel yapı taşları olan peptidoglikanın öncüleri D-ALA-D-ALA terminallerine sıkıca bağlanarak, böylece transglukozilasyon reaksiyonu ve peptidoglikan oluşumunu önleyerek başarırlar. Çoğalmakta olan bakteriler üzerine bakterisidal etki gösterirler. Büyük moleküller oldukları için gram-negatif bakterilerin lipid membranlarından geçemediklerinden bu mikroorganizmalara karşı etkinlikleri yoktur.

Direnç Mekanizması

Glikopeptid dirençli stafilkok ve enterokoklar genellikle tüm antibiyotiklere dirençli oldukları için büyük önem taşımaktadırlar. Yüksek düzey direnç peptidoglikan öncül molekülünün D-ala-D-ala distal ucunun yapısının D-laktat veya D-serin olarak değişmesi ve buna bağlı olarak bu bölgeye vankomisinin bağlanma afinitesinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Vankomisin dirençli enterokoklar (VRE) ilk olarak 1980'li yıllarda ortaya çıkmış ve hızla tüm dünyaya yayılmıştır. Bu direncin ortaya çıkmasında glikopeptidlerin hayvan yemlerine katılarak kullanılması ve insanlarda pseudomembranöz enterokolit tedavisi için yaygın bir biçimde oral

vankomisin kullanımı etkili olmuştur. Günümüzde çok sayıda farklı glikopeptid direnç operonları tanımlanmışsa da (VanA, B, C, D, E, F, G, L, M) en önemlileri VanA ve VanB tipi dirençtir. En yaygın olan VanA tipi dirence sahip bakteriler hem vankomisine (MİK>64 mg/L) hem de teikoplanine (MİK >16 mg/L) yüksek derecede direnç gösterir. VanA tipi dirençten VanA geni sorumlu olup traspozon üzerinde taşınan plazmidler aracılığıyla bakteriler arasında kolayca yayılabilir. VanB tipi dirençte ise vankomisine direnç (MİK>4-1024 mg/L) mevcut olup bu bakteriler teikoplanine duyarlıdır.

Farmakodinamik Özellikler

Yavaş öldüren bir ajandır. Zamana bağlı öldürür, kısa süreli post antibiyotik etki gösterir (ortalama 2 saat). Aminoglikozidlerle invitro sinerjistik etki gösterir.

Etki Spektrumu

Glikopeptidler gram-pozitif mikroorganizmalara karşı oldukça geniş bir spektrumda etkilidirler. Stafilkoklar (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. warneri*), *Enterococcus faecalis* ve daha az oranda *Enterococcus faecium*'a karşı etkili olsa da duyarlı suşlara dahi bakterisidal etki göstermez bu nedenle aminoglikozidlerle kombine şekilde kullanılırlar. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* are başta olmak üzere *Streptococcus agalactiae*, grup C ve grup G streptokoklar, *Streptococcus gallolyticus (bovis)*, *Streptococcus mutans* glikopeptidlere duyarlıdır. *Listeria mo-*

nocytogenes, *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus* ve *Rhodococcus equi* 'ye karşıda vankomisin etkilidir. *Leuconostoc* spp., *Pediococcus* spp., ve *Erysipelothrix rhusiopathiae* glikopeptidlere dirençlidir.

Gram-pozitif anaeroplardan, *Peptostreptococcus* spp., *Actinomyces* spp., ve *Propionibacterium* suşları ve *Clostridium difficile* başta olmak üzere birçok *Clostridium* suşuna karşıda vankomisin oldukça etkilidir.

Vankomisin

Farmakokinetik

Vankomisin ağız yoluyla alındığında emilimi kötü olduğu için etkin kan konsantrasyonuna ulaşamaz. Kas içi uygulama ağırlı ve nekroza yol açabileceği için çoğu zaman intravenöz kullanılır. Sadece *Clostridium difficile* ile ilişkili daire tedavisinde oral formu kullanılır. Oral vankomisin hem pahalı hem de ülkemizde bulunmadığından pseudomembranöz enterokolit tedavisinde IV formu ağızdan kullanılabilir. Özel bazı durumlarda ise itraperitoneyal, intratekal veya intraoküler kullanılabilir.

Dağılım

Vankomisinin yaklaşık %55'i proteine bağlanır. Göz dokularına ve normalde meninkslere geçişi de iyi değildir. Ancak enflamasyon durumunda erişkinde serum düzeyinin %5-10'u, çocukta ise %14-28'i oranında BOS'a geçer ve tedavi edici düzeylere ulaşabilir. Tekrarlayan dozlardan sonra asid sıvısı, perikard ve eklem sıvısında serum düzeyinin %75'ine, plevrada ise %50'sine ulaşır ve terapötik etki sağlanmış olur.

Atılım

Başlıca glomerüler filtrasyonla idrardan atılır. Verilen dozun 24 saatte %80'i idrarla atılmış olur. Çok az bir kısmı ise feçesle atılır. Hemofiltrasyonla sınırlı bir eliminasyon sağlanabilir. Renal yetmezlikte vankomisin atılımı gecikeceğinden kreatinin klirensine göre doz ayarlaması ve serum düzeyi takibi gerekir. Ciddi karaciğer yetmezliğinde de doz ayarlaması gerekir.

Yan Etkiler

Hızlı infüzyona bağlı olarak baş, boyun ve toraks bölgesine içine alan bir kızarıklıkla seyreden "Red man" sendromu görülebilir. Bunun nedeni hiperozmolariteye sekonder olarak histamin salınımıdır. Nadiren hipotansiyon ve şoka yol açabilir. Nefrotoksik bir ilaç olmasına rağmen sık tekrarlayan kullanım öyküsü, yüksek doz kullanım ve diğer nefrotoksik ilaçlarla özellikle de aminoglikozidlerle birlikte kullanılmadığı sürece bu nefrotoksik etki geri dönüşümlüdür. Vankomisin ayrıca nörotoksik olup özellikle bu etkisini sekizinci kafa çifti hasarı ve buna bağlı işitme kaybı ile gösterir.

Klinik Kullanım

Vankomisinin en önemli kullanım alanı, metisilin (beta-laktam) dirençli gram-pozitif bakterilerin neden olduğu ciddi enfeksiyonların ve Beta-laktam antibiyotiklere karşı hayati tehlike oluşturacak düzeyde ciddi alerjisi olan kişilerde meydana gelen gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisidir. Ayrıca metronidazole yanıt vermeyen veya çok ağır seyirli antibiyotik ilişkili diyare tedavisi ve MRSA-MRSE oranları yüksek olan merkezlerde protez cihaz implantasyonu içeren majör cerrahi girişimler öncesi cerrahi profilaksi vankomisinin başlıca kullanım alanlarıdır.

Doz ve Kullanım Şekli

Vankomisin I.V. olarak böbrek fonksiyonları normal kişilerde 2 x 1 g (2x15 mg/kg/gün) veya 4 x 500 mg (4 x 6,5-8 mg/kg/gün) şeklinde kullanılır. *C. difficile* kolitinde 4 x 125-500 mg/gün (7-10 gün) oral yoldan kullanılır.

Teikoplanin

Farmakokinetik

Teikoplanin GİS'den emilmediği için oral kullanılmaz. IV ya da IM enjeksiyon şeklinde kullanılabilir. Vankomisinin aksine IV hızlı infüzyonu histamin salınımına ve dolayısıyla "Redman" sendromuna neden olmaz. IM kullanım sonrası

biyoyararlanım %90 olup tepe plazma konsantrasyonuna iki saat sonra ulaşır. Teikoplanin yarı ömrü vankomisinden 8-10 kat daha uzundur. BOS'a geçişi yetersiz olup menenjit tedavisinde tercih edilmez. Periton sıvısına geçişi yetersiz olup peritonit tedavisinde gerekirse intraperitoneyal kullanılmalıdır. Teikoplanin önemli oranda metabolize edilmen böbreklerden atılır. Klirens değerleri kreatinin klirensi ile orantılıdır. Hemodiyalizle veya periton diyalizi ile vücuttan uzaklaştırılmaz. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Hemodiyaliz hastalarında 800 mg'lık yükleme dozu takiben haftada bir 400 mg verilir.

Klinik Kullanım

Vankomisin ile benzer olup genel olarak dirençli gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırlar. *C. difficile* ilişkili diyare ve kolit tedavisinde oral olarak kullanılır.

Yan Etkiler

Teikoplanin kullanan hastalarda yan etki görülme sıklığı yaklaşık %2'dir. En sık görülen yan etki alerjik tipte cilt döküntüsü (%7) ve ilaç ateşidir (%6). Daha çok yüksek doz (12 mg/kg/gün)

kullananlarda görülür. Vankomisin alerjik hastalarda teikoplanin güvenle kullanılabilir. Diğer nefrotoksik ilaçlarla özellikle de aminoglikozidlerle birlikte kullanıldıklarında vankomisin kadar olmasa da nefrotoksik etki gösterebilir.

Doz ve Kullanım Şekli

Teikoplanin normal böbrek fonksiyonlarına sahip erişkinlerde 12 saat arayla üç kez uygulanan 400 mg'lık (ortalama 6 mg/kg) İV yükleme dozu takiben günde tek doz İM veya İV 400 mg'lık idame dozu şeklinde kullanılır. Septik artrit ve febril nötropeni tedavisi gibi durumlarda 12 saat arayla üç kez İV olarak uygulanan 10 mg/kg'lık yükleme dozundan sonra günde tek doz 10 mg/kg'lık İV uygulama önerilir. Cerrahi profilaksi amacıyla anestezi indüksiyonu sırasında İV olarak uygulanan tek doz 400 mg (veya vücut ağırlığı 85 kg'ın üzerinde ise, 6 mg/kg), *Clostridium difficile*'nin neden olduğu antibiyotikle ilişkili ishal tedavisinde ise günde iki kez 200 mg oral yoldan kullanılır. Oniki yaşından küçük çocuklarda 3 doz 10 mg/kg yüklemeyi takiben 12 saat arayla 6-10 mg/kg günlük tek doz şeklinde kullanılır.

22

LİNEZOLİD

Yusuf ÖNLEN

Linezolid yeni bir antibiyotik sınıfından olan oksazolidonların ilk üyesidir. Bakteriyostatik bir ajan olup bakterilerdeki ribozomların 50S subunitine bağlanarak protein sentezini inhibe etmek suretiyle etkisini göstermektedir.

Etki Spektrumu

Başlıca gram-pozitif bakterilere karşı etkili bir ajandır. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) dahil tüm *S. aureus* suşları, koagülaz negatif stafilkoklar, vankomisin rezistan ve duyarlı *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis*, penisilin duyarlı veya dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarına etkilidir. Gram-pozitif bakterilerin çoğuna bakteriyostatik etkili olmakla birlikte *Streptococcus pneumoniae* ve *Streptococcus pyogenes*'e bakterisidal etkilidir. *Corynebacterium* spp., *Listeria monocytogenes*, *Bacillus* spp., *Microroccus* spp. gibi diğer bazı gram-pozitif bakterilere de etkili bulunmuştur. *Neisseria* spp. ve *Haemophilus influenzae*'ye etkili bulunmuş olmakla birlikte gram-negatif bakterilere karşı etkin değildir. *Bacteroides fragilis*, *Clostridium*'lar, *Fusobacterium* ve anaerob koklara invitro etkili bulunmuştur. Atipik mikroorganizmalardan *Mycoplasma pneumoniae* ve *Ureoplasma urealyticum*'a dirençli; *Mycoplasma hominis*'e duyarlıdır. *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium marinum* ve hızlı üreyen mikrobakterilere etkilidir. Ayrıca *Nocardia* türlerine de etkilidir.

Klinik kullanıma girdikten kısa bir süre sonra vankomisin rezistan enterokok (VRE) ve

MRSA suşlarında linezolide karşı direnç geliştiği bildirilmiştir. Bu direnç linezolid ile daha önce karşılaşma veya uzun süreli kullanımla ilişkilendirilmiş olmasına rağmen daha önce linezolid kullanmayanlarda da direnç bildirilmiştir.

Farmakokinetik Özellikler

Oral olarak alınmasından 1-2 saat sonra maksimum serum değerlerine ulaşır. Linezolidin oral biyoyararlanımı %100'dür ve oral ya da İV verilmesi biyoyararlanımını etkilememektedir. Linezolidin yarılanma ömrü 5.5 saattir. Doz aralığı 12 saat olup ciddi enfeksiyonlarda 2X600 mg/gün İV veya oral, komplike olmayan deri yumuşak doku enfeksiyonlarında ise 2X400 mg/gündür. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır, ancak bu bağlanma konsantrasyona bağımlı değildir. Enflamasyon sıvılarına geçişi iyidir. Çeşitli vücut sıvılarına dağılımının iyi olması; linezolidin klinik uygulamalarda geniş bir etkinlik alanı oluşturmasını sağlamaktadır. Linezolid oksidasyon ile metabolize edilir; sitokrom P450 sistemini kullanmaz ve bu sistemi kullanan ilaçlarla etkileşimi yoktur. Yaklaşık %85'i idrarla atılır. Yaşlı hastalarda, karaciğer ve böbrek yetmezliklerinde doz ayarlaması önerilmemektedir. Gebelikte kullanımı kategori C'dir. Linezolid ve metabolitleri anne sütüne geçtiğinden emziren annelerde dikkatle kullanılmalıdır.

Klinik Kullanımı

Linezolid; toplum ve hastane kökenli çok ilaca dirençli gram-pozitif mikroorganizmaların neden olduğu çeşitli klinik durumlarda kullanılmaktadır. Linezolid genel olarak MRSA, metisilin-duyarlı *S. aureus* (MSSA), VRE, *S. pneumoniae*, ve diğer streptokok türlerinde etkilidir.

Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

MRSA'nın neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde en az vankomisin kadar ve hatta daha üstün olduğu bildirilmiştir.

Diyabetik Ayak Enfeksiyonları

Gram-pozitif koklar önemli bir rol oynamaktadır. Aerop gram, pozitif koklar tek başlarına veya miks enfeksiyon etkeni olarak diyabetik ayak enfeksiyonlarının %84.2'sini ve bunların %79'unu *S. aureus* oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonlarda MRSA sıklığı %30 civarındadır. Vankomisin MRSA enfeksiyonlarında etkili olmakla birlikte uzun süre İV uygulama gerekliliği ve nefrotoksik yan etkileri nedeni ile sorun oluşturmaktadır. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında linezolidin etkisi vankomisin ile benzer bulunmuştur. Linezolidin oral seçeneğinin olması ve buna bağlı olarak hastaların erken taburcu edilebilmeleri nedeni ile bu tür enfeksiyonlarda linezolidi vankomisine üstün kılmaktadır.

Vankomisin Rezistan Enterokok Enfeksiyonları

VRE'nin neden olduğu bakteriyemi, endokardit, intrabdominal enfeksiyonlar, osteomyelit ve menenjitlerde başarıyla kullanılmaktadır.

Nozokomial ve Toplum Kökenli Pnömoni

MRSA, MSSA veya çok ilaca dirençli *S. pneumoniae nozokomial* pnömonilerinde etkin bulunmuştur. Toplum kökenli *S. pneumoniae*, pnömonilerinin tedavisinde onay almış olmasına rağmen, *H. influenzae*'ye sınırlı etkisi ve *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ve *Legionella* spp

suşlarına etkili olmadığından toplum kökenli pnömonilerin ampirik tedavisinde birinci seçenek ilaç olarak düşünülmemelidir.

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Linezolid santral sinir sistemi enfeksiyonlarında sınırlı sayıda çalışmada kullanılmış olmakla birlikte bu tür enfeksiyonlarda %90'nın üzerinde etkili bulunmuştur. Penisilin dirençli *S. pneumoniae*, VRE, metisilin dirençli *S. epidermidis* (MRSE), MRSA ve vankomisine orta derecede duyarlı *S. aureus*'un etken olduğu menenjitlerin tedavisinde etkili bulunmuştur.

Toplum kökenli *S. pneumoniae* menenjitlerinde seftriaksonla kombine edilmiş ve etkili bulunmuştur. Nozokomial menenjitlerde MRSA ve VRE sıklıkla izole edilmektedir bu enfeksiyonların tedavisinde vankomisine alternatif olarak kullanılmış ve etkili bulunmuştur.

Osteomyelit

Osteomyelitlerde en sık etkenler MRSA ve MSSA olmakla birlikte, zaman zaman etken olarak VRE ile de karşılaşabilmektedir. Linezolidin bu tür enfeksiyonlarda kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcut olmakla birlikte, 28 günü geçen uzun süreli kullanımının kemik iliği depresyonu nedeni ile anemi, trombositopeni gibi istemeyen yan etkilere yol açabileceği akılda tutulmalıdır.

Diğer Endikasyonlar

Tüberküloz dışı mikobakteriyel ve nokardia enfeksiyonlarında tek başına veya diğer ajanlarla kombinasyon halinde başarıyla kullanıldığını bildiren olgu sunumları mevcuttur. Dirençli tüberküloz olgularında linezolidi kapsayan kombinasyonlarla başarısız sonuçların yanında başarılı sonuçlar da bildirilmiştir.

Yan Etkiler

Linezolid kısa periyotlarla kullanıldığında güvenilir bir ilaçtır. En sık görülen yan etkileri (linezolid kullanan hastaların %1'den fazlasında görülür); ishal, baş ağrısı, bulantı, kusma, cilt döküntüsü, kabızlık ve tat bozukluğudur. Vajinal

kandidiyaz gibi fungal enfeksiyonlar görülebilir. Daha nadir olarak pankreatit ve karaciğer enzim yüksekliği görülebilir. *Clostridium difficile* ilişkili ishal nadirdir. On dört günü geçen kullanımlarda trombositopeni ile karakterize kemik iliği depresyonu görülebilir, bu nedenle haftada bir

kan sayımı yapılmalı ve miyelosüpresyon saptanırsa linezolid tedavisi sonlandırılmalıdır. Linezolidin uzun süreli kullanımında bazen geri dönüşümlü olmayan olabilen periferik ve optik nöropati görülebilir.

Daptomisin, *Streptomyces roseosporus*'un fermentasyonu ile elde edilen ve damar içi kullanılan siklik lipopeptid bir antibiyotiktir. Lipopeptidler etki spektrumu vankomisine benzeyen yeni sınıf bir grup olup klinik kullanıma giren ilk üyesi de daptomisindir.

Etki Mekanizması ve Farmakolojisi

Lipopeptid antibiyotikler stafilocoklar başta olmak üzere gram-pozitif dirençli patojenlere karşı hızlı ve yüksek bakterisidal etkinliğe ve farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Hücre sitoplazmasına girmeden kalsiyuma bağlanarak aktif hale geçmekte ve hücre membranı ile etkileşerek iyon kanalları oluşturmaktadır. Bu kanallardan hücre dışına K⁺ iyonlarının çıkışı gerçekleşmekte ve bunun sonucunda da hücre membranında depolarizasyon meydana gelmektedir.

Molekül yapısının çok büyük olması gastrointestinal sistemden emilimini engellemektedir. Bu nedenle yalnızca damar içi kullanılır. Daptomisin konsantrasyona bağlı etki gösterir, yarılanma ömrü 8 saat olup 6. 8 saate kadar da post-antibiyotik etki gösterebilir. Proteine bağlanma oranı %90-93'tür. Akciğer sürfaktanı antibakteriyel etkisini önler. Bu nedenle pnömonide kullanılmaz. Sağlıklı bireylerde BOS'a geçmez, menenjitte kullanılmaz. P450 sitokrom ile etkileşmediğinden ilaçlarla etkileşime girmez. İlaç çok az miktarda metabolize olur ve temel olarak böbrekler yolu (%78) ile atılır.

Etki Spektrumu

Gram-pozitif aerop ve anaerop bakterilere karşı güçlü etkiye sahip olup gram-negatif bakterilere etkisi bulunmamaktadır. Metisiline dirençli stafilocoklar (MRSA, VISA, VRSA dahil) enterokoklar (vankomisine dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium* dahil) ve penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae* dahil streptokoklara karşı etkilidir. *Pediococcus* ve *Leuconostoc* türleri gibi vankomisine dirençli suşlara, *Bacillus* ve *Corynebacterium* cinsi bakterilere, peptostreptokoklara ve *Clostridium difficile*'de dahil olmak üzere *Clostridium* türlerine de etkindir.

Klinik Kullanımı

Daptomisin komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile sağ kalp endokarditini de içeren *S. aureus* bakteriyemisinde kullanım için onay almıştır. Daptomisin, *S. aureus*'a bağlı sağ kalp endokarditi ve bakteriyemide standart tedaviler (nafsilin, oksasilin, flukloksasilin, vankomisin) kadar etkili bulunmuştur. MRSA'ya bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında iyileşme süresi vankomisinden daha kısadır.

Direnç

Henüz daptomisine karşı direnç mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Dirençli suş oranı %0. 2'den az olarak bildirilmiştir.

Doz

Önerilen doz 4-6 mg/kg olup ciddi enfeksiyonlarda 8-10 mg'a kadar çıkılabilir. Doz günde

Tablo 23.1. Daptomisin dozu.

Böbrek fonksiyonu	Daptomisin dozu
Kreatinin klirensi 30 ml/dk.	4mg/kg IV 24 saatte 1
Kreatinin klirensi <30 ml/dk.	4mg/kg IV 48 saatte 1
Aralıklı hemodiyaliz	4mg/kg IV 48 saatte 1
Periton diyalizi	4mg/kg IV 48 saatte 1

bir kez, 30 dk.'lık infüzyon ile verilir. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında 7-14 gün süre ile günde 4 mg/kg, *S. aureus* bakteriyemi/endokarditinde en az 2-6 hafta süre ile günde 6 mg/kg damar içi infüzyon şeklinde verilmelidir.

İlaç etkileşimleri: Kayda değer ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Ancak statinlerle (HMG-CoA redüktaz inhibitörleri) ile birlikte kullanıldıklarında kas-iskelet sistemi toksisitesi açısından dikkatli olunmalıdır. Daptomisinin diğer antimikrobiyallerle antagonistik etkisi gösterilmemiştir. Enterokoklara karşı aminoglikozid veya rifampinle, stafilokoklara karşı oksasilin ve aminoglikozidlerle sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir.

Uygulama Şekli

Daptomisin, soluk sarı ila açık kahverengi arası bir renge sahip 350 ve 500 mg sterilize liyofilize flakonlar şeklinde bulunmaktadır. Kullanımdan önce serum fizyolojik ile sulandırılmalıdır ve 30 dk.'da damar yolu ile infüze edilmelidir.

Toksosite ve Yan Etkiler

Daptomisinin en sık gözlenen yan etkisi miyopati olup kas ağrısı, zayıflık ve kreatinin fosfokinaz (CPK) artışı ile kendini gösterir. Bu yan etki %5'ten az bildirilmiştir. Gebelik kategorisi B'dir. Süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Daptomisine bağlı en sık gözlenen yan etkiler; konstipasyon, bulantı, kusma, enjeksiyon yerinde duyarlılık, baş ağrısı ve ishaldir. Daptomisine bağlı eozinofilik pnömoni, 2010'da FDA tarafından bildirilmiş olup saptanırsa tedavi kesilmelidir.

1962 yılında *Streptomyces lincolnensis*'den elde edilen linkomisin ve daha sonra bundan kimyasal olarak türetilen klindamisin olmak üzere iki üyesi vardır. Linkomisin prolin amino asidi ile kükürtlü amino- oktoz (sekiz karbonlu amino şeker) molekülünün birleşmesinden oluşan bir amiddir. Linkomisin molekülünde hidroksil grubu yerine klor atomunun yerleştirilmesi ile klindamisin elde edilmiştir.

Etki Mekanizması ve Antimikrobiyal Spektrum

Linkozamidler bakteri ribozomlarının 50S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Etki tRNA'nın ribozoma bağlanmasının inhibisyonu veya translokasyon reaksiyonunun inhibisyonu şeklinde ortaya çıkar. mRNA'nın erken ayrılmasına da neden oldukları için transpeptidasyon yolu ile protein zincirinin uzamasını engellerler.

Linkozamidler esas olarak gram-pozitif bakteri türlerinin çoğuna ve gram-negatif anaerob bakterilerin bazı türlerine etkilidirler. Güçlü bir anaerob olan klindamisin başta *Bacteroides fragilis* olmak üzere diğer gram-pozitif ve negatif anaeroplara etkilidir. Fakat son yıllarda anaeroplarda % 2-20 arasında direnç oranları bildirilmiştir. Klindamisin stafilokoklar, pnömokoklar, *Streptococcus pyogenes* ve *viridans* streptokoklara eritromisin kadar etkilidir. Ayrıca *Toxoplasma gondii*, *Plasmodium falciparum*, *Babesia microti* ve *Pneumocystis jiroveci* gibi patojenlere de etkinliği vardır.

Direnç Mekanizması

Linkozamidlere karşı direnç mekanizmaları makrolidlerin direnç mekanizmalarına benzer. Gram-negatif bakteriler dış membran geçirgenliğinin az olmasına bağlı olarak linkozamidlere intrinsik olarak dirençlidirler. Kazanılmış direnç mekanizmaları 23S ribozomal RNA'nın metilasyonu, enzimatik inaktivasyon ve ribozomal proteinlerde mutasyonel değişiklikler ile meydana gelir. 50S ribozomal alt biriminin 23S ribozomal RNA'sının metilasyonu ile gerçekleşen direnç genellikle plazmid aracılığı ile aktarılabilen direnç mekanizmasıdır ve MLS_B (makrolid, linkozamid, streptogramin) tipi direnç olarak bilinir.

Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

Linkozamidlerin pek çok organ ve vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Ancak menenjit varlığında dahi beyin omurilik sıvısına geçişlerinin yetersizliği bir sorundur. Serebral toksoplazmozda tedavi edici düzeye ulaşabilir. Linkomisin emilim hızı düşük olduğu ve gıdalar ile emilimi azaldığı için parenteral yolla uygulanır. Klindamisin hidrokolorür ise tama yakın ve hızlı bir şekilde emilir. Besinler ile birlikte alındığında biyoyararlanımı değişmez. Esas olarak karaciğerde metabolize edildikten sonra idrar ve safra ile atılır. İleri düzeyde böbrek ve karaciğer yetmezliği olmadıkça doz ayarlaması gerekmez. Periton diyalizi ve hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz.

Doz ve Uygulama Şekilleri

Linkomisin günde bir veya iki kez 600 mg, ağır enfeksiyonlarda 8-12 saatte bir 600 mg-1 g dozunda uygulanır. Klindamisin oral yoldan 6 saatte bir 150-300 mg dozunda, ağır enfeksiyonlarda 600-1200 mg üç ya da dört kez parenteral yolla uygulanır.

Klinik Kullanımları

Klindamisin pek çok enfeksiyonda etkili olmakla birlikte yan etkileri nedeni ile yerini daha az toksik olan diğer ilaçlara bırakmış, birinci seçeneğe olduğu enfeksiyonlar sınırlı kalmıştır. Klindamisin esas olarak santral sinir sistemi enfeksiyonları dışında *Bacteroides* ve diğer penisilin dirençli anaerob bakteriler ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde önemli bir seçenektir. Bunların başında polimikrobiyal intraabdominal ve jinekolojik pelvik enfeksiyonlar gelmektedir. Etki spektrumunun *Enterobacteriaceae* üyelerini de kapsaması için aminoglikozidler, 3. kuşak sefalosporinler veya aztreonam ile kombine edilir. *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringes* ve *Actinomyces israeli* enfeksiyonlarında penisiline alternatiftir. Septik artrit, osteomyelit, yumuşak doku enfeksiyonları, sinüzit, mastoidit gibi başta stafilokoklar olmak üzere gram-pozitif kokların neden olduğu enfeksiyonlarda penisilin ve eritromisin alternatifi olarak kullanılabilir. Ancak ciddi stafilokok enfeksiyonlarında direnç nedeni ile klinda-

misin kullanımı sınırlıdır. *P. jiroveci* pnömonisinde primakin ile, toksoplazmoz da primetamin ile babezyozis ve *P. falciparum* sıtmasında kinin ile kombine edilerek kullanılabilir.

Yan Etkileri ve İlaç Etkileşimleri

Linkozamidlere bağlı olarak en sık gözlenen yan etkiler ishal, bulantı, kusma gibi gastrointestinal sisteme ait yan etkilerdir. Olguların daha az bir kısmında oldukça ağır seyirli olan pseudomembranöz kolit görülebilir. Pseudomembranöz kolit pek çok antibiyotiğe bağlı olarak gelişebilmekle birlikte en sık klindamisin alanlarda görülür. Linkozamid kullanımı sırasında % 10 oranında deri döküntüsü gelişebilir. Eritema multiforme, anafilaksi görülebilir. Nadir görülen diğer yan etkiler karaciğer fonksiyon testlerinde hafif yükselme, nötropeni, trombositopenidir.

Linkozamidler makrolidler ve kloramfenikolün hücredeki bağlanma yerleri birbirine yakın olduğundan bu ilaçların birlikte kullanımında antagonist etki oluşması nedeni ile birlikte kullanılmamalıdır. Nöromusküler iletiyi bloke edebileceği için diğer nöromusküler iletiyi bloke eden ilaçların etkinliğini arttırabilir. Ayrıca klindamisin fosfat tuzu ampisilin, aminoflin, barbitüratlar, fenitoin, kalsiyum glukonat ve magnezyum sülfat ile kimyasal geçimsizlik gösterir. Bu nedenle bu ilaçları alanlarda farklı saatlerde uygulama olmasına dikkat edilmelidir.

KLORAMFENİKOL, TRİMETOPRİM-SULFAMETAKSAZOL, FUSİDİK ASİT

Serpil EROL

Fusidik Asid

Fusidan sınıfının klinik kullanımındaki tek üyesidir. Kimyasal yapısı steroide benzer ancak steroid etkinliği göstermez.

Etki Mekanizması ve Farmakolojik Özellikleri

Bakteriyel protein sentezini bozarak etki gösterir. Protein sentezinin elongasyon fazını bozarak polipeptid zincir uzamasını engeller. Bakteriyostatik bir ajan olmasına karşın yüksek konsantrasyonlarda bakterisid etkili olabilir. Oral dozun tamamına yakını sindirim sisteminden emilir. İki saatte kanda pik düzeye ulaşır. Plazma proteinlerine %95 oranında bağlanır. Yarılanma ömrü 15 saattir. Karaciğerde metabolize edilip safra ile atılır. Böbreklerden atılmadığı için böbrek yetersizliğinde doz ayarlaması gerektirmez. Ancak karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Doku ve vücut sıvılarında dağılımı, makrofaj gibi hücrelerin içine geçişi iyidir. Kan beyin bariyerini ancak meninks enflamasyonu varlığında geçebilir.

Etki Spektrumu

Dar spektrumlu bir antibiyotiktir. *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e metisiline dirençli olan suşları da dahil etkilidir. Buna karşın *S. saprophyticus*, streptokoklar ve enterokoklara etkinliği düşüktür. *Clostridium difficile*, *Clostridium tetani*, *Clostridium perfringens* gibi gram-pozitif anaeroplara, *Bacterio-*

des fragilis, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* ve *Nocardia asteroides*'e, gram-negatif basillere ve fuzobakterium türlerine etkinliği yoktur. Ancak *Neisseria* ve *Corynebacterium* gibi bazı gram-negatif koklara etkilidir.

Klinik Kullanım

İntravenöz (IV), oral ve topikal (krem, merhem ve göz damlası) uygulanabilen formları mevcuttur. Oral ve IV formunun en önemli kullanım alanı metisilin dirençli stafilokokların etken olduğu osteomyelit, septik artrit, endokardit, yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Ancak direnç riski nedeniyle ciddi enfeksiyonlarında tek başına kullanılmamalıdır. *C. difficile*'ye bağlı pseudomembranöz enterokolit olgularının tedavisinde vankomisin ve metranidazole alternatif olarak kullanılmaktadır. Topikal formları ise impetigo, folikülit ve piyodermi gibi yüzeysel deri ve göz enfeksiyonlarında kullanılmaktadır.

Direnç

1. Bakteri kromozomundaki spontan mutasyonlara bağlı olarak antibiyotik hedefindeki enzimlerin (Elongasyon faktörü G) değişmesi.
2. Bakteri hücre membranının geçirgenliğinin azalması. İkinci direnç klinikte daha siktir ve ilaç tek başına kullanıldığında daha sık görülür.

İlaç Etkileşimleri

Kinolonlarla birlikte kullanımı antagonistik etki göstermektedir.

Kolesterol düşürücü ilaçlar olan statinlerle birlikte kullanımında ölümcül rabdomiyolizis meydana gelebildiğinden bu ajanlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Yan Etkiler

Bulantı, kusma, epigastrik ağrı en sık yan etkilerdir. Döküntü, kaşıntı, baş dönmesi, bulanık görme, lökopeni daha nadirdir. IV kullanımda tromboflebit, venospazm, ikter görülebilir.

Doz ve Uygulama Şekli

Oral formun uygulama dozu 50 kilogramın üstündeki bireylerde her sekiz saatte bir 500 mg, 50 kg altındaki bireylerde ise 7 mg/kg dır.

Topikal kullanım için %2'lik pomad ve %1'lik göz damlası vardır.

Kloramfenikol

Kloramfenikol bir çok gram-pozitif ve negatif mikroorganizma ve riketsiyalara etkili geniş spektrumlu bir antibiyotiktir.

Etki Mekanizması ve Farmakolojik Özellikleri

Bakteri ribozomunun 50S alt birimine bağlanarak peptidil transferaz enzimini bloke eder ve protein sentezini bozar. Ayrıca memeli mitokondrilerindeki 70S ribozomlara bağlanıp, buradaki protein sentezini de inhibe ederek aplastik anemiye neden olabilir. Bakteriyostatik bir antibiyotiktir. Ancak *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ve bazı bakteroides suşlarına karşı bakterisidal etki gösterir. Makrolidler, klindamisin ve linkomisin de ribozomun aynı alt birimine bağlandığından kloramfenikolle birlikte kullanılmaları antagolistik etki gösterir.

Oral alındıktan sonra ince bağırsaktan %100'e yakın absorbe olur. Lipofilik olduğundan santral sinir sistemi ve göz dahil tüm dokulara dağılımı iyidir. Kan- beyin bariyerini en iyi geçen antibiyotiklerden biridir. Kanda %30 oranında proteine bağlanır.

Karaciğerde glukuronil transferaz enzimi tarafından büyük oranda glukronide çevrilerek metabolize edilir ve %90'ı böbreklerden atılır. Bunun sadece %10 kadarı aktif formdadır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmez, fakat karaciğer yetmezliğinde gerekir.

Etki Spektrumu

Gram-pozitif ve negatif bakterilere, spiroketlere, riketsiyalara, mikoplazma ve erlihyalara etkilidir. Ancak gram-negatif bakterilere etkinliği, gram-pozitiflerden daha iyidir. Anaerop bakterilerin tamamına yakınına, *Salmonella*'lara, *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, enterobakter ve *Serratia* suşlarının önemli bir kısmına, *N. meningitis*, *N. gonorrhoea*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Vibrio cholera* ve riketsiyalara karşı etkilidir. Buna karşın *Pseudomonas aeruginosa*, asinetobakter türleri ve *Burkholderia* türleri (*B. pseudomallei* hariç) ve nokardiyalar kloramfenikole dirençlidir.

Klinik Kullanımı

Geçmiş yıllarda tifo dahil *salmonella* enfeksiyonlarının, çocuklardaki bakteriyel menenjitlerin ve beyin apselerinin tedavisinde, pelvik ve karın içi enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak ciddi yan etkileri nedeniyle günümüzde yerini büyük oranda diğer antibiyotiklere bırakmıştır.

Topikal olarak kloramfenikol içeren göz ve kulak damlaları da bulunmaktadır. Göz enfeksiyonlarında, penetrasyon kolaylığı ve geniş spektrumu nedeniyle kullanılabilir, fakat klamidyal enfeksiyonlara etkisi sınırlıdır.

Tiamfenikol, kloramfenikolün kükürtlü türevi olup, kemik iliği üzerine toksik etkisi daha azdır. Ancak etkinliği kloramfenikolden daha azdır.

Direnç

Bakteriyel direnç mekanizmaları: 1. Kloramfenikolü inaktive eden asetil koenzim A transferaz enziminin yapımı 2. Antibiyotiğin mikroorganizma içine girişinin engellenmesi. 3. Bakteri ribozomunda mutasyonel değişiklik.

İlaç etkileşimleri: Karaciğer mikrozomal enzimlerini ve sitokrom p450 kompleksini inhibe

ettiğinden kumadin, fenitoin, siklofosamid ve tolbutamolün yarı ömrünü uzatır. Rifampin, fenobarbital ve fenitoin karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyerek kloramfenikolün serum düzeyini düşürür. Penisilin ve aminoglikozidlerin etkilerini antagonize eder.

Yan Etkiler

1. Anemi: Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimi eksikliği olanlarda kullanıldığında hemolitik anemi yapabilir. Ayrıca tedavinin başlangıcından 1-2 hafta sonra doza bağımlı olarak reverzibl anemi gelişebilir. Ancak en önemli ve nadir görülen anemi, dozdan bağımsız ve idiosenkrazik olarak gelişen, irreverzibl ve fatal aplastik anemidir. Tedavi kesildikten sonra da gelişebilir.

2. Gri bebek sendromu: 75mg/kg/gün ya da üstünde kloramfenikol alan yenidoğanlarda görülen bir sendromdur. Yenidoğanlarda karaciğer ve böbrek fonksiyonları yeterli gelişmediğinden ilacın glukronide çevrilerek atılımı yetersizdir ve ilaç vücutta birikerek mitokondriyal ribozom fonksiyonlarını bozar. Klinikte cilt ve mukozalarda gri renk, kusma, hipotermi, şok ve vasküler kollaps görülür. Ölümle sonuçlanabilir.

3. Gastrointestinal rahatsızlıklar: Bulantı, kusma, ishal, 5-10 günden sonra mikrobiyal flora değişmesine bağlı olarak mukozalarda kandidiyaz görülebilir.

Doz ve Uygulama Şekli

Oral, İV veya topikal olarak kullanılır. Büyük çocuk ve erişkinlerde oral doz 50 mg/kg/gün, parenteral dozu ise 25-50 mg/kg/gün'dür. Toplam doz 4 eşit parçaya bölünerek 6 saatte bir verilir.

Trimetoprim-Sulfametaksazol (TMP/SMX, Kotrimaksazol)

Sülfonamid grubundan bir ajan olan sülfametoksazol (SMX) ile trimetoprimin (TMP) kombinasyonundan oluşan bir antibiyotiktir.

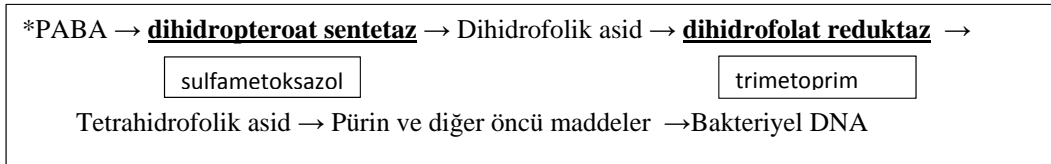
Etki Mekanizması ve Farmakolojik Özellikler

TMP ve SMX bakterilerde nükleik asid sentezi için gerekli olan folik asid yapımını ardışık olarak farklı basamakları etkileyerek bozarlar. SMX dihidropteroat sentetaz enzimini inhibe ederek dihidrofolik asid oluşumunu, TMP ise dihidrofolat reduktaz enzimini inhibe ederek tetrahidrofolik asid sentezini bozar (Şekil 25.1).

Piyasada 1/5 oranında TMP/SMX içeren tablet, süspansiyon ve İV ampülleri vardır. Oral alımdan 2-4 saat sonra maksimum serum düzeyine ulaşır. Serum yarılanma ömrü 10-12 saat olduğundan günlük iki eşit dozda verilebilir. Vücut sıvılarında dağılımı ve beyin omurilik sıvısına (BOS) geçişi iyidir. Her iki ilaç da karaciğerde metabolize edildikten sonra büyük oranda böbreklerden atılır. Kreatinin klirensi 30 mg/dl altına düşmedikçe doz ayarlanması gerekmez.

Etki Spektrumu

N. gonorrhoeae ve *Moraxella catarrhalis* hariç çoğu gram-pozitif ve negatif koklara etkilidir. *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*, şigella ve *salmonella* türleri, *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Yersinia enterocolitica*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Serratia marcescens*, brusella türleri, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jirovecii*, *Isospora belli*, *Cryptospora* ve atipik mikobakterilere karşı değişen derecelerde etkilidir. Ancak çoğu



Şekil 25.1. TMP/SMX etki mekanizması. *PABA: Para Amino Benzoik Asid

anaeroplara, *P. aeruginosa*, bakteroidesler, *Triponema pallidum*, *M. tuberculosis* ve mikoplazma türlerine etkisizdir.

Klinik Kullanımı

Duyarlı mikroorganizmaların etken olduğu üriner sistem, solunum sistemi, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, salmonelloz, şigeloz, bruselloz, melioidoz, nokardiyoz ve atipik mikobakteri enfeksiyonlarının tedavisinde tek başına veya diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılmaktadır. HIV'li hastalardaki toksoplazma enfeksiyonları ve *P. jiroveci* pnömonisinin profilaksisi ve tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Direnç

Bakteri hücre permeabilitesindeki azalma, dihidrofolat redüktaz ve dihidropteroat sentetaz enzimlerinin aşırı üretimi veya yapısal değişikliği, PABA'nın aşırı üretimi gibi mekanizmalarla gelişir.

İlaç Etkileşimleri

Fenobarbital, fenitoin ve rifampinle birlikte kullanıldığında kanda TMP/SMX düzeyini ar-

tırır. Metotreksatla birlikte kullanıldığında bu ilacın kan düzeyini artırıp pansitopeniye neden olabilir. TMP-SMX de rifampin, varfarin, amiodaron, dapson ve bazı diyabet ilaçlarının kan düzeyini artırabilir.

Doz ve Uygulama Şekli

Doz genel olarak 5mg/kg olacak şekilde TMP üzerinden hesaplanır. Şiddetli enfeksiyonlarda doz artırılabilir.

Yan Etkiler

Bulantı, kusma, ishal, aşırı duyarlılık reaksiyonları sık görülen yan etkilerdir. Deri döküntüleri, lökopeni, granülositopeni ve trombositopeni yapabilir. Nadiren serum kreatininde artma, pseudomembranöz kolit, toksik hepatit, kolestatik ve kimyasal menenjitte neden olabilir. Yan etkiler HIV enfeksiyonu olan hastalarda daha sık görülmektedir. Gebelikte ilk trimesterinde kullanıldığında nöral tüp ve kardiyovasküler defektlere neden olduğu bildirilmiştir.

Fatma Banu KARAHASANOĞLU, Hüseyin TURGUT

Polimiksinler çoklu antibiyotik direnci geliştiren *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* ve karbapenamaz üreten enterik bakteriler gibi sorunlu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde zorunlu olarak tercih edilen antibiyotiklerdir.

İlk olarak 1947 yılında üretimi gerçekleşen polimiksinler, 1950 ve 1980 yılları arasında kullanılmış, ancak daha sonra ortaya çıkan nefrotoksik yan etkileri nedeniyle tedavi alanındaki yerini farklı ilaçlara bırakmış ve uzun yıllar kistik fibrözlü hastaların tedavileri dışında tercih edilmemiştir. Ancak son yıllarda giderek artış gösteren dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar ve bu alanda kullanılabilecek antibiyotiklerin sınırlı olması, polimiksinlerin tekrar tedavi alanına girmesine ve tercih edilmesine neden olmuştur. Polimiksinler A'dan E'ye kadar beş farklı kimyasal bileşik içermektedir. Klinik pratikte kullanılan polimiksin grubu antibiyotikler polimiksin B ve polimiksin E (kolistin)'dir.

Kimyasal Yapısı

Polimiksinler siklik katyonik polipeptid de-terjanlardır. Polimiksin B; *Bacillus polymyxa*, kolistin ise *Bacillus colistinus* suşunun ürünlerinden elde edilmiştir. Kolistin, hem kolistin sülfat hem de kolistin metanosülfonat şeklinde kullanılmaktadır. Kolistin sülfat katyonik ve stabil yapıda iken, kolistin metanosülfonat anyonik ve stabil olmayan formdadır. Kolistinin metanosülfat formülünün anti bakteriyel aktivitesi için hidrolize edilmesi gerekir. Klinik pratikte parenteral olarak sodyum kolistin metanosülfat olarak

kullanılmakta, bu ön ilaç kolistine dönüşerek etki göstermektedir.

Etki Mekanizması

Polimiksinler, gram-negatif bakterilerin dış duvarında bulunan lipopolisakkaridlere ve fosfolipidlere bağlanarak etki gösteren bakterisidal antibiyotiktirler. Katyonik bir peptid olan kolistin, gram-negatif bakterilerin dış membranında bulunan ve anyonik yapıda olan lipopolisakkaridlere bağlanır. Lipopolisakkarid moleküllerini bir arada stabil halde tutan divalan katyonların (Ca^{+2} , Mg^{+2}) yerini değiştirerek, dış membranda bozulma ve permeabilite artışı sonucu bakterinin ölümüne neden olur. Antibakteriyel etkisine ek olarak kolistin, lipopolisakkaridin lipid A kısmına bağlanarak endotoksinin etkisini bloke eder.

Doza bağımlı olarak bakterisidal etkileri ve post-antibiyotik etkileri vardır. Etkileri gram-negatif mikroorganizmalarla sınırlıdır. Gram-pozitif mikroorganizmalara, ökaryot ve memeli hücrelerine etkileri yoktur.

Antimikrobiyal Aktivite

Polimiksinler birçok gram-negatif bakterilere karşı etkilidir ancak *Proteus* türlerinin çoğu dirençlidir. *Providencia*, *Burkholderia* ve *Serratia* türlerine karşı da etkileri zayıftır. Birçok gram-negatif bakteri 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'de inhibe olur. *P. aeruginosa* daha dirençlidir ama suşların çoğu 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 'de inhibe olur, ancak direnç düşünüldüğünde 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$ kullanılmalıdır. Kolistine karşı bazı bakterilerde indüklenebilir direnç gelişimi izlenebi-

lirken, başta gram-pozitif ve anaerop bakteriler olmak üzere bazı bakterilerde (*Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp., *Morganella morgani*, *Neisseria* spp., *Brusella* spp. ve *Moraxella catarrhalis*) de doğal direnç görülür. Kolistinin bazı mikobakteri türlerine (*Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium phlei* ve *Mycobacterium smegmatis*) karşı da etkin olduğu bildirilmiştir. Her ne kadar bazı *Bacteroides* spp. ve *Fusobacterium* spp. duyarlı ise de *Bacteroides fragilis* dirençlidir. Polimiksinler *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* gibi çok ilaça dirençli gram-negatif bakterilere karşı etkilidir.

Kolistinin in vitro duyarlılığını belirlemede disk difüzyon ve dilüsyon yöntemleri kullanılmakla birlikte, referans laboratuvarları tarafından kabul edilen ortak bir minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri yoktur. Disk difüzyon yöntemiyle alınan sonuçların dilüsyon yöntemiyle doğrulanması gerekmektedir.

Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

Polimiksin B'nin topikal, oral, intramüsküler ve intravenöz formları bulunmaktadır.

Kolistinin; kolistin sülfat olarak topikal ve oral formu, kolistimetat sodium olarak da intravenöz ve intramüsküler formları bulunmaktadır.

Kolistin sülfat ve kolistimetat sodium oral verildiğinde absorbe olmazlar. Polimiksin B 2-4 mg/kg intramüsküler olarak uygulandıktan sonra 1-8 µg/ml pik serum seviyesine ulaşır. Polimiksin B intravenöz olarak uygulandıktan sonraki serum seviyeleri ile ilgili çok az veri bulunmaktadır. Kolistimetat erişkinlere 2.5 mg/kg dozunda intramüsküler olarak verildiğinde 5-7 µg/ml serum seviyesine ulaşır. Polimiksinler başlıca glomeruler filtrasyonla atılır. Polimiksin B'nin ilk dozundan sonra idrarda anlamlı olarak saptanabilmesi için yaklaşık 12-24 saatlik gecikme periyodu vardır. Bu süre kolistimetat için geçerli değildir. Tekrarlayan dozlarda polimiksin B ve kolistin enjeksiyonundan sonra idrarda en az altı saat süreyle 15 µg/ml seviyelerini aşar. Polimiksin B'nin serumda yarı ömrü 4, 5-6 saat,

kolistimetat'ın ise yaklaşık 3 saattir. Yarı ömürleri renal yetmezlikte uzar. Tekrarlayan dozlarda birikim meydana gelir. Beyin omurilik sıvısı, bilyer sistem, plevral sıvı ve eklem sıvılarına geçişi kötüdür.

Klinik Kullanımı

Polimiksin intramüsküler verildiğinde aşırı ağrıya neden olduğundan bu yolla kullanımdan mümkün olduğunca kaçınmak gerekir ama kullanmak gerekirse intramüsküler dozu 2, 5-3 mg/kg/gün, 4-6 doza bölünerek verilmelidir. İntravenöz dozu 1, 5-2, 5 mg/kg/gün sürekli infüzyon şeklinde ya da 12 saatte bir 60-90 dk'da gidecek şekilde olmalıdır. Gram-negatiflerin neden olduğu menenjitte polimiksin B intratekal olarak ilk üç gün ve sonrasında da gūnaşırı olmak kaydıyla 5-10 mg/kg/gün dozunda kullanılmalıdır.

Kolistinin dirençli enfeksiyonlarda kullanılan formları ve dozları ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıkların esas nedenini piyasada kolistimetat sodyum veya baz kolistin içeren farklı formülasyonların varlığı ve dozaj olarak bazı ürünlerin miligram (mg) bazılarının ise uluslararası ünite (IU) birimlerini kullanmasından kaynaklanmaktadır. Yaklaşık olarak 1 mg baz kolistin, 2.67 mg kolistimetat sodyuma eşittir. Saf kolistin baz için 1 mg 30.000 IU'ye eşit iken, 1 mg kolistimetat sodyum 12.500 IU'dir.

Kolistimetat, hastalığın ciddiyetine göre normal renal fonksiyonu olanlarda 2, 5-5 mg/kg/gün, iki veya dört eşit dozda verilmesi önerilmektedir. Doz kiloya göre ayarlanmalıdır ancak günlük doz 300 mg'ı aşmamalıdır. Toksikite ve ilaç birikimini engellemek için renal yetmezliği olanlarda doz ayarı yapılmalıdır. Kolistimetat intravenöz olarak uygulandığında 3-5 dk'da verilmelidir. 8 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarının kullanımı da rapor edilmiştir.

Kolistin sülfat intestinal dekontaminasyon amacıyla kullanılmaktadır. Bronşiyal sistemleri çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* ile enfekte veya kolonize olan kistik fibrözlü hastaların tedavisinde aerolize kolistimetat ile inhalasyon tedavisi yapılmaktadır. İnhalasyon tedavisi ile istenilen kan düzeylerine ulaşılamaz.

Kolistimetat ventilatör ilişkili pnömoni gibi çoklu ilaç dirençli gram-negatif basillerin neden

olduğu sistemik enfeksiyonların tedavisinde parenteral olarak kullanılmıştır. Çoklu ilaç dirençli *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, karbapenamaz üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.*, çoğu *Stenotrophomonas maltophilia* ile gelişen enfeksiyonların tedavisinde son yıllarda bir seçenek olarak görülmektedir. Kombine kullanımı konusunda yeterli çalışmalar olmamakla birlikte in vitro çalışmalarda *A. baumannii*'e karşı azitromisin, rifampisin ve/veya imipenem ile polimiksin B arasında sinerjik etki olduğu gösterilmiştir.

Bu ilaçlar gram-negatif basil enfeksiyonlarında gentamisin gibi aminoglikozidlere göre daha az etkili ve daha toksiktir. Parenteral polimiksin ve kolistimetat, daha etkili ve daha az toksik ilaçlar kullanılabildiği sürece saklanmalıdır.

Türkiye'de polimiksin E'nin Nisan 2010 tarihinde ruhsat almış kolistimetat sodyum içeren preparatı (Colimycin IM/IV-Koçak Farma) mevcuttur. Adı geçen preparat 150 mg kolistin baz aktivitesine sahip olup, 2.5-5 mg/kg/gün, 2-4 dozda verilmesi önerilen kolistimetat sodyum içerir. Uygulama kolaylığı açısından bu preparat 4.5 MU kolistimetat sodyum içermektedir. Sulandırılmış formu 2 cc olup, 3-5 dk'da infüzyon şeklinde verilir. Genellikle böbrek fonksiyonu normal olan hastalara tedavide 3 x 1-2 MU kolistimetat sodyum verilmektedir. Gebelik kategorisi C'dir.

Karbapenam dirençli izolatların yayılmasıyla, polimiksinlerin bütün dünyada ampirik olarak

reçete edilmesi olasıdır. Bu yüzden, polimiksinlerin klinik kullanımında dikkatli olunmalı ve dirençli gram-negatif patojenlere karşı kullanılmalıdır.

Yan Etkileri

Polimiksin kullanımı sırasında görülebilen yan etkilerden en önemli olanları nefrotoksisite ve nörotoksisitedir. Yan etkilerinin her ikisi de doza bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Nefrotoksisiteden böbrek atılımı sırasında tübüler reabsorpsiyona uğrayarak konsantrasyonunun artışı sorumlu tutulmaktadır. Kolistin kullanımına bağlı renal proksimal tübül hasarı görülür. Nefrotoksisite gelişiminde risk faktörü olarak ileri yaşın, beraberinde nefrotoksik başka ilaç kullanımının, ilaç kullanım süresi ve dozunun etkili olduğu saptanmıştır. Kolistin kullanılan yoğun bakım hastalarında nefrotoksisite gelişme oranı %0-36 olarak bildirilmektedir. Nörotoksisiteye bağlı olarak parestezi, görsel değişiklikler, ataksi, vertigo, konfüzyon ve nöromusküler blokaj gelişimi izlenebilir. Nöromusküler blokaj kas güçsüzlüğüne ve apneye neden olur. Kolistin kullanımına bağlı nörotoksisite gelişme oranı ise %0-7 olarak rapor edilmiştir. Bunların dışında nadir olarak cilt döküntüleri, kaşıntı, ilaç reaksiyonu ve gastrointestinal rahatsızlığa neden olabilir.

Mehmet ÖZDEN

Fosfomisin

Antimikrobiyal ilaçlara karşı patojen bakterilerde giderek artan direnç gelişimi, yeni antimikrobiyal ilaçları gündeme getirmekle birlikte mevcut olan tedavi seçeneklerinin de yeniden değerlendirilmesini zorunlu kılmıştır. Dirençli patojenlere karşı alternatif tedavilerden biri fosfomisindir.

Kimyasal Yapısı ve Sınıflama

Serum proteinlerine önemsiz derecede bağlanan küçük bir hidrofilik ajandır. İdrarla değişmeden atılır, yüksek konsantrasyonlara uzun bir sürede ulaşır. Dokulara iyi düzeyde dağılır, Serum, yumuşak doku, akciğer, kemik, beyin omurilik sıvısı ve kalp kapakları gibi bölgelerde klinik olarak uygun konsantrasyonlara ulaşır. Fosfomisin, fosfonik antibiyotikler sınıfından bir ilaçtır. Menenjit gibi ciddi enfeksiyonlarda fosfomisin disodyum parenteral olarak yıllarca kullanılmıştır. Sonraları, fosfomisin trometamol formu oral kullanım için üretilmiş, özellikle üriner sistem enfeksiyonlarının (ÜSE) tedavisinde kullanılan suda çözünen monobazik fosfomisin tuzudur. Fosfomisin hızlı bakterisidal etkiye sahip, metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisin dirençli enterokok (VRE) ve çok sayıda gram-negatif patojenleri içeren geniş bir antibakteriyel spektruma sahiptir.

Fosfomisin, mevcut antibiyotikler içinde en küçük moleküler kitleye (138 Da) sahip olup yaygın bir difüzyon gösterir. Suda iyi çözünür ve normal depolama koşullarında ilaç maddesi

2-3 yıl stabil kalır. Güçlü bir polarite özelliğinden dolayı çok çözünür bir moleküldür. Asidik ortamda dayanıksızdır ve bu nedenle parenteral kullanım için saklanan disodyum tuz formunda oral biyoyararlanımı kötüdür. Emilim sonrası, fosfomisin-trometamol hidroliz ile fosfomisini açığa çıkarır.

Farmakokinetik Özellikleri

Yemek öncesi kullanıldığında serum konsantrasyonları daha yüksektir. Farmakokinetik parametreler, yemek sonrası alındığında emilimin önemli derecede azaldığını göstermektedir. Uygulanan dozun % 58'i 24 saat içinde idrarda bulunmaktadır. Tek doz uygulanmasını takiben idrar konsantrasyonları yüksektir ve 2,000 mg/L'yi aşabilmektedir. Üriner düzeyler 24 saat üzerinde bir süre için yüksek kalmakta ve bu durum ilacın ÜSE tedavisinde sıklıkla kullanımı lehine bir kanıt oluşturmaktadır.

Etki Mekanizması

Fosfomisin, peptidoglikan sentezinde ilk enzim olan fosfoenolpirüvatı inhibe ederek bakteriyel hücre duvar biyosentezini engeller ve hızlı bakterisidal etkinliğe sahiptir. Fosfomisin, bakteri fimbrialarının sentezini ve hareketlerini azaltarak patojen mikroorganizmaların üriner sistem epiteline ve idrar kateterlerinin iç yüzeyine yapışmasını ve kolonizasyonunu engellemekte, inhibitör konsantrasyonların altında kalsa bile antiadeziv etki oluşturabilmektedir.

Antibakteriyel Aktivitesi

Fosfomisin, MRSA, glikopeptid duyarlı ve dirençli enterokok gibi gram-pozitif bakteriler ve özellikle *Escherichia coli* başta olmak üzere enterik gram-negatif bakterilerin çoğuna karşı antibakteriyel spektruma sahiptir. Fosfomisin, *Klebsiella*, *Enterobacter* ve *Serratia* türleri için önemli düzeyde yüksek Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değeri gösterir. *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı MİK düzeyi 4-512 µg/ml (MİK90: 64 µg/ml) arasında değişen bir MİK düzeyi ile düşük düzeyde aktivite gösterir. *Acinetobacter* türleri, 16-128mg/L arasında değişen MİK düzeyi ile fosfomisine duyarlı değildir. Çeşitli çalışmalarda genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (ESBL) üreten *Enterobacteriaceae* klinik izolatlarının %90'dan fazlasının fosfomisine duyarlı olduğu bildirilmektedir.

Tek doz oral fosfomisin alınmasını takiben 2-2.5 saat sonra plazma düzeyi 22-32 mg/L düzeyinde pik seviyesine ulaşır. Üç gram oral dozu takiben, idrar fosfomisin düzeyi >128 mg/L düzeyinde en az 36-48 saat kalır. Bu düzeyler çoğu üriner patojeni inhibe etmede yeterlidir. Fosfomisin, böbrekler, mesane duvarı, prostat ve seminal veziküllere iyi penetre olur. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS) penetrasyonu % 25 civarındadır. Uzun serum yarılanma ömrüne sahip ve oral alım sonrası idrarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur, bu nedenle ÜSE'nin tek doz tedavisinde trometamol formu özellikle dikkate alınmalıdır. Fosfomisin trometamol gram-pozitif ve negatiflere karşı etkin olmakla birlikte *Morganella morganii*, *Porphyromonas vulgaris*, *P. aeruginosa* ve *Enterococcus faecium*'a karşı azalan aktivite gösterir.

Komplike olmayan sistitli kadın olguların empirik tedavisinde mesilinam ve nitrofurantoinin yanısıra fosfomisin de iyi bir seçenek olabileceği bildirilmektedir. Özellikle yüksek direnç oranlarının olduğu bir dönemde fosfomisin, toplum kökenli üropatojenler dahil, gebe olan veya olmayan kadınlarda, yaşlılar ve pediatrik hastalarda sistit tedavisinde alternatif seçenek olarak fayda sağlamaktadır.

Klinik Kullanımı

Fosfomisin, ESBL üreten izolatlar karşı bir aktivite gösterir ve diğer antimikrobislerle birlikte kullanıldığında dirence neden olmaz. Fos-

fomisin trometamol, komplike olmayan ÜSE'li gebe ve gebe olmayan kadınların tedavisinde tek doz 3 g kullanılabilir. Tekrarlayan nonkomplike sistitin empirik tedavisinde fosfomisin-trometamol, nitrofurantoinle birlikte ilk seçenek antibiyotikler olarak önerilmektedir. İntravenöz tedavi almaktan kaçınan VRE'nin neden olduğu inatçı prostatit tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Fosfomisin trometamol, akut komplike olmayan sistitin ve gebelerde asemptomatik bakteriyürinin tedavisinde 3 g tek doz kullanılmakta ve yüksek düzeyde klinik ve mikrobiyolojik etkinlik elde edilmektedir.

Yan Etkiler

Fosfomisin oldukça iyi tolere edilen ve hastaların %1-10'unda yan etki görülen bir antibakteriyeldir. Minör, reversibl bazı yan etkiler; döküntü, baş ağrısı, bulantı, rinit, vajinitdir. Sadece bir olguda pseudomembranöz kolit bildirilmiştir.

Diğer İlaçlarla Etkileşimi

Fosfomisin aminoglikozidlerle beraber verildiğinde aditif veya sinerjistik antibakteriyel aktivite görülmekte; aynı zamanda aminoglikozidlerin nefrotoksik etkisinde azalmaya neden olmaktadır. İn vitro çalışmalarda, fosfomisin bir grup β-laktam antibiyotikler, aminoglikozidler ve diğer bazı ajanlar ile birlikte kullanılmasının, solunum, dolaşım ve ÜSE'nin bakteriyel etkenlerine karşı sinerji oluşturduğu gösterilmiştir.

Nitrofurantoin

Nitrofurantoin, 50 yıldan daha fazla kullanılan sentetik nitrofuran türevi bakterisidal bir antimikrobiyal ajandır. Komplike olmayan ÜSE'nin tedavisi ve profilaksisinde, özellikle ayaktan tedavi edilen hastalarda ve asemptomatik bakteriyüride kullanılmaya devam etmektedir.

Etki Mekanizması

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bakteri hücre duvarında enzimatik indirgenme ile aktivitesi ortaya çıkmaktadır. İndirgenmiş derivelerinin ribozomal proteinler, DNA

ve diğer makromoleküllere bağlanma yeteneğinin olduğu görülmektedir. Bakteriyel DNA'nın hasarlanması aracılığıyla ve hücre duvar sentezinde rol alan bakteriyel enzimleri inhibe ederek etki etmektedir. Nitrofurantoinin antibakteriyel aktivitesi, nitroredüktaz aktivitenin inhibe olduğu durumlarda gösterilmiştir. Bu durum, aktif metabolitlerine indirgenmeksizin nitrofurantoin kısmında olsa etki edebilmekte olduğunu düşündürmektedir. İlacın su ve idrarda çözünürlüğü pH'daki artış ile orantılı olarak artar.

Antibakteriyel Aktivitesi

Duyarlılık eşik değerleri, ilacın idrar konsantrasyonlarına dayanmakta ve ÜSE'li hastalarda bakteriyürinin eradikasyonu ile korelasyon göstermektedir. MİK düzeyi ≤ 32 mg/L olan suşlar duyarlı kabul edilmektedir. Buna göre, *E. coli* ve *Citrobacter spp.* klinik suşlarının % 90'dan fazlası duyarlıdır. Gram-pozitiflerden stafilkoklar ve *Enterococcus faecalis*'e düşük MİK düzeylerinde etkilidir. Buna karşılık, *Enterobacter spp.* suşlarının sadece küçük bir kısmı (%20) ve *Klebsiella spp.* (%45) duyarlıdır ve *Proteus*, *Providencia*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Morganella* ve *Pseudomonas* türlerine hemen her zaman dirençlidir. *E. coli* dirençli suşlar, kromozomal veya plazmid aracılı direnç olup nitrofurantoin redüktaz aktivitesinin inhibisyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle, aktif derivelerin üretimi azalır. Ayrıca, yıllardır nitrofurantoin klinik kullanımında olmasına rağmen, başlangıçta duyarlı patojenlerden nitrofurantoin dirençli varyantların ortaya çıkması oldukça nadirdir. Yapılan çalışmalarda ayaktan hastaların idrar izolatlarından elde edilen *E. coli* suşlarında direncin %1. 1-1. 8 gibi oldukça düşük bir oran olduğu, klinik ESBL pozitif *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında ise bu oranın %25-30'lar civarında olduğu görülmektedir.

Farmakokinetik Özellikleri

Nitrofurantoinin oral emilimi yaklaşık %40-50'dir ve yiyeceklerle alındığında bu oran artar. Üst intestinal sistemde tamamen emilir ve parçalanır, bu nedenle bağırsak florasında zararlı etkileri bulunmamaktadır. Serum konsantrasyonları saptanamayacak düzeyde düşük iken idrar konsantrasyonları 50-250 mg/L'dir. Bu nedenle ÜSE dışında etkili değildir. Kreatinin klirensi 60

ml/dk'nın altında olan renal yetmezlikli hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

Endikasyonları (Klinik Kullanımı)

Ayaktan hastalarda direnç sorunundan dolayı, komplike olmayan ÜSE'nin tedavisinde alternatif uygun seçenekler nitrofurantoin ve fosfomisinidir. Komplike olmayan sistitin önlenmesi ve tedavisinde nitrofurantoin kısıtlı kullanılmakla birlikte gebelik ve ÜSE birlikteliğinde doğum dönemi (3 aylık dönem) dışında kullanımı önerilmektedir. Gebelikte güvenle kullanılmaktadır ve herhangi bir konjenital malformasyonla ilişkili bulunmamıştır. Nitrofurantoin, ÜSE'nin tedavisinde ilk seçenek antimikrobiklere göre iyi bir alternatif olabilmektedir. Nitrofurantoin monohidrat/makrokristal akut komplike olmayan sistitin tedavisinde, gebelerde asemptomatik bakteriyüride 2X100 mg veya 4X50 mg, 5 veya 7 gün süre ile kullanılmakta ve yüksek düzeyde klinik ve mikrobiyolojik kür elde edilmektedir. Ayrıca tedavi sonrası rekürren ÜSE'nin önlenmesi amacıyla uzun süreli-1 yıla kadar (günlük 50 mg-yatmadan önce) profilakside kullanılmaktadır. Nitrofurantoin oldukça seyrek olarak direnç gelişmektedir. Diğer taraftan nitrofurantoin kullanımı ile diğer antimikrobiklerle çapraz direnç gelişimi olası değildir.

Yan Etkiler

Bulantı, kusma, iştahsızlık, diare gibi gastrointestinal irritasyon bulguları, döküntü başta olmak üzere hipersensitivite reaksiyonları görülebilir, bu bulgular genellikle ilacın kesilmesiyle düzelirler. Nitrofurantoin kaynaklı pnömoni, hepatit, hemolitik anemi, periferik nöropati ve hatta ölüm bildirilen çok sayıda olgu çalışmaları vardır. Nitrofurantoinin pulmoner reaksiyonlar ile en sık ilişkili antibiyotik olduğu ifade edilmekle birlikte, mutlak insidansı gerçekte oldukça düşüktür.

Diğer İlaçlarla Etkileşimi

Nitrofurantoin ile birlikte antiasid kullanılmamalıdır. Antiasid alındığında ilacın emilimi azalır. Ayrıca probenesid de nitrofurantoinin emilimini azaltır. Nitrofurantoin, nalidiksik ve oksolinik asidlerin, kinolonların etkisini antagone ederken fenitoinin metabolizmasını artırır.

TOPIKAL ANTİBAKTERİYEL, ANTİFUNGAL ve ANTİVİRAL İLAÇLAR

Nazif ELALDI

Topikal ilaçlar, lokal uygulanmayı takiben ilk önce deri yada mukozaya, sonra da değişen oranlarda vücuda yayılır ve vücuttan atılırlar. Sistemik uygulamanın aksine ilaç miktarı deri yüzeyinden cilt altı alanlara doğru gittikçe azalır. Kullanım kolaylığı, ilaç yan etki potansiyelinin düşük olması, tedaviye uyumun daha yüksek olması ve enfeksiyon alanında daha yüksek konsantrasyon oluşturması avantajlarındanır.

Topikal Antibakteriyel İlaçlar

Derinin bakteriyel enfeksiyonlarında oldukça sık kullanılırlar. Topikal antibakteriyeller, antimikrobiyaller ve antiseptikler olmak üzere ikiye ayrılırlar. İlki basitrasın, fusidik asid, klindamisin, eritromisin, metronidazol, mupirosin, neomisin ve retapamulin gibi ya yalnız başlarına, yada başka bir sistemik antibakteriyel ilaç ile birlikte yaralara lokal olarak uygulanabilirler. **Klorheksidin** (Andorex® sprej, Bephentene plus® krem), **povidon iyodin** (betakon® solüsyon), **alkol** ve **triklosan** gibi topikal antiseptikler de bu amaçla kullanılmaktadırlar. Genellikle günde 2-3 kez kullanılırlar. Özellikle impetigo olmak üzere cilt enfeksiyonu (erizipel, selülit ve fronkül hariç) tedavisinde giderek daha çok kullanılmaktadırlar.

Basitrasın esas etki alanı stafilokoklar, streptokoklar, *Corynebacterium* spp ve klostridiyumları da içeren gram-pozitif mikroorganizmalardır. Neomisin aşırı duyarlılık yapmakla birlikte, gerek tek başına gerekse de kombine olarak kullanılan bir topikal antibiyotiktir. Bu iki antimikrobiyal ülkemizde kombine olarak piyasaya

sunulmuştur (Thiocilline® pomad). Basitrasın nazal stafilokok taşıyıcılığının eradikasyonunda da kullanılmakta olup, az oranlarda deri iritasyonları yapabilir. **Gentamisin** (Garamycin® krem), *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkisinden dolayı özel bir yer kazanmıştır.

Fusidik asid (Fucibest®, Fucicort®, Fucidin®, Stafine® krem, pomad) özellikle stafilokoksik enfeksiyonlar ve eritrazmada etkilidir ve cilde iyi penetre olur. Nazal stafilokok taşıyıcılığının eradikasyonunda da kullanılır. Son yıllarda dermatoloji hastalarından izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında fusidik asid direnci gözlenmektedir. Steroidler ile kombine preparatı bulunmaktadır. Uygulama yerinde kontakt dermatit yapabilir.

Mupirosin (Bactroban®, Bacoderm®, Balaban®, Mupiderm® krem, pomad), in-vitro metisilin dahil birçok dirençli stafilokoklar, enterokoklar ve streptokoklara karşı etkindir. *P. aeruginosa*, anaeroplara ve *Enterobacteriaceae* türlerine etkisizdir. Uzun süre kullanıldıklarında stafilokoklar direnç geliştirebilir. Mupirosinin klinik kullanımı genellikle impetigo ve folikülit tedavisi, nazal *S. aureus* taşıyıcılığının eradikasyonu ve kateter enfeksiyonları ile cerrahi alan enfeksiyonu profilaksisidir. Kontakt dermatit, deride kaşıntı, döküntü ve kandida kolonizasyonu ilacın istenmeyen etkileridir.

Polimiksin B (Terramycin®, Polimisin®, Vitacillin® merhem, pomad) sadece gram-negatif bakterilere karşı etkindir. Türkiye'de oksitetrasiklin ile kombine preparatı vardır. *P. aeruginosa*

sa, *Proteus mirabilis* ve *Serratia marcescens*'e karşı bakterisidal etki gösterir. Deri, mukoza, göz ve kulakta gelişen enfeksiyonların tedavisinde pomad yada solüsyon şeklinde kullanılabilir. Klinikte daha çok küçük cilt alanlarındaki enfeksiyonların tedavisi ile bu alanlarda enfeksiyon gelişiminin önlenmesinde kullanılırlar. Çok kez neomisin ve basitrasin ile kombine edilirler. Türkiye'de tek başına preparatı yoktur. Diğer antimikrobiyaller ile birlikte göz merhemi ve damlası, cilt pomadı ve merhemi preparatları vardır. Nefrotoksik olduğundan geniş yanığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Retapamulin (Altargo® merhem) erişkinler ve 9 aylıktan büyük çocuklardaki impetigo ve metisilin duyarlı *S. aureus* ile enfekte yara tedavisi için 2007 yılında onay almıştır. İlaç metisilin dirençli olanlar da dahil stafilokoklar ve streptokoklara etkili, gram-negatiflere etkisizdir. Ayrıca *Propionibacterium*, *Prevotella* spp, *Porphyromonas* spp, *Fusobacterium* spp, *Bacteroides* spp ve *Clostridium* spp. de etki spektrumu içindedir. Uygulama yerinde irritasyon en sık yan etkisidir.

Azelaik asid (Azelderm® krem), **Benzoil peroksit** (Aknefug®, Aksil®, Benzac AC® losyon, krem), **Klindamisin** (Cleocin®, Benzacilin®, Benzalin®, Cleocin T®, Clindoxyl® krem, jel, losyon) **Eritromisin** (Akninox®, Benzamisin®, Eritretin®, Eryacne®, Isotrexin® jel) ve **Tetrasiklin** (Acnedur®, Imex®, merhem) de yerel olarak akne tedavisinde kullanılan diğer ilaçlardır.

Topikal Antifungal İlaçlar

Antifungal ilaçlar, krem, merhem, şampuan, kuru toz, tırnak cilası gibi şekillerde lokal olarak tutulan deriye, tırnak üzerine ve mukozalara uygulandığında dermatofit ve mayaları ya öldürür, yada inaktive ederler.

Nistatin (Mikostatin®, Fungostatin®, Macmiror Complex® oral süspansiyon-toz, vajinal pomad, ovul) poliyen gurubu bir ilaç olup oral olarak mukozal, topikal uygulama ile de vajinal kandidiyaz için kullanılır. Dermatofitlere etkili değildir. Oral formu günde 4 veya daha fazla kez alınabilir. Sistemik emilimi yoktur.

Klotrimazol (Canesten®, Clozol®, Gyno-Canesten®, Imazol® krem, pomad, vajinal ovul) imidazol gurubudur ve kandidalara ve dermato-

fitlere (*Trichophyton* spp, *Epidermophyton floccosum* ve *Microsporum canis*) ve tinea versikolor etkeni *Malassezia furfur* üzerine etkilidir. Tinea pedis, korporis, ve kruris tedavisinde kullanılabilir. Lokal irritasyon ve ürtiker oluşturabilir.

Mikonazol (Exagyn®, Fungucit®, Lotrimin®, Gynotran®, Nidazol-M®, Pers-Mant® vajinal ovul, pomad, sprej, jel) ve **Ekonazol** (Türkiye'de piyasada yok) yapı olarak birbirine çok benzeyen, klotrimazol ile aynı gurup ve aynı etkiye sahiptir. Günde bir kez uygulanırlar.

Ketokonazol (Ketoderm®, Ketoral®, Fungoral®, Nizoral®, Konazol® şampuan, ovul, merhem, krem) Bu antifungal de imidazol türevi olup kandidalara, *Trichophyton* spp ve *E. floccosum* ve *M. furfur* üzerine etkilidir. Lokal irritasyon yan etkisidir.

Oksikonazol (Oceral® krem, sprej), **İzokonazol** (Travogen® krem, sprej), **Tiyokonazol** (Dermo-Trosyd®, Dermo-Rest®, Tiocan®, Tiderma® krem, losyon, pudra, tırnak solüsyonu) **Sulikonazol** (Exelderm® krem) **Bifonazol** (Mycospor® krem) ve **Sertakonazol** (Zalain® krem, çözelti, fitil) diğer imidazol gurubu topikal antifungal ilaçlardır.

Allilamin grubundan **Terbinafin** (Lamisil®, Laminox®, Terbisil®, Terbin® krem, sprej), **Naftin** (Exoderil® krem, sprej), **Butenafin** (Butefin® krem) de geniş spektrumlu ve güçlü topikal antifungaller olup etkileri en az imidazoller kadardır.

Tolnaftat (Mikoderm®, Tinactin® solüsyon, pomad, sprej) da benzer etkilere sahiptir.

Sikloproksolamin (Nibulen®, Canolen® krem, solüsyon, sprej, tırnak cilası) de farklı kimyasal gurup ilaçlardır ve imidazoller kadar güçlüdür.

Topikal Antiviral İlaçlar

Asiklovir (Zovirax®, Acyl®, Aklovir®, Asiviral®, Hernovir®, Provir®, Silovir®, Virosil® krem, göz merhemi) topikal uygulandığında sistemik dolaşıma geçemediğinden bazal dermiste birikir. Bağışıklığı baskılanmamışlarda uçuk tedavisine gerek yoktur. Uçuk tedavisinde lezyon üzerine 3 saat arayla günde toplam 6 kez, 7 gün süreyle uygulanır. Uygulama sırasında lezyonun dağılmasını engellemek için ele eldiven giyilmelidir. Genital uçuk tedavisinde topikal yolla 7-14 gün süreyle uygulanır. Topikal formun özellikle ülse-

re lezyonlara uygulandığında uygulama yerinde geçici yanma oluşturması en önemli yan etkisidir.

Pensiklovir (Ex-Lovir[®], Vectavir[®] krem) yineleyen uçukta lokal olarak kullanıldığında iyileşme süresini ve yara yerindeki ağrı süresini kısaltır. Tedaviye hastalığın erken evresinde, mümkünse prodromal fazda başlanmalı ve iki saatte bir 4 gün süreyle uygulanmalıdır. Erişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda kullanılır.

Trifluridin (Thilo[®] göz damlası) in vitro Herpes simpleks virüs (HSV)-1 ve HSV-2, sitomegalovirüs ve adenovirüslere etkilidir. Bu

ilaç HSV ile oluşturulan primer keratokonjonktivit ve yineleyen keratit için topikal kullanılır. HSV'lere bağlı göz enfeksiyonlarında idoksürinden daha etkindir. Her göze 1-9 damla/gün olarak kullanılır. Yan etkileri iritasyon, ödem ve az oranda aşırı duyarlılık reaksiyonudur.

Podofilin (Canthacur[®] solüsyon) siğil tedavisinde kullanılır.

Sidofovir, Adeninarabinozid (Ara-A), İdoksüridin, Vidarabin ve Doconazol da HSV enfeksiyonlarında kullanılan ve Türkiye'de ticari preparatı olmayan diğer topikal antiviral ilaçlardır.

29

SİSTEMİK ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Ogün SEZER

Sistemik Antifungal İlaçlar

Mantar enfeksiyonlarının sistemik tedavisinde kullanılacak sınırlı sayıda antifungal ilaç vardır. Ağır yan etki, dar antifungal spektrum, kötü doku penetrasyonu ve direnç gelişimi birçok antifungal ilacın kullanımını sınırlandıran önemli sorunlardır. Son yıllarda gelecek için umut veren yeni antifungal ilaçlar geliştirilmekte ve klinik çalışmalarda denenmektedir.

Klinik kullanımda olan sistemik antifungal ilaçların etki mekanizmaları Tablo 29.1'de, sistemik olarak kullanılan antifungal ilaçların in vitro etki spektrumu ve sık görülen fungal etkenlere karşı karşılaştırmalı aktiviteleri de Tablo 29.2'de gösterilmiştir.

Poliyenler

Amfoterisin B

Bu grupta sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde amfoterisin B (AmB) ve lipid formülasyonu kullanılır. Fungisidal etkisini mantar hücre membranında bulunan başlıca sterol olan ergosterole bağlanarak gösterir. İlaç ergosterole bağlanarak, hücre zarının ozmotik bütünlüğünün bozulmasına, geçirgenliğinin artma-

sına, sitoplazmik içeriğin (elektrolitler, karbonhidratlar ve metabolitler) hücre dışına sızmasına ve buna bağlı olarak hücre ölümüne neden olur.

AmB mantarın hücre zarında bulunan ergosterole, konağın hücre zarında yer alan kolesterolden daha fazla afinite gösterir. Ergosterole bağlanma antifungal aktiviteden, kolesterole bağlanma ise toksik etkilerden sorumludur. Tüm AmB formları sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde damar içi yoldan uygulanır ve terapötik dozlarda fungisidaldir. AmB'nin dokulara dağılımı iyi olmasına karşın, BOS'a geçişi yeterli düzeyde değildir. AmB geniş etki spektrumu nedeniyle koksidioidomikoz, blastomikoz, histoplazmoz, sporotrikoz, kriptokokkoz, aspergilloz, mukormikoz ve kandidiyaz gibi birçok sistemik mikozun tedavisinde kullanılabilir.

AmB ile tedavi sırasında çeşitli yan etkiler görülebilir. İnfüzyona bağlı olarak gelişen ateş, titreme, hipotansiyon ve dispne gibi akut yan etkiler, ilaçla birlikte ya da ilaç verilmeden kısa bir süre önce alınan hidrokortizon ve asetaminofenle önlenir. İlacın en önemli yan etkisi renal toksisitedir. AmB tedavisi sırasında mutlaka azotemi görülür; bu nedenle serum kreatinin ve iyon düzeyleri iyi izlenmelidir. Bazı nefrotoksik etkiler geriye dönebilse de, glomerüller ve renal tubuler fonksiyonlarda kalıcı fonksiyon bozuklukları da görülebilir. Amfoterisin B lipit formü-

Tablo 29.1. Fungal enfeksiyonlara etki eden ilaçların etki mekanizmaları.

Azoller	Poliyenler	Alilaminler	Flusitozin	Ekinokandinler	Griseofulvin
			Nükleik asit sentezini inhibe eder	Mantar hücre duvarındaki glukan sentezini inhibe eder	Mikrotübül fonksiyonunu bozar

Tablo 29.2. Sık kullanılan sistemik antifungal ilaçların etki spektrumları ve etkinlik düzeyleri.

Organizma	Antifungal ilacın etkinlik düzeyi					
	AmB**	K	F	I	V	C
Aspergillus türleri	+++	0*	0	++	+++	++
<i>B. dermatitidis</i>	+++	++	+	+++	+++	++
<i>C. immitis</i>	+++	++	+++	+++	+++	++
<i>C. neoformans</i>	+++	+	+++	++	+++	0
Candida türleri						
<i>C. albicans</i>	+++	++	+++	+++	+++	+++
<i>C. glabrata</i>	++	+	++	++	++	+++
<i>C. guilliermondii</i>	++	+	+++	+++	+++	++
<i>C. krusei</i>	++	+	0	++	++	+++
<i>C. lusitanae</i>	++	++	+++	+++	+++	+++
<i>C. parapsilosis</i>	+++	++	+++	+++	+++	++
<i>C. tropicalis</i>	+++	++	+++	+++	+++	+++
<i>Fusarium</i> türleri	++	0	0	+	++	0
<i>H. capsulatum</i>	+++	++	++	+++	+++	++
<i>Mucor, Rhizopus ve Zygomycetes</i> sınıfında bulunan diğer mantarlar	+++	0	0	0	0	+
<i>P. brasiliensis</i>	+++	+++	++	+++	+++	++

*0, anlamlı düzeyde etkinlik yok; +, bazı suşlara karşı etkinlik var; ++, orta düzeyde etkinlik var, dirençli suşlar olabilir; +++, güvenilir düzeyde etkinlik var, nadiren direnç görülebilir.

**AmB, amfoterisin B; K, ketokonazol; F, flukonazol; I, itraconazol; V, vorikonazol; C, kasprofungin.

lasyonlarının başlıca üstünlüğü, özellikle nefrotoksisite olmak üzere yan etkilerinin önemli ölçüde azaltılmış olmasıdır.

Azoller

Bu grup içerisinde imidazoller ve triazololler bulunur. Bu iki alt grubun kimyasal yapıları birbirinden farklıdır. Azoller, hem daha az toksik olmaları hem de, ağız yoluyla uygulanabilmeleri nedeniyle her geçen gün daha sık olarak AmB'nin yerine kullanılmaktadır. Sistemik yoldan kullanılan azollerden; ketokonazol tek imidazol türevidir. Flukonazol, itraconazol, vorikonazol ve posakonazol ise triazol türevidir. Azol türevleri mikrozomal sitokrom p-450'ye bağımlı 14 alfa-demetilaz enzimini inhibe ederek ergosterol sentezini önlerler. Ergosterol sentezinin inhibisyonu, mantar hücre membranının sentezinin sonlanmasıyla sonuçlanır. Azoller terapötik dozlarda fungistatiktir. Tüm azol bileşikleri *C. albicans*'a etkilidir. Vorikonazol, posakonazol ve itraconazol *Aspergillus* türlerine de etkili olan azol türevleridir.

Günümüzde mantar enfeksiyonlarının sistemik tedavisinde en sık kullanım alanı bulan azol

türevleri sırasıyla itraconazol, flukonazol ve vorikonazoldür.

Ketokonazol; dar etki spektrumuna sahip olduğu ve diğer azollere göre daha fazla yan etki yaptığı için, sistemik mikozlar için nadiren kullanılmaktadır. Bu ilaç kronik mukokütanöz kandidiyazda sıklıkla kullanılmaya devam etmekte ve oral olarak verildiği zaman dermatofitlere karşı da etkili olmaktadır.

Flukonazol; özefajeal ve orofarenjeal kandidiyaz tedavisinde ve koksidioidomikoz enfeksiyonların çoğunluğunda tercih edilecek birinci ilaçtır. BOS' a en iyi geçen azol türevi flukonazoldür.

Vorikonazol; invazif aspergilloz tedavisi için kullanılan ajanlardandır. AIDS hastalarındaki kandidiyal özefajit ve stomatit tedavisinde kullanılmaktadır.

Azollerin en önemli yan etkisi hepatotoksitesidir. Bununla birlikte impotans, jinekomasti, oligospermi, adrenal yetmezlik gibi endokrin bozukluklar ve gastrointestinal yakınmalar da görülebilir. Azoller birlikte kullanıldıklarında birçok ilaçla etkileşime girebilirler. Bu nedenle azoller diğer ilaçlarla birlikte kullanılırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Ekinokandinler

Ekinokandinler, geniş bir antifungal etki spektrumuna sahip lipopeptit yapısındaki bileşiklerdir. Ekinokandinler, glukan sentezini inhibe ederek mantarın hücre duvarı sentezini durdurur. Ekinokandinler intravenöz olarak uygulanmalıdır. Proteine bağlanma oranı (>%95) yüksektir. Beyin omurilik sıvısındaki konsantrasyonları düşük olmakla birlikte, tüm ana organlara yayılırlar. Ekinokandinlerin tümü çok iyi tolere edilir ve diğer ilaçlarla etkileşimleri çok azdır.

Bu grupta kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin yer almaktadır. Ekinokandinlerin üçü de *Candida* ve *Aspergillus* türlerine karşı benzer spektrum ve etkinliğe sahiptir. Kaspofungin *Candida* türlerine karşı fungisidal etki gösterir. Kaspofungin esas olarak dirençli invazif aspergilloz ve kandidiyazların sistemik tedavisinde kullanılmaktadır. Mikafungin, özofajeal kandidiyaz, kandidemi, invazif aspergillozun tedavisinde ve karaciğer transplantı yapılan olguların antifungal profilaksisinde etkili bulunmuştur. Ekinokandinler, genel olarak minimal düzeyde toksisiteye yol açan güvenilir ilaçlardır. Bugüne dek ekinokandinlere bağlı gelişen ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Ekinokandin tedavisi sırasında ateş, bulantı, kusma, döküntü ve infüzyona bağlı yan etkiler gözlenebilir.

Antimetabolitler

Flusitozin

Flusitozin (5-florositozin; 4-amino-5-floro-2-pirimidon), florlanmış bir pirimidin olup antimetabolit olarak etki gösteren tek antifungal ilaçtır. Flusitozin nükleik asit (DNA ve RNA) sentezini inhibe eden bir nükleotid analogudur. Mantar hücresinin içine bir permeaz yardımıyla aktif olarak alınır ve fungal bir enzim olan sitozin deaminaz ile aktif şekli olan 5-florourasil'e çevrilir. 5-florourasil ise timidilat sentezinin aktivitesini ve nükleik asit sentezini etkiler. İlaç ağız yoluyla uygulanır; tüm dokulara ve BOS'a geçişi iyidir. Flusitozinin başlıca yan etkileri, kemik iliği süpresyonu, hepatotoksisite ve gastrointestinal intoleranstır.

Flusitozin esas olarak kriptomoksik menenjitin ve kandidozun sağaltımında AmB ile birlikte kullanılır. Özellikle kriptomoksik menenjitinin tedavisinde AmB ile birlikte kullanıldığında klinik yarar sağlanır. Kombine kullanım flusitozine dirençli mutantların ortaya çıkmasını da geciktirir.

Alilaminler

Alilaminler, skualen epoksidaz enzimini inhibe ederek ergosterol sentezini engellerler. Membran permeabilitesindeki artış sonucunda mantar hücresinin ölümü gerçekleşir. Bu grupta yer alan terbinafin, yaygın olarak kullanılan lipofilik bir antifungaldir. Dermatofitler, *Candida* türleri, *Malassezia furfur*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* türleri, *Aspergillus* türleri, *Sporothrix schenckii* ve *Penicillium marneffeii*'ye etkilidir. Dermatofitlere bağlı deri ve tırnak enfeksiyonlarının tedavisinde etkili bir şekilde kullanılabilir. Terbinafin, genellikle iyi tolere edilen, yan etki oranı düşük bir ilaçtır. Gastrointestinal rahatsızlıklar, baş ağrısı, deri döküntüsü ve tat duyusu kaybı görülebilen yan etkilerdir.

Griseofulvin

Griseofulvin *Penicillium*'dan elde edilmiş ağız yoluyla kullanılan bir antifungal ilaçtır. Yalnız dermatofitlere karşı etkilidir; diğer mantar türlerine karşı antifungal etkinlik göstermez. İlaç etkisini hücre bölünmesi sırasında mikrotübül ve mitoz mekiğinin oluşumunu etkileyerek, kromozomların ayrılmasını engeller. Bu nedenle yalnız aktif olarak çoğalan hiflere karşı etkilidir. Griseofulvin, ağız yoluyla alınmasının ardından tüm bedene dağılır fakat deride epidermiste birikir. Daha sonra keratinize dokulara geçerek mantarın penetrasyonuna ve üremesine karşı bir engel oluşturur. Griseofulvin dermatofitlerin neden olduğu deri, saç ve tırnak enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Yeterli tedavi için haftalarca kullanılması gerekir. En sık görülen yan etkisi baş ağrısıdır; gastrointestinal rahatsızlıklar, uyuşukluk ve hepatotoksisite daha az görülen diğer yan etkileridir.

Hakan ERDEM

Viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlara genel olarak 'antiviral ilaçlar' adı verilir. Bu ilaçlar güncel tıp uygulamalarında giderek daha fazla kullanım alanı bulan bir antibiyotik grubudur. Bu bölümde, güncel tıp uygulamalarında sık yer bulan antiviraller irdelenmektedir. HIV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan ilaçlar ise kitabın ilgili bölümlerinde anlatılmaktadır.

Herpetoviridae Enfeksiyonlarında Kullanılan Antiviraller

Asiklovir

Asiklovir, Herpes simpleks virüs (HSV), Varicella-Zoster virüs (VZV), Ebstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Hücre içinde timidin kinaz tarafından asiklovir monofosfata, bu da hücrel enzimlerle asiklovir trifosfata dönüşür. IV asiklovir kanıtlanmış HSV enfeksiyonu olan yenidoğanlarda, HSV veya VZV ile enfekte gebelerde, HSV ensefalitli hastalarda kullanılmaktadır. Timidin kinaz üretmeyen CMV'nin oluşturduğu enfeksiyonlarda klinikte kullanılan dozlarda asiklovir etkisiz kalmaktadır. Herpetik ensefalitlerde günde üç kez 10 mg/kg 10 gün süreyle kullanılır. Zona zoster tedavisinde ise günde beş kez 800 mg dozunda 7-10 gün süreyle kullanılmaktadır. Nadiren böbrek hasarı gözlelenebilir. Bunun dışında, alta yatan böbrek sorunları olan hastalarda da nörolojik komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Valasiklovir

Valasiklovir konakta asiklovire dönüşerek antiviral etki gösteren bir ilaçtır. HSV 1 ve 2, EBV, VZV enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Besinler emilimini etkilemez. Alınmasının ardından hızla asiklovir ve L-valine dönüşür. Asiklovir direnci gösteren HSV enfeksiyonlarında valasiklovir önerilmez. Yine, valasiklovir timidin kinaz üretmeyen CMV enfeksiyonlarında etkisiz kalmaktadır. İlacın biyoyararlanımı asiklovire göre 3-5 kat daha yüksektir. Günde üç kez 1 gr oral verilen valasiklovir, günde üç kez 5 mg/kg IV uygulanan asiklovire eşdeğer etki oluşturmaktadır. Zona tedavisinde yedi gün ve genital herpeste ise 10 gün süreyle günde üç kez 1 gr kullanılır. Baş ağrısı, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkiler gözlelenebilir.

Gansiklovir

Gansiklovir CMV enfeksiyonlarında etkin kullanılan bir ilaçtır. HSV-1 ve HSV-2 gibi diğer herpes virüsleri deney ortamında baskıladığı görülmekle birlikte, bu endikasyonlarda klinik kullanımını destekleyecek veriler henüz yetersizdir. Ancak, asiklovir mevcut olmadığı durumlarda HSV ve VZV enfeksiyonlarında gansiklovir kullanılabilir. CMV retinitlerinin tedavisinde indüksiyon tedavisinde günde iki kez 5 mg/kg 2-3 hafta verilir. İdame tedavisinde ise günde tek doz 5 mg/kg dozunda uygulanır. İdame tedavisinde günde üç kez 1000 mg da kullanılabilir. Gansiklovir, asiklovire göre, özellikle hematolojik yan etkiler nedeni ile (anemi, lökopeni, trombositopeni) daha toksik bir ilaçtır.

Foskarnet

Foskarnet başlıca HIV ile enfekte veya transplantlı bireylerde gansiklovire dirençli CMV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bir pyrophosphate analogudur. Başka bir kullanım alanı da asiklovire dirençli HSV ve VZV enfeksiyonlarıdır. Biyoyararlanımı düşük olduğundan IV kullanılır. CMV retinitinin tedavisinde yükleme dozu günde üç kez, 2-3 hafta süreyle verilen 60 mg/kg'dır. İdam tedavisinde ise günde bir kez 90 mg/kg dozunda uygulanır. Asiklovir dirençli HSV enfeksiyonlarında ise günde iki-üç kez 40 mg/kg dozunda iki ya da üç hafta verilmelidir. Renal fonksiyonlarda bozulma, elektrolit düzensizlikleri ve infüzyonla ilişkili kusma gibi yan etkiler gözlenebilir.

Sidofovir

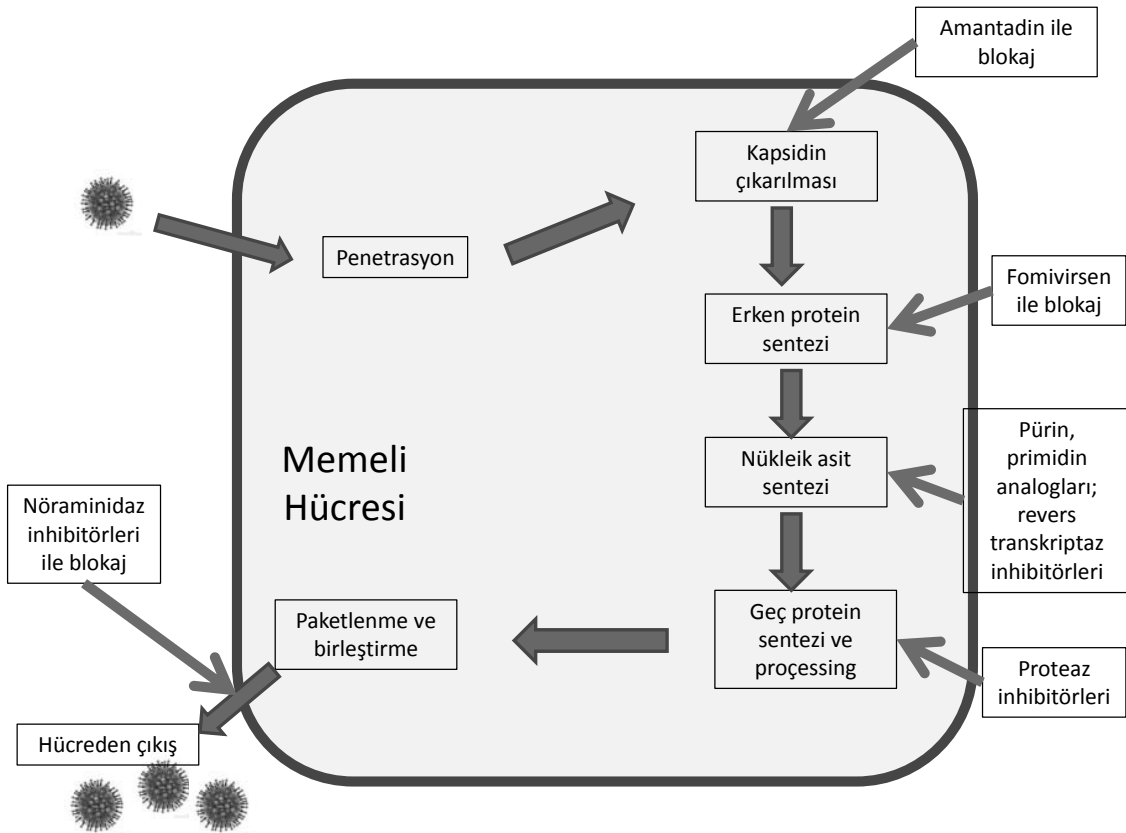
İnsan Herpes virüslerine etkili bir nükleotid analogudur. Deoxycytidine triphosphate ile yarışarak onun yerini alır ve viral DNA sentezini sonlandırır. HIV enfeksiyonunun seyrinde gözlenen CMV retinitlerinin tedavisinde oldukça seçkin bir ilaçtır. Gansiklovir dirençli CMV en-

feksiyonlarında da etkindir. CMV dışında EBV, HHV-6 ve HHV-8, papillomavirüsler, polyomavirüsler, poxvirüsler ve adenovirüsler gibi DNA virüslerine de etkili olduğu bilinmektedir. Foskarnet ya da gansiklovir birlikte kullanıldığında CMV enfeksiyonlarında sinerjik etki göstermektedir. IV cidofovir 5 mg/kg haftada bir iki hafta süreyle, ardından hafta aşırı olacak şekilde kullanılabilir. Doz bağımlı nefrotoksisite cidofovir tedavisinde karşılaşılan başlıca yan etkidir.

Hepatit B Tedavisinde Kullanılan Antiviraller

Lamivudin

Lamivudin HBV'nin viral DNA sentezini sonlandıran bir moleküldür. Günümüzde hem HBeAg pozitif, hem de negatif kronik HBV enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmaktadır. Genellikle iyi tolere edilen bir ilaçtır. Lamivudin tedavisinde karşılaşılan ana sorun tedavi süresi uzadıkça giderek artan direnç gelişimidir. Nadir, ancak ciddi



Şekil 30.1. Antimikrobiyal ilaçların etkilerini gösterdiği yerler.

yan etkileri tedavi esnasında karşılaşılan pankreatit ve laktik asidozudur. Ayrıca, tedavi esnasında lamivudin direnci gelişen veya tedavisi sonlandırılan hastalarda ciddi hepatit alevlenmeleri gözlemlenebilir. Günlük kullanım dozu 100 mg'dır. Böbrek yetmezliğinde ilaç dozu azaltılmalıdır.

Adefovir

Adefovir çeşitli DNA ve RNA virüslerin karşı etkin bir nükleotid analogudur ve ters transkriptaz enzimini inhibe etmektedir. Hepatit B, poxvirüslere ve herpesvirüslere etkili olduğu bilinmektedir. Adefovir, 2002 yılından sonra uzunca bir dönem lamivudin dirençli HBV enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın kullanılmıştır. Tedavide ilk beş yıl içerisinde ilaca karşı % 30 civarında direnç gelişmektedir. Günlük kullanım dozu 10 mg'dır. Özellikle, yüksek dozlarda belirgin olmak üzere nefrotoksisite gelişebilir. Hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde daha etkin ilaçların piyasaya girişiyle geri plana düşmüştür.

Entekavir

Entekavir oral yoldan kullanılan bir guanozin analogudur. Lamivudin ve adefovire göre viral DNA düzeylerini daha fazla baskıladığı, serum ALT değerlerinin normalleşmesine ve karaciğer histolojisinin düzelmesine daha çok katkıda bulunduğu bilinmektedir. Benzer şekilde tedavi esnasında entekavir direncinin gelişimi lamivudine göre çok daha az görülmektedir. Deneysel çalışmalarda lamivudin dirençli HBV izolatlarına entekavirin etkinliğinin düşük olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, entekavir direnci nadir görülmeyle birlikte, lamivudin dirençli olgularda entekavir direncinin de hızla arttığı bilinmektedir. Bu nedenle bu grup hastalarda tek başına entekavir önerilmemektedir. Bazen ilacın kullanımında hafif-orta düzeyde baş ağrısı, öksürük, yorgunluk ve karın ağrısı gözlemlenebilir. Entekavir ilk kez tedavi alan hepatit B'li hastalara 0.5 mg/gün, lamivudin dirençli hastalara da 1 mg/gün dozunda önerilmektedir.

Tenofovir

Tenofovir, adefovir dipivoksil gibi, kronik hepatit B enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan bir nükleotid revers transkriptaz inhibitörüdür. Adefovir ile kıyaslandığında, özellikle HBeAg (+) has-

talarda daha belirgin olmak üzere, HBV-DNA'nın baskılanması, ALT normalleşmesi ve HBsAg kaybına katkısı daha iyi düzeydedir. Tedavi esnasında gelişen tenofovir direnci çok düşüktür. Tenofovir lamivudin dirençli hastalarda viral yükü etkin bir şekilde baskılamakla birlikte, adefovir dirençli suşları kısmen baskılayabilmektedir. Bu nedenle, adefovir ile tenofovir arasında çapraz dirençten söz etmek mümkündür. Başlıca böbreklerden atılan bir ilaçtır ve nefrotoksisite gelişebilir. Tenofovir kronik hepatit B'li hastalarda 300 mg/gün dozunda kullanılmaktadır.

Hepatit C Tedavisinde Kullanılan Antiviraller

Ribavirin

Ribavirin hem immünomodulatördür, hem de viral replikasyondan sorumlu inozin monofosfat dehidrogenaz ve RNA bağımlı polimeraz enzimlerini inhibe eden bir nükleozid analogudur. Respiratuvar sinsityal virüs gibi RNA virüs enfeksiyonlarının tedavisinde de kullanılmıştır. Ribavirin kronik hepatit C enfeksiyonu tedavisinde tek başına önerilmez. İnterferonlara ribavirin eklenmesi ile kalıcı viral yanıt oranının bariz arttığı gösterildiğinden, bu kombinasyon kronik hepatit C tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Tedavi süresince ribavirin dozunun düzenli alınması büyük önem taşır. Kümülatif dozun % 60-80'e kadar düşüşü, kalıcı viral yanıt oranlarında belirgin azalmaya neden olmaktadır. HCV enfeksiyonlu olgularda kiloya bağlı olarak günde iki kez, yemek ve bol suyla, oral kullanılır. Vücut ağırlığı 75 kg'ın altındaki kişilerde 1000 mg/gün, 75 kg'ın üstündekilerde 1200-1400 mg/gün dozunda verilmelidir. Hematolojik yan etkiler geliştiğinde doz ayarlama veya ilacın kesilmesi gerekebilir. Ribavirin kullanan hastalarda teratojenite nedeniyle tedavi süresince ve tedavi bitimini takiben altı ay süreyle kontrasepsiyon önerilir. Böbrek yetmezlikli hastalarda ribavirin kullanılmamalıdır.

Telaprevir

Telaprevir kronik hepatit C tedavisinde kullanılmak üzere onay almış bir proteaz inhibitö-

rüdür. HCV'nin serin proteaz enzimini inhibe etmektedir. Bu antiviral HCV genotip-1 enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmekle birlikte diğer HCV genotiplerinin üzerine etkinliği konusunda araştırmalar devam etmektedir. Ülkemizde de en sık görülen HCV genotip 1 enfeksiyonlarının tedavisinde pegile interferon (PEF-IFN) ve ribavirin kombinasyonunun etkisi kısmen düşük olduğundan, tedaviye telaprevir eklenmesi ilave faydalar sağlamaktadır. Ayrıca, standart tedavi ile yanıt alınamayan hastalarda tedavi etkinliklerini karşılaştıran çalışmalar vardır. PEF-IFN, ribavirin ve telaprevir üçlüsü ile yapılan ikinci tedavi, PEF-IFN ve ribavirin ile yapılan yeniden tedavi ile kıyaslandığında etkinliğin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde 10 Ocak 2013 tarihli yasal mevzuata göre kompanse sirozu olan genotip 1 hastalarında veya daha önceden PEF-IFN ve ribavirin kombinasyonu ile yanıt alınamayan hastalarda telapreviri içeren üçlü kombinasyon başlanabilir. Bu tedavinin toplam süresi kompanse sirozlularda 48 hafta, standart tedaviye yanıtızsız hastalarda ise 24 hafta olarak belirlenmiştir. Ancak, telaprevirin kullanım süresi her iki hasta grubunda da üç ayı aşmamalıdır. Günde 3 kez (8 ±1 saatte bir) 750 mg dozunda kullanılmalıdır. İlaç yağlı besinlerle birlikte alınmalıdır. Telaprevir tedavisi ile döküntü, anemi ve lökopeni/nötropeni gibi yan etkiler görülebilir. Öte yandan telaprevir ile başka ilaçlarla ortaya çıkabilecek ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır.

Boceprevir

Boceprevir kronik hepatit C tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmış bir proteaz inhibitörüdür. Bu ilaç da telaprevir gibi tek başına kullanılmaz ve genotip 1 enfeksiyonların tedavisinde önerilmektedir. PEG-IFN ve ribavirinle kombine edilir. Ülkemizde Mart 2013 itibarıyla boceprevir için yasal bir geri ödeme düzenlemesi yapılmıştır. Boceprevirin 200 mg'lık tablet formları mevcuttur. Günde 3 kez (8 ±1 saatte bir) tek seferde dört tablet olarak kullanılmaktadır. Yani günlük kullanım dozu 3x800mg'dır. Boceprevir de telaprevir gibi başka ilaçlarla etkileşebilir. Karşılaşılan başlıca yan etki anemidir. Hastaların önemli bir kısmında eritropoetin kullanımı gerekmektedir. Öte yandan, gastrointestinal ve dermatolojik yan etkiler boceprevir kullanımında sık görülmektedir.

Grip Tedavisinde Kullanılan Antiviraller

Amantadin ve Rimantadin

Amantadine hem antiviral, hem de Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Rimantadin ise benzer özelliklere sahip bir türev moleküldür. Uzunca bir dönem influenza enfeksiyonunun tedavisinde kullanılmışlardır. Ancak, 2008/2009 grip sezonunda dolaşımdaki H3N2 ve pandemik grip izolatlarının tamamı bu ilaçlara dirençli saptanmıştır. Bu nedenle, artık influenza enfeksiyonunun tedavisinde önerilmemektedirler.

Oseltamivir

Oseltamivir influenza tedavisinde kullanılmak üzere 1999'da onay almıştır. İnfluenza A ve B izolatlarına etkilidir. İlaç influenza virüs replikasyonunun ardından viryonların konak hücreyle olan bağlantısını koparan nöraminidazı inhibe eder. Klinik izolatlarda oseltamivir direncinin varlığı bilinmektedir. Grip tedavisinde günde iki kez 75 mg dozunda beş gün süreyle uygulanmaktadır. Enfekte bireyle temastan sonraki ilk 48 saat içerisinde oseltamivir profilaksisi başlanır. Profilaksi dozu günde tek doz 75 mg'dır. Grip ile temas eden bireylerde grip gelişmesini % 70-90 önlediği gösterilmiştir. Oseltamivir ile ilişkili yan etkiler temelde tedavinin ilk günü ile sınırlı kalan bulantı ve kusmadır.

Zanamivir

Zanamivir de oseltamivir gibi bir nöraminidaz inhibitörüdür. Bu iki ilacın etki mekanizması benzerdir. Oral biyoyararlanımı zayıf olduğundan solunum yolu ile uygulanmaktadır. Alışılmış doz günde iki kez verilen 10 mg şeklindedir. Zanamivir öncelikle böbreklerden atılmakla birlikte, sistemik biyoyararlanımı düşük olduğundan böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. Zanamivirin solunum yollarından uygulanması, bronkospazma neden olabilir. Bu nedenle, kronik obstrüktif akciğer hastalarında sorun oluşturabilir.

ANTİRETROVİRAL İLAÇLAR

31

M. Arzu YETKİN

İnsan immün yetmezlik virüsü [Human Immunodeficiency Virus (HIV)] tedavi edilmediği zaman insanda Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromuna (AIDS) yol açmaktadır. HIV/AIDS tedavisi antiretroviral (ARV) ilaçların kullanımını ile sağlanır. Klinik pratikte kullanılan farklı ARV'ler HIV'in çoğalmasını ve/veya olgunlaşmasını çeşitli evrelerde engelleyerek HIV replikasyonunu durdurmaktadır (Şekil 31.1). Antiretroviral tedavide (ART) kullanılan ilaçların doksanlı yılların ortasından itibaren kombine edilerek kullanılmaya başlanılmasından sonra HIV enfeksiyonlarına bağlı gelişen mortalite ve morbiditede önemli oranda azalma olmuştur. Günümüzde kullanılan ARV'ler HIV üzerine ciddi anlamda etkili baskı uygulamalarına karşılık, HIV'in vücuttan tamamen eradikasyonu henüz mümkün değildir. Bu nedenle ART ömür boyu sürecek bir tedavidir. ART'nin uygulanmasının başlıca amacı HIV'e bağlı gelişecek morbiditeyi azaltarak kişinin hayat kalitesini ve dolayısıyla yaşam süresini uzatmaktır. Bunun yanı sıra kişinin immün sistemini kuvvetlendirmek ve HIV yayılımını azaltmak da ART'nin diğer amaçları arasındadır, bu amaçlarını da başlıca HIV replikasyonunu engelleyerek göstermektedirler. Halen günümüzde ART'de kullanılacak 6 farklı bölgeye etki eden ilaç grubu bulunmaktadır. ART kullanılan ilaçlar genellikle HIV hücre siklusunda etki ettikleri basamağa göre ve bazen de kimyasal yapılarına sınıflanmaktadır. Bunlar; nükleosid/nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri, non-nükleosid ters transkriptaz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri (PI), füzyon inhibitörleri

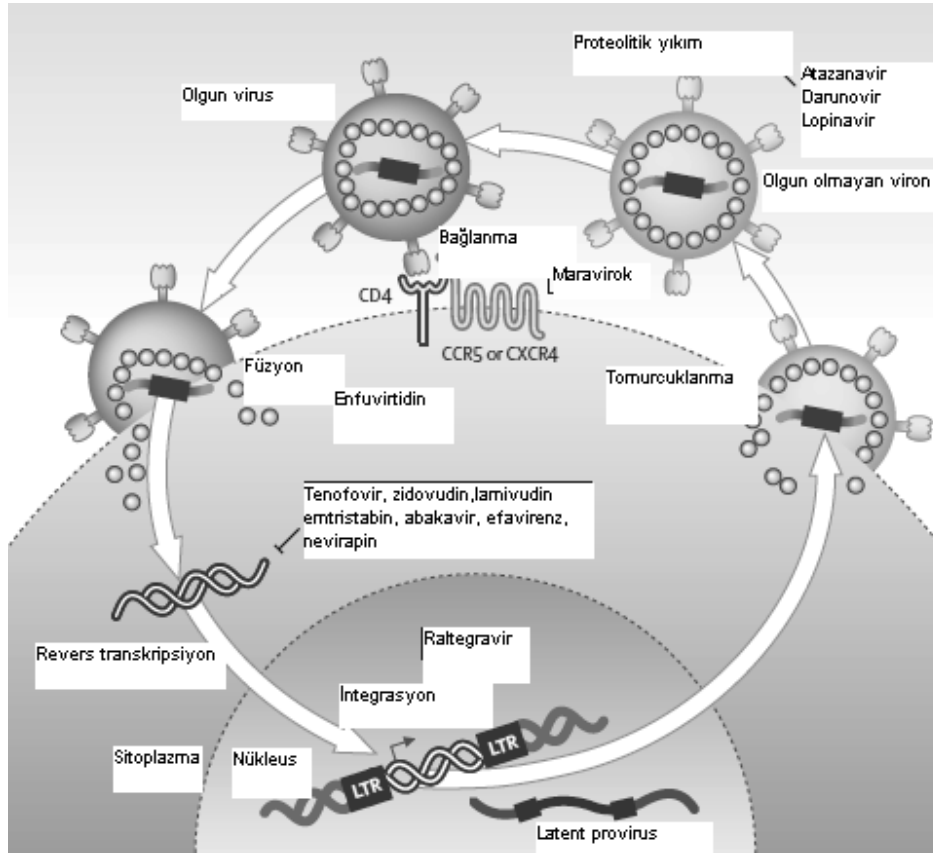
(FI), CCR5 antagonistleri ve integras transfer inhibitörleridir (INSTI) (Tablo 31.1).

Nükleosid/Nükleotid Ters Transkriptaz Inhibitörleri

Nükleosid/nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri (NRTI) HIV RNA'dan cDNA sentezlen-

Tablo 31.1. Antiretroviral ilaçların sınıflandırılması.

İlaç
Nükleosid/nükleotid ters transkriptaz inhibitörleri <ul style="list-style-type: none">• Zidovudin• Stavudin• Didanozin• Lamivudin• Emtristabin• Abakavir• Tenofovir
Non-nükleosid ters transkriptaz inhibitörleri <ul style="list-style-type: none">• Nevirapin• Efavirenz• Etravirin• Rilpivirin
Proteaz inhibitörleri <ul style="list-style-type: none">• Ritonovir• Sakinavir• İndinavir• Nelfinavir• Fosamprevir• Lopinavir/ritonovir• Atazanavir• Darunavir• Tipranavir
Hücre içine giriş inhibitörleri
Füzyon inhibitörleri <ul style="list-style-type: none">• Enfuvirtidin
CCR5 inhibitörü <ul style="list-style-type: none">• Maravirok
İntegras transfer inhibitörleri <ul style="list-style-type: none">• Raltegravir



Şekil 31.1. HIV'in yaşam döngüsü ve antiretroviral ilaçların etki yerleri (Kaynak 2'den alınmıştır). Mevcut ARV ilaçlar HIV'in yaşam döngüsü içerisinde altı basamağa etki etmektedirler (bağlanma, füzyon, ters transkriptaz enzime, integrasyona, ve proteolitik yıkım). Hücre dışında bulunan virüs hedef hücre içerisine girişi üç basamaklıdır; 1- CD4 reseptörü ile birleşme, 2-CCR5 veya CXCR4 koreseptörlerinin biri veya herikisine bağlanma, 3- Füzyon. Maravirok CCR5 koreseptörüne bağlanmayı, enfuvirtidin füzyonu engellemektedir. HIV ters transkriptaz enzimi viral RNA'dan HIV DNA sentezini sağlamaktadır. Ters transkriptaz enzimi nükleozid analogları ve non-nükleozid analogu ters transkriptazlar tarafından inhibe edilmektedir. HIV integraz enzimi HIV DNA'sının konakçı kromozomuna integrasyonunu sağlamaktadır. Raltegravir ve diğer integraz inhibitörleri bu enzimi inhibe etmektedirler. HIV DNA'dı konakçı DNA'sına bağlandıktan sonra HIV genomunun transkripsiyon ve translasyonu olmakta ve olgun olmayan virüsler oluşmaktadır ve hücre yüzeyinden dışarı tomurcuklanma yolu ile çıkmaktadır. HIV proteaz enzimi bu aşamada fazla polipeptidleri temizleyerek olgun virüs haline gelişimi sağlarlar. Bu son basamakta proteaz inhibitörü ilaçlar tarafından engellenmektedir.

mesini yapan RNA-bağımlı DNA polimeraz aktivitesi gösteren ters transkriptaz enzimini inhibe ederler (Şekil 31.1). Bu grupta bulunan ilaçlar doğal nükleotidlerin analoglarıdır. Riboz halkasında 3'-OH grubunun eksik olması ile doğal nükleotidlerden ayrılırlar ve bu eksiklik sayesinde de yeni nükleotidlerin oluşan DNA zincirine eklenmesini önlerler. Bu ilaçların bir başka ortak özelliği de hücre içerisine girdiklerinde hücre içi kinaz enzimleri tarafından fosforlanarak üç fosforlu yapıya dönerek aktive olmalarıdır. Bu grupta bulunan ilaçlar arasında zidovudin, stavudin, didanozin, lamivudine, emtristabin ve tenofovir sayılabilir (Tablo 31.1).

Zidovudin

Zidovudin, (3'-azido-3'-deoksitimidin [ZDV]) 1987 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde ART amacı ile ilk onay alan ilaçtır. O tarihten itibaren gerek tekli veya ikili ve gerekse de üçlü ilaç kombinasyonlarında yer almaktadır. Zidovudin bir timidin analogu olup günlük dozu 2x300mg şeklinde oral olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle bir başka NRTI olan lamivudine veya emtristabinle olan kombine preparatları kullanılmaktadır. En çok tercih edilen kombinasyonu kombivir® ticari adıyla bilinen zidovudin ve lamivudin kombinasyonudur. ART'nin esas omurgasını oluşturan bu kombinasyon 2003 yı-

İndan itibaren ART klavuzlarında yüksek kanıt seviyesi ile önerilen kombinasyon olmuştur. Ancak daha sonraları tenofovir/emtristabin içeren kombinasyonların daha yüksek başarı oranları gösterdiklerini kanıtlayan bilimsel çalışmaların yayınlanması ile birlikte uzmanlar zidovudin/lamivudine içeren NRTI kombinasyonları ART'de alternatif tedavi seçeneği olarak önermeğe başlamışlardır. Ancak HIV ile enfekte gebe kadınların tedavisinde hala ilk önerilen ilaçtır. Baş ağrısı ve halsizlik tedavi başlangıcında görülen yan etkilerin başında gelmektedir. Ancak tedavinin ilerleyen dönemlerinde bu yan etkilere karşı tolerans gelişmektedir. Uzun süreli kullanım sırasında en sık olarak anemi, granülositopeni yapılabilmektedir. Ayrıca laktik asidoz, hepatik steatoz, periferik nöropati, lipoatrofik değişiklikler ve miyopati gibi mitokondrial DNA polimeraza etkilerine bağlı yan etkiler olabilmektedir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır.

Stavudin

Stavudin (2', 3'-didehidro-2', 3'-dideoksitimidin [d4T]), timidin analogu olup ZDV benzer antiretroviral etki gösterir. Zidovudine kıyasla çok daha fazla oranla laktik asidoz, hepatik steatoz, periferik nöropati, lipoatrofik değişiklikler ve miyopatiye yol açmaktadır. Dozu, vücut ağırlığı 60 kg'ın üzerindeki kişilerde 2x40 mg oral ve vücut ağırlığı 60 kg'ın altında olanlarda 2x30 mg/gündür. Zidovudin ile kombinasyonlarında antagonistik etki ve didenozin ile kombinasyonlarında fatal laktik asidoz geliştiğinden bu kombinasyonların kullanımı önerilmemektedir. Stavudin tenofovire nazaran daha az oranda viral baskılama oluşturması ve yan etkilerinin fazlalığı gibi nedenlerden dolayı artık günümüzde ART'de ilk sıralarda tercih edilmemektedir.

Didanozin

Didanozin (2', 3'-dideoksiinozin [ddI]) adenozin analogudur. Dozu, vücut ağırlığı 60 kg'ın üzerindeki kişilerde 1x400 mg oral/gün ve vücut ağırlığı 60 kg'ın altında olanlarda 1x250 mg/gündür. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir. İlacın emilimi yemeklerden etkilediğinden ilaç aç karnına veya yemeklerden

iki saat sonra alınmalıdır. Periferik nöropati ve pankreatit en sık görülen yan etkileri arasındadır. Yapılan çalışmalarda emtristabinle kombinasyonları kullanılmaktadır ancak zidovudin/lamivudin veya tenofovir/emtristabine nazaran viral yükü baskılama oranları daha düşük olduğundan günümüzde alternatif tedavilerde önerilmektedir.

Lamivudin/Emtristabin

Lamivudin (3TC), sitozin analogu olup hem HIV hem de HBV'ye etki etmektedir. Emtristabin kimyasal olarak lamivudine benzerdir. Her iki ilaç da ART'nin ana çatısını oluşturan ilaçlarla beraber kullanılmaktadır. Lamivudin zidovudin ve/veya abakavir ile kombine preparatları bulunurken, emtristabinin tenofovire veya tenofovir/efavirenz kombine preparatları bulunmaktadır. Tenofovir/emtristabin kombinasyonu günümüzde ART'nin ana çatısını oluşturan kombinasyondur. Her iki ilacın yan etkileri diğer ilaçlara göre daha azdır.

Abakavir

Abakavir (ABC) sentetik guanozin analogu olup, günlük dozu 2x300 mg veya 1x600 mg şeklinde verilebilmektedir. Abakavir kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir özellik bulunmaktadır. ABC dozu hafif dereceli karaciğer yetmezliğinde 2x200 mg olacak şekilde azaltılırken orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği durumlarında abakavir kullanımına ara verilmelidir. Abakavir/lamivudine ile kombine preparatları günümüzde kullanılmakta ve NRTI içeren tedavi rejimlerine tenofovir/emtristabin kombinasyonuna alternatifini oluşturmaktadır. Ancak yapılan ACTG 5202 çalışmasında ABC/3TC+efavirenz/ritonavir-lopinavir kombinasyonu tenofovir/emtristabin+efavirenz/ritonavir-lopinavir kombinasyonu ile karşılaştırıldığında viral yük sayısı >100.000 kopya/mL olan hastalarda ABC/3TC kombinasyonu viral yükü baskılama oranları diğer kombinasyona göre daha düşük olduğu görülmüştür. ABC kullanımı sırasında dikkat edilmesi gereken bir başka husus da ilacın ateş, döküntü gibi aşırı duyarlılık sendromuna yol açabilmektedir. Hatta bazen bu tablo fatal hipersensitivite sendromuna şeklinde

olabilmektedir. Bu durum özellikle HLA-B*5701 gen mutasyonu olanlarda geliştiğinden ABC kullanılması planlanan hastalarda bu gen mutasyonunun varlığı araştırılması ve pozitif çıkması durumunda ABC kullanılmaması önerilmektedir. ABC kullanımına bağlı olarak bazı çalışmalarda kardiyovasküler toksisite geliştiği bildirilmiş bazı diğer çalışmalarda ise böyle bir toksitiden bahsedilmemiştir. Dolayısıyla ABC'in kardiyovasküler sistemde toksiteye yol açıp açmadığı şu an araştırılma aşamasındadır.

Tenofovir

Tenofovir adenozin 5'-monofosfat analogu olup vücuda tenofovir disproksil fumarat şeklinde ön ilaç olarak alınmakta ve hücre içerisinde tenofovire dönüşmektedir. Klinik kullanım sırasında emtristabin ile veya emtristabin ve efavirenzle kombine preparatları kullanılmaktadır. Günlük dozu 1x300mg/gün olup yiyeceklerden etkilenmemektedir. Hem HIV'e hem de HBV etkisi bulunmaktadır. Böbrek yetmezliği durumunda doz ayarlaması gerekmekte olup karaciğer yetmezliğinde doz ayarlanmasına gereksinimi yoktur. Tenofovir/emtristabin tenofovir/lamivudinin efavirenz veya proteaz inhibitörü ile kombinasyonu pek çok ART klavuzunda hem tedavi deneyimli hem de daha önce hiç tedavi almamış hastalarda ilk sırada önerilen ilaçtır. Tenofovir böbreklere toksik etkisi olabileceğinden kullanımı sırasında böbrek fonksiyonları yakından takip edilmelidir. Tenofovire bağlı böbrek toksisitesi kullanıma başladıktan yaklaşık altı ay içerisinde gelişmekte ve 18. ay civarında stabilize olmaktadır. Böbrek toksisitesi daha çok proteaz inhibitörleri ile beraber kullanıldığında gözlenebilmektedir.

Non-Nükleozid Ters Transkriptaz İnhibitörleri (NNRTI)

NNRTI'leri virüsün ters transkriptaz enziminin aktif bölgesinin uzak bir kısmında bulunan bir cebe bağlanırlar ve ters transkriptaz enziminde yapısal değişikliğe yol açarak etki gösterirler. NRTI aksine NNRTI'leri aktive olmak için fosforilizasyona ihtiyaç göstermezler ve ilaç

yarı ömürleri uzundur. Etkilerini sadece HIV-1'e karşı gösterirlerken HIV-2'ye etkileri yoktur. Bu grupta bulunan ilaçlardan etravirin hariç direnç geliştirme potansiyelleri yüksektir. Bu başlık altında sınıflanan ilaçlar Tablo 31.1'de gösterilmiştir.

Nevirapin

Nevirapin üçlü ART'nin bir parçası olarak yaygın olarak kullanılan bir antiviral ilaç iken efavirenzin kullanıma girmesi ile beraber kullanım oranlarında azalmalar olmuştur. Kullanım sırasında döküntüye sebep olması ve ciddi ve hatta fatal hepatik hipersensivite reaksiyonuna yol açması nedeni ile kullanımda azalmalar olmuştur. Bu ciddi yan etkiler CD4 hücre sayısı >250 hücre/mL olan HIV pozitif kadınlarda ve CD4 sayısı >400 olan erkeklerde geliştiğinden CD4 hücre sayısı belirtilen değerlerin üzerinde olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Plasentadan geçebilme özelliğinden dolayı anneden bebeğe HIV geçişini önleyebildiğinden CD4 hücre sayısı <250 olan HIV pozitif gebe kadınların tedavisinde önerilmektedir. Diğer ilaçlarla ve özellikle antitüberküloz ilaçlardan olan rifampisin, rifabütin ve klaritromisinle etkileşimi olduğundan beraber kullanımı önerilmez.

Efavirenz

Efavirenz potent, günde tek doz kullanılan güçlü bir antiviral ajandır. Günümüzde pek çok tedavi klavuzunda ART'de ilk sırada önerilen ilaç kombinasyonlarında geçmektedir. Tenofovir ve emtristabinle birleştirilmiş preparatları bulunmaktadır. En önemli yan etkisi santral sinir sistemine olan etkileridir. Buna bağlı olarak canlı/renkli rüyalar görmek, uykusuzluk, sersemlik hali ve konsantrasyon güçlüğüne yol açmaktadır. Teratojenik olduğundan gebelerde kullanılmaz. İlacın direnç geliştirme eşiği düşük olduğundan tek bir mutasyonla direnç gelişimi olabileceğinden kullanım sırasında dikkat edilmelidir.

Etravirin

Yeni sınıf NNRTI olup nevirapin ve efavirenz dirençli HIV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Günlük dozu 2x200 mg olup, ye-

meklerle beraber kullanılmalıdır. Diğer ilaçlarla özellikle başka NNRTI veya proteaz inhibitörleri ile beraber kullanılmamalıdır. İlaç ilaç etkileşimlerinden dolayı rifampin, rifabutin, klaritromisin, eritromisin ve fenitoin ve karbamezapin gibi bazı antikonvülzan ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır.

Rilpivirin

ART amacı ile 2011 yılında ruhsat almıştır. Günde tek doz kullanım kolaylığı bulunmaktadır. Efavirenz ile karşılaştırıldığında HIV RNA düzeyi 100 000 kopya/mL üzerinde olan hastalarda daha düşük etkinlik göstermektedir. Ancak yan etkileri efavirenze göre daha azdır.

Proteaz İnhibitörleri (PI)

HIV sahip olduğu aspartil proteaz enzimi sayesinde yeni oluşmuş olan virüsde bulunan gag ve gag-pol poliproteinlerini keserek oluşan virüsün olgunlaşmasını sağlamaktadır. Geliştirilmiş olan proteaz inhibitörleri enzimin bu işlemi yapmasını engelleyerek olgun ve enfektif virüsün oluşması engellenmektedir. PI karaciğerde sitokrom P-450 izoenzim CYP3A4 tarafından metabolize edilerek parçalanırlar. Ritonovir bu izoenzimin güçlü bir inhibitörüdür. Bu nedenle PI'leri ritonavir ile güçlendirilmektedir (boosted PI). PI ritonavir eklenmesi ile ayrıca ilacın günlük dozlam ve tablet yükünü azaltmakta ve uyumu artırmaktadır. Bu olumlu etkilerin yanı sıra ilaca bağlı yan etkilerde ve ilaç-ilaç etkileşimlerinde de artış olabilmektedir. İlacın en önemli yan etkileri arasında gastrointestinal sistemde rahatsızlık hissinin yanı sıra hiperlipidemi ve insulin direnci gibi metabolik bozukluklara da yol açmaktadır. PI'ne karşı direnç gelişebilmesi için HIV'de birden fazla sayıda mutasyon olmasına gerek vardır. Bu nedenle PI'lerinin direnç geliştirme potansiyelleri yani genetik bariyerleri NNRTI ve integras inhibitörü ilaçlara göre çok yüksektir.

Ritonovir

Başlangıçta ART'nin bir parçası olarak kullanılan ritonavir, bulantı, kusma, ishal gibi ciddi

gastrointestinal yan etki oluşturmaları nedeni ile günümüzde artık tedavi amacı ile değil sadece diğer PI etkilerini kuvvetlendirmek için kullanılmaktadırlar.

Sakinavir

İlk kullanıma girdiği yıllarda sert kapsül şeklinde formülasyonunun biyoyararlanımı düşük olduğu için yumuşak kapsül şekline dönüştürülmüş ve ritonavir ile güçlendirilmiştir. Günümüzde 2x500 mg şeklinde kullanıma girmiştir. Beraberinde 2x100 mg şeklinde ritonavir alınması gerekmektedir. Sakinavirin emilimi yiyeceklerle arttığı için yemek yenildikten sonra iki saat içerisinde alınması gerekmektedir. Ritonovirle kombine edildiğinde ilaç ilaç etkileşimleri artmaktadır. Bu nedenle bu kombinasyon kullanılırken rifampisin kullanılmaması gerekmektedir.

İndinavir

İndinavir günümüzde ART'de ilk sırada önerilen bir ilaç değildir. Alternatif tedavide kullanılmaktadır. Hiperglisemi ve böbrek hastalıklarına yol açabilmekte ve daha da önemlisi böbrek taşı oluşturmaktadır. Günlük dozu eğer güçlendirilmiş olarak kullanılacaksa 2x800 mg beraberinde 2x100/200 mg ritonavir ile kombine edilmelidir. Ritonovir ile güçlendirilmeyecekse 3x800 mg dozunda kullanılması gerekmektedir.

Nelfinavir

Diğer PI arasında ritonavir ile güçlendirilmeyen tek PI'dir. Güçlendirme yapılmadığından viral etkisi de lopinavir/ritonavir veya efavirenz ile karşılaştırıldığında düşüktür. Bu nedenle ART'nin ilk basamak tedavisinde tercih edilmez. Ritonoviri tolere edemeyen hastalarda ve gebelerde kullanılmaktadır. Günlük dozu 2x1250 mg'dır ve yiyeceklerle beraber alınmalıdır.

Fosampravir

Bu PI günde tek doz 1x1400 mg ve beraberinde 1x100/200 mg ritonavir ile beraber veya 2x700 mg fosampravir ve 2x100 mg ritonavir şeklinde kullanılmaktadır. Daha önce ART'de PI kullanmamış hastalara günde tek doz şeklinde

kullanılırken, daha önce PI kullanmış PI deneyimli hastalarda günde iki doz ritonavirle güçlendirilme yapılması tercih edilmektedir. HIV RNA baskılama ve CD4 sayısında artma etkileri lopinavir-ritonavirle karşılaştırıldığı bir çalışmada non-inferiyör olarak bulunmuştur. Yan etki olarak ishal, hiperlipidemi ve döküntü olarak belirtilmektedir.

Lopinavir/Ritonavir

Ritonavir ile birleştirilmiş tek PI'dır. Günlük dozu 2x400/100 (lopinavir/ritonavir) veya 1x800/200mg şeklindedir. ART'de ilk basamakta veya kurtarma tedavilerinde kullanılmaktadır. Gebelerde kullanma endikasyonu olan tek PI'dır. İyi bir viral süpresyon yapıcı etkisi ve CD4 sayısında yükseltici etkisi bulunmaktadır.

Atazanavir

Atazanavir günde tek doz şeklinde yiyeceklerle beraber kullanılmaktadır. Ritonavir ile güçlendirilmiş şekilde (300/100mg/gün) veya güçlendirilmemiş (300mg/gün) şekilde kullanılabilir. Ritonavir ile güçlendirildiğinde dozu azaltılmakta buna karşılık ilacın etkinliği artmaktadır. Gelişmiş olan ülkelerde ART'de ilk basamak tedavisinde ve kurtarma tedavisinde önerilen bir ilaçtır. Diğer PI ile karşılaştırıldığında gastrointestinal yan etkileri ve hiperlipidemi yapıcı yan etkileri daha az oranda görülmektedir. İndirekt hiperbilirubinemi yapabilmekte ve bazen de sarılığa yol açmaktadır. Böbrek yetmezlikli hastalarda kullanılabilir, orta derecede karaciğer yetmezliğinde dozu azaltılması gerekmektedir.

Darunavir

Darunavir'in mutlaka ritonavir ile güçlendirilmiş şekilde kullanılması gerekmektedir. Daha önce tedavi almamış HIV pozitif hastaların tedavisinde kullanılabilirliği gibi aynı zamanda diğer PI direnç kazanmış hastaların tedavisinde de kullanılabilir. Hafif ve orta şiddetli böbrek veya karaciğer yetmezliğinde dozu ayarlamaya gereksinimi yokken, ileri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmazlar. Tedavi almamış hastalarda dozu 800/100

mg/gün darunavir/ritonavir iken, tedavi deneyimli hastalarda 2x600/100mg/gün darunavir/ritonavir şeklindedir. Diğer PI göre daha kolay tolere edilmekte ve gastrointestinal yan etkiler ve hiperlipidemi görülebilmektedir.

Tipranavir

Tedavi deneyimli ve HIV direnç saptanmış hastalarda kullanılması önerilen PI'dır. Yüksek doz ritonavir ile güçlendirildiğinden daha fazla oranda gastrointestinal ve hepatik yan etkiler gözlenebilmektedir. Ciddi karaciğer yetmezliği tablosu veya intrakraniyel kanama yapabilmektedir. Bu nedenle kan hastalığı olanlar veya kanama riskini artıran ilaç kullananlarda tipranavir kullanılmamaktadır. Günlük dozu 2x500/200mg tipranavir/ritonavir şeklindedir. Böbrek yetmezliğinde ve hafif karaciğer yetmezliğinde dozu ayarlamasına yapılmazken, orta ve ileri derece karaciğer yetmezliği tablosunda kullanılmaz.

Hücre İçine Giriş İnhibitörleri

HIV CD4+ hücrelerine girebilmesi için viral env geni tarafından gp120 ve gp41 olmak üzere iki glikoprotein sentezler. Bu proteinlerin virüsün hücre içerisine girmede çok önemli roller bulunmaktadır. Gp120 molekülü virüs ile CD4 hücrelerinin ilk teması ve birleşmesini sağlar. Bu birleşme sırasında CD4 hücreleri üzerinde bulunan CCR5 ve CXCR4 adı verilen iki koreseptörün rolü büyüktür. Bu tanıma ve birleşmeden sonra gp41 glikoproteininin uç kısmında bulunan iki yapı şekil değiştirir ve CD4 hücrelerine sıkıca bağlanma ve ardından da virüsün hücre içerisine füzyonunu başlatır. Bu işlem sonrasında da virüsün hücre içerisine girişi tamamlanır (Şekil 31.1).

Enfuvirtid

Enfuvirtidin günümüzde sadece tedavi deneyimli ve dirençli HIV enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmektedir. Daha önce tedavi başlanmamış hastaların başlangıç rejiminde önerilmemektedir. Günlük dozu 2x90mg subkütan

enjeksiyon şeklindedir. Enjeksiyon yerlerinde ağrı, eritem, nodül, endürasyon ve kaşıntı gibi yan etkilere yol açabilmektedir.

Maravirok

Maravirok, HIV CD4+ hücrelerine bağlanırken kullandığı iki farklı ko-reseptörden biri olan CCR5 koreseptör antagonistidir. Bu ilacın kullanılmasından önce HIV de bulunan koreseptör tropizmi belirlenmesi gerekmektedir. Şu andaki tedavi önerilerine göre maravirok tedavi deneyimli ve dirençli HIV enfeksiyonlarının tedavisinde önerilmektedir. Ancak HIV'in başlangıç tedavisindeki yeri konusunda çalışmalar devam etmektedir. Günlük dozu 2x300mg şeklindedir.

İntegraz Transfer İnhibitörleri

HIV CD4+ hücresi içerisine girdikten sonra viral RNA'dan cDNA sentezi gerçekleşir. Daha sonra yeni oluşan bu cDNA CD4+ hücresinin

DNA'sına entegre olur. Bu entegrasyon işlemini integras enzimi tarafından sağlanır. İntegraz inhibitörleri bu enzimi durdurarak yeni HIV-1 ve HIV-2 sentezini durdururlar.

Raltegravir

Raltegravir integras enzim inhibitörü olup, günlük dozu 2x600mg'dır. Yiyeceklerden bağımsız olarak kullanılmaktadır. Daha önce tedavi almamış hastaların birinci basamak tedavisinde, aynı zamanda tedavi deneyimli hastalarda kullanılması önerilmektedir. Diğer ilaçlarla etkileşimleri nispeten azdır. Kullanım sırasında halsizlik, döküntü, herpes zoster enfeksiyonlarında artma, alanin amino transferaz ve asetil amino transferaz, kreatinin kinaz seviyelerinde artmalar olabilmektedir. Devam eden depresyonu olan hastalarda depresyonda şiddetlenmeler olabildiğinden dikkatli olunmalıdır. Direnç gelişebilme bariyeri düşük olduğundan viral RNA'da meydana gelecek olan tek mutasyonla direnç gelişebilmektedir.

32

NORMAL KONAKTA ATEŞ VE NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞLİ HASTAYA KLİNİK YAKLAŞIM

Ferhat ARSLAN, Ali MERT

Normal Konakta Ateş

Bir etkenin immün yanıt oluşturabilecek düzeyde dokulara invazyonu enfeksiyon olarak tanımlanabilir. Enfeksiyonlara ikincil olarak gelişen sistemik enflamatuvar yanıtta genellikle ateş yükselir. Ateş, ekzojen pirojenlerin enflamatuvar sitokinleri (IL-1, TNF, IL-6) makrofaj/monosit sisteminden salgılatması sonucu oluşmaktadır. Gram-negatif bakteri hücre duvarı yani endotoksin (lipopolisakkarit) ekzojen pirojenlere verilecek güzel bir örnektir. Pirojenik sitokinler kan yoluyla ön hipotalamustaki ısı düzenleme merkezine gelerek ateş oluşumuna yol açan Prostaglandin E₂ salgılatırlar.

Konu 'ateş' olunca, öncelikle ateş ölçüm yerleri ve normal ateş değerlerinden kısaca söz edilmelidir. Ateş yıllardır civalı termometrelerle koltuk altı, dilaltı ve rektal olmak üzere 3 anatomik bölgeden ölçülmekteydi. Kırılan civalı termometrelerin civasının çocuklarda ölüme yol açması nedeniyle bu termometreler yasaklanmıştır. Bu nedenle günümüzde ateş sıklıkla infrared ateş ölçerle timpanik ölçülmektedir. Timpanik membran (aural) ateşi civalı termometrelerle ölçülen oral ateş değerine ($\leq 37,8^{\circ}\text{C}$) yakındır. Elektronik ateş ölçerler ise güvenilir değildir. Civalı termometrelerle ölçülen normal ateş değerlerinin üst sınırları ölçülen bölgeye göre değişmektedir. Burada 37,3 ve 0,5°C gibi iki rakamı akılda tutarak bölgelere göre ateş değerlerini hesaplayabiliriz. Koltuk altı ateşin üst sınırı 37,3°C' dir. Dilaltı ateşin üst sınırı ise, koltuk altı ateşe 0,5 eklenerek elde edilir (37,8°C). Rektal ateşin üst sınırı da dilaltı ateşe 0,5 eklenerek bulunabilir (38,3°C). Adet gören

kadınlarda; ovülasyonla sabah ateşi lüteal faz boyunca 0,5° C yükselebilir.

Enfeksiyonun Fizyopatolojisi ve Ateş

Etkenler konağın immün sistemini (özgül olmayan ve olan) aştığında enfeksiyonlar gelişmektedir. Etkenlerin invazyonunu önleyen önemli ilk engeller;

1. Normal mikroflora,
2. Konağın fiziksel bariyerleri (deri, mukozalar ve siliya) ve
3. İmmünolojik faktörler (sitokinler, kompleman)'dir.

Savunma sisteminin ilk engelini aşan etkenler savunma sisteminin ikinci engelleri ile karşılaşılır (nötrofiller, makrofaj-monositler, hücrel immünite, hümöral immünite ve opsonizasyon) ve akut faz yanıtı oluşur. Abartılı akut faz yanıtı klinik tabloyu kötüleştirir ve makrofaj aktivasyon sendromuna yol açabilir. Bazal metabolizma tiroid hormonları (özellikle), katekolaminler ve büyüme hormonu tarafından belirlenir. Termogenez hipertroidizmde ~%80 artabilir; hipotroidizmde ise ~%50 azalabilir. Orta düzeyde aktivite termogenezini ve dolayısı ile vücut ısısını geçici artırır. Vücut ısısında her bir 1° C yükselme bazal metabolizma hızında %7 artışa yol açar. Akciğerler ve deriden olan vaporizasyonla vücut ısısında kayıp sağlanır. Yaşlılarda bazal metabolizma hızı yavaşlamıştır ve uyarılara karşı yanıtta küntleşme olur.

Hipotalamusda ısıya-duyarlı nöronlar bulunmaktadır. Bu nöronlar pro-enflamatuvar ve anti-

enflamatuvar sitokinler için reseptörler barındırır. Böylece vücut ısısı sürekli olarak bir dengede tutulmaktadır. Vücut ısısı yükseldiğinde deride vazodilatasyon ve terleme oluşur; kişiler aktivitelerini azaltabilirler ve serin bir ortam ararlar. Aksine düşük vücut ısısı ise deride vazokonstriksiyon, titreme, sıkı giyinme ve ılık ortamda bulunmayla yükseltilmeye çalışılır. Ateşli bir durumda, halsizlik kuraldır ve çoğu hastada kas ağrısı olur. Kas ağrısının nedeni ise ateş oluşturma için kasların kontraksiyonudur. Ateş metabolik (prostaglandin sentezinin indüksiyonu) ve immünolojik yanıtları içeren karmaşık fizyolojik bir süreçtir. Ekzojen pirojenler fagositik lökositlerden endojen pro-enflamatuvar pirojenik sitokinler (IL-1, IL-2, IL-3, TNF-alfa ve İFN-gama) salgılatarak ateşe yol açar. Bu sistokinler T ve B lenfositlerinin, makrofajların ve polimorf nüveli lökositlerin immün yanıtlarını uyarır. Feedback inhibitör yanıtlar; adrenokortikotropik hormon, arginin vazopressin, serotonin, dopamin ve diğer homeostatik mekanizmalarla sağlanır. Bu termoregülatuvar mekanizmalar nadiren ateşin 41° C (106° F) üzerine çıkmasına müsaade eder. Ciddi bakteriyel enfeksiyonlarda ateş yanıtının oluşmaması kötü prognoz göstergesi olabilir.

Ateşli Hastaya Klinik Yaklaşım

Ateşinin ilk 7 günü içinde başvuran bir olgu akut ateşli bir hasta olarak kabul edilebilir. Akut ateşlerin çoğu ilk 7 gün içinde kendiliğinden gerilemektedir ve bu olgularda etiyoloji çoğu zaman viraldir; bu hastaların genel durumları da grip hariç iyidir.

Hekimin akut ateşten korkma nedeni genellikle acil bakteriyel enfeksiyon hastalıklarıdır. Buradan çıkan sonuç, her akut ateşli olgu ilk değerlendirmede aksi kanıtlanıncaya kadar acil bakteriyel enfeksiyon gibi düşünülmelidir. Enfeksiyonların ateş etiyolojisindeki oranı ateşin süresi uzadıkça düşmektedir.

Tarihsel bilginin aksine, ateş paternleri bir hastalığa özgü değildir. Akut ateşli olgularda sıklık sırasına göre; intermitan (en sık), hektik (septik) intermitan, remittan, devamlı (febris continua) ve tekrarlayan (reküran) ateş patern-

lerinden biri görülür. Ondulan ateş paternine ise rastlanamaz. Çünkü 7 günlük ateş süreci bu ateş paterninin oluşabilmesi için yetersizdir. İntermitan ateş; günlük oynamada yüksek değerle düşük değer arasındaki ısı farkının 1°C'den fazla olduğu ve düşük değer normalde indiği durumdur. Hektik intermitan ateş ise intermitan ateşin abartılı biçimidir. Ateş gün içinde birdenbire 39-41°C'ye kadar çıkabilir ve kısa sürede normal değerlere inebilir. Aradaki fark 3-5°C olabilir. Çoğu zaman ateşe üşüme titreme öncülük eder. Bu dikenimsi patern günde bir (quotidian) veya 2 kez (double quotidian) tekrarlayabilir. İntermitan veya özellikle hektik intermitan ateş paternine viral enfeksiyonlarda rastlanılmaz. Bu ateş paternleri karşısında ilk önce apseler (renal, karın içi, pelvik) ve ampiyem düşünülmelidir. Protozoon enfeksiyonlarından da kala-azar ve sıtma unutulmamalıdır. Yine bu tip ateşe ve nötrofilik lökositozla yol açarak piyojenik bakteri enfeksiyonlarını düşündüren tek non-enfeksiyöz neden erişkinde Still hastalığı (ESH)'dır. Hektik intermitan tipte ateş paterni olan bir olguda, ateşin doruk noktasında makülopapüler döküntü oluşur ve bu döküntü ateşin normal değerlere inmesiyle kaybolursa bu klinik tablo ESH için patognomoniktir. Remittan ateşde ise; günlük oynamalarda yüksek değerle düşük değer arasındaki ısı farkının 1°C'den fazla olduğu ve düşük değer normalde inmediği durumdur. Bu ateş paterni çoğunlukla viral, daha az sıklıkta ise bakteriyel enfeksiyonlarda görülmektedir. Sürekli ateşte ise; günlük oynamalarda yüksek değerle düşük değer arasındaki sıcaklık farkının 1°C'den az olduğu ve düşük değer normalde inmediği durumdur. Bu ateş paterni başta tifo ve enfektif endokardit gibi bakteriyel, daha az sıklıkta ise viral enfeksiyonlarda görülebilmektedir.

Akut ateşli bir olgunun ilk değerlendirilmesinde, hospitalizasyon endikasyonu oluşturmayan bir enfeksiyon odağı (tonsillo-farenjit ve grip gibi) saptanamaz ise ve bu olgu özellikle nötrofilik lökositozla ($\geq 15.000/\text{ml}$) birlikteyse, hastanın genel durumu iyi olsa da ülkemiz koşullarında incelemeler poliklinikten sürdürülmemelidir.

Akut ateşli bir olgu değerlendirilirken ilk yapılması gerekenler;

1. Hastanın genel durumunun değerlendirilmesi,

2. Ense sertliğinin olup olmadığının hemen bakılması,
3. Sepsis tablosu içinde olup olmadığının saptanması olmalıdır. Hastada akut pürülan menenjit veya ciddi sepsis kliniği varsa ampirik antibiyotik tedavisine kan kültürleri alınır alınmaz başlanmalıdır (maksimum 1 saat içinde).

Nedeni Bilinmeyen Ateşte Enfeksiyon Hastalıklarının Önemi

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA); tüm dünyada klinisyenlerin sık karşılaştığı ve etiyolojik tanıya gidışte hem ciddi bilgi birikimine hem de yeterli deneyime gereksinim duyulan bir klinik tablodur. NBA ilk kez 1961'de Petersdorf ve Beeson tarafından tanımlanmıştır. Bu tanımlamada aranan ölçütler; 1) ateşin 3 haftadan uzun sürmesi, 2) ateş yüksekliğinin çeşitli ölçümlerde 38.3 °C 'den yüksek bulunması ve 3) hastanede yatırılarak yapılan bir haftalık incelemede tanı konulamamasıdır.

En az 3 haftalık ateşi nedeniyle polikliniğe başvuran bir olgu NBA ön tanısıyla hastaneye yatırılmalıdır. Bu tip hastaların genel durumları iyi olsa da ülkemiz koşullarında incelemeler poliklinikten sürdürülmemelidir. Çünkü bu durum hastayı, hasta yakınlarını ve hekimi yoracaktır. Poliklinik koşullarında hastaya yeterince zaman ayıramayacak ve verilere yoğunlaşamayacaktır. Tüm bunların sonucunda akılcı olmayan zaman kaybı, yorgunluklar, harcamalar, tanıda gecikmeler ve ölümler bile oluşabilecektir.

Bir olgu NBA ön tanısıyla hastaneye yatırıldığı gün mutlaka yapılması gerekenler şu alt başlıkları içermelidir:

1. Epidemiyolojik özellikleri de içeren ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır.
2. Ateş öyküsü ayrı bir başlık altında titizlikle sorgulanmalıdır.
3. Ayrıntılı bir fizik muayene yapılmalıdır.
4. Akciğer grafisi (arka ön ve yan) çektilmelidir.
5. Lökosit sayısı saydırılmalıdır ve periferik formül mutlaka hekim tarafından görülüp değerlendirilmelidir.
6. Bruselloz tarama testi olan lam aglütinasyon testi (Rose Bengal) yapılmalıdır.

Ateş Paterninin Önemi

Yatırılan hastada ateş paterni belirlenmeye çalışılmalıdır. Genellikle ateş tipi ile hastalık ilişkisi kurulamasa da ondulan ateş, örneklik sıtma nöbeti ateşi ve hektik intermitan ateş paternleri etiyolojik tanıya götürebilir.

Ondulan ateş: Ateşli ve ateşsiz dönemlerin birbirini izlediği ateş paternidir. Ateşli ve ateşsiz dönem süreleri birbirine eşit olabilir veya olmayabilir. Bu süreler birkaç gün ile birkaç hafta arasında değişebilir. Ateşli dönemde remittan, intermitan ve hektik intermitan ateş paterni ile karşılaşılabilir. Ondulan ateş paterni iki hastalık için patognomoniktir. İlki bruselloz, diğeri ise Hodgkin hastalığı (HH)'dir. HH'daki ondulan ateş Pel-Ebstein ateşi olarak isimlendirilmektedir. Bu ateş paterni karşısında öncelikle bruselloz dışlanmalıdır. Çünkü brusellozun hem insidansı HH'dan fazladır hem de tanısı HH'dan çok daha kolaydır. Brusellozda tarama testi olarak Rose-Bengal testi kullanılmaktadır. İyi standardize edilmiş güvenilir antijenler kullanıldığında duyarlılığı ve özgüllüğü %100 denebilir. Ondulan ateşi olan bir olguda Rose-Bengal testi negatif ise HH tanısı için lenf nodu kapsülü ile birlikte çıkartılmalı ve patolojik incelemesi yaptırılmalıdır.

Anamnez ve Fizik Muayene

Öyküde seyahatin ayrıntılı sorgulanması önerilmektedir. Sıtmanın endemik olduğu bölgelere (sahra-altı Afrika ve Güneydoğu Asya ülkeleri gibi) seyahat eden ve ateş yakınmasıyla kliniğimize başvuran olguların tümünde sıtma saptanmıştır.

NBA'li bir olguda sorgulama ile bütünleştirilen bir fizik muayene tepeden tırnağa doğru yapılmalıdır (Şekil 32.1 ve 32.2). Saç dökülmesinden ayak tırnaklarındaki splinter hemorajilere kadar bütün bulgular ayrıntılı bir biçimde değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeler tanı konulana kadar genel durumu iyi olan hastalarda haftada en az iki kezden, genel durumu kötü olan hastalarda günde iki keze kadar değişebilir. Öykü ve fizik muayeneden elde edilen verilere göre olası etiyolojiler sıklık sırasına göre dizilir.



Şekil 32.1. NBA tanısında baş-boyun bölgesine ait belirti ve bulgular.

Etiyolojik sıralama yapılırken bu konu ile ilgili deneyimlerin payı da son derece önemlidir. Ayrıca her NBA'li olgu da tanıya gidış sürecinde bu konu değişik kaynaklardan mutlaka okunarak bilgiler yenilenmelidir. Yolda giderken veya akşamları evde odada yalnızken sakın kafa ile hasta tekrar düşünölmelidir. Burada son derece önemli bir nokta da şudur; bu tip olguların klinik değerlendirilmesi yapılırken 'birlikte tartışalım' yaklaşımı uygulanmalıdır. Hastayı intörnler, asistanlar ve bu konuda deneyimli bir uzman hep birlikte tartışmalıdır. Bu yaklaşımla bilgi ve beceriler paylaşılacaktır.

NBA'e yol açan toplam hastalık sayısı 200'den fazladır. Bu sayının çoğunluğunu da enfeksiyon hastalıkları oluşturmaktadır. O hal-

de bu olguların enfeksiyon hastalıkları kliniklerinde izlenmesi daha uygun olacaktır. Gerekli göröldüğünde ilgili uzmanlarla konsültasyonu yapılmalıdır. NBA'e yol açabilen hastalıkların sayısı 100'lerle ifade edilse de gerçekten tüm dünyada ve ölkemizde olguların çoğunluğunu oluşturan hastalıkların sayısı bir elin parmak sayısını aşmamaktadır. Enfeksiyonlardan ekstrapulmoner TB (özellikle miliyer TB), kanserlerden lenfomalar, romatolojik hastalıklardan erişkinde Still hastalığı (ESH) ve temporal arterit, değişik hastalıklardan da subakut tiroidit asla unutulmamalıdır.

TB'un endemik olduğu ölkelerde NBA'lı her olguda ilk akla getirilmesi gereken hastalık miliyer TB'dur. Yalnız akciğer grafisinde tipik mili-



Şekil 32.2. Nedeni bilinmeyen ateş tanısında genel belirti ve bulgular.

SLE: Sistemik Lupus Eritematozis, İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
BS: Behçet Sendromu, ESH: Erişkin Still Hastalığı, MS: Mononökleoz Sendromu,
SBE: Subakut Bakteriyal Endokardit

yer paternin görülebilmesi için 3 haftadan uzun süreye gereksinim olduğu unutulmamalıdır. Miliyer TB'lu hastalarda rastlanılan klinik belirti ve bulgular sıklık sırasına göre; ateş (%100), iştahsızlık (%100), kilo kaybı (%100), halsizlik (%100), gece terlemesi (%100), öksürük (%68), baş ağrısı (%26), karın ağrısı (%13), hemoptizi (%3), hepatomegali (%37), splenomegali (%32), koroid tüberküller (%17), lenfadenopati (%13), ense sertliği (%10), bilinç bozukluğu (%8) ve kişilik değişikliği (%8)'dir . Bu klinik belirti ve bulguların çoğunluğunun hastalığı düşündürücü bir yönü yoktur. Yalnız NBA'lı bir olguda öksürük, hemoptizi, dispne ve taşipne gibi akciğerle ilgili klinik belirti ve bulguların varlığında ilk önce miliyer TB düşünülmelidir. Ayrıca NBA'lı bir olguda ense sertliğinin eşlik ettiği veya etmediği bir baş ağrısı varlığında miliyer TB'da akla gelmelidir. Miliyer TB'da son derece önemli ve patognomonik olan tek bir fizik muayene bulgusu vardır, o da koroidal tüberküllerdir. Midratik damlatılarak deneyimli bir göz hekimi tarafından değerlendirilmelidir. NBA'lı bir hastanın akciğer grafisinde tipik miliyer patern saptanırsa bu olgu aksi kanıtlanana kadar miliyer TB kabul edilmelidir ve başda göz dibi olmak üzere incelemeler hızla tamamlanarak anti-TB tedavi başlanmalıdır. Tipik miliyer patern; iki taraflı, sayısız, küçük (1-3 mm arası) ve aynı boyutlarda olan yuvarlak opasitelerdir. Üst alanlardan alt alanlara giddikçe yoğunluğu artabilir. Miliyer TB'da transbronşiyal veya karaciğer biyopsisinin tanı değeri yüksek olsa da, riski düşük olduğu için kemik iliği biyopsisine öncelik verilmelidir.

Romatolojik hastalıklardan özellikle 3 tanesi NBA'in sık nedeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu triad hastalık; ESH, sistemik lupus eritamatozus (SLE) ve temporal arteritdir. Bu 3 hastalıktan özellikle ESH enfeksiyon hastalıklarıyla karıştırıldığı için bu hastalıktan ayrıntılı söz edilecektir.

NBA'lı bir olguda ESH'nı akla getiren klinik belirti ve bulgular; 1) hektik intermitan tipte ateş paterni, 2) ateşle ilişkisiz makülopapüler ve/veya

ürtikerial döküntü, 3) ateşin doruk noktasında oluşan ve ateşin düşmesi ile kaybolan makülopapüler döküntü (bu bulgu ESH için patognomoniktir), 4) boğaz ağrısı (non-eksüdatif farenjit), 5) poliartralji ve/veya poliartrit, 6) plörit ve/veya perikardit ve 7) hepatomegali ve/veya splenomegali ve/veya sistemik lenfadenopatidir . ESH olan olguların genel durumları çoğu zaman iyidir. Olgular ciddi hasta görünümünde değildir. ESH'nın klinik ağırlıklı tanı ölçütleri vardır . Bu ölçütler;

1. Ateş ($\geq 39^{\circ}\text{C}$).
2. Artralji veya artrit.
3. ANA ve RF negatifliği.
4. Nötrofilik lökositoz (≥ 15.000),
5. Döküntü,
6. Boğaz ağrısı,
7. Hepatomegali/splenomegali veya sistemik lenfadenopati.
8. Ferritin yüksekliği.

ESH tanısı bir dışlama tanısıdır. Bu ölçütlerin kullanılabilmesi için NBA yapan diğer tüm nedenler dışlanmalıdır. Tanı için ilk 4 ölçüt olmak koşuluyla son 4'ünden herhangi ikisinin olması yetmektedir.

NBA'lı bir olguda tanıya gidiş sürecinde, makülopapüler döküntü ve / veya artralji ve / veya boğaz ağrısı oluşumu ESH'nı akla getirmelidir. Bu hastalığın zengin bir klinik tablosunun olması nedeniyle, özellikle bakteriyel enfeksiyon hastalıklarıyla (streptokokkal farenjit, endokardit ve sepsis gibi) karıştırılmakta ve olgulara genellikle antibiyotikler verilmektedir.

Sonuç olarak; her ülke ve bunun da ötesinde her yerel hastane kendi deneyimlerine ve olanaklarına göre NBA'lı hastaya bir yaklaşım politikası belirlemelidir. Özellikle miliyer TB, endokardit ve karın içi apse gibi NBA nedenlerinin tanı ve tedavisinde gecikmelerin mortaliteyi arttıran ana bağımsız risk faktörleri olduğu unutulmamalıdır.

İMMÜN YETMEZLİKLI HASTALARDA GELİŞEN ENFEKSİYONLAR

Hande ARSLAN

Bu bölümde immün yetmezlikli hastalarda gelişen enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonlara yaklaşım irdelenecektir. Bu hasta grubu aslında günümüzde çok geniş bir hasta kitlesini içermektedir (konjenital immün yetmezlikler, yanık hastaları, kronik böbrek yetmezlikli hastalar, HIV ile enfekte hastalar vb.). Bu bölümde yalnızca hematolojik maligniteler, transplantasyon hastaları ve otoimmün hastalıklar gibi medikal tedavi sonrası immün yetmezlik gelişmiş hastalar üzerinde yoğunlaşılacaktır.

Günümüzde tedavi amaçlı kullanılan immünsüpresif ajanlar immün sisteminin farklı parametrelerine etki ederler ve bu nedenle tedavi sonrası gelişen immün yetmezlik tabloları ve bu hastalarda gelişen enfeksiyonların etiyojisi ve şiddeti farklılık gösterebilir. Bu nedenle bu grup hastalarda gelişen immün yetmezlik tiplerinin ve mekanizmalarının bilinmesi enfeksiyon hastalıklarına yaklaşımda çok büyük bir önem taşır. Bu mekanizmalar Tablo 33.1'de özetlenmiştir.

Kanserli Hastalarda Gelişen Enfeksiyonlar

Kanserli hastalarda immün sistemi çok çeşitli faktörlere bağlı olarak hasarlanır. Bu hasarlanmada rol alan en önemli faktörler hastanın alta yatan hastalığı ve bu hastalığın tedavisi için kullanılan tedavilerdir. Aslında bugün hastalıkların tedavisi amacıyla modern tıpta kullandığımız birçok farmakolojik ajan ya da teknolojik girişim bir zamanlar nonpatojen veya saprofitik olarak adlandırılan mikroorganizmalara hasta-

lık oluşturma potansiyeli kazandırmıştır. Bugün öğrendiğimiz bir gerçek mikroorganizmaların enfeksiyon oluşturma potansiyelini belirleyen etmenlerin yalnızca virülans faktörleriyle ilgili olmadığı aynı zamanda konağın bağışıklık durumundaki yetmezliğin ve/veya konak savunma bariyerlerindeki bozulmanın bu tabloda önemli rol oynadığıdır. Bu bağlamda kanser hastalarına yönelik geliştirilen her yeni kemoteropötik ajan bu iki parametre üzerine etkili olacağından farklı patojenlerle gelişebilecek enfeksiyonlar anlamına gelmektedir. Örneğin son yıllarda transplantasyon ve bağ dokusu hastalıklarının yanı sıra lenfoma ve lösemi tedavilerinde geniş bir kullanım alanı bulan ve doğrudan T ve B lenfositlerin prekürsörlerini hedefleyen monoklonal antikörlerin kullanımı, atipik mantar enfeksiyonları gibi, bu hastalarda daha önceki tedavilerde çok da fazla görülmeyen farklı enfeksiyonların daha sık ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Nötropenik Ateş

Nötropeni, mukozal bariyerlerdeki hasarlanma ile birlikte kanser tedavisi alan hastalarda gelişen en ciddi immün yetmezlik tablosudur. Mutlak nötrofil sayısının <500 hücre/ mm^3 olması nötropeni olarak isimlendirilir. Bu hastalarda ateş geliştiğinde ateşin nedeninin bakteri veya mantar enfeksiyonu olma riski çok yüksektir. Bu risk nötropenin derinliği ve süresi ile de ilişkilidir.

Nötropenik Hastalarda Gelişen Enfeksiyonların Etkenleri

Önceleri nötropenik hastalarda görülen ateşin en sık nedeninin gastrointestinal sistemden

Tablo 33.1. İmmün yetmezliğe neden olan mekanizmalar.

Altta yatan hastalık	Tedavi yaklaşımı	İmmün defekt tipi
Neoplastik hastalık tedavisi (özellikle hematolojik maligniteler)	Sitotoksik kemoterapi	Kemik iliği süpresyonu Primer ve sekonder hümmoral ve hümmresel immünitede hasarlanma Mukosal bariyerlerin bozulması Mukosiliyer klerensin bozulması Diğer organ foksijonlarının bozulması (karaciğer böbrek vb.)
Hematopoetik kök hücre transplantasyonu	1) Altta yatan hastalık	Primer ve sekonder hümmoral ve hümmresel immünitede hasarlanma Fagositer hücre sayı ve fonksijonlarında bozulma
	2)Sitotoksik tedavi (±total vücut ışınlaması)	Kemik iliği süpresyonu Primer ve sekonder hümmoral ve hümmresel immünitede hasarlanma Mukozal bariyerlerin bozulması Diğer organ foksijonlarının bozulması
	3)Kök hücre manüplasyonu (örn. T hücre deplesyonu)	Hümmresel engrafmanda gecikme
	4) Graft versus host hastalığının önlenmesi veya tedavisi için kullanılan ajanlar (örn: kortikosteroidler, calsineürin inhibitörleri, antimetabolitler, TNFa antagonistleri)	Fagositik hümmrelerde hasarlanma Primer ve sekonder hümmoral ve hümmresel immünitede hasarlanma
Solid organ transplantasyonu	Altta yatan hastalık (diyabet, son dönem karaciğer yetmezliği vb.)	Organ yetmezliği ve immün fonksijonlarda bozulma
	İndüksiyon tedavisi (kortikosteroidler, antilenfosit globülin, splenektomi, anti-IL-2 Ab, anti-CD52Ab, kalsineürin inhibitörleri)	Primer ve sekonder hümmoral ve hümmresel immünitede hasarlanma ve baskılanma
	Cerrahi girişimler ve değişen anatomi	Mukozal bariyerlerin bozulması, organ fonksijonlarında bozulma
	Akut ve kronik rejeksiyonu önlemeye veya tedavi etmeye yönelik stratejiler (steroidler, kalsineürin inhibitörleri, antimetabolitler, alkileyici ajanlar, plazmaferes, antitimosit globülin, monoklonal antikolar vb.)	Fagozitik hümmrelerde bozulma Primer ve sekonder hümmoral ve hümmresel immünitede hasarlanma
Kollajen vasküler ve otoimmün hastalıkların tedavisi	Antienflamatuvar ve immünosüpresif ajanlar (kortikosteroidler, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar kalsineürin inhibitörleri, sirolimus mikofonelat mofetit)	Fagozitik hümmrelerde bozulma Primer ve sekonder hümmoral ve hümmresel immünitede hasarlanma
	Antimetabolit ve alkileyici ajanlar	Kemik iliği süpresyonu, Primer ve sekonder hümmoral ve hümmresel immünitede hasarlanma
	Biyolojik immünyanıt düzenleyiciler (e. g: Antitimosit globülin, T ve B lenfositlerine karşı monoklonal antikolar, antisitokin tedavileri vb)	Primer ve sekonder hümmoral ve hümmresel immünitede hasarlanma

kaynak alan gram-negatif bakteriler olduğu gözlenmiştir ve bu nedenle kemoterapi sonrası nütropeni gelişen hastalar ateşlendiğinde, bu bakterilere yönelik ampirik antibiyotikler önerilmiştir. Ancak 1990'lı yıllarda bu ampirik veya profilaktik tedavilerin uygulanması sonrasında gram-negatif bakterilerin yerini gram-pozitif bakteriler almıştır. Gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarındaki bu artışın bir diğer nedeni de intravasküler kateter uygulamalarında her geçen yıl artış olmasıdır. Son yıllarda bu etiyolojik patern yine değişmiş bu sefer de özellikle dirençli suşlarla gelişen gram-negatif bakteriyemi

yeniden artış trendine girmiştir. Kemoterapiye bağlı nütropenik hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik uygulamalarına rağmen ateşin yüksek kaldığı durumlarda invazif fungal enfeksiyonların da bu hastalar için risk oluşturduğu belirlenmiştir. Tablo 33.2'de nütropenik hastalarda sık izole edilen bakteriler özetlenmiştir.

İmmün sistemi bu denli baskılanmış bu hasta grubunda gelişen enfeksiyonlar çok ağır seyirli olabilir ve erken ve uygun tedavi başlanmadığı durumlarda mortalitesi çok yüksektir. Sitotoksik kemoterapi tedavi yönteminin ilk uygulanmaya başlandığı yıllarda gram-negatif sepsise bağlı

Tablo 33.2. Nötropenik hastalarda sık izole edilen bakteriyel etkenler.

Gram-pozitif patojenler
- Koagulaz negatif stafilokoklar (Metisiline dirençliler dahil)
- <i>Staphylococcus aureus</i> (Metisiline dirençliler dahil)
- <i>Enterococcus</i> spp. (Vankomisine dirençliler dahil)
- <i>Viridans</i> streptokoklar
- <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram-negatif patojenler
- <i>E. coli</i>
- <i>Klepsiella</i> spp.
- <i>Enterobacter</i> spp.
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
- <i>Citrobacter</i> spp.
- <i>Acinetobacter</i> spp.
- <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

mortalite oranları % 90'larda iken, yıllar içinde uygun ve erken antibiyotik tedavisi başlanması sonucu bu oran gram-negatif bakteriyemler için %10'lara gram-pozitif bakteriyemiler için %6'lara inmiştir (2).

Mukozit ise sitotoksik ilaçların mukozal bariyerlerde oluşturduğu hasar nedeniyle ortaya çıkan, ya doğrudan gastrointestinal mukoza üzerinde gelişen enflamasyon ya da bu bölgede oluşan hasar sonucunda bakteriyel veya fungal etkenlerin neden olduğu enfeksiyonlara bağlı olarak gelişen, önemli bir tablodur. Yapılan çalışmalar mukozitin herhangi bir enfeksiyon olmaksızın da ateşe neden olabildiğini göstermiştir. Ancak hastaların önemli bir bölümünde ateş konak bariyerlerdeki bozulma sonucu kana karışan kolonize bakteri veya mantarlara bağlı olarak gelişmektedir. Bu etkenlerden bir kısmı ise rutin kültür yöntemleri ile tanımlanamayan patojenler olabilmektedir.

Kemoterapiye Bağlı Gelişen Nötropenik Ateşli Hastaya Yaklaşım

Hastanın Değerlendirilmesi

Nötropenik hastada ateş oral vücut sıcaklığının bir kez 38,3°C'yi geçmesi ya da bir saatten uzun bir süre 38°C derece ve üstünde sebat etmesi olarak tanımlanır. Yukarıda belirtilen nedenlerle kemoterapi sonrası nötropeni geli-

Tablo 33.3. Nötropenik hastanın değerlendirilmesi.

KLİNİK DEĞERLENDİRME
- İmmün yetmezliğin tipi nedir?
- Hastanın belirli bir enfeksiyona neden olabilecek bir organ yetmezliği var mıdır?
- Hasta daha önce herhangi bir patojene maruz kalmış mıdır? (Suçiçeği geçiren komşu çocuğu ile temas vb.)
- Hastanın hastanede ya da diğer sağlık kuruluşlarında tedavi görme öyküsü var mıdır? Varsa ne zaman ?
- Hastanın daha önce geçirdiği enfeksiyonlar ve kolonizasyonlar hangileridir?
- Şu anda ya da daha önce kullandığı antibiyotikler hangileridir?

şen hastalarda ateş tıbbi bir acildir ve aksi ispat edilene kadar enfeksiyon olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Nötropenik hastalarda ateş ataklarının ancak %20-30'unda enfeksiyon etkeni saptanabilir. Bakteriyemi ise hastaların sadece %10-25'inde gözlenir. Bu bilgiler ışığında ateşli nötropenik hastaya acil ampirik antibiyotik tedavisi başlanması kaçınılmazdır. Ancak bu hastalarda antibiyotik tedavisine karar verirken hastalardan alınacak bilgiler doğru ve etkin bir tedavi planı için gereklidir. Tablo 33.3'de bu hastalara sorulması gereken sorular özetlenmiştir. Bu sorulara alınacak yanıtlar özellikle etken mikroorganizma ve etkenin duyarlılık durumu ile ilgili bilgi verecektir. Örneğin alınan kemoteropötüğün etki mekanizmasına göre latent kalan enfeksiyonların aktive olup olmadığı klinisyeni yönlendirecek bir bulgudur. Yine hastanın hastanede yatış öyküsü ya da profilaktik antibiyotik kullanım öyküsü dirençli bakteri veya mantar enfeksiyonu olasılığını önceleyebilecektir.

Nötropenik hastalarda klinisyenin vermesi gereken bir diğer karar da hastanın hastanede yatma ihtiyacının olup olmamasıdır. Son yıllarda nötropenik hastalarda gelişen ateşin enfeksiyonların seyri açısından tüm hasta gruplarında aynı riski taşımadığı gözlenmiştir. Örneğin solid tümörlerin tedavileri sırasında gelişen nötropeni ile hematolojik hastaların tedavisi sırasında gelişen nötropenin enfeksiyon üzerine etkisi farklıdır. Bu risk hematolojik hastalarda daha yüksektir. Yine hastaların bazı verileri enfeksiyonun ciddiyeti açısından klinisyene ipuçları vermektedir. Hastaların hastanede yatmalarının yarar zarar değerlendirmesinin yapılarak karar verilmesi gerekmektedir. Örneğin hastanede yatmak hastanın parenteral tedavi olarak yakın takibini

sağlayabilir ancak dirençli mikroorganizmalarla gelişecek yeni enfeksiyonlar açısından risk taşımaktadır. Bu nedenle klinisyen ciddi enfeksiyon gelişim riski düşük olan hastaları diğerlerinden ayırt edebildiğinde kısa süreli hospitalizasyon, erken taburculuk ve oral antibiyotik avantajlarını kullanabilir. Burada belirleyici olan hastanın klinik durumu ve sağlık kuruluşunun ayakta tedavi yaklaşımıdır.

Bu nedenle hastaların klinik durumunu irdeleyen bir risk değerlendirme sistemi geliştirilmiştir. Multinational association of supportive care in cancer (MASCC) skorlaması günümüzde ayakta tedavi alabilecek, durumu ağır olmayan nötropenik ateşli hastaların ayırımında kullanılacak pratik bir skorlama sistemidir (Tablo 33.4). Bu modelde 21'in üzerindeki skorlar düşük riskli hastaları göstermektedir ve bu hastalarda komplikasyon gelişme riski %5'den düşüktür. Bu değerlendirme oldukça güvenilir olmakla birlikte, risk değerlendirmesi yaparken diğer değişkenlerin de önemli olduğu akılda tutulmalıdır. Bunlar; hastalığın tipi (lösemi, lenfoma vb.), tahmini nötropeni süresi, enfeksiyon odağının semptom ve bulguları ve belki de en önemlisi hastaneye yatmayan hastanın gerektiğinde acil ve yetkin bir tıbbi müdahale şansının olup olmayacağıdır.

Bu değerlendirmelerin ardından hastanın kapsamlı fizik muayenesinin yapılması gerekmektedir. Ateşin tanımlanmasından sonra en kısa süre içinde hastalar değerlendirilmelidir. Hastaların fizik muayeneleri sırasında santral sinir sistemi enfeksiyonları açısından da de-

ğerlendirilmeleri çok önemlidir. Ayrıca hastalarda prerektal alan apse varlığı veya fissür açısından değerlendirilmelidir. Yine intravas-küler kateter giriş yerleri dikkatle değerlendirilmelidir.

Hastalardan lökosit dağılımını ve trombosit sayımını içeren tam kan sayımı, kan üre azotu, serum kreatinini, elektrolitler, transaminazlar ve total bilirübin istenmelidir. Hastalardan iki set kan kültürü alınmalıdır. Bu setler varsa santral venöz kateterden ve periferden aynı anda alınacak iki vasat kan kültüründen oluşmalıdır, hastanın santral kateteri yoksa kültür iki ayrı venden alınmalıdır. Hastalara ilk olarak PA akciğer grafisi çekilmeli, solunum sistemi bulguları varlığında veya ateş ısrar ettiğinde tomografik inceleme yapılmalıdır.

Nötropenik hastalarda ateş enfeksiyon için çok önemli bir işaret olsa bile bu hastalarda özellikle ampirik antibiyotik tedavisine rağmen uzamış ateşlerde diğer etkenlerin de (örn: kullanılan ilaçlar, kan ürünü replasmanı, graft versus host hastalığı (GVHD) vb.) ateşe neden olabileceği unutulmamalıdır.

Nötropenik Ateşli Hastaya Yaklaşım:

Bu hastalarda ateşin enfeksiyonun yegane bulgusu olabileceği ve hastayı hızla kötüleştirebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle ateş tespit edilen hastaya hemen ampirik tedavi başlanması gerekir. Tedavi yaklaşımı hastanın risk skoruna göre değerlendirilebilir (Şekil 33.1). Yüksek riskli hastalarda tedavi önerileri genel olarak literatür verilerine göre yapılmakla birlikte, aslında seçenekler hastaların bulunduğu lokal bakteri profiline, direnç oranlarına, tahmini nötropeni süresine, hastanın organ yetmezliklerine göre değerlendirilmelidir.

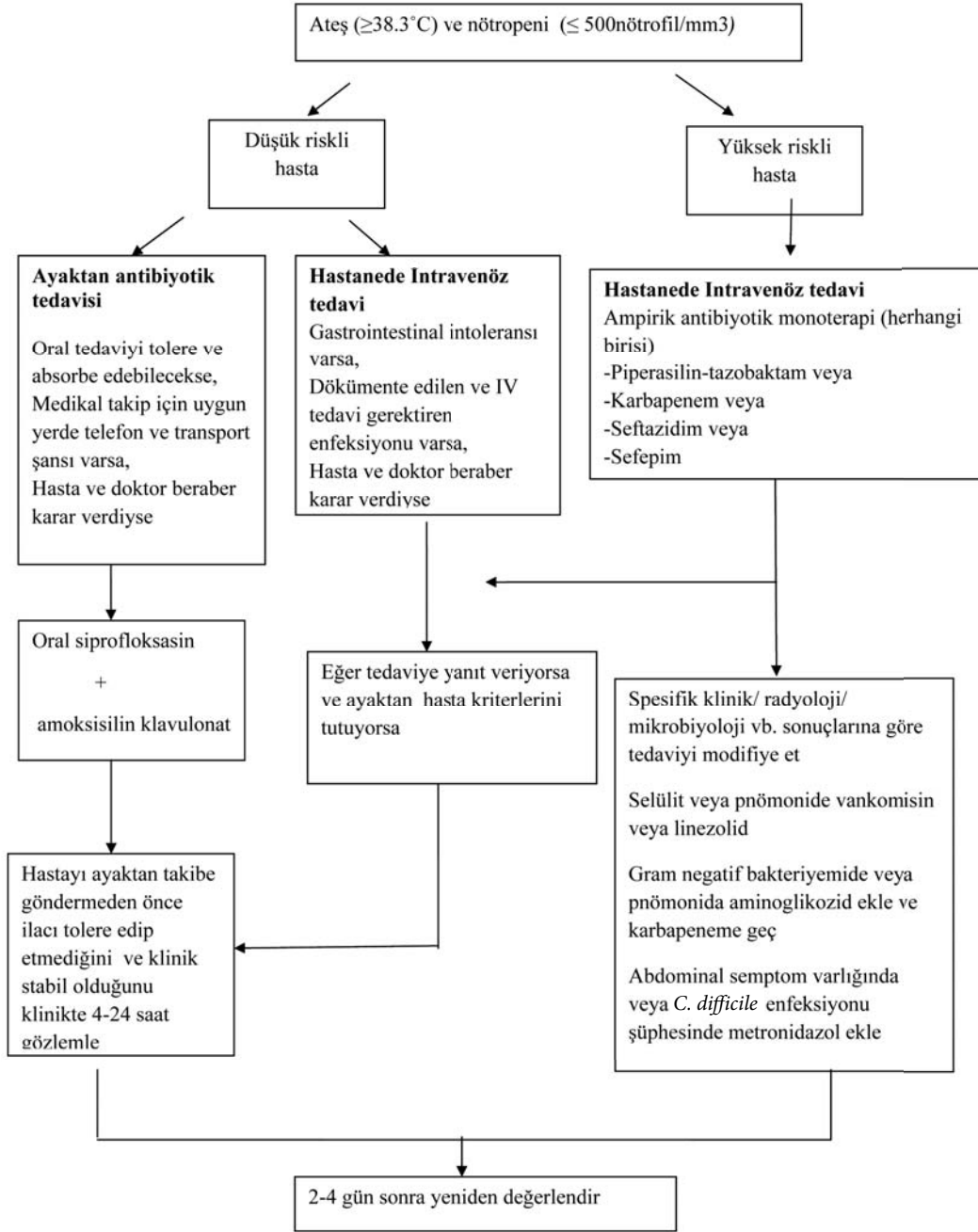
Tedaviye ampirik olarak antistafilokoksik ajanla başlanması konusu senelerdir tartışmalıdır ve hiçbir rehberde önerilmemektedir. Randomize kontrollü çalışmaları içeren bir meta-analizde başlangıç ampirik glikopeptid tedavisinin başarı oranını yükseltmediği üstelik yan etkilerin görüldüğü bildirilmiştir. Buna karşın birçok pratik uygulamada bu tedavi yöntemi karşımıza çıkmaktadır.

Tablo 33.4. MASCC Skorlaması.

Özellikler	Skor
Hastalığın boyutu	
-Semptomsuz	5
-Hafif semptomlu	5
-Orta semptomlu	3
Hipotansiyon yok	5
KOAH* yok	4
Solid tümör veya eski fungal enfeksiyon yok	4
Dehidratasyon yok	3
Ateş geliştiğinde hastanede yatmıyor	3
Yaş < 60**	2

*KOAH: Kronik obsrükatif akciğer hastalığı

** < 16 yaşa uygulanamaz



Şekil 33.1. Ateşli nötropenik hastaya ilk yaklaşım.

Ateşin median süresi yüksek riskli hastalarda 5-7 gün düşük riskli hastalarda 2 gündür. Hastalarda tedaviye ilk birkaç günde yanıtın gelişip gelişmemesi antibiyotik tedavisi hakkında karar vermek için çok kritiktir.

- Eğer tedavinin 2-4. gününde hastanın ateşi düşerse ve dökümente edilen herhangi bir enfeksiyon saptanmamışsa ampirik tedaviye nötropeni düzeline kadar devam edilebilir ancak bu yöntem, sürecin çok uzun olabileceği aplastik anemi vb. durumlarda pratik bir

yaklaşım değildir. Bunun yerine eğer ateş çözülmüş ve hasta stabilse tedavi oral tedaviye döndürülebilir.

- Nötropeni çözüldüğü ve hastanın afebril kaldığı durumlarda tedavi sonlandırılabilir.
- Eğer nötrofil sayıları yükselir ve hasta ateşlenmeye devam ederse hasta yeniden değerlendirilmelidir. Başlangıç tedavisine vankomisinle başlanmış ve 3 gün içinde kültürlerde bu tedaviyi destekleyecek bir üreme saptanmamışsa vankomisin tedavisi sonlandırılma-

lıdır. Klinik stabilite devam ediyorsa tedavi değişikliği yapmaya gerek olmayabilir.

Tedaviye rağmen klinik bozulmanın saptandığı hastalarda dirençli bakteriyel enfeksiyonlar (ESBL üreten gram-negatif basiller, VRE, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter* enfeksiyonları vb.) akla gelmelidir.

Ateşin sebat ettiği durumlarda pulmoner emboli ilaç ateşi, transfüzyon reaksiyonu, splenik enfarktlar, hematomlar gibi non-enfeksiyöz nedenler de araştırılmalıdır. Yine bu hastalar fungal enfeksiyonlar (özellikle kandida ve aspergillus enfeksiyonları) açısından değerlendirilmeli ve yüksek riskli hastalarda nötropenik ateş 4 günden uzun sürdüğü durumlarda ampirik veya preemp-tif antifungal tedavi planlanmalıdır.

Solid Organ Transplantasyonu ve Enfeksiyonlar

Solid organ transplantasyonunun ülkemiz de dahil birçok ülkede giderek yaygın bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaya başlanmasından sonra klinisyenler kullanılan immünsüpresif ilaçlara bağlı gelişen klinik tablolarla karşı karşıya kalmaya başlamıştır. Bu ilaçların ömür boyu kullanılması gerektiğinden hastalar ilaca bağlı gelişen sorunlarını transplant doktorlarından daha çok kendilerine en yakın toplum kökenli hastalıklara müdahale eden doktorlarına danışmaya başlamıştır. Bu hastalarda organ rejeksiyonunu önlemek için kullanılan immünsüpresif ajanların en önemli istenmeyen etkileri gelişen immün yetmezliğe bağlı görülen enfeksiyonlardır. Bu da genel pratisyenlerin, transplantasyon alıcılarının özellikleri, kullandığı ilaçlar, bu ilaçların neden olduğu enfeksiyonlar ve ilaç etkileşimleri konusunda temel bilgiye sahip olmaları gereğini ortaya çıkartmıştır.

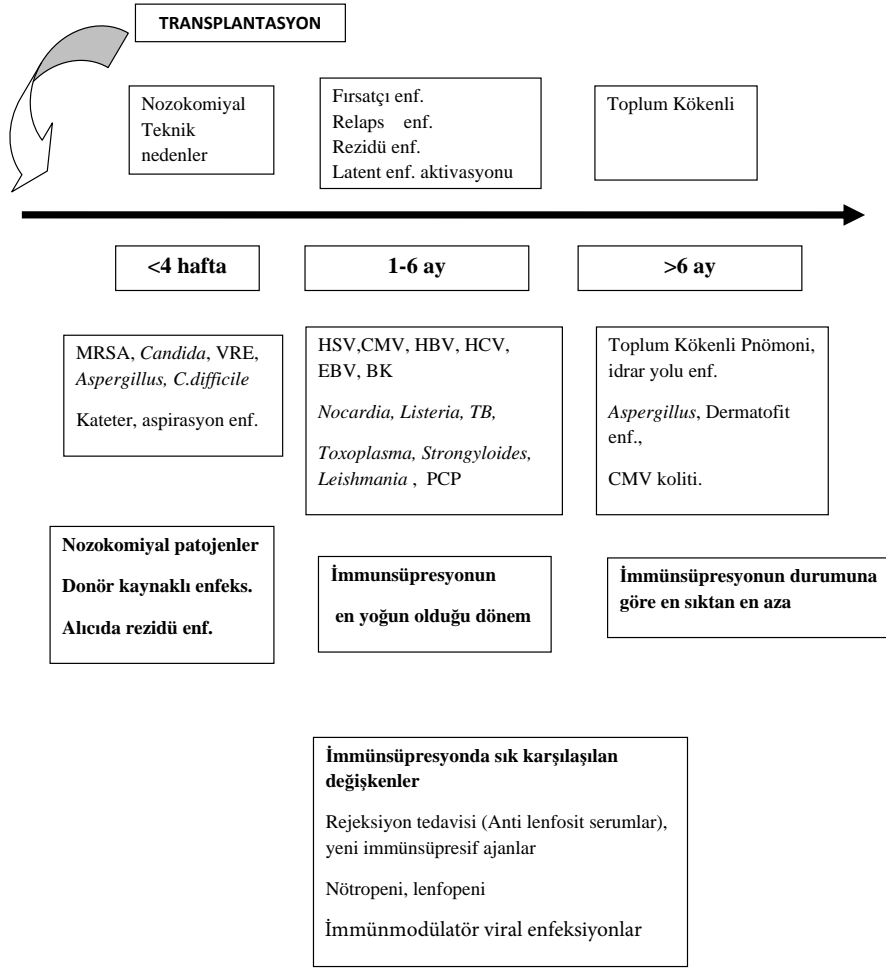
Burada solid organ transplantasyonu sonrası gelişen enfeksiyonlar ve bunun gelişim süreci kısaca anlatılacaktır.

Klinik uygulamada standardize edilmiş immünsüpresif tedavi rejimlerinin kullanılması nedeniyle, transplante edilen organın türüne bakılmaksızın, transplantasyon sonrası immün yetmezlik genel olarak aynı mekanizmalarla ortaya çıkmakta, gelişen enfeksiyonlar tüm trans-

plant hastalarında benzerlik göstermektedir. Bu '*transplantasyondan sonra herhangi bir zaman diliminde enfeksiyon gelişebilir, bunu öngörmek mümkün değildir ancak enfeksiyon etkeni post-transplant süre dikkate alınarak tahmin edilebilir*' anlamına gelmektedir. Solid organ transplantasyonunun ilk yıllarında bu enfeksiyonları gösteren bir zaman çizelgesi hazırlanmış ancak geçen yıllarda hastalara standart olarak uygulanan immünsüpresif tedavilerdeki gelişmeler ve enfeksiyonları önlemek için kullanılan profilaksi rejimleri ile bu tablo biraz değişmiştir. Aşağıda günümüzde solid organ transplantasyonu sonrası hastalarda görülen enfeksiyon –zaman ilişkisini irdeleyen çizelge (Şekil 33.2) mevcuttur. Ancak bu tahminlerin; cerrahi faktörler, immünsüpresyon tipi ve düzeyi, coğrafi etkenler ve transplant merkezinin florasından etkilenebileceği unutulmamalıdır.

Transplantasyon sonrası gelişen enfeksiyonlarda ayırıcı tanıyı etkileyen 3 faktör bulunmaktadır.

- 1. Teknik ve anatomik komplikasyonlar;** Transplantasyon sonrası ilk ayda ortaya çıkan enfeksiyonlar genellikle teknik ve anatomik komplikasyonlara bağlı olarak gelişirler.
- 2. Çevresel temas:** -Hastane enfeksiyonları (*Aspergillus*, VRE, MRSA, ÇİD gram-negatif bakteriler vb) -Toplum kökenli enfeksiyonlar (İnfluenza, RSV, Tüberküloz vb.) -Bireysel riskler (Meslek, seyahat, bahçe ile uğraşma, hayvan teması vb.).
- 3. İmmünsüpresyonun yoğunluğu:** Mikroorganizma ile temas kadar hastanın immünsüpresyon derecesi de önemlidir. Çünkü immün yetmezlik derecesi arttıkça daha az sayıda mikroorganizma enfeksiyon gelişmesi için yeterli olmaktadır. İmmünsüpresyon birçok faktörden etkilenen kompleks bir durumdur. Her ne kadar uygulanan immünsüpresif tedavi asıl belirleyici ise de, protein kalori malnütrisyonu, nötropeni, diğer metabolik değişiklikler (üremi, diyabet, alkolizm, siroz), immünmodülatör virüsler (CMV, EBV, HBV, HCV vb) immünsüpresyon üzerine doğrudan etkilidir. İmmünmodülatör virüslerle gelişen enfeksiyonlar fırsatçı enfeksiyonların gelişmesini kolaylaştırır. Trombositopeni yine önemli rol oynamaktadır. Trombositopeni



Şekil 33.2. Posttransplant enfeksiyonların zaman çizelgesi.

penik transplantasyon hastalarında mantar enfeksiyonu riski daha yüksektir.

Transplantasyon sonrası gelişen enfeksiyonlar 3 dönemde irdelenebilir.

Transplantasyondan Sonraki Bir Ay İçinde Gelişen Enfeksiyonlar

1. Vericiden bulaşan enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal, viral). Verici adayının mutlaka bu açıdan taranmış olması gerekir.
2. Alıcıda transplantasyon öncesi var olup, transplantasyon sonrası devam eden veya aktive olan enfeksiyonlar
3. Teknik güçlüklerle ve anatomik nedenlere bağlı olarak gelişen enfeksiyonlar (cerrahi alan enfeksiyonları, akciğer enfeksiyonları vb.). Antibiyotik profilaksisi bu enfeksiyonların gelişimini sadece geciktirebilir. Teknik ve anatomik problemler giderilmedikçe o

bölgedeki enfeksiyonun antibiyotikle tedavisi mümkün değildir.

4. *C. difficile* koliti.

Transplantasyon Sonrası 1-6. Aylarda Gelişen Enfeksiyonlar

1. Birinci aydan devam eden enfeksiyonlar
2. İmmünmodülatör virüslerin oluşturduğu enfeksiyonlar (Özellikle CMV, daha sonra EBV, HSV, HHV6, HBV, HCV, BKV)
3. Fırsatçı enfeksiyonlar (*Pneumocystis jiroveci*, *Aspergillus*, *L. monocytogenes* vb.).

3. Transplantasyondan 6 Ay Sonra Görülen Enfeksiyonlar

Bu dönemde SOT alıcıları enfeksiyon riski yönünden üç gruba ayrılırlar:

1. Alıcıların büyük bir bölümünde allograft fonksiyonları iyidir ve bu hastalar daimi düşük doz

immünsüpresif tedavi kullanmaktadırlar. Bu grupta en çok saptanan enfeksiyonlar genellikle toplum kökenli viral solunum yolu enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır.

2. Olguların bir kısmında hepatit virüsleri, CMV, papilloma virüs, HHV8, EBV'nin neden olduğu kronik ve/veya progresif viral enfeksiyonlar mevcuttur. Etkin antiviral tedavi almayanlarda bu virüsler kronikleşebildiği gibi (progresif karaciğer hastalığı, korioretinit) maligniteye de neden olabilir (hepatosellüler Ca, squamöz hücreli karsinom, Kaposi sarkomu vb.), ya da indirekt etkileri olabilir (graft kaybı, fırsatçı enfeksiyonlar vb.).
3. Az sayıda hasta akut veya kronik rejeksiyon nedeniyle bu dönemde de ciddi immünsüpresyona maruz kalabilir. Bu hastalarda immünmodülatör virüslerle gelişen enfeksiyonlar saptanabilir. Bu grup ayrıca *P. jiroveci*, *C. neoformans*, *Aspergillus* ve *Nocardia* gibi fırsatçı fungal ve bakteriyel enfeksiyonlar açısından da risk taşırlar. Hangi dönemde olursa olsun rejeksiyon nedeniyle yoğun immünsüpresif tedavi alan hastalar için zaman enfeksiyon ilişkisini gösteren tablonun birinci aya döndüğü unutulmamalıdır.

Transplantasyon Sonrası Kullanılan İmmünsüpresif Ajanlar ve İlaç Etkileşimleri

Özellikle siklosporin, takrolimus ve rapamisin karaciğerde sitokrom P450 3A4 enzimleri ile metabolize olurlar. Bu enzimlerle etkileşen antimikrobiyallerin kullanımı sırasında (eritromisin ve azoller vb.) alıcılarda ciddi yan etkiler görülebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle transplant alıcılarına antimikrobiyal tedavi başlanmadan önce mutlaka ilaç etkileşimleri araştırılmalıdır.

İmmünyetmezlikli Hastalarda Enfeksiyöz Ve Nonenfeksiyöz Tablolar

Bu bölümde ilaç tedavisi sırası ve sonrasında immün yetmezlik gelişen hastalarda sık görülen enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz patolojiler irdelecektir.

Cilt Tutulumları

Cilt lezyonları bakteriyemi için bir ipucu olabilir ve bu lezyonlardan alınacak kültürler, kan kültürleri kadar değerli olabilir. *S. aureus* bakteriyemilerinde metastatik apseler geliştiği bilinmektedir. Nekrotizan vaskülit genellikle *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonları ile özdeşleştirilirse de (Eritema gangrenozum 'öküzgözü' ne benzer lezyonu ile spesifik bir tablodur) endotoksin üreten gram-negatif bakterilerin hepsi benzer cilt lezyonları oluşturabilir.

Nötropenik konakta dissemine fungal enfeksiyonlar cilt lezyonları ile kendini gösterebilir. Bu hasta grubunda dissemine kandidiyaz difüz makülopapüler, eritematöz ve bazen ağrılı lezyonlar yapabilir. *Aspergillus* suşları gibi filamentöz mantarlarla da benzer cilt lezyonları gelişebilir ama genellikle bu lezyonlar kandidaya oranla daha az sayıdadır. *Cryptococcus neoformans* özellikle solid organ transplantasyonlu hastalarda cilt tutulumu yapabilir, bu lezyonlar molluscum benzeri tablodan primer kütanöz sellülite kadar değişen farklı tablolar oluşturabilir. Bu hastalarda gelişen cilt lezyonlarından alınan örneklerin, yayma, kültür ve biyopsileri tanıya katkıda bulunabilir.

CMV, EBV, HHV6, Parvovirüs B19, Varicella zoster döküntülerle giden tablolara neden olabilir. *Varicella zoster* ile gelişen dissemine hastalık diğer organ tutulumları ile mortaliteye neden olabilir.

Makülopapüler ekzantemler veya morbiliform erüpsiyonlar nötropenik ve transplant hastalarında sıktır ve başta GVHD, ilaç istenmeyen etkisi veya viral enfeksiyonlara bağlı gelişebilir. GVHD özellikle kemik iliği transplantasyonu sonrasında ateş, nonspesifik cilt döküntüleri, gastrointestinal tutulumla (hepatit, ishal) giden ve enfeksiyonla karışan bir tablodur.

Solunum Sistemi Tutulumları

İmmün yetmezlikli hastalarda öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hipoksi varlığında pnömoni düşünülmelidir. Hastalığın erken döneminde akciğer grafisi normal olabilir ancak bilgisayarlı tomografi pulmoner infiltrasyonu ve apseleri göstermek açısından bu dönemde çok daha önemli

bir tanı yöntemidir. Bu hastalarda toplum kökenli pnömoni etkenlerinin yanı sıra özellikle derin nötropenik hastalarda gram-negatif bakterilere bağlı gelişen nekrotizan pnömoniler görülebilir. Ventilatöre bağlı hastalarda ise hastane enfeksiyonu etkenleri ile pnömoni gelişebilir. Diyaliz, transplantasyon ünitesi ve yoğun bakımlarda yatan immün yetmezlikli hastalarda *Legionella pneumophila* ile pnömoni salgınları saptanmıştır. Bu hastalarda *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium avium* pulmoner tutulum yapabilir.

Fırsatçı mantar enfeksiyonları nötropenik ve transplantasyon hastalarında gittikçe daha sık sorun olan enfeksiyonlardandır. Filamentöz mantarlardan *Aspergillus*, *Zygomycetes* ve daha az oranda *Fusarium* ve *Scedosporium* suşları ile gelişen akciğer tutulumlarının tedavisi oldukça zordur. *Aspergillus* enfeksiyonu bir başlangıç odağından pulmoner damar ağına yayılarak lokalize hemorajiler, tomografide halo görüntüsü veren infarktlar, nekroz ve kaviter lezyonlara neden olabilir. Bu bulgular daha çok nötropenik hastalarda görülür. Non-nötropenik immün yetmezlikli hastalarda (örn. transplantasyon hastaları) radyolojik bulgular böyle spesifik değildir. Bu mantar ayrıca trakeobronşit gibi (özellikle akciğer transplantasyonu yapılan olgularda) primer hava yolu enfeksiyonu da yapabilir. Buna karşın *Candida* suşlarının pulmoner enfeksiyon yapma riski çok düşüktür. Her ne kadar *Candida* suşları tüm vücutta yaygın kononizasyon yapsa da kandidemi gelişmeden kandida pnömonisi gelişmez. *Pneumocystis jirovecii* intersitisiyel akciğer infiltrasyonu yapabildiği gibi bu mantar ile meydana gelen lezyonlar, lokal konsolidasyon, pumoner nodüller şeklinde de olabilir.

Son yıllarda romatoid artirit, psöriyazis, enflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan biyolojik immün yanıt düzenleyicileri (özellikle tümör nekrozing faktör antagonistleri) ile yapılan tedavilerde *M. tuberculosis* enfeksiyon reaktivasyonları dikkat çekicidir. Bu hastalar ayrıca fırsatçı mantar enfeksiyonları açısından da risk taşımaktadır.

İmmün yetmezlikli hastalarda viral solunum yolu enfeksiyonlarının tanısı zordur. Özellikle T lenfosit depresyonu ile giden transplantas-

yon hastalarında CMV enfeksiyonları önemli bir problemdir. Bu hastalarda mevsimsel epidemiyolojik tüm solunum yolu virüsleri üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilir. Bunlar içinde en çok rastlananları, Respiratuvar Sinsityel virüs, Parainfluenza virüsü, İnfluenza virüsü ve Adenovirüs'dür. Bu hastalarda sellüler immün yetmezlik yüksek viral yüke ve uzamış virüs atılımına neden olacağından, tedavi süreleri daha uzun olmalıdır.

Bu hastalarda nonenfeksiyöz pulmoner tutulumların başlıca sebepleri; kemoterapi ilişkili difüz alveolar hasar ve hemoraji, GVHD, bronşiolitis obliterans (akciğer transplantasyonunda graft kaybı), ilaç toksisitesidir (sirolimus vb.).

Gastrointestinal Sendromlar:

İmmün yetmezlikli hastalarda enterik etkenler (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* vb.) başta olmak üzere birçok etken ishale neden olabilir. Hastanede yatan ve antibiyotik tedavisi alan hastalarda *C. difficile* sık görülebilir ve geliştirdiği kolit çok ağır seyirli olabilir. Hücrel immünite yetmezliği olan hastalarda *Iso spora belli* ve *Cryptosporidium* ishal etkeni olabilir. *Giardia lamblia* ise daha çok hipogammaglobülinemisi olan hastalarda görülmektedir.

Nötropenik hastalarda ayrıca aerop ve anaerop bakterilerin birarada neden olduğu, kemoterapiye bağlı olarak bağırsak mukozasındaki hasarlanma sonucu gelişen enterokolit tablosu *tiflit* veya *ilioçekal sendrom* olarak adlandırılır. Nötropenik hastalara ateş, abdominal ağrı, bulantı, kusma ve diyare ile seyreden tiflit ağır bir tablo olup hızla ilerleyerek intestinal perforasyona ve multisistem yetmezliğine neden olabilir. Bu nedenle nötropenik hastalarda bu bulgular mutlaka hızla değerlendirilmelidir.

CMV koliti fokal ya da difüz olabilir. Nörovirüs gastroenteritleri ağır seyirli olabilir ve allogeneik kemikiliği translant alıcılarında GVHD ile karıştırılabilir.

Uzun süre kemoterapi, radyasyon tedavisi ve antibiyotik kullanmış hastalarda *Kandida*, HSV ve CMV oral ve özefagial tutulum yapabilir. Ciddi nötropenik hastalarda anaerop streptokoklar ve gram-negatif patojenler mukozit ve farenjit nedeni olabilir.

Hastalarda non enfeksiyöz ishal nedenlerinin başında GVHD, EBV ilişkili transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalık, ilaç yan etkileri (mikofenolat mofetil vb.) sayılabilir.

Nörolojik Tutulumlar

Gram-pozitif ve negatif tüm bakteriler beyin apsesine veya menenjitte neden olabilir. İmmün yetmezlikli hastalarda *Listeria monocytogenes* sık rastlanan bir menenjit etkenidir. Hücrel immün yetmezliğin ön planda olduğu hastalarda *C. neoformans* da santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları yapar.

Aspergillus ve diğer küfler SSS'ni doğrudan sinüsleri invaze ederek veya hemorajik yayılım-

la enfekte edebilirler. Kronik hücrel bağışıklık eksikliği olan hastalarda fokal beyin lezyonları ve meningoensefalit etkeni olarak *Toxoplasma gondii*, *M. tuberculosis* ve *Histoplasma capsulatum* akla gelmelidir.

Meningeensefalite neden olan birçok virüs vardır. Enterovirüsler, kızamık virüsü ve nörotrop herpesvirüsler (HSV-1, CMV, VZV) mutlaka araştırılmalıdır. Transplant hastalarında HHV-6 ensefalit yapabilir.

Nörolojik tutulumu neden olan nonenfeksiyöz birçok neden vardır. Bunların başında ilaç toksisitesi, immünolojik hastalıklar (paraneoplastik sendrom, Guillian-Barre sendromu vb.) sayılabilir.

ATEŞ VE DÖKÜNTÜLÜ HASTAYA YAKLAŞIM

Serap GENÇER

Ateş ve döküntü ile başvuran hastaların bir kısmının tipik görüntüsü hızlı tanı konmasını sağlasa da birçoğunda bu mümkün olamamaktadır. Bu yüzden, iyi bir değerlendirme ve yaklaşımla kesin tanıya varmaya çalışılır.

İlk Değerlendirme

Öncelikle üç durumun hızlıca değerlendirilmesi gerekir:

1. Acil kardiyorespiratuvar destek açısından genel durumun ve vital bulguların değerlendirilmesi. Özellikle meningokoksemi ve Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)'nde acil destek tedavi önemlidir.
2. İzolasyon gereğinin değerlendirilmesi. Damlacık veya solunum yolu ile bulaşan enfeksiyonlara bağlı bir döküntünün erken tanınması izolasyon açısından önemlidir. Hatta, tanı almamış tüm hastalarla temasta dikkatli olunmalı ve standart enfeksiyon kontrol önlemlerine uyulmalı, muayene sırasında eldiven giyilmelidir. Sifiliz, herpes simpleks virüs (HSV) gibi bazı enfeksiyonlar direkt cilt teması ile bulaşabilir.
3. Antibiyotik endikasyonunun değerlendirilmesi. Meningokokkal hastalık, bakteriyel septik şok, stafilokokkal veya streptokokkal toksik şok, nekrotizan fasiyitle uyumlu olan hastalarda hızlıca antibiyotik başlanmalıdır.

Öykü

Döküntünün başlangıcı, morfolojisi, dağılımı, ilerlemesi, arttıran ve azaltan faktörler, eşlik

eden diğer semptom ve bulgular, ateşle ilişkisi, prodromal belirtiler, kaşıntı ve soyulma varlığı sorgulanmalıdır. Akut meningokokkal hastalıkta döküntü sıklıkla alt ekstremitelerde başlar, santral yayılır. İlaça bağlı veya viral döküntülerde (echovirüs ve coxsakievirüsler hariç) yüz veya gövdede başlar, sentrifugal yayılır. Hastanın başvurduğu mevsim enfeksiyonlar açısından ipucu verebilir. Meningokoksemi kışın, enteroviral enfeksiyonlar yazın görülebilir.

Mutlaka sorulması gerekenler:

1. Son 30 gün içerisinde ilaç kullanımı: Sistemik bir ilacın alınmasını takiben dakikalar-saatler içerisinde ortaya çıkan ürtikeriyel döküntü dışında daha tipik jeneralize makülopapüler ilaç erüpsiyonu ilk dozu takiben ilk 7-14 gün arasında ortaya çıkar. Bu yüzden, son 30 gün içerisinde alınan tüm ilaçların ilk ve son tarihleri sorgulanmalıdır. Antibiyotiklere bağlı reaksiyonlar daha sıktır. Palmoplantar tutulum varsa ilaç reaksiyonu düşünülmelidir. Ciddi reaksiyonlar Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), hipersensitivite sendromu, vaskülit ve anjiyoödem şeklinde olabilir.
2. Seyahat öyküsü
3. Mesleki maruziyet
4. Güneş maruziyeti
5. Aşılama öyküsü
6. HIV için risk faktörleri dahil cinsel yolla bulaşan hastalık maruziyeti
7. Kemoterapi, steroid kullanımı, malignite, transplantasyon, aspleni gibi immünsupresyon yaratan faktörler
8. Kalp kapak hastalığı

9. Önceki hastalıkları, ilaç allerjileri
10. Yakın geçmişte ateşli veya hasta bir kişiyle temas
11. Evcil veya vahşi hayvanlar veya böceklerle temas

Fizik Muayene

Ayrıntılı sistemik muayene yapılmalıdır. Döküntünün karakteri, dağılımı ve özellikleri yanında lenfadenopati; genital, mukozal veya konjonktival lezyonlar; hepatosplenomegali; artrit; ense sertliği veya nörojik disfonksiyon belirtilerinin varlığı özellikle incelenmelidir.

Cilt lezyonları farklı morfolojik tiplerde olabilir. **Makül**, düz, palpe edilemeyen; **papül**, küçük, solid, ciltten kabarık, palpe edilebilen lezyonlardır. **Nodül**, ciltte veya cilt altında derinde yer alan kitledir. **Vezikül**, 0.5 cm. den küçük; **bül**, 0.5 cm. den büyük içi sıvı dolu lezyonlardır. **Püstül**, sıklıkla küçük, iltihapla dolu palpe edilebilen lezyondur. **Plak**, sıklıkla bir cm. den geniş, düz veya palpe edilebilen lezyondur. Lezyonlar sıklıkla kırmızıdır ve **eritem** olarak adlandırılır. Eritematöz lezyonlar basmakla soluyorsa vazodilatasyona, basmakla solmuyorsa kan ekstrasvazyonuna bağlıdır. Basmakla solmayan hemorajik lezyonlar 0.3 cm. den küçükse **peteşi**, 0.3 cm. den büyükse **purpura**, daha genişse **ekimotik** olarak adlandırılır. Mukozal yüzeylerdeki döküntüye de **enantem** denir.

Ayırıcı Tanı

Makülopapüler Döküntü: Sıklıkla viral hastalıklar, ilaç erüpsiyonları ve immün-kompleks ilişkili sendromlarda görülür. Kızamık, kızamıkçık, eritema enfektiozum, roseola infantum gibi klasik çocukluk çağı viral hastalıkları yanında nadiren coxsacievirüs, echovirüs, Cytomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), hepatit B virüsü de makülopapüler döküntü yaparlar. Eritema enfektiozum etkeni olan Parvovirüs B19 enfeksiyonu yetişkinlerde bir poliartropati sendromu şeklinde ortaya çıkabilir. Nadiren "papüler-purpurik eldiven ve çorap sendromu"na yol açabilir. Ellerde ve ayaklarda hızlı seyreden, ağrılı, kaşıntılı, simetrik şişlik ve eritem ile karakterizedir. Ardından ağız içinde polimorf bir enantem ortaya çıkar. Kendiliğinden 1-2 haftada iyileşir.

Romatizmal ateşde dairesel, gezici "eritema marginatum" olarak bilinen eritem tanısaldır. Makülopapüler döküntü veya subkütan nodüller de bulunabilir. Enterik ateşli hastalarda karın duvarında az sayıda, basmakla solan, soluk pembe renkli, 1cm. 'den küçük "tache rose" olarak adlandırılan maküller bulunabilir. Sekonder sifilizde sıklıkla değişken morfolojili (makülopapüler veya püstüler) jeneralize bir döküntü vardır.

Yaşamı tehdit eden meningokoksemi veya KKKA gibi enfeksiyonlarda tipik olan peteşiyal lezyonlar basmakla solan eritematöz makülopapüller şeklinde başlayabilir.

Eritema multiforme özel bir kategoride düşünülebilir. Akut, kendi kendini sınırlayan, sıklıkla hafif ve tekrarlayan, simetrik yayılan, sıklıkla 1 cm. den küçük, oval veya yuvarlak makül veya papül şeklinde başlayan lezyonlardır. En karakteristiği "hedef lezyon" ("iris" veya "boğa gözü") olarak tanımlanan ortası eritematöz, etrafı normal cilt görünümünde bir halka, bunun da etrafında bir başka dar eritem halkasının çevirdiği lezyonlardır. Diz, el bileği, avuç içi ve ayak tabanını tercih etme eğilimindedir. Virüsler ve ilaçlar olmak üzere birçok sebebi vardır, en sık sebep HSV enfeksiyonudur.

SJS ve TEN ciddi, epizodik, akut mukokütanöz reaksiyonlardır. Çoğunluğu ilaçlara bağlıdır. Enfeksiyonlar içinde en sık *Mycoplasma pneumoniae* sebep olabilir. Tutulan vücut alanı SJS'da %30'dan daha azken TEN'de daha geniş alan tutulur.

Nodüler lezyonlar: İmmünkompromize bir hastada ani gelişen, asemptomatik, kırmızı nodüller kandidemiyi düşündürülebilir. Diğer fungal hastalıklar da nodüllere yol açabilir. Nocardia ve atipik mikobakteriler (öz. *Mycobacterium marinum*) daha sonra ülserleşebilen nodüler lezyonlara sebep olabilirler. Derin, siyah eskar üzerinde zımba ile delinmiş şekilde ülserasyonlar ve periferik eritem varlığı ile karakterize *ektima gangrenozum*, *Pseudomonas* sepsisini düşündürür.

Çok derin palpasyonda fark edilen subkütan cilt nodülleri *eritema nodosum* ve *eritema induratum* dahil çeşitli tipte pannikülitleri düşündürür. *Eritema nodozum* farklı boyutlarda, hassas, eritematöz nodüller ile karakterizedir. Sıklıkla bacakların ön yüzeyinde ve birden çok sayıda-

dır. Tipik olarak süpüre olmaz. Çeşitli sebepleri olmakla beraber enfeksiyonlar önde gelir (Tablo 34.1). Tüberküloid reaksiyon olarak bilinen *eritema induratum*, tipik olarak dizden aşağı kısım ve ayak bileklerinin arka yüzünde ağrılı, kırmızı, subkütan nodüller şeklinde kendini gösterebilir. Eritema nodozumdan farklı olarak süpüre olma eğilimindedir. Hassas, kırmızı morumsu, periferik plaklar “*Sweet sendromu*”nu düşündürür.

Tablo 34.1. Eritema Nodozumun Bilinen Sebepleri.

Viral
Hepatit B virüsü
Hepatit C virüsü
Herpes simpleks virüs
HIV
Epstein-Barr virüs
Kızamık
Parvovirüs B19
Suçiçeği
Bakteriyel
<i>Bartonella henselae</i> (kedi tırnığı hastalığı)
<i>Brucella</i> spp. (bruselloz)
<i>Campylobacter</i> spp.
<i>Chlamydia trachomatis</i> (lenfgranuloma venereum)
<i>Chlamydomphila psittaci</i> (psittakoz)
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> (difteri)
<i>Coxiella burnetii</i> (Q ateşi)
<i>Francisella tularensis</i> (tularemisi)
<i>Haemophilus ducreyi</i> (şankroid)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (tüberküloz)
<i>Mycobacterium leprae</i> (lepra)
<i>Mycobacterium marinum</i> (atipik mikobakteriyel enfeksiyon)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (gonore)
<i>Neisseria meningitidis</i> (menenjit)
<i>Salmonella</i> spp. (salmonelloz)
<i>Shigella</i> spp. (şişelloz)
<i>Streptococcus pyogenes</i> (solunum yolu enfeksiyonu)
<i>Treponema pallidum</i> (sifiliz)
<i>Yersinia</i> spp. (gastroenterit)
Fungal
<i>Aspergillus</i> spp.
<i>Cryptococcus neoformans</i>
Diğer enfeksiyöz sebepler
<i>Ascaris lumbricoides</i>
<i>Giardia lamblia</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Wuchereria bancrofti</i> (filariasis)
Nonenfeksiyöz sebepler
Sistemik lupus eritematozis
Sarkoidoz
Ülseratif kolit
Crohn hastalığı
Maligniteler (Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, lösemi, renal cell karsinomu)
Behçet sendromu
İlaçlar (öz. oral kontraseptifler, sulfonamidler)
Gebelik

Difüz eritem: Özellikle deskuamasyon veya soyulma varsa toksik şok sendromu, kızıl, mukokütanöz lenf nodu sendromu (Kawasaki hastalığı), stafilokoksik haşlanmış deri sendromu (SSSS), SJS ve TEN düşünülmelidir. Bu sendromlarda deskuamasyon geç ortaya çıkabildiği için başlangıçta olmaması tanıyı ekarte ettirmez.

Vezikülobüllöz döküntü: Çoğunlukla immünolojik orijinlidir. Çok azı sistemik enfeksiyonlarla ilişkilidir. Suçiçeği, dissemine herpes simpleks, herpes zoster, ekzama herpetikum (atopik ekzemanın herpes simpleks süperenfeksiyonu), echovirüs ve coxsackievirüs (el-ayak-ağız hastalığına yol açan coxsackievirüs A16) akla gelmelidir. En sık görülen HSV enfeksiyonu, eritematöz zeminde mukokütanöz ülserasyona ilerleyen bir grup kümelenmiş veziküllerle karakterizedir.

Difüz püstüler hastalıklar sıklıkla nonenfeksiyöz dermatolojik bir hastalığı (örn. püstüler psoriasis) veya kütanöz bir enfeksiyonu (örn. kontamine sıcak küvet kullanımından sonra gelişen püstüler *Pseudomonas* veya stafilokokkal folikülit) gösterir. Artralji ile birlikte püstüler cilt lezyonları gonokoksemi, kronik meningokoksemi, enfektif endokardit, coxsackievirüs enfeksiyonu ve Behçet sendromunu düşündürmelidir.

Sepsisle birlikte büllöz döküntü nekrotizan fasiyitli grup A streptokokkal erizipel (gangrenöz erizipel), ektima gangrenozum (*Pseudomonas aeruginosa* veya *Aeromonas* spp. ye bağlı), streptokokkal selülit ve stafilokokkal selülit veya impetigoyu düşündürür. Altta yatan karaciğer hastalığı olan veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda yakın zamanda çiğ deniz ürünü, özellikle istiridye yeme öyküsü varsa *Vibrio vulnificus* enfeksiyonu düşünülmelidir. Tatlı suya maruziyet sonrası *Aeromonas hydrophila*'ya bağlı bül oluşumlu selülit görülebilir.

Peteşiyal ve Purpurik Döküntü: Difüz peteşiyal lezyonlar her zaman acil incelemeyi gerektirir. Kritik hastalarda sıklıkla simetrik periferik gangren (purpura fulminans), tüketim koagülopatisi ve şokla ilişkilidir. En sık etken *Neisseria meningitidis*'dir. Palbe edilebilir purpura meningokokseminin prototipik bulgusudur. Gövde ve ekstremitede, başlangıçta küçük ve peteşiyal, hızla (saatler içinde) purpurik özellik

kazanan, düzensiz, kabarık, hassas döküntü ile karakterizedir.

Diğer nedenler coxsackie A9, echovirüs 9, EBV veya CMV, atipik kızamık, KKKA, parvovirüs B19'dur.

Enantemler: Birçok alerjik reaksiyonlarda mukazalar da etkilenir. Sıklıkla molar dişlerin komşuluğunda bukkal mukozada eritematöz zeminde yer alan, beyaz-gri renkte çok küçük noktalar şeklindeki "*koplik lekeleri*" kızamık için tanı

koydurucudur. "Çilek dili" Kawasaki hastalığı, TSS veya kızıl olasılığını düşündürür. Damakta peteşiler kızıl, bazı vaskülitler ve trombositopeniyle birlikte siktir. Oral ülserler nonenfeksiyöz immünolojik hastalıklarda ve aynı zamanda coxsackie A16 enfeksiyonunda görülebilir.

Döküntülerin morfolojisine göre ayırıcı tanıya gidilmeli, klinik ipuçları değerlendirilerek laboratuvar testleriyle tanıya varılmaya çalışılmalıdır.

KIZAMIK ve KIZAMIKÇIK

Hasan KARSEN

Kızamık (Measles)

Kızamık, akut başlangıçlı, bulaşıcılığı yüksek bir enfeksiyon hastalığıdır. Kızamık virüsü, Paramyxoviridae ailesinin *Morbillivirüs* cinsine ait olup insanlarda hastalık yapan tek üyesidir. Zarflı ve tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Nöraminidaz içermemesi dışında ailenin diğer üyelerine benzer. Virüsün içerdiği F proteini hücreye girişine ve hemolizden sorumludur. Kural olarak kızamık iyileşir ama bazen solunum sistemi ve santral sinir sistemi komplikasyonları ve buna bağlı ölüm gelişebilir. Hastalık, gelişmiş ülkelerde aşılama ile kontrol altına alınmış iken gelişmişlik altında kalan ülkelerde ciddi bir problem olarak kalmaya devam etmektedir. Ülkemizde ise neredeyse kontrol altına alınmış durumdadır.

Epidemiyoloji

Temas sonrası ev halkının % 90'ı enfekte olur ve hastalık gelişir. Virüs döküntüden 4 gün önce solunum yoluna yerleşir. Daha sonra nasofarengeal sekresyonlarla direkt veya damlacık yoluyla solunum yolu mukozası ve konjonktivaya yayılır. Hastalık temastan sonraki 5. günden döküntülerin 5. gününe kadar enfeksiyözdür. Gelişmekte olan ülkelerde yılda 2 milyon çocuk kızamıktan ölmektedir.

Patogenez

Virüs solunum yollarında çoğalır ve lökositler tarafından fagosite edilerek retikülo endotelial sistem (RES)'e taşınır. Buradan lenfatik ve kan yoluyla tüm vücuda yayılır. Duyarlı hücrelerde sensitya formasyonu oluşturur. Kromozomal de-

fekt, nükleus ve stoplazmada inklüzyon cisimcikleri oluşturur. RES'de çok nükleuslu dev hücreler (Warthin Finkeldey dev hücreleri) oluşturur. Deri ve mukoza bulguları hücrel hipersensitivite sonucu ortaya çıkar. Bu yüzden hücrel immün yetmezliği olan hastalarda döküntü görülmeden dev hücreli kızamık pnömonisi (hecht) görülebilir. Kızamıkta anerinin nedeni geçici hücrel immün yetmezliktir. Kızamık aşısı yapılmış olanlarda da görülür. Kızamıkta genelde viral dev hücreli intersitisyel pnömoni görülür. Ancak ölüm sekonder bakteriyel pnömoni sonucu gelişir. Virüs beyinde gösterilememesine rağmen ensefalomiyelit gelişebilir.

Klinik

İnkübasyon süresi 1-2 haftadır. Ateş, miyalji, halsizlik, baş ağrısı, fotofobi, gözde yanma, kızarma, yaşarma, burun akıntısı, öksürük, hapşırık, nadiren larenjit sonucu afoni gelişir. Rinit, trakeit ve konjoktivite ateşe eşlik eden en önemli belirtilerdir. Üç veya dört gün 39-40°C devam eden ateş düşmeye başlarken döküntüler ortaya çıkmaya başlar. Döküntüden 1-2 gün önce yanak mukozasında patognomik olan Koplik lekeleri görülür. Morbiliform döküntü kulak arkasında saç çizgisinden başlar, sentrifugal olarak 2-3 günde tüm vücuda yayılır. Normal hastalarda % 100 görülür. Komplike olmayan olgular 7-10 gün içinde iyileşir. Hastalığı geçiren ve aşılananlarda ömür boyu süren bağışıklık gelişir.

Kızamığın bazı formları atipik seyredebileceğinden, geç tanı alabilir:

1. *Atipik kızamık*: İnaktif kızamık aşısı ve bazen attenüe aşı ile aşılama sonucu oluşur. Ani başlayan yüksek ateş, baş ağrısı ve miyalji ile

- başlar. Bazen ürtiker, peteşi, purpura ve veziküller eşlik eder. Hemen tüm olgularda akciğer tutulumu sonucu solunum distressi oluşur.
2. *Kara kızamık*: Nadir ancak fatal seyirlidir. Deri ve mukozada ciddi kanama, yüksek ateş konvülsiyon ve koma ile karakterizedir.
 3. *Modifiye kızamık*: Kızamığa karşı kısmi immünitesi olanlarda görülen hafif seyirli bir formdur.
 4. *İmmünyetmezliklerde kızamık*: Sıklıkla dev hücreli pnömoni görülür. Kronikleşebilir ve SSPE benzeri ensefalit görülebilir. İnkübasyon süresi 6 hafta-6 aydır. Koma gelişiminden itibaren 2 ay içinde öldürür. Kızamık, AIDS li çocuklarda da fatal seyreder. Buna karşın HIV pozitif çocuklarda kızamık aşısı sonucu ciddi komplikasyon bildirilmediğinden aşılanmalıdır.
 5. *Gebelerde kızamık*: Gebelikte konjenital anormali yapmaz. %20 spontan abortus görülür. Prematür ve ölü doğum olabilir.

Tanı

Klinik bulgulardan Koplik lekeleri patognomiktir. Serumda antikorlar döküntüden sonra 1-3 günde belirir. ELISA ile tek serumda spesifik IgM veya 1-2 hafta arayla antikor titresinin 4 kat artışı kesin tanı koydurucudur. RT-PCR ile kesin tanı konulabilir. Nazofarenks, konjonktiva, kan ve idrardan viral kültür yapılabilir, ancak oldukça zor ve pahalı olduğundan rutinde önerilmez.

En sık görülen komplikasyon otitis media'dır. SSPE geç dönemde görülen nadir fakat öldürücü bir komplikasyondur. Komplikasyonsuz olgular spontan iyileşirler. Ölüm nedeni genelde bronkopnömonidir.

Tedavi semptomatiktir. Temas sırasında 6 gün içinde immünglobülin kullanılabilir. Korunma için aşılama yapılır. Gebelerde, aktif tüberküloz hastalarında ve immünyetmezliklerde (HIV hariç) aşı kullanılmaz. Anafilaksiye neden olacağından yumurta alerjisi olanlarda da yapılmaz.

Kızamıkçık (Rubella-Alman Kızamığı)

Kızamıkçık, lenfadenopati, döküntü ve ateşle karakterize akut bir enfeksiyondur. Togavirüs

alesinden tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Togavirüslerin diğer üyelerinden farklı olarak solunum yoluyla bulaşır. Virüs döküntünün başlangıcından 10 gün önce ve 15 gün sonraya kadar solunum sekresyonlarında bulunur. Ancak en yüksek bulaşıcılık döküntü döneminde-dir. Hastalığı geçirenlerde ömür boyu bağışıklık bırakır. Reenfeksiyon nadirdir. Aşılılarda nisbeten daha yüksektir. Reenfeksiyon geliştiğinde IgM pozitifleşmez ancak IgG titresinde artış olur.

Klinik

Yetişkinlerde daha ağır seyreder. İnkübasyon süresi 2-3 haftadır. En tipik belirtisi retroauriküler ile subokspital alanda oluşan büyük ve ağrılı lenfadenopatilerdir. Lenfadenopati olmadan döküntü olmaz. Lenfadenopati, döküntüden 1 hafta öncesine ve 1-2 hafta sonrasına kadar bulunur. Döküntüler yüzde başlar ve hızla aşağıya yayılır. Döküntülere hafif nezle eşlik edebilir. Yumuşak damakta peteşi veya kırmızı nokta tarzında döküntü karakteristik olup Forchheimer belirtisi olarak adlandırılır. Olguların % 20 sinde görülür.

Tanı ve ayırıcı tanı

Genelde nonspesifik semptomlarla seyreder. Bu yüzden birçok döküntülü hastalıkla karışır. Rutin laboratuvar testlerinde viral enfeksiyonlar gibi lökopeni ve lenfositoz bulunur. Virüsün boğaz ve idrardan izolasyonu kesin tanı olmakla beraber pahalı ve zaman alıcı olduğundan rutinde kullanılmaz. Günümüzde tanı için ELISA testi kullanılmaktadır. Tek serumda kızamıkçık IgM tayini veya antikor titrelerinde 4 kat artış kesin tanı koydurucudur. Tek serumda IgG pozitifliği kızamıkçık geçirildiğini gösterir. Rubella spesifik IgM, akut enfeksiyondan sonra bir yıla kadar pozitif olarak kalabilir. Bu yüzden gebelikte rubella varlığında avidite testi bakılarak virüsü aldığı zamanla ilgili fikir sahibi olunabilir. Bu durum genelde ilk trimesterde ise ve avidite testi yüksek oranda pozitif ise en az 3 ay önce geçirildiğini bildirdiğinden hamilelik öncesi geçirilmiş enfeksiyon olarak kabul edilir.

Hastalığı geçirenlerde komplikasyon gelişimi, kızamığın aksine oldukça nadirdir. Genç kadınların üçte birinde görülen artrit, aylarca sürebilir

ve tekrarlayabilir. Trombositopeni, hemoraji ve ensefalit gelişebilir ama çok nadirdir.

Kızamıkçıkta asıl sorun gebelikte bulaşması durumunda görülen konjenital anomalilerdir. Kızamıkçık yol açtığı anomaliler ve ölü doğum nedeniyle fetüs açısından oldukça risklidir. Gebeliğin ilk 12 haftasında konjenital rubella sendromu oranı %50, 13-24 haftasında %25 ve 24 haftadan sonra ise nadirdir. Konjenital rubella sendromu genellikle sağırılık, katarakt, mental retardasyon ve PDA ile karakterizedir. Şiddetli tutulum varlığında ise sıklıkla ölümcül olabilir ve birçok organ tutulumu görülebilir.

Yenidoğanda Kızamıkçığa Bağlı Gelişen Konjenital Anomaliler

- Düşük doğum ağırlığı
- Konjenital kalp hastalığı
- Katarakt
- Mikroftalmi
- Hepatosplenomegali
- Kemik lezyonları
- İşitme kaybı
- Glokom
- Koryoretinit
- TTP

- Hepatit
- Siroz
- İnguinal herni
- Dermatolojik hastalıklar
- Jeneralize lenfadenopati
- Hemolitik anemi
- Meningoensefalit
- İmmünolojik bozukluklar

Tedavi ve korunma

Gebeler dışındaki hastalar analjezik-antipiretiklerle semptomatik olarak tedavi edilir. Gebelerde ve gebe olmayanlarda temas sonrası IgG kullanımının yeterince etkin olmadığı bildirilmektedir. Gebelik sırasında kızamıkçık geçirildiğinde medikal abortus endikasyonu olduğu bildirilmektedir. Ancak konjenital rubella riski maksimum %50 olduğundan vicdani ve yasal sorumluluktan kurtulmak için kararı aileye bırakmak daha yerinde olur.

Korunmanın temel yolu olan aşılama, 1969'dan beri uygulanmaktadır. Kızamıkçık aşısı, zayıflatılmış canlı aşı olduğundan hamilelere ve immünsupresif veya immün yetmezlikli kişilere yapılmaz. Ancak AIDS hastalarına yapılabilir. Aşı yapılan genç kadınlar 3 aya kadar hamile kalmamalıdır.

36

HERPES SİMPEKS VİRÜS ENFEKSİYONLARI

Kutbeddin DEMİRDAĞ, Affan DENK

Herpes simpleks virüsler (HSV) mukokütanöz yüzeyler, santral sinir sistemi (SSS) ve özel durumda viseral organları tutan birçok enfeksiyondan sorumlu virüslerdir. HSV'nin en önemli özellikleri latent, onkojenik ve nöro-virülan olmalarıdır.

Etiyoloji

HSV; Herpesvirüs ailesinin alfa herpesvirüs alt grubunda yer alan, büyük (120-200 nm çapında), zarflı, çift sarmallı, lineer DNA virüsleridir. HSV'nin 1968 yılında, HSV tip 1 (HSV-1) ve HSV tip 2 (HSV-2) adında antijenik ve biyolojik olarak farklı iki tipi tanımlanmıştır. HSV-1 ve HSV-2 DNA'ları, yaklaşık %50 homoloji gösterir.

Epidemiyoloji

HSV enfeksiyonları, tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. HSV'nin bulaşmasında herhangi bir hayvan vektör veya rezervuar rol oynamamaktadır ve tek doğal kaynağı insandır. HSV'nin bulaş yolları; enfekte sekresyonlarla direkt temas, cinsel temas ve perinatal yoldur. HSV-1 başlıca oral, HSV-2 ise cinsel temas yoluyla bulaşır. İnsan vücudunda uzun süre kalabilen virüslerin başında HSV-1 gelir. Anneden geçen antikörlerin kaybolmasıyla, yaşamın ilk yıllarında primer enfeksiyonlar başlar. İyileşmeden sonra antikörlerin oluşmasına karşın virüs organizmadan ayrılmaz ve yaşam boyu süren bir portörlük ortaya çıkar. Bu kişilerde çeşitli faktörlerin etkisiyle zaman zaman reaktivasyonlar görülür. Sağlıklı insanların ağız boşluğunda HSV-1 portör-

lüğü, en çok 6 ay-3 yaş arası çocuklarda olurken 6 aydan küçük bebekler ve 15 yaş üstü kişilerde enderdir. Sero-epidemiolojik çalışmalar, HSV antikör prevalansının direkt olarak çalışılan popülasyonun yaşı ve sosyoekonomik durumu ile değiştiğini göstermektedir. Gelişmemiş ülkelerin çoğunda, 30 yaşına kadar popülasyonun %90'ında HSV-1 antikoru pozitifleşmektedir. HSV-2 antikörünün puberteden önce saptanması olağan değildir. HSV-2, cinsel aktivite ile birlikte görülür. Endüstrileşmiş batı toplumlarında cinsel aktif erişkinlerin yaklaşık %15-30'unda HSV-2 antikörleri saptanır. Bu kişilerin çoğu asemptomatiktir veya penis ya da vulva cildinde küçük, fark edilmeyen lezyonları vardır.

Klinik Özellikler

HSV'ye bağlı enfeksiyonlar, primer (birincil) ya da rekürren (yineleyen) olabilirler. Primer HSV enfeksiyonları, virüsle ilk kez karşılaşan (seronegatif) bireylerde görülür. Olguların çoğu asemptomatiktir. Hastalık sonrası antikörler oluşur ve duyuşal gangliyonlarda latent enfeksiyon gelişir.

Gingivostomatit

Genellikle HSV-1 neden olur ve çoğunlukla 1-5 yaş arası çocuklarda görülür. Ateş, boğaz ağrısı, diş etleri ve damakta kanamalar, ağız mukozası, dil, damak ve farenkste küçük vezikül ya da ülseratif lezyonlarla karakterizedir. Lezyonlar oldukça ağrılıdır ve hastalık 5-12 gün sürer, sekel bırakmadan iyileşir. İmmünoşüpresif ilaç kullanan hastalarda nadir de olsa özofagus ve akciğerlere yayılarak ölümcül seyredebilir. Bu ilk

enfeksiyondan sonra HSV, trigeminal sinir duyu kök gangliyonunda latent hale gelebilir.

Muko-Kütanöz Enfeksiyonlar

Orofarenksin rekürren HSV-1 enfeksiyonları, genellikle dudakta ve komşu deride gelişir, bu lezyonlar muko-kütanöz olarak tanımlanır ve sıklıkla “uçuk” (Herpes labialis) ya da ateş yaraları olarak adlandırılır. Reaktivasyon genellikle tek latent kaynaktan geliştiğinden, lezyonlar tipik olarak tek taraflıdır. Enfeksiyon çoğu kez ateşli hastalıklar, heyecan, korku, kadınlarda menstrüasyon dönemi gibi uyaranlar sonucu tekrar tekrar ortaya çıkar. Rekürrens öncesi enfeksiyon alanındaki uyuşma veya yanma hissi, uçuk çıkacağına işaret olabilir.

Göz Enfeksiyonları

Gözün HSV enfeksiyonu, gelişmiş ülkelerde kornea hasarı ve körlüğün başlıca nedenlerinden biridir. Yenidoğanlar hariç, olguların çoğunda HSV-1 etkindir. HSV-2 ile oluşan göz enfeksiyonları daha ağır seyredir. HSV keratiti gözde ağrı, görme bulanıklığı, konjonktivit ve korneanın karakteristik dendritik ülserlerini içerir. Koryoretinit, genellikle dissemine HSV enfeksiyonunda görülür, yenidoğanlarda veya immün yetmezliği olan hastalarda ortaya çıkar.

Genital Herpes

Erkeklerde peniste, kadınlarda serviks, vagina ve perine bölgelerinde vezikülo-ülseratif lezyonlarla karakterizedir. Olguların %70-95'i HSV-2'ye bağlıdır. İnkübasyon süresi ortalama 5 gündür. Lezyonlar çok ağrılıdır ve çoğunlukla dizüri ve ingüinal lenfadenopatiyle birlikte. Olguların %20'sinde ekstrasjenital lezyonlar görülür. Genellikle 20-30 gün sonra hastalık klinik olarak iyileşir ancak sakral gangliyonlarda latent enfeksiyon oluşur.

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

HSV ensefaliti, 2.3 olgu/milyon/yıl sıklık ile HSV enfeksiyonunun seyrek rastlanan bir sonucudur. Birleşik devletlerdeki sporadik viral ensefalitlerin %10-20'sini oluşturur. Olguların yaklaşık %95'ine HSV-1 neden olur. Hastalık

çoğunlukla bir temporal lobu tuttuğundan, focal nörolojik bulgular sıklıdır. Olguların %75'inde kişilik değişikliği saptanır. Ateş hemen hemen tüm hastalarda, baş ağrısı %75 hastada vardır. Beyindeki lezyonların odaklaşmasına bağlı olarak; ataksi (%40), hemiparezi (%30-40), disfazi (%70-80), görme alanı bozuklukları (%5-15), otonomik disfonksiyon (%60), kusma (%50), papilla ödemi (%10-15) ve kasılmalar (%38-70) saptanan bulgulardır. Beyinde gelişen ağır hasar, antiviral tedavi ile önlenemez. Hasta iyileşse bile önemli mental ve nörolojik bozukluklar gibi kalıcı sekeller bırakır. Sekellerin oluşmaması için beyin dokusundaki değişiklikler başlamadan önce özgül tedavinin başlanması gerekir. Diğer ensefalitlerle kıyaslandığında %50-75 oranında ölüm oranı ile birinci sırayı alır.

Neonatal Herpes

Olguların yaklaşık %70'inde genital sekresyonlarla perinatal bulaş sonucu oluşur. Geri kalanında konjenital (in utero) veya doğumdan sonraki ilk 6 haftada görülür. Neonatal herpesin prevalans hızı popülasyonlar arasında büyük farklılık gösterir ancak Birleşik Devletlerde 2.500 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir. Neonatal herpes enfeksiyonları daima semptomatiktir. Tedavisiz olgularda ölüm oranı %50 civarındadır.

Diğer Kütanöz Enfeksiyonlar

Genellikle enfekte sekresyonların derideki küçük bir kesiden inokülasyonu sonucu oluşur. Parmak veya tırnak bölgesinin enfeksiyonu olarak tanımlanan “Herpetik dolama”, parmakta ağrılı veziküler lezyonlarla karakterizedir. Kronik ekzematılarda genellikle HSV-1'e bağlı deride yaygın veziküllerle karakterize “Ekzema herpetikum” görülür. HSV'nin neden olduğu diğer bir cilt tutulumu “Herpes gladyatorum”, güreşçi ve futbolcularda sık görülür ve çoğunlukla el, omuz, yüz ve gövde derisinde herpetik lezyonlar ortaya çıkar.

İmmün Yetmezliği Olan Hastalarda Görülen HSV Enfeksiyonları

Genellikle latent HSV'nin reaktive olması ve ağır bir klinik tablo ile karakterizedir. Özofajit,

Tablo 36.1. HSV Enfeksiyonlarında Kullanılan Antiviral Tedavi.

Hastalık	İlk seçenek	İkinci seçenek
I. Mukokütanöz HSV enfeksiyonları		
A. İmmünoşüprese hastalarda enfeksiyonlar		
1. Akut semptomatik epizod (ilk veya rekürren)	Asiklovir: 5 mg/kg x 8 saatte bir İV* veya 4x400 mg PO†; 7-14 gün	Valasiklovir: 2x500 mg PO veya Famsiklovir: 2-3x500 mg PO
2. Reaktif hastalığın şüpresyonu (genital veya oral-labiyal)	Asiklovir: 5 mg/kg x 8 saatte bir İV veya 5x400 mg PO veya 3x800 PO	Valasiklovir: 2x500 mg PO veya Famsiklovir: 2x500 mg PO
B. İmmünokompetan hastalarda enfeksiyonlar		
1. Genital herpes		
a. İlk epizod	Asiklovir: 3x400 mg PO veya 5x200 mg PO; 7-14 gün (aseptik menenjit gibi nörolojik komplikasyonlar veya ciddi hastalık için 5 mg/kg x 8 saatte bir, ilk 5 gün İV verilir)	Valasiklovir: 2x1 g PO veya Famsiklovir: 2x250 mg PO
b. Semptomatik rekürren genital herpes	Asiklovir: 3x800 mg PO, 2 gün veya 5x200 mg PO, 5 gün	Valasiklovir: 2x500 mg PO, 3-5 gün veya Famsiklovir: 2x750-1000 mg PO, 1 gün veya 1500 mg PO, tek doz veya 2x250 mg PO, 3 gün veya 2x125 mg PO, 5 gün
c. Rekürren genital herpesin şüpresyonu	Asiklovir: 3-4x250 mg PO veya 2x400 mg PO veya 1x800 mg PO	Valasiklovir: 1x500 mg PO veya 2x500 mg PO (yılda 9 üzeri epizodu olan hastalarda) Famsiklovir: 2x250 mg PO
2. Oral-labiyal HSV enfeksiyonları		
a. İlk epizod	Asiklovir: 4-5x200 mg PO veya 600 mg/m ² , 6 saatte bir PO	Valasiklovir: 2x1 g PO veya Famsiklovir: 2x250 mg PO
b. Rekürren epizodlar	Valasiklovir: 2x1 g PO, 1 gün veya 2 g PO, tek doz Famsiklovir: 2x750 mg PO, 1 gün veya 1500 mg PO, tek doz	Pensiklovir: Günde 6 kez, topikal krem veya Asiklovir: Günde 6 kez, topikal krem
c. Reaktif oral-labiyal HSV'nin şüpresyonu	Asiklovir: 2x400 mg PO; 5-10 gün	
3. Oral veya genital HSV enfeksiyonunun cerrahi profilaksisi	Asiklovir: 5 mg/kg x 8 saatte bir İV veya 4x800 mg PO; 3-7 gün (Cerrahiden 48 saat önce başlanmalı)	Valasiklovir: 2x500 mg PO veya Famsiklovir: 2x250 mg PO
4. Herpetik dolama	Asiklovir: 5x200 mg PO; 7-10 gün	
5. HSV proktiti	Asiklovir: 5x400 mg PO veya 5 mg/kg x 8 saatte bir İV (Ciddi enfeksiyon veya immünoşüprese hastalarda)	
6. Herpetik göz enfeksiyonları	Akut keratitte; topikal triflorotimidin	Vidarabin, idoksuridin, asiklovir, pensiklovir ve interferon (topikal formlar)
II. SSS HSV enfeksiyonları		
A. HSV ensefaliti	Asiklovir: 10 mg/kg x 8 saatte bir İV veya 30 mg/kg/gün İV (14-21 gün ya da beyin omurilik sıvısında HSV DNA saptanmayıncaya kadar)	
B. HSV aseptik menenjiti	Asiklovir: 15-30 mg/kg/gün İV	
III. Neonatal HSV enfeksiyonları		
	Asiklovir: 20 mg/kg x 8 saatte bir PO (21 gün, şüpresyon tedavisi 3-4 ay)	
IV. Visseral HSV enfeksiyonları		
A. HSV özofajiti	Asiklovir: 15 mg/kg/gün İV	Valasiklovir PO Famsiklovir PO
B. HSV pnömonisi	Asiklovir: 15 mg/kg/gün İV	
V. Dissemine HSV enfeksiyonları		
	Asiklovir: 5 mg/kg x 8 saatte bir İV	
VI. HSV ilişkili eritema multiforme		
	Asiklovir: 2-3x400 mg PO	Valasiklovir: 2x500 mg PO
VII. Asiklovir dirençli HSV'ye bağlı enfeksiyonlar		
	Foskarnet: 40 mg/kg x 8 saatte bir İV	Triflorotimidin topikal veya Sidofovir jel (bazı kütanöz lezyonlarda)

* İntravenöz

† Peroral

pnömoni, kolit, hepatit ve dissemine mükökütanöz hastalıklar bu grupta yer alır.

Tanı

HSV enfeksiyonlarının tanısında klinik ve laboratuvar kriterlerin her ikisi de yararlıdır. Eritematöz alanda çok sayıda karakteristik veziküler lezyonların varlığı ile klinik tanı konulabilir ancak herpetik ülserasyonlar, diğer etiyolojik deri ülserlerine benzeyebilir. Mukozal HSV enfeksiyonları, kütanöz lezyonlar olmaksızın üretrit veya farenjit olarak karşımıza çıkabilir. Bu nedenle kesin tanı laboratuvar çalışmalarıyla doğrulanmalıdır. Şüpheli lezyon tabanından alınan ve Giemsa veya Papanicolau ile boyanan direkt yayma metodu, herpes için tipik olan intranükleer inklüzyon veya multinükleer dev hücreleri (Tzanck teste gösterildiği gibi) gösterilir ancak HSV-1'i HSV-2'den ayırt ettirmez. Kesin tanı çeşitli doku kültürlerinde HSV'nin izole edilmesi ile konabilir. Virüs DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile gösterilmesi özellikle ensefalit olgularında çok değerlidir. Tanı amaçlı viral antijenler veya HSV'ye karşı oluşan antikolar, çeşitli serolojik yöntemlerle araştırılabilir.

Tedavi

HSV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan çok sayıda antiviral ilaç geliştirilmiştir ancak

bunların hiç birisi HSV eradikasyonunu sağlayamamakta ve dolayısıyla latent HSV enfeksiyonunu ortadan kaldıramamaktadır. Tedavide en sık kullanılan antiviral ajan asiklovirdir. Primer enfeksiyonun süresini belirgin olarak kısaltır ancak rekürren enfeksiyonun tedavisinde kullanıldığında çok daha az etkilidir. Asiklovire alternatif olarak valasiklovir ve famsiklovir kullanılabilir. HSV enfeksiyonlarında kullanılan antiviral tedavi Tablo 36.1'de sunulmuştur.

Korunma ve Kontrol

HSV'ye bağlı lezyonu olan kişilerle temasın önlenmesi bulaşma riskini azaltır ancak virüs yine de bazı asemptomatik kişilerden tükürük, üretra ve serviksten salınarak yayılabilir. Lezyonlar varken cinsel ilişki önlenmelidir. Tip 2 HSV öyküsü veya antikoru olan kişiler, lezyon olmadığı zaman dahi duyarlı kişilerle cinsel ilişki sırasında kondom kullanmalıdır. Neonatal enfeksiyonun yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle doğum sırasında bulaş önlemeye yönelik özel dikkat gösterilmelidir. Bazı olgularda, bebeğin enfekte annedeki lezyonlarla temasını azaltmak için sezaryen kullanılabilir. HSV enfeksiyonlarından aktif olarak korunmak amacı ile çok sayıda farklı aşı üretilmiş fakat istenilen düzeyde bir koruma sağlanamamıştır.

37

VARİSELLA-ZOSTER VİRÜS ve HUMAN HERPESVİRÜS 6-7-8 ENFEKSİYONLARI

Deniz AKDUMAN

Varicella zoster virüs (VZV), varisella virüs, zoster virüs ve human herpesvirüs tip 3 (HHV-3) olarak da bilinmektedir. İki farklı klinik tabloya yol açar. Primer enfeksiyon "suçiçeği" olup jeneralize ekzantematöz döküntü ile karakterizedir. Primer enfeksiyon sonrasında arka kök duysal sinir gangliyonlarında latent kalan virüsün tekrar reaktif olmasıyla daha çok yaşlılarda görülen "zona" ya da "herpes zoster" adıyla bilinen klinik tablo oluşur.

Etiyoloji

VZV, alfa herpesvirüs'tür. DNA'sı, nükleokapsid ve glikoprotein çıkıntılar içeren lipid zarfı bulunur. Viral glikoproteinlere karşı gelişen antikorlar nötralizandır.

Epidemiyoloji

Tek rezervuarı insandır. Suçiçeği, ilkbahar ve kış aylarında salgınlar yapan çocukluk çağı hastalığıdır. Hastayla 5 dakika yüz yüze konuşmak, 1 saat süreyle aynı odada kalmak, aynı evi paylaşmak bulaş açısından yeterlidir. Bulaş, respiratuvar sekresyonların hava yoluyla alınması ve temas sonrasında mukoza ve konjonktivaya direkt inokülasyon ile olur. İnkübasyon süresi 14 gündür (10-20 gün). Varicella zoster immünglobülin (VZIG) uygulananlarda 28 güne uzayabilir. Döküntü 48 saat öncesinden tüm lezyonlar kabuklanana dek bulaşıcıdır.

Herpes zoster (Zona), VZV için seropozitiflerde gelişir. En yüksek insidans 60 yaş üzerindedir (5-10 olgu/1000 kişi). Gebelik sırasında suçiçeği geçiren anne bebeklerinde yaşamın ilk

2 yılında zona gelişebilir. Herpes zosterle temas eden duyarlı kişilerde suçiçeği gelişebilir.

Klinik

Suçiçeği ateş, halsizlik ile başlar. 1-2 günde gövde ve yüzden başlayıp sentripedal yayılan, kaşıntılı, veziküler döküntü gelişir. Lezyonlar papül, vezikül, püstül, kabuklanma tarzında geçiş gösterir. Her yaştan döküntü bir aradadır. Orofarinks ve vajende de lezyonlara rastlanır. Lezyonlar 5 gün süresince oluşur sonrasında kabuklanır. Kabuklar 2 haftada düşer, hafif iz kalır. İmmünespreselerde lezyonlar daha uzun sürer, organ komplikasyonları daha sıktır (%30-50), ölüm oranı %15 civarındadır.

Önemli komplikasyonlardan biri cilt lezyonlarının gram-pozitif bakteriler ile sekonder enfeksiyonudur. Cilt dışında en sık santral sinir sistemi (SSS) tutulur, akut serebellar ataksi, ensefalit, menenjit, transvers miyelit, aspirin kullananlarda Reye Sendromu gelişebilir. Yaşamı tehdit eden bir diğer komplikasyon varisella pnömonisidir. Hastalığın 3-5. günlerinde, daha çok erişkinlerde ve immünespresiflerde gelişir. Gebelerde varisella pnömonisi olasılığı (%10-20) normal popülasyondan yüksektir. İkinci, üçüncü trimesterde geliştiğinde ölümcül olabilir. Diğer komplikasyonlar myokardit, nefrit, kanama diyatezi ve hepatitir. Gebelikte suçiçeği bebekte ekstremitte hipoplazisi, oküler ve nörolojik anomaliler, dermatomal deri skarları ile karakterize konjenital varisella sendromuna (KVS) neden olabilir. KVS olasılığı gebelik 2-12. haftaları için %0,4-%0,6, 13-28. haftalar için %1,4-%2, 28. haftadan sonrası için ise sıfır-

dır. Üçüncü trimesterde suçiçeği fatal enfeksiyona yol açar ancak doğumsal defekt görülmez, yaşamın ilk yıllarında herpes zoster gelişebilir. Yenidoğanın suçiçeği vertikal veya horizontal bulaşa bağlıdır. Su çiçeği annede doğum öncesi 4-5 gün ile doğum sonrası 2 günlük sürede gelişmişse maternal VZV-IgG olmaması nedeniyle %17-48 oranında neonatal suçiçeği gelişir. Doğumda sağlıklı görünen bu bebeklerde postpartum 5-10 gün içerisinde hastalık belirti ve bulguları ortaya çıkar, mortalitesi %30 olup acilen VZIG uygulanmalıdır. İmmünoterapi olguların tamamını önleyemese de hastalığın şiddetini azaltır. Doğum sırasında lezyonları olan veya yaşamın ilk 5 günü içerisinde suçiçeği gelişen bebeklerde ise maternal VZV antikorları sayesinde ağır seyir beklenmez. VZV seronegatif anne bebekleri özellikle düşük doğum ağırlıklı bebekler yaşamın ilk günlerinde ağır seyirli suçiçeği için risk altındadırlar.

Zona tek taraflı, orta hattı geçmeyen, dermatomal yayımlı makulopapüler başlayıp vesiküler hale gelen döküntü ile karakterizedir. Sıklıkla torasik ve lomber dermatomlar tutulur. Beşinci kafa çiftinin tutulumuna bağlı göz kapağında da lezyonlar, keratit, iridosiklit, sekonder glokom, görme kaybı gelişebilir (herpes zoster oftalmikus). Döküntülerden 48-72 saat önce tutulan dermatomda ağrı hissedilir. Lezyonlar 3-5 gün boyunca çıkar. Hastalık 10-15 gün sürer, cildin normale dönmesi 1 ayı bulabilir. Trigeminal sinir maksiler ve mandibular dallarının tutulumuna bağlı ağız içi, damak, tonsiller fossa, ağız tabanı, dilde lezyonlar gelişebilir. Genikülat gangliyon tutulumunda, dış kulak yolunda ağrı ve veziküller, dilin ön 2/3'lük kısmında tat kaybı, ve ipsilateral fasiyal paralizi ile karakterize "Ramsay Hunt Sendromu" gelişir. Döküntü olmadan dermatomal ağrı ile giden, serolojik olarak tespit edilebilen tabloya "zoster sine herpete" denir. Lezyonlardan sonra bir yıla kadar sürebilen postherpetik nevralsi (PN) (rekürrens olduğu bölgede ağrının 1 aydan uzun devam etmesi) sıklıkla (>50 yaşta kilerin %50'sinde). Zona çocuklarda iyi seyirlidir ağrı olmaz. PN dışında diğer komplikasyonlar aseptik menenjit, meningoensefalit, transvers miyelit, Guillain-Barre sendromu, miyozit, ön boynuz hücrelerinin tutulumuna bağlı motor paralizilerdir. İmmünsup-

rese konakta ağır ve uzun seyirlidir, kütanöz ve visseral disseminasyon, "kronik herpes zoster" (lezyonlar iyileşmeden yenileri çıkar) görülebilir.

Tanı

Hem suçiçeğinde hem de zona'da tanı genellikle klinik ile koyulur. Lezyon tabanının kazıntı preparatlarında (Tzanck preparatı) intranükleer inklüzyon cisimcikleri, çok çekirdekli dev hücreler saptanır. Vezikül sıvısından virüs izole edilebilir. Serokonversiyon ya da akut-konvelesan serum örneklerinde antikor titre artışı ile tanı doğrulanır. Hızlı tanıda lezyon preparatlarının immün floresan boyanmasıyla VZV antijeni gösterilebilir. SSS enfeksiyonunda BOS'da PCR ile VZV DNA saptanabilir. Ayırıcı tanıda impetigo, enteroviral enfeksiyonlar, herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonu, Stevens-Johnson sendromu, guttat psöriyaz, zona için HSV enfeksiyonu akla gelmelidir.

Tedavi

Suçiçeği

Septomatik tedavide asetaminofen, kaşıntı için topikal veya sistemik antipirüritik ajanlardan faydalanılır. Çocukların tırnakları kesilir eller ve vücut hijyenine dikkat edilmelidir. Asiklovir suçiçeği ve zonada önerilen tedavidir. Suçiçeğinde döküntünün ilk 24 saati içerisinde verildiğinde lezyonların çıkış süresini 1 gün, lezyon sayısını %25 azaltır, olguların 1/3'ünde konstitüsyonel semptomları, immünsupresiflerde organ yayılımını azaltır. Diğer yönlerden sağlıklı ve normal çocukta suçiçeğinde rutin kullanımı önerilmezken >13 yaşındaki adölesanlara, erişkinlere, perinatal dönemde temas sonrasında veziküler döküntü gelişen yenidoğanlara, yüksek risk grubundaki hastalara (prematüreler, immünsupresifler, bronkopulmoner displazili çocuklar, uzun süreli aspirin ve steroid kullananlar) önerilmektedir. Normal konakta, 2-16 yaş için 4 x 20 mg/kg/gün (maksimum 800 mg/gün) PO ve erişkinlerde 5 x 800 mg/gün PO 5-7 gün, yenidoğanlarda 3 x 10 mg/kg İV 10 gün süreyle önerilir. Önerilen İV dozu 3 x 5-10 mg/kg/gün, çocuklarda 3 x 500mg/m²/gündür. Gebelerde lisans almamakla beraber,

hastalığın şiddetine göre ayarlanacak doz, uygulama yolu ve sürede önerilir, KVS'nu önleyip önlemediği net değildir, ilk 20 haftada riskli olabileceği dikkate alınmalıdır.

Zona

Normal konakta oral asiklovir, zona lezyonlarının iyileşmesini hızlandırır, akut nörit gelişimini azaltır. Elli yaş altında semptomatik hastalarda ve >50 yaş olanlarda, herpes oftalmikus ve immün supresiflerde döküntülerin ilk 72 saati içerisinde kullanımı önerilir. Valasiklovir (3 x 1 gr/gün PO) ve famsiklovir (3 x 500 mg/gün PO) 7-10 gün kullanımı zona tedavisinde onay almıştır. Asiklovirden daha başarılıdır. Sekonder enfeksiyonlara karşı hijyen sağlanmalıdır. Eş zamanlı steroid kullanımı tartışmalıdır; PHN üzerine etkisizken akut nörit iyileşmesini hızlandırır. PNH ve akut nörit tedavisinde analjezikler, sempatik sinir blokajı, antidepresanlar da kullanılabilir.

Asiklovire dirençli VZV enfeksiyonlarında foskarnet önerilir.

Korunma

Aktif ve pasif bağışıklama, suçiçeği için hava yolu ve temas, zona için temas izolasyonu ile olur. Gebelik planlayanlarda antenatal tarama yapılmalıdır. Suçiçeği aşısı canlı attenüe aşıdır. İmmünsüpresiflerde ve gebelerde kontrendikedir. Aşı son dozundan sonra en az 1 ay süreyle gebe kalınmamalıdır. Amerikan "Advisory Committee on Immunization Practices" (ACIP) tüm çocuklara 12-15 aylıkken ve 4-6 yaşta olmak üzere 2 doz aşı önermektedir. ≤13 yaşta lisanslı, kombine kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği aşısı mevcuttur ve aynı şemayla uygulanır). Seronegatif ≥13yaş adölesan ve erişkinlere 4-8 hafta arayla 2 doz tek antijen içeren varicella aşısı yapılmalıdır. Çocukluğunda tek doz aşı yapılmış adölesanlara 2. doz aşı uygulanmalıdır. İmmün yetmezliği olmayan ≥60 yaştakiler için aynı aşı virüsünü daha yüksek miktarlarda içeren canlı attenüe zoster aşısı önerilmektedir.

Temas sonrası profilakside, temas sonrası ilk 3 günde seronegatif normal konakta aşı uygulanabilir. VZIG riskli temas tanımlayan: Duyarlı gebelere ilk 96 saat içerisinde, annesinde doğum

öncesi 5, postpartum 2 gün içerisinde suçiçeği gelişen yenidoğanlara, maternal suçiçeği öyküsünden bağımsız olarak prematürelere, yaşamın ilk 1 ayındaki seronegatif anne bebeklerine, hücrel immün yetmezliği olan ve/veya immünsüpresif tedavi alanlara önerilir. Temas sonrasında 1 hafta süreyle, genellikle aşı ve VZIG uygulanma süresi geçirildiğinde (temas sonrası 7-14 günlerde) oral asiklovir kullanılabilir.

HHV 6-7-8 Enfeksiyonları

Human herpesvirus 6-7 (HHV 6-7), Beta-herpesviridae'nin üyesidir. HHV-6'nın A ve B olmak üzere 2 varyantı vardır. Ekzantem subitum (roseola infantum) adlı çocukluk çağı hastalığı etkenidirler. T hücreleri enfekte eder, immün süpresiflerde de sıklıkla reaktive olurlar.

HHV-6

Genellikle iki yaşa kadar tüm çocuklar HHV-6 ile enfekte olur. Tükürük, yakın temas, vertikal yolla bulaşır. Ekzantem subitum, birkaç gün süren 39 °C ateş, ateş düşmesini takiben gövde ve ekstemitelerden başlayan makulopapüler döküntü ile karakterizedir. Febril konvülsiyon, menenjit, ensefalit gelişebilir. HHV-6 transplant alıcılarında febril ataklara neden olabilir. Tanı en iyi serokonversiyon ile koyulur. Aktif enfeksiyon sırasında kültür, antijenemi, viremi saptanabilir ancak reaktivasyon sık olduğundan hastalık tablosunun HHV-6'ya bağlı olduğunu ispatlamak zordur. Kültür 10-30 günde sonuçlanır. İn vitro olarak gansiklovir, sidofovir ve foskarnete duyarlıdır. Ancak yeterli klinik veri yoktur. Asiklovir etkisizdir. Aşısı yoktur, koruyucu önlemler faydasızdır.

HHV-7

HHV-6'ya benzer. İki -4 yaşa dek çocukların %50'si enfekte olur. Tükürük, yakın temas ile bulaşır. Ekzantem subitum'a yol açar. Tanı en iyi serokonversiyon ile koyulur. Tedavisi yoktur.

HHV-8

Ebstein Barr virüsü'ne benzer. Serolojik ve virolojik çalışmalar HHV-8'in kaposi sarkomu patogeneğinde bir kofaktör olduğunu desteklemektedir.

ENFEKSİYÖZ MONONÜKLEOZ

Ahmet KALKAN

Enfeksiyöz mononükleoz (EM), ateş, boğaz ağrısı ve servikal lenfadenopati ile karakterize, lenfositozun eşlik ettiği, genellikle Epstein-Barr virüs (EBV)'ün neden olduğu, hemen daima kendini sınırlayan viral bir hastalıktır. EM, "mononükleoz", "mono" veya "öpüşme hastalığı" olarak da bilinir.

Etiyoloji

Mononükleozun en sık (%90) nedeni EBV'dir. EBV, human herpesvirus 4 (HHV-4) olarak da isimlendirilir. EBV, heterofil antikor (HA) pozitif, nadiren de negatif EM'ye neden olur. HA negatif mononükleozun diğer enfeksiyöz nedenleri; *Cytomegalovirüs* (CMV) yaklaşık %10, *Toxoplasma gondii*, *Human immünodeficiency virüs* (HIV), rubella, hepatitis A and B virüs, human herpesvirüs 6, 7, 8 ve adenovirüs'tur.

Epidemiyoloji

EBV tüm dünyada yaygındır. Nüfus yoğunluğunun yüksek, sosyoekonomik koşulların düşük olduğu yerlerde virüs erken çocukluk döneminde kazanılır. En sık 15-25 yaş aralığındaki genç erişkinlerde görülmektedir. Tüm erişkinlerin yaklaşık %90-95' EBV seropozitifdir. EBV çevreden izole edilememiştir. Majör rezervuarı insandır. Yayılım insan-insan şeklinde ve yakın temas (salya, tükürük, aynı bardağın kullanılması v.b.) olmaktadır. Hava yolu ile bulaş oldukça zayıftır. İyileşen olgularda virüs aylarca salyada kalır, olguların % 90'dan fazlası aralıklı olarak virüsü ömür boyu yayar. EBV servikal epitel, semen ve anne sütünden izole edilmesine karşın, cinsel ilişki ve anne sütünün bulaştaki rolü tam olarak

aydınlatılamamıştır. Kan nakli yoluyla bulaş olabilir. HA negatif mononükleozların epidemiyolojisine bu yazıda değinilmeyecektir.

Klinik Özellikler

EBV, EM'de başağrısı, kırıklık ve yorgunluğun eşlik ettiği 4-5 günlük prodrom döneminden sonra, tipik özelliği olan ateş, farenjit, adenopati (klasik triad), yorgunluk ve atipik lenfositoz gelişir. Küçük çocuklar genellikle asemptomatik olup genç erişkinlerde semptomlar daha belirgindir. EBV, EM'de sık görülen semptom ve bulgular Tablo 38.1'de özetlenmiştir.

Tablo 38.1. EBV EM'de sık görülen semptom ve bulgular.

- ❖ Hafif ateş (38. 3–38. 9°C), halsizlik ve kırıklık değişmez yakınmalardır; titreme nadirdir; çocuklarda ateş olmayabilir; yorgunluk ve halsizlik aylarca devam edebilir
- ❖ Boğaz ağrısı, yaygın farenjeal enflamasyon, tonsiller hipertrofi, eksüdatif (beyaz, gri-yeşil veya nekrotik) ve ileri derecede büyük (öpüşen tonsil) olabilir; palatal peteşi (yumuşak-sert damak bileşkesinde) ve uvulada ödem eşlik edebilir
- ❖ Lenfadenopati yaygındır; özellikle boyunda bilateral arka servikal tutulum; lenfadenopati tek bulgu olabilir
- ❖ Maküler döküntü genellikle gövde ve ekstremitelerde ilk birkaç gününde ortaya çıkar, 1-6 gün devam eder; hafif şiddette ve kaşıntısız olup kısa sürede kaybolur
- ❖ Geçici bilateral üst göz kapağı ödemi
- ❖ Bulantı ve iştahsızlık; nadiren kusma
- ❖ Artralji ve/veya miyalji olabilir; ancak diğer viral enfeksiyonlara göre seyrek; nadiren şiddetli
- ❖ Diğer semptomlar: paroksizmal öksürük, göğüs ağrısı, göz kası ağrısı, fotofobi; yetişkin ve yaşlılarda boğaz ile ilişkili semptom ve bulgular genellikle hafif olup, lenfadenopati çok az veya yoktur.
- ❖ Geç dönem belirtileri: hafif hepatomegali (% 10 olgu), splenomegali (% 50-60 olgu), dalak üç haftada normale döner, hassasiyet olabilir; sarılık (genç erişkinlerin %10'u, yaşlıların %30'u); hepatit, kolesistit

Tablo 38.2. EBV Spesifik Serolojik Yanıtlar ve EBV EM Enfeksiyon Evresi.

EBV EM evresi	EBV spesifik seroloji					
	Heterofil Antikor	EBV spesifik antikor cevapları				
		Anti-VCA		Anti-EBNA	Anti-EA	
		IgM	IgG		EA-D	EAR
Akut EBV EM	+ /-	+	+	-	+	-
Geçirilmiş EBV EM	-	-	+	+	-	-
Kronik veya persistan EBV EM	-	-	+++	+	+	+

EBV EM'nin değişik klinik varyantları olabilir. Bazı olgular farenjit olmaksızın ateş ve lenfadenopati ile kendini gösterir ("tifoidal form"). Bu olguların çoğu HA negatif olup "heterofil-negatif EM" olarak adlandırılır. EBV EM'li olguların %30'unda group A streptokokkal orofarenks taşıyıcılığı vardır. Yanlışlıkla streptokok farenjiti tanısı ile ampicilin veya amoksisilin verilmesi durumunda makülopapüler döküntü gelişebilir (%40-95 olguda).

Tanı

Klinik Tanı

Özellikle adölesan ve genç erişkinlerde olmak üzere ateş, boğaz ağrısı, halsizlik, lenfadenopati ve farenjitin eşlik ettiği yakınması olan bir olguda EM düşünülmelidir. Yumuşak damakta peteşi, splenomegali ve arka servikal lenfadenopati, EBV, EM için oldukça belirleyicidir.

Atipik Lenfositöz

EBV EM'de periferik kanda atipik lenfositlerin belirlenmesi gerekir. Akut EBV EM'de, % 10'u atipik lenfosit (% 95 T lenfositleri, % 5 B lenfosit veya Downey hücreleri) olmak üzere periferik kanda lenfosit oranı toplam lökositlerin % 50-60'ını oluşturur. EM'de lökositöz hemen daima kuraldır.

Heterofil Antikor

EBV B lenfosit mitojendir. İndüklenen bazı plazma hücreleri immünoglobülin M (IgM) üretir. Söz konusu Ig'ler EBV spesifik antijenlerle reaksiyona girmez. Ancak, koyun (klasik Paul-Bunnell test), at ("Monospot" test) ve sığır eritrosit antijenleri ile reaksiyona girer. Bu IgM antikorları, EBV viral proteinleri dışında başka bir şeyle reaksiyona girmeleri nedeniyle "heterofil

antikor" olarak adlandırılır. HA araştırmak için en sık "Monospot" test (duyarlılık %85, özgüllük %100) kullanılır.

EBV-Özgül Antikorlar

EBV'nin değişik antijen komplekslerine viral capsid antijen (VCA), EBV nuclear antijen (EBNA), early antijen (EA) [early antijen retracted (EA-R), early antijen diffuse (EA-D)] karşı antikor yanıtı gelişir. Klinik amaçlar için en yararlı olan, VCA ve EBNA antikorlarıdır. "Monospot" testin negatif olduğu durumlarda EBV serolojik testleri için optimal kombinasyon şu 4 antikor titrelerinin bakılması ile sağlanır; VCA IgM/IgG, IgM EA, IgG EBNA. Söz konusu bu antikor titreleri ile EBV EM'nin enfeksiyon evresi yorumlanabilir (Tablo 38.2).

Diğer Testler

EBV EM tanısında EBV DNA bakılması önerilmemektedir. EM'li hastaların % 30'unda group A streptokok taşıyıcılığı vardır. Böyle hastalarda orofarinksten gram boyama yapılarak kolonizasyon enfeksiyon ayırımı yapılmalıdır. Streptokok farenjitinde Gram boyamada akut enfeksiyonu gösteren bol PMNL, hücre artıkları (debris) ve fibröz fragmanlar görülür. EBV EM ön tanılı olgularda periferik kan sayımı (genellikle lökositöz) ve lökosit formülü (% 50-60 lenfosit, %10'nu atipik), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) (çoğunda ESR yüksektir), hemoglobin (nadiren anemi), trombosit (trombositopeni eşlik edebilir) ve karaciğer enzimleri (ALT, AST genellikle normalin 2-3 katı) bakılmalıdır.

Enfeksiyöz mononükleoz öne tanılı bir olguya klinik ve laboratuvar yaklaşımı Tablo 38.3'de özetlenmiştir.

Tablo 38.3. Enfeksiyöz mononükleoz olasılığı olan bir olgu için özet tanıl yaklaşım.

Öykü ve fizik muayene ile EM şüphe edilen olgularda lökosit sayısı ve formülü ile HA testi ("Monospot" test) yaptırılmalıdır. HA pozitif ve klinik senaryo tipik EBV EM ile uyumlu ise başka bir teste gerek yoktur. HA antikor negatif ve halen EBV EM ile ilgili güçlü bir öngörü varsa "Monospot" test tekrarlanabilir. Hastalık süresi uzar veya hastada klasik EBV EM kliniği yoksa EBV spesifik testlerden IgM ve IgG VCA ile IgG EBNA bakılmalıdır. Semptomların başlangıcından sonraki 4 hafta içerisinde IgG EBNA pozitif ise akut primer EBV EM tanısı dışlanır. Böyle durumlarda EBV negatif mononükleoz nedenleri araştırılmalıdır (bkz. etioloji). Benzer bir yaklaşım olarak; 6 hafta süreyle HA ve EBV spesifik testleri negatif olan olgular "heterofil negatif EM" nedeni enfeksiyöz ajanlar yönünden araştırılmalıdır.

Komplikasyonlar

EBV EM genellikle kendiliğinden iyileşir. Komplike olmayan primer olgularda mortalite ve morbidite oranı düşüktür. Kas-iskelet, böbrek, sinir sistemi, gastrointestinal sistem, solunum sistemi, kalp, göz, hemopoetik sistem ile ilişkili komplikasyonlar gelişebilir (Tablo 38.4). Komplikasyonlar hatalığın ilk belirtisi olabilir.

Tablo 38.4. EBV EM'de gelişen komplikasyonlar.

- **Solunum sistemi;** hava yolu obstrüksiyonu (tonsiller hipertrofi, damak ödeme bağlı), alveolar/interstisyel pnömoni (genellikle çocuklarda), plevral efüzyon,
- **Kalp;** miyokardit, ileti bozuklukları, perikardit
- **Dalak;** rüptür (1-2/1000 olguda), ölümcül olabilir, ½ olguda spontan gelişir, sıklıkla 4-21. gününlerde olur; dalak infarktı bildirilmiştir
- **Hemopoetik sistem;** %25 olguda, hafif sayirli; hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni (geçici ve hafif, %50 olguda)
- **Böbrekler;** akut böbrek yetmezliği, glomerulonefrit, interstisyel nefrit, tek veya iki taraflı orşit
- **Sinir sistemi;** EBV EM'li hastaların %1-5'inde, genellikle 2-4 veya daha sonra ortaya çıkma eğiliminde; Bell's paralizisi, transvers miyelit, Guillain-Barré sendromu, aseptik menenjit, ensefalit/optik nörit, ensefalomiyelit, nöbet, pisikoz
- **Kas-iskelet sistemi;** tek veya daha fazla eklemde artrit, miyozit
- **Gastrointestinal sistem;** hepatit, akalküloz kolesistit, pankreatit, mezenterik adenit, gastrik pseudolefoma ve yaygın ülserasyon, asit, fatal hepatit (çok nadir)
- **Göz;** keratit, üveit, konjonktivit, retinit
- **Kronik yorgunluk sendromu** (nadir bir durum olup 6 aydan uzun süren olgularda düşünülebilir), depresyon
- **Ölüm;** genellikle komplikasyonlardan (ensefalit, dalak rüptürü, hava yolu obstrüksiyonu) kaynaklanır; ölüm oranı % 1'in altında
- **Ağır klinik seyir;** HIV/AIDS veya transplant sonrası immün sistemi baskılanmış kişilerde ciddi klinik seyir
- **Malignensi;** EBV ile bazı maligniteler arasında ilişki olduğu gösterilmiştir; lenfoma
- **Gebelik;** gebelikteki aktif enfeksiyonlarda fetal teratojenik risk bilinmiyor

Tedavi

Özgül tedavisi yoktur. Tedavi semptomatik olup istirahat ve bol sıvı önerilir (Tablo 38.5).

Tablo 38.5. EBV EM'de tedavi önerileri.

- ✓ İstirahat; mutlak yatak istirahati önerilmez; olgular 3 hafta süreyle fizik aktiviteden kaçınmalı
- ✓ **Spora başlama süresi;** dalak rüptürü riski nedeniyle temas sporları için 3, sternal kontakt olabilecek sporlar için minimum 4 hafta spor yasaklanmalı
- ✓ **Analjezik ve antipiretik;** parasetamol, asetaminofen, tuzlu su ile gargara önerilir
- ✓ **Antiviral;** spesifik antiviral tedavisi yok; asiklovirin etkisi doğrulanamamıştır
- ✓ **Steroid;** steroid tedavisi ile ilgili yeterli kanıt yok; kısa süreli kortikosteroid kullanımı hemolitik anemi, santral sinir sistemi tutulumu, trombositopeni veya aşırı tonsiler büyüklükte yararlı; hava yolu obstrüksiyonu beklentisi olan olgularda kortikosteroid (örneğin dexamethasone 0.25 mg/kg 6 saatte bir) kullanılmalıdır.
- ✓ **Antibiyotik;** Boğaz kültürü grup A streptokok pozitifliği, yüksek olasılıkla kolonizasyondur; antibiyotikle tedavi edilmemeli (deri döküntüleri)
- ✓ **Hospitalizasyon;** parental sıvı gereksinimi, hava yolu obstrüksiyonu beklentisi olanlar
- ✓ **Cerrahi girişim;** genellikle spontan dalak rüptürü için önerilebilir; ancak non-operatif tedavi uygun olabilir

Korunma ve Kontrol

Akut olguların izolasyonu gerekli değildir. CDC'ye göre insan- insana yayılımı hemen neredeyse önlenemez. Günümüzde, kullanımda olan ticari aşısı yoktur.

39

SİTOMEGALOVİRÜS ENFEKSİYONLARI

Yaşar BAYINDIR

Sitomegalovirüs (CMV), human herpesvirus-5 (HHV-5) olarak da bilinir ve dünyada yaygın olarak enfeksiyonlara neden olmaktadır. Primer enfeksiyonların büyük çoğunluğu immünkompetan hastalarda asemptomatik seyretmekte ve semptomatiklerde ise en sık mononükleoz sendromuna neden olmaktadır. Primer enfeksiyondan sonra virüs vücutta latent olarak ömür boyu kalmaktadır. İmmünsüpresyon varlığında virüs aktive olmakta ve hastalık tablosu ortaya çıkmaktadır.

Tanımlar

- **Primer enfeksiyon:** Daha önce enfekte olmamış ve seronegatif olan hastalarda gelişen enfeksiyon.
- **Sekonder enfeksiyon:** Seropozitif bir bireyde latent enfeksiyonun aktivasyonu veya reenfeksiyonun gelişmesi.
- **CMV enfeksiyonu:** Semptomlardan bağımsız olarak CMV replikasyonu varlığının gösterilmesi.
- **CMV hastalığı:** CMV enfeksiyonu varlığı ve ilgili semptomların eşlik etmesi. CMV hastalığı da kendi arasında kategorize edilmektedir.
 - **CMV sendromu:** Ateş ve/veya halsizlik, lökopeni ve trombositopeni olması.
 - **İnvazif hastalık:** Pnömoni, retinit, hepatit ve diğer organ tutulumları.

Etiyoloji

Sitomegalovirüs, beta herpes virüsü olup, çift sarmal DNA, dört tür mRNA, bir protein kapsid ve bir lipoprotein zarf içermektedir. Diğer herpes virüsleri gibi, ikoshedral simetri göster-

mekte, hücre nükleusunda replike olmakta ve litik, prodüktif veya latent enfeksiyonlara neden olmaktadır. Büyük intranükleer inklüzyonlar ve daha küçük sitoplazmik inklüzyonlar viral replikasyonun bir göstergesidir. *In vivo* olarak değişik hücrelerde replikasyon gösterirken, en iyi insan fibroblast kültürlerinde üremektedir.

Epidemiyoloji

Sitomegalovirüs enfeksiyonu toplumda çok sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde seroprevalans oranlarının %60-70 civarında olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda seropozitiflik %85-98 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde de oran %100'e yakındır. Ortak ve kalabalık yaşam, kötü kişisel hijyen erken yaşlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Virüs, anne sütü, tükürük, feçes ve idrarda bulunabilmektedir.

Enfeksiyon direkt temasla kolayca yayılmakta, bulaş için tekrarlayan ve uzamış yakın temas gerekmektedir. Seksüel temasla bulaşabilir, semen ve servikal sekresyonlarda asemptomatik taşıyıcılık yaygındır. Tam kan veya lökosit içeren diğer kan ürünlerinin transfüzyonu ve organ transplantasyonları ile de bulaşabilmektedir.

Klinik Özellikler

Mononükleoz Sendromu

Genellikle genç erişkinlerde primer CMV enfeksiyonu mononükleoz sendromuna neden olmaktadır. İnkübasyon periyodu 20-60 gündür ve hastalık genel olarak 2-6 hafta sürmektedir. Ateş, lenfadenopati ve relatif lenfositöz görülmekte-

dir. Periferik kanda %10'dan fazla atipik lenfositler görülür. Mononükleozun nedeni enfeksiyona güçlü T-hücre yanıtıdır. Periferik kanda atipik lenfositler, CD8+ T-lenfositler tarafından aktive edilmelerine bağlı olarak görülmektedir. Sitomegalovirüs tarafından B-hücrelerin poliklonal aktivasyonu, mononükleoz sırasında romatoid faktör ve diğer otoantikörlerin pozitifleşmesine katkıda bulunmaktadır.

Konjenital CMV Enfeksiyonu

Gebelik sırasındaki primer enfeksiyona bağlı olarak gelişmektedir. Enfeksiyon asemptomatik olabildiği gibi, ciddi dissemine formda olabilir. Enfekte fetüslerin %5'inde sitomegalik inklüzyon hastalığı görülebilir. Peteşi, hepatosplenomegali ve sarılık olguların %60-80'inde en sık görülen bulgulardır. Mikrosefali ve/veya serebral kalsifikasyonlar, intrauterin gelişme geriliği ve prematürite ise olguların %30-50'sinde görülmektedir. Laboratuvarında alanin aminotransferaz seviyesinde artış, trombositopeni, konjüge hiperbilirubinemi, hemoliz ve beyin omurilik sıvısı (BOS) protein seviyelerinde artış saptanabilir. Ciddi enfeksiyonu olan yeni doğanlarda prognoz kötüdür ve mortalite oranı %20-30'dur. Yaşayanlarda ise çocukluk döneminde entelektüel bozukluk ve işitme kaybı görülmektedir. Yeni doğanlarda sitomegalik inklüzyon hastalığının ayırıcı tanısında, sfiliz, kızamıkçık, tokzoplazmoz, herpes simpleks virüs veya enterovirüs enfeksiyonları ve bakteriyel sepsis bulunmaktadır. Konjenital CMV enfeksiyonlarının çoğu, doğum sırasında fark edilmeyebilir. Asemptomatik olan enfekte yeni doğanların %5-25'inde ileriki yıllarda psikomotor, işitme, oküler veya dental anormallikler ortaya çıkmaktadır.

Transplant Hastalarında CMV Enfeksiyonu

Solid organ transplantasyonda başarısızlığın en önemli nedenlerinden biri CMV enfeksiyonudur. Başlangıçta en sık ateş ve lökopeni görülmektedir. Hepatit, pnömoni, özofajit, gastrit, kolit ve retinit gibi birçok klinik sendroma neden olabilmektedir. Transplantasyondan sonra en sık 1-6 ay arasında görülmektedir.

HIV/AIDS Hastalarında CMV Enfeksiyonu

İlerlemiş HIV enfeksiyonu olan hastalarda

CMV önemli bir patojendir. Özellikle periferik kanda CD4+ T-hücre sayısı 50-100/mm³ten daha az olan hastalarda retinit veya dissemine hastalığa neden olmaktadır. Hastalarda görme kaybının önemli bir nedeni retinittir. Alta yatan hastalığın tedavi edilmesiyle ciddi CMV enfeksiyonu insidansı azalmıştır.

Komplikasyonlar

Pnömoni

CMV enfeksiyonunun en ciddi komplikasyonu interstisyel pnömonidir. Kemik iliği transplant hastaları gibi immünsüprese hastalarda görülmekte ve antiviral tedaviye rağmen mortalitesi yüksek seyretmektedir. Sağlıklı erişkinlerde mononükleoz sırasında çok nadir olarak görülmekte ve hafif seyredip tedavi gerekmemektedir.

Hepatit

İmmünkompetan hastalarda çoğunlukla mononükleoz sendromu ile ilişkilidir. Hafif seyredir ve nadiren semptomatiktir. Mononükleoz sırasında granümatöz hepatit başlangıç klinik tablo olarak ortaya çıkabilir. Ateş, halsizlik, bulantı ve kusma hastaların %50'sinde görülmektedir. Hepatit genellikle tam olarak iyileşmektedir. İmmünsüprese hastalarda, başta karaciğer transplantasyonu olmak üzere transplant hastalarında ağır seyretmektedir.

Meningoensefalit

CMV'ye bağlı enfeksiyöz mononükleozla ilişkili olarak, immünkompetan hastalarda meningoensefalit çok nadirdir. Poliradikülopatiye benzer şekilde motor ve duyu bozuklukları da görülebilir. Ciddi baş ağrısı, fotofobi, letarji ve piramidal yol bulguları başlıca klinik özelliklerdir. Beyin omurilik sıvısında orta miktarda lenfosit bulunur. Hem meningoensefalit hem de poliradikülopatide BOS'ta CMV DNA saptanması tanıya yardımcıdır.

Gastrointestinal Tutulum

İmmünsüprese hastalarda özofagus, mide, ince bağırsak veya kolondaki ülserler, kanama veya perforasyona neden olabilmektedir.

Miyokardit

CMV'ye bağlı mononükleoz sırasında miyokardit komplikasyonu nadir de olsa gelişebilmektedir.

Trombositopeni ve Hemolitik Anemi

Konjenital CMV hastalığı olan çocuklarda genel olarak trombositopeni ve hemolitik anemi görülmektedir. Mononükleoz sendromunda ise nadiren görülür.

Deri Döküntüleri

CMV mononükleozu sırasında makülopapüller ve rubelliform döküntüler görülebilir. Genellikle hafif seyreder. Bu döküntüler ampisilin kullanımından sonra da başlayabilir.

Tanı

Klinik bulgularla spesifik tanı koymak mümkün değildir. CMV enfeksiyonunun laboratuvar tanısı, idrar veya diğer vücut sıvılarında virüsün üremesi, viral antijenler veya DNA'nın gösterilmesi ile konulmaktadır. İdrar ve tükürükten virüs izolasyonu akut enfeksiyonun kanıtı olmamaktadır, çünkü akut enfeksiyondan aylar veya yıllar sonra idrar ve tükürükte virüs salınımı devam etmektedir. Akut enfeksiyonun daha iyi belirleyicisi viremi saptanmasıdır. İnsan fibroblast kültürlerinde virüsün üretilmesi hem çok zahmetli hem de zaman alıcı olduğundan, monoklonal antikorların kullanıldığı "shell vial" kültürleri hızlı ve daha kolay bir yöntem olarak benimsenmiştir. CMV'nin matriks proteini olan pp65 antijenine karşı monoklonal antikorlar kullanılarak nötrofillerdeki antijenler saptanabilmektedir. Daha duyarlı bir test ise, polimeraz zincir reaksiyonu ile DNA saptanmasıdır.

Farklı serolojik testlerle CMV'ye karşı artan antikorlar saptanabilmektedir. Ancak primer enfeksiyondan sonra dört haftaya kadar antikorlar saptanmayabilir ve enfeksiyondan yıllar sonra da antikorlar yüksek düzeyde olabilir. Bu yüzden tek antikor pozitifliğinin enfeksiyonun akut olduğunu belirlemede değeri yoktur. Yeni veya akut enfeksiyon tanısında CMV IgM'in saptanması bazen yararlı olabilir. Ancak, dolaşımda

bulunan romatoid faktörler yanlış IgM pozitifliklerine neden olabilir.

Önleme ve Tedavi Stratejileri

Transplantasyon hastalarında verici seronegatif (D-), alıcı da seronegatif (R-) ise CMV enfeksiyonu riski en düşüktür. D+/R- ise en fazla, D-/R+ veya D+/R+ ise orta miktarda risk bulunmaktadır. Transplant hastalarında CMV hastalığını önlemek için antiviral profilaksi veya preemptif tedavi uygulanmaktadır. Tüm riskli hastalara profilaksi verilmesi universal profilaksi olarak isimlendirilmektedir. Hastada viral replikasyonun kanıtı olarak pp65 veya PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile DNA pozitifliği saptandığında klinik bulgular başlamadan tedavinin başlanması ise preemptif tedavidir.

Bulaşmayı azaltmak için, risk grubundaki hastalara kan ve kan ürünü verilecekse ya seronegatif vericiden alınması ya da lökositten arındırılmış ürün verilmesi önerilmektedir.

CMV enfeksiyonundan korunmak için aşı bulunmuş olmasına rağmen çalışmalar devam etmektedir. Güncel kılavuzlarda intravenöz CMV immünglobülini pek önerilmemektedir. Bazı veriler CMV pnömonisinde faydalı olduğunu gösterdiğinden, CMV hastalığında immünglobülin kullanımı hala tartışmalıdır.

Antiviral İlaçlar

Gansiklovir, CMV'ye karşı asiklovirden daha aktif olan bir guanozin analogu antiviraldir. Hücre içinde viral fosfotransferaz enzimi ile aktif olan gansiklovir trifosfata dönüşür. Gansiklovir trifosfat ise, CMV'nin DNA polimerazını selektif olarak inhibe etmektedir. İntravenöz gansiklovir profilaksizde günde 5 mg/kg dozda, tedavide ise günde iki kez 5 mg/kg dozda kullanılmaktadır. Oral gansiklovir ise, ülkemizde bulunmamaktadır ve profilaksizde günde üç kez 1000 mg uygulanmaktadır.

Valgansiklovir, gansiklovirin valin esteridir ve bir ön ilaçtır. Sadece oral olarak kullanılır. Oral olarak kullanılan valgansiklovirin %60'ı emilmektedir. İnsan intestinal mukozasındaki valin esteraz ile valin ayrılır ve gansiklovir kan dolaşımına geçer. Valgansiklovir 450 mg oral formu ülkemizde bulunmakta olup, profilaksi için gün-

de tek doz 900 mg kullanılmaktadır. Tedavi için günde iki kez 900 mg önerilmektedir. Gansiklovir ve valgansiklovir kullanan hastalarda lökopeni görülebilir ve gerektiğinde stimulan faktörler kullanılabilir.

Foskarnet CMV DNA polimerazı inhibe eden bir diğer antiviraldir. Aktif hale geçmesi için fosforilasyon gerektirmediğinden birçok gansiklovir dirençli izolatlara karşı etkilidir. Ancak gansiklovire göre yan etkileri daha fazladır. Böbrek fonksiyonlarında bozulma, hipomagne-

zemi, hipokalemi, hipokalsemi, genital ülserler, dizüri, bulantı ve parestezi görülebilir. Ülkemizde preparatı bulunmamaktadır.

Yine ülkemizde olmayıp, CMV'ye etkili olduğu gösterilmiş bir nükleotid analogu olan siddofovir ve bir nükleozid analogu olan maribavir bulunmaktadır. Ayrıca, olgu serileri ve klinik çalışmalarda leflunomid, letermovir ve adoptif T-hücre tedavilerinin etkinliği gösterilmiş olup, daha fazla klinik çalışmaya gereksinim vardır.

40

SEPSİS

Sibel GÜNDEŞ

Sepsis, enfeksiyon sonucu gelişen, kontrol edilemeyen sistemik emflamatuvar yanıt ile karakterize bir klinik sendromdur. Bu sendrom, sistemik emflamatuvar yanıt sendromu (Systemic inflammatory response syndrome-SIRS) adı verdiğimiz bir diğer sendromun emflamatuvar bulguları (vazodilasyon, lökositoz, artmış mikrovasküler geçirgenlik, vb.) ile karakterizedir. SIRS, enfeksiyon veya enfeksiyon dışı (akut pankreatit, pulmoner kontüzyon, yanık, vb.) bir odaktan kaynaklanabilen ayrı ve özgül bir tanımdır. Sepsis ve SIRS gelişimi üzerine yapılan çalışmalar, kliniğe asıl yolaçan nedenin, emflamatuvar medyatörlerin ağır ve kontrolsüz salınımı sonucunda gelişen yaygın doku yıkımı olduğunu göstermiştir. Bu yıkım birçok organın iflas etmesi (multipl organ dysfunction syndrome-MODS) ve yüksek mortalite ile sonuçlanabilmektedir.

Tanımlar

Enfeksiyon: Steril dokuda mikroorganizma varlığı

Bakteriyemi: Kanda canlı bakteri varlığı

Sistemik emflamatuvar yanıt sendromu (SIRS): otoimmün hastalık, vaskülit, tromboembolizm, yanık, ameliyat ya da enfeksiyonun yol açabildiği kontrol dışı emflamatuvar yanıtın görüldüğü klinik durum. Aşağıdaki parametrelerden en az ikisinin varlığı ile tanımlanır:

- Ateş $>38.5^{\circ}\text{C}$ veya $<35^{\circ}\text{C}$
- Kalp atım hızı $>90/\text{dk}$.
- Solunum sayısı $>20/\text{dk}$. veya $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- WBC $>12,000$ hücre/ mm^3 , <4000 hücre/ mm^3 , veya $>\% 10$ immatür (band) formu

Sepsis: Enfeksiyonun yol açtığı kontrol dışı emflamatuvar yanıtta ait bulguların olduğu klinik sendrom. Açık enfeksiyon varlığı veya kültür pozitifliği ile birlikte aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı gerekir:

- Ateş $>38.5^{\circ}\text{C}$ veya $<35^{\circ}\text{C}$
- Kalp atım hızı $>90/\text{dk}$
- Solunum sayısı $>20/\text{dk}$. veya $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg
- WBC $>12,000$ hücre/ mm^3 , $<4,000$ hücre/ mm^3 , veya $>\% 10$ immatür (band) formu

Ağır sepsis: Sepsis varlığında aşağıdaki hipofüzyon veya organ yetmezlik bulgularından en az birinin olması :

- Ciltte döküntü
- Kapiller dolun süresinin ≥ 4 saniye olması
- Renal replasman tedavisi veya saatlik idrar çıkışının <0.5 mL/kg olması
- Laktat >2 mmol/L
- Ani bilinç bulanıklığı
- Anormal elektroensefalografik (EEG) bulgular
- Trombosit sayısının $<100,000/\text{mL}$ olması
- Yaygın intravasküler koagülasyon (disseminated intravascular coagulation-DIC)
- Akut akciğer harabiyeti veya akut sıkıntılı solunum sendromu (acute respiratory distress syndrome-ARDS)
- Ekokardiyografi, Elektrokardiyografi veya kardiyak indeks ölçümleri ile tanımlanan kardiyak yetmezlik bulguları (sol ventrikül sistolik bozukluk, vb.)

Septik şok: Ağır sepsis ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığıdır:

- Sistemik kan basıncının <60 mmHg (hipertansifler için <80 mmHg)

- Yeterli sıvı replasmanına rağmen sistemik kan basıncının >60 mmHg olması için >5 mcg/kg/dk. dopamin, <0.25 mcg/kg/dk. norepinefin, veya <0.25 mcg/kg/dk. epinefrin ihtiyacının olması

Yeterli sıvı replasmanı ile kastedilen 20-30 mL/kg nişasta, 40-60 mL/kg salin infüzyonu, veya pulmoner kapiller basıncın (pulmonary capillary wedge pressure-PCWP) 12-20 mmHg olmasıdır.

Septik şok, sistemik vasküler direncin çökmesi ile birlikte gelişen vazodilatasyona bağlı şoktur.

Dirençli septik şok: Sistemik kan basıncının >60 mmHg olabilmesi için, sıvı tedavisine ilaveten >15 mcg/kg/dk. dopamin, <0.25 mcg/kg/dk. norepinefin, veya <0.25 mcg/kg/dk. epinefrin ihtiyacının olması durumudur.

Çoklu organ yetmezlik sendromu (multipl organ dysfunction syndrome-MODS): Sepsis zemininde ilerleyen organ yetmezlikleridir. Primer veya sekonder olabilir:

- Primer MODS, erken dönemde görülür ve direk etkilenen organa ait belirtiler verir (rabdomiyalize bağlı böbrek yetmezliği, vb.)
- Sekonder MODS, organın direk hasarından ziyade konağın immün yanıtının verdiği hasara ait sonuçlardır (pankreatit seyrinde gelişen ARDS, vb.)

Organ yetmezliği tanısında kullanılacak kesin kriterler bulunmamakla birlikte aşağıdaki parametreler en sık başvurulan tetkiklerdir:

- PO₂/FiO₂ oranı
- Serum kreatinin
- Trombosit sayısı
- Glaskow koma ölçeği
- Serum bilirubin

Epidemiyoloji

İnsidans: Ülkemize ait verilerin son derece kısıtlı olduğu bilinmekle birlikte, benzer risk faktörlerinin artışına bağlı olarak insidansın tüm dünya ile birlikte Türkiye’de de arttığını söylemek mümkündür. Son 30 yılda, ABD’de yıllık sepsis olgu sayısı 164.000’den 750.000’e yükselmiştir ki bunun en önemli nedenlerinin yaşlı nüfusun artması, immün süprese hasta sayısı ve ilaçlara

dirençli enfeksiyonlar olduğu bildirilmektedir. Bu olguların yaklaşık 200.000’i kaybedilmektedir. Sepsis olguları kışın daha sık görülmektedir.

Etiyoloji: Gram-pozitif bakteriler ile gram-negatif bakteriler en sık rastlanan patojenlerdir. Mantarlar, yıllar içerisinde artış göstermekle birlikte, bakteriyel sepsisten daha az görülürler.

Prognoz: Sepsisin ilerlemesi ile birlikte mortalite oranı artar. SIRS, sepsis, ağır sepsis ve septik şok’da beklenen ölüm oranları sırası ile % 7, 16, 20 ve 46’dır. Tek bir organ yetmezliğinin varlığında dahi mortalite oranı %40-%50’ye yükselir. Mortaliteye en sık yol açan organ yetmezlikleri, ARDS, akut böbrek yetmezliği ve DIC’dir.

Enfeksiyon odağı, prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Ürosepsis genellikle en iyi seyirli kliniğe sahip iken, odağın tespit edilemediği durumlarda ölüm oranı %50-55’lere çıkar. Sepsis olgularının yaklaşık yarısı, tanı konduğunda bakteriyemiktir. Sepsiste kan kültür pozitifliği %17-%69 arasında olmakla birlikte, kan kültürlerinin negatif olması sepsisi ekarte ettirmez.

Enfeksiyonun tipi de prognozu etkiler. Toplum kökenli enfeksiyonlar daha iyi bir prognoza sahip iken nozokomiyal patojenler yüksek mortaliteye yol açarlar. Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, kandida ve kandida dışı mantarlar ile polimikrobiyal enfeksiyonların yol açtığı bakteriyemiler en yüksek ölüm oranına sahiptir.

Tedavi

Sepsisli bir hastaya yaklaşımın ilk basamağını hava yolunu açarak, solunumun stabilize edilmesi oluşturur. İkinci olarak da çevre dokulara perfüzyonun sağlanması hedeflenmelidir. Hipoksi ve hipotansiyon, ciddi sepsis veya şokta hasta kaybının ana nedenleridir. Daha sonra sepsis tanısı göz ardı edilmeden, SIRS ayırıcı tanısı yapılmalı ve diğer olasılıklar hızla ekarte edilerek, gerekli cerrahi müdahaleler (drenaj, vb.) ve uygun antibiyotik tedavisi planlanmalıdır.

Solunum desteği: Oksijen desteği her hastaya verilmeli, solunum yükünü azaltmak için, ihtiyaç halinde entübasyon ve mekanik ventilasyon planlanmalıdır. Oksijenizasyonun takibi, mümkünse oksimetri yardımı ile, sürekli yapıl-

malıdır. Vital bulguların kontrol altına alınmasını takiben akciğer filmi ve arteriyel kan gazları istenmelidir.

Perfüzyon desteği: Solunumun stabilize edilmesi ile birlikte perfüzyon değerlendirilmelidir. Perfüzyonun yetersiz olmasına ait ilk klinik veri hipotansiyondur, bu nedenle kan basıncı düzenli aralıklar ile takip edilmelidir. Sepsisin erken evrelerinde hipotansiyon gelişmeden ciddi hipoperfüzyon olabilir. Bu yüzden hipoperfüzyona ait diğer bulguların iyi bilinmesi gerekir (soğuk, terli cilt, huzursuzluk, oligüri, anüri, laktik asidoz, vb.), ancak altta yatan hastalıkların, kullanılan ilaçların kliniği değiştirebileceği de bilinmelidir, örneğin yaşlı hastalarda, diyabetiklerde ve beta bloker alanlarda kan basıncı düşse bile taşikardi olmayabilir.

İntravenöz tedavi: İlk değerlendirmeyi takiben, sepsis ve septik şok tanısı alan bir hastada öncelikle santral venöz kateter (SVK) takılmalıdır. Bu kateter, kan alma veya sıvı, ilaç, kan replasmanı için de kullanılabilir. Aynı kateter, santral venöz basıncın (SVB) monitörizasyonu için de kullanılabilir. Hipotansiyonun derinliğine göre ilk altı saatte beş litreye yakın sıvı infüzyonu gerekebilir. Diğer bir deyişle ağır sepsis ve septik şokta yüksek volümlü infüzyonların süratle verilmesi gerekir. Sıvı tedavisinden önce, bu tedavi sırasında kan basıncı, doku perfüzyonu ve pulmoner ödemin varlığı her serum bitişinde kontrol edilmelidir. Sıvı replasmanı, kan basıncı kabul edilebilir seviyeye geldiğinde, yavaşlatılarak sonlandırılır. Bu amaçla kullanılması gereken kristaloid solüsyonlar, %0.9 sodyum klorid solüsyonu (normal salin) ile Ringer laktat'tır. Kolloid solüsyonlar da (albumin, nişasta, dekstran, vb.) intravasküler boşlukta uzun süre kalabildiklerinden (albuminin yarılanma ömrü 16 saat), kristaloidlere göre daha az miktarda verilerek aynı etkinliği sağlarlar. İlk altı saatten sonra sıvı replasman tedavi stratejisi tekrar gözden geçirilmelidir.

Vazopresör tedavi: İntravenöz sıvı tedavisinden sonra ikinci sırada kabul gören ajanlardır. Genellikle yeterli sıvı tedavisine rağmen hipotansiyonun düzelmediği veya kardiyojenik pulmoner ödemin geliştiği olgularda endikedirler. Ağır şok olgularında bu ilaçların birbirlerine

üstünlükleri gösterilememiş olmakla birlikte en sık kullanılan ajan norepinefrindir.

İnotropik tedavi: Sıvı replasmanı ve vazopresör tedaviye rağmen santral venöz oksihemoglobin saturasyonu ($ScvO_2$) $<70\%$ olan hastalarda inotropik tedavi veya eritrosit transfüzyonu uygulanabilir. Bu amaçla en sık kullanılan ilaç dobutamin'dir. Dobutamin, düşük dozlarda sistemik arteriyel dilatasyona yol açacağından, kan basıncının düşürürken, doz arttırıldığında kardiyak outputun artmasına bağlı olarak kan basıncı yükselir.

Tanı ve Septik Odağın Kontrolü

Primer enfeksiyon odağının tespiti ve kontrolü, diğer destek tedavilerin aksine, hedefe yönelik, mortaliteyi direkt azaltan bir girişimdir. Dikkatli alınan klinik hikaye ve fizik muayene, odağa ait değerli bilgiler içerir. Örneğin travma ya da ameliyatı takiben gelişen sepsis de odak genellikle cerrahi alan veya doku hasarının olduğu bölgedir. İdrar ve vasküler kateterler de bakteriyemi ve sepsis riskini arttıran faktörlerdir. Enfeksiyon olan bölgeden alınacak Gram boya ve kültürler ile etken patojenin tespiti yapılabilir. Bu amaçla idrar, balgam, steril vücut sıvıları veya apse materyali kullanılabilir. Kan kültürü her hastadan, en az iki venden iki ayrı set olarak alınmalıdır.

Sepsis tanısını direk destekleyecek bir laboratuvar testi henüz bulunmamakla birlikte, tanıda kullanılan bazı testler mevcuttur. Bunlardan ilki sepsis ve bakteriyel enfeksiyonlarda arttığı tespit edilen serum prokalsitonin ve plazma TREM-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells) değerleridir. Her iki testinde rutinde kullanılabilmesi için hem ucuzlaması hem de daha fazla hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Laboratuvar bulgularından laktat, doku hipoksisinin göstergelerinden biridir. Akut faz reaktanlarından C reaktif protein (CRP), sedimentasyon, ve lökosit yüksekliği de tanıyı destekleyen diğer laboratuvar testlerindedir.

Antimikrobiyal Tedavi

Enfeksiyon odağının kontrolü için etkin antibiyotik tedavisi şarttır. Bu antibiyotik tedavisi gerekli hallerde cerrahi müdahaleyi de içermelidir (yabancı cisimlerin, kateterlerin çıkartılması,

apse boşaltımı, cerrahi debridmanlar, vb.). Antibiyotik tedavisi, uygun kültür alımını takiben hemen başlanmalıdır. Antibiyotik seçimini hasta hikayesi (kullandığı ilaçlar, vb.), komorbid durumlar (diyabet, vb.), enfeksiyonun tipi (hastane veya toplum kökenli, vb.), Gram boya sonuçları veya lokal direnç paternleri etkileyebilir. Hangi durum söz konusu olursa olsun, yetersiz antibiyotik tedavisi yüksek mortalite ile ilişkilidir.

Başlangıç antibiyotik tedavisi bir antipseudomonal ilaç ile MRSA etkin ilacın kombinasyonuna, florokinolon (siprofloksasin) veya aminoglikozid (gentamisin, amikasin) veya monobaktamın (aztreonam)'ın eklenmesi şeklinde olmalıdır. Bu amaçla tercih edilecek ilaç grupları:

- Üçüncü kuşak sefalosporinler: seftriakson, sefotaksim

- β -laktam- β -laktamaz inhibitörleri: piperasilin-tazobaktam
- Karbapenemler: Doripenem, imipenem, meropenem'dir

Bu gruplarından biri tercih edilerek, MRSA etkinliği iyi bilinen linezolid, daptomisin, vankomisin veya teikoplanin ile kombine verilmelidir. Aynı gruptan iki ilacın kullanılması (iki β -laktam, vb.) önerilmez.

Tedavi en az 7-10 güne tamamlanmalıdır, bir çok hastada enfeksiyonun kontrolü, daha uzun süre tedavi gerektirebilir. Bu sürede etken ve duyarlılık durumu belirlenmiş ise, başlanan ampirik tedavi, etkene yönelik olarak değiştirilebilir.

41

ASPERGİLLOZ VE İNVAZİF KANDİDİYAZ

Nurettin ERBEN

Aspergilloz

Aspergilloz, *Aspergillus* cinsi küflerin enfeksiyonu olarak tanımlanır.

Etiyoloji

Aspergillus türleri hastalara havadan spor benzeri yapılar olan konidya aracılığı ile bulaşır. Konidyalar dokuya ulaştığında hif adı verilen invazif filament forma dönüşür. İnsanlarda en sık hastalık oluşturan türler *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* ve *Aspergillus niger*'dir. *Aspergillus terreus* sıklıkla amfoterisin B'ye dirençlidir ve dokuda septalı hif olarak görülür. Ayrıca *Scedosporium* ve *Fusarium* türleri de dokuda septalı hifler oluşturur.

Nozokomiyal aspergilloz genellikle hastane tamirati, inşaat, kirli havalandırma sistemleri ile gelişebilir. *Aspergillus* türleri akut invazif hastalık, kronik enfeksiyon veya alerjik tablolara neden olabilir.

Epidemiyoloji

Akut invazif aspergilloz, özellikle hematolojik maligniteler, hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT), aplastik anemi, primer immün yetmezlikler ve kalp, akciğer ve karaciğer gibi solid organ nakli olan immün sistemi baskılanmış hastalarda gelişir. Uzamış nötropeni, kortikosteroid ve diğer immünosüpresif ajanların kullanımı, graft-versus-host hastalığı ve sitomegalovirüs hastalığı en sık görülen risk faktörleridir. Akut invazif aspergilloz ile ilişkili mortalite, HKHT alıcılarında gelişen akciğer en-

feksiyonlarında yaklaşık % 65 iken, santral sinir sistemi enfeksiyonunda % 100'e varan oranda görülmektedir. Klinik belirtilerin erken tanınmasının ardından antifungal tedavinin erken başlaması akut invazif aspergillozlu hastalarda kötü prognozu iyileştirebilir.

Klinik Belirtiler

İnvazif Aspergilloz

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda invazif pulmoner aspergillozun (İPA) klasik klinik bulgusu, ateş ile birlikte radyolojik olarak nodüller veya kama şeklindeki enfarktlarla lokal pulmoner infiltrasyonların saptanmasıdır. Öksürük, göğüs ağrısı ve hemoptizi de olabilir. Lokal pulmoner infiltrasyonlar nötropenin iyileşme döneminde kavitasyona ilerler. Pulmoner infiltrasyonlar immün sistemi baskılanmış hastada bronkopnömoni olarak da ortaya çıkabilir. Tüm bu tablodaki pulmoner patoloji, *Aspergillus* türlerinin kan damarı duvarlarını invaze ederek hemorajiye yol açması sonucu olur. Kanama sonrası oluşan nekrotik merkez ve onu çevreleyen ödem, radyografik olarak "halo belirtisi" adlandırılır. Plevral efüzyon eşlik edebilir ve *Aspergillus* ampiyemi görülebilir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda trakeobronşial aspergilloz ülseratif, pseudomembranöz veya pulmoner parankimal tutulumun habercisi olabilen büyük havayolu hastalığı olarak kendini gösterebilir.

Akut *Aspergillus* sinüziti, İPA'dan bağımsız olarak veya beraber olabilir. Belirtileri ateş, lokalize basınç ve ağrı olmasına rağmen, ciddi immün yetmezliği olan hastalarda bu bulgular ol-

mayabilir. Nazal septum ve konkalar üzerindeki yaralar spekulum muayenesi veya endoskopik olarak görülebilir. Etmoid ve sfenoid sinüslerin akut *Aspergillus* sinüziti, kranial sinirlerden III, IV, V ve VI'nın tutulumuna ait belirtiler ile seyreden kavernoöz sinüs trombozuna ilerleyebilir.

Gerek dissemine aspergilloz, gerekse ekstrapulmoner aspergilloz santral sinir sistemi (MSS)'ni sık tutar. Apse ve infarktlar ile karakterizedir. MSS tutulumu olan aspergilloz hastalarında lokal parezi, kranial sinir tutulumu ve nöbetler görülebilir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) glukoz düzeyi genellikle normaldir ve BOS kültürleri negatiftir.

Aspergillus endokarditi genellikle damardan uyuşturucu kullananlar veya kalp kapak cerrahisini takiben izole bir enfeksiyon olarak başlar. *Aspergillus* endokarditi en sık büyük arter embolisi olarak kendini gösterir. Nadiren kan kültürleri pozitifdir ve üreme 14-21 güne kadar gecikebilir. Tanı koymak zordur. Kapak replasmanı ve antifungal tedaviye rağmen mortalite % 100'e yakındır. *Aspergillus* perikarditi bitişik pulmoner lezyonlar veya bir endokardiyal enfeksiyonun transmural yayılımı ile ortaya çıkabilir.

Lokal invazif aspergilloz, immün sistemi baskılanmış hastalarda genellikle deri ülserleri, lokal rinit, osteomyelit ve septik artrit olarak kendini göstermektedir. Kütanöz ülser kontamine yapışkan bant ve kol atellerinin kullanımı ile ilişkili olabilir. Damar içi uyuşturucu bağımlılarında kan yoluyla bulaş sonucunda beyin, akciğer, böbrek ve kemik tutulumuna neden olabilir. Keratit, endoftalmi ve yanık yarası enfeksiyonu immünyetkin hastalarda travmatik inokülasyon sonucu gelişebilir.

Kronik Pulmoner Aspergilloz

Aspergilloma, göğüs radyografilerinde kavite içinde bir top gibi görülür. Mantar topu; geçirilmiş akciğer tüberkülozu, histoplazmoz veya fibrokistik sarkoidoz sonrası oluşmuş kavite içinde hif ve ölü dokudan oluşur. Semptomatik hastalarda öksürük, hemoptizi, nefes darlığı, kilo kaybı, halsizlik, göğüs ağrısı ve ateş vardır. Balgam kültüründe *Aspergillus* türleri genellikle ürer. Aspergillomanın cerrahi rezeksiyonu sonrası

veya kendiliğinden gelişen bronkoplevral fistül ile plevral aspergilloz gelişebilir.

Nötropenik hastalarda infarkte akciğer dokusunun iyileşme döneminde, bir veya daha fazla aspergilloma, nötropenin gerilediği sırada konsolide alanlar içinde gelişebilir. Bu aspergillomalar önceden var olan kaviteler üzerine gelişmez. Bunun yerine, onların oluşumu sırasında radyografik olarak "hava-hilal belirtisi" veya "Monod belirtisi" oluşabilir.

Kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz (KNPA) ve kronik kaviter pulmoner aspergilloz (KKPA) uzun süreli sistemik kortikosteroid kullanımı olan kronik akciğer hastalığı veya kronik immünosüpresyonu olan hastalarda meydana gelir. KNPA karakteristik olarak kronik akciğer hastalığı üzerine eklenmiş akciğer dokusunun yavaş ilerleyen enflamasyonuna yol açar. KNPA'da kötüleşen pulmoner fonksiyonun klinik belirtileri olan öksürük ve nefes darlığı, kronik solunum hastalığı olanlarda primer hastalığından ayırt edilemeyebilir.

Aspergillus otomikozu, kronik egzama, hipogamaglobülinemi, diabetes mellitus, AİDS ve kronik kortikosteroid kullanımı gibi bozulmuş deri ve mukoza bağışıklığı olan hastalarda, genellikle dış kulak yolunu tutan ve ağrı, kaşıntı, hipoakuzi ve kulak akıntısına neden olan kronik bir enfeksiyondur. Timpanik membran perforata olursa, *Aspergillus* orta kulağı tutabilir ve mastoid sinüs içine uzanabilir.

Alerjik Aspergilloz Formları

Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) en sık kronik astım ya da kistik fibröz öyküsü olan hastalarda gelişir. *Aspergillus* antijenlere maruziyet sonrası genetik olarak yatkın bireylerde meydana gelen ABPA, solunum yolu tıkanıklığı atakları, ateş, eozinofili, pozitif balgam kültürü, hif içeren balgam varlığı, geçici infiltrasyonlar içeren mukus tıkaçları, göğüs radyografilerinde paralel veya halka çizgiler, proksimal bronşektazi, üst lob daralma ve total immünglobülin E (IgE) yüksekliği ile karakterizedir. Eozinofili kan, balgam ve akciğer dokusunda mevcut olabilir. Mukus tıkaçları pulmoner infiltrasyonlar, atelectazi ve peribronşiyal enflamasyonun gelişmesine katkıda bulunur. Üst lob değişiklik-

leri ilerleyici apikal fibröz nedeniyle gelişirken paralel veya halka işaretleri, kalınlaşmış ektatik bronşlardan kaynaklanır.

Alerjik *Aspergillus* sinüziti (AAS) genellikle astım, burun polipleri, sinüste opasite artışı ve eozinofili olan hastalarda oluşan sinüzitin invazif olmayan bir şeklidir. Sinüs aspirasyonunda eozinofil, Charcot-Leyden kristalleri ve hifal elementler içeren müsinöz materyal vardır. AAS ve ABPA bazı hastalarda bir arada bulunabilir. AAS'ın ilerlemiş formlarına propitoz ve optik nöropati eşlik edebilir ve bundan dolayı acil cerrahi müdahale gerekebilir.

Tanı

İnvazif Aspergilloz

İPA ve dissemine aspergilloz tanısı zordur. Klinik belirtilerin hiçbiri invazif aspergilloz için tanı koydurucu değildir. Bilgisayarlı tomografi-deki gelişmeler, İPA gelişen immün sistemi baskılanmış hastalarda, halo belirtisi, kama şeklinde infiltrasyon, hava-hilal belirtisi ve nodüllerin karakteristik özelliklerini ortaya koymuştur. Buna karşın, *Fusarium* spp, *Scedosporium* spp, *Mucorales* ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlar, İPA'dan görüntüleme olarak ayırt edilemeyebilir. Mikrobiyolojik tanı, diğer filamentöz mantar enfeksiyonlarından aspergillozun ayırıcı tanısı açısından önemlidir. Bronkoalveolar lavaj (BAL), perkütan iğne aspirasyonu, video yardımcı torakoskopik biyopsi ve gerekirse açık akciğer biyopsisi invazif aspergillozun mikrobiyolojik tanısı için standart işlemlerdir. Bu işlemlerle elde edilen örneklerde direkt mikroskopi ile septalı hif ve dallanma özelliği gösterilebilir veya kültürde *Aspergillus* türleri üreyebilir. Bu işlemlerin her birinde hem yanlış negatif sonuç elde edilebilir hem de komplikasyon gelişme riski vardır. İmmün düşkün hastalarda, pulmoner nodüllerden veya iyi sınırlı infiltrasyonlardan elde edilen doku kültürü veya direkt inceleme ile *Aspergillus* türlerinin tespit edilmesi, invazif aspergilloz tanısı için yüksek olasılık taşır.

Aspergillus hücre duvarının bir heteropolisakkarit yapısı olan galaktomannan, İPA sırasında kan dolaşımına ve alveollere salınan yararlı

bir biyomarker olması açısından önemlidir. Serum veya BAL'da belirli eşik değerlerin üzerinde Enzim immünoassay (ELİSA) ile galaktomannan tespiti, karakteristik klinik bulgular taşıyan immün sistemi baskılanmış hastalarda invazif aspergilloz tanısı için güçlü mikrobiyolojik kanıttır. Bununla birlikte, yanlış pozitif sonuçlar; BAL için Plazma-Lyte kullanıldığı durumlarda, piperasilin-tazobaktam veya amoksisilin-klavulonat almış hastalarda, blastomikoz ve histoplazmozun neden olduğu derin invazif mikozlarda bildirilmiştir. Serum galaktomannan test sonucu, antifungal profilaksi ya da ampirik tedavi alan hastalarda yalancı negatif olabilir. β -D-glukan, invazif hastalık sırasında serumda tespit edilebilen başka bir *Aspergillus* hücre duvarı polisakkaritidir. Bununla birlikte, β -D-glukan aynı zamanda *Candida* spp gibi diğer önemli mantarların hücre duvarı içinde de mevcut olduğundan *Aspergillus* türleri için özgüllüğü, galaktomannana göre daha azdır. Polimeraz zincir reaksiyonu PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) gibi moleküler tanı araçları umut vericidir. Gelişmiş görüntüleme yöntemleri, mikroskopi, kültür, hücre duvarı biyobelirteçleri, risk faktörleri ve klinik bulguların dikkatli bir hasta başı değerlendirilmesi ile birlikte gelecekte olası PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) sonuçlarının kombine kullanımı invazif aspergilloz tanısını kolaylaştırarak tedavinin erken başlatılmasına yol açacaktır.

Mukokütanöz lezyonlar, osteomyelit, septik artrit gibi lokal invazif ekstrapulmoner aspergilloz tanısı, biopsi sonrası yapılan direkt mikroskopi ve kültür ile konulur. *Aspergillus* keratitin tanısı bir göz doktoru tarafından korneal lezyonlardan yapılan kültür ile konulur.

Alerjik Aspergilloz Formları

ABPA tanısı klinik, biyolojik ve radyolojik kriterlerin bir arada varlığına dayanmaktadır. ABPA tanısı koymak için kriterler kistik fibröz varlığına göre değişir. Kistik fibröz olmadan ABPA olan hastaların tanı kriterleri; astım, *A. fumigatus* antijen deri reaksiyonu, *A. fumigatus*'a özgü serum IgE düzeyinin yükselmesi, total IgE konsantrasyonu 1000 ng/ml üstüne çıkması, *A. fumigatus* karşı serum antikorları presipitasyo-

nu, santral bronşektazi, periferik kanda eozinofili ve karakteristik pulmoner infiltrasyonlardır. Eozinofili ve pulmoner infiltrasyonlar sadece ABPA akut fazında olur.

Kistik fibrözü olan hastalarda, ABPA tanı kriterleri; klinik kötüleşme (öksürük, hırıltılı solunum, balgamda artış, egzersiz intoleransı ve pulmoner fonksiyonlarda bozulma), *A. fumigatus* için hipersensitivite reaksiyonu (pozitif deri testi veya IgE yanıtı), serum total IgE konsantrasyonu 1000 ng/ml'nin üstüne çıkması, *A. fumigatus*'a karşı presipite edici antikolar ve akciğer grafisinde anormal bulgular (infiltrasyon, mukus tıkaçları veya önceki göğüs radyografisi ile karşılaştırıldığında açıklanamayan değişiklikler).

Tedavi

İnvazif Aspergilloz

İnvazif aspergilloz tedavisinin temeli (1) antifungal tedavi (2) immünoşüpresyonun iyileştirilmesi ve (3) uygun olduğunda, enfekte lezyonların cerrahi rezeksiyondan oluşur. Antifungallerin dozları Tablo 41.1'de listelenmiştir. Vorikonazol pulmoner, dissemine ve ekstrapulmoner enfeksiyon dahil invazif aspergilloz primer tedavisi için hastaların çoğunda önerilir. Bu öneri, vorikonazolün invazif aspergillozun primer tedavisinde amfoterisin B deoksikolata üstün olduğunu gösteren randomize kontrollü bir çalışmaya dayanmaktadır. Vorikonazole karşı aşırı duyarlılık veya intolerans öyküsü olanlar, önemli ölçüde artmış karaciğer transaminaz artışı veya hepatik disfonksiyonu olanlar vorikonazol tedavisi alamazlar. Bu tür hastalar primer tedavi olarak lipozomal amfoterisin B almalıdır. Lipozomal amfoterisin B aynı zamanda mukormikoz şüphesi veya tanısı olan hastalar içinde birincil seçenektir.

İkinci basamak tedavi veya antifungal kurtarma tedavisi, primer tedaviye cevap veremeyen veya tolere edemeyen hastalar için endikedir. Bu durumda kullanılan antifungal ajanlar arasında, amfoterisin B'nin lipid formülasyonu, posakonazol, itraconazol ve kaspofungin bulunmaktadır.

İmmünoşüpresyonun iyileştirilmesi, invazif aspergillozun başarılı tedavisi için kritik bir faktördür. Nötropenin iyileşmesi ve günlük kortikosteroid dozu kesilmesi veya azaltılması, konak cevabının iyileştirilmesi en önemli yöntemlerinden ikisidir. Kullanılan protokole bağlı olarak, granülosit transfüzyonu hasta nötropeniden çıkana kadar *Aspergillus* lezyonlarını stabilize edebilir. Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) nötropeniden çıkışı hızlandırabilir.

İnvazif aspergillozda enfekte lezyonların cerrahi tedavisi endokardit, perikardit, osteomyelit, epidural apse, enfekte vasküler kateterler ve protez cihazlar, deri ve yumuşak doku enfeksiyonu gibi çeşitli klinik formlarda birincil tedavinin önemli bileşenidir. Tek kaviter lezyona bağlı tekrarlayan hemoptizi, göğüs duvarına akciğer lezyonun invazyonu ve büyük damarlar veya perikard ile komşu pulmoner lezyonların eşlik ettiği İPA'da cerrahi tedavi önemlidir. *Aspergillus*'un neden olduğu ampiyemde kapalı göğüs tüpü drenajı ve enfekte plevral kavitenin debridmanı gerekir. Özellikle etmoid ve frontal sinüslerin enfekte olduğu sinüs aspergillozunda debridman, göz ve kavernoöz sinüse yayılımı önleyebilir. MSS'nin seçilmiş lezyonları için cerrahi girişim, artmış kafa içi basıncı azaltabilir ve kritik nöral merkezleri koruyabilir. MSS lezyonlarının yeri

Tablo 41.1. İnvazif aspergilloz tedavisi.

Erişkinlerde Birinci Basamak Tedavi	
İlaç seçimi	
Vorikonazol	İV tedavi: 6 mg/kg 12 saat ara ile 2 doz, daha sonra idame doz 4 mg/kg 12 saat ara ile Oral tedavi: 200 mg veya 4 mg/kg 12 saat ara ile
Alternatif	
Lipozomal amfoterisin B	3-5 mg/kg İV günlük
Erişkinde İkinci Basamak veya Kurtarma Tedavisi	
Amfoterisin B lipid kompleks	5 mg/kg İV günlük
Kaspofungin	İlk doz 70 mg İV, daha sonra 50 mg İV günlük
Posakonazol	200 mg PO 6 saat ara ile veya 400 mg PO 12 saat ara ile
İtraconazol	400 mg kapsül PO (1 ya da 2 doz halinde) günlük ya da 2.5 mg/kg PO solüsyon 12 saat ara ile

Antifungal tedavinin süresi lezyonlara, hastalık yükü ve konak immün sisteminine bağlıdır. En az 6 ile 12 hafta verilmelidir. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda immünoşüpresyon dönemi boyunca ve lezyonlar iyileşinceye kadar tedaviye devam edilmelidir.

ve rezeksiyonu sonrası gelişen nörolojik sekeller aspergilloz cerrahi tedavisinde kritik faktörlerdir.

Antifungallerin lokal uygulamalarında, özellikle endoftalmide intravitreal tedavi veya böbrek tutulumunda nefrostomi irrigasyonunda sistemik tedavi ile ulaşılamayan yüksek konsantrasyonları sağlar. Vorikonazol, amfoterisin B veya varsa pimarcin topikal uygulama, *Aspergillus* keratitinin tedavisine önemli katkı sağlar.

Kronik Aspergilloz

Aspergilloma tedavisinde tıbbi tedavinin yararı sınırlıdır ancak bazı hastalarda triazol bir antifungalın uzun süreli kullanımı yararlı olabilir. Aspergillomaların yaklaşık %10'u kendiliğinden iyileştiğinden ömür boyu tedavi planlanan hastalarda bu durum gözden kaçırılmamalıdır. KKPA'un standart tedavisi itrakonazol ve vorikonazoldur. KKPA hastalarında tedavinin amacı, semptomlarda iyileşme ve stabilizasyonu veya radyolojik değişikliklerdeki düzelmeyi sağlamaktır. KNPA olan hastalar bir triazol antifungal alırlar ancak cevabın değerlendirilmesi altta yatan kronik akciğer hastalığı nedeniyle zordur. Aspergilloma veya KKPA olan hastalarda cerrahi rezeksiyonun rolü; bronkopleural fistül gelişimi, plevral boşluğun *Aspergillus* enfeksiyonu ve zaten kötü olan akciğer fonksiyonlarındaki kötüleşme nedeniyle sınırlıdır. Ancak, cerrahi rezeksiyon sık tekrarlayan ve ağır hemoptizi olan hastaların tedavisinde önemli bir role sahiptir. Bronşiyal arter embolizasyonu ve aspergillomaya transtorasik intrakaviter antifungal uygulamayı sadece geçici bir yarar sağlar, fakat oldukça risklidir.

Borik asid, asetik asid veya bir azol antifungal kremin topikal kullanımı *Aspergillus* otomikozu tedavisinde etkili olabilir. Vorikonazol, posakonazol veya itrakonazol tedaviye yanıtız olgularda veya timpanik membranın perfore olduğu durumlarda kullanılabilir.

Alerjik Aspergilloz Formları

APBA, itrakonazol ve kortikosteroid kombinasyonu ile tedavi edilir. Kortikosteroid tedavisi ABPA tedavisinin temelini oluşturur. Ancak, kortikosteroidlerin kronik kullanımı şiddetli immünosüpresyon ve metabolik anormalliklere

neden olur. İtrakonazol eklenmesi mikroorganizma yükünü azaltır.

AAS inatçı müsin tarafından meydana getirilen tıkanıklığı açmak için endoskopik drenaj ile tedavi edilir. İtrakonazol, nazal kortikosteroidler ve sistemik kortikosteroidler, tek başına veya kombinasyon halinde AAS'li bazı hastalarda yararlı olabilir. Sistemik veya nazal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Kandidiyaz

Tanım

Kandidiyaz *Candida* türü mayaların neden olduğu geniş klinik yelpazeyi kapsar. *Candida albicans* insanlarda enfeksiyona neden olan en yaygın türdür. *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* ise *C. albicans* dışı enfeksiyonların çoğunun etkenidirler. *C. krusei*, *C. lusitaniae* ve *C. guilliermondii* gibi diğer türler daha az sıklıkta etken olarak görülürler.

Etiyoloji

Candida türleri tomurcuklanarak üreyen 2 ile 6-µm büyüklüğünde mikroorganizmalardır. *C. glabrata* dışındaki diğer türler, dokularda pseudohif (ana hücreye ekli uzun tomurcuklar) ve hif şeklinde bulunurlar.

Candida türleri, lokalize mukoza enfeksiyonundan yaşamı tehdit eden dissemine hastalığa kadar değişen geniş bir hastalık spektrumuna yol açarlar. Enfeksiyon şiddetinin önemli belirleyicisi konağın immün yanıtıdır. Lokal enfeksiyonlar normal flora içinde değişikliklerin bir sonucu olarak *Candida*'nın aşırı üremesi ile ilişkilidir. Üriner sistem enfeksiyonları gibi bir organın invazif enfeksiyonu, genellikle lokal anatomik bozukluklar nedeniyle oluşur. Özellikle nötropenisi olan immün sistemi baskılanmış hastalarda yaygın tutulum sıklığıdır.

Epidemiyoloji

Candida türleri gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem ve cilt florasının bir parçasıdır. Konak savunma mekanizmalarında bir bozukluk

ya da normal flora ekolojisini bozacak antibiyotik kullanımı gibi dışsal faktörler olmadığı sürece *Candida* türleri enfeksiyona neden olmazlar. İnsanlar en sık *C. albicans* ile kolonize olur. *C. glabrata* ikinci en yaygın türdür ve *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve diğerleri daha az sıklıkta görülür. *Candida* ile kolonize hastalarda antifungal ajanların kullanımı *Candida* türleri içinde değişikliğe neden olur. *C. glabrata*'da giderek artan oranda flukonazol direnci varken, *C. krusei* ise doğal dirençlidir. Flukonazol kullanımı ile bu dirençli türlerin kolonizasyon sıklığı artmaktadır.

Nadir olsa da, sağlık çalışanları ya da çevresel kaynaklardan *Candida* bulaşı bildirilmiştir. *Candida* türleri en sık kontamine sıvı ya da aletlerden bulaşır. *C. parapsilosis* özellikle santral venöz kateteri olan hastalarda görülür.

Kandidiaz, *Candida* türlerinin hem her yerde olması ve hem de *Candida* enfeksiyonu için risk faktörleri olan hastaların sayısının artmasının bir sonucu olarak en sık görülen fırsatçı mantar enfeksiyonudur. Ciddi *Candida* enfeksiyonları açısından risk altında olan hastalar, sitotoksik veya kortikosteroid tedavi almış hematolojik maligniteli hastalar veya nötropenik hastalardır. Ancak, kandidiyaz yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) giderek artan oranlarda görülmektedir. YBÜ hastalarında ciddi *Candida* enfeksiyonlarının gelişimi için risk faktörleri; santral venöz kateterler, cerrahi öncesi prosedürler, böbrek yetmezliği, parenteral beslenme ve yüksek Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (APACHE) skoru, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımını içerir. Bazı YBÜ popülasyonları; özellikle çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlar ve yanık hastaları *Candida* enfeksiyonu için daha yüksek risk altındadır.

AİDS epidemisi *Candida* enfeksiyonlarında belirgin bir artışa yol açmıştır. Hastanede gelişen kandidiyazın aksine, AİDS hastalarında *Candida* enfeksiyonu tablosu başta orofarenjeal kandidiyaz olmak üzere mukokütanöz enfeksiyondur.

Vücuda giriş yeri çoğunlukla gasrointestinal sistem olmakla beraber genitoüriner veya diğer sistemler olabilir. Konağın primer yanıtı; nötrofil, monosit ve makrofajlar tarafından fagozitozun gerçekleştirilip öldürülmesidir. Nötropenik

hastalarda, özellikle kemoterapi sonrası bağırsak mukozası hasarı gelişenlerde, invazif *Candida* enfeksiyonu gelişme riski sıktır. Biyopsilerde tomurcuklanma gösteren maya, pseudohif veya hif görünümünde olan mantar hücreleri ile nötrofillerin oluşturduğu mikroapseler görülür. T hücre ilişkili bağışıklık *Candida* enfeksiyonlarına karşı önemlidir.

Klinik Belirtileri

Mukokütanöz kandidiyaz

Orofarenjeal kandidiyaz

Lokal mukoza ve deri lezyonları *Candida* enfeksiyonunun en yaygın formlarıdır. Orofarenjeal kandidiyaz veya moniliyaz, lokal faktörlere veya T-hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı olabilir. Lokal faktörler; geniş spektrumlu antibiyotik veya inhale kortikosteroidlerin kullanımı, kserostomi, baş ve boyun radyasyon tedavisine bağlı değişikliklerdir. Protez stomatiti, özellikle tam üst damak protezi kullanıp geceleri protezi çıkarmayan kişilerde sık görülür.

T-hücre fonksiyonunun bozukluğuna bağlı gelişen moniliaz, en sık HIV enfeksiyonu olan hastalarda görülür ve AİDS hastalarında en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur. Moniliyaz; yanak mukozası, damak, orofarinks veya dil üzerinde beyaz plaklar ile kendini gösterir. Protez stomatiti, protez kullananlarda hemen her zaman plaklar olmaksızın damakta ağrılı eritematöz lezyonlar olarak görülür.

Özofajit

Özofajite, orofarenjeal kandidiyaz eşlik edebilir veya sadece özofagus ile sınırlı kalabilir. *Candida* özofajiti hemen hemen her zaman immün sisteminin bozulduğu durumlarda görülür. *Candida* özofajiti, düşük CD4+ hücre sayısına sahip AİDS hastalarında, lösemide ve immünsüpresif tedavi alan hastalarda görülür. *Candida* özofajitinin klasik semptomu, substernal alana lokalize odinofajidir.

Vulvovajinit

Candida vulvovajiniti çocuk doğurma çağındaki kadınlarda sık görülen bir enfeksiyondur. Risk faktörleri; oral kontraseptif kullanımı veya

gebelik gibi östrojen düzeylerini artıran durumlar, diyabet, kortikosteroid veya geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi ve HIV enfeksiyonudur. Belirtileri vajinal rahatsızlık, akıntı, vulvar kaşıntıdır. Akıntı genellikle süt kesigi gibidir fakat ince ve sulu olabilir. Labia eritemli ve ödemlidir ve vajinal duvarda eritem ve beyaz plaklar görülür.

Kütanöz Kandidiyaz

Derinin *Candida* enfeksiyonu çoğunlukla katlantı yerlerinde oluşur. Lezyonlar eritemli, kaşıntılı ve sıklıkla püstüler formdadır ve hemen hemen her zaman daha küçük uydu lezyonlar eşlik eder. Uydu lezyonların varlığı tinea kruris ve tinea korporis ayırıcı tanısında yardımcı olur. *Candida* onikomikozu tırnaklarda kalınlaşmış opak görünüme neden olur. *Candida* özellikle elleri devamlı su içinde olanlarda paronişiye neden olabilir.

Kronik Mukokütanöz Kandidiyaz

Bu nadir sendrom, genellikle çocukluk çağında başlar. İnatçı ve tekrarlayıcı bir moniliaz, vajinit, onikomikoz tabloları ile birlikte yüz, kafa derisi, ve ellerde hiperkeratotik deri lezyonları ile karakterizedir. Bu tablonun, *Candida* anti-jenlerine karşı T-hücresi yanıtındaki bir defektin neden olduğu düşünülmektedir. Bazı hastalarda hipoparatiroidizm, hipotiroidi ve hipoadrenalizm gibi endokrinopatiler eşlik edebilir.

Dissemine Enfeksiyonlar

Kandidemi

Dissemine *Candida* enfeksiyonunun en sık görülen şekli kandidemidir. Ancak, kandidemi sadece kan akımında *Candida* varlığını tanımlar, iç organ tutulumunu tanımlamaz. Kan kültüründe *Candida* ürediğinde asla kirlenme olarak değerlendirilmemelidir ve her zaman muhtemel enfeksiyon odağı araştırılmalıdır. Kandidemi için risk faktörleri geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, santral intravenöz kateterler, parenteral beslenme, böbrek yetmezliği, gastrointestinal sistem cerrahisi, nötropeni ve kortikosteroid tedavisidir. Kandidemide atfedilebilir mortalite %40'tır ve bu oran yaşlı ve yeni doğanlarda daha yüksektir.

Dissemine kandidiyaz ile bakteriyel enfeksiyon klinik olarak olduğu ayırt edilemez. Dissemine kandidiyazda pek çok organda çoklu mikroapseler histolojik olarak gösterilebilir. Gözler, böbrekler, karaciğer, dalak ve beyin en sık tutulan bölgelerdir, ancak hemen hemen tüm organlarda *Candida*'nın neden olduğu mikroapseler saptanabilir. Dissemine kandidiyaz tanısında deri lezyonları ve retinal tutulum ipuçları olabilir. Ağrısız, kaşıntısız olan cilt lezyonları, etrafı eritem ile çevrili püstüler ve papüler lezyonlardır. Göz lezyonları retinada belirgin beyaz eksüda olarak görünür.

Endokardit

Kandida endokarditi kandidemilerde nadir görülür, fakat genellikle ölümcül seyreden bir komplikasyondur. İntravenöz ilaç kullanıcıları, protez kalp kapakçıkları olan hastalar ve santral venöz kateterli hastalarda sık ortaya çıkar. Kan kültürlerinde üremeler ısrarla devam eder ve ekokardiyografide kolayca büyük vejetasyonlar saptanır.

Kronik Dissemine (hepatosplenik) Kandidiaz

Bu sendrom hemen her zaman nötropeni atağı olan lösemi hastalarında görülür. Nötrofil sayısı normale döndükten sonra ateş, sağ üst kadran ağrısı ve bulantı gelişir. Alkalin fosfataz düzeyi genellikle yükselir. Bilgisayarlı tomografi ile karaciğer ve dalakta lezyonlar saptanır. Bu lezyonların biyopsisinde tomurcuklanan mayalar içeren mikroapseler görülür.

Fokal İnvazif Enfeksiyonlar

Lokal tutulumdan kaynaklanan bu formlar, komşuluk yolu veya hematogen yayılım nedeniyle gelişir.

Üriner Sistem Enfeksiyonları

Kandidüri hastanede yatan hastalarda sık görülen bir bulgudur ve diabetes mellitus, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, kalıcı idrar sondası ve genitoüriner sistemin yapısal anormallikleri gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Kandidürili hastaların çoğunda sadece mesanede kolonizasyon vardır ve enfeksiyon gelişmemiştir. *Candida*

türleri ile üriner sistem enfeksiyonu iki mekanizma ile ortaya çıkabilir. Kandidemisi olan hastalarda, böbrekte hematojen yayılmaya sekonder mikroapse gelişebilir yada daha önce sayılan risk faktörlerini taşıyan hastalarda, asendan yol ile sistit veya piyelonefrit gelişir. Sistit ya da piyelonefrit olan hastalar bakteriyel enfeksiyonlardan klinik olarak ayırt edilemez. Fungal hiflerden oluşan bir mantar topu, üriner sisteminin herhangi bir düzeyinde tıkanıklığa yol açabilir.

Osteoartiküler Enfeksiyonlar

Osteoartiküler enfeksiyonlar, cerrahi veya travma sırasında eklem içine eksojen inokülasyon veya hematojen yayılıma sekonder ortaya çıkar. Vertebral osteomyelit osteoartiküler kandidiazın en sık görülen formudur. Sırt ağrısı ve ateş belirtileri, fungemiden sonra haftalarca görülebilir.

Endoftalmi

Eksojen endoftalmi, travma veya oftalmik cerrahi sonrası oluşur. Çoğu zaman, mercek implantasyonu, katarakt operasyonları sonrasında gelişir ve sıklıkla etken *C. Parapsilosis*'dir. Birincil enfeksiyon ön kamarada oluşur, ama arka kamaraya da yayılır. Endojen *Candida* endoftalmisi hematojen yayılım sonucu koroid ve retinanın tutulumu ile olur ve kandidemilerde en ciddi komplikasyonlarından biridir. Karakteristik beyaz lezyonlar retinada görülebilir ve enfeksiyonun ilerlemesi ile vitritis oluşur. Görme kaybı riski oldukça yüksektir.

Peritonit

Candida peritoniti bağırsak cerrahisi veya perforasyonu takip edebilir. Semptomlar bakteriyel peritonit belirtileri ile aynıdır. Genellikle, bu tür enfeksiyonlar polimikrobiyaldir ve apse oluşumu siktir. Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda *Candida* peritoniti, genellikle bakteriyel peritonitten sonra geç enfeksiyon olarak gelişir. Genellikle bulanık diyalizat, karın ağrısı ve ateş görülür.

Menenjit

Akut *Candida* menenjiti özellikle düşük doğum ağırlıklı yeni doğanlarda, yaygın enfeksi-

yonun bir parçası olarak görülür. Kandidiazın nadir görülen bir formu olan kronik menenjit, klinik belirtiler ve beyin omurilik sıvısı bulguları ile kriptokok veya tüberküloz menenjit bulgularına benzerdir.

Tanı

Mukokütanöz kandidiaz tanısı genellikle klinik olarak konur. Kültür nadiren gereklidir. Doğrulama; lezyonlardan kazıma ile elde edilen örneklerin ya potasyum hidroksit preparatı ya da Gram boyama yapılarak tomurcuklanan mayalar ve pseudohifin gösterilmesi ile yapılır. Pseudohif *C. glabrata* enfeksiyonunda görülmez. Hastalığın tekrarladığı veya standart tedaviye cevabın olmadığı durumlarda, lezyonlardan *C. glabrata* ve *C. krusei* gibi daha dirençli türlerin etken olup olmadığının belirlenmesi için kültür yapılmalıdır. Şüpheli özofajit durumunda, endoskopi yapılmalı ve plak benzeri lezyon veya ülserlerden alınan biyopsi ile tomurcuklanan mayalar veya pseudohif ile mukozal invazyon gösterilmez.

İnvazif veya dissemine kandidiaz tanısı daha zordur. Disseminasyonun kanıtı olarak kan veya diğer steril vücut alanlarında kültür yapılır. Çoğu hastaneler tarafından kullanılan otomatize kan kültür sistemleri, kandan *Candida* üretmek için lizis-santrifüj sistemi kadar duyarlıdır. Ancak, üremenin 1 ile 4 gün kadar zaman alması durumu ciddi hastalarda önemlidir.

Enfeksiyon şüphesi ile çekilen intravenöz kateterler kültür için gönderilmelidir. Ancak, osteomyelit ve diğer lokal kandidiaz formları genellikle bakteriyel enfeksiyondan klinik olarak farksız olduğundan, biyopsi yapılarak histopatolojik inceleme ve kültür çalışmaları yapılmalıdır. Kandidiaz olduğundan şüphelenilen ağır bir hastada püstüler deri lezyonları veya tipik retinal lezyonların olması tanıya yardımcı olabilir. Görüntüleme yöntemleri, kandidiazın belirli formlarında, özellikle kronik dissemine kandidiaz ve endokardit tablolarında önemlidir.

Serum β -D-glukan testi, β -D-glukan birçok mantar hücre duvarının bir bileşeni olduğundan, kandidiaz dahil invazif fungal enfeksiyonların tanısında yararlı olabilir.

Tedavi

Mukokütanöz kandidiyaz, dissemine form gibi hayatı tehdit eden enfeksiyon olmadığından çok daha farklı bir şekilde tedavi edilir. Tanı testleri duyarlı olmadıklarından, ampirik tedavi bazı durumlarda gerekebilir.

Mukokütanöz Enfeksiyonlar

Pek çok deri ve mukoza enfeksiyonu başlangıçta lokal krem, solüsyon veya süspansiyonlar ile tedavi edilmelidir. Monoliaz için klotrimazol tablet, nistatin süspansiyona tercih edilir. Özellikle CD4+ sayımları düşük AIDS'li hastalar, lokal tedaviye yanıt vermeyebilir, bu durumda, günlük oral flukonazol 100 mg veya itrakonazol solüsyon 200 mg kullanılmalıdır. Posakonazol flukonazol kadar etkilidir. Vajinit için mikonazol, klotrimazol gibi vajinal tabletler ve kremler etkilidir ama pek çok kadın, 150 mg flukonazol tek tablet oral tedaviyi tercih ederler. Tekrarlayan vajinit durumunda genellikle flukonazol ile kronik baskılayıcı tedavi gerekebilir. Özofajit daima sistemik olarak absorbe olan bir ajan ile tedavi edilmelidir. Flukonazol 200 mg/gün olağan tedavi 14 gün süreyle verilir. Düşük CD4+ sayımı olan AIDS hastaları sık tekrarlayan kandidiyazı önlemek için flukonazol profilaksisi alıyor ise, flukonazol dirençli *Candida* enfeksiyonu gelişebilir. Bu hastalar için, flukonazol dozu artırılabilir veya itrakonazol süspansiyon, oral vorikonazol veya posakonazol tedavilerine geçilebilir. Oral tedavi yetersiz kalırsa, intravenöz amfoterisin B, kaspofungin, anidulafunginin ve mikafungin kullanılacak alternatif antifungallerdir. Kronik mukokütanöz kandidiyaz sendromlu hastalarda oral azol ajanlar ile hayat boyu baskılayıcı tedavi gerekebilir.

Kandidemi ve İnvazif Kandidiyaz

Kandidemisi olan tüm hastalar bir antifungal ajan ile tedavi edilmelidir. Kaspofungin 50 mg/gün, anidulafunginin 100 mg/gün ve mikafungin 100 mg/gün, vorikonazol 3 mg/kg günde iki kez, amfoterisin B 0.7 mg/kg/gün, lipozomal amfoterisin B ile 3-5 mg/kg/gün tedavilerinin flukonazolun kandidemilerde 400 ya da 800 mg/gün kullanımı kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Kli-

nik tablosu ağır olan ve daha önceden azol grubu antifungal alan hastalarda flukonazol yerine ekinokandin kullanımı önerilir. Klinik iyileşmeden sonra flukonazol duyarlı *C. albicans* saptanırsa flukonazole geçiş yapılabilir. Vorikonazol tedavisi başlangıç tedavisi olarak tercih edilmez. Amfoterisin B formülasyonları nötropenik olan ve yenidoğanlar hastalar dışında nadiren kullanılır. Tüm vasküler kateterlerin çekilmesi daha hızlı yanıtı neden olacağından dolayı kateterler çıkarılmalıdır. Tekrarlanan kan kültürleri ile fungemi ortadan kalktığı tespit edilmeli ve tedavi ilk negatif kan kültürü tarihinden sonra 2 hafta boyunca devam etmelidir.

Tanı testleri duyarlı olmadığından, invazif kandidiyaz şüpheli ciddi hastalarda kültür doğrulaması öncesi ampirik tedavi gerekebilir. Bu yaklaşım tedavi geç başladığında kötü sonuçların elde edildiği nötropenik hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Amfoterisin B, kaspofungin, veya vorikonazol gibi birçok farklı antifungal ajan ampirik olarak kullanılabilir.

Endokardit, flusitosin ile kombine ya da olmadan amfoterisin B veya amfoterisin B'nin bir lipid formülasyonu ile tedavi edilmelidir. Ekinokandinler alternatif tedavi seçeneğidir. Enfekte valfin değiştirilmesi gerekir. Kapak replasmanı yapılamayan hastalarda, flukonazol ile ömür boyu baskılanma tedavisi verilebilir.

Kronik dissemine kandidiyaz için tedavi aylarca sürebilir. Çoğu hastada amfoterisin B'nin lipid formülasyonu ile tedaviye başlanır ve daha sonra tedavi flukonazole geçilerek lezyonlar bilgisayarlı tomografide kayboluncaya kadar devam edilir.

Lokal İnvazif Enfeksiyonlar

Fokal enfeksiyon tedavisi tutulan organ sistemine bağlıdır. Kandidürili hastaların çoğu enfekte değildir. Antibiyotiklerin kesilmesi ve üriner kateterin çıkarılması hastaların çoğunda kandidüriyi ortadan kaldırır. Enfeksiyonu olanlar için, 2 hafta süreyle 200 mg/gün dozunda oral flukonazol önerilir. Yeni antifungal ajanların hiçbirinin idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde bir rolü yoktur. Kronik ayaktan periton diyalizi ile ilişkili peritonit enfeksiyon nedeni olan *Candida* türüne göre, amfoterisin

B, flukonazol veya ekinokandin ile tedavi edilebilir. Amfoterisin B intraperitoneyal olarak verilmesi son derece rahatsız edici olabilir ve uygulanmamalıdır. Diyaliz kateterinin çıkarılması gerekir. Menenjit, amfoterisin B ve flusitozin ile tedavi edilmelidir.

Korunma ve Kontrol

İnvazif fungal enfeksiyon için yüksek risk altındaki kişilere uygulanan profilaktik antifungal ajanlar enfeksiyonu önleyebilir. Antifungal profilaksisi HKHT, indüksiyon kemoterapisi alan akut lösemili hastalara ve karaciğer, pankreas ve ince bağırsak transplantasyonu yapılan hastala-

ra önerilir. YBÜ'lerinde, sadece enfeksiyon için yüksek risk altında olan hastalara flukonazol profilaksisi verilir.

Prognoz

Mukokütanöz enfeksiyonları olan hastalarda prognoz iyidir. Lokal invazif enfeksiyonlar için prognoz ilgili organ ve hastanın bağışıklık durumuna bağlıdır. Piyelonefrit antifungal tedaviye iyi yanıt verebilir, oysa endokardit ve menenjit tedavisi zordur. İnvazif kandidiyaz yüksek ölüm oranına sahiptir. Etkili bir antifungal ajan ile erken tedavi olumlu sonuç için son derece önemlidir.

Tansu YAMAZHAN

Aktinomikoz

Aktinomikoz, hem granülatöz hem de süpüratif enflamasyonun birlikte olduğu, subakut-tan kroniğe doğru seyir gösteren nadir karşılaşılan bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık vücutta lokalize şişlikler, apse formasyonları, drene olan sinüs enfeksiyonları şeklinde seyrederek. Aktinomikoz komşuluk yolu ile drene sinüs materyallerinin diğer dokulara veya deriye açılması ile bulaşır. Bu materyaller, hastalık için son derece karakteristik olan ancak patognomonik olmayan "sülfür granülleri" olarak adlandırılır.

Etiyoloji

Actinomycetaceae familyasında yer alan mikroorganizma, filamantöz yapıda sporsuz, anaerop veya mikroaerofilik gram-pozitif bir bakteridir. *Actinomyces*, *Propionibacterium* ve *Bifidobacterium* bu familyanın temel patojenlerdendir. İnsanlarda aktinomikozu yol açan *Actinomyces israelii*, *A. naeslundii*, *A. odontolyticus*, *A. viscosus*, *A. meyeri*, *A. pyogenes*, *Propionibacterium propionica* ve *Bifidobacterium dentium* adı verilen en az yedi *Actinomyces* türü vardır; ancak hastalığın %75-95'i *A. israelii* tarafından oluşturulur. Bakteriler, zengin besiyerlerinde % 6-10 CO₂'li ortamda 3-10 gün içinde ürerler.

Epidemiyoloji

Actinomyces türü, oral kavite, alt gastrointestinal sistem, bronş ve kadın genital sistem endojen müköz membran florasının elemanıdır. Çevresel kontaminasyon ya da insandan insana bulaşma

söz konusu değildir. Her yaş grubunda görülmekle birlikte, çocuklarda ve altmış yaş üzerinde enfeksiyona daha az rastlanmaktadır. Enfeksiyona rastlanma oranı erkeklerde üç kat fazladır. Bunun nedeni olarak erkeklerde düşük ağız hijyeni ve oral travma oranının fazla olmasıdır.

Klinik Özellikler***Servikofasiyal Enfeksiyonlar***

Actinomyces enfeksiyonlarının en sık tipini, servikofasiyal enfeksiyonlar oluşturur. Genellikle odontojenik orijinli olan bu enfeksiyonlar, submandibuler ya da paramandibuler bölgede subakut ya da kronik ağrısız şişlik yapabildiği gibi, ağrı yakınması ile akut olarak da başlayabilir. Supmental, retromandibular boşluk, tempomandibular eklem tutulumu sıklıktır. Etiyolojisinde *Actinomyces*'ler, stafilkoklar ve streptokoklar söz konusu ise, akut ve subakut başlangıç beklenir ve ağrı ve şişlik yakınması daha ön plandadır. Kronik enfeksiyon en sık karşılaşılan formdur ve sıklıkla ağrısız, multipl apselerle karakterizedir. Apseler birleşerek dışarı doğru süpüre olan sülfür granülleri olarak adlandırılan püy dolu sinüsleri oluştururlar. Periapikal enfeksiyonlar, trismus, ağrı ve lökositöz görülebilir. Enfeksiyon ilerleyerek, karotis arter, göz, tonsil ve damak, maseter kası, larenks ve tiroide de yayılabilir. Kemiğe yayılım osteomyelit ile sonuçlanır. Servikal vertebra ve kafa kemik tutulumu, supdural ampiyem ve santral sinir sistemi enfeksiyonlarına neden olabilir. Tüberküloz, fungal enfeksiyonlar ve nokardiyozdan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Torasik Enfeksiyonlar

Aktinomikoz olgularının %15-30'ini oluşturur. Sıklıkla orofarinksteki materyalin aspirasyonu ya da nadiren özafagus rüptürü veya abdominal tutulum sonrası ortaya çıkar. Enfeksiyon bir pnömonik odaktan yayılım şeklinde fissürler boyunca yayılır. Plevra ve göğüs duvarında tutulum söz konusudur. Granüller nadiren balgamda görülür. Klinik bulgular nonspesifiktir. Göğüs ağrısı, pürülan balgam, dispne, kilo kaybı yakınmaları vardır. Anemi, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği saptanır. Kavite görünümü ile tüberkülozla karışabilir. Bronş kanseri, aspirasyon pnömonisi, lenfomadan ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Abdominal Enfeksiyonlar

Abdominal aktinomikoz, cerrahi ya da travmaya bağlı gelişen, gastrointestinal sistem mukozasını tutan kronik, lokalize, enflamatuvar bir süreçtir. Akut perfore apandisit ya da divertikülit, ince bağırsak perforasyonları başlıca predispozan faktörleri oluşturur. Perianal bölgede drene olan sinüs traktlarının varlığı, Crohn hastalığını ya da tüberkülozu düşündürür. Klinik bulgular nonspesifiktir. Ateş yüksekliği, ishal ya da konstipasyon, kilo kaybı, bulantı-kusma, kitleye bağlı dolgunluk hissi en sık karşılaşılan yakınmalardandır.

Pelvik Enfeksiyonlar

Sıklıkla iki yılı aşkın süredir rahim içi araç kullanan kadınlarda karşılaşılabilen bir durumdur. Pelvik form nadiren ileoçekal bölgedeki aktinomikozun yayılımı ile de olabilir. Klinik yakınma kronik vajinal akıntıdan pelvik enflamatuvar hastalığa ait yakınmalara benzer şikayetlere kadar değişebilir. Vajinal akıntı ve kanama, pelvik ağrı, dolgunluk hissi, ateş yüksekliği, menoraji görülebilir.

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

Santral sinir sistemi enfeksiyonları, tekli ya da çoklu beyin apsesi ile karakterize formda ortaya çıkar. Beyin apsesi yapan diğer etiyolojik sebeplerden ayırt edilemez. Baş ağrısı ve fokal nörolojik bozukluklar, en sık karşılaşılan klinik

tablodur. Hematojen yolla yayılıma bağlı olarak ortaya çıkabildiği gibi sıklıkla, servikofasiyal aktinomikozun direkt yayılımı ile oluşabilir. Sinüs formasyonu bu klinik formda tipik değildir. Menenjit kliniği genellikle kronik menenjit kliniği olarak karşımıza çıkar ve beyin omurilik sıvısı incelemesinde lenfosit hakimiyeti söz konusudur. Tüberküloz menenjitinden ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tanı

Mikrobiyolojik ve patolojik tanı esastır. Şüphelenilen olgularda, sinüs traktından alınan inceleme biyopsisinin kültür ve patoloji ile incelenmesi gereklidir. Kültürün antimikrobiyal tedavi öncesi alınması ve çevresel kontaminasyondan korunması esastır. Yavaş üreyen bir etken olduğu için uzun enkübasyon ve anaerob ortamda zengin besiyerine ekilmesi önerilir. Gram boyalı preparatta gram-pozitif, dallı filamantöz yapının yanında, sülfür granüllerine ait morfolojinin görülmesi tanıyı koydurur. Patolojik kesitlerde dokuda hemotoksilen eosin boyası ile sülfür granülleri oval, bazofilik yapıda boyanır. Kültürde anaerob gram-pozitif diğer mikroorganizmalardan, yavaş üremesi, katalaz pozitif olması ve gaz likit kromatografisinde pepton glukoz agarda asetik, laktik ve süksinik asid üretimleri ile ayrılır.

Tedavi

Tüm klinik formlarında nükslerin önlenmesi açısından 6-12 aylık tedavi süreleri gereklidir. Ancak, enfeksiyonun yeri, yaygınlığı, klinik ve radyolojik yanıtı göre değişebilen, bireysel tedavi sürelerinin uygulanması esastır. Apse varlığında drenaj gerekebilir. Penisilin G, tedavide ilk seçilecek ilaçtır. Penisilin G'nin yüksek dozda ve uzun süre boyunca verilmesi nüksleri önlemek içindir. Günde 18-24 MÜ kristalize Penisilin G'nin 4-6 hafta süresince intravenöz yoldan verilmesi ardından oral yolla günde 2-4 gr dozunda penisilinle devam edilmesi önerilir. Komplike olmayan servikofasiyal tipte birkaç haftalık oral idame tedavisi yeterlidir ancak pulmoner, abdominal gibi daha komplike tablolarda idame tedavi süresi 12-18 aya uzatılabilir. β -laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar, penisilin dirençli diğer

gram-pozitif ve anaerop mikroorganizmalar gibi birlikte enfeksiyon etkeni olabilecek diğer patojenlerin tedavisinde kullanılabilir. Alternatif tedavi seçenekleri ise, tetrasiklin, eritromisin, sefalekssin ve klindamisin'dir. Antimikrobiyal duyarlılık testinin yapılması, hem zor olması hem de sonucunun *in vivo* tedavi açısından belirleyici olmaması nedeniyle önerilmemektedir.

Nokardiyoz

İmmün yetmezlikli bireylerde daha sık karşılaşılan *Nocardia* türleri tarafından oluşturulan enfeksiyonlardır. Sıklıkla akciğer, ardından da santral sinir sistemi ve deri enfeksiyonlarına neden olurlar.

Etiyoloji

Nocardia türü, ince gram-pozitif, filamantöz yapıda bakterilerden oluşur. Bu türlerin klasifikasyonu problemlidir. Sınıflandırma, bakteri içeriğinde bulunan adenin, kazein, jelatin, üre gibi madde protein miktarlarına göre yapılabilir ancak DNA sekans analizi bu konuda en net olarak başvurulabilecek yöntemdir. *Nocardia asteroides* bu gruptaki en sık karşılaşılan patojendir. *Nocardia abscessus*, *Nocardia brevicatena/paucivorans* kompleks, *Nocardia nova* kompleks, *Nocardia transvalensis* kompleks, *Nocardia farcinica*, *Nocardia cyriacigeorgica*, *Nocardia otitidis-caviarum*, *Nocardia veterana*, *Nocardia brasiliensis*, ve *Nocardia pseudobrasiliensis* diğer türleri oluşturur.

Epidemiyoloji

Bakteri toprakta yaşar ve bu nedenle çevresel ortamda çok miktarda bulunmaktadır. Ancak insanlarda enfeksiyon oluşturma oranı düşüktür. Bildirimi az olduğu için enfeksiyonun sıklığı konusunda sayı vermek zordur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalık insidansı 0.4/100.000 olarak bildirilmektedir. İmmün yetmezlikli hastalarda bu oranın 1000 kat arttığı saptanmıştır. Steroid ve anti-TNF-alfa tedavileri başta olmak üzere tüm immünsüpresif tedaviler enfeksiyon sıklığını ciddi oranlarda artırmaktadır. Özellikle

organ transplantasyonu yapılan hastalarda uygulanan TMP-STX profilaksilerinin hastalık gelişimini her zaman önlemediği bildirilmektedir. Kanser ya da kronik akciğer hastalığı varlığı, enfeksiyon için risk grubunu oluştururken, nokardiyozlu olguların üçte birinde risk faktörünün olmadığı bildirilmektedir.

Klinik Özellikler

Nokardiyozlu hastalarda tamamen nonspesifik bir klinik vardır. Çoğu kez immün yetmezlikli hastalarda klasik antibiyoterapiye yanıt vermeyen enfeksiyon tablolarının varlığı nokardiyozu akla getirmelidir.

Akciğer Nokardiyozu

Tüm nokardiyozlu olguların üçte ikisini oluştururlar. Subakut başlangıçlıdır ve çoğu kez mikotik ya da tüberküloz kliniğini taklit ederler. En sık yakınma pürülan balgamın eşlik ettiği kronik öksürüktür. Kilo kaybı ve ateş yüksekliğine sık rastlanırken, plevral ağrı ve dispne daha nadir rastlanan yakınmalardır. Büyük kaviter lezyonlarda hemoptizi olabilir. İmmünyetmezlikli bireylerde akut pnömoni de görülebilir.

Santral Sinir Sistemi Nokardiyozu

Nokardiyozlu hastaların %5'inde multiloküler beyin apsisi şeklinde santral sinir sistemi tutulumu söz konusudur. Enfeksiyon, akciğer nokardiyozu sırasında kan yolu ile beyine ulaşan etkenler tarafından oluşturulur. Klinik yakınma çoğu kez apsenin lokalize olduğu bölgeye bağlıdır. Baş ağrısı ve fokal nörolojik bulgulara sık rastlanır. Akciğer lezyonları ile birlikte santral sinir sistemi tutulumu çoğu kez metastatik akciğer karsinomunu taklit eder. Menenjit kliniğine %40 oranlarında rastlanır. Beyin omurilik sıvısı kültürü negatiftir.

Deri Nokardiyozu

Deri tutulumu çoğu kez yaralanmış deri bölgesinin toprakla teması sonrası *N. brasiliensis* tarafından oluşturulur. Post-operatif, travma, böcek ısırıkları ve kedi tırmalaması sonrası lezyonlar ortaya çıkabilir. İnokülasyon bölgesinde püstül ya da eritemli flokülasyon vermeyen no-

dül gözlenir. Eritem lenf trasesi boyunca yayılarak bölgesel lenfadenit oluşturabilir. Hastalık, kedi tırmığı hastalığı, tularemi, *Mycobacterium marinum* enfeksiyonlarını ya da sporotrikozu taklit eder.

Tanı

Radyolojik tanı

Pulmoner lezyonlar en sık direkt grafide nodüler lezyonlar olarak görülür. Daha nadir olarak konsolidasyon, hava-sıvı seviyesi veren kaviter lezyonlara da rastlanmaktadır. Bilgisayarlı tomografide, toraksta genişleme ve nodüller dikkati çeker. AIDS gibi immün yetmezliği olan bireylerde, multiple kaviter lezyonlara ve infiltrasyonlara daha sık rastlanır. Normal bireylerde radyolojik bulgular daha hızlı çözülürken, immün yetmezlikli ve santral sinir sistemi tutulumu eşlik edenlerde bulgular uzun süre sebat edebilmektedir. Santral tutulumlarda manyetik rezonans görüntüleme, beyin apselerinin lokalizasyonu ve natürü konusunda bilgi verir. Apselerin özellikle tümörlerden ayırıcı tanısında pozisyon emisyon tomografisinden yararlanır.

Histopatolojik Tanı

Pulmoner lezyonlarda bronkoskopi sırasında ince iğne aspirasyon örneği alınması önerilir. Histopatolojide nötrofil hakimiyetinde akut enflamatuvar yanıtı rastlanır. Gram ve Brown-Brenn boyama ile gram-pozitif, dallanmış morfolojideki mikroorganizmalar görülür. Morfoloji aktinomikozlarla ortaktır ancak, nokardiaların hücre duvarının yüksek lipit içerikli olması ve bu nedenle asid-fast pozitif, aktinomikozların ise asid-fast negatif olması ile bu iki grup mikroorganizma birbirinden ayrılır.

Kültür

Akciğer, santral sinir sistemi ya da deride bulunan lezyonlardan ince iğne aspirasyonu ile alınan materyalin kültürü yapılır. Nokardiyalar, %5-10 karbondioksitli ortamda, kanlı agarda 3-5 günde yavaş ürerler. Nokardiyozdan şüpheleniliyorsa, seçici besiyeri kullanılarak uzun enkübas-

yon süresine gidilmelidir. 16S Ribozomal RNA gen sekans analizi genusun hızlı tanımlanmasını sağlar. Nokardialarda artan sulfonamid direnci nedeniyle, antibiyotik duyarlılık testlerinin yapılması önerilmektedir.

Tedavi

Sulfonamidler, akciğer ve deri nokardiyozunun tedavisinde seçilecek antibiyotiklerdir. Trimethoprim-sulfometaksazol'un 160/800 mg tabletinden günde 3 kez verilmesi, erişkinlerdeki tedavi protokolünü oluşturur. Ancak etken *N. farcinica* ise, sulfonamid direnci söz konusu olabilmektedir. Santral sinir sistemi ya da dissemine nokardiyozda tek başına trimethoprim-sulfometaksazol verilenlerde mortalite %50 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle, antibiyotik duyarlılığı da dikkate alınarak trimethoprim-sulfometaksazol tedavisinin yanına amikasin (10 mg/kg/gün ikiye bölünmüş olarak) ve seftriakson (4 gr/gün) veya imipenem (4x500 mg/gün) eklenerek kombinasyon yapılmalıdır. Son yıllarda santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde trimethoprim-sulfometaksazol ile linezolid (2x600 mg/gün) kombinasyonları ile başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir. Ancak uzun süreli kombinasyonlarda kemik iliği toksisitesi açısından yakın takip önerilmektedir. Moksifloksasin ve gatifloksasinin de nokardialara karşı etkinlikleri iyidir ve özellikle trimethoprim-sulfometaksazol'ü tolere edemeyen hastalarda kullanımı önerilmektedir. Minosiklin ve amoksisilin-klavulonik asid diğer alternatif tedavi seçeneklerini oluştururlar. İntraselüler bir patojen olan nokardiyaların uzun süreli tedavileri gereklidir. Normal konakta 6-12 ay, immün yetmezliklilerde ise 12-18 ay süre ile tedavinin nüksleri önlediği gösterilmiştir. Beyin ya da subkütanöz apselerde kürün sağlanabilmesi açısından, antibiyotik tedavi ile birlikte drenaj uygulanması da gereklidir. Nokardiyozda genel mortalite %25 civarındadır, normal konakta ve pulmoner nokardiyozda bu oran %15'lere düşmektedir.

43

HIV ENFEKSİYONU VE AIDS

Yeşim TAŞOVA

HIV Enfeksiyonu

“Human immunodeficiency virüs” (HIV) pandemisi tüm dünyada hemen her ülkeyi etkileyen çağın önemli bir salgınıdır. Dünyada yaklaşık 60 milyon kişinin etkilendiği bu enfeksiyondan bugüne kadar 20 milyona yakın kişi ölmüştür. Antiretroviral tedavi kombinasyonları 1987 yılından sonra salgının gidişini önemli oranda değiştirmiştir. 1996 yılında “highly active antiretroviral therapy” (HAART) ile AIDS’e bağlı mortalite, AIDS-tanımlayıcı klinik tablolar ve hastaneye yatışlar % 60-80 oranında azalmıştır. HAART ile hastaların hayat kaliteleri artmış olmak ile birlikte hala kür sağlanamamıştır.

Patogenez

HIV başta dentritik hücreler, makrofaj ve CD4 T hücreler olmak üzere bir kaç hücreyi hedef alır. Genelde anogenital mukoza yolu ile giren HIV viral zarf protein, glikoprotein (GP)-120 aracılığı ile dendritik hücrelerdeki CD4 molekülüne bağlanır. Bu hücreler tonsil, adenoidal doku ve servikovajinal epitelde bulunur. Yeni kazanılan HIV genelde makrofajlara T hücrelerine göre daha eğilimlidir. Makrofajların içine CD4 hücresine ek olarak CCR5 kemokin koreseptörleri aracılığı ile girer. T lenfositlere de CXCR4 koreseptörü ile girer. Mukozal temas sonrası iki gün içinde HIV bölgesel lenf bezlerinde, izleyen 3-30 gün içinde de plazmada saptanır. Konak hücrelerinde çoğalan virüs ve p24 antijeni akut dönemde yüksek seviyede bulunur. Kana geçen virüs organlara yayılır. İlk ayda saptanan antikorlar gp120 ve gp41’e karşı oluşan antikorlardır.

HIV ve AIDS tanısında “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) sınıflandırma sistemi temeldir.

HIV Enfeksiyonunda Evreleri

- Viral bulaşma
- Primer HIV enfeksiyonu (akut HIV enfeksiyonu veya akut serokonversiyon sendromu)
- Klinik latent dönem (persistan jeneralize lenfadenopati – PGL)
- Erken semptomatik HIV enfeksiyonu
- AIDS (AIDS indikatör durumu – semptomlu veya semptomsuz $CD4 < 200/mm^3$)
- İleri AIDS evresi ($CD4 < 50/mm^3$)

Viral Bulaşma

Viral bulaşma yolları a) cinsel yol, b) kan ve kan ürünleri (damariçi ilaç kullanımı dahil), c) perinatal yoldur. Ülkelere göre öne çıkan bulaş yolu değişebilir. Kaynakları kısıtlı ülkelerde %70-80 ile cinsel ilişki (vajinal) en önemli yol iken bunu sırası ile perinatal bulaş ve damariçi ilaç kullanımı izler. Gelişmiş ülkelerde erkekler arası cinsel ilişki ve damariçi ilaç kullanımı olguların yarısını oluşturur. Heteroseksüel ilişki kadınlar arasında en sık bulaş yoludur.

Pek çok kişi hala seropozitif olduğunun farkında değildir. Bu nedenle yüksek riskli kişilerde özellikle özel durumlarda araştırılmalıdır (kan transfüzyonu, organ transfüzyonu vb). Bu grup içinde homoseksüeller, damariçi ilaç kullananlar ve çok partnerli heteroseksüeller yer alır.

Bulaşma viral yük ne kadar fazla ise o kadar kolay olur. Viral yükün geçici olarak yüksek ol-

duğu primer HIV enfeksiyonu sırasında bulaş olasılığı oldukça sıktır. Kandaki viral yüke yakın seviyelerde viral yük barındıran semen de bulaştırma olasılığı yüksek vücut sıvısıdır. Özellikle enfeksiyondan 20 gün sonra veya akut antiretroviral sendrom semptomlarının başlangıcından 6 gün sonraya kadar ki dönem semenin en fazla bulaşıcı olduğu dönemlerdir.

Primer HIV enfeksiyonu sırasında bulaş korunmasız anal ilişki, cinsel ilişki sayısı ve homoseksüel erkeklerde yüksek oranda akut cinsel yolla bulaşan hastalık olması daha sıktır.

HIV bulaşını arttıran bazı durumlar vardır. Bunlar yüksek viral yük, sünnet olmaması, seksüel risk (çok partner, korunmasız anal ilişki gibi), cinsel yolla bulaşan ülseratif bulaşıcı hastalık olması, konak ve genetik bazı faktörler olarak sıralanabilir. Tükürükte çok az titrede viral yük saptanmıştır.

HIV Şu Yollar ile Bulaşmaz

Özellikle sağlam deriden bulaşmaz. Yara, kesi olmadan virüs normal deriyi geçemez. Dokunmak, tokalaşmak, sosyal sarılma, öpüşme, ortak giysi, tabak kullanımı, aynı havuza girmek, gözyaşı, idrar, dışkı, tükürük teması, hava yolu, sinek, sivrisinek, böcekler, ortak tuvalet kullanımı ile geçmez.

Primer HIV Enfeksiyonu

Bulaşma oluştuktan 1-6 hafta sonra hastaların %50-90'da semptomatik hastalık oluşur. Bu dönem ortalama 2-4 hafta sürer. Semptomların olması ve uzamış hastalık (> 14 gün) daha hızlı AIDS'e gidişe gösterir. Primer HIV enfeksiyonu sonrası plazmada saptanabilir HIV RNA seviyesi olması AIDS gelişimi için güçlü bir göstergedir. Kadınlar ve bu dönemi asemptomatik geçirenlerde saptanabilir HIV RNA seviyesi daha azdır. Enfeksiyondan yaklaşık 6 ay sonra plazma viremi seviyesi sabit kalır.

Olguların yaklaşık %50'sinde mononükleoz benzeri tablo gelişir. Klinik olarak %80 ateş %40-80 lenfadenopati, farenjit, döküntü, miyalji/artıralji, baş ağrısı %10-40'da oral ülser, genital ülser, bulantı/kusma, diyare görülür. Ayrıca > %50 olguda lökopeni, trombositopeni, ALT-AST anormallığı görülür.

Hastaların çoğunda temastan 4-10 hafta sonra, \geq %95'de de 6. ayda serokonversiyon gelişir.

Klinik Latent Dönem

Erken dönem serokonversiyondan HIV bulaşını takiben 6 aya kadar uzanır. Asemptomatik dönemde bazı hastalarda sadece PGL olabilir; ekstraingüinal bölge dışında \geq 2 bölgede 3 aydan fazla süren, başka nedenle açıklanamayan LAP olması olarak tanımlanır. En sık posterior ve anterior servikal, submandibular, oksipital ve aksiller bölgede olur. Lenfatik bölgeler HIV için en önemli kaynaklardır. Periferik kanda mononükleer hücrelere rölaf olarak düşük viral yük ileri dönemde lenf bezlerinin yapısının bozulması ile artar. Asemptomatik dönemde HIV replikasyonu yüksek oranda devam ederken 10 CD hücre/gün destrükte olur. Bu dönemde yeni hücrelerin oluşumu ile denge sağlanmaya çalışılır. Viral yük ve CD4 sayısındaki "set point" - ayar noktası - prognoz ile koreledir. Erken dönemde HIV viral yükü geç dönemde ise CD4 sayısı en önemli prognostik faktörlerdir. Viral yük ilk 6 ayda stabil hale gelir ve sıklıkla aynı seviyede kalır veya yavaşça artar. CD4 sayısı tedavi edilmeyen olgularda özellikle bir yıl sonra ortalama 40-80/mm³/yıl azalır. CD4 hücrelerinde azalma viral yük ile koreledir (her log₁₀ kopya/mL/yıl viral yük CD4 sayısında %4 azalma).

Erken Semptomatik HIV Enfeksiyonu

1993'de CDC sınıflamasında "klas B" olarak tanımlanan bu evrede görülen tablolar AIDS göstergesi durumlar olarak tanımlanmaz. CDC'e göre klas B moniliyaz, vajinal kandidiyaz (sık, tekrar eden, ısrarcı ve yönetimi zor), oral hairy lökoplaki, herpes zoster (bir dermatomda iki ve daha fazla epizot), periferik nöropati, basiller anjiyomatöz, servikal displazi, servikal in situ, bir aydan uzun süren ateş, terleme gibi konstitusyonel semptomlar, idiyopatik trombositopenik purpura, pelvik enflamatuvar hastalık (özellikle komplike tubo-ovarian apse ile komplike), listeriyoz olarak tanımlanmıştır.

AIDS

Bu tanım özellikle hücresel immünitede ciddi immüno-supresyonun geliştiğini gösterir. CDC'nin CD4 hücre sayısına göre sınıflandırması aşağıdaki gibidir (Tablo 43.1)

Tablo 43.1. CDC'nin CD4 hücre sayısına göre HIV enfeksiyonu-AIDS sınıflaması.

CD4 hücre kategorisi	A Aseptomatik, PGL, akut HIV enfeksiyonu	B Semptomatik (A veya C değil)	C AIDS indikatör Durumlar
> 500/mm ³ (≥ %29)	A1	B1	C1
200-499/ mm ³ (%14-28)	A2	B2	C2
< 200/mm ³ (< %14)	A3	B3	C3

AIDS Göstergesi Olan Durumlar

Özafagus, trakea, bronşlar veya akciğerde kandidiyaz, servikal kanser (invazif), estrapulmoner koksidiyomikoz, ekstrapulmoner kriptokokkoz, >1 ay süren diyareli kriptosporidiosis, herhangi bir organda sitomegalovirüs (karaciğer, dalak veya lenf bezlerinden farklı olarak), bir aydan uzun süren mukokutanöz Herpes simpleks bronşit, pnömoni veya özofajiti, ekstrapulmoner histoplazmoz, HIV ilişkili demans, HIV ilişkili zayıf düşme (bazal ağırlığın > %10 kaybı, kronik diyare (≥ 30 gün), kronik halsizlik, ≥ 30 gün ateş), > bir ay diyareli izosporioz, < 60 yaşında Kaposi sarkomu veya beyinde lenfoma, disemine *Mycobacterium avium* veya *M. kansasii*,

M. tuberculosis, Nokardiyoz, *P. jiroveci* pnömoni, rekürrent bakteriyel pnömoni, progresif multifokal lökoensefalopati, *Salmonella* septisemisi, strongiloidoz, iç organlarda toksoplazmoz olarak sıralanabilir.

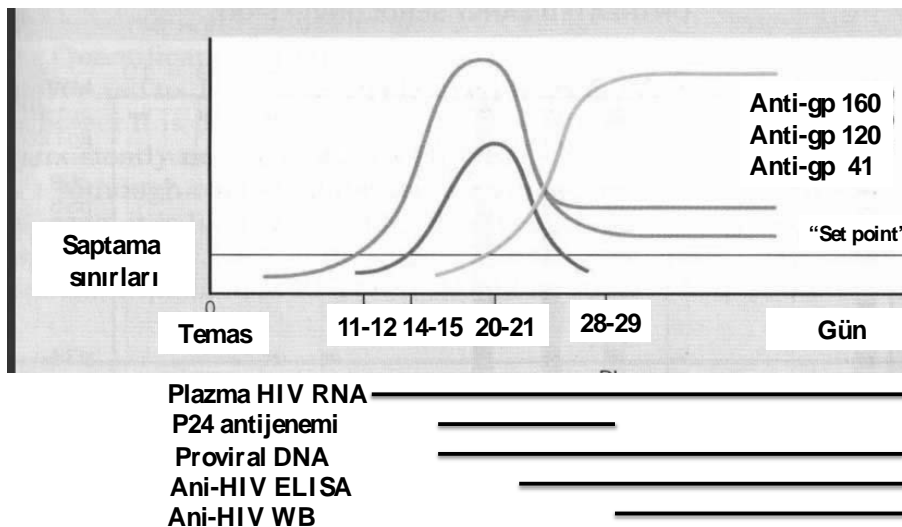
Tedavi almayan bir hastada ciddi immüno-supresyonun başlanması (CD4 < 200/mm³) 12-18 ay sürer. CD4 hücresinin azalması ile humoral immünite zamanla azalır. Zamanla çoğu nonspesifik antikordardan oluşan poliklonal hipergamma globülinemi gelişir. Humoral immünite antiretroviral tedavi başlanması ile dramatik olarak düzelir.

İleri AIDS Evresi

CD4 hücresi < 50 / mm³ olduğu bu dönemde tedavisiz ortalama sağ kalım 12-18 aydır. Hastalar genelde bu dönemde HIV ile ilişkili komplikasyonlar nedeni ile ölürl.

Uzun Süreli Hastalığı İlerlemeyen Grup (long-term nonprogressors)

Bazı hastalar tedavi verilmemesine rağmen klinik olarak stabilize gösterir ve yıllarca asemptomatik olarak kalır. "Long-term nonprogressors" denilen bu grup hastalarda yıllarca CD4 sayısı da > 500/mm³ kalır. Tüm HIV (+) hastalarının %4-7 olan bu hastalarda lenf bezlerinin yapısı korunur.



Şekil 43.1. Primer HIV enfeksiyonu sırasında viral göstergeler.

Elit kontrolörler (Elite controllers)

HIV seropozitif olup viremi kanıtı olmayan (< 50 veya < 70 kopya/ml) ve yüksek CD4 hücre sayısına sahip olan kişilerdir. HIV pozitif olanların 1/300 içeren bu grup kişilere ait mekanizma tam aydınlatılmamıştır.

Tanı

En sık kullanılan test HIV antikorların saptanmasıdır. HIV ile temastan sonra spesifik antikorlar 2 hafta – 6 ay arasında (çoğunda ilk 4-10 haftada, % 97'sinde ilk 3 ayda) ortaya çıkar. Çok az hastada (< %5) > 6 ay olabilir. Bu nedenle negatif çıkarsa 3 aydan sonra testlere devam edilmesi önerilir. Antikorların görülmediği ve pencere dönemi de denilen bu dönemde viral yük ve bulaştırıcılık çok yüksektir. Konvansiyonel testlerin sonuçlarının alınması bir hafta veya daha uzun sürebilir. Hızlı testler denilen testler ise 20 dk'da yanıt verir ve pozitif olması anlamlıdır. Konvansiyonel ve hızlı test sonuçları mutlaka doğrulama testleri (Western blot veya "indirekt immüno Floresan test") onaylanmalıdır. Şekil 43.1'de primer (akut) HIV enfeksiyonu sırasında viral göstergelerin kinetiği gösterilmiştir.

Korunma

Bulaş yolları dikkate alındığında korunma yolları da kendiliğinden ortaya çıkmaktadır (Tablo 43.2).

Yukardaki temaslar gerçekleştiğinde hemen enfeksiyon hastalıkları uzmanına başvurulmalıdır. İlk 24 saat idealidir. Bir haftaya kadar da başvuru önemli oranda HIV gelişimini önleyebilir. Antiretroviral profilaksi alması gerekenler değerlendirilmelidir. Profilaksi bulaşın niteliğine ve elde bulunan ilaçlara göre iki veya üç ilaç ile yapılır. Vaktinde yapılan profilaksinin koruyuculuğu %70 ve üzerinde olabilir.

Tedavi

Bugün antiretroviral tedavi kür sağlamasa da oldukça gelişmiştir. Hastanın yaşam kalitesini ve süresini artıran ilaçlara yenileri eklenmektedir.

Tablo 43.2. HIV bulaşından korunma yolları.

Geçiş yolu	Korunma yolları
Cinsel yol	Kondom kullanımı (özellikle erkekler), sadakat, tek eşlilik, cinsel yolla bulaşan diğer hastalıkların tedavi edilmesi, penetran olmayan cinsel ilişki, anal ilişki olmamalı veya dayanıklı kondom kullanılmalı, ağıza ejakülasyon olmamalı, spermisid kremler kullanılmamalı
Perinatal geçiş (anneden bebeğe geçiş)	Doğurganlık çağındaki kadınlara test yapılmalı, anneye antiretroviral tedavi başlanması (almıyorsa), sezaryen ile doğum tercih edilmelidir, bebeğe doğar doğmaz antiretroviral profilaksi verilmeli, bebek emzirmemelidir.
Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi uyuşturucu kullanımı,	Riskli kişilerden kan ve ürünleri kullanılmamalı, kan ve ürünleri taranmalı, damar içi uyuşturucu kullananlar ortak enjektör kullanmamalı, berber, kuaför ve piercing, dövme işlemleri sırasında
Sağlık personeli	Standart önlemlere uyulmalı (hastaneye yatan her hasta HIV, HBV veya HCV pozitif gibi davranmalı), kan alırken mutlaka eldiven giyilmeli, kesici delici alet yaralanmalarına dikkat edilmeli (özellikle acil işlerde), enjektör iğneleri kullanımdan sonra kapatılmadan sarı kutulara atılmalı, temas olursa hemen bol su-sabun ve antiseptikler ile yıkanmalı ve 24 saat içinde enfeksiyon kliniğine başvurulmalı

Antiretroviral Tedavinin Hedefi

- Plazma HIV-RNA düzeyini uzun süreli bas-kılamak
- HIV ile ilişkili morbiditeyi azaltmak
- Yaşam süresini uzatmak ve kalitesini arttırmak
- İmmünolojik fonksiyonları iyileştirmek ve korumak
- HIV bulaşını önlemek

HIV tedavisi ne zaman ve kimlere göre başlanılır konusunda kılavuzlar oldukça açıktır. Önceleri CD4 hücre sayısı esas alınırken şimdilerde hastanın sosyal durumu ve altta yatan hastalıklarının da değerlendirilmesini önceleyen tedaviye başlama kriterleri vardır.

Tedavi kadar önemli olan bir diğer konu tedaviye uyumdur. Tedaviye uyulmayacak ise hiç başlanmaması daha iyidir. Ancak hastanın uyunu arttıran en önemli noktalardan biri hastanın yakın çevresinin (aile ve arkadaşlarının) desteğidir.

44

AKUT ROMATİZMAL ATEŞ

Şükran KÖSE

Akut romatizmal ateş (ARA) A grubu β hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonları sonrasında gelişen süpuratif olmayan, enflamatuvar, sistemik bir hastalıktır. ARA, üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben genellikle ilk üç hafta içinde oluşur. Ciltteki streptokok enfeksiyonu sonucunda ise poststreptokokkal glomerülonefrit görülebilirken, ARA asla gelişmez.

Epidemiyoloji

ARA dünyanın hemen her yerinde görülebilirken, gelişmekte olan ülkelerde görülme sıklığı daha fazladır. ARA en sık kış ve sonbaharda gelişir. Özellikle yaşam koşullarının kötü olduğu ve kalabalık yaşanan yerlerde (askeri birlikler, kalabalık bakım evleri vb.) ARA daha sık görülmektedir. En sık 5-15 yaşları arasında görülür. Dört yaşından küçüklerde görülmesi nadirdir. İleri yaşlarda geçirildiğinde ise hastalığın geç komplikasyonları daha sık gözlenmektedir.

ARA öyküsü olan olgularda AGBHS enfeksiyonu sonrası tekrarlayan ataklar olabilmektedir. Önceden gelişen romatizmal kapak hastalarında rekürrens riski daha fazladır. Rekürrens riski, yaş ilerlemesiyle ve en son atak sonrası dönemin uzamasıyla azalmaktadır. Ancak yaşam boyu atak riski bulunmaktadır.

Patoloji

AGBHS 'in konnektif dokuda enflamatuvar yanıtında ve ARA bulgularının gelişmesindeki mekanizmalar tam bilinmemektedir. Bu konuda aşağıdaki mekanizmalar öne sürülmektedir:

1. Streptolizin O ve S gibi streptokok kaynaklı maddelerin toksik etkileri
2. Antijen-antikor kompleksleri ve/veya streptokokkal süperantijenleri ile oluşan enflamasyon
3. Bazı streptokok türleri ile insan dokuları arasında oluşan otoimmün olay.

ARA'da doku hasarında kişinin kendi immün yanıtının da rolü olduğu bildirilmektedir. Bu teoride kalp, beyin ve bazal gangliyonlar gibi dokularla AGBHS'in antijenik benzerliği nedeniyle olduğu açıklanmaktadır. Özellikle hücre duvarındaki M proteini ile kalp hücresinde bulunan tropomiyozin arasında benzerlikler bulunmuştur. M proteininin pepsin fragmanına karşı oluşan antikorların kas dokusu sarkolemması ile çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir. Yine hücre duvarında yer alan N-asetil glukoz ve glukuronik asid özellikle eklemlerde bulunan hiyaluronik asidle benzer yapıda olduğundan geç immünolojik yanıt neden olur.

Çeşitli çalışmalarda konağın spesifik genetik yapısının ARA gelişimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir:

1. Ailede birden fazla bireyde romatizmal ateşe yatkınlık olması
2. Romatik bireylerde birden fazla atakların olması
3. Streptokokkal antijenlere aşırı immünolojik yanıt oluşması

ARA özellikle kalp, eklem ve cilt altı dokuların bağ dokusunu ilgilendiren, konnektif dokunun eksüdatif ve enflamatuvar lezyonları ile

karakterizedir. Erken dönemde ödem, kollajen fibrillerde parçalanma, hücre infiltrasyonu ve fibrinoid dejenerasyon oluşur. Kalpte yaygın dejenerasyon ve kas hücrelerinde nekroz görülebilir. Daha sonra fokal perivasküler enflamatuvar lezyon gelişir. ARA için tipik olan Aschoff nodülü (merkezinde fibrinoid lezyon, etrafında lenfosit, plazma hücreleri ve büyük bazofilik hücrelerin yer aldığı nodül) oluşur. Bu hücrelerin çoğunda çekirdek uzamış yapıda, belirgin kromatin içerikli, mikroskopik kesite göre "Catterpillar" veya "öküz gözü" olarak adlandırılır.

ARA'da görülen kardiyak bulgular; perikardit, miyokardit, endokardittir. Mitral kapak posterior kapakçığında MacCallum plakları olarak isimlendirilen kalın ve kabalaşmış bölge saptanır. En sık mitral kapak etkilenir. Sonrasında aort ve triküspit kapak etkilenir. Pulmoner kapak tutulumu nadirdir.

Artrit patolojisi fibrinöz eksüda ve steril efüzyon, eklem yüzlerinde erozyon ve pannus formasyonu olmaması ile karakterizedir.

Klinik Bulgular

ARA başta kalp, eklemler, cilt altı dokuları ve santral sinir sistemi olmak üzere birçok organ ve sistemi etkiler. ARA tanısında modifiye Johns kriterlerine göre majör belirtiler olarak tanımlanan kardit, poliartrit, Sydenham korea, subkütan nodüller ve eritema marjinalum hastalığın karakteristik bulgularını oluşturur. Diğer bulgular non spesifik ve minör bulgular olarak tanımlanırlar. Modifiye Johns kriterleri Tablo 44-1'de gösterilmiştir.

AGBHS enfeksiyon ile semptomların başlaması arasında geçen süre 1-5 haftadır. Ortalama latent periyot süresi 19 gündür. Hastalar genelde üç farklı klinik tablo ile başvururlar. En sık görüleni de hastada akut olarak başlayan, büyük eklemleri tutan gezici poliartritdir. İkinci tablo, pankardit ya da kapak tutulumu şeklindedir, olguların çoğu subklinik seyretmektedir. Kardit sıklıkla ilk üç haftada oluşur. Üçüncü tablo olan Sydenham koresi hastalığın geç döneminde, bazen diğer bulguların gerilemesinden sonra ortaya çıkar. Korea ve poliartrit asla birlikte görülmez.

Modifiye Johns Kriterlerine Göre;

Majör Bulgular

1. **Poliartrit:** En sık görülen bulgusudur (%80). Genellikle diz, ayak bileği, dirsek eklemi gibi büyük eklemler tutulur. Çok düşük oranda küçük eklemler ve aksiyal iskelet sistemini de tutabilir. Nadiren kalça eklemi tutulabilir. Eklem tutulumu gezici, asimetrik, poliartrit şeklindedir. Eklem deformitesi yapmaz (eklemleri yalar, kalbi ısırır) Sinoviyal sıvı çoğu polimorfonükleer lokositler olmak üzere lökosit içerir ancak sterilidir.

2. **Kardit:** ARA'lı hastaların %40-80'inde ilk atak görülür ve ilk birkaç haftada ortaya çıkar. Kalbin her üç tabakasını da içeren pankardit şeklinde kardiyak tutulum, morbidite ve mortalite açısından en önemli majör bulgudur. Kötü prognozudur. Ülkemizde genç nüfus incelendiğinde edinsel kalp hastalıkları arasında birinci sırayı romatizmal kalp hastalıkları alır. Endokard valvülit şeklinde kendini belli eder. En sık mitral kapak, daha az sıklıkla mitral ve aortik kapağın birlikte tutulumu gözlenir. İzole aortik kapak tutulumu nadirdir. Triküspit ve pulmoner kapak tutulumu da çok seyrek. Kardit tanısında aşağıdaki dört bulgudan birinin olması gereklidir:

1. Önceden olmayan organik kardiyak üfürüm:
 - Apikal sistolik üfürüm
 - Apikal middiyastolik üfürüm (Carey Coombs üfürümü)
 - Bazal diyastolik üfürümü
2. Kardiyomegali
3. Perikardit
4. Konjestif kalp yetmezliği

3. **Sydenham Korea (Korea minör):** ARA'lı hastaların yaklaşık %15'inde görülür. 8-12 yaşlarında kız çocuklarında daha sık olan kaudat ve subtalamik çekirdeklerin tutulumuna bağlı nörolojik bir belirtidir. Okulda başarısızlık, beceriksizlik ve koordinasyon bozukluğu ve yazı yazmada bozulma görülür. Koreiform hareketler, psikolabilite ve hipotonisite üç esas özelliğini oluşturur. Korea hızlı, amaçsız ve istemsiz hareketlerle karakterizedir, sıklıkla yüz ve ekstremitelerde oluşur. Uykuda kaybolur. Latent dönemi

Tablo 44.1. ARA başlangıç atak tanısında 1992 yılında güncellenen Johns Kriterleri*.

Majör Bulgular	Minör Bulgular	Geçirilmiş Grup A Streptokokkal Enfeksiyon Kanıtları
<ul style="list-style-type: none"> • Kardit • Poliartirit • Korea • Eritema marginatum • Subkütan nodüller 	<p>Klinik bulgular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artralji • Ateş <p>Laboratuvar verileri</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akut faz reaktanlarında ↑ • Sedimentasyonda ↑ • CRP ↑ • PR mesafesinde ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> • Pozitif boğaz kültürü veya hızlı streptokokkal antijen testi • Yüksek veya yükselmekte olan streptokokkal antikor titrelere

* ARA başlangıç atak tanısında 1992 yılında güncellenen Johns Kriterleri (1992 yılında güncellenmiş).

uzun olması nedeniyle hastalığın diğer bulguları kaybolduktan sonra ortaya çıkar. Sydenham ko-reası ARA tanısı koymak için tek başına yeterlidir.

4. **Subkütan nodüller:** ARA'nın ilk döneminde görülmediğinden ilk tanıda yararlı olmayan bir bulgudur. En çok eklemelerin ekstansör yüzeylerinde, baş derisinde ve omurganın spinöz çıkıntıları üzerinde bulunan ağrısız, sert, mobil birkaç milimetreden birkaç santimetreye değişen boyutlardadır ve enflamasyon bulguları göstermez. Nodüller hemen daima kardit ve kardiyak tutluma eşlik eder. Benzer nodüller sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit'te de görülebilir.

5. **Eritema Marginatum:** Hastaların %10'undan daha azında görülür. En çok gövdede ve ekstremitelerin proksimal kısımlarının iç yüzeylerinde bulunan pembe-kırmızı, kaşıntısız, deriden hafif kabarık maküler ve eritematöz deri lezyonlarıdır. Yer değiştirir ve skar bırakmadan iyileşir.

Minör Bulgular:

ARA'nın minör bulgularından ateş ve artralji, klinik diğerleri ise laboratuvar bulgularıdır.

1. **Ateş**
2. **Artralji:** Artrit varsa minör bulgu olarak kabul edilmez. Genellikle poliartirali şeklinde. Salisilatlarla iyi cevap verir. Dokunmaya bile izin vermeyecek tarzda şiddetlidir.
3. **Akut faz reaktanları:** Eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein düzeylerinde yükselme
4. **Uzamış PR intervali:** Kardit varlığında uzamış PR intervali minör kriteri olarak sayılmaz.

Geçirilmiş A Grubu Streptokoksal Enfeksiyonu Geçirildiğini Destekleyen Bulgular

- Pozitif boğaz kültürü
- Pozitif hızlı antijen testi
- Streptokokkal antikor titrelerinde yükselme (anti-streptolizin-O (ASO), anti-DNAaz B, anti-hyaluronidaz, anti NADaz, antistreptokinaz)
- Yakın zamanda geçirilmiş kızıl öyküsü

Tanı

ARA tanısı için güncelleştirilmiş Johns kriterleri kullanılır. İki majör ya da bir majör ile 2 minör, ek olarak geçirilmiş grup A streptokok enfeksiyonu bulgusu tanı için yeterlidir. Korea veya başka bir nedene bağlanamayan kardit tek başına bile olsa tanı için yeterli kabul edilir.

Ayırıcı Tanı

Eklem ağrıları nedeniyle büyüme ağrıları, ortopedik bozukluklar (düz tabanlık), septik artrit, osteomyelit, poliartiküler Juvenil Romatoid Artrit veya sistemik lupus eritematozis, bruselloz, salmonelloz, şigeloz gibi enfeksiyonlar, lösemi, orak hücreli anemi; üfürüm nedeniyle mamsüm üfürüm, viral miyokardit, konjenital kalp hastalığı (VSD, ASD, PS, AS, MVP gibi) ayırıcı tanıları arasında olmalıdır.

ASO yüksekliği Henoch Schönlein Purpurası ve Ailesel Akdeniz Ateşi gibi hastalıklarda da %70-75 olguda yüksek olabilir. O nedenle tek başına ASO titresi yüksekliği ARA için anlamlı değildir.

Tedavi

1. Mümkünse hastanede yatak istirahati olmalıdır.

2. Streptokok eradikasyonu (boğazda enfeksiyon bulgusu ve/veya boğaz kültüründe üreme varsa):

Benzatin penisilin tek doz <27 kg için 600 bin ünite, >27 kg için 1.2 milyon ünite veya oral penisilin V (2x250 mg, 10 gün); penisilin alerjisi olanlarda eritromisin (40 mg/kg /gün, 4 doz olacak şekilde 10 gün) veya ampisilin, amoksisilin, klindamisin, sefalekssin (10 gün süreyle) verilebilir.

3. Antienflamatuvar tedavi:

a. Artrit varsa: Aspirin 100 mg/kg/gün 4 dozda peroral (PO.) 15 gün süreyle verilir. Sonrasında 75 mg/kg/gün 4 dozda PO. 3-4 hafta toplam 5-6 hafta olacak şekilde kullanılır. Artritli hastalarda salisilat en uygun ilaçtır. 12-24 saat içinde eklem şikayetlerini düzeltebilir. Ancak tanı kesinleşmeden önce salisilat verilmesi gezici artrit gelişmesini engelleyeceğinden hastalığın klinik seyri tanımlanuncaya kadar çok ihtiyaç olursa düşük doz kodein veya benzeri ilaçlar kullanılabilir. Konjestif kalp yetmezliği bulguları olmayan hafif karditli olgular için tek başına salisilat önerilir.

b. Ağır kardit varsa: Prednizolon 2 mg/kg/gün, 4 dozda 2 hafta PO. ve tuzsuz diyet önerilmelidir.

4. Kalp yetmezliği varsa prednizolona ilave ten kesin yatak istirahati, oksijen tedavisi, digoksin ve diyüretik tedavi verilir. Sıvı ve tuz kısıtlaması yapılmalıdır.

5. Korea için valproik asid, fenobarbital veya diazepam kullanılabilir.

6. Yatak istirahati ve egzersiz kısıtlaması yapılmalıdır.

Profilaksi

İlk romatizmal atağın önlenmesine primer profilaksi, önceden ARA geçirenlerde tekrarlamaların önlenmesine sekonder profilaksi denir.

Primer profilaksi AGBHS farenjitinin zamanında doğru tanısı ile yeterli doz ve sürede uygun antibiyotik tedavisi ile sağlanabilir. Streptokoksik boğaz ağrısının başlangıcından 7-9 gün sonrasına kadar tedavi başlatılırsa ARA'nın primer atağı etkin şekilde engellenebilir.

Sekonder profilaksi sürekli olarak kullanılan ilaçlar AGBHS'nin üst solunum yollarında kolonizasyonunu ve enfeksiyonunu önleyerek ARA'lı hastayı rekürrensten korurlar. Sekonder profilakside;

- Benzatin penisilin G (1.2 milyon ünite, 3-4 haftada bir intramüsküler (İM))
- Penisilin V 2x250 mg/gün/PO.

Penisilin alerjisi olanlarda;

- Sülfadiazin 0.5 gr/gün/PO. (<27 kg), 1gr/gün/PO. (>27 kg)
- Eritromisin 2x250 mg/gün/PO.

Sekonder profilaksi süresi kore veya artrit varlığında 21 yaşına kadar ya da son ataktan sonra en az 5 yıl süreyle yapılır. Klinik ve ekokardiyografik olarak kalıcı kapak hastalığı olmayan karditli hastalarda profilaksi 10 yıl süreyle veya erişkin çağa kadar devam edilmelidir. Ancak kalıcı kapak hastalığı olan karditli hastalarda profilaksi son ataktan itibaren en az 10 yıl süreyle, bazen ömür boyu uygulanır.

45

TETANOZ

Turan ASLAN

Clostridium tetani'nin neden olduğu, kontrol edilemeyen ve dış uyaranlarla artan, ağrılı tonik-klonik kas spazmlarıyla seyreden bir enfeksiyon hastalığıdır. Isıya ve rutinde kullanılan antiseptiklere çok dirençli olan *C. tetani* sporları, doğada yaygındır ve yeryüzünün hemen hemen her tarafındaki toprakta doğal olarak bulunması yanında, çeşitli hayvanlar (at, koyun, sığır, köpek, kedi, fare, kobay, tavuk, vb.) ve insanların intestinal florasında da yer alırlar.

Etiyoloji – Epidemiyoloji

Etken olan *C. tetani*, ince-uzun ve düz yapılı, uçları yuvarlak ve Gram-pozitif boyanma özelliğinde, kapsülsüz bir çomakçıktır. Vejetatif şekli, zorunlu anaerob olup, peritrich kirpikleri ile hareketlidir. Organizma dışında kısa sürede, tenis raketi veya toplu iğneyi andıran, yuvarlak veya oval şekilli terminal spor oluşturur. Hastalık; özellikle toksin salınımını, sporların gelişimini ve germinasyonunu hızlandıran anaerobik koşulların oluşmasına ortam hazırlayıcı özellikteki kontamine, derin ve penetran yaralanmaları takiben gelişir. İyi kanlanan, temiz ve sağlam dokuya giren sporlar gelişip açılmazlar. Yaralanma yerinde kanlanmanın azlığı, nekrotik doku gelişimi, yabancı cisim ve diğer mikroorganizmaların bulunması, dokudaki oksijeni tüketip uygun redoks potansiyelini oluşturarak, anaerobik enfeksiyon için uygun ortamı hazırlar.

Tetanoz, kişiden kişiye bulaşı olmayan bir enfeksiyon hastalığıdır. Ayrıca, neden olan bakterinin organizmaya invazyonu da hastalığa yol açmaz. Hastalık, doğrudan doğruya *C. tetani*'nin ürettiği toksinin etkileri sonucu geli-

şir. Genellikle kirli ve açık yaralardan giren spor halindeki *C. tetani*, anaerobik koşulların oluşması ile birlikte, vejetatif hale dönüşerek (germinasyon) iki çeşit ekzotoksin üretir. Hastalık, 151-kd ağırlığında tek bir polipeptitten oluşan "TeNT-tetanospazmin" isimli potent bir nörotoksinin etkisiyle meydana gelir. Ürettiği diğer toksin olan "tetanolizin" kardiyotoksik olup hemolize yol açsa da, dikkate değer bir klinik patolojiye neden olmaz. Bilinen en toksik moleküllerden biri olan tetanospazmin, kan ve lenfatikler yoluyla perifer nöron terminallerine bağlanmayı takiben, aksonlar boyunca retrograd transport ile ilerleyerek nöronal hücrenin gövdesine ve merkezi sinir sistemine ulaşır. Toksin, akson boyunca ilerlemekte iken antitoksinle nötralize edilemez. Beyin sapına ve spinal korda kadar ilerleyen toksin ekstrasellüler aralığa ve takiben de presinaptik inhibitör hücrelere ulaşır. Bu hücrelerdeki "glisin" ve "GABA" gibi transmitterlerin salınımının toksin tarafından engellenmesi sonucu gelişen disinhibisyon, adale dokusunda rijiditeye yol açar. Motor sisteme yapılan herhangi bir uyarıyı, agonist ve antagonist kasların eşzamanlı kontraksiyonu sonucu gelişen şiddetli ve uzun süreli "tetanik spazm"lar takip eder. Tetanospazmin benzer şekilde otonomik sinir sistemini de etkileyerek, başta kardiyovasküler sisteme ilişkin olmak üzere çeşitli semptomları (hipertansiyon, hipotansiyon, aritmi, ateş, vb.) tetikler.

Tetanoz, gelişmiş ülkelerde erişkinlerde, gelişmekte olan ülkelerde ise yenidoğanlarda önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Nüfusu kalabalık, toprağı organik maddelerce zengin

olan, sıcak ve nemli iklimlerde daha sık rastlansa da, çeşitli coğrafyalarda tetanoz görülme sıklığı ve mortalite oranları değişiklik göstermektedir. Global tetanoz insidansı yıllık bir milyon (18/100.000) civarındadır. Bu olguların yarıya yakını, yenidoğan dönemindeki bebeklerden oluşmaktadır. Hedef kitlenin aşılana uyumlulukları ve 10 yıllık intervale uygulanan rapellerin oranlarıyla hedef kitlede hastalık gelişimi ters orantılıdır. İmmünizasyon programları tam uygulanmış kişilerde hastalık gelişme riski oldukça düşüktür (4/100⁶). Olgular, ya hiç tetanoz aşısı yapılmamış ya da primer aşılama programını tamamlamış olsalar da, ≥ 10 yıldan beri rapel uygulanmamış kişilerdir. Halen, geriatric kişiler hastalığın gelişimi için en yüksek riske sahip hasta grubu özelliğini korumaktadır. Enfeksiyonun gelişmesi için, bakteri sporlarının organizmaya girmelerini takiben, nekrotik dokuca zengin olan anaerobik koşullarda germinasyonu gereklidir. Enfekte açık yara ve lacerasyon, kronik yara ve apse, uygunsuz koşullarda intravenöz ilaç kullanımı, aşılama yapılmamış bir aneden hijyenik olmayan ortamda doğmuş bebek olmak gibi durumlar, mikroorganizmanın gelişip üreyerek toksin meydana getirmesi için uygun ortam oluşturur. “*Tetanus prone*-tetanoza eğilimli” lezyonlar denildiğinde, dışkı veya toprakla kirlenmiş, ciltte bütünlüğü bozan yaralanma, yanık, ezilme veya nekrotik doku gelişmiş olan yaralanmalar kastedilmektedir. Bununla birlikte bir tetanoz olgusunun, dıştan temiz görünse de, yüzeysel yaralanma, cerrahi işlemler, böcek sokmaları, diş enfeksiyonları, fraktürler, damar yoluyla ilaç kullanım alışkanlığı gibi kronik yara ve enfeksiyonlara eşlik edebileceği her zaman ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. Enfeksiyon hastalıkları takibinin üst düzeyde yapılmakta olduğu ABD’de bile tetanoz olgularının %10 kadarında belirgin bir yaralanma tespit edilemediği göz önüne alınır, dikkatli bir klinik değerlendirmenin önemi daha iyi anlaşılacaktır.

Klinik

Klinik prezantasyonlarına göre, tanı, izlem ve tedavide kolaylık sağlamak amacı ile, jeneralize, neonatal (yenidoğan), sefalik ve lokal tetanoz olmak üzere dört kategoride incelenir.

Jeneralize tetanoz: Massester kasılmasına bağlı *trismus* (olguların %50-75’inde), tonik-klonik kasılmalar sonucunda *opisthotonus*, *risus sardonikus* (sırttır gibi, alaycı bir gülüş), *larinospazm* (solunum gücüne neden olur), halsizlik, kas gerilmesi, kramp, yutma-çiğneme güçlüğü, abdominal rijidite gibi belirtilerin değişik derecelerde tabloya eklenmesiyle klinik belirtiler tetanoza özgü bir hal alır. Nöromusküler blokaj sonucu gelişen otonomik disfonksiyon, labil hipertansiyon, taşikardi, aritmi, periferik vazokonstriksiyon, ateş, terleme ve ilerleyen evrelerde hipotansiyon klinik tabloyu tamamlayan semptomlardır. Respiratuvar tutulum tablonun hızla ağırlaşmasına neden olur. Diyafragma spazmı sonucu gelişen asfiksi akut ölümün birincil nedeni olabilmektedir.

Neonatal (yenidoğan) tetanoz: Özellikle aşılama yapılmamış annelerden asepsiye uyulmayan koşullarda doğan bebeklerin *C. tetani* ile oluşan stump enfeksiyonu sonucu gelişen klinik tablodur. İlk dikkat çeken belirti, doğumu takiben yaklaşık bir hafta sonra bebekte görülen yaygın bir güçsüzlük hali ve emme güçlüğüdür. Daha sonra, nedeni açıklanamayan huzursuzluk hali, uyarılar sonucu gelişen tipik kasılmalar ve rijidite klinik tabloya eklenir. Hastalığın prognozu kötüdür (mortalite oranı ≥ 90). Tedavide gecikilirse veya tedavi edilmezse, bir hafta içinde gelişen dehidratasyon, pnömoni ve/veya pulmoner hemoraji sonucunda hasta kaybedilir.

Sefalik tetanoz: Genellikle kraniyal yaralanmalar ve otit sonucu gelişen prognozu oldukça ciddi bir tablodur. Nervus fasialisin etkilenmesine bağlı gelişen “*fasiyal paralizi*” genellikle ilk bulgudur. Disfaji ve oftalmoplejik tetanoz bulguları da tabloya eklenebilir.

Lokal tetanoz: Tetanospazmine karşı kısmi bağışıklığı bulunan bireylerde, yara yerine komşu kas dokusunun tutulumuna bağlı gelişen hafif düzeyde rijidite ile ortaya çıkan ve çoğu kez spontan iyileşen lokalize tutulumlu tetanoz tablosudur. Tetanozun lokalize olması, antitoksin uygulama endikasyonunu ortadan kaldırmaz.

Hastalığın seyrinde, her zaman için ses, ışık, dokunma, vb. eksternal uyarılar tetanik kasılmaları tetikleyici öneme sahiptir.

Ense sertliği nedeniyle menenjit ve meningosefalit; trismus nedeniyle çeşitli orofasiyal ve dental enfeksiyonlar, temporomandibuler eklem patolojileri; disfaji nedeniyle rabies; abdominal rijidite nedeniyle akut batın; konvüzyonlar nedeniyle striknin intoksikasyonu, santral etkili dopamin blokerlerinin (nöroleptikler, antiemetiklerin çoğu) kullanımına bağlı yan etkiler, epilepsi ve histeri ile ayırıcı tanı yapılmalı ve bunlar ekarte edilmelidir. Neonatal tetanoz şüphesinde, hipoglisemik ve hipokalsemik tetaniler ayırıcı tanıya girmelidir. Striknin intoksikasyonunda, kan ve idrarda toksikolojik araştırmalar yapılarak ayırıcı tanıya gidilir. Santral etkili dopamin blokerlerinin kullanımına bağlı yan etkilerle oluşan benzer tabloda "*oligogirik kriz*" (hastanın başı bir tarafa çevrilirse gözler ağırlı olarak yükselir ve bir tarafa yönelir) gözlenirken, tetanozda saptanmaması ayırt edici özelliğdir.

Etkenin giriş yolu, inkübasyon süresi, taşikardi, aritmi, ateş, jeneralize tonik-klonik kasılmalar, temas öncesi aşılama durumu (uygun aşı takviminin uygulanmış olması ve son 10 yıl içinde rapel varlığı), hasta ile ilgili alatta yatan predispozan durumlar hastalığın prognozunu etkileyen başlıca faktörlerdir.

Komplikasyonlar

Kord vokaller ve solunum kaslarının tutulumu sonucu gelişen solunum yetmezliği başlıca ölüm nedenidir. Jeneralize konvüzyonlar ve rijidite sonucu, vertebralar ve uzun kemiklerde fraktürler gelişebilir. Otonomik disfonksiyon sonucunda ani kardiyak arrest görülebilir. Sağlık hizmet sunumuna ilişkin enfeksiyon tanımına giren çeşitli lokal ya da sistemik enfeksiyon tabloları (bakteriyemi, sepsis, apse, pnömoni, enfekte dekübit ülserleri, kateter enfeksiyonları, vb.), gastrointestinal sistem kanamaları, atelektazi ve aspirasyon kolaylıkla gelişebilecek olan komplikasyonların başlıcalarıdır. Özellikle erişkin hastaların tedavi ve monitörizasyonunda, bilincin açık olması ve klinik bulguların hayatı tehdit edici özellikleri nedeniyle, psikolojik sorunların önemli bir bileşen olabileceği her zaman hatırlanmalıdır.

Tanı

Klinik tanı esastır. Hiçbir görüntüleme tekniği ve laboratuvar incelemesinin tanıda yeri yoktur.

Tedavi

Yara yerinde açığa çıkan tetanospazminin absorpsiyonunun engellenmesi, otonomik instabilitenin kontrolü, ventilasyonun düzenlenerek organ ve doku O₂ perfüzyonunun sağlanması, uygun antibiyoterapi ve immünoterapinin düzenlenmesi yanı sıra başvurulacak semptomatik uygulamalar (sedasyon, ağrı monitörizasyonu, miyoreleksan tedavi) tetanoz tedavisinin temelini oluşturur. Tetanozdan şüphelenildiğinde, vaka bazlı, rasyonel ve hızlı karar verilmesi, etkin ve yakın monitörizasyon, birçok enfeksiyon hastalığında olduğundan çok daha fazla hayat kurtarıcı öneme sahiptir. Hasta, dış uyaranların en aza indirildiği, mümkün oldukça karanlık ve sessiz bir ortamın sağlandığı bir yoğun bakım ünitesinde ya da gerektiğinde yoğun bakım olanaklarına kolayca erişilebilecek uygun bir odada hospitalize edilir. Gerekliyse, nöromusküler blokaj ile birlikte endotrakeal tüp yerleştirilerek ya da, yutma ve solunum kaslarının etkilendiği, laringospazmın şiddetli olduğu vakalarda tercihen trakeostomi açılarak oksijenasyonu sağlamaya yönelik gerekli önlemler alınmalıdır. Tıbbi tedavide yer alan ilaç grupları aşağıda açıklanmıştır.

Antispastik etkili ajanlar: Benzodiazepinler; GABA-agonisti olarak toksinin yol açtığı disinhibisyonu ortadan kaldırma özellikleriyle, tetanustaki spazm ve rijiditeye karşı kullanılan etkili ajanlardır. Bu grup ilaçlardan erişkinlerde en çok kullanılanı diazepam (20 mg/kg/gün, İV, infüzyon)'dır. Lorazepam, uzun etkili olması ile tercih edilir. Gerektiğinde kısa etkili midazolam (0,1 mg/kg) da kullanılabilir. Baklofen, intratekal kullanıldığında sedasyon ve solunum desteği ihtiyacını azaltarak hastanede kalış süresini kısaltır. Aşırı kas spazmlarında, dantrolen'in miyoreleksan etkisinden yararlanılır.

Nöromusküler blokajda kullanılan ajanlar: Kısa etkili nöromusküler blokaj yapan rokuronyum (0,6 mg/kg), vekuronyum (0,1 mg/kg), atrakuryum (0,5 mg/kg) ve cisatrakuryum (0,5 mg/kg) bu amaçla kullanılır. Atrakuryum ve ci-

satrakuryum "*Hoffmann eliminasyonu*" ile metabolize oldukları için özellikle hepatik ve renal yetmezlik durumlarında güvenle kullanılabilirler.

Antibiyotikler: 7 – 10 gün süreyle metronidazol (4 x 500 mg, İV) veya penisilin G (6 x 3 milyon Ü, İV) veya doksisisiklin (2 x 100 mg) ile yapılacak olan antibiyoterapi daha fazla toksin üretilmesini engelleyebilir. (Bir GABA antagonistisi olarak tetanospazmin ile sinerjistik etki göstermesi ve benzodiazepinlerin etkisini inhibe edebilmesi nedeniyle, zorunluluk olmadıkça penisilin kullanımından kaçınılmalıdır).

Spesifik immünoterapi: Toksin motor nörona girdikten sonra antikör (human tetanus immune globulin-HTIG) ile nötralize edilemez. Antitoksin uygulaması ile sadece dolaşımdaki serbest toksin nötralize edilebilir. Bu nedenle, endikasyon halinde (antitoksin uygulamasına rağmen hastalığın progresyonunun devam ettiği hallerde) intratekal antitoksin uygulanması istenilen tedavi cevabını arttıracaktır. İM yolla 500 IU HTİG ve başka bir lokalizasyondan tetanoz toksoidi veya DPT aşısı (0,5 ml) enjekte edilir. Birer aylık aralarla uygulanan iki rapel doz ile immünizasyon tamamlanır.

Kortikosteroidler: Yararını gösteren yeterli bilimsel kanıt bulunmamaktadır.

Vitamin: GABA'dan glutamik asid oluşturan glutamat dekarboksilazın koenzimi olarak vitamin B6 (piridoksin; 100 mg/kg), neonatal tetanoz olgularında önerilmektedir.

Beslenme: Oral kasılmalara bağlı yetersiz beslenme ve aspirasyon komplikasyonları ve artmış katabolizma sonucu gelişen yüksek kalori gereksinimi nedeniyle, distal enteral beslenme tercih edilmelidir.

Debridman: Etkenin giriş yeri olduğu düşünülen yara alanın cerrahi debridmanı ile ölü dokular uzaklaştırılmalı ve varsa yabancı cisimler de çıkarılmalıdır.

Diğer destekleyici uygulamalar: Stres ülseri, tromboemboli ve dekübit önleyici yaklaşımlara ek olarak, fizyoterapi (lökomotor sistem ve solunum fizyoterapisi) ve psikoterapi desteği de sağlanmalıdır.

Özet olarak tedavi basamakları;

1. Tanı ve stabilizasyon:

- Tanı konulması ve stabilizasyon: Benzodiazepin ile sedasyon ve nöromusküler blokaj (vecuronium, 0,1 mg/kg) uygulanıp, acilen endotrakeal tüp yerleştirilerek, ya da laringospazmın aşırı olduğu vakalarda tercihen trakeostomi açılarak güvenilir hava yolu sağlanır.
- Antitoksin düzeyi, strikнин ve dopamin antagonist testleri, elektrolitler, üre, kreatin ve kreatin kinaz için kan, myoglobin için uygun idrar örnekleri alınır.
- Yaralanma ile ilgili anamnez bilgileri ve aşılama özgeçmişi sorgulanır.
- Benzotropin (1-2 mg, İV) veya difenilhidramin (50 mg, İV) uygulayıp, dopamin-blokerlerine bağlı distonik kasılmalar elimine edilir.
- Sedasyon sağlamak ve refleks spazmları azaltmak için diazepam (20 mg/kg/gün, İV, infüzyon) veya lorazepam (2 mg, İV) uygulanır. "Diazepam + magnezyum sülfat" kombinasyonu daha etkili bir uygulamadır (hastanın renal fonksiyonları yakından takip edilmek koşulu ile). Cevapsız olgularda "vekuronyum" ile nöromusküler blokaj endikasyonu vardır.
- Hasta sakin ve loş bir ortamda (tercihen yoğun bakımda) interne edilir. Tedavi süresince ışık, ses, fiziksel temas gibi dış uyaranlardan uzak tutulur.

2. Erken dönem yakın takip (ilk 24 saat):

- Toksin nötralizasyonu amacı ile human tetanus hiperimmün globulini (HTIG, 500 IU, İM) enjekte edilir ve takiben başka bir bölgeden adsorbe tetanoz toksoiti (TD, 0,5 ml; DPT, 0,5 ml) ile aşılama başlanır.
- Kaynak olduğu düşünülen enfekte yara dokusu debride edilir ve varsa yabancı cisimler çıkarılır. 7 – 10 gün süreyle, Metronidazol (500 mg/6 saatte bir, İV) veya Penisilin G (3 milyon Ü/4 saatte bir, İV) veya Doksisisiklin (100 mg/12 saatte bir) ile tedaviye başlanır.
- Parenteral hiperalimantasyon için gerekli ve yeterli kateterizasyon uygulanır (nazogastrik beslenme tüpü veya santral venöz hiperalimantasyon kateteri).
- Spazmları kontrol etmek ve sedasyonu

sağlamak amacı ile benzodiazepin uygulaması sürdürülür. İstenileni sağlamakta yetersiz kalırsa, tedaviye vecuronyum (6-8 mg/saat) eklenir.

- Sempatik hiperaktiviteyi kontrol amacı ile kısa etkili "esmolol" gibi b-blokerler verilmeye başlanır.

3. Orta vadeli takip (2-3 hafta):

- Sempatik hiperaktiviteye karşı labetalol (0,25-1,0 mg/ml/dak, kan basıncı kontrolü ile) veya morfin (0,5-1,0 mg/kg/saat/demamlı infüzyon şeklinde) verilir. Gereğinde epidural anestezi uygulaması gündeme alınır. Tansiyon regülasyonu amacı ile diüretik kullanmaktan kaçınılır (otonomik instabilitenin ağırlaşması riski nedeniyle).
- Hipotansiyon gelişirse, salin infüzyonuna başlanır.
- Bradikardi gelişirse, pacemaker endikasyonu doğar.
- Profilaktik heparinizasyona başlanır.
- Rehabilitasyon planlanır.

4. İyileşme evresi (2-6 hafta): Spazmlar hafifleyip kesilmeye yüz tutunca, rehabilitasyon programlarına başlanır. Birçok hastanın, düzenli psikoterapi desteğine gereksinim duyaçağı açık bir gerçektir.

Korunma ve Kontrol

Tetanoz, aşı ile önlenilebilen bir enfeksiyon hastalığıdır. Tamamlanmış bir tetanoz toksoid aşılmasının etkinliği, %100 klinik başarıdır. Tetanoz toksoidi, tetanoz toksininin (tetanospazmin) formaldehit ile muamelesiyle elde edilir. *Adsorbe toksoid* (presipite alüminyum tuzu) ve

Tablo 45.1. Tetanoza yatkın yaralanmalar.

• Süresi: >6 saat
• Derinliği: >1 cm
• Geniş doku hasarlı (majör yanık)
• Düz hatta olmayan, şekilsiz, bir kısmı kopmuş
• Ezilme, ateşli silah, yanık, donma, vb. etkilerle oluşan
• Aseptik delici-kesici işlemler sonrası (non-steril enjeksiyonlar, vb.)
• Piyojenik enfeksiyon ve nekrotik doku varlığı
• Toprak, pislik, dışkı, vb. ile kontaminasyon
• Parçalı kırıklı ve yabancı cisim içeren
• Devitalize ve iskemik doku / sinir denervasyonu

Tablo 45.2. Yaralanmaları takiben uygulanacak tetanoz profilaksisi.

Tetanoz aşılama uygulamaları (dozlar)	Temiz, minör yaralanma		Diğer bütün yaralanmalar	
	Td*	TIG [§]	Td*	TIG [§]
Bilinmiyor / <3 doz	Evet	Hayır	Evet	Evet
≥3 doz*	Hayır†	Hayır	Hayır†	Hayır

*: <7 yaş çocuklarda, DBT (difteri, boğmaca, tetanoz) veya eğer boğmaca aşısı kontrendike ise DT (difteri, tetanoz)

§: Pasif immünizasyon: Hastanın yaşına bakmaksızın HTIG, ≥250 IU/IM (HTIG bulunamazsa 1.500-5.000 IU hayvan kökenli konvansiyonel antitoksin), önceden aşılanmamışsa, bilinmiyorsa ya da ≤3 doz aşı yapılmışsa, temiz ve küçük olmayan yaralanmalarda endikedir

†: Evet (eğer son dozdan sonra >10 yıl geçmişse)

‡: Evet (eğer son dozdan sonra >5 yıl geçmişse)

•: Eğer 3 doz aşı yapılmışsa, dördüncü doz da uygulanmalıdır

sıvı toksoid olmak üzere iki tipi mevcuttur. Serokonversiyon oranları benzer olsa da, sıvı toksoide göre daha uzun süre ve daha yüksek titrede antitoksin cevabı oluşturma özelliğine sahip olan adsorbe toksoid tercih edilir. Pediatrik DT veya yetişkin Td şeklinde difteri ile ve pediatrik DTaB veya yetişkin Tdab şeklinde hem difteri toksoidi hem de aselüler boğmaca aşısı ile kombin edilmiş preparatları bulunmaktadır.

Ülkemizde 2008 yılından beri, çocuklarda "*DaBT-IPA-Hib beşli aşısı*" (Difteri, aselüler-Boğmaca, Tetanoz, inaktif-Polio, *Hemophilus influenzae*-tip B) uygulamaya girmiştir. Bu programa göre, 2, 4 ve 6. aylarda birer doz, 18-24 ay döneminde bir rapel olmak üzere 4 dozluk bir aşı takvimi uygulanır. İlköğretim 1. ve 8. sınıflarda Td rapelleri yapılır. Hamile kadınlara hamilelikleri sırasında 2 doz ve erkeklere askerlik döneminde bir doz aşı uygulanmaktadır. Aşı programına uygun yapılan aşılardan (≥7 yaş kişilerde 3 doz tetanoz toksoid primer serisinden ve ≤7 yaş çocuklarda 4 dozdan) sonra tüm aşılananlarda 0,01 IU/ml'lik minimal koruyucu düzeyin üstünde antitoksin cevabı oluşmaktadır. Ancak, ilerleyen yaşla birlikte antitoksin düzeyleri azalmakta ve bazı kişiler ömür boyu korunabilirken, çoğu kişinin antitoksin düzeyleri son dozu takiben 10. yılsonunda minimal koruyucu düzeye gerilemektedir. Bu nedenle, koruyucu antitoksin titrelerini idame ettirmek amacıyla, her 10 yılda bir doz yapılacak olan Td rapeline gerek vardır.

Hümorale immun yetmezlikli bazı hastalar toksoid uygulamasına yeterli cevap vermeyebi-

li. Bu hastaların yüksek tetanoz riskli yaralanmaları karşısında, son rapeli takiben geçen süreye bakılmaksızın aktif ve pasif immünizasyon birlikte uygulanır. Hematolojik maliniteli, kemik iliği veya kök hücre transplantasyonu yapılan hastalar yeniden aşılana gereksinim duyar. Transplant hastalarında işlemi takip eden 12. ve 24. aylarda 2 doz aşı uygulanır.

Aşılamaya bağlı gelişen en sık yan etkiler; ateş, eritem, endurasyon, enjeksiyon bölgesinde ağrı gibi lokal reaksiyonlardır ve kendiliğinden iyileşirler. Sık sık difteri ve/veya tetanoz toksoidi uygulanmış olan kişilerde, DT içeren aşı uygulamasını takiben 2-8 saat sonra bazen "Arthus" benzeri abartılı lokal reaksiyonlar görülebilmektedir. Yaygın ürtiker, anafilaksi veya anjiyonörotik ödem, periferik nöropati ve Guillain-Barre

sendromu gibi sistemik komplikasyonlar oldukça seyrek olarak görülebilmektedir.

Aşı için tek kontrendikasyon, önceden tetanoz toksoid uygulanmasını takiben saptanmış olan nörolojik ve/veya ciddi hipersensitivite (akut solunum distressi veya kollaps) reaksiyonlarıdır. Bu durumda, temiz ve küçük olmayan bir yaralanma olunca, HTIG ile pasif immünizasyonla yetinilmelidir.

Tetanoz toksoidi ve HTIG veya antitoksin eşzamanlı uygulanacaksa, enjektörlerin ve enjeksiyon yerlerinin ayrı olmasına özen gösterilmelidir.

46

SEYAHATLE İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR

Kenan HIZEL

Günümüzde ulaşımın giderek kolaylaşmasıyla birlikte seyahat edenlerin sayısı artmakta ve buna bağlı olarak turistler ülkelerinde alışık olmadıkları hastalıklara yakalanabilmekte, enfeksiyon etkenleri kendi bölgeleri dışında salgınlara neden olabilmektedir. Seyahat ilişkili enfeksiyonlar özellikle gelişmekte olan ülkelere seyahat edenlerde görülmektedir. Bu enfeksiyonların başlıcaları, turist ishali (%20-60), sıtma (%5), influenza (%1), Dang (%1), hepatit A ve tifo (<%0.1), kene kaynaklı ensefalit, hepatit B ve HIV (<%0,01), kolera ve Lejyonella (<%0,001), Japon ensefaliti, meningokok ve polio (<%0,0001) olarak bildirilmiştir.

Seyahat öncesi korunma ve risklerin azaltılması amacıyla öncelikle gidilecek yerde karşılaşılacak sağlık riskleri düşünülmelidir. Sıtma, turist ishali gibi hastalıklara karşı önlemler alınmalı ve gerekli aşılar yapılmalıdır. Bu önlemler içinde sabun ve alkol bazlı el dezenfektanı, güneş kremi, sinek kovucu, ağrı kesici, anti-emetik, anti-asidlerden sıtma ilaçlarına kadar çeşitli hastalıklara karşı ilaçları içeren medikal bir paket te hazırlanmalıdır. Başta belirli sağlık problemleri olmak üzere seyahate gideceklerin yolculuktan yaklaşık bir ay önce bu konuda bilgili ve deneyimli bir sağlık uzmanından yardım alması faydalıdır. Bu süre içinde gidilecek bölgedeki salgın, doğal felaket, politik huzursuzluk gibi durumlar hakkında da bilgi sahibi olunmalıdır. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa gibi gelişmiş ülkelere seyahat sağlık açısından daha az risklidir. Büyük şehirlerde ve kaliteli yerlerde kalmak ta riski düşürmektedir.

Sivrisinekler başta olmak üzere artropodların aracı olduğu pek çok enfeksiyon hastalığı

vardır. Sıtma, Dang ateşi, Japon ensefaliti, Kırım Kongo kanamalı ateşi bu hastalıkların başında gelmekte ve turistler açısından hayati risk oluşturmaktadırlar. Bu nedenle hangi coğrafik bölge olursa olsun artropodlardan korunmak önemlidir. Uzun kollu giysiler ve pantolon giymek, klimasız ortamlarda cibinlik altında uyumak ve DEET (*N,N*-diethyl-*m*-toluamide), pikaridin ya da limon ökaliptus yağı içeren sinek kovucuları kullanmak önerilir. Cilde de sürülebilen bu ilaçların etkinlik süresi yaklaşık 1-2 saat olup terleme, ıslanma ve sürtünme sonucu bu sürenin kısılacığı hatırlanmalıdır. Giysi ve cibinlik gibi kumaşlara ise etkisi 5 yıkamaya kadar devam edebilen permetrin sürülebilir.

Bağışıklama seyahat ilişkili enfeksiyonlardan korunmada önemli bir yer tutar. Bu aşılar rutin, gerekli ve önerme şeklinde üç gruba ayrılır (Tablo 46.1). Rutin aşılar içerisinde seyahatten bağımsız olarak herkesin yaşına uygun olması gereken aşıları kapsar. Gerekli aşılar uluslararası sağlık kuruluşları ve bazı ülkelerin sınırı geçmeden önce yapılmasını istedikleri aşılardır. Önerilen aşılar ise seyahat süresince karşılaşılacak enfeksiyonlara karşıdır. Bunlar arasında canlı aşılardan biri ya da en az 4 hafta ara yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Canlı aşılar ile diğerleri ya da diğerleri kendi aralarında vücudun farklı bölgelerinden yapılmak kaydıyla istenildiği zaman yapılabilir. T.C. udut ve Sahiller Sağlık Genel Müdürlüğünün web adresinde (www.seyahatsagligi.gov.tr) gidilecek ülke seçilerek, önerilen ve zorunlu aşılar konusunda bilgi alınabilmektedir.

Temas türüne göre gelişebilecek hastalıklara başlıca örnekler Tablo 46.2'de verilmiş olup

Tablo 46.1. Seyahat aşıları.

Aşı	Öneriler
<u>Rutin</u>	
Hepatit A	Seyahate 2 haftadan kısa zaman kalmışsa aşı yerine Ig (0.02- 0.06 ml/kg) önerilir.
Hepatit B	Seyahate öncesi yeterli zaman yoksa 0, 7, 21 gün ve 12. ayda yapılabilir.
Polio	Polio'nun eradike edilemediği bölgelere gidecek önceden aşılanmamışlara önerilir.
Tetanoz-Difteri	Seyahat rapel doz için fırsattır. Türkiye piyasasındaki aşılarda sadece tetanoz toksoidi bulunmaktadır. Difteri toksoidi içermez.
Tifo	Oral aşı antibiyotikler, oral polio ya da meflokinle birlikte verilmemelidir.
<u>Önerilen</u>	
İnfluenza	İnfluenza sezonundan (kuzey yarımkürede aralık-mart ayları arası) önce yapılması önerilir.
Japon ensefaliti	Endemik mevsimde kırsal kesime gidecek ve bir aydan fazla kalacaklara önerilir.
Kene kaynaklı ensefalit	Kene teması riskinin arttığı Nisan-Ekim aylarında endemik bölgelerin kırsal kesiminde kalacaklara önerilir.
Kızamık-kızamıkçık-kabakulak	Sağlık, yardım organizasyonları, göçmen kampları gibi riskli bölgelere gidecek seronegatiflere önerilir (ile-ride ikinci bir doz yapılması kaydıyla 6-11 aylık bebeklere de yapılmalıdır).
Kolera	Dünya Sağlık Örgütü zorunlu görmemekle birlikte bazı ülkeler aşı sertifikası istemektedir.
Kuduz	Bisiklet ya da sırt çantasıyla gezen serüvenciler, bir yaşından büyük çocuklar ve mağara gezginlerinde ENFEKSİYON riski fazladır.
Pnömonok	Riskli gruplara önerilir.
Suçiçeği	On üç yaşından sonra bir ay arayla 2 doz, daha küçüklere tek doz)
Şarbon	Genelde önerilmez. Şüpheli hayvan ürünlerinden uzak durulması önerilir.
Veba	Aşının etkisi ve endikasyonları oldukça sınırlıdır
<u>Gerekli</u>	
Meningokok	Gidilecek bölgede salgın riski varsa önerilir. Suudi Arabistan tüm hacı adaylarından istemektedir.
Sarı humma	Riskli bölgeye gidecek dokuz aydan büyüklere. Ülkeye girişte belge istenebilir.

bu insanların arasında sıtma ve turist ishali önemli yer tutmaktadır.

Sıtma seyahate bağlı enfeksiyonlar arasında en sık ölüme neden olan hastalık olup yakalanma riski sıcak ve nemli iklime sahip ülkelerde ve 2000 metrenin altındaki rakımlarda artmaktadır. Hastalık özellikle gün batımından sonra ortaya çıkan *anofel* cinsi dişi sivrisinekler tarafından bulaştırılır. Dünyadaki en riskli bölgeler Okyanusya (Solomon adaları ve Papua Yeni Gine), Hindistan, Güney Amerika'da Amazon nehri kıyıları ve tüm Afrika kıtasıdır.

Sıtma türleri arasında en ağır seyreden tür olan *P. falciparum* sıtmasında akut böbrek yetmezliği, anemi, erişkin solunum sıkıntısı, şok, hipoglisemi ve koma görülebilir. Ateşli bir hastada seyahatten aylar geçmiş bile olsa sıtma düşünülmelidir.

Klorokine dirençli sıtma olguları Orta-Güney Amerika, Güney Doğu Asya ve Sahra altı Afrika'da giderek artmaktadır. Klorokin dirençli sıtmada atovakion-proguan (malarone) ya da oral kinin ve doksisisiklin ya da klindamisin kombine şekilde kullanılabilir. Sıtma tedavisinde tür belli değilse tedavi *P. falciparum*'a göre düzenlenmelidir.

Tablo 46.2. Temas türüne göre gelişebilecek hastalıklara örnekler.

Temas türü	Hastalık
İyi pişmemiş gıdalar	Kolera, salmonelloz, trişinoz, toksoplazmoz
Kontamine sular	Kolera, <i>salmonella</i> , hepatit A, amebiyaz
Pastörize edilmemiş süt ve ürünleri	Bruselloz, tüberküloz, Q ateşi
Tatlı sularla temas	Leptospiroz, şistosomiyaz
Cinsel ilişki	Gonore, hepatit B, HIV, şankroid, sifilis, Herpes simpleks virüs
Hayvan	Kuduz, tularemi, Q ateşi, bruselloz, veba, ekinokok
<u>Böcekler</u>	
Sivrisinek	Sıtma, Denque, sarı humma
Kene	Kene tifüsü, kayalık dağlar humması, borrelioz, Lyme, Babezya, tularemi, erlihyoz
Bit	Epidemik tifüs, <i>Bartonella quintana</i> , <i>Borrelia recurrentis</i>
Pire	Tifüs, veba
Kum sinekleri	Tatarcık humması, layşmanyaz, bartonelloz
Tsetse sineği	Afrika tripanozomiyazı (uyku hastalığı)
Hastalarla temas	Meningokok, tüberküloz, viral hemorajik ateşler, difteri

Sıtmadan korunmak amacıyla riskli bölgelere gidilmeden bir hafta önce meflokin yada bir gün önce doksisisiklin başlanmalı ve dönüşten dört hafta sonraya kadar alınmalıdır.

Turist ishali özellikle seyahatin ilk 2 haftasında görülmekte ve neden olarak sular çok iyi yıkanmamış sebze ve meyveler sorumlu tutulmaktadır. Özellikle gelişmiş ülkelerde yaşayanlar olmak üzere günde yaklaşık 40 bin kişinin seyahat ishali olduğu tahmin edilmektedir. Günümüzde en hızlı turist çeken kıta olan Afrika aynı zamanda turist ishali açısından en riskli bölgedir. Bunun dışında Küba, Dominik Cumhuriyeti ve Meksika turist ishalinin sık görüldüğü ülkelerdir. Etken olarak *Enterotoksijenik ve Enterohemorajik Escherichia coli*, *Campylobacter*, *Salmonella* ve *Shigella* türleri başta gelmektedir. *Vibrio parahaemolyticus* Asya'da etken olarak görülebilir. *Vibrio cholerae* ise turist ishallerinin seyrek nedenlerindedir. En sık görülen viral etkenler özellikle Latin Amerika'da olmak üzere *Rota*, *Norwalk* ve *Norovirüslerdir*. Rotavirüs özellikle 4 ay- 2 yaş arasında çocuklarda görülen tüm dünyada yaygın bir enfeksiyondur.

Turist ishalinin %40'ında yakınmalar hafiftir ve 1-2 günde kendiliğinden geçmektedir. Ancak ishal hafif olsa bile Hemolitik Üremik Sendrom, Guillain Barre Sendromu ve reaktif artrit gibi komplikasyonlara neden olabilir. Ondört günden uzun süren durumlar kronik ishal olarak tanımlanır ve etkenler sıklıkla *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica* ve *Cryptosporidium*'dur. *Cryptosporidium* ve *Giardia* kistlerinin klora dirençli olması nedeniyle özellikle kontamine suların içilmesi ya da bu tür sularda yüzülmesi ile gelişir. *E. histolytica* ölüme en sık neden olan paraziter enfeksiyonlar arasında üçüncü sıradadır.

Tedavide loperamid gibi motiliteyi azaltan ilaçlar ciddi enflamatuvar semptomların ol-

Tablo 46.3. Seyahat dönüşü ateşi olan hastada sorgulanması gereken durumlar.

Seyahat öncesi alınan önlemler (aşı ve kemoprofilaksi)
Öz geçmiş (kullanılan ilaçlar, kronik hastalıklar, immün durum, gebelik)
Gidiş ve dönüş tarihi (seyahat süresi ve mevsim)
Seyahat bölgesi (gelişmekte olan ülkeler, kırsal bölge, vb.)
Konaklama yeri (modern otel, çadır, vb.)
Tatlı sularla temas varlığı
Seyahat süresince tüketilen gıda ve su (çiğ et ya da balık, açıkta satılan yiyecek ve içecekler)
Böcek sokmaları
Hayvan teması (köpek ısırması, tırmalama, vb.)
Hasta insanlarla temas
Şüpheli cinsel temas
Çıplak ayakla gezinti
Özel aktiviteler (kamp yapmak, su altı dalgıçlığı, rafting, mağaracılık, vb.)

madığı olgularda antibiyotiklerle birlikte önerilmektedir. Ateş yada kanlı ishal varlığında kontrendikedir. Azitromisin, siprofloksasin, levofloksasin ve ülkemize yeni giren rifaksimin bu amaçla kullanılan başlıca antibiyotiklerdir. Protozoaların neden olduğu ishalde tedavi seçeneği metronidazoldür. Korunmada antibiyotikler genelde önerilmemektedir. *Lactobacillus GG* ve *Saccharomyces boulardii* gibi probiyotiklerle başarı orta düzeydedir.

Seyahat sonrası gelişen sağlık sorunları da özel bir ilgi gerektirmektedir. Seyahat edenlerin yaklaşık yarısında hafif ya da ciddi olmak üzere sağlık sorunu yaşandığı bildirilmektedir. En sık karşılaşılan sorunlar ishal, döküntü ve solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Ateş özellikle önemli olup gidilen bölgeye göre sıtma, Dang, enterik ateş, şistosomiyaz gibi ciddi enfeksiyonlar öncelikle düşünülmelidir. Seyahat sonrası alınacak dikkatli bir öykü ve fizik muayene tanıda oldukça yardımcıdır (Tablo 46.3).

KAN VE VÜCUT SIVILARI İLE BULAŞAN ENFEKSİYONLAR

İsmail Yaşar AVCI

Kan ve vücut sıvıları ile bulaşan enfeksiyonlar, sağlık çalışanları için önemli bir meslek hastalığı riski oluşturduğu gibi enfekte olmayan diğer hastalara bulaşma ihtimali ile de önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonların sağlık çalışanlarına en önemli bulaş yolu, sağlık personelinin kanla veya kanla kontamine olmuş vücut sıvıları ile kontrolsüz temasıdır. Bu temas sıklıkla meslek kazası ile; en sık da ele iğne batması ile olmaktadır. Yılda üç milyondan fazla sağlık personelinin tıbbi kesici-delici aletler ile yaralandığı sanılmaktadır. Öğrencilikte ve mesleğe yeni başladığı dönemlerde kazalar daha da sık görülmektedir. Bu nedenle tüm sağlık personeli enfeksiyon bulaşı açısından riskli olaylar konusunda bilinçli olmalı, perkütan yaralanma (iğne batması, veya kesici-delici bir aletle yaralanma), ter dışında diğer vücut sıvıları ile kanın mukoza ve/veya bütünlüğü bozulmuş deri ile teması durumunda kendisine tehlikeli bir enfeksiyon etkenini bulaştırabileceğini unutmamalıdır.

Kan ve vücut sıvıları ile bir çok (60'dan fazla) etkenin bulaşma ihtimali bulunmaktadır. Ancak bu etkenler arasında virüsler en önemli grubu oluşturmaktadır. Kan ve vücut sıvıları ile bulaş en fazla sorun olan virüsler; hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virus=HIV)'dür. Bu virüsler serolojik göstergeler negatif iken dahi bulaşabilmeleri, bazılarında aşısı ile korunma imkânı bulunmaması ve bulaştıktan uzun süreler sonrasında ölümle sonuçlanabilen klinik tabloların oluşmasına neden olmaları nedeni ile ayrı bir önem kazanmaktadır.

Sorun olma açısından değerlendirildiğinde; HBV, HCV ve HIV bulaşını bazı coğrafik bölgelerde önem taşıyan kanamalı ateş virüsleri [Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) virüsü ve Hanta virüs gibi] ve T-lenfotrofik virüsler (HTLV-1/2) izlemektedir. Daha az sıklıkla bulaşan virüsler; hepatit A virüsü (HAV), hepatit D virüsü (HDV), hepatit G virüsü (HGV), transfusion transmitted virüs (TTV), Parvovirüs B19, cytomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), human herpes virüs (HHV)'dür. Ayrıca multiple sclerosis-associated retrovirüs (MSRV), SEN-V, West Nile Virüs ve enterovirüs'un da bulaşabileceği bildirilmektedir.

Hepatit B Virüsü

Cansız yüzeylerde, oda sıcaklığında bir haftaya kadar canlılığını koruyabilmektedir. HBsAg ve HBeAg pozitif bir hastanın kanı ile enfekte tek bir iğne batması ile HBV bulaşma riski %37 - %62 oranında iken HBsAg pozitif fakat HBeAg negatif bir hasta kanı ile bulaşma riski ise %23 - %37 oranındadır. Kronikleşmesi, siroz ve karaciğer kanserine neden olması nedeni ile önemlidir.

Transfüzyon ile bulaşması özenli kan bağışçısı seçimi ve HBsAg tarama testlerindeki gelişmelere paralel olarak giderek (%0.3-%1.7) azalmıştır. Ancak pencere döneminde sadece HBsAg bakılması ile akut anikterik olgular atlanabilmektedir. HBsAg (-), anti-HBc total (+) saptanan hastalarda %19'lara varan oranlarda HBV genomunun saptanması, banka kanlarında

sadece HBsAg bakılarak HBV taraması yapılmasının yetersizliğini vurgulamaktadır.

HBsAg (+) hastanın kan ve vücut sıvıları ile kontrolsüz temas eden daha önce HBV ile karşılaşmamış sağlık personeline ve HBsAg (+) kan ve kan ürünü transfüze edilmiş alıcıya ilk 48 saatte Hepatit B hiperimmünglobülin uygulanması bulaş riskini azaltmaktadır. HBV bulaşını önlemede; sağlık personelinin de dahil olduğu risk grupları ile tüm yenidoğanların hepatit B'ye karşı aşılınmaları, en uygun yol olacaktır.

Hepatit C Virüsü

Dış ortamda uzun süre canlı kalamamaktadır. Tek bir iğne batması ile bulaş riski %2 - %3 oranındadır. Aktif bağışıklamanın mümkün olmaması, yüksek (%80-%90) kronikleşme riski, sinisi seyir ile siroz ve karaciğer kanserine ilerlemesi ve tedavideki zorluklar HCV'yi daha da önemli kılmaktadır.

HCV enfeksiyonunun başlangıcından anti-kor yanıtının ortaya çıkmasına kadar geçen süre (pencere dönemi) 12 haftadır ve 6 aya kadar uzayabilmektedir. Bu nedenle transfüzyon ile bulaş önlemede yeni nesil testler sahip oldukları yüksek duyarlılıklarına rağmen yetersiz kalabilmektedir. Bulaş sonrası ilk 7-14 gün içinde polimeraz zincir reaksiyonu testi ile enfeksiyon tanısı konulabilmektedir.

İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (Human Immunodeficiency Virus=HIV)

HIV dezenfektanlara çok duyarlıdır. Ayrıca virüs dış ortamda uzun süre canlı kalamamaktadır, Tek bir iğne batması ile bulaş riski % 0,3 civarında iken kan ve vücut sıvıları ile mukozal temasta risk daha düşüktür (%0,006 ile %0,5 arasında). Buna rağmen HIV bulaş ile ilgili güvenlik kaygısı halen en üst düzeydeki yerini korumaktadır.

Rutin kullanılan tarama testleri ile virüs, vücuda alındıktan en erken 25 gün sonra tanımlanabilmektedir. Bu dönemde virüs rutin yöntem-

lerle saptanamadığından enfekte bireyler bulaştırıcıdır. Enfekte kişiler genellikle hastalıklarının farkında olmadığından ve hastalarda ilk dönemlerde kolay tanımlanan klinik bulgular bulunmadığından HIV enfeksiyonundan şüphelenmek mümkün değildir. HIV (+) kan ve vücut sıvıları ile kontrolsüz temas eden sağlık personeli derhal antiretroviral profilaksiye alınmalıdır.

Diğer Hepatit Virüsleri

Gerek primer (HAV, HDV) gerekse sekonder hepatit virüsleri (HGV, TTV, SEN-V, Parvovirus, CMV, EBV, HHV) kan ve vücut sıvıları ile bulaşabilmesine karşın en kolay bulaşabileceği transfüzyonda bile fazla önemsenmemektedir.

HAV ağırlıklı olarak fekal-oral yoldan bulaşmaktadır. Çok kısa bir viremi periyoduna sahip olması, portörlüğünün olmaması kan ve vücut sıvıları ile bulaş riskinin önemsenmemesine neden olmaktadır. Ayrıca, ülkemizde çoğunluğun enfeksiyonu geçirerek bağışık hale gelmesi de bulaşma riskini oldukça azaltmaktadır.

HDV sadece HBV ile enfekte bireylerde replike olabilmektedir. Sağlık personelinin ve diyaliz uygulanan hastaların HBV'ye karşı aşı ile korunması, bağış kanlarında HBsAg araştırılması kan ve vücut sıvıları ile HDV'nin bulaşma riskini azaltmaktadır. Ancak HBV taşıyıcılarının bir kısmının HDV ile de enfekte olabileceği, akut HBV/HDV koenfeksiyonunda serumda HBsAg tespit edilemezken HBV ile HDV'nin birlikte bulaşabileceği unutulmamalı, bu nedenle standart korunma önlemlerine uyum asla ihmal edilmemelidir.

Sekonder hepatit virüslerinden HGV, TTV ve SEN-V'nin kan ve vücut sıvıları ile bulaşları için güçlü deliller olmasına karşın bu virüslerin klinik önemleri düşüktür. Parvovirus, HHV, CMV ve EBV kan ve vücut sıvıları dışında daha önemli bulaş yollarına sahiptir. Ayrıca bu virüslerin daha çok kanın şekilli elemanları ile bulaşmaları nedeni ile kan nakli dışında kan ve vücut sıvıları ile kontrolsüz temas ile bulaş olasılıkları azdır.

Kanamalı Ateş Virüsleri

Birçok virüs kanamalı ateşe neden olsa da, bir kısmında insandan insana bulaşın olmaması, ülkemizde az görülmesi ya da hiç görülmemesi nedeni ile nedeni ile pek önemsenmemektedir. Ancak KKKA virüsü, son 10 yılda ülkemizde de görülüyor olması, insandan insana özellikle kan ve vücut sıvıları ile de bulaşması, nozokomiyal bulaşta prognozun daha da kötü olması ve sağlık personeli ölümlerinin gözlenmesi nedeni ile kan ve vücut sıvıları ile bulaşan etkenler arasında giderek artan oranda önem kazanmakta ve dikkat çekmektedir. KKKA virüsünün nozokomiyal bulaşının önlenmesi için standart korunma önlemleri dışında özel bir yöntem bulunmamaktadır.

Virüs Dışı Etkenler

Kan ve vücut sıvıları ile viral etkenler dışında bakteriyel (spiroket, brusella, borrelya, *salmonella*, yersinya ve riketsiya), paraziter (plazmodyum, toksoplazma, tripanozomya, babezya, layşmanyaz), priyonlar ve fungal etkenler de bulaşabilmektedir. Ancak bu etkenlerin daha çok kanın direkt nakli ile bulaşması ile ilgili yayınlar bulunurken vücut sıvıları ile bulaşları ile ilgili ayrıntılı bilgi bulunmamaktadır.

Bulaşmanın Önlenmesi

Sağlık personeli mesleğini her hastayı enfeksiyon kaynağı kabul yürütmeli, serolojik test sonuçları bilinen veya bilinmeyen tüm hastalara yaklaşımda standart korunma önlemlerine uymalıdır. Bu önlemler kan vücut sıvıları ile bulaşın önlenmesinde ilk sırada uygulanacak önlemlerdir Esasını temizlik ve riskli materyalle teması engelleyecek uygun bariyerlerin kullanılması oluşturmaktadır.

a. Kontamine materyalle (kan ve vücut sıvıları, bütünlüğü bozulmuş deri ve müköz memb-

ranlar, kontamine eşyalar vb.) temastan önce eldiven maske ve koruyucu önlük giyilmeli, damlacık oluşması ihtimalinde göz koruması (gözlük veya yüz siperi) yapılmalıdır. Ancak temiz eşyalara ya da bir diğer hastaya dokunmadan önce eldiven çıkartılıp eller yıkanmalıdır.

- Kesici delici tek kullanımlı aletler kullanıldıktan sonra delinmeye dayanıklı, uyarı işaretleri bulunan uygun kaplara atılmalıdır. Yaralanmadan kaçınmak kullanım sonrası için iğneler yeniden kapatılmamalıdır.
- Eksüdatif deri lezyonu olan sağlık personeli iyileşene kadar doğrudan hasta bakımından uzaklaştırılmalıdır.
- Kan veya kanlı vücut sıvıları ile kirlenen çarşaf ve diğer materyal su geçirermeyen özel torbalar içinde uzaklaştırılmalıdır.
- Tanımlanmış yada şüphe edilen kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar için hastalığa özgü önlemler yada diğer izolasyon önlemleri alınır.

Önlemlerin düzenli uygulamasında bilgiden çok bilinç ve alışkanlık kazanılması önemlidir. Bu nedenle önlemlerin hatırlatılması için düzenli eğitimler yapılmalıdır.

Personel aşılmaları tam ve düzenli olarak yapılmalı, tıbbi ve evsel atıklar kaynağında ayrılmalı, kesici-delici alet yaralanması söz konusu olduğunda yapılacak işlemler ile ilgili talimatlar hazırlanmalıdır. Bulaş riskli olay gerçekleştiğinde kaza formları düzenlenmeli ve kayıtlar düzenli tutulmalıdır. Yaralanmanın meydana geldiği cilt bölgesi su ve sabunla yıkanmalı, sonra antiseptik solüsyonla silinmelidir. Mukozal temas durumunda, temas bölgesi bol su ile yıkanmalı, yaralanma bölgesi asla sıkılarak kanatılmamalıdır. Yaralanma bölgesine çamaşır suyu vb. kostik maddeler ve dezenfektan solüsyonlar sürülmemelidir.

Kan ve vücut sıvıları ile kontrolsüz temas eden sağlık personelinin viral test sonuçları bilinmiyor ise acilen HBsAg, anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV çalıştırılarak personelin durumu saptanmalı, tetkik sonuçlarına göre personel etkene spesifik koruyucu uygulamalar ve takip programına alınmalıdır.

48

HEPATOSPLENOMEGALİ VE LENFADENOPATİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Yasemin ERSOY

Lenfadenopati

Lenfadenopati, lenf bezlerinde büyüme durumudur. Çocukta lenfadenopati daha normal bir durum iken, erişkinde lenf bezlerinin 1-2 cm den büyük olması patolojik kabul edilir. Kasık bölgesinde ise 1-2 cm'ye kadar büyüme normal kabul edilir. Lenfadenopati bölgesi sıklıkla invazyon bölgesini gösterir. Örneğin servikal bir lenfadenopati, faranjitli hastalarda tipik bir bulgudur, oysa yaygın lenfadenopati immün sistemin sistemik bozukluğu veya yaygın bir enfeksiyon veya malignitenin sonucu olabilir.

Etiyoloji

Lenfadenopati, başta enfeksiyonlar olmak üzere bir çok hastalığın bulgusu olabilir (Tablo 48.1).

Klinik Özellikler

Lenfadenopatili hastaya yaklaşımda, dikkatli öykü alma ve fizik muayene en önemli basamaklardır. Hastanın yaşı ve sistemik bulguların varlığı önemli noktalardır. Geçirilmiş enfeksiyon, travma, ilaç kullanımı, seyahat ve malignite öyküsü sorgulanmalıdır. Lenfadenopatinin lokalizasyonu, yaygın veya belli lokalizasyonda olması, hassasiyet veya enflamasyon varlığı ve büyüklüğü ayırıcı tanıda yardımcı özelliklerdir. Genellikle hassas lenf nodları, enfeksiyonu düşündürürken, ağrısız lenfadenopati malignite ihtimalini artırır. Lenf bezinin kıvamı da önem-

li olup, kanser metastazında lenf bezleri kaya sertliğinde olurken, lenfomada sıkı ve lastik kıvamında olur. Erişkinde 3-4 cm ve daha büyük lenf nodu endişe vericidir.

Tablo 48.1. Lenfadenopatinin yaygın nedenleri.

Enfeksiyonlar	Bakteriyel (tüm piyojenik bakteriler, kedi tırmığı hastalığı, sifiliz, tularemi, veba, tifo, <i>Yersinia</i> enfeksiyonları, difteri, leptospiroz, <i>Listeria</i> enfeksiyonları) Mikobakteriyel (tüberküloz, lepra) Fungal (histoplazmoz, koksidiyoidomikoz, kriptokokoz) Klamidyal (lenfogranuloma venereum) Parazitik (toksoplazmoz, tripanosomiyaz, filariyaz) Viral yaygın üst solunum yolu virüsleri, Epstein-Barr virüsü, Parvovirüs B19, Sitomegalovirüs, kızamıkçık, kızamık, hepatit, Human immunodeficiency virüsü (HIV), Human herpes virüsü 6, Coxsackievirüs
İmmün sisteminin benign hastalıkları	Romatoit artrit, sistemik lupus eritematoz, serum hastalığı, ilaç reaksiyonları (fenitoin gibi), Castleman hastalığı, masif lenfadenopatili sinüs histiositozu, Langerhans hücreli histiositoz, Kawasaki sendromu, Kimura hastalığı.
İmmün sisteminin malign hastalıkları	Kronik ve akut myeloid ve lenfoid lösemi, non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı, anjiyoimmünoblast benzeri T hücreli lenfoma, Waldenström makroglobülinemisi, amiloidozla giden multiple myelom, malign histiositoz.
Diğer maligniteler	Meme kanseri, akciğer kanseri, melanom, baş-boyun kanserleri, gastrointestinal maligniteler kök hücre tümörleri, Kaposi sarkomu.
Depo Hastalıkları	Gaucher hastalığı, Niemann-Pick hastalığı
Endokrinopatiler	Hipertiroidi, adrenal yetmezlik, tirodit
Diğer nadir durumlar	Sarkoidoz, amiloidoz, dermatofilik lenfadenit.

Tanı

Lenf bezinin büyüklüğü çoğunlukla palpe edilerek saptanır ancak görüntüleme yöntemleri lenfadenopatinin karakterini ve yaygınlığını göstermede yardımcıdır. Görüntüleme yöntemlerinden radyografi, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilir. Mediastinal lokalizasyonda akciğer grafisi en kolay ve ekonomik yöntem olmakla birlikte, BT kadar yol gösterici olmaz. Abdominal ve retroperitoneyal LAP tespitinde USG ve komputeze tomografi (CT) en faydalı yöntemlerdir. Magnetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi (PET)'de sıra başvurulacak yöntemlerdendir. PET, özellikle Hodgkin hastalığında ve non-Hodgkin lenfomada sıklıkla pozitiftir.

Lenf nodu aspirasyonu veya biyopsisi doğru tanı için çoğunlukla gerekli olur. İnce iğne aspirasyonu enfeksiyon veya karsinomlarda fayda sağlayabilmesine karşın, lenfomalarda nadiren faydalıdır. Bunlarda tanıda büyük oranda ekzisyonel biyopsi yararlıdır. Nekrotizan granülomatöz lenfadenit en sık tüberkülozu akla getirmekle birlikte, tularemi ve kedi tırmığı hastalığında da görülebilir. *Yersinia* enfeksiyonuna bağlı mezenterik nekrotizan lenfadenit görülebilir. Servikal, aksiller veya kasık bölgesinde yeni saptanmış bir lenfadenopatide büyüklük, kıvam, lenf nodu sayısı ve hastanın klinik sistemik bulgularına göre bir yaklaşım belirlenmelidir. Çoğu olguda büyük veya sıkı lenf nodları açıklanamayan ateş, terleme, kilo kaybı gibi semptomlarla birlikteyse lenf nodu biyopsisi alınması gerekir. Daha önce bilinen bir malignitenin drenaj bölgesinde ise

en uygun yaklaşım aspirasyon olabilir. Servikal lenfadenopatide ekzisyonel biyopsi baş ve boyun bölgesi kanseri araştırılan hastada bir süre ertelenebilir.

İki-üç cm'den büyük olmayan, sistemik bulguların olmadığı ve yumuşak kıvamlı LAP'de kısa bir dönem izlemek çoğu olguda en uygun yaklaşımdır. Mononükleoz sendromları gibi enfeksiyöz etkenler için bazı testler yapılabilir. Bu hastalara genellikle antibiyotik tedavisi verilip bir kaç hafta izlenebilir. Ancak gerilemeyen veya büyüklüğü artan olgularda biyopsi yapılmalıdır.

Hepatosplenomegali

Karaciğerin ve dalağın birlikte büyümesidir. Dalak en büyük lenfatik organdır. Bazen büyük bir lenf bezi olarak da kabul edilir. Ayrıca dalak kandan zengin vasküler bir organdır. Beyaz pulpa ve kırmızı pulpa olarak iki kısımdan oluşur. Beyaz pulpa makrofaj, B ve T lenfeositlerden oluşup lenf nodu gibi fonksiyonu vardır. Kırmızı pulpa ise, başlıca kan damarları ve makrofajlardan oluşup beyaz pulpayı çevreler. Mikroorganizma veya yabancı cisimlere karşı primer immün yanıtta rolünün yanısıra dalağın yaşlanan eritrositleri dolaşımdan uzaklaştırmak gibi bir çok fonksiyonu daha vardır. Primer immün yanıtta rolünden dolayı dalağın olmaması pnömokok gibi kapsüllü bakterilerle enfeksiyon ve sepsis riskini artırır.

Etiyoloji

Hepatosplenomegalinin bir çok sebebi olup, çocuklarda daha sık raslanan bir bulgudur. Erişkin yaşta karaciğerin kendi hastalığının yanısıra sistemik bir çok hastalığın bulgusu olabilir. Lösemi, lenfoma, myeloproliferatif hastalıklar, talasemi gibi hematolojik hastalıklar, Niemann Pick hastalığı, Gaucher hastalığı gibi metabolik depo hastalıkları, kronik karaciğere, portal hipertansiyona ve konjestif kalp yetmezliğine bağlı HSM gelişebilir. Tablo 48.3'de hepatosplenomegalinin enfeksiyöz nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 48.2. Lenfadenopati bölgesine göre beklenen enfeksiyonlar.

Sistemik bulgularla birlikte jeneralize	Enfeksiyöz mononükleoz, HIV, sekonder sifiliz, leptospiroz, akut toksoplazmoz, miliyer tüberküloz,
Servikal	Faranjit, diğer boş-boyun enfeksiyonları, mononükleoz sendromları, toksoplazmoz, tüberküloz,
Aksillar	Kedi tırmığı hastalığı, distal enfeksiyonlar, veba,
İngüinal	Distal veya genital enfeksiyonlar, veba, cinsel yolla bulaşan hastalıklar
Mediastinal	Tüberküloz, mantar enfeksiyonları, şarbon
Retroperitoneyal	Tüberküloz
Mezenterik	Apendisit, kolesistit, divertikülit, Whipple hastalığı

Tablo 48.3. Hepatosplenomegalinin enfeksiyöz nedenleri.

Bakteriyel	Viral	Paraziter	Mantar
Tifo Bruselloz Kedi tırnağı hastalığı Bakteriyel endokardit Dissemine tüberküloz Piyojenik apse	Akut viral hepatitler Kızamıkçık Sitomegalovirüs enfeksiyonu Enfeksiyöz mononükleoz Kırım Kongo Kanamalı Ateşi HIV	Sıtma Layşmanyaz enfeksiyonları Fasiola enfeksiyonları Şistozomiyaz Filariaz Toksoplazmoz Tripanozomiyaz	Dissemine kandidiyaz Histoplazmoz

Klinik Özellikler

Sağ üst kadranda karın ağrısı en sık yakınmadır. Bunun yanısıra sağ kadranda perküsyonla hassasiyet, bulantı, kusma, batında şişkinlik, ateş, sarılık ve koyu idrar rengi şikayetlerine neden olabilir. Hepatosplenomegalili hastaya yaklaşımda, yaş, eşlik eden bulgular özellikle ateş, ilaç ve alkol alışkanlığı, alt hastalıkları, seyahat öyküsü sorgulanmalıdır. Karaciğerin muayene sırasında sertliği, düzgün kenarlı olup olmaması, frank nodüllerinin testpiti ve hassas olması tanıda yardımcı muayene bulgularıdır. Palpasyonla hassasiyet sağ ve sol üst kadranda karşılaştırılarak perküsyonla araştırılmalıdır. Karaciğerin elle palpe edilebilmesi her zaman hepatomegaliyi göstermeyebilir, ancak dalağın ele gelmesi hemen daima patolojiktir. Sistemik hastalığın tedavisinden sonra dalağın normal boyuta dönmesi beklenir.

Tanı

Ultrasonografik inceleme ilk adımda yapılacak tetkiktir. Ultrason bulgularına göre tanıya yönelik testler ve görüntüleme yöntemleri planlanmalıdır. Biliyer sistemde dilatasyon saptanan

hastalarda biliyer sistem tıkanıklığı düşünülerek BT, Magnetik Resonans kolanjiyo pankreatografi (MRCP) gibi ilave görüntüleme yöntemleri kullanılırken, noduler karaciğer saptananlarda siroz düşünülerek buna yönelik nedenler araştırılmalıdır. Karaciğerde veya dalakta apse, kist veya kitle saptanmasında ilave görüntüleme yöntemleri önerilir. Difüz hepatomegali, heterojenite veya yağlı karaciğer saptanmışsa karaciğer hastalıkları yanısıra sistemik ve infiltratif hastalıklar (enfeksiyöz nedenler, amiloidoz, lenfoma, sarkoidoz vb.) araştırılmalıdır. Belirgin hepatomegalide siroz, venookluzif hastalıklar, karaciğerin primer veya metastatik kanserleri, alkolik hepatit akla gelmelidir. İncelemelerle nedenin ortaya konamadığı hastalarda tanı zor olabilir. Gizli karaciğer hastalıkları veya otoimmün hastalık rol oynayabilir. Sistemik bulgular varlığında, malignite şüphesinde ve biyopsi alınabilecek başka odağın olmaması durumunda splenektomi düşünülebilirken, portal hipertansiyon ve gizli karaciğer hastalıklarında ise bundan kaçınılmalıdır. Bunların söz konusu olmadığı tanı konamayan hastalar takibe alınarak dalağın küçülmesi beklenebilir.

AMİNOTRANSFERAZ (TRANSAMİNAZ) YÜKSEKLİĞİ OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

Mehmet BİTİRGEN, Bahar KANDEMİR

Aminotransferazlar

Akut hepatosellüler hasarın en hassas göstergelerinden birisi olan serum aminotransferazları (transaminazları) 1950' li yıllardan beri karaciğer hastalıklarının tanısını koymak amacıyla kullanılmaktadır. Alanin aminotransferaz (ALT), eski adıyla serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT) ve aspartat aminotransferaz (AST) eski adıyla serum glutamik oksalasetik transaminaz (SGOT) dan ibarettir. AST ve ALT aspartat ve alaninden amino gruplarını ketoglutarik asidin α -keto grubuna taşıyan enzimlerdir. Her iki enzimin de bu reaksiyon için vitamin B6'ya (piridoksal-5¹ fosfat) gereksinimi vardır. ALT B6 eksikliğinden daha fazla etkilenmektedir. Bu durum B6 eksikliği sık olan alkolik karaciğer hastalığında AST/ALT oranının artmasına neden olmaktadır. AST sitozol ve mitokondride bulunur, vücutta yaygın olarak dağılmıştır, sırasıyla karaciğer, kalp kası, iskelet kası, böbrek, beyin, pankreas, akciğerler, lökositler ve eritrositlerde gittikçe azalan konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Sitozolik bir enzim olan ALT de vücuttaki pek çok organda bulunur fakat karaciğerde en yüksek konsantrasyondadır. Bu yüzden ALT karaciğer hasarının daha spesifik bir göstergesidir.

AST ve ALT plazma ve interstisiyel sıvılara da geçiş gösterir. Klirensi plazma proteinlerine benzerlik göstermektedir. AST, ALT'den daha hızlı klirens uğrar. AST'nin yarı ömrü 18-24 saat iken ALT'nin yarı ömrü 48 saatten uzundur. Her iki enzimin de karaciğer sinüzoidal hücreleri ve diğer retiküloendotelial sistem hücrelerince katabolize edildiği düşünülmektedir. Aminotransferazların normal serum değerleri laboratu-

varlar arasında değişim göstermekle birlikte genel yaklaşım erkekler için 30 IU/L'nin altındaki değerlerin ve kadınlar için 19 IU/L'nin altındaki değerlerin normal kabul edilmesidir. Bazı araştırmacılar bu normal değerlerin yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksine (VKİ) göre düzeltilmesinin uygun olacağı görüşündedirler fakat bu nadiren uygulanmaktadır.

Aminotransferaz Yüksekliği Olan Hastaya Yaklaşım

Serum aminotransferaz düzeyleri genellikle karaciğer hasarının tüm tiplerinde yükselir. Yüksek karaciğer fonksiyon testlerine sahip bir hasta ile ilk karşılaştığı zaman yapılması gereken şey öncelikle testlerin tekrar edilmesidir. Tekrarlanan testte sonuçlar tekrar yüksek bulunursa yüksekliğin derecesi belirlenmelidir. 300 IU/L'ye kadar olan değerler spesifik değildir. Aminotransferaz düzeyleri yüksek olan hastalarda klinik değerlendirme hastanın özellikleri, semptomları, fizik muayene bulguları göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Serum aminotransferaz düzeylerindeki yüksekliğin sebepleri Tablo 49.1'de özetlenmiştir.

Aminotransferaz düzeyleri oldukça yüksek değerlere ulaştığı zaman (1000 IU/L) ayırıcı tanıda öncelikle viral hepatitler (A'dan E'ye), toksin ve ilaç ilişkili karaciğer hasarı, iskemik hepatit, daha az sıklıkta ise otoimmün hepatit, akut Budd Chiari sendromu, fulminan Wilson hastalığı ve biliyer sistemin akut obstrüksiyonu göz önünde bulundurulmalıdır.

Bazı özel durumlarda serumdaki AST'nin ALT'ye oranının tesbit edilmesi tanı için özellik-

Tablo 49.1. Serum aminotransferaz düzeylerinde yükseklik yapan sebepler.

Kronik Hafif Yükseklikler, ALT>AST (<150 U/L veya 5 x normal)
Hepatik sebepler α ₁ antitripsin yetmezliği Otoimmün hepatit Kronik viral hepatitler (B, C ve D) Hemokromatoz İlaçlar ve toksinler Steatoz ve steatohepatit Wilson hastalığı
Nonhepatik Sebepler Çöliak hastalığı Hipertiroidizm
Ciddi, Akut Yükseklikler, ALT>AST (>1000U/L veya >20-25 x normal)
Hepatik sebepler Akut safra yolu obstrüksiyonu Akut Budd-Chiari sendromu Akut viral hepatitler Otoimmün hepatit Hepatik arter ligasyonu İskemik hepatit İlaçlar ve toksinler Wilson hastalığı
Ciddi, Akut Yükseklikler, AST>ALT (>1000U/L veya >20-25 x normal)
Hepatik sebepler Altta yatan alkolik karaciğer hastalığı olan hastada ilaçlar ve toksinler
Nonhepatik Sebepler Akut rhabdomyoliz
Kronik Hafif Yükseklikler, AST>ALT (<150U/L veya 5xnormal)
Hepatik sebepler Alkol ilişkili karaciğer hasarı (AST:ALT >2:1, AST hemen hemen her zaman < 300 U/L) Siroz
Nonhepatik Sebepler Hipotroidizm Myopati Yorucu egzersiz

* Hemen hemen her karaciğer hastalığı aminotransferaz düzeylerinde orta düzeylerde yükseklik yapabilir (5-15 x normal)

le de alkolik karaciğer hastalığının tanısında yardımcıdır. Alkolik karaciğer hastalığında AST'nin daha fazla artmasının nedeni alkolün mitokondriyal AST aktivitesini artırması ve bu hastalarda sık görülen piridoksin eksikliğinin ALT sentezini azaltmasıdır. AST düzeyi 300 IU/L'nin altında ve AST/ALT oranı 2'nin üzerinde ise bu durum alkole bağlı aminotransferaz yüksekliğini destekler. AST/ALT oranının 3'ün üzerinde olması ise alkolik karaciğer hastalığı olasılığını artırmaktadır.

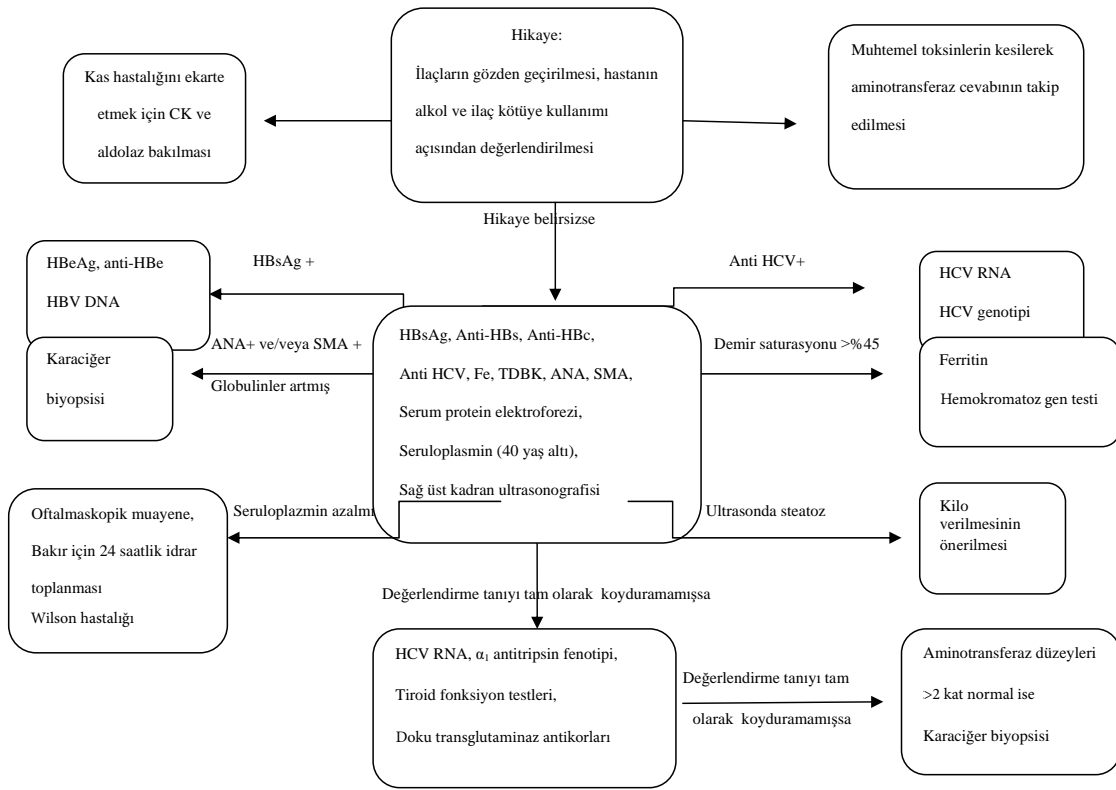
Serum aminotransferaz yüksekliği özellikle de AST yüksekliği karaciğer dışı bazı diğer organ patolojilerine bağlı olabilir. Bunlardan en sık görüle-

ni çizgili kas patolojileridir. Aminotransferaz yüksekliğine yol açan çizgili kas patolojileri kalıtsal bazı hastalıklara bağlı olabileceği gibi polimiyozit gibi edinsel bir hastalığa ya da maraton koşusu gibi ağır egzersizlere bağlı olabilir. Kas hastalıklarında da AST/ALT oranı artmıştır. Aminotransferaz düzeylerindeki artış 300 IU/L'nin altındadır. Rabdomiyoliz gibi nadir olgularda akut hepatosellüler hasar meydana gelebilir. Akut kas hasarı olan durumlarda AST/ALT oranı başlangıçta 3/1'den yüksek olabilir fakat bu oran AST'nin kısa yarı ömründen dolayı hızlıca 1/1 oranına düşer. Kronik kas hastalığı olan kişilerde AST/ALT oranı 1/1 civarındadır.

Non alkolik steatohepatit (NASH)'li hastalarda AST/ALT oranı 1/1'in altındadır veya eşittir. Siroz geliştiği zaman bu oranın 1'in üzerine çıktığı görülmektedir.

Serum aminotransferaz düzeylerinde artış saptanan hastaların büyük bir kısmının asemptomatik olduğu ve aminotransferaz düzeylerinde rutin taramalarda saptanan hafif yüksekliklerin (≤ 5 kat) bulunduğu görülmüştür. Aminotransferaz düzeyleri yüksek saptanan hastalarda değerlendirme basamakları Şekil 49.1'de gösterilmiştir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastaların değerlendirilmesindeki ilk basamak hastanın kullandığı ilaçlar hakkında dikkatli bir anamnez alınmasıdır. En sık olarak karaciğer enzim yüksekliğine yol açan ilaçlar nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler ve anti-epileptik ilaçlardır. İlaçlara ilave olarak bitkisel preparatlar, suistimal amaçlı kullanılan ilaçlar ya da maddeler de karaciğer enzim yüksekliğine yol açabilirler. Enzim yüksekliğinin ilaç kullanımına bağlı olup olmadığını öğrenmenin en kolay yolu tedavinin sonlandırılması ve hastanın takip edilmesidir. Yükseklik ilaca bağlı ise ilaç bırakıldıktan sonra test sonuçları 2 hafta içinde %50'den fazla azalacak ve 4 haftada normal değerlere inecektir. Şüphelenilen ilacın tekrar denenmesi ile serum aminotransferaz düzeylerindeki yükselmenin gösterilmesi tanıyı destekler fakat önerilen bir yaklaşım değildir. Aminotransferaz yüksekliği bulunan hastalarda kas hastalıkları da serum kreatinin kinaz ve aldolaz tetkiklerinin istenmesi ile dışlanmalıdır.



Şekil 49.1. Aminotransferaz düzeyleri yüksek saptanan hastalarda değerlendirme basamakları.

Aminotransferaz yüksekliği bulunan hastanın değerlendirilmesinde bir sonraki basamak hastanın kronik hepatit B ve C, hemokromatozis, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı ve NASH gibi daha sık görülen ve tedavi edilebilen hastalıklar açısından gözden geçirilmesidir. Otoimmün hepatit genç-orta yaşlı kadınlarda daha sık görülmektedir. Wilson hastalığının klinik olarak ortaya çıkması genellikle 5-25 yaşlar arasındadır. 40 yaşın altındaki ve 40 yaşın üzerindeki hastalarda diğer tüm olası etkenler dışlandıktan sonra aminotransferaz seviyelerindeki

yükseklik açıklanamıyorsa Wilson hastalığı göz önünde bulundurulmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde serum aminotransferaz düzeylerindeki artışın en sık görülen sebebi NASH'dir. Sık görülen hastalıklar için yapılan testler negatif sonuçlanırsa aminotransferaz yüksekliğini açıklamak için daha az sıklıkta görülen α-1 antitripsin eksikliği, tiroid hastalığı ve çöliak hastalığı gibi ekstrahepatik sebepler gözden geçirilmelidir. Bu hastalıklar için yapılan testler de negatif sonuçlanırsa biyopsi kararı alınabilir.

50

İKTERLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Serdar ÖZER

İkter (sarılık); plazmada bilirubin artışına bağlı olarak cilt, konjonktiva ve mukus membranların sarı-portakal rengine dönüşmesidir. Plazma bilirubini 3-4 mg/dL üzerine yükseldiğinde gözle görülebilir sarılık ortaya çıkarken hafif hiperbilirubinemide klinik olarak sarılık farkedilmeyebilir.

Hiperbilirubinemi; bilirubin metabolizmasındaki bozukluklarda, karaciğer hastalıklarında veya safra yollarının tıkanmasında ortaya çıkabilir (Tablo 50.1).

Hepatoselüler fonksiyon bozukluğu veya kolestaz olmaksızın izole hiperbilirubinemi; artmış bilirubin üretimi veya bilirubin metabolizmasındaki defektlere bağlıdır. Diğer karaciğer testleri tipik olarak normaldir ve plazma bilirubini 4 mg/dL'den azdır.

Bilirubin metabolizma hastalıklarından farklı olarak hepatobiliyer hastalıkta hiperbilirubinemiye hepatobiliyer hasar göstergeleri eşlik eder. Karaciğer hastalıkları; hepatosit hasarı veya kolestazla seyredebileceği gibi her ikisi birarada bulunabilir. Kolestatik hastalıklar; safra yollarının mekanik tıkanması ve intrahepatik kolestaz şeklinde ikiye ayrılabilir.

Tanısal Testler

Karaciğer hastalığını ilk değerlendirmede karaciğer hasarını ve karaciğer fonksiyonunu gösteren testlerden yararlanır. Hepatosit içindeki enzimlerin plazma seviyelerinin yükselmesi karaciğer hasarının göstergesidir.

Serum Enzim Testleri

Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) hepatobiliyer hastalık

Tablo 50.1. Hiperbilirubinemi ve Sarılık Ayırıcı Tanısı.

İzole Bilirubin Metabolizma Hastalıkları
İndirekt hiperbilirubinemi <ul style="list-style-type: none">Artmış bilirubin üretimi (örn. Hemoliz, etkisiz eritropoez, kan transfüzyonu, hematoma rezorpsiyonu)Azalmış hepatoselüler alım (örn. İlaçlar)Azalmış konjugasyon (örn. Gilbert ve Crigler-Najjar sendromları, yenidoğanın fizyolojik sarılığı, anne sütü sarılığı)
Konjuge veya miks hiperbilirubinemi <ul style="list-style-type: none">Azalmış kanaliküler transport: Dubin-Johnson sendromuMekanizması bilinmeyen: Rotor sendromu
Karaciğer Hastalığı
Akut veya kronik hepatoselüler fonksiyon bozukluğu <ul style="list-style-type: none">Akut veya subakut hepatoselüler hasar (örn. Viral hepatit A, B, C, hepatotoksinler, ilaçlar, metabolik hastalıklar, gebelik ilişkili hepatik hasar, hepatik iskemi)Kronik hepatoselüler hastalık (örn. Hepatit B ve C, hepatotoksinler, alkolik ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, otoimmün hepatit, metabolik hastalık)
Belirgin kolestazla seyreden karaciğer hastalıkları <ul style="list-style-type: none">Ailesel kolestatik hastalıklarDiffüz infiltratif hastalıklar (örn. Mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonlar, sarkoidoz, lenfoma, ilaçlar gibi granüloamatöz hastalıklar, amiloidoz, infiltratif maligniteler)Intrahepatik safra kanalikülleri ve portal kanal enflamasyonu (örn. Primer biliyer siroz, karaciğer allograft rejeksiyonu, graft-versus-host hastalığı, ilaçlar)Diğer durumlar (örn. Viral veya alkolik hepatitinin alışılmadık prezentasyonları, gebeliğin intrahepatik kolestazi, kontraseptif sarılığı, östrojenler, anabolik steroidler, post-operatif kolestaz, sepsis kolestazi, total parenteral nütrasyon, bakteriyel enfeksiyonlar, ilaçlar)
Safra Kanalı Tıkanması
Koledokolitiaz (örn. Safra kesesi taşları)
Safra kanal hastalıkları <ul style="list-style-type: none">Enflamasyon/enfeksiyon (örn. Primer sklerozan kolanjit, AIDS kolanjiyopatisi, hepatik arteriyel kemoterapi, post-operatif striktür)Maligniteler (örn. Kolanjiyokarsinom)
Biliyer ağacın ekstrinsik kompresyonu <ul style="list-style-type: none">Maligniteler (örn. Pankreatik karsinom, metastatik lenfadenopati, hepatoma)PankreatitVasküler genişleme (örn. Anevrizma, portal venin kavernoöz transformasyonu)

için spesifik tarama testi olarak kullanılır. Normal sınırı sıklıkla 40 IU/L'dir. Akut viral hepatitte ve toksik hepatitte sıklıkla 1000 IU/L üzerinde değerler görülürken çok ciddi alkolik hepatitte sıklıkla 200-300 IU/L'in altındadır. Masif hepatik nekrozda karaciğer hasarı çok yaygın olduğu için seviyeleri düşebilir.

AST seviyeleri başka hastalıklarda da artabilmesine rağmen normalin 10 katından daha yüksek değerler hepatobiliyer patolojiyi gösterir. Eşlik eden kolanjit olmadığı sürece kronik safra yolu tıkanıklığında en fazla 15 kat yükselir. Birçok karaciğer hastalığında AST/ALT oranı sıklıkla ≤ 1 'dir. Alkolik karaciğer hastalığında tipik olarak ≥ 2 'dir.

Alkalen fosfataz (ALP), kolestatik hepatobiliyer hastalıkta artar. Hepatit ve siroz gibi karaciğer parenkim hastalığında orta derecede (normalin 3 katından az) yükselirken kolestazda daha yüksek seviyeler (normalin 3-10 katı) görülür. Granüloamatöz hastalıklar, maligniteler veya amiloidozda infiltrasyona bağlı olarak intrahepatik safra kanallüküllerinin tıkanmasıyla da ALP yükselebilir. Ayrıca; kemik hastalıklarında, çocuklarda hızlı kemik gelişimi sırasında, gebeliğin geç aşamalarında, kronik renal yetmezlikte, kemik ve karaciğeri tutan malignitelerde artabilir. Bunu ayırabilmek için γ -glutamil transpeptidaz (GGT) veya **5'-nükleotidaz (5'-NT)** seviyelerinden yararlanılabilir. Bunlar, hepatobiliyer hastalıkta yükselirken kemik hastalıklarında artmazlar. GGT, aynı zamanda miyokard enfarktüsü, nöromusküler hastalıklar, pankreatik hastalık, pulmoner hastalık, diyabet ve etanol alımı sırasında artar. **Laktat dehidrogenaz (LDH)**, sıklıkla karaciğer iskemisinde artar. Diğer vücut dokularında da yaygın olarak bulunur.

Karaciğer Fonksiyon Testleri

Plazma Bilirubin seviyesinin yüksekliği akut alkolik hepatit, fulminan hepatik yetmezlik, primer biliyer siroz ve kronik karaciğer hastalığında kötü prognoz ile koreledir. **Amonyak**, ciddi hepatik disfonksiyonda ve fulminan hepatik yetmezlikte artar. Hepatik ensefalopati tanısını doğrulamak ve tedavi başarısını izlemek için kullanılır. **Protrombin zamanı (PT)**, yarılanma ömrü en kısa olan faktör VII seviyesine bağlı

olduğu için hepatik sentez bozukluğundaki değişikliklere hızlıca cevap verir. Bu yüzden, akut karaciğer hastalığı seyrini izlemede yararlıdır ve uzaması kötü prognozu gösterebilir. **Albumin**, yaklaşık 21 günlük plazma yarılanma ömrü ile sentez hızı arasındaki dengeyi yansıtır. Uzun süreli fonksiyon bozukluğunda azalır.

Diğer testler: Akut karaciğer hastalıklarında değişen derecelerde sitopeniler görülebilir. En sık bulgu hipersplenizme bağlı trombositopenidir. Hepatit virüsleri, daha az sıklıkla görülen Epstein-Barr virüs, sitomegalovirüs ve herpesvirüsler için spesifik antijen, nükleik asid ve antikor testleri mevcuttur. Antimitokondrial, antinükleer, anti-smooth muscle ve anti-liver mikrozomal antikorlar otoimmün hepatit tanısını koymada yardımcıdır.

Hastaya Yaklaşım

Karaciğer hastalığı olan hastalar sarılık veya diğer semptom ve bulgularla gelebileceği gibi asemptomatik olup rutin değerlendirme sırasında karaciğer testlerinde anormallik tespit edilmiş olabilirler. Her iki durumda da tanısız yaklaşım dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Başlangıç ayırıcı tanıyı yönlendirmek adına tarayıcı laboratuvar testleri (tam kan sayımı, plazma bilirubini, ALT, AST, ALP ve PT) istenir. İlk değerlendirmenin esas hedefi karaciğer hastalığı ile ekstrahepatik safra yolu tıkanması arasında ayırım yapabilmektir. Zira, tıkanma varlığında acil cerrahi girişim gerekebilir.

Bilirubin dışındaki hepatik testler normale hemoliz veya izole bir bilirubin metabolizma hastalığı düşünülmelidir.

Semptom, bulgu veya laboratuvar anormallikleri hepatobiliyer hastalığı gösteriyorsa, belli bulgular karaciğer hastalığını biliyer tıkanmadan ayırmada yardımcıdır. Sağ üst kadranda ağrıya beraber serum ALP aktivitesinde belirgin artış biliyer tıkanmayı düşündürür.

Kolestazlı hastalarda sıklıkla ALP ve GGT bir arada yükselir. İzole olarak GGT yüksekliği karaciğer hastalığı olmadan belirli ilaçlar (örn. difenil hidantoin) veya alkole bağlı görülebilir.

Ekstrahepatik tıkanmadan şüpheleniliyorsa ilk basamak yaklaşımda safra kesesindeki taşları daha iyi belirlemek açısından ultraso-

nografi (USG) tercih edilir. Tıkanma seviyesini belirlemek ve daha iyi anatomik görüntüleme istendiğinde manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) uygundur. Eğer dilate safra kanalikülleri bulunursa, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) veya perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTC) ile incelenmelidir.

Karaciğer yapısını değerlendirmede en ideal tarama testi USG'dir. Kitle lezyonu görülürse bilgisayarlı tomografi (BT) veya MR ile görüntüleme yapmak gerekir. Biliyer tıkanma görülürse ERCP veya PTC tanısal olduğu kadar terapötik amaçlı da tercih edilebilir. Tıkanma olası fakat yüksek olasılıklı değilse MRCP uygun bir tetkik olacaktır.

Asemptomatik aminotransferaz yüksekliği tesbit edilen hastaların başlangıç değerlendirmesinde hepatotoksinlere maruziyet (alkol, reçete edilen ilaçlar, reçetesiz kullanılan ilaçlar, bitkisel, kimyasallar, mesleki maruziyet) öyküsü dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. ALT normalken AST yüksekse muhtemelen kas orijinli olduğu düşünülür. ALT yüksekliğinde serolojik

olarak hepatit B ve hepatit C, genç bayanlarda aynı zamanda otoantikörler, yaşlı hastalarda hemokromatoz için demir ve transferrin seviyesi, genç hastalarda Wilson hastalığı için seruloplazmin ve idrar bakırı taranır. Bu testler negatif ise, α_1 -antitripsin eksikliği taranmalıdır. Gösterilmiş bir nedeni yokken 6-12 aydan uzun süre sebat eden anormalliklerde karaciğer biyopsisi düşünülmelidir.

Asemptomatik ALP yüksekliği olan hasta da GGT de yüksekse hepatik orijinlidir. Dikkatli bir öykü ilaçlar veya toksinlere bağlı intrahepatik kolestazi tanımlayabilir. Kadınlarda primer biliyer siroz için antimitokondrial antikor taranmalıdır. Sebat eden ALP yüksekliğinde USG veya diğer görüntüleme yöntemleri istenmelidir. İntrahepatik veya ekstrahepatik safra yollarında dilatasyon varsa ERCP veya PTC yapılmalıdır. İntrahepatik kitle varsa olası bir malignite araştırılmalıdır. Kolon kanseri sıklıkla karaciğere metastaz yaptığı için kolonoskopi yararlı olabilir. Biliyer tıkanma veya noninvazif bir sebep tespit edilemezse karaciğer biyopsisi düşünülmelidir.

LÖKOSİTOZ VE LÖKOPENİSİ OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

Selma TOSUN

Normal bir erişkinde lökosit sayısı 4.400-10.000 hücre/ μ L arasındadır; lökosit sayısının 4.000/ml'den az olması lökopeni, 10.000'den fazla olması lökositoz olarak adlandırılır. Birçok etken insan organizmasında nötrofil sayısında değişiklikler yapabilmektedir. Nötrofiller %65-70, lenfositler %20-25 oranlarıyla kandaki lökositler içinde en fazla yer tutan hücrelerdir. Nötrofil granülositlerin sayısında görülen artış nötrofil, azalma nötropeni olarak adlandırılır.

Nötrofil Nedenleri

1. Artmış nötrofil yapımıyla seyreden hastalıklar: Hereditör nötrofil, kronik idiyopatik nötrofil, aspleni-splenektomi, diğer genetik-aişel nedenler
2. Egzersiz, stres: Egzersiz sırasında dk'lar içinde, cerrahi veya stres durumlarında, epinefrin enjeksiyonundan sonra dolaşımdaki nötrofiller artabilir. Bu durumun damar duvarındaki marginating nötrofiller üzerine katekolaminlerin etkisine bağılı olabileceğı düşünölmektedir.
3. Enflamasyon, enfeksiyonlar (pnömokok, stafilokok, klostridyum türleri, Herpes simpleks, varisella enfeksiyonları, yaygın tüberküloz, vb.)
4. Yanık, cerrahi (post operatif dönemde nötrofil olabilir, cerrahiden sonra yaklaşık üç saat içinde nötrofil sayısı iki katına çıkabilir)
5. Travma, post antibiyotik etki, yakın bir zamanda aşılama veya yılan ısırığı
6. Doku nekrozu (miyokardiyal-pulmoner-renal infarkt)
7. Kronik enflamatuvar hastalıklar (örneğin vaskülit)

8. İlaçlar: bu konuda en çok bilinen ilaç kortikosteroidlerdir. Ayrıca beta agonistler ve lityum, bazı psikiyatrik ilaçlar da nötrofilie yol açabilir.
9. Sitokinler (G-CSF, GM-CSF)
10. Hematolojik hastalıklar (lösemi, myeloproliferatif-myelodisplastik hastalık)
11. Metabolik durumlar (üremi, ketoasidoz)
12. Sigara içme: Kronik sigara içicilerde sigarayı bıraktıktan beş yıl sonra bile %25-50 oranında lökositoz ve nötrofilie olabilir.
13. Hematoloji dışı maligniteler: bazı tümörler (akciğer, böbrek, mesane vb) G-CSF salgılayarak ektojik bir hemopoetik organmış gibi çalışabilir. Bazı tümörler de (mide, meme vb) kemik veya kemik iliğine metastaz yapıp lökoeritroblastik reaksiyona yol açabilir ve bu durum sola kaymayla birlikte lökositoz, trombositoz ve kırmızı kan hücrelerinin anormalliklerini içerir.
14. Epileptik nöbet sonrası sıklıkla geçici nötrofilie olabilir.

Lenfositoz Yapan Nedenler

1. Enfeksiyonlar
Viral (EBV, CMV, Hepatit virüsleri, Rubella, HIV, Herpes simpleks Tip 2, Adenovirüs, Dengue fever virus, *Varicella zoster*, HHV-6 ve 8
Bakteriyel (Boğmaca, Bartonelloz, Tbc, Sifilis, Riketsiyoz, Babeziyoz)
Paraziter (*Toxoplasma gondii*)
2. Hipersensitivite reaksiyonları: Böcek sokmaları, serum hastalığı, ilaç aşırısı duyarlılığı
3. Primer hematolojik hastalıklar (KLL, monok-

lonal B hücre lenfositozu, NonHodgkin lenfoma)

4. Persistan lenfositoz: Sigara içme, malignite, hiposplenizm, kronik enfeksiyonlar, timoma

Monositoz Yapan Nedenler

- A. Enfeksiyonlar (subakut bakteriyel endokardit, Tbc, bruselloz, sifiliz, Layşmanyaz, sıtma, riketsiyal hastalıklar)
- B. Granülomatoz hastalıklar (sarkoidoz, Crohn hastalığı)
- C. Kollajen vasküler- Otoimmün hastalıklar (SLE, romatoid artrit, dev hücreli arterit, vaskülit, polimiyozit, temporal arterit)
- D. Hematolojik bozukluklar ve maligniteler (AML, KML, myeloproliferative ve myelodisplastik sendromlar, hemolitik anemi, kronik idyopatik nötropeni)
- E. Diğer maligniteler (solid tümörler)

Nötrofili Saptanınca Neler Yapılmalı

Öncelikle sayım tekrarlanır, eğer normal çıkar- sa daha ileri incelemeye gerek yoktur. Eğer nötrofili devam ediyorsa yayma incelenir, lökoeritroblastik ise kemik iliği incelenir, değilse ateş ve enfeksiyon bulguları açısından değerlendirilir. Eğer enfeksiyon düşünülüyorsa durum değerlendirilir ve tedavi edilir, enfeksiyon düşünülüyorsa yukarıda belirtilen diğer olasılıklar düşünülür.

Nötropeni

Nötropeniye Yol Açan Durumlar

1. Konjenital nötropeni
2. Kazanılmış nötropeni

A. Enfeksiyonlar

Bakteriyel Enfeksiyonlar: Bakteriyel enfeksiyonda genellikle band formlarında artış (sola kayma) görülür.

Tifoid ateş: Trombositopeni ve anemi de olabilir, pansitopeni %10 civarındır.

Shigella enteriti: *Shigella* enteritinde lökopeniden lökositozaya kadar geniş bir lökosit değişikliği görülebilir. Dikkat çekici bir sola kayma vardır.

Bruselloz

Tularemi

Tbc (Dissemine miliyer Tbc)

Paraziter hastalıklar: Kala azar, sıtma

Riketsiyal enfeksiyonlar: Rocky Mountain spotted fever, tifüs ateşi

Viral enfeksiyonlar: HIV, EBV, CMV, hepatit A (bazen kronik B veya C enfeksiyonu olan olgularda görülebilir. Bu durum genellikle siroz veya hipersplenizm gelişmesiyle ya da IFN tedavisi ile ilişkilidir), viral döküntülü hastalıklar (kızamık, kızamıkçık, suçiçeği), diğer viral enfeksiyonlar (Dengue fever, Colorado tick fever, Yellow fever, Phlebotomus fever),

- B. **İlaçlar:** Kemoterapi ilaçları, kloramfenikol, penisilinler, sülfonamidler, sefalosporinler, propiltiyourasil, fenotiazinler, captopril, metil dopa, prokainamid, klorpropamid, tiyazidler, simetidine, allopurinol, kolşisin, etanol, immün süpresif ilaçlar,
- C. **Diğer nedenler:** Beslenme bozukluğu (B12, folat eksikliği), primer kemik iliği yetersizliği (aplastik anemi, myelodisplastik sendrom, akut lösemi)

Lenfositopeni Görülen Hastalıklar

1. Kalıtsal hastalıklar
2. Kazanılmış nedenler: Aplastik anemi, enfeksiyöz hastalıklar (AIDS, SARS, West Nile ensefalit, hepatit virüsleri, influenza, Herpes Simpleks virüs, HHV-6 ve 8, kızamık; tüberküloz, tifo, pnömokok enfeksiyonları, riketsiyoz, sepsis, paraziter hastalıklar, sıtma).
3. İyatrojenik nedenler: İmmünsüpresif kullanımı, yüksek doz PUVA, Stevens-Johnson sendromu, kemoterapi, radyasyon, böbrek-kemik iliği transplantasyonu, hemodiyaliz
4. Sistemik hastalıklarla ilişkili durumlar: Otoimmün hastalıklar (artrit, SLE, Sjogren sendromu, Myastenia gravis, Behçet-benzeri sendrom), Hodgkin hastalığı, maligniteler, idiopatik myelofibrosis, böbrek yetmezliği, sarkoidoz, Çölyak hastalığı
5. Beslenmeyle ilişkili durumlar: Çinko yetmezliği, etanol kullanımı

Nötropenik Ateş Sendromu:

Bazı hastalar enfeksiyonlar açısından yüksek riskli hastalar olarak kabul edilir, bu hastalar yedi günden uzun süre boyunca nötropenik (<500 hücre/microL) olması beklenen hastalardır. Ayrıca eşlik eden hastalık varlığı, karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hasta söz konusuysa artık nötropenin süresine bakılmaksızın bu hastalar da yüksek riskli kabul edilir.

Nötropenik Hastaya Yaklaşım

Primer profilaksi (artmış riski olan hastalarda antimikrobiyal uygulanması), Sekonder profilaksi (rekürren enfeksiyonları önlemek için profilaktik ilaç kullanılması), Ampirik tedavi ve Preemptiv tedavi seçeneklerinden yararlanılabilir.

Nötropenik hastalarda *Pseudomonas aeruginosa* en sık rastlanan enfeksiyon etkenidir. Bunu diğer gram-negatif bakteriler takip eder. Gram-pozitif bakterilerden de *S. epidermidis*, *S. aureus* ve streptokoklar daha sık etkindir. Fungal etkenler nötropeni sırasında ateşin başlangıç nedeni değildir. *Candida* türleri ve *Aspergillus* türlerine de etken olarak sık rastlanır. Viral etkenlerden özellikle human herpesvirüsler kemoterapiyle indüklenen nötropenik hastalarda sıktır.

İlaça bağlı nötropeni: Çoğu olguda ilaca başladıktan veya kestikten sonraki ilk 6 ayda ve genellikle de ilk üç ayda ciddi nötropeni ve agranülositoz şeklinde ortaya çıkar.

Beyin ve spinal kordu saran pia ve araknoid zarın enflamasyonuna 'menenjit' denir. Menenjit gelişmesinde rol oynayan mikroorganizmalar bakteri, virüs, mantar ve parazitlerdir. Akut menenjit saatler veya günler içinde gelişmektedir. Akut bakteriyel menenjit (ABM) mortalite ve morbiditesi yüksek olan erken tanı ve tedavi edilmesi gereken yaşamı tehdit eden acil enfeksiyon hastalıklarından biridir.

Etiyoloji-Epidemiyoloji

Bakteriyel menenjit dünyada yaygındır. ABD'de bakteriyel menenjit insidansı yılda 2-10/100.000'dur. En sık çocuklarda görülmektedir. Atak hızı yeni doğanlarda 400/100.000 iken 2 yaş altı çocuklarda 20/100.000 ve erişkinlerde ise 1-2/100.000'dir.

Akut bakteriyel menenjit etkenleri yaş, altta yatan hastalık ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Etiyolojide en sık *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* ve *Haemophilus influenzae* gibi kapsüllü bakteriler rol oynar.

Son 20 yılda yaygın aşılama sonucu menenjit epidemiyolojisinde belirgin değişiklikler olmuştur. ABD'de 1986 yıllarında *H. influenzae* tüm akut bakteriyel menenjit olgularının % 45'inde saptanırken konjuge tip b (Hib) aşısı uygulamasından sonra olguların % 7'sinde saptanmıştır. *H. influenzae* sıklıkla 6 yaş altı çocuklarda hastalık yapar ve 6-12 aylık bebeklerde görülme sıklığı daha yüksektir.

Günümüzde ABD ve Avrupa'da en sık izole edilen akut bakteriyel menenjit etkeni *S. pneumoniae*'dir. 2000 yılından itibaren konjuge pnömokok aşısı uygulaması ile pnömokoksik me-

nenjit olgularında azalma olacağı tahmin edilmektedir ve dünya sağlık örgütü bu aşının ulusal aşı programlarında yer almasını önermektedir. *S. pneumoniae* yeni doğan dönemi hariç özellikle erişkin yaş olmak üzere tüm yaş gruplarında menenjite neden olmaktadır. Kış mevsiminde daha sık görülmektedir. Splenektomi, multiple myeloma, hipogamaglobülinemi, malnütrisyon, diabetes mellitus (DM), malignite, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği, alkolizm ve HIV öyküsü olan hastalarda yatkinlik vardır. Beyin omurilik sıvı (BOS) sızıntısı ve kafa kaide kırığında ilk akla gelmesi gereken etken *S. pneumoniae*'dir.

Neisseria meningitidis'in coğrafi bölge, iklim, mevsim, sosyoekonomik durumu, yaş ve ve meningokok serogrubuna göre insidansı değişmektedir. İnsandan insana damlacık yolu, yakın temasla geçmesinden dolayı askeri birlikler, okul, kreş gibi kalabalık ortamlarda salgın yapabilmektedir. Epidemik menenjit olarak bilinen meningokoksik menenjit çocuk ve genç erişkinlerde sık gözlenir. Kış ve ilkbahar aylarında görülme sıklığı artar. Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorundur. Özellikle Sahra altı Afrika meningokok menenjit kuşağı olarak bilinmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde en sık serogrup A ve daha az oranda serogrup C menenjit yapmaktadır. Geçtiğimiz yüzyılda serogrup A, Afrika'da büyük epidemiler yapmıştır. Sahra altı Afrika'da son yıllarda serogrup C bağlı menenjit olguları artmıştır. 2000 yılından sonra ise Afrika ve Hac'a gidenlerde W135 bağlı salgınlar görülmüştür. Kompleman ve properdin yetmezliği olan hastalarda hem klinik tablo ağırdır hemde menenjit tekrarlama riski yüksektir.

Listeria monocytogenes intrasellüler yerleşimli gram-negatif bakteridir ve yaşla birlikte görülme insidansı artmaktadır. Yenidoğan ve 50 yaş üstü hastalarda görülme sıklığı yüksektir. Alkolizm, malignite, DM, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği, transplant alıcıları, steroid yada tümör nekroz edici faktör (TNF) kullanma öyküsü bulunan immün sistemi zayıflamış kişilerde menenjit geliştirme riski fazladır.

Streptococcus agalactiae yenidoğanlarda, gram-negatif basiller ise yaşlı, immün sistemi zayıf ve nozokomiyal menenjit etkeni olarak karşımıza çıkabilmektedir. Beyin cerrahi girişim yada kafa travma öyküsü olan hastalarda nozokomiyal menenjit gelişme riski yüksektir.

Patogenez

Menenjit etkenleri meninkslere başlıca hematogen yolla yayılmaktadır. Otitis media, mastoidit, sinüzit veya osteomyelit gibi komşu organ ve dokuların enfeksiyonları sonucu komşuluk yoluyla, kafa kemiği kırıkları, delici travmalar, nöroşirürji operasyonları ve lomber ponksiyon sonrası inokülasyon yoluyla da bulaşabilir.

Nazofarenks mukozada kolonize olan bakteri mukozal invazyon sonucu bakteriyemi oluşturur. Kan beyin bariyerini geçen mikroorganizmalar subaraknoid boşluğa gelir. Konak savunma mekanizmaları subaraknoid boşlukta enfeksiyonu önlemede yetersiz kalmasından dolayı bakteriler hızlı çoğalmaya başlar. BOS'ta kompleman ve immünglobülin düzeyi düşük ve opsonizasyon azdır bundan dolayı bakteri fago-sitozu yeterli değildir.

Bakterilerden açığa çıkan lipopolisakkarit, te-ikoik asid ve peptidoglikan yapısındaki maddeler başta makrofajlar olmak üzere astrositler, mikrogial hücreler, beyin mikrovasküler endotel ve ependimal hücrelerini uyarır. Tümör nekroz edici faktör, IL1 ve prostaglandin salınımı neden olur. Bu sitokinler subaraknoid alanda enflamasyonu artırarak BOS akım direncini ve vasküler permeabilite artışına neden olur. Kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artması ve serum proteinlerin BOS'a geçişi vazojenik ödeme sebep olur. Bakteri ve nötrofillerden salınan toksinler ise endotel hasarı yaparak sitotoksik ödeme meydana getirir. Araknoid villuslarda eksüdayona

bağlı olarak absorpsiyon azalır, BOS akım direncindeki artış ve serebral BOS akımın tıkanması sonucu interstisiyel ödem oluşur. Bakteriyel menenjit sırasında meydana gelen serebral ödem intrakranial basınç artışına neden olmaktadır.

Klinik

ABM gelişmesini kolaylaştıran bazı risk faktörleri vardır ve bu riskler Tablo 52.1'de gösterilmiştir. Risk faktörlerin dikkatli sorgulanması ampirik antibiyotik seçiminde oldukça önemlidir.

Menenjit kliniğinde ateş, ense sertliği ve mental durumda değişikliği klasik triad olarak adlandırılmaktadır. Fakat erişkinlerde yapılan toplum kaynaklı bakteriyel menenjit ile ilgili çalışmalarda olguların sadece % 50'sinde klasik triada sahip oldukları gözlenmiştir. Olguların % 95'de başağrısı, ateş, mental durum değişiklikleri ve ense sertliği bulgularından en az iki tanesi saptanmıştır. En sık gözlenen klinik bulgu ise ateştir. Kafa içi basınç artması (KIBAS) veya serebellar enflamasyona bağlı ortaya çıkan diğer semptomlar ise bulantı- kusma, fotofobi, fokal nörolojik semptomlar ve konvüzyondur.

Tablo 52.1. Bakteriyel menenjit gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri.

1.	Yaş (< 5 yaş, > 60 yaş)
2.	Erkek cinsiyet
3.	Düşük sosyoekonomik durum
4.	Kalabalık ortamlar (örn:Kreş, okul, askeri birlik)
5.	İmmünsüpresyon
	* DM
	* Alkolizm
	* Aspleni veya splenektomi
	* Malignite
	* Siroz
	* HIV
	* Hematolojik bozukluklar (örn: Orak hücreli anemi, talasemi majör)
	* İmmünolojik bozukluklar (örn: Kompleman, immünglobülin yetmezliği)
	* İmmün sistemi baskılayan ilaçlar
6.	Patojene maruz kalma riski
	* Kolonizasyon varlığı
	* Komşu bölge enfeksiyonları (örn: sinüzit, otitis media, mastoiditis)
	* Enfektif endokardit
	* Dura hasarı (örn: konjenital defekt, SSS travma, nöroşirürjik cerrahi girişim)
	* Ventrikülöperitoneyal şant, epidural katater, eksternal drenaj varlığı
	* Koklear implant

Fizik muayenede ilk bakılması gereken meninks irritasyon bulgularıdır. Meninks irritasyon bulguları ense sertliği, opistotonus (tüfek tetiği pozisyonu), Kerning ve Brudzinski belirtileridir. Ense sertliği varsa hasta başını fleksiyona getiremez ve çenesini sternuma değdiremez yada başı fleksiyona getirildiğinde buna engel olmaya çalışır ve yüzünde ağrı ifadesi vardır. Ense sertliği menenjit tanısı için klasik bir bulgu olmasına rağmen olgularının sadece % 30'da pozitif bulunmaktadır. Posterior fossa tümörleri, tetanoz subaraknoidal kanama veya yaşlı hastalarda osteoartrite bağlı olarak ense sertliği olabilir.

Sırtüstü yatan hastanın başının altına el konularak baş fleksiyona zorlandığında bacaklar fleksiyona gelmesine 'Brudzinski belirtisi' denir. Kalça ve diz fleksiyon halindeyken dizi ekstansiyona zorlandığında dirençle karşılaşılması ve belde ağrı oluşmasına 'Kerning belirtisi'denir. Bu belirtiler menenjit olguların % 50'sinde bulunur ve saptanmaması tanıyı ekarte ettirmez.

Peteşi ve purpurik döküntü genellikle meningokoksik menenjitli hastalarda gözlenmesine rağmen tüm bakteriyel menenjitli olgularda da gözlenebilir. Meningokoksik menenjit tanısı olan hastada ciddi peteşiyal döküntü Waterhouse-Friederichen sendromuna (bilateral sürrenal kanama) gidişi göstermektedir.

Baziler kafatası fraktürü olanlar hastalarda rinore veya oture olabilir. Bu kişilerde *S. pneumoniae* bağlı tekrarlayan menenjitler gelişebilir.

Yaşlı hastalarda ateş olmayabilir. Sıklıkla konfüzyon ya da mental durum değişiklikleri ile ortaya çıkabilir. Yenidoğanlarda menenjit semptomları spesifik değildir. Genellikle irritabilite, letarji, az beslenme, ateş, nöbet, apne, döküntü ya da şişkin fontanel vardır.

Komplikasyonlar

Akut komplikasyonlar yaygındır. Özellikle infantlarda apne ve/veya solunum arresti meydana gelir. Şok ve/veya dissemine intravasküler koagülasyon sıklıkla meningokoksik menenjitli hastalarda gözlenir. Bakteriyel menenjitli olguların % 5-28'i nöbet geçirir. Hastada devam eden başağrısı veya fokal nöbet geçirme sıklığında artış komplikasyon gelişmesine işaret eder.

Komplikasyonları gösteren en iyi radyolojik görüntüleme yöntemi beyin MR'dır. Hidrosefali, beyin apsisi, beyin ödemi, subdural ampiyem, kavernöz sinüs trombozu, sagittal sinüs trombozu, kortikal trombofilebit, ventrikülit ve kranial sinir lezyonları başlıca akut bakteriyel menenjit komplikasyonları arasında yer almaktadır.

Tanı

BOS incelemesi bakteriyel menenjit tanısında önemlidir. Tanıda altın standart BOS kültürüdür. Menenjit şüphesi olan olgulara en kısa sürede lomber ponskiyon (LP) yapılmalı ve hemen BOS değerlendirilmelidir. LP öncesi papiller ödem açısından göz dibi muayenesi yapılmalıdır. LP kontrendike olduğu durumlar; kafa içinde yer kaplayan kitle, trombositopeni ($< 50.000/mm^3$), spinal kord yaralanması, kafa iç basıncı artış sendromu (KİBAS) düşündürülen göz dibi muayenesi ve LP yapılacak cilt bölgesinde enflamasyondur. Lomber ponskiyon yapılmasını geciktiren en önemli sebep beyin tomografisi (BT) planlanmasıdır. Bununla birlikte, 60 yaş üstü hastalar, kafa travma öyküsü, immünoşüprese durum, son bir hafta içinde nöbet geçirme öyküsü, anormal bilinç bozukluğu, anormal konuşma, lokal güç kaybı, sabit bakış yada fasiyal paraliz, peşpeşe en az iki soruya yanıt vereme durumu, SSS hastalık öyküsü (kitle, lezyonu, inme, fokal enfeksiyon, vb.) olanlara LP öncesi mutlaka BT yapılmalıdır.

BOS incelemesinde rutin yapılması gerekli testler BOS açılış basıncı, renk değişikliği, eritrosit ve lökosit hücre sayımı, hücrelerin dağılımı, protein ve glukoz konsantrasyonu, Gram boyama ve bakteriyel kültürdür. ARB boyama, tüberküloz kültürü, VDRL, PCR, sitoloji, kriptokok polisakkarit antijen testi, çini mürekkebi boyama gibi testler klinik duruma göre yapılır.

Normal BOS görünümü renksiz ve berraktır. BOS açılış basıncı 50-200 (180) mm H₂O arasındadır. Santrifüj edilmemiş BOS'da hücre sayısı mm³'te 5'in altındadır ve bunlar mononükleer (MNL) hücrelerdir. Normalde BOS'ta eritrosit yoktur. Protein 15-45 mg/dl'dir. BOS şekeri, kan şekerinin % 60'dır. Mutlaka LP yapılırken eş zamanlı kan şekeri ölçülmelidir. BOS laktat seviyesi genellikle ölçülmemektedir ancak laktat düze-

Tablo 52.2. Menenjit etiyolojilerine göre BOS bulguları.

	Normal	Bakteriyel	Viral	Fungal	Tüberküloz
Açılış Basıncı (mm H ₂ O)	50-200	> 200	Hafif Artar	> 200	> 200
Beyaz Küre Sayımı (mm ³)	< 5	≥ 1000	5-500	5-500	100-500
Hücre yapısı	MNL	PMNL (> %80)	MNL	MNL	MNL
Protein (mg/dl)	15-45	Yüksek (> 100)	Normal/hafif artar	Yüksek (> 100)	Yüksek (> 100)
BOS/serum glukoz	0.6	< 0.4	Normal	Normal / hafif düşer	< 0.4

yi > 31,5 mg/dl (3.5 mmol/L) saptanması ABM lehinedir. Tablo 52.2'de menenjit tiplerine göre BOS bulguları gösterilmiştir.

Gram boyamada bakteri görülmesi tanıyı yüzde yüz koydurur ve ampirik antibiyotik seçiminde yol göstericidir fakat bakteri görülmesi tanıyı ekarte ettirmez. Kültür negatif olgularda lateks aglütinasyon ve polimeraz zincir reaksiyon PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile bakteri tayini yapılabilir. Fakat PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi pahalı ve standardize yöntemler olmaması nedeniyle rutinde pek kullanılmamaktadır. Antibiyotik teda-

Tablo 52.3. Bakteriyel menenjitte ampirik antibiyotik seçimi.

Hazırlayıcı faktörler	Bakteriyel patojenler	Ampirik tedavi	Alternatif tedavi
Yaş			
≤ 1 ay	<i>S. agalactiae</i> <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> spp	Ampisilin + sefotaksim	Ampisilin + aminoglikozid (gentamisin)
1-23 ay	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>S. agalactiae</i> <i>H. influenzae</i> <i>E. coli</i>	3. kuşak sefalosporin* + vankomisin	Karbapenem (meropenem) + vankomisin
2- 50 yaş	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	3. kuşak sefalosporin* + vankomisin	Karbapenem (meropenem) + vankomisin
> 50 yaş	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>L. monocytogenes</i> , Aerop gram- negatif basil	3. kuşak sefalosporin* + vankomisin + ampisilin	3. kuşak sefalosporin* + vankomisin + trimetoprim sulfametaksazol
İmmün Yetmezlik	<i>S. pneumoniae</i> Aerop gram-negatif basil <i>L. monocytogenes</i>	Seftazidim + vankomisin + ampisilin	Karbapenem (meropenem) + vankomisin + trimetoprim sulfametaksazol
Kafa travması			
Baziler kaide kırık	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> Streptokoklar	3. kuşak sefalosporin* + vankomisin	Karbapenem (meropenem) + vankomisin
Delici Yaralanma	<i>S. aureus</i> KNS Aerop gram-negatif basil (<i>P. aeruginosa</i> dahil)	Sefepim + vankomisin	Seftazidim + vankomisin yada Karbapenem (meropenem) + vankomisin
Nöroşirürjikal Cerrahi Sonrası	Aerop gram-negatif basil (<i>P. aeruginosa</i> dahil) <i>S. aureus</i> KNS (özellikle <i>S. epidermidis</i>)	Sefepim + vankomisin	Seftazidim + vankomisin yada Karbapenem (meropenem) + vankomisin
BOS Şanti	KNS (özellikle <i>S. epidermidis</i>) <i>S. aureus</i> Aerop gram-negatif basil (<i>P. aeruginosa</i>) <i>Propionibacterium acnes</i>	Sefepim + vankomisin	Seftazidim + vankomisin yada karbapenem (meropenem) + vankomisin

(* Seftriakson veya sefotaksim, † Bazıları deksametazon kullanan hastalarda vankomisin yanına rifampisin eklenmesi önermektedir.)

visi başlamadan önce mutlaka kan kültür örneği alınmalıdır. Serum C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin düzeyinin yüksek olması bakteriyel menenjit lehinedir.

Tedavi

Bakteriyel veya viral menenjit düşünülen tüm olgular gözlem amaçlı olarak hastaneye yatırılmalıdır. Erken antibiyotik başlanması mortaliteyi azaltır. Tercih edilecek antibiyotik SSS'e yüksek oranda geçebilmeli, bakterisidal etkiye sahip olmalı ve intravenöz yol ile uygulanabilmelidir. Rehberler veya uzmanlar kültür sonucu elde edilinceye kadar hasta yaşı ve altta yatan hastalıklar dikkate alınarak geniş spektrumlu antibiyotik başlanması önermektedir. Etken saptandığında etkene yönelik tedaviye geçilmelidir. Ampirik tedavi Tablo 52.3'de ve etkenlere göre tedavi seçenekleri Tablo 52.4'de gösterilmiştir.

Tablo 52.4. Akut bakteriyel menenjitte etkenlere göre tedavi.

Mikroorganizma	Standart Tedavi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
<i>Penisilin MIK</i> < 0,1 µg/mL 0.1-1.0 µg/mL ≥ 2 µg/mL	Penisilin G yada ampisilin 3. kuşak sefalosporin*
<i>Sefotaksim/Seftriakson</i> MIK ≥ 1 µg/mL	3. kuşak sefalosporin + vankomisin
<i>Neisseria meningitidis</i>	
<i>Penisilin MIK</i> < 0,1 µg/mL 0.1-1.0 µg/mL	Penisilin G yada ampisilin 3. kuşak sefalosporin
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampisilin yada penisilin G [†]
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ampisilin yada penisilin G [†]
<i>Escherichia coli</i>[§]	3. kuşak sefalosporin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>[§]	Sefepim [†] ya da seftazidim [†]
<i>Haemophilus influenzae</i>	
β laktamaz negatif β laktamaz pozitif	Ampisilin 3. kuşak sefalosporin
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Metisilin duyarlı Metisilin dirençli	Nafsilin yada oksasilin Vankomisin
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Vankomisin
<i>Enterococcus spp</i>	
Ampisilin duyarlı Ampisilin dirençli Vankomisin dirençli	Ampisilin + gentamisin Vankomisin + gentamisin Linezolid

*Seftriakson veya sefotaksim, †Aminoglikozid eklenmeli, § İnvitro duyarlılık testlere göre antibiyotik seçilmeli.

Çoğunlukla ampirik antibiyotik rejimi 3-4. kuşak sefalosporin ile birlikte vankomisin kullanımı şeklindedir. Penisilin dirençli *S. pneumoniae* suşlarında son yıllarda artış olmasından dolayı ampirik tedavide vankomisin eklenmesi önerilmektedir. 50 yaş üstü hastalarda *L. monocytogenes*'e yönelik ampisilin eklenmelidir.

Steroid (deksametazon) anti enflamatuvar etkisiyle menenjitli hastalarda işitme kaybı ve nörolojik hasar gelişimini azaltmaktadır. Serebral ödem, mental durum bozukluğu ve belirgin kafa içi basınç artışı varsa mutlaka steroid verilmelidir. Deksametazonun ilk dozu antibiyotikle birlikte veya antibiyotik tedavisinden önce yapılmalıdır. Deksametazon, 0,15 mg/kg/doz, 6 saat ara ile 4 gün süreyle verilir. Deksametazon kullanımı seftriakson ve vankomisin BOS'a geçişini azaltacağından rifampisin tedaviye kombine edilmelidir.

Tedavi süresi net olmamakla birlikte rehberde etkene göre önerilen süreler Tablo 52.5'de gösterilmiştir.

Prognoz

Erişkinlerde toplum kökenli bakteriyel menenjit mortalite oranı yaş, altta yatan hastalık, tedaviye başlama zamanı ve etkene göre % 5-40 arasında değişmektedir. İleri yaş veya bebeklik, altta yatan hastalık, 24 saat içinde nöbet geçirme, antibiyotik tedavisinde gecikme, kafa içi basınç artış bulguları, mekanik ventilasyon ihtiyacı, ilk başvuruda bilinç durumunda azalma ve başka bir odakta enfeksiyon varlığı kötü prognostik faktörlerdir. İyileşen hastaların % 10-20'de kalıcı nörolojik hasar görülür. Kalıcı nörolojik sekeller işitme kaybı, konuşma ve görme bozuklukları, epilepsi, hidrosefali, motor ve nöropsikolojik bozukluklardır. Uygun antibiyotik tedavisi verildiğinde mortalite oranı *H. influenzae* % 5'den az, *N. meningitidis* % 10, *S. pneumoniae* % 20 ve *L. monocytogenes* % 30' dur.

Tablo 52.5. Etkenlere göre tedavi süreleri.

Mikroorganizmalar	Tedavi Süresi (gün)
<i>S. pneumoniae</i>	10-14
<i>N. meningitidis</i>	7
<i>H. influenzae</i>	7
<i>L. monocytogenes</i> ,	≥ 21
Aerop gram- negatif basil	21
<i>S. agalactiae</i>	14-21

Kemoprofilaksi

Meningokok ve *H. influenzae* menenjitine karşı kemoprofilaksi önerilirken pnömokok menenjitlerinde kemoprofilaksi önerilmez. Meningokok menenjitli hasta ile yakın teması olanlar yüksek risk grubundadır ve mutlaka kemoprofilaksi uygulanmalıdır. Aynı evde sıklıkla hasta ile birlikte yatan ve yemek yiyen kişiler ve ağızdan ağza solunum yaptıran sağlık personeli risk grubundadır. Hastanede normal teması olan kişiler, okul arkadaşları, evde veya iş yerinde normal teması olan kişiler risk grubunda değildir, kemoprofilaksi gerekmez. Gebeler hariç erişkinlere 600 mg, çocuklara 10 mg/kg şeklinde günde iki kez iki gün süreyle rifampisin verilmelidir. Alternatif olarak günde tek doz siprofloksasin (500 mgr), azitromisin (400 mgr) veya ofloksasin (400 mgr) verilebilir. Başka bir alternatif ise erişkin (250 mgr) ve çocuklara (125 mgr) tek doz intramüsküler seftriakson uygulanabilir. *H. influenzae* menenjiti olan bir hastayla temas varsa ve evde dört yaşından küçük çocuk bulunuyorsa yaşı bakılmaksızın gebeler hariç tüm ev halkına dört gün süreyle günde tek doz erişkinlere 600

mg ve çocuklara 20 mg/kg olacak şekilde rifampisin verilmelidir.

Profilaksi

H. influenzae tip b karşı aşı ve yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısı çocukluk çağı ulusal aşı takviminde yer almaktadır. Erişkinlere polisakkarit yapısında polivalan pnömokok aşısı uygulanmaktadır. Kronik karaciğer veya böbrek yetmezlik, nefrotik sendrom, orak hücreli anemi, fonksiyonel veya anatomik aspleni, immün yetmezlik, immünsupressif ilaç kullanımı, HIV enfeksiyonu ve BOS kaçağı olanlara pnömokok aşısı önerilir.

Meningokok aşısı A, C, Y ve W 135 serogruplarına ait antijen içeren polisakkarit bir aşıdır. Hastalığın endemik olduğu bölgelere seyahat edenlere, anatomik yada fonksiyonel aspleni olan hastalara, kompleman veya properdin eksikliği olanlara, HIV ile enfekte kişilere yapılması önerilir.

53

KRONİK MENENJİTLER

Saim DAYAN

Kronik menenjit; subakut başlangıç gösteren ve en az bir ay devam eden beyin omurilik sıvısı (BOS) anormallığı ile giden meninks enflamasyonudur. Bir çok enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etiolojinin sebep olabileceği bildirilmiştir. Geniş bir dağılım gösteren farklı etiolojiler bu sendromu olan hastaları değerlendirmeyi nispeten zorlaştırmıştır. Standart bir tanı yöntemi olmadığından her hastada iyi bir anamnez ile birlikte ayrıntılı fizik muayene yapılması şarttır.

Kronik menenjitin başlangıcı akut olabilir-se de genel olarak subakut ve sinsi bir şekilde ilerler. Semptomlar; baş ağrısı, ateş, ense sertliği veya ağrısı, ataksi, letarji, bulantı, şuur ve kognitif fonksiyon değişikliğinin çeşitli kombinasyonlarından oluşur.

Fokal nörolojik bulgularla seyreden kronik menenjitlerde; kronik otitis media, sinüzit, plöropulmoner enfeksiyon veya sağdan sola şanlı kalp hastalıkları nedeniyle gelişebilen parameningeal apseden şüphelenilmelidir.

Etiyoloji

Bir dizi enfeksiyöz ajan kronik menenjite sebep olabileceği gibi, çok sayıda enflamatuvar, malign ve diğer nonenfeksiyöz hastalıklar da neredeyse aynı sendroma yol açabilir. Yoğun araştırmalara rağmen hastaların üçte birinden fazlasında etiyo- lojik tanı konulamayabilir (Tablo 53.1).

Etiyolojik tanıya giderken temas ve bazı özellikler önemli bir ipucu sayılabilir. Örneğin, fare idrarı ile temas sonucu leptospiroz, domuz ürünleri tüketiminde sistiserkoz, cinsel ilişki ve damar içi ilaç bağımlılığı ile HIV, HTLV1-2 ve sifiliz, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç, ko-trimaksazol,

Tablo 53.1. Kronik menenjitlerin nedenleri.

Enfeksiyonlar	
Mikobakteriyel	Fungal
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Kriptokok
Spiroketal	Sporotriks
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Histoplazma
<i>Treponema pallidum</i>	Blastomiçes
Leptospiroz	Koksidiyoides
Bakteriyel	
<i>Brusella</i> spp.	Parazitik
<i>Francisella tularensis</i>	<i>Taenia solium</i> (sistiserkoz)
Aktinomiçes	Angiostrongylus
Listeriya	Şistozomiyaz
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Toksoplazmoz
Nokardiya	<i>Acanthamoeba</i> spp.
Whipple hastalığı	Enfeksiyon dışı durumlar
Viral	Neoplastik
Human immunodeficiency virüs (HIV)	Sarkoidoz
Cytomegalovirüs	SLE
Ebstein-Barr virüs	Granülomatöz Polianjit (Wegener's)
Human T cell lymphotropic virüs I and II	Behçet hastalığı
Enterovirüs	Fabry hastalığı
<i>Herpes simplex</i> virüs	Santral sinir sistemi vaskülitleri
<i>Varicella zoster</i> virüs	Vogt-Kayagani-Harada hastalığı
	Kimyasal ya da ilaca bağlı menenjit
	İdiopatik (olguların 1/3'ü)
	İlaçlar
	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
	İntravenöz immünoglobülin
	İntratekal ajanlar

Tablo 53.2. Kronik menenjit nedenlerini bulmada klinik olarak yararlı veya önemli ipuçları.

İpucu	Tanı
Pozitif tüberkülin deri testi	Tüberküloz
Güneybatı Amerika, Güney Kaliforniya ya da Meksika'da ikamet etmek veya bu bölgelere seyahat etmek	Koksidiyoidomikoz
Kranial görüntülemelerde hipotalamus, optik ya da hipofiz lezyonları	Sarkoidoz
Üveit/iritis	Sarkoidoz, Behçet hastalığı, Vogt-Kayagani-Harada sendromu
Radikülopati ya da kranial sinir felci	Lyme hastalığı
Meksika, Orta veya Güney Amerika, Hindistan, Sahraaltı Afrika ya da Karayiplerde önceden ikamet etmek	Sistiserkozis
Pastörize edilmemiş sütle maruziyet veya inek, keçi, domuz yada koyunlarla temas (kasaplar ve mezbaha çalışanları dahil)	Bruselloz
Periferik 7. sinir paralizi	Sarkoidoz
Diabetes insipidus	Sarkoidoz
Poliyoz (kaş ve kirpiklerde beyazlama ve vitiligo)	Vogt-Kayagani-Harada sendromu
Tekrarlayan oral veya genital ülserler	Behçet hastalığı
Öncesinde immünsüpresif durum ya da tedavi olması	Kriptokokkoz, tüberküloz, toksoplazmoz, endemik mikoz
Predominant nötrofilik BOS pleositozu	Nokardiyoz, aktinomikoz, aspergilloz, SLE, kimyasal ya da ilaca bağlı menenjit
Eozinofilik BOS pleositozu	Koksidiyoidomikoz, lenfoma, angiostrongylus, sistiserkozis, şistozomiyaz
Hipogamaglobülinemi	Echovirüs

sulfonamid, siprofloksasin gibi ilaç kullanımlarına bağlı aseptik menenjit düşünülmelidir.

Kronik menenjitte kranial sinir tutulumları nadir değildir. Vasküler tutulumla bağlı gelişen enfarktüs, miyelit ve hidrosefalusa bağlı olarak fokal nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Kranial sinirlerin tutulumu da bazı etkenler açısından yol gösterici olabilir. Tüberkülozda II, IV ve VI, sifilizde VI, VIII, XI. borreliozda VII, sarkoidozda VII. kranial sinirin tutulumuna ait bulgular görülebilir.

Bazı ipuçlarından hareketle kronik menenjitlerin muhtemel etkenlerini belirlemek veya ayırımını yapmak mümkündür. Tablo 53.2'de kronik menenjit nedenlerini bulmada klinik olarak yararlı olabilecek ipuçları verilmiştir. Örneğin Güneybatı Amerika'ya veya Güney Kaliforniya'ya seyahat öyküsü; kronik menenjiti olup endemik olmayan bir bölgede ikamet eden bir hastada koksidiyoidomikoz varlığı açısından çok ciddi bir ipucu olabilir.

Epidemiyoloji

Avrupa ülkelerinde immünkompetan hastalardaki kronik menenjitlerin en önemli enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz sebebi, tüberküloz menenjit, parameningial enfeksiyon odaklarına sekonder olarak gelişen kronik meninks enfla-

masyonu ve karsinomatöz menenjittir. Tropikal ülkelere seyahat öyküsü olan immünkompetan hastalarda kronik menenjitin en yaygın nedeni tüberküloz menenjit, sifiliz ve sistiserkoz'dur. İmmün yetmezliği olan hasta gruplarında ise etken spektrumu daha geniştir ve en çok karşılaşılan etkenler arasında *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cytomegalovirüs*, *Toxoplasma gondii*, *Candida* spp ve *Acanthamoeba* yer alır.

Geçmişte pozitif tüberkülin deri testi, bilinen tüberküloz maruziyeti veya HIV enfeksiyonu olan hastalarda tüberküloz menenjite yönelik ampirik tedaviye başlanmalı ve bilahare özel kültürler ve PCR bazlı testler gibi ileri tetkiklerle bu tanıyı doğrulama yoluna gidilmelidir.

Lyme hastalığı kronik menenjitin nadir bir sebebi olmakla birlikte hastalar, hikayeleri alınırken tipik veya şüpheli eritema migrans deri lezyonları yanında endemik bölgeye yaptıkları seyahatte kene teması açısından da sorgulanmalıdır.

Hastalar kedi dahil hayvanlarla temas öyküsü ve et ürünleriyle temas öyküsü açısından sorgulanmalıdır. Sistemik semptomların varlığı veya yokluğu Wegener granülomatozu, SLE ve Behçet sendromu gibi vaskülitik hastalıklar açısından önemlidir.

Klinik Özellikler

Kronik menenjit hastalarında görülen klinik semptomlar nadiren spesifik bir etiyolojiyi gösterir. Fakat bazen öyküye ait veya epidemiyolojik bir ipucu başka türlü açıklanamayacak bir tanıyı çözüme kavuşturabilir.

Semptomların başlangıcının sorgulanması önemlidir. Semptomların zaman içinde dalgalanması kronik menenjitli hastalarda hastalığın başlangıcını netleştirmek açısından zor olabilir.

Bir çok patogenetik mekanizma kronik menenjit sedromuyla sonuçlanabilir. Çeşitli patojenik ajanlar doğrudan meninksleri, perivasküler aralığı ve hatta beyin parankimini invaze edebilir. Patojenik ajanların bir kısmı alerjik etki oluşturarak meninkslerde ve/veya beyinde difüz enflamatuvar yanıt gelişmesine yol açarlar. Bazı patojenik ajanlar da meninkslerde ve beyin parankiminde granülom oluşturarak hem enflamatuvar reaksiyona hem de fokal nörolojik belirti ve bulgulara neden olabilir. Otoimmün hastalıklar sıklıkla araknoidle ilişkilidir. Fakat intrakraniyal kan damarlarını da etkileyebilir. Nadiren ve sıklıkla zor tanı konulan, kimyasal maddeler ve ilaçlara maruziyet sonrasında meninkslerde enflamatuvar bir reaksiyon gelişebilir. Özetle bu patojenik mekanizmalar, kronik menenjitin enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz etiyolojiye bağlı olarak gelişebileceğini gösteriyor.

Kronik menenjitli hastaların genellikle subakut başlayan ateş, baş ağrısı ve kusmayı içeren semptomları olur. Semptomlar aynı kalabilir, dalgalanabilir ve/veya giderek kötüleşebilir. Semptom ve klinik seyir hastadan hastaya geniş bir yelpazede değişiklikler gösterebilir.

Kronik menenjit için BOS'ta pleositoz (hücre artışı) saptamak şarttır. Nörolojik olarak bu hastalar sinsi başlangıçlı baş ağrısı, hafif ense sertliği, çok yüksek olmayan ateş ve yalnızca ilerleyen dönemde görülen fokal nörolojik bulgularla başvururlar. Yalnızca vaskülit hastalarında ani başlangıçlı fokal nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. Hidrosefali gelişmesi potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu obstrüktif veya rezorbsiyon bozukluğuna bağlı olup bilinç düzeyinde onarılmaz bozukluklara yol açabilir. Nadiren, kronik enflamatuvar durum; altta ya-

tan nedene bağlı olarak fokal veya jeneralize epilepsi nöbetine de sebep olabilir.

Tanı

Kronik menenjitli hastalar; serolojik yöntemler, çeşitli görüntüleme testleri ve tekrarlayan lomber ponksiyonu içeren bir dizi kompleks tanısal işleme tabi tutulurlar.

Laboratuvar testinin tipi her bir olgunun klinik özelliklerine ve varlığı muhtemel spesifik hastalığa göre seçilmelidir. Örneğin kronik menenjitli hastanın rutin değerlendirilmesinde genellikle tüberkülin deri testi, akciğer grafisi, sifilizin serolojik testleri ve HIV enfeksiyonu varlığı araştırılır. Fakat Lyme hastalığı, sistiserkoz, tripanozomiyaz, ve/veya şistozomiyaz gibi nadir enfeksiyöz hastalıklara yönelik testler hastalığın veya durumun muhtemel varlığını gösteren uygun ön testlerin olması durumunda yapılır.

Kronik menenjitli hastalarda kraniyal sinir tutulumu nadir değildir. Aynı zamanda radikülit de görülebilir. Hidrosefali, miyelit veya enfarkta neden olan vasküler tutulum fokal nörolojik bulguların gelişmesine yol açabilir. Modern nörolojik görüntüleme devrinde tanının daha erken konulması yanı sıra, sonrasında çekilen uygun beyin bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) özellikle alternatif sendromları dışlamaya yardımcı olur. Kronik menenjitin başlangıcında apse, tümör ve kraniyal sinüslerde veya paravertebral alanda lokalize parameningeal enfeksiyon odağının dışlanması açısından görüntüleme önemlidir. Fakat kronik menenjit sendromlu hastaların çoğunluğunda görüntüleme ya normal bulunuyor ya da ventriküler genişleme ve meningeal kalınlaşma gibi nonspesifik bulgular saptanıyor. Eşlik eden serebral enfarktüs bir çok olguda görülebilir.

Kronik menenjitli hastaların etiyolojik değerlendirmesi genellikle karmaşık ve zordur. BOS bulguları genellikle benzerlik gösterir. Glukoz düzeyi normal veya düşüktür. Genellikle protein yüksekliği ile birlikte lenfositik pleositoz mevcuttur. Ancak kronik menenjitin bazı tiplerinde veya belli tiplerin değişik dönemlerinde miks veya nötrofilik pleositoz da görülebilir.

Menenjit belirti ve bulgularıyla beraber BOS'taki pleositozun %50 den fazla nötrofil içer-

mesi, yükselmiş protein seviyesi ve azalmış glukozun olası etkene yönelik verilen antibiyotik tedavisine yanıtızlılıkla beraber bir haftadan uzun sürmesi, aynı zamanda tanı amaçlı bakılan başlağıçtaki BOS örneklerinin kültür ve yaymalarının başarısız olması durumu persistan nötrofilik menenjit sendromu olarak tanımlanmaktadır.

Bakteriyel etkenler arasında *Actinomyces israelii* ve *Arachnia propionica* anaerop kültür ortamında izole edilebilen organizmalardır. Eşlik eden pulmoner lezyonlar *Nokardia* ve *M. tuberculosis* ile karışabilir.

Durumu ampirik tedaviye rağmen giderek kötüleşen hastalarda beyin ve meningeal biyopsi faydalı olabilir.

BOS'ta eozinofilin %5 ten fazla bulunduğu "eozinofilik menenjit" nadirdir ve parazitik hastalık, koksidiyoidal veya kandidal menenjit gibi fungal bir enfeksiyon, neoplastik bir hastalık veya bazı enflamatuvar durumları düşündürür.

Bazen kemoterapötiklerin, antimikrobiyallerin veya kontrast maddelerin intratekal uygulanmasına sekonder olarak gelişen eksojen kimyasal menenjitte, medikasyonun durdurulmasına rağmen sonrasında gelişen araknoid sklerozuna bağlı olarak pleositoz ve BOS glukozunda düşme sebat edebilir. SLE akut aseptik lenfositik veya nötrofilik menenjit dahil çok çeşitli menenjit tablolarına sebep olabilir.

Özellikle immünsüpresif hastalarda, fungal enfeksiyon tanısı için, *Aspergillus*'a yönelik galaktomannan testi veya meninks biyopsi gerekebilir.

Durumu ampirik tedaviye rağmen giderek kötüleşen hastalarda beyin ve meningeal biyopsi fayda verebilir.

Tedavi

Antimikrobiyal kemoterapötik strateji için, klinik mikrobiyoloji ve tropikal tıp alanında ki güncel rehberler esas alınmalıdır. Hastalığın durumuna göre artan intrakraniyal basıncın düşürülmesi, eksternal ventriküler drenaj, osmotik terapi ve otoimmün hastalık olgularında anti-enflamatuvar tedavi de gerekebilir. Tanı aşamasında olduğu gibi tedavide de geniş multidisipliner yaklaşım uygundur.

Belli bir gözlem sürecinden sonra ileri araştırmalara rağmen henüz bir tanı konulamayıp semptomlar ağırsa veya giderek kötüleşiyorsa ampirik antitüberküloz tedavisine başlamak faydalı olabilir. Ampirik antitüberküloz tedavi aynı zamanda daha hafif semptomları olup tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü veya pozitif tüberkülin deri testi olan olgularda da uygulanabilir.

Glukokortikoidlerin kronik menenjit hastalarının tedavisindeki yararı konusunda dikkatli kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen takibinde giderek kötüleşen bazı seçilmiş olgularda ampirik glikokortikoid tedavisi fayda sağlayabilir. Enfeksiyöz etiyojoloji saptanamayan bazı olgularda ampirik glikokortikoid tedaviye dramatik yanıtlar görülmüştür.

54

ENSEFALİT VE BEYİN APSELERİ

Bülent Ahmet BEŞİRBELLİOĞLU

Ensefalit

Ensefalit beyin parankiminin enfeksiyonudur. Ensefalitler; otoimmün, veya kollajen vas-küler hastalıklar gibi nonenfeksiyöz sebeplerle de ortaya çıkabilir ancak, burada enfeksiyöz ensefalitlerden bahsedilecektir.

Etiyoloji

Etken genellikle virüsler, daha az sıklıkla bakteriler, mantarlar ve priyonlardır. Virüsler arasında en sık Herpes Simpleks Virüs (HSV) saptanmaktadır. Bunların da %90'dan fazlası HSV Tip-1 ile gelişmektedir.

Epidemiyoloji

Etken; mevsime, hastanın yaşına, immün durumuna ve coğrafik bölgeye göre farklılık gösterebilir. Halen olguların %30-60'ında etken saptanamamaktadır.

Klinik Özellikler

Ateş, halsizlik, myalji, bulantı-kusma, ishal, boğaz ağrısı, döküntü gibi nonspesifik belirtilerle seyreden bir prodrom dönemi görülür. Bulgular etkene göre değişkenlik gösterir. Beyin dokusu enflamasyonu ile birlikte baş ağrısı, fotofobi ve şuur değişiklikleri ortaya çıkmaya başlar ve günler içerisinde ilerler. Ensefalit şüphesi, genellikle hastanın konvüzyon geçirmesi ile ortaya çıkar. Meninks irritasyon bulguları görülebilir ancak şart değildir.

Etken virüse göre değişen ilave belirtiler görülebilir. Örneğin; Herpes Simpleks Virüs hemi-

parezi veya afazi yaparken; Kuduz Virüsü davranış değişiklikleri, laringospazm ve hidrofobi; Batı Nil Virüsü ise erken koma oluşturabilir.

Tanı

Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizinde genellikle artmış protein seviyesi ve pleositoz saptanır. Özellikle Herpes Simpleks Virüs hemorajik ensefalit yaptığından, bunlarda eritrositler de görülür. BOS glukoz seviyesi normaldir. BOS'da en tanı koydurucu tespit, PCR ile etkene ait genomun gösterilmesidir. BOS'da spesifik antikorların saptanması da tanı koydurucudur ancak antikor oluşumu 10 güne kadar hatta daha da gecikebileceğinden, pek tercih edilmemelidir.

Serumda ve/veya idrarda spesifik antikorlar ve/veya etkene ait genom gösterilebilir. BOS'da antikor aranacaksa, eşzamanlı olarak serum antikor düzeyi veya serumda genom varlığı da saptanmalıdır.

Bazı etkenler, serum veya idrarda kültür yapılarak gösterilebilir.

Radyolojik yöntemlerden manyetik rezonans (MR) kullanılır. İmkân yok ise, bilgisayarlı tomografi de kullanılabilir ancak MR kadar duyarlı değildir.

Elektroensefalografi de kullanılabilir ancak tanı koydurucu değil, tanıya yardımcıdır.

Tedavi

Hayatı tehdit eden bir enfeksiyon olduğundan hastaneye yatırılarak, gerekirse yoğun bakım biriminde izlenerek tedavi edilmelidir.

Tablo 54.1. Predispozan durumlara göre sıklıkla etken olan bakteriler.

Predispozan durum	Sık saptanan etken
Otitis media veya mastoidit	Streptokoklar (anaerop veya aerop), <i>Bacteroides</i> veya <i>Prevotella</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i>
Sinüzit	Streptokoklar, <i>Bacteroides</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus</i> spp.
Dental enfeksiyon	Streptokoklar, <i>Fusobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Bacteroides</i> spp.
Travma veya ameliyat	Streptokoklar, <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Clostridium</i> spp.
Akciğer apsesi, ampiyem, bronşektazi (hematojen yolla)	Streptokoklar, <i>Fusobacterium</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> spp., <i>Nocardia</i> spp.
Bakteriyel endokardit	Streptokoklar, <i>S. aureus</i>
Konjenital kalp hastalığı	Streptokoklar, <i>Haemophilus</i> spp.
Nötropeni	Aerop gram-negatif basiller, <i>Aspergillus</i> spp., <i>Mucorales</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Scedosporium</i> spp
Transplantasyon	<i>Aspergillus</i> spp., <i>Candida</i> spp., <i>Mucorales</i> , <i>Scedosporium</i> spp., <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Toxoplasma gondii</i>
HIV enfeksiyonu	<i>T. gondii</i> , <i>Nocardia</i> spp., <i>Mycobacterium</i> spp., <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i>

Tablo 54.2. Ampirik antibiyotik tedavisi önerileri.

Predispozan durum	Sık saptanan etken	Tedavi
Dental apse	Streptokoklar, <i>B. fragilis</i>	Penisilin + metronidazol
Kronik otit	<i>B. fragilis</i> ; <i>Pseudomonas</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> spp	Sefotaksim veya seftriakson + metronidazol; <i>Pseudomonas</i> için seftazidim veya sefepim
Sinüzit	Streptokoklar; <i>Haemophilus</i> , <i>Staphylococcus</i> spp.	Sefotaksim, seftriakson veya nafsilin + metronidazol
Travma veya cerrahi	<i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> spp; Streptokoklar	Nafsilin veya vankomisin + seftriakson veya sefotaksim + metronidazol
Bakteriyel endokardit veya dammar içi uyuşturucu kullanımı	<i>Karışık flora</i> , streptokoklar, <i>Staphylococcus</i> spp	Nafsilin veya vankomisin + seftriakson veya sefotaksim + metronidazol
Konjenital kalp hst.	Streptokoklar	sefotaksim veya seftriakson
Pulmoner enfeksiyon	<i>Nocardia</i> spp, <i>B. fragilis</i> , streptokoklar, <i>karışık flora</i>	Penisilin + metronidazol + trimethoprim-sulfamethoksazol
HIV enfeksiyonu	<i>Toxoplasma gondii</i>	Pyrimethamin + sulfadiazin + folinik asid

Herpes Simpleks haricindeki viral ensefalitlerde etkin antiviral tedavi yoktur. Herpes Simpleks ensefalitinde antiviral tedaviye erken başlamak, sağ kalım açısından çok önemli olduğundan, şüphe halinde kesin tanı konmasını beklemeden başlanmalıdır. İlk seçilecek ilaç asiklovir olup, 14-21 gün boyunca günlük "3x10mg/kg" dozunda damar içi yoldan kullanılmalıdır.

Beyin Apseleri

Beyin parankiminde gelişen apselerdir. Etkenler komşuluk yoluyla (sinüzit, otit veya mastoidit), travma (ameliyat, vb.) sonucu veya hematogen ulaşabilir.

Etiyoloji

En sık (%70) etken streptokoklardır. Tablo 54.1'de, predispozan durumlara göre sıklıkla etken olan bakteriler sıralanmıştır.

Epidemiyoloji

Sıklıkla erkeklerde ve 30-40 yaşlarında görülür, 2 yaş altı çocuklarda son derece nadirdir.

Klinik Özellikler

Başlangıç bulguları; baş ağrısı, bulantı, kusma ve fokal nörolojik bulgulardır. Hastalar genellikle bayılma veya şuur değişikliği ile getirilir. Bazen yüksek ateş vardır. Fungal etkenler beyin damarlarını invaze ettiklerinden, bunlarla gelişen apselerde "stroke sendromu" bulguları (ani

hemipleji veya hemiparezi, afazi, dizartri vb.) görülebilir.

Tanı

Şüphelenildiğinde ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi MR olmalıdır, tomografiye oranla çok daha erken bulgu verir. Kafa içi basınç artışı bulguları varsa, lomber ponksiyon kontrendike olabilir.

Kafatası, paranazal sinüsler, oral kavite, kalp ve akciğerlerin muayenesi; etiyoloji için ipucu verebilir.

Tedavi

Cerrahi drenaj ve antibiyotik tedavisi yapılır. Nörolojik bulguları ilerleyici olanlarda acil cerrahi gerekebilir. Ampirik tedavi önerileri Tablo 54.2'de özetlenmiştir. Apse kavitesine iyi penetre olduğundan, kombinasyonlara, rifampisin eklenebilir. Tedavi en az 3 hafta sürdürülmelidir.

Mehmet Faruk GEYİK

İnfluenza

Tanım

Yüksek ateş, baş ağrısı, öksürük, yaygın kas ağrısıyla seyreden; burun, boğaz, üst solunum yolları bazen de akciğerleri tutan, pandemi yapabilen bir enfeksiyon hastalığıdır.

Etiyoloji

İnfluenza virüsü orthomyxoviridae ailesinden, zarflı, negatif polariteli, tek sarmallı RNA virüsüdür. Virüsün 8 yapısal proteini, nükleoprotein (NP), matrix proteinleri (MP), hemagglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) olmak üzere 4 majör antijeni vardır. HA ve NA zarf glikoproteinleridir. HA, virüsün hücreye bağlanmasında rol alır. NA solunum yollarındaki mürin tabakayı uzaklaştırarak bu bağlanmayı kolaylaştırır ayrıca olgun virüsün hücrelerden tomurcuklanmasında da etkilidir. İnfluenza A'nın HA ve NA glikoproteinlerine göre onaltı tipi vardır. İnsanlarda üç tip HA ve iki tip NA vardır. İnfluenza B virusunda antijenik değişiklik eğilimi daha azdır ve antijenik drift sadece hemagglutininde tanımlanmıştır.

İnfluenza A'da daha çok olmak üzere influenza virüslerinde antijenik değişimler siktir. Antijenik değişimler iki türlü olmaktadır: antijenik kayma (antijenik şift) ve antijenik sürüklenme (antijenik drift). Antijenik sürüklenme; gendeki nokta mutasyonlar sonucu bölgenin kodlandığı aminoasidlerde ortaya çıkar ve epidemilere neden olur. Antijenik kaymada virüste pandemilere neden olan yeni bir yüzey glikoproteini or-

taya çıkar. Antijenik kaymalar genelde influenza A'da, antijenik sürüklenmeler hem influenza A'da hem de influenza B'de olur.

Epidemiyoloji

Hastalık, tüm dünyada genellikle havaların soğuduğu, nem oranlarının düştüğü dönemlerde kış ve bahar aylarında daha sık görülür. Toplu yaşanan yerlerde, havalandırmanın iyi olmadığı, kapalı alanların kullanımının daha fazla olduğu dönemlerde daha siktir. Her yaşta görülse de bebek ve çocuklar ile yaşlılarda daha öldürücü seyretmektedir. Kronik akciğer hastalıkları, romatizmal hastalıklar, kalp-damar hastalıkları, diabetes mellitus, kronik nefrit, multipl skleroz gibi nörolojik hastalığı ve malignitesi olan hastalarda influenza ağır seyredir. Sigara kullanımı ve gebelik influenza enfeksiyonu için risk faktörleri arasındadır.

İnfluenza virüsü, damlacıklar yoluyla en sık öksürme ve hapşırma ile bir iki metre uzaklığa kadar insandan insana bulaşabilir. Nazal salgılarıyla, temasla, kontamine el ve diğer araçlarla bulaşma olabilir. Kümes hayvanlarından (H5N1) kontamine besinlerle ya da direk konjonktival temasla da bulaşabilir. Hastalığın toplumda sık görülmesinin önemli nedenlerinden birisi erişkin kişilerle karşılaştırıldığında, çocuklarda daha hızlı yayılmasıdır. Hastalığın en bulaştırıcı olduğu dönem, semptomların başlamasından önceki 24 saat ve sonraki beş günlük dönemdir. Virüs güneş ışığında, kolayca inaktive olur. Virüs 56°C'de bir saatte, 60°C'de 30 dk'da etkinliğini yitirmektedir.

İnfluenza virüsleri insanlar dışında kuş, domuz, at ve deniz memelilerinde hastalık oluş-

turmaktadır. Mevsimsel salgınlara neden olur. Yılda 3-5 milyon ciddi olgu; yıllar içinde bazı pandemilerde bir milyonu bulan ölüm bildirilmiştir. İnfluenza A daha sık salgın yapar (her iki ya da üç yılda bir) ve daha ciddidir. İnfluenza B yalnız insanlarda, daha az ciddi olmakla birlikte, küçük çaplı salgınlardan sorumludur. İnfluenza C soğuk algınlığına benzer hafif bir hastalığa yol açar.

İnfluenza sporadik olgular, epidemiler veya pandemiler şeklinde yayılmaktadır. Pandemi-lerin her yüz yılda 3-4 defa ortaya çıkması beklenilebilir. Kuş gribi (Avian- H5N1) 1990' larda Asya kıtasından başlayan mortalitesi yüksek ancak hızlı yayılmayan pandemiye neden olmuştur. Son yıllarda Meksika'dan başlayan Dünya Sağlık Örgütü'nün alarm verdiği yeni bir Domuz gribi (H1N1) pandemisi olmuştur. Bu pandemi çocuklarda ve gebelerde daha yüksek mortaliteyle seyretmiştir. İnfluenza salgınları gereksiz antibiyotik ve antiviral kullanımına, antibiyotik alanlarda dirençli suşların oluşmasına, immün sistemini baskılayarak bakteriyel enfeksiyonların oluşmasına zemin hazırlar.

Klinik Özellikler

Hastalığın kuluçka süresi 1-4 gündür, bazen 7 güne uzayabilir. Titreme ile ani yükselen, 38°C'yi geçen ateş, baş ağrısı, kuru öksürük, boğaz ağrısı ve yaygın kas-eklem ağrısı hastaların çoğunda görülen semptomlardır. Bunlara karın ağrısı, dispne, kusma, burun akıntısı, çocuklarda mide şikâyetleri ve ishal eklenebilir. Oküler semptomlar; fotofobi, gözlerde yaşarma, kızarma ve hareketle ağrıdır. Bazen konjonktivit olabilir. Olguların 1/3'ü asemptomatik ya da soğuk algınlığı tablosunu taklit edebilir. Erken dönemde hastalar en çok soğuk algınlığıyla karışır. Solunum sistemi virüslerinden RSV, adenovirüs ve parainfluenza gibi virüsler benzer tabloyu taklit edebilir. Yüksek ateş, hızlı ilerleyen klinik bulgular ve aşırı halsizlik soğuk algınlığından ayırıcıdır. Ateş, baş ağrısı ve yorgunluk gibi semptomların nedeni genellikle influenzanın yaptığı hücre hasarı sonucu salınan proenflamatuvar sitokinler, interferon, IL6 ve tümör nekroz faktöre bağlıdır. Viremi ile ekstrapulmoner yayılım H5N1 ve H1N1'de daha fazladır. Hastalığın

süresi hastanın yaşına, immün sistemin yapısına, altta yatan hastalıklara ve viral suşa bağlı değişir. Bazen hastalık 10 güne kadar uzayabilir. Üst ve alt solunum yolları epitel hücreleri enfekte olur. Silier aktivitenin bozulması sekonder bakteriyel enfeksiyonların yerleşmesine neden olur. Fizik muayenede vücut toksik görünümde, cilt sıcak, kırmızı ve nemlidir. Ateş önemli fizik muayene bulgusudur, ilk 12 saatte 38-40°C'ye çıkabilir ve genelde 3-5 gün sürer.

Tanı

Erken dönemde alınan en uygun örnekler; nazofarenjeal sürüntü, burun boğaz çalkantı suyu, balgam, trakeal aspirat, bronkoalveolar lavajdır.

1. Virüs izolasyonu ve tiplendirme
2. Direkt tanı: Antijenlerin gösterilmesi
3. Serolojik tanı
4. Moleküler tanı

Laboratuvar

Lökopeni, lenfopeni, trombositopeni, ALT/AST artışı, kas enzim yüksekliği (CPK), hiperglisemi, üre ve kreatinin artışı görülebilir.

Komplikasyonlar

Akciğerlerle ilgili olanlar; primer viral pnömoni ve sekonder bakteriyel pnömonidir. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Staphylococcus aureus* sık görülen sekonder etkenlerdir. Çocuklarda krup, kronik bronşit ve kistik fibröz alevlenmeleri olabilir. Trakeobronşit, otit, akut sinüzit, reye sendromu, ensefalit, parotit, miyoglobülinüri, miyozit, miyokardit, perikardit, transfers miyelit, rabdomiyozit ve Guillain Barre Sendromu en sık görülen komplikasyonlardır.

Tedavi

Temas izolasyonunun sağlanması, risk grubunun antiviral profilaksisi, uygun hastalara antiviral tedavi, gereksiz antibiyotik kullanımının önüne geçilmesi önemlidir. Etkisinin sınırlı olması, erken başlanmasının gerekliliği, yan etkilere neden olması ve direnç gelişimi nedeniyle antiviral tedavi özel hasta gruplarında uygulanmalıdır.

Tablo 55.1. İnflenzada kullanılan antiviraller.

İlaç	Kullanım	Tedavi (5 gün)	Profilaksi (7 gün)
Oseltamivir	Oral	75 mg 2x1	75 mg 1x1
Zanamivir	Inhaler	10 mg 2x1	10 mg 1x1
Amantadin	Oral	100 mg 2x1	100 mg 2x1
Rimantadin	Oral	100 mg 2x1	100 mg 2x1

Nöraminidaz İnhibitörleri

Oseltamivir (Tamiflu®) ve zanamivir (Relenza®) influenza tedavisinde daha etkili ve daha az toksik olan ilk seçenek ilaçlardır (Tablo 55.1). Bunlara karşı direnç gelişebilir. Dünya Sağlık Örgütü riskli hastalara semptomların başladığı erken dönemde tedavi önermektedir. Oseltamivir ve zanamivir tedavisi erken başlanırsa semptomatik enfeksiyon riski %60-80 azalır. Tedavi 65 yaş üzerinde ve 5 yaş altındaki hastalarda iki gün içinde başlanmalıdır. Erken tedavi hastanede kalış süresini dolayısıyla mortaliteyi azaltır.

M2 İnhibitörleri

Amantadin (Symmetrel®) ve rimantadin (Flumandine®) M2 proteininin virüsün zarfından soyunma aşamasında bir iyon kanalı bloke ederek hücrelere virüsün bulaşmasını engeller. İnfluenza B'ye karşı etkisizdir. Peramivir yeni onay alacak ilaç grubu içindedir.

İnfluenza B'de Reye sendromu oluşturma riski olduğundan semptomatik tedavide özellikle asetilsalisilikasidin yerine parasetamol tercih edilmelidir.

Korunma ve Kontrol

Genel korunma önlemleri geçerlidir. El yıkama, el antiseptikleri, maske, kağıt mendil, evde izolasyon ve temizlikte deterjan kullanımı korunma için gereklidir.

Korunmada en sık her yıl yenilenen trivalan influenza aşısı kullanılmaktadır. Bu aşı genellikle iki influenza A subtipi ve bir influenza B suşunu içermektedir. Aşı genellikle küçük çocuklar, yaşlılar ya da yüksek risk gruplarında tavsiye edilir.

İnfluenza için yüksek risk grupları:

- 50 yaş ve üzerindeki kişiler
- 6 ay- 4 yaş arası çocuklar

- Kronik akciğer (astım dahil), kardiyovasküler (hipertansiyon hariç), renal, hepatik, hematolojik, nörolojik, veya metabolik (diyabet dahil) hastalığı olan kişiler
- İnfluenza mevsiminde gebe olacak kadınlar
- İmmünyetimsizliği olan kişiler (ilaçlar ile veya HIV)
- Uzun süreli aspirin alan çocuklar ve gençler
- Aşırı obez olan kişiler

İnaktive aşı 6 aydan büyüklere, yüksek doz inaktive aşı 65 yaş üzerinde tercih edilmelidir. Canlı aşı Amerika'da 2-49 yaş arası kullanılmaktadır. Aşılar sonbaharda ekim-kasım aylarında yapılmalıdır. Koruyuculuk %70-90 arasında değişir.

Soğuk Algınlığı

Tanım

Burun semptomları ile kendini belli eden, aksırık, boğaz ağrısı ve genellikle hafif bir baş ağrısının eşlik ettiği bir enfeksiyon hastalığıdır. Semptomlara öksürük, iştahsızlık, halsizlik ve nadir olarak ateş eklenebilir. Ön planda burun, farenks ve sinüsler tutulur.

Etiyoloji

Yaklaşık 200 virüsün etiyolojide rol aldığı hastalığın en sık nedeni rinovirüslerdir. (Tablo 55.2). Çoğu virüs asemptomatik enfeksiyon nedenidir.

Epidemiyoloji

İnsanlarda en sık rastlanan enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Sonbahar ve kış en sık görüldüğü mevsimlerdir. Yetişkinler yılda 2-3, çocuklar 6-12 defa hastalığa yakalanabilirler. Damlacık yoluyla doğrudan veya kontamine yüzeylerden dolaylı temasla bulaş olur. Rinovirüsler ilk üç günde çok bulaştırıcıdır. Nem ve ısıyla ilişkili virüslerden rinovirüsler sonbahar başlarında, ilkbaharın ortası ve sonlarında; enterovirüsler sonbaharda; koronovirüsler kış aylarında

Tablo 55.2. Soğuk algınlığı nedeni virüsler.

Virüs	Antijenik Tip	Görülme oranı (%)
Rinovirüs	> 100	40-50
Koronavirüs	5	10-15
Parainfluenza	5	5
Respiratuar sinsitiyal virüs	2	5
İnfluenza	3	25-30
Adenovirüs	47	5-10
Metapneumovirüs	2	5
Diğer virüsler*		

* enterovirüs, bocavirüs.

en sık görülür. Adenovirüsler ve rinovirüsler çevre ile yüzeysel nesnelere uzun süre canlı kalabilir. Viral atılım rinovirüslerde 3 hafta, koronavirüste 1-4 gün sürebilir. Çok sayıda hızlı mutasyona uğrayan virüs ve serotiplerinin olması nedeniyle antikor cevabı olsa da kalıcı bağışıklık pek görülmez. İnfluenza virüsleri soğuk algınlığı tablosu oluştursa da influenza; semptom ve bulguları daha ani başlayan, sıklıkla ateşin daha yüksek seyrettiği bir hastalıktır. Salgınlar yapar ve yatağa düşürür.

Klinik Özellikler

Kuluçka süresi ortalama 12-72 saat arasında değişir. Semptomlar temastan sonra 16-24 saat içinde başlayabilir, 2-4 günde tepe yapar. Kendiliğinden 7-10 gün içinde geçen bazen 3 haftaya kadar da uzayabilen iyileşme süreci takip eder. Genellikle nazal konjesyonun neden olduğu burun akıntısı ve aksırık vardır. Ayrıca ateş, boğaz ağrısı, hafif baş ağrısı, öksürük, kas ağrısı, halsizlik, iştahsızlık ve nadiren ateş semptomları bulunur. Seröz burun akıntısı ve balgam olabilir. Semptomların ağırlığı vücudun verdiği immün yanıtla ilişkilidir. Bradikinin lokal semptomlardan, sitokinler ise sistemik bulgulardan sorumludur. Havadan solunarak alınan rinovirüsler burun mukozasına tutunurlar. Immün sistemi devreye girerek virüsü vücuttan uzaklaştırmaya çalışır. Virüsleri atma çabasıyla burun akması, hapşırma ve ateş gibi tepkilere neden olur. Vü-

Tablo 55.3. İnfluenza ile soğuk algınlığı arasındaki farklar.

Bulgu ve Semptom	İnfluenza	Soğuk algınlığı
Başlangıç	Hızlı	Tedrici
Ateş	Sık	Seyrek
Üşüme-titreme	Sık	Seyrek
Öksürük	Beklenen, ciddi	Daha az sıklıkta
Baş ağrısı	Devamlı	Seyrek
Miyalji	Ciddi	Hafif, silik
Halsizlik	Olağan	Hafif
Yorgunluk, güçsüzlük	Olağan	Hafif
Mortalite	Risk gruplarında	Nadir
Aşı	Var	Yok

* enterovirüs, bocavirüs.

cut virüsten kurtulunca bu reaksiyonlar sona erer. İnfluenza ile soğuk algınlığı arasındaki farklar Tablo 55.3'de verilmiştir.

Tanı

Rutin laboratuvar yöntemleri kesin tanıyı koyamaz. Viral kültür, antijen araştırma, polimeraz zincir reaksiyonu tanıda nadiren kullanılır. Genellikle klinik semptomlarla tanı konur.

Komplikasyonlar

Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar; sinüzit, farenjit, trakeobronşit veya kulak enfeksiyonları gelişebilir. Astım ve kronik bronşit hastalarında alevlenmelere sebep olabilir.

Tedavi

Spesifik antiviral tedavi yoktur. Semptomatik tedavi yapılır. Analjetik ve antipiretikler kullanılabilir. Erişkinlerde birinci kuşak antihistaminikler, dekonjestanlar denenebilir. En iyi destek tedavisi bol sıvı tüketmek ve istirahat etmektir.

Korunma ve Kontrol

El yıkama ve antiseptik kullanımı virüs yayılımını azaltır. Eldiven ve maske kullanılabilir. Çok sayıda değişen etiyolojik etken nedeniyle aşının korunmada yeri yok.

AKUT TONSİLLOFARENJİT

56

Davut ÖZDEMİR

Tonsil ve farenksin akut enflamasyonudur.

Etiyoloji

Birçok virüs ve bakteri tonsillofarenjite neden olabilir. Bakteriler içinde en sık etken A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) olan *S. pyogenes*'tir. C ve G grubu streptokoklar daha nadiren etkindir. Virüsler içerisinde en sık; Rhinovirüs, Coronavirüs, Adenovirüs, Enterovirüsler, Respiratory syncytial virüs (RSV) etkindir. Epidemik dönemlerde Influenza A ve B akla gelmelidir.

Epidemiyoloji

Özellikle kış döneminde olmak üzere; yetişkinler yılda 2-4, çocuklar 6-8 defa üst solunum yolu enfeksiyonu geçirirler. Bu sırada farenks enfeksiyonu da oluşabilir. ABD'de bir yılda yetişkinlerin %16'sı, çocukların %46'sı farenjit olmaktadır. Olguların yaklaşık %50'si 5-24 yaş arasında yer alır ve etken çoğunlukla virüslerdir. Akut tonsillofarenjitlerin %15-25'inde etken AGBHS'dir. Gelişmekte olan ülkelerde AGBHS'nin sıklığı gelişmiş ülkelere göre 5-10 kat fazladır. AGBHS yakın temas, solunum yolu ve cilt lezyonlarından bulaşabilirken, C ve G grubu streptokoklar kontamine gıdalar ile de bulaşabilir. Tarafımızdan yapılan bir çalışmaya göre, birinci basamak aile hekimleri en sık tonsillofarenjit tanısı ile reçete yazmaktadırlar. Influenza'ya tüm yaş gruplarında rastlanırken, Parainfluenza ve RSV çocuklarda, Epstein-Barr virüs (EBV) ve Herpes simpleks virüs (HSV) genç erişkinlerde daha sık farenjite neden olur.

Klinik Özellikler

Ses kısıklığı, rinit, konjonktivit, ishal, oral ülserler ve öksürük viral etiyojolojiyi düşündürür. Ateş, titreme ve kas ağrısı influenza haricinde belirgin değildir.

Streptokoksik tonsillofarenjitin inkübasyon süresi 2-4 gündür. Hastalık ani başlar. Ateş 38°C'nin üzerindedir. Boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, baş ağrısı, halsizlik, kas ve karın ağrısı, bulantı, kusma görülür. Ağrılı servikal lenfadenopati görülebilir. Erizipel, piyodermi, sinüzit, otit, mastoidit, peritonsiller apse, septik artrit, osteomyelit, kavernoöz sinüs trombozu ve bakteriyemi süpüratif; akut romatizmal ateş (ARA) ve akut glomerulonefrit non-süpüratif komplikasyonlardır.

Tonsil üzerinde eksüda; AGBHS, C ve G grubu streptokok, *Yersinia enterocolitica*, *C. diphtheriae*, EBV, adenovirüs, Human immunodeficiency virüs (HIV), kandida enfeksiyonlarında gözlenebilir.

Staphylococcus aureus, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteriodes* spp. gibi β-laktamaz üreten bakteriler tedaviye rağmen tekrarlayan kronik tonsillit etkenidir. *Neisseria gonorrhoeae* cinsel aktif gençlerde etkindir. *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonlarına bronşit ve pnömoni eşlik edebilir. *C. pneumoniae*, *Yersinia pestis*, *F. tularensis*, *Treponema pallidum* enfeksiyonları sırasında tonsillofarenjit de gelişebilir.

Tanı

Esas olan viral ve bakteriyel enfeksiyonu ayırmaktır. Viral enfeksiyonda hafif lökositoz ve

Tablo 56.1. Modifiye Centor Kriterleri.

Kriter	Puan
Ateş > 38° C	1
Öksürüğün olmaması	1
Ağrılı büyümüş ön servikal lenf bezi	1
Tonsillerde büyüme veya eksüda	1
Yaş 3-14	1
Yaş 15-44	0
Yaş ≥ 45	-1

atipik lenfositler, AGBHS enfeksiyonunda lökositoz ve sola kayma ve anti streptolizin O ve C reaktif protein artışı olabilir. Viral ve bakteriyel tonsillofarenjiti ayırmada Modifiye Centor puanlama sistemi (Tablo 56.1) kullanılabilir. Bu skorlamada, puan 4 ve üzeri ise streptokokkal enfeksiyon olasılığı %51-53'tür. Bu kriterlerin değeri çocuklarda daha düşüktür. Rutin olarak hızlı antijen tespit testi ve boğaz kültürü önerilmez. Bunlar bakteriyel etken düşünüldüğünde yapılmalıdır (3 yaş altı bakteriyel enfeksiyon oranı ve akut romatizmal ateş (ARA) oranı düşük). Hızlı antijen tespit testi pozitif çıkarsa boğaz kültürü gerekmez. Bu testin negatif çıkması durumunda; Avrupa rehberi kültürü gerekli görmezken, Amerikan rehberi çocuk ve adölesanlarda AGBHS enfeksiyon riski fazla olduğundan kültürü önermektedir. Tanısal testler bazı özel durumlar hariç hastanın hane halkına ve tedavi sonrasında hastaya yapılmaz.

Tedavi

Viral tonsillofarenjit semptomatik olarak tedavi edilir. Çocuklarda aspirin verilmemelidir. Tedavide amaç AGBHS enfeksiyonuna bağlı;

1. Hem süpüratif hem de non-süpüratif komplikasyonları önlemek
2. Klinik iyileşmeyi hızlandırmaktadır.

AGBHS'lerde penisilin direnci saptanmamıştır. Penisilin alerjisi yoksa ilk seçenek penisilindir. Yetişkinler için tek doz 1.200.000 Ü benzatin penisilin G İM olarak verildiğinde bakteri eradikasyonunu sağlar. Beraberinde semptomatik tedavi

unutulmamalıdır. Başka bir alternatif, 600.000 Ü benzatin, 300.000 Ü prokain ve 300.000 Ü kristalize penisilin G içeren preparatlardan 2 flakon İM yapmaktır. Penisilin alerjisi beklenmese dahi, bu tedaviyi acil müdahale yapılabilecek bir merkezde uygulamak ve hastayı 30 dk. gözlem altında tutmak önerilir. Erişkin ve 27 kg'dan büyük adölesanlar için oral tedavi seçenekleri; penisilin V (4x250 mg veya 2x500 mg), amoksisilin (3x500 mg), birinci kuşak sefalekssin (2x500 mg) ve sefadroksil (2x500 mg) en çok tercih edilen oral antibiyotiklerdir. İkinci ve 3. üncü kuşak oral sefalosporinler penisilinden daha pahalıdır. Beta laktam hipersensibilitesi olanlarda hayatı tehdit eden allerjik reaksiyon hikayesi yoksa özellikle 2. ve 3. kuşak sefalosporinler kullanılabilir. Ciddi penisilin ve sefalosporin alerjisi olanlarda; eritromisin (4x250 mg) ve klaritromisin (2x250 mg) 10 gün veya azitromisin (ilk gün 500 mg, takiben 5 gün 250 mg) kullanılabilir. Nadiren eritromisin dirençli durumlarda klindamisin tab (20 mg/kg/gün üçe bölünmüş doz halinde) 10 gün kullanılabilir. Sulfonamidler, trimetoprim-sülfametoksazol, kloramfenikol, aminoglikozidler, siprofloksasin ve tetrasiklin streptokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamalıdır. Yeni kuşak kinolonlar, gereksiz geniş spektrumlarından ve pahalı olmalarından dolayı önerilmezler. Amoksisilin+klavulonat gibi β-laktam/β-laktamaz inhibitörleri, AGBHS'ler β-laktamaz üretmediğinden, bazı özel durumlarda görülen tedavi başarısızlığı dışında kullanılmamalıdır.

Özel durumlar haricinde AGBHS taşıyıcısının tedavisi gereksizdir. İmmün yetmezlikli hastada viral farenjit, asiklovir ile tedavi edilebilir.

Korunma ve Kontrol

Hastaların izolasyonuna gerek yoktur. Genel hijyen kurallarına dikkat edilmeli, kalabalık yaşanan yerlerde havalandırmanın iyi olması sağlanmalıdır.

RİNOSİNÜZİT, OTİTİS MEDIA VE MASTOİDİT

Fatma Nurhayat BEYAZIT

Akut Rinosinüzit

Rinit, nazal konjesyon ve mukus salgısında artışa neden olan, burun içindeki enflamatuvar olayların genel tarifidir. Sinüzit ise, paranazal sinüs boşluklarını döşeyen mukozanın ve altındaki yapıların enflamasyonudur.

Rinosinüzitler semptomların süresine göre akut, kronik ve subakut olarak üç gruba ayrılmıştır. Semptomların süresi 4 haftadan az olanlara akut, 12 haftadan uzun sürenlere kronik rinosinüzit ve iki süre arasında olanlara subakut rinosinüzit denmektedir.

Etiyoloji

Erişkin rinosinüzitlerinde maksiller sinüs örneklerinden yapılan kültürlerde üretilen mikroorganizmalar; *Streptococcus pneumoniae* (%41), *Haemophilus influenzae* (%35), *Moraxella catarrhalis* ve normal flora elemanı olan *Staphylococcus aureus* olarak saptanmıştır (Tablo 57.1 ve 57.2). Hekimin coğrafi bölgeye göre baskın olan mikroorganizmaları bilmesi önemlidir. Akut bakteriyel rinosinüzitte (ABRS) ampirik antibiyotik tedavisi uygulamak için bu bilgi gereklidir.

Tablo 57.1. Erişkin ABRS etkenlerinin dağılımı.

Etken Mikroorganizma	Görülme Sıklığı (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20-43
<i>Haemophilus influenzae</i>	22-35
<i>Mycobacterium catarrhalis</i>	2-10
<i>Streptococcus spp.</i>	3-9
<i>Staphylococcus aureus</i>	0-8
Diğer	4

Tablo 57.2. Çocuklarda ABRS etkenlerinin dağılımı.

Etken Mikroorganizma	Görülme Sıklığı (%)
<i>S. pneumoniae</i>	35-42
<i>H. influenzae</i>	21-28
<i>M. catarrhalis</i>	21-28
<i>S. pyogenes</i>	3-7
Anaeroplara	3-7

Olguların 1/3'ünde birden fazla bakteri etken olarak karşımıza çıkar. Anaerop bakteriler ABRS olgularının %10'undan azında etkindir. Dış kaynaklı rinosinüzitlerde ise çoğunlukla anaeroplara etkindir. Bu olgularda en sık saptanan anaerop bakteriler *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp.*, pigmente *Prevotella* ve *Porphyrromonas spp.* olarak bildirilmiştir.

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) doktora en sık başvuru nedeni rinit veya sinüzite ait şikayetler nedeniyledir. Bu nedenle yılda 20 milyondan fazla başvuru yapılmakta ve tedavi amacıyla milyarlarca dolar harcanmaktadır. Ülkemizde bu konuda kapsamlı istatistiklere ulaşmasak da bu konuda yapılan yayınların çoğu bu hastalığın ülkemiz açısından da önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermektedir ve dolaşısıyla ülkemiz bütçesine önemli yükler getirdiği de muhakkaktır. Bu nedenle bu hastalık grubu ülkemiz için de önemli bir sağlık sorunudur.

Klinik Özellikler

ABRS'ler genellikle viral bir üst solunum yolu enfeksiyonunu (ÜSYE) takiben ortaya çıkar. ÜSYE sırasında burun tıkanıklığı, burun

akıntısı, postnazal akıntı, öksürük, halsizlik, başağrısı gibi semptomlar mevcuttur. Bu sırada viral rinosinüzit tabloya eşlik edebilir. Hastalığın 5. gününden itibaren semptomların şiddeti azalmaya başlar ve 10 günden sonra hastalık; viral rinosinüzit dahil kendiliğinden iyileşir ve semptomlar tamamen kaybolur. Başlangıçta seröz vasıfta olan burun akıntısı giderek koyulaşır, 1 hafta sonuna doğru koyu yeşil hal alır. Bu durum bakteriyel enfeksiyonu göstermez. Semptomlar hastalığın 5-6. günlerinde kötüleşirse veya 10 gün geçtiği halde düzelme olmazsa akut bakteriyel rinosinüzit kuvvetle düşünülmelidir.

Ağrı, akut sinüzitte sık görülmekle beraber, kronik sinüzitte nadir bir şikayettir. Kronik sinüzitli hastalar sıklıkla, giderek daha da artan lokalize edemedikleri künt bir başağrısından şikayetçidirler. Diğer nazal semptom ve bulguların olmadığı durumlarda, tek başına başağrısının, kronik sinüzitin bir bulgusu olmadığını özellikle belirtmek gerekir.

Tanı

ABRS tanısı genellikle öykü ve klinik bulgular ile konur. ABRS için en belirgin öykü, viral bir ÜSZE devam ederken şikayetlerin düzelmesini takiben aniden klinik semptomların kötüleşmesi, özellikle tek taraflı yüz ağrısı şeklinde başağrısı başlaması, postnazal akıntı ve burun akıntısının klinik tabloya eşlik etmesi tanıyı koydurur. Endoskopik nazal bakıyı içeren kulak burun boğaz muayenesinde; tutulan sinüse göre akıntı görülebilir. Maksiller sinüsün etkilendiği durumlarda maksiller sinüs translimünasyonu kaybolur.

Viral rinosinüzitler ile ABRS'lerin klinik ayrımını yapmak çok zordur. Kesin yol; sinüs ponksiyonuyla numune alarak, ajan mikroorganizmayı üretmektir. Bu invazif girişim kesin tanı için altın standarttır, ancak rutin olarak kullanılmaz. Komplikasyon gelişen belki de yatırılarak tedavi gereken olgularda yapılır.

Sinüzit tanısı koyabilmek için 2 majör faktörün veya 1 majör ve 2 minör faktörün varlığı ya da muayenede pürülan nazal akıntının görülmesi gereklidir (Tablo 57.3)

Direkt grafilerin tanıda yararı çok sınırlıdır. Direkt grafiler sinüzit tanısını doğrulayabilir an-

Tablo 57.3. Sinüzit tanısında majör ve minör faktörler.

Majör Faktörler	Minör Faktörler
Yüzde ağrı veya basınç (diğer nazal semptomlarla birlikte)	Baş ağrısı
Yüzde dolgunluk hissi	Ağız kokusu
Burun tıkanıklığı	Halsizlik
Burun akıntısı	Diş ağrısı
Ateş (akut rinosinüzitte)	Ateş (nonakut rinosinüzitte) Öksürük Kulakta tıkanıklık ya da basınç hissi

cak sinüziti ekarte ettirmez. Kronik sinüzit tanısında hemen hiç değeri yoktur. Bilgisayarlı tomografi bugün en değerli radyolojik yöntemdir. Endoskop ile görülemeyen tüm gizli boşluklar hakkında bilgi verir.

Komplikasyonlar

Nadiren ciddi komplikasyonlara neden olur. Bu durum özellikle çocuklarda daha sıktır. Komplikasyonları arasında preseptal selülit, subperiostal apse, orbital apse, orbital selülit, kavernoöz sinüs trombozu, optik nörit, frontal osteomyelit, epidural apse, subdural apse, beyin apsisi ve menenjit yer alır.

Tedavi

Viral rinit tedavisi, sıvı replasmanı ve ateş düşürücüleri (asetaminofen ya da nonsteroid antienflamatuvar) içeren destekleyici tedavi ile yapılır. Buharın hafif dekonjestan etkisi, C vitamini ve iyi beslenme semptomların düzelmesini hızlandırmaya yardımcı olabilir. Oral dekonjestanlar (12 saat arayla birkaç gün boyunca 120 mg pseudoefedrin, vb.), mukolitikler (4 ila 6 saat arayla birkaç gün boyunca 200 ila 400 mg guaifenesin, vb.), ve ipratropium bromidinin (12 saat arayla, her iki burun deliğine, iki kez birkaç gün boyunca %0.03 veya %0.06) potansiyel yarar sağlar.

Sinüzit tedavisinde amaç; enfeksiyonu kontrol etmek, doku ödemi azaltmak, drenajı sağlamak ve sinüs ostiumlarının açıklığını sağlamak olmalıdır. Sinüzitlerde ilk basamak tedavi uygun antibiyotik ve dekonjestanla başlamalıdır. Bakteriyel sinüzit tedavisi *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'u hedef alan antibiyo-

tiklerle yapılmalıdır. β -laktamaz dirençli bakterilerin çokluğu nedeniyle ampisilin ve benzeri ilaçlar kullanılmamalıdır. Tedavi stratejisi; hastanın başvuru anındaki kliniği (orta, kötü vb.) ve hastanın önceki antibiyotik kullanma hikayesine (antibiyotik dirençli enfeksiyon riski artar) göre belirlenmelidir:

- A. Son 4-6 hafta içinde antibiyotik kullanımı olmayan hafif sinüzit olgularında; ilk seçenek olarak, amoksisilin-klavulonat, sefuroksim aksetil, sefopodoksım proksetil, sefdinir; β -laktam-alerjik ise makrolidler ya da telitromisin tercih edilmelidir.
- B. Son 4-6 hafta içinde antibiyotik kullanım öyküsü olan hafif ya da orta şiddetli sinüzit olgularında ya da A şikkındaki olgularda ikinci seçenek olarak; florokinolonlar (moksifloksasin), yüksek doz amoksisilin-klavulonat, seftriakson, ya da kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir. Penisilin alerjisi mevcutsa; florokinolon veya rifampisin-klindamisin kombinasyonu uygulanmalıdır.

Antibiyotik tedavisi en az 10-14 gün sürmelidir.

Sinüzit tedavisinde dekonjestanlar, doku ödemi azaltıp sinüs ostiumlarının açılması ve drenajın sağlanmasında rol oynar. Oral olarak pseudoefedrin, fenilpropanolamin, fenilefrin gibi dekonjestanlar, topikal olarak oksimetazolin kullanılabilir. Topikal dekonjestanlar rebound etkileri nedeniyle beş günden fazla kullanılmamalıdır.

Kronik sinüzit tedavisinde altta yatan nedenler tedavi edilmedikçe tablo ortadan kalkmaz. Bu nedenler arasında; alerjik rinit, vazomotor rinit ve anatomik bozukluklar yer alır. Cerrahi gereken durumlarda endoskopik sinüs cerrahisi ile oldukça iyi yanıtlar alınmaktadır.

Pediyatrik Olgularda Dikkat Edilmesi Gereken Kurallar

6 ay ve daha küçük hastalarda ağrı kesici-ateş düşürücü olarak sadece asetaminofen verilmelidir. 6 aydan büyüklerde asetaminofen veya ibuprofen verilebilir. Rinosinüzitlerde Reye Sendromu'na yol açma riski nedeniyle çocuklara asla aspirin verilmemelidir. Ayrıca 4 yaşın altındaki çocuklara soğuk algınlığına yönelik (dekon-

jestan ve antihistaminik içeren) ilaçlar verilmemelidir.

Otitis Media

Orta kulak boşluğu ve timpan zarının akut olarak başlayan enflamasyonuna akut otitis media denir. Üç tipi vardır: Akut viral otitis media, akut bakteriyel (süpüratif – pürülan) otitis media ve akut nekrotizan otitis media.

Etiyoloji

En sık etiyolojik faktör, üstaki tüpünün enflamasyonu ve obstrüksiyonuna yol açan bir üst solunum yolu enfeksiyonudur. Nazofarenksin bakteriyel kolonizasyonu ve üstaki tüpünde fonksiyon bozukluğu enfeksiyon gelişmesine yol açar. Nadir olarak, hematogen yolla ya da nazofarinksten direkt yayılma ile enfeksiyon oluşabilir.

Viral patojenler: Respiratuvar sinsityal virüs, rhinovirüs, adenovirüs, influenza.

En yaygın bakteriyel patojenler:

1. *Streptococcus pneumoniae* (olguların %40-50'sinde etkindir, tedavi olmaksızın iyileşme olasılığı en düşük olan patojendir, penisiline dirençli suşlar giderek artmaktadır)
2. *Haemophilus influenzae* (%20-30)
3. *Moraxella catarrhalis* (%10-15)
4. Diğer etiyolojik ajanlar: *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia trachomatis*

Akut nekrotizan otitis mediada enfeksiyondan beta hemolitik streptokoklar ve pnömokok tip 3 sorumludur.

Epidemiyoloji

Her yaşta görülebilir, ancak ağırlıklı olarak bebek ve çocuklarda görülür. En sık olarak yaşamın ilk iki yılında görülür, sonra prevalansı azalır. Tüm çocukların yaklaşık olarak %75'i bir kez otitis media geçirirken, üç yaşına kadar tüm çocukların üçte biri üç ya da daha fazla atak geçirmiştir. Sonbahar, kış ve ilkbaharın başlangıcında sık görülür. Erkek cinsiyette görülme sıklığı daha fazladır. Hastalık ilk olarak 6-36 ay arasında pik yaparken, ikinci pik 4-6 yaş arasında görülür.

Klinik Özellikler

1. Akut Viral Otitis Media

Viral enfeksiyonlar sonucu östaki tüpünde silyer aktivitenin geçici olarak kaybı, gelişen hiperemi ve ödem ile birlikte mukus salgısının artması geçici tuba blokajına yol açar. Timpan kavitede oksijen absorpsiyonu ve negatif basınç oluşur. Bunun sonucunda orta kulakta transüda vasfında sıvı birikir. Viral etkenler, ilave enfeksiyon olmadıkça enflamatuvar olmayan, steril sekretuvar otitis media oluşturur. Ancak beta hemolitik streptokoklar, pnömokoklar ve özellikle çocuklarda *Haemophilus influenzae*'nin mukozaya yerleşmesiyle sıklıkla bakteriyel komplikasyon gelişir. Komplike olmamış viral otitis media, akut bakteriyel otitis mediadan klinik olarak ateş, işitme kaybı ve pürülan akıntının olmaması ile ayırt edilir.

Büllöz mirinjit: Viral otitis medianın özel bir şeklidir. Sıklıkla epidemiler şeklinde yuva ve okul çağındaki çocuklarda görülür. Timpan zarı ve komşu dış kulak yolu cildinde serohemorajik vasıfta büller mevcuttur. Ateş yoktur, işitme normaldir, orta kulakta eksüda bulunmaz. Çok ağrılıdır. Birkaç günde kendini sınırlar.

2. Akut Süpüratif (Pürülan) Otitis Media

Klinik safhaları aşağıdaki gibidir:

- a. **Hiperemi devresi:** Tuba ve orta kulak mukozası hiperemiktir. İşitme genellikle normaldir. Ağrı ve ateş olabilir. Başka anormal bir bulgu olmaksızın sadece timpanik zarda eritem mevcudiyeti teşhis kriteri değildir. Çünkü üst solunum yolunda enflamasyon olmaksızın ağlama ya da sümürme ile zarda eritem oluşabilir.
- b. **Eksüdasyon devresi:** Enfeksiyon ilerledikçe klinik tablo alevlenir. 12-24 saat içinde orta kulak boşluğunda ve mastoid hücrelerinde basınçlı eksüdatif sıvı birikir. Ateş yükselir, ağrı şiddetlenir, orta kulakta sıvı birikmesi nedeniyle iletim tipi işitme kaybı artar. Bu evrede zar tamamen hiperemik ve kırmızı şarap rengindedir, kalınlaşmış ve bombedir.
- c. **Süpürasyon devresi:** Timpan zarın spontan ya da parantez ile delinmesiyle eksüdatif sıvı dış kulak yoluna dolar. Ağrı hızla azalır ve düşer. Akıntıda pulsasyon görülebilir.

- d. **Koalesans ve Akut Mastoidit devresi:** Enfeksiyon ciddi boyutlarda devam eder ve iki haftadan uzun sürerse, havalı hücrelerde basınçlı eksüda birikmesi nedeniyle, eksüdasyonun erken evreleri kadar şiddetli olmasa da ağrı özellikle geceleri olmak üzere artar. Mastoidde orta derecede hassasiyet ve ateş vardır.
- e. **Komplikasyon devresi:** Enfeksiyonun orta kulak ve mastoidin dışına taşması ile fasiyal sinir paralizi, labirentit, perisinüzal, ekstradural apseler, sigmoid sinüs tromboflebiti, beyin, beyincik apseleri, menenjit ortaya çıkabilir.
- f. **Rezolüsyon devresi:** Akıntı azalır ya da kaybolur, timpan zarı onarılır. Orta kulak ve mastoidit hücrelerde kalan eksüda absorbe olur. Akut süpüratif otitis media nadiren kalıcı tahribat yapar. Ancak akut nekrotizan otitis media her zaman tahribat yapar.

3. Akut Nekrotizan Otitis Media

Nadir görülür. Genelde bebeklerde, diyabetiklerde ve vücut direncinin düşük olduğu durumlarda ortaya çıkar. Kalıcı zar perforasyonu ve sağırılığa neden olur. Küçük çocuklarda kızıl, kızamık ve influenza enfeksiyonları ile beraber görülebilir. Ani başlar, bol akıcı kıvamda akıntı, kemikçik nekrozu, zar perforasyonu ve antruma yayılım görülür. Hemen her zaman geniş persistan perforasyonlar sekel olarak kalır. Tedavisinde altta yatan sistemik hastalık varsa tedavi edilir ve parenteral antibiyotik uygulanır.

Ayırıcı Tanı

- Otitis eksterna
- Yansıyan ağrı (ağız, nazofarenks, tonsiller, üst solunum yolunun diğer kısımları)

Tanı

Otoskopik muayene ile konur.

Tedavi

Akut süpüratif otitis medianın iki tür tedavisi vardır.

1. Medikal tedavi:
 - a. Sistemik antibiyotikler
 - b. Oral ve nazal topikal dekonjestanlar, çocuklarda antihistaminikler

- c. Analjezik ve antipiretikler
- d. Hidrasyon,
- e. İrritanlardan kaçınma (sigara dumanı gibi)
- f. Soğuk buhar inhalasyonu

2. Cerrahi tedavi:

Rutin miringotomiye destekleyen kanıt yoktur. Ancak uygulanması durumunda ağrıyı hafifletir ve enfeksiyonun iyileşmesini hızlandırır.

Orta kulak drenajı için kullanılan diğer yöntemler bir ventilasyon tübü yerleştirilmesi ve/veya basit mastoidektomidir.

Antibiyotik Tedavisi

Çoğu komplike olmayan akut otitis media olgusu kendiliğinden düzeldiği için, genel durumu iyi görünen çocuklarda antibiyotik tedavisi vermeden beklemek, bu arada destekleyici tedavi vermek uygundur. Ancak antibiyotik tedavisi verileceği zaman:

- Dirençli *S. pneumoniae* prevalansındaki artışa rağmen, komplike olmayan akut otitis medianın tedavisinde amoksisilin hala ilk seçenek ilaçtır.
- Tedavinin üçüncü gününde klinik semptom ve bulgularda hala düzelme olmaması, tedavi başarısızlığını gösterir.
- Tedavi başarısızlığı durumunda, etiyolojik ajan belirlenemediyse, dirençli *S. pneumoniae* ve β -laktamaz üreten *H. Influenzae* ve *M. catarrhalis* suşlarını kapsayan yeni bir tedaviye geçilmelidir.
- Bu durumda amoksisilin/ klavulonat, ikinci jenerasyon sefalosporinler (sefuroksim aksetil, sefaklor vb.) veya seftriakson tedavisine geçilir. Sefaklor, sefiksim, lorakarbef ve seftibuten pnömokoklara daha az etkilidir.
- TMP/SMX ve makrolidler birinci ve ikinci seçenek ilaçlar olarak kullanılmıştır, ancak bu ajanlara pnömokok direnci giderek artmaktadır (TMP-SMX için %25, eritromisin için %10).
- Çapraz direnç riski nedeniyle amoksisiline yanıtı olmayan hastalarda makrolidler ve TMP/SMX kullanılmamalıdır.
- Yeni kuşak kinolonlar (levofloksasin, moksisfloksasin) artmış pnömokokkal aktiviteleri nedeniyle kullanılabilir, ancak 18 yaş altında kemik, tendon ve eklemlerde yan etki riski nedeniyle verilmemelidir.

- Kültür ve duyarlılık durumuna göre tedavi modifiye edilmelidir.
- Tedavi süresi genellikle 10-14 gündür.
- Tedaviden sonra hastalar yaklaşık dört hafta takip edilmeli, tüm semptomların iyileştiği, otoskopik bulguların normale döndüğü ve normal iştahın tekrar oluştuğu saptanmalıdır.

NOT: Uygun şekilde tedavi edilen otitis media olgularının çoğunda efüzyonun 2 ila 6 hafta, hatta daha uzun sürebileceği unutulmamalıdır.

Aşağıdaki durumlarda bir kulak burun boğaz uzmanına danışılmalıdır:

1. Tıbbi tedavi başarısızlığı
2. Şüpheli teşhis: Birden fazla otitis media atağı geçiren yetişkinlerde altta yatabilecek patolojileri (malignensi gibi) ekarte etmek için.
3. Komplikasyon gelişmesi

Mastoidit

Tanım

Mastoidit ya da mastoid apsesi; mastoid apeksi ve hava hücrelerinin bir enflamasyonu olup, otitis medianın komplikasyonlarından birisidir.

Etiyoloji

Orta kulak boşluğu ile mastoid kavitesi arasında bir devamlılık oluşur. Hava hücrelerini çevreleyen mukozada başlayan hiperemi ve ödem, pürülan eksüdanın birikmesi ile sonuçlanır. Kemik septalarından kalsiyumun çözünmesi ve enflame periost içindeki osteoklastik aktivite sonucunda kemik nekroze olur ve hava hücrelerinde koalesans (kaynaşma) gelişir.

En yaygın bakteriyel izolatlar:

1. *Streptococcus pneumoniae*
2. *Streptococcus pyogenes*
3. *Haemophilus influenzae*
4. *Moraxella catarrhalis*
5. *Staphylococcus aureus*'dur.

Kronik mastoiditte anaerop ve gram-negatiflerin baskın olduğu çoklu etken sözkonusudur. Ağır immün yetmezlikli hastalarda etken olarak *Mycobacterium tuberculosis*, non-

tüberküloz mikobakteriler, *Aspergillus* ve *Rhodococcus equi* saptanmıştır.

Epidemiyoloji

Antibiyotiklerin kullanıma girmesi ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması ile akut mastoidit insidansında belirgin azalma olmuştur. İki ay ila 18 yaş arasında ve erkek cinsiyette daha sık görülür. Erken çocukluk döneminde pik yapar.

Klinik Özellikler

Akut mastoidit genellikle akut otit medianın bir komplikasyonudur. En sık rastlanan semptomlar ağrı ve kulak ağrısı bölgede hassasiyettir. Ayrıca ateş, postauriküler eritem ve ödem, kulak kepçesinin öne ve aşağıya doğru protrüzyonu saptanır. Timpanik membran genellikle intaktır.

Kronik mastoidit kronik otore ve kronik timpanik membran perforasyonu ile karakterizedir.

Tanı

İyi bir öykü alma ve fizik muayene teşhis koymak için çok önemlidir.

- 1. Laboratuvar testleri:** Miringotomi ile alınan sıvının Gram boyama ve kültürü yapılır. Eğer timpanik membranda perforasyon ile akıntı mevcutsa, dış kulak yolunun dikkatlice temizlenmesinden sonra kültür alınabilir.
- 2. Görüntüleme:** Mastoid bölgenin düz grafisinde havalanma bölgelerinde opaklaşmalar ya da bulutlanmalar görülür. Bilgisayarlı tomografi ile (BT) kemiğin erken tutulumu saptanabilir (kemik destrüksiyonu ile beraber

mastoidit). Manyetik rezonans görüntüleme (MR) yumuşak doku tutulumunu saptamada BT'den daha duyarlıdır. BT ile beraber, mastoiditin diğer komplikasyonlarının değerlendirilmesinde faydalıdır.

Komplikasyonlar

Akut mastoiditin komplikasyonları; subperiostal apse (en sık), işitme kaybı, fasiyal sinir paralizisi, labirintit ve intrakraniyal komplikasyonlardır (hidrosefalus, menenjit, ensefalit, intrakraniyal apse ve lateral sinüs trombozu).

Tedavi

Mastoid havalanma hücrelerinin az damarlanması ve zor drene edilmesi nedeniyle tamamen tedavi edilmesi çok zordur.

Eğer kulak akıntısı yoksa, miringotomi yapılmalıdır.

En yaygın etkenler olan *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'ya yönelik intravenöz antibiyotikler başlanmalıdır. Eğer uzun seyirli bir enfeksiyon mevcutsa, kültür sonuçları çıkıncaya kadar başlangıç tedavisi olarak *Staphylococcus aureus* ve gram-negatif enterik basilleri içeren bir tedavi başlanmalıdır.

Tedaviye mastoiditin tüm bulguları iyileşene kadar devam edilmelidir.

Mastoidektomi endikasyonları; tedavinin başlangıcından 72 saat sonra düzelme bulgularının olmaması, devam eden ateş, olası ya da aleni intrakraniyal komplikasyon bulguları ve mastoid kemikte subperiostal bir apse varlığıdır.

Esragül AKINCI

Pnömoni akciğer parenkiminin enflamasyondur. Trakea ve bronşları kapsamaz. Enfeksiyon dışında başka nedenlerle de (eozinofilik pnömoni gibi) ortaya çıkabilir. Toplumda ya da sağlık hizmeti verilen kurumlarda kazanılan pnömoni olmak üzere iki gruba ayrılır.

Toplumda Kazanılan Pnömoniler

Toplumda günlük yaşam sırasında gelişen pnömonilerdir.

Patogenez

En önemli mekanizma orofarenjeal sekresyonların aspirasyonudur. Uyku sırasında mikroaspirasyon veya bilinç değişikliği, öksürük ve yutma reflekslerinde azalma gibi patolojik durumlarda meydana gelen gross aspirasyon sonucunda orofarinkste kolonize olan patojen mikroorganizmalar (*Streptococcus pneumoniae* gibi) akciğerlere ulaşarak enfeksiyona neden olurlar. İkinci önemli mekanizma, mikroorganizma içeren damlacıkların inhalasyonudur. *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Yersinia pestis* gibi bakteriler ve bazı virüsler bu şekilde bulaşır. Daha seyrek olarak bakteriyemi gelişen hastalarda kan yolu ile patojen akciğerlere ulaşarak enfeksiyona neden olur. *Staphylococcus aureus* ve gram-negatif bakteri pnömonileri genellikle bu şekilde oluşur. Alveollere ulaşan küçük partiküller alveolar makrofajları aktive ederek potent sitokin ve kemokinlerin salınmasına ve nötrofillerin toplanmasına neden olurlar. *S. pneu-*

moniae gibi kapsüllü bakterilerin klerensinde spesifik immünglobülinler önemli yer tutar. Bu savunma mekanizmalarını aşabilen mikroorganizmalar akciğerde yerleşerek pnömoniyeye neden olurlar.

Risk Faktörleri

Sigara kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, malignite, kalp yetmezliği, nörolojik hastalıklar, narkotik ve alkol kullanımı, kronik karaciğer hastalığı gibi komorbid faktörler pnömoni riskini artırmaktadır.

Etkenler

S. pneumoniae en sık pnömoniyeye neden olan bakteridir. Pnömoni etkeni olan diğer bakteriler *Haemophilus influenza*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *L. pneumophila*, *Staphylococcus aureus* ve enterik gram-negatif basillerdir. Bazı faktörlerin varlığında belli bakterilere karşı risk artar. Bakım-evinde yaşayanlar, yakın zamanda geniş spektrumlu antibiyotik kullananlar veya alkoliklerde enterik gram-negatif bakteriler; yapısal akciğer hastalığı olanlar, steroid kullananlar veya malnütrisyonu olanlarda *Pseudomonas aeruginosa*; periodontal hastalığı, orofarenjeal aspirasyonu veya İV ilaç bağımlılığı olanlarda anaerob bakteriler; kronik akciğer hastalığı olanlarda *S. pneumoniae*, *H. influenza* ve *Moraxella catarrhalis*; yakın zamanda konaklamalı seyahat veya steroid kullanım öyküsü olanlarda *L. pneumophila*; grip geçirenlerde *S. aureus* riski artar.

Klinik

Öksürük, balgam, dispne gibi solunum yolu semptomları olan bir hastada klinik bulgulara ateş ve fizik muayene bulguları (ral, ronküs) eşlik ediyorsa pnömoni düşünülmelidir. Yaşlılarda ve immün sistemi zayıf olanlarda klinik bulgular silik olabilir. Bu hastalarda genel durum bozukluğu, bilinç değişikliği, dehidratasyon gibi non-spesifik semptomlar görülebilir.

Tanı

Uygun klinik semptom ve fizik muayene bulgularının varlığında akciğer grafisinde infiltrasyon görülmesi tanı için yeterlidir. Balgamın Gram boyaması ve kültürü etkenin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Ancak çoğu zaman etkenin tespit edilmesi mümkün olmadığından empirik tedavide hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ve risk faktörleri dikkate alınarak antibiyotik seçilmelidir. Arka-ön akciğer grafisi pnömoniyi desteklemiyorsa, kalp ve diyafragma arkasını değerlendirmek amacıyla sol yan grafi istenmelidir. Akciğer grafisi tanıda, diğer patolojilerin ayırımında, komplikasyonların saptanmasında ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinde yararlıdır. Radyolojik düzelme klinik iyileşmeye göre daha geç olur. Tedaviye klinik yanıt alınıyorsa erken dönemde kontrol grafisine gerek yoktur. Klinik durumu düzelmeyen ya da kötüleşen hastalarda başka patolojileri dışlamak amacıyla toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) istenebilir.

Balgamın mikroskopisinde küçük büyütmeli objektifle (10x) görülen epitel hücre sayısının 10'dan az, polimorfonükleer lökosit (PMNL) sayısının 25'ten fazla olması bu örneğin alt solunum yollarını temsil eden kaliteli bir balgam örneği olduğunu gösterir. Bu özellikleri taşıyan bir balgam örneğinin Gram boyamasında hakim bakterinin etken olma olasılığı yüksektir. Balgam örneğinde bol PMNL olmasına karşın mikroorganizma görülmemesi *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, solunum yolu virüsleri ve *Legionella* türleri gibi Gram yöntemiyle boyanmayan patojenleri düşündürür. Solunum yolu patojenlerinin normal boğaz florasında da bulunabilmeleri nedeniyle tek başına balgam kültür-

lerinin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Bu nedenle balgam kültürü sonuçları Gram boyaması sonuçları ile birlikte yorumlanmalıdır. Pnömonilerde kan kültür pozitiflik oranı çok yüksek olmasa da (ortalama %11) hastaneye yatırılan her hastada ateşi olsun ya da olmasın, tercihan antibiyotik tedavisi başlanmadan önce kan kültürü alınmalıdır. *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* ve *Coxiella* gibi etkenlerin neden olduğu atipik pnömonilerde akut dönemde spesifik IgM antikörlerinin gösterilmesi ya da yüksek IgG titresi tanıyı destekler. *Legionella* pnömonisinin tanısında idrarda antijen testi, tanı koydurucu yöntemlerden biridir.

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin pnömoni tanısındaki katkısı sınırlı olmakla birlikte hastalığın prognozunun tayininde, hastaneye yatış kararı verilmesinde ve tedavi seçiminde yararlıdır. Solunum sıkıntısıyla başvuran hastalarda siyanoz, ciddi dispne, hipotansiyon, KOAH, bilinç bulanıklığı varsa kan gazlarına mutlaka bakılması gerekir.

Tedavi

Pnömoni tedavisi gecikmeden başlanmalıdır. Ancak hastaların yaklaşık yarısında etken tespit edilememektedir. Ayrıca kültürde etkenin tespiti için belli bir zaman geçmesi gerekmektedir. Bu nedenle pnömonilerin tedavisi çoğunlukla empiriktir. Tedaviyi belirlemede hastanın hastaneye yatma ihtiyacı, olası etkenler, altta yatan hastalıklar gibi faktörlerin bilinmesi önemlidir. Hastaneye yatış kararını vermede yol gösterecek bazı objektif kriterler belirlenmiştir. Bunlar CURB-65 ve PSI (Pneumonia Severity Index) indeksleridir (Tablo 58.1 ve 58.2). CURB-65 skoru ≥ 2 veya PSI puanı IV ve V ile uyumlu olan hastaların (Grup II ve III) tedavisi hastaneye yatırılarak yapılmalıdır. Yoğun bakımda yatması gere-

Tablo 58.1. CURB-65 Skorlaması* (Türk Toraks Derneği Uzlaşma Raporu, 2009).

1. Konfüzyon
2. Üre >42.8 mg/dL, (BUN ölçülüyorsa >20 mg/dL)
3. Solunum sayısı ≥ 30 /dk.
4. Kan basıncı (Sistolik <90 mmHg veya Diyastolik ≤ 60 mmHg)
5. Yaş ≥ 65 yıl

* Her bir ölçütün varlığı 1 puan olarak hesaplanır

Tablo 58.2. Pnömoni Ağırlık Skoru (PSI: Pneumonia Severity Index) (Türk Toraks Derneği Uzlaşma Raporu, 2009).

Ölçüt	Puan	Ölçüt	Puan
Yaş		Laboratuvar Bulguları	
Erkek	Yıl	BUN \geq 30mg/dl	20
Kadın	Yıl-10	Na <130mmol/L	20
		Glukoz \geq 250mg/dl	10
Huzurevinde kalmak	10	Htc <%30	10
Komorbidite		Akciğer Radyogramı	
Tümör varlığı	30	Plevral efüzyon	10
KC hastalığı	20		
KKY	10	Oksijenasyon	
KVH-SVH	10	Arter pH <7.35	30
Böbrek hastalığı	10	PaO2 <60mmHg	10
Vital Bulgular		SaO2 <%90	10
Mental bozukluk	20		
SS \geq 30/dk	20		
Sistolik TA <90 mmHg	20		
Isı <35°C veya \geq 40°C	15		
Kalp hızı \geq 125/dk.	10		

* KC: Karaciğer, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KVH-SVH: Kardiyovasküler ve Serebrovasküler Hastalık, SS: Solunum Sayısı, TA: Arteriyel Tansiyon, BUN: Kan üre nitrojeni, Na: Sodyum, Htc: Hematokrit, PaO2: Oksijen Parsiyel Basıncı, SaO2: Oksijen Satürasyonu
Evreleme: Evre 1: Yaş <50 ve kanser, KKY, KVH-SVH, KC ve böbrek hastalığı yok; Evre 2: <70 puan; Evre 3: 71-90 puan; Evre 4: 91-130 puan; Evre 5: >130 puan

kenler ise yoğun bakım ünitesi olan bir merkezde takip edilmelidir. Bir majör veya en az üç minör kriteri taşıyan hastaların yoğun bakımda izlenmesi gerekir (Tablo 58.3). Etkenlere göre em-

Tablo 58.3. Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılma Ölçütleri * (IDSA, 2007).

Majör
<ul style="list-style-type: none"> İnvazif mekanik ventilasyon gereği Vazopressör gerektiren septik şok
Minör
<ul style="list-style-type: none"> Solunum sayısı \geq30/dk. PaO2/FiO2 \leq250 Akciğer radyogramında multilober infiltratlar Konfüzyon/dezoryantasyon Üremi (BUN \geq20 mg/dL) Lökopeni (Lökosit <4000 /mm³) Trombositopeni (Trombosit <100 000 /mm³) Hipotermi (<36°C) Yoğun sıvı yüklemesi gerektiren hipotansiyon

* Tek majör veya en az üç minör ölçütün var olması koşulu aranmalıdır.

pirik tedavi seçenekleri farklıdır. Etkenlere göre hastalar 3 gruba ayrılırlar (Tablo 58.4). Tedavi her bir grup için önerilen seçenekleri kapsamalıdır (Tablo 58.5). Grup 1 hastalarda değiştirici faktörler de dikkate alınarak tedavi başlanmalıdır (Tablo 58.6). Grup III'te ise *Pseudomonas aeruginosa* riskinin olduğu durumlarda (yapısal akciğer hastalığı-bronşektazi, kistik fibröz, ağır KOAH; kortikosteroid tedavisi-prednizon >10 mg /gün; geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi-son bir ayda 7 günden daha uzun süre; malnütrisyon) tedavide anti-psödomonal etkili bir antibiyotik yer almalıdır. Tedavi süresi hastalığın şiddetine, sorumlu etkene ya da altta hastalıklara

Tablo 58.4. Toplumda Kazanılan Pnömonilerde Etkenlerin Gruplara Göre Dağılımı (Türk Toraks Derneği Uzlaşma Raporu, 2009; IDSA 2007).

Grup I	Grup II	Grup III
Ayakta Tedavi Hastaneye yatış ölçütleri yok CURB-65 <2 (PSI I-III) a) Değiştirici faktör yok b) Değiştirici faktör var	Klinikte Tedavi Yoğun bakıma yatış ölçütleri yok CURB-65 \geq 2 (PSI IV-V)	Yoğun Bakım Biriminde Tedavi Yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri var a) Psödomonas riski yok b) Psödomonas riski var
Grup IA	Grup II	Grup IIIA
<ul style="list-style-type: none"> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> (tek ya da karma enf.) <i>H. influenzae</i> Virüsler Diğerleri 	<ul style="list-style-type: none"> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> Karma enfeksiyon* Enterik gram-negatifler Anaeroplara Virüsler <i>Legionella</i> spp. Diğerleri <i>S. aureus</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>H. influenzae</i> Enterik gram-negatifler <i>S. aureus</i> <i>M. pneumoniae</i> Virüsler Diğerleri
Grup IB		Grup IIIB
<ul style="list-style-type: none"> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> Karma enfeksiyon <i>H. influenzae</i> Enterik gram-negatifler Virüsler Diğerleri 		<ul style="list-style-type: none"> <i>P. aeruginosa</i> + Grup A' daki patojenler

* Karma enfeksiyon (bakteri + bakteri/atipik patojen)

Tablo 58.5. Toplumda gelişen pnömonilerde Ampirik Tedavi (Türk Toraks Derneği Uzlaşma Raporu, 2009).

Grup I	Grup II	Grup III
Ayakta Tedavi Hastaneye yatış ölçütleri yok CURB-65 <2 (PSI I-III) a) Değişirici faktör yok b) Değişirici faktör var	Klinikte Tedavi Yoğun bakıma yatış ölçütleri yok CURB-65 ≥2 (PSI IV-V)	Yoğun Bakım Biriminde Tedavi Yoğun bakım birimine yatırılma ölçütleri var a) <i>Psödomonas</i> riski yok b) <i>Psödomonas</i> riski var
Ayakta Tedavi * Grup IA	Klinikte Tedavi Grup II	Yoğun Bakım Biriminde Tedavi* Grup IIIA
Amoksisilin# veya Makrolid	3. kuşak anti- <i>Psödomonal</i> olmayan sefalosporin veya beta- laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid ya da yeni florokinolon	3. kuşak anti- <i>Psödomonal</i> olmayan sefalosporin veya β-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin + Makrolid veya yeni florokinolon
Grup IB		Grup IIIB
2.-3. kuşak oral sefalosporin veya Amoksisilin klavulonat ± Makrolid veya DoksisisiklinΨ		Anti- <i>Psödomonal</i> β-laktam + Siprofloksasin veya aminoglikozid + Makrolid†

* Üç günlük antibiyotik tedavisine karşın ateşin düşmemesi halinde, hastaneye sevk edilmelidir.

#3 gr/gün dozunda

†Florokinolon kullanılan hastalarda makrolide gerek yoktur.

‡Yoğun bakım biriminde tüm ilaçlar parenteral uygulanmalıdır.

ΨMakrolid veya doksisisiklin ilavesi düşünülen olgularda tek başına yeni florokinolon kullanılabilir.

bağlı olmakla birlikte genellikle ateşin düşmesini takiben 5-7 gün daha antibiyotiğe devam edilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte tedavi süresi, *Mycoplasma* ve *Chlamydia* pnömonisinde 10-14 gün, *Legionella* pnömonisinde 14-21 gün olmalıdır. Etkeni saptanamayan ağır pnömoni-

lerde ise tedavi süresi 2-3 haftadan az olmamalıdır.

Hastanede Kazanılan Pnömoniler

Hastanede kazanılan pnömoniler (HKP) bu grup içinde önemli bir yer tutar. Hastaneye yatıldıktan 48-72 saat sonra gelişen ve yatış sırasında inkübasyon döneminde olmadığı bilinen pnömoniler ile, hastaneden taburcu olduktan sonraki 48 saat içerisinde ortaya çıkan pnömonilerdir. Ventilatör ilişkili pnömoniler (VIP) ise, mekanik ventilasyon desteği alan hastalarda entübasyondan 48 saat sonra gelişen pnömoniler olarak tanımlanırlar. Hastane enfeksiyonları arasında 2.-3. sıklıkta görülürler.

Bakım evinde kalan ve 30 gün içinde intravenöz antibiyotik tedavisi, yara bakımı ya da ke-

Tablo 58.6. Pnömoni Tedavisinde Dikkate Alınması Gereken Değişirici Faktörler (Türk Toraks Derneği Uzlaşma Raporu, 2009).

<ul style="list-style-type: none"> • 65 yaş ve üzeri • Eşlik eden hastalık <ul style="list-style-type: none"> - KOAH - Bronşektazi - Kistik fibröz - Diyabet - Böbrek hastalığı - Konjestif kalp yetmezliği - Karaciğer hastalığı - Malignite - Nörolojik hastalık • Bir yıl içinde pnömoni tanısı ile yatış • Aspirasyon şüphesi • Splenektomi • Alkolizm • Malnütrisyon • Bakım evinde yaşama • Kortikosteroid kullanımı (Prednizolon ≥10 mg/gün, 3 ay süreyle) • İmmünoşüpresif tedavi • İnfluenza sonrası gelişen pnömoni
--

Tablo 58.7. Anti-*psödomonal* Etkili β-laktamlar.

<ul style="list-style-type: none"> • 3. kuşak sefalosporin (seftazidim) • 4. kuşak sefalosporin (sefepim) • Karbapenemler (doripenem, meropenem, imipenem/silastatin,) • β-laktamaz inhibitörlü anti-<i>psödomonas</i> ilaçlar (piperasilin/ tazobaktam, sefooperazon/sulbaktam)
--

moterapi alan; 90 gün içinde en az 2 gün hastanede yatan veya hemodiyaliz ünitelerinde tedavi gören hastalarda gelişen pnömoniler ise sağlık hizmeti ilişkili pnömoniler sınıfında yer alırlar.

Patogenez

HKP'lerde genellikle üst solunum yolları florasında kolonize olan dirençli hastane suşlarının aspirasyonu sonucu enfeksiyon gelişir. Entübasyon balonunun kenarından mikroaspirasyonlar enfeksiyonun oluşumunda önemli yer tutar. Bunun yanında bakterilerin inhalasyonu ya da hemotejen yolla yayılımı da pnömoniye neden olabilir. Hastanın bilinç düzeyindeki değişiklikler, immünsüpresyon, ileri yaş, torako-abdominal invazif girişimler, mekanik ventilasyon gibi faktörler pnömoni gelişimine zemin hazırlar. Sağlık personelinin kolonize elleri ya da kontamine tıbbi araçlar, HKP gelişmesine yol açan önemli faktörler arasında yer alırlar.

Etkenler

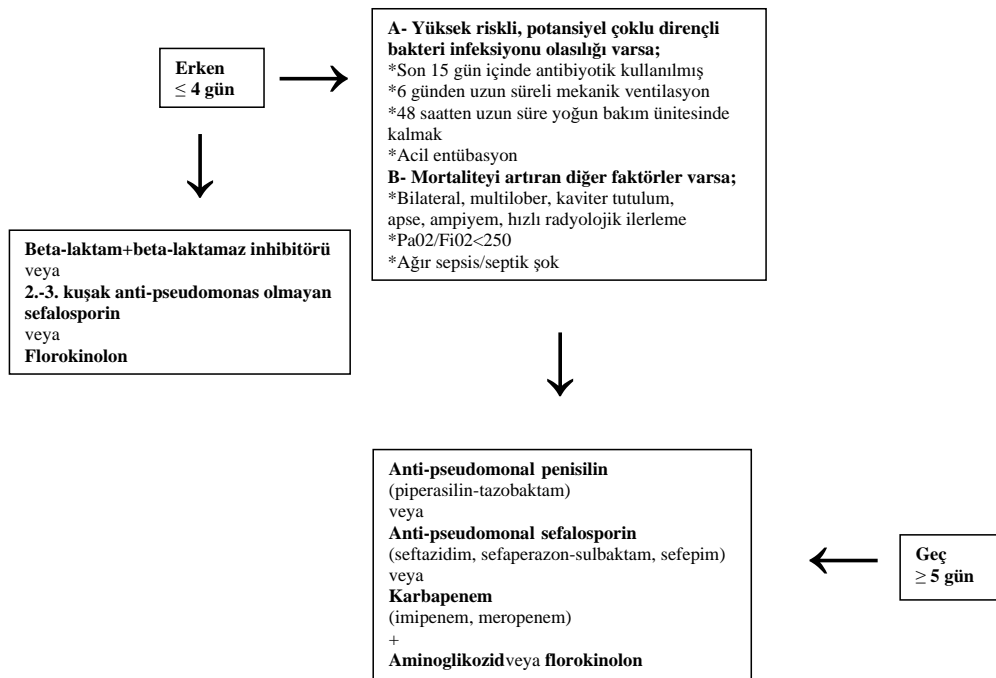
Hastaneye yatıştan itibaren ilk 4 gün içinde oluşan pnömoniler '**erken evre**', 5. gün ve sonrasında ortaya çıkanlar ise '**geç evre**' pnömoniler olarak tanımlanırlar. Erken pnömonilerde etkenler genellikle *S. pneumoniae*, *H. influenza* ve

metisiline duyarlı *S. aureus*'tur. Geç pnömonilerde ise ilk sıralarda *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *Klebsiella* gibi gram-negatif etkenler yer alırken, metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) %20-30 olguda etken olarak görülmektedir. Anaeroplara ise özellikle orotrakeal entübasyon yapılan hastalarda ve ilk 5 günde gelişen VIP'lerde daha siktir.

Tanı

Yeni başlayan ateş, pürülan balgam ve trakeal sekresyonların özelliklerinde değişme, lökositoz, akciğer grafisinde yeni lezyonlar ve kan gazında bozulma olduğunda HKP'den şüphelenilmelidir. Entübe bir hastada ise ateş, lökositoz, pürülan trakeal sekresyon ve akciğer grafisinde infiltrasyon varlığı VIP düşündürmelidir. Ancak bu bulguların sensitivitesi düşüktür ve yanlış tanı koyma olasılığı %30-60 civarındadır. Ayırıcı tanıda akut akciğer ödemi, ARDS, pulmoner emboli, oksijen toksisitesi, ilaca bağlı pnömoni, alveolar hemoraji, radyasyon pnömonisi, atelektazi gibi patolojiler düşünülmelidir.

Etkenin tespiti için, trakeal aspirasyon örneklerinin Gram boyaması ve basit kültürlerin sonuçlarının güvenilirliği kolonizasyon nedeniyle düşüktür. Kantitatif kültürlerde 10^5 - 10^6 cfu/ml



Şekil 58.1. Hastane Kökenli Pnömonilerde Ampirik Tedavi Yaklaşımı.

üremeler anlamlı kabul edilir. İnvazif yöntemler olan kantitatif BAL ve PSB kültürlerinin özgüllük ve duyarlılıkları ise %80'nin üzerindedir.

Tedavi

HKP'lerde erken tedavi prognozu önemli ölçüde etkiler. Bu nedenle klinik örnekler alındıktan sonra vakit kaybetmeden empirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Hastaneler, hatta birimler arasında etken mikroorganizmalar ve duyarlılık paternleri farklılıklar gösterdiğinden HKP tedavisinde standart bir yaklaşım yoktur.

Her hastanede ya da birimdeki hakim mikrobiyolojik flora ve antibiyotik direnç paternine göre empirik antibiyotik tedavi seçilmelidir. Bununla birlikte genel yaklaşım olarak Şekil 58.1'deki algoritmadan yararlanılabilir.

Etken izole edildikten sonra antibiyotik duyarlılığına göre spektrum daraltılmalıdır. Tedavi süresi 10-14 gün arasında değişmekle birlikte klinik cevaba göre belirlenmelidir.

ATİPİK PNÖMONİLER

59

Selma GÜLER, Hasan UÇMAK

Pnömoni bulguları ile beraber ekstrapulmoner belirtiler atipik pnömoniyi düşündürür. En sık görülen *Mycoplasma pneumoniae* (MP), *Chlamydomphila pneumoniae* (CP) ve *Legionella pneumophila* (LP) pnömonisidir. Atipik pnömoniler toplum kökenli pnömonilerin %15'ini oluştururlar.

Mycoplasma Pnömonisi

Çocukluk çağında pik yapan, semptomları haftalarca süren ve kendi kendini sınırlayan bir pnömonidir.

Etiyoloji

MP hücre duvarı olmayan pleomorfik bir organizmadır. Üremek için sterollere ihtiyaç duyar. İnkübasyon süresi 2-3 haftadır.

Epidemiyoloji

Solunum yolu damlacıkları ile insandan insana bulaşır. Küçük yaşlarda üst solunum yolu enfeksiyonu, ileri yaşlarda ise pnömoni şeklinde ortaya çıkar. İnkübasyonu uzun olduğu için aile içi salgınlarda 2-3 haftalık inkübasyon dönemi gözönünde bulundurulmalıdır. 3-4 yılda bir çocuklarda salgına neden olur. Her mevsim görülebilir fakat kış aylarında görülme sıklığı daha fazladır.

Klinik Özellikler

Atipik pnömoninin en sık sebebidir. Hafif

başlangıçlıdır. Ateş, kuru öksürük, baş ağrısı, göğüs ağrısı görülür. Öksürük aylarca sürebilir. Akciğerde dinlemekle wheezing ve raller duyulabilir. Bronşitin yaygın nedenidir. Beraberinde farenjit ve otitis media da görülebilir.

Tanı

MP nazofarenjeal sekresyonlarda PCR ile belirlenebilir. MP tanısı için altın standart, EIA tekniği ile IgG titresinin dört kat artması veya bir ölçümde $\geq 1:512$ olması ya da IgM titresinin $\geq 1:10$ ölçülmesidir.

Akciğer grafisinde, hızlı ilerleyici asimmetrik infiltrasyon tipiktir. En fazla görülen radyolojik belirtiler alt loblarda sentral lobüler nodül, jeneralize bronşiyal duvar kalınlaşmasıdır.

Komplikasyon

Kardiyak tutulum (ritim bozuklukları, konjestif kalp yetmezliği ve iletim anormallikleri) hemolitik anemi, cilt lezyonları (Stevens-Johnson sendromu) MSS tutulumu (çocuklarda en sık ensefalit) görülür.

Tedavi

İlk tercih azitromisin (ilk gün 500 mg, 4 gün 250 mg ya da 500 mg/3 gün) klaritromisin (2 x 500 mg 14 gün) veya doksisisiklin (2 x 100 mg 14 gün) kullanılır. Komorbid hastalığı olanlara tek başına florokinolon (levofloksasin 750 mg/gün, ya da moksifloksasin 400 mg/gün) 10-14 gün süre ile kullanılabilir.

Chlamydomphila (*Chlamydia*) Pnömonileri

Kişiden kişiye bulaşmasından dolayı bakım merkezlerinde ve askeri birliklerde salgınlar yapabilen bir pnömonidir.

Etiyoloji

C. pneumoniae ve *C. psittaci* sık pnömoni etkenleridir. Klamidyalar intraselüler yaşayan bakteridir. Hücre duvarı içermezler. İnkübasyon süresi 5-14 günden bir aya uzayabilir.

Epidemiyoloji

En sık yaptığı solunum enfeksiyonları pnömoni ve bronşittir. Mevsimsel değişiklik göstermez. İleri yaşta daha fazla enfeksiyon yapar. 4-6 yıl arayla salgın ortaya çıkmaktadır.

C. psittaci sporodik görülen bir zoonozdur. Papağan ve benzeri kuşlar ile kümes hayvanlarıyla bulaşabilir. Kontamine idrarın hava aerosolları ile alınması psittakoz tablosunu oluşturur. Hastalığı geçirenlerde immünite sağlanır.

Klinik Özellikler

CP pnömonisinde ateş, solunum güçlüğü, kas ağrısı, kalıcı-ısrarcı öksürük ve boğaz ağrısı, ses kısıklığı, sinüzit görülebilir. Akciğerde dinlemekle kuru ve yaş raller vardır.

C. psittaci pnömonisinde rölatif bradikardinin eşlik ettiği 40,5°C'ye ulaşan ateş, grip benzeri semptomlar (ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, kırgınlık, öksürük), nefes darlığı bazen GIS bulguları eşlik edebilir.

Tanı

Hücre kültürleri altın standarttır. Mevcut serolojik testler (Microimmunofluorescence test, EİA ve ELISA), *CP* için sensitivite ve spesivitesi düşük fakat en sık kullanılan yöntemlerdir. *C. psittaci*'de CRP artışıyla beraber KC enzimlerinde artış sık görülür. Hastalıkla karşılaşmadığı olgularda tüp agglutination testin pozitifliği *C. psittaci* de tanı koydurucudur.

CP akciğer grafisinde hava yollarında dilatasyon, bronkovasküler kalınlaşma ve bilateral in-

filtrasyon yaygındır. Periferik hava bronkogramı teşhisde önemlidir.

Psittakoz tablosunda ise sıklıkla tek taraflı, alt lobda konsolidasyon görülebilir.

Komplikasyon

CP komplikasyonu olarak; meningoensefalit, Guillain-Barré sendromu, reaktif artrit ve miyokardit görülür. *Chlamydomphila psittaci* hepatit, akut respiratuvar distres sendromu ve multi-organ yetersizliğine yol açabilir.

Tedavi

Öncelikle tetrasiklinler (doksisisiklin 2 x 100 mg ya da tetrasiklin 4 x 500 mg) 10-14 gün verilmelidir. Azitromisin (ilk gün 500mg/gün diğer günler 250 mg/gün) veya klaritromisin (2 x 500 mg, 7 gün) kullanılabilir. Tetrasiklin tedavisinin kontrendike olduğu hamileler ve <8 yaş çocuklarda; azitromisin (250–500 mg veya 10 mg/kg/gün) ve eritromisin (40 mg/kg/gün, 7 gün) kullanılmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Hasta ve ölü kanatlı hayvanlara maske ile müdahale edilmelidir.

Legionella Pnömonisi

AC ve karakteristik olarak diğer organ tutulumlarının eşlik ettiği toplum kaynaklı atipik pnömonidir.

Etiyoloji

Legionella, gram-negatif, fakültatif aerop ve intraselüler bir basildir. İnkübasyon süresi 2-14 gündür.

Epidemiyoloji

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda da pnömoni yapmaktadır. Ayrıca hastanelerde salgına sebep olur. Hastalık soğutma kuleleri, duş ve sıcak su dağıtım sistemlerinde üreyen kontamine aerosollerin inhalasyonu ile gerçekleşir. Genellikle 50 yaş üstünde, yaz ve sonbahar aylarında enfeksiyon yapar.

Klinik Özellikler

Öksürük, kanlı balgam, göğüs ağrısı ve letarji görülebilir. Bulantı, kusma, ishal, abdominal ağrı ve baş ağrısı sıklıkla eşlik eder. Fizik muayenede 39°C üzerinde ateş ve bradikardi vardır.

Tanı

Hepatik ve renal fonksiyon bozukluğu, trombositopeni, lökositoz, hipofosfatemi ve hiponatremi farklı etiyolojideki pnömonilere göre daha belirgindir. Hematüri ve proteinüri sıktır. Serum ferritin seviyeleri yükselmiştir. Kesin tanı Buffered Charcoal Yeast Extract besiyerinde üretilmesiyle konur. *Legionella* idrar antijen testinin kullanılmasıyla tanıda artışlar görülmüştür.

Orta ve alt zonlarda hızlı ilerleyen infiltrasyon ve asimetrik yayılım ve yamalı konsolidasyon görülebilir. AC tomografisinde ters halo işareti, plevral efüzyon görülebilir.

Tedavi

Serolojik cevap geç oluşacağından ampirik tedavinin başlanması önerilmektedir. Tedavide florokinolon (levofloksasin 750 mg/gün, moksisifloksasin 400 mg/gün), makrolid (azitromisin 500 mg/ilk. gün diğer günler 250 mg) kullanılabilir. Ciddi pnömonide florokinolonlar hastanede kalma süresini oldukça kısaltmaktadır. LP enfeksiyonunda tedavi 14 gün, immün yetmezlikli hastalarda 21 gün olmalıdır.

Korunma ve Kontrol

Enfeksiyon kaynağı olan hava soğutmalı kondenserlerin düzenli bakımı ve temizliği yapılmalıdır.

60

LEJYONELLOZ

Haluk ERDOĞAN

Tanım

Legionella türü bakterilerin yaptığı enfeksiyon lejyonelloz olarak isimlendirilir ve iki majör formu vardır. Lejyoner hastalığı akciğer tutulumunun ön planda olduğu multisistemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Grip benzeri semptomlarla seyreden, kendiliğinden tedavisiz iyileşen klinik tablo ise Pontiak ateşi olarak isimlendirilir.

Etiyoloji

Legionella bakterisi gram-negatif, sporsuz, aerop basillerdir. Sularda kolonize olmuş *Legionella* bakterisinin inhalasyonu veya aspirasyonu sonucu enfeksiyon gelişir. Bakterinin su sistemlerinin kolonizasyonunda suyun durgunluğu, sıcaklığı, kommensal mikroflora, sediment birikimi ve biyofilm tabaka önemli rol oynar.

Legionella familyasının yaklaşık 50'den fazla türü ve 70 serotipi vardır; 20 türün insanda enfeksiyon yaptığı gösterilmiştir. Avrupa'da ve Amerika'da Lejyoner hastalığının %95'inde *L. pneumophila*, %5'inde ise non pneumophila suşları sorumludur. *L. pneumophila*'nın 16 serotipi olup, serogrup 1 en sık izole edilenidir. *L. Longbeachae* toprakta bulunup toz veya bahçe işleri ile insanlara bulaşan tek türdür. Avusturya, Yeni Zelanda ve Japonya'da Lejyoner hastalığının etiyojisinde *L. longbeachae*, *L. pneumophila* kadar sık rapor edilmektedir.

Legionella bakterisi fagozom lizozom fuzyonunu inhibe ederek intrasellüler çoğalır. Konağın primer savunma sistemi diğer intra-

sellüler patojenlerde olduğu gibi hücre sel immü nitedir.

Epidemiyoloji

Lejyoner hastalığı hastane kaynaklı veya toplum kaynaklı olabilir. Sporadik olgular yanısıra kümeleşmiş olgular veya salgınlar ile de karşımıza çıkabilir. İnkübasyon süresi 2-10 gündür. Hastaneye yatışı gereken toplum kaynaklı pnömonilerin %2-10'unda Lejyoner hastalığı sorumludur. Lejyoner hastalığının yaklaşık %20-30'u seyahat ilişkilidir. Avrupa *Legionella* Enfeksiyonları Çalışma Grubu verilerine göre İtalya, Fransa ve Türkiye seyahat ilişkili Lejyoner hastalığının en sık saptandığı ülkelerdir.

Klinik Özellikler

Lejyoner hastalığının ilk klinik tanımlaması gastrointestinal semptomların ve yüksek ateşin eşlik ettiği ileri yaşta görülen pnömoni tablosudur. Öksürük, subfebril ateş ile bilinç değişikliği ve çoklu organ yetmezliği gibi geniş bir klinik yelpazesi vardır. Lejyoner hastalığı ciddi seyretme eğilimindedir ve hastalar genellikle toksik bir görünümde dir. Yoğun bakım ünitesi tedavisi gerektiren toplum kaynaklı pnömonilerde pnömonokok ve *Legionella* en sık sorumlu tutulan bakterilerdir. Pnömonili bir hastada altta yatan kronik bir hastalığın olması (KOA H, DM, immünsüpresyon), ileri yaş, sigara içiciliği, gastrointestinal semptomlar ve nörolojik tutulumun bulunması Lejyoner hastalığını akla getirmelidir. Lejyoner hastalarında nadirde olsa yüksek ateş ve akciğer dışı semptomlar başvurdurucu şikayeti olabilir.

Tanı

Klinik şüphe tanıda esastır. Atipik pnömoni olarak isimlendirilmesine rağmen, Lejyoner hastalığında tipik alveolar infiltrasyon vardır. Radyolojik görüntü olarak sıklıkla da yamalı infiltrasyon saptanır. Çoğunlukla lobar infiltrasyona ilerler ve alt loblar daha sık tutulur (Şekil 60.1 ve 60.2). Atipik pnömonilerde görülen interstisiyel tutulum ise nadirdir. Balgam incelemesinde bol lökosit olmasına rağmen Gram boyamasında mikroorganizma saptanamaması, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, kreatinin fosfokinaz (CPK) yüksekliği, hiponatremi, hematüri, hipofosfate mi diğer pnömonilere göre Lejyoner hastalığında daha sık saptanan laboratuvar bulgularıdır.

Kesin Tanı Kriterleri

1. **Kültür:** Bakterinin izolasyonunda tanıda altın standarttır. Lejyoner hastaların yarısından fazlasının balgam çıkarmaması, kültür için spesifik besiyerine (Buffered Charcoal Yeast Agar) ihtiyaç duyulması ve sonuçların 3-5 gün içinde alınabilmesi en büyük dezavantajıdır.
2. **Legionella üriner antijen testi:** Kolay uygulanabilir olması, kart testin 15 dk, ELISA ile 2-3 saat gibi kısa bir sürede sonuç alınabilmesi, hastalığın ilk birkaç gününde pozitifleşmesi, antibiyotik kullanımından etkilenmemesi, duyarlılığı %70-80 ve özgüllüğü %100'e yakın olması nedeniyle Lejyoner hastalığının tanısında değerli bir testtir. İdrar antijen testi ola-

rak kullanılan ELISA ve kart testin duyarlılık ve özgüllük oranları birbirine benzerdir. *L. pneumophila* sg 1 dışındaki diğer serogrup ve türler için güvenilir olmaması en büyük dezavantajıdır.

3. **İndirekt Floresans Antikor (IFA) veya ELISA yöntemi ile *L. pneumophila* serogrup 1 için spesifik serum antikor titrelerinde 4 kat artışın gösterilmesi:** Epidemiyolojik çalışmalarda önemli bilgiler sağlar, fakat erken tanıda yararı sınırlıdır.

Destekleyici kriterler

Olası olgu tanısı koydurur.

- Direkt floresan antikor yöntemiyle bakterinin boyanarak gösterilmesi
- Çift serum örneğinde IFA veya ELISA ile *Legionella* türlerine karşı (*L. pneumophila* serogrup 1 hariç) antikor titrelerinde 4 kat artışın gösterilmesi
- Tek serum örneğinde IFA veya ELISA ile *Legionella* türlerine karşı antikor titresinin 1/256 ve üzerinde bulunması,
- PCR ile vücut sıvılarında bakterinin gösterilmesi

Komplikasyonlar

Akciğer fonksiyonlarının azalması, apse (akciğer ve akciğer dışı organlarda), akciğer fibröz, fulminan akciğer yetmezliği ve ölüm



Şekil 60.1.



Şekil 60.2.

Tedavi

Makrolidler, florokinolonlar, tetrasiklin, tigesiklin, trimetoprim-sülfametaksomal, rifampisin tedavide kullanılabilir ilaçlardır. Rifampisin tedavide tek başına kullanılması önerilmemektedir.

Şu ana kadar dirençli bir klinik izolat bildirilmemiştir.

Yeni makrolidler ve florokinolonlar akciğer dokusuna geçişinin iyi olması, in vitro aktivitesinin ve hücre içi geçişinin yüksek olması nedeniyle ilk tercih edilecek ajanlardır. Kemoterapi alan hastalarda ilaç etkileşimi nedeniyle tedavide florokinolonlar tercih edilmelidir.

Hafif olgularda eritromisin ve tetrasiklinler kullanılabilir.

7-10 gündür. Ciddi olgularda ve immünsüpresif hastalarda tedavi 21 güne tamamlanmalıdır.

Çoğunlukla 2-3 günde yanıt alınır ve klinik düzelme sağlanır. Durumu kötüleşen veya yanıtsız hastalarda tedavi başarısızlığı düşünülerek başka bir grup ajan denenebilir. Nadir de olsa özellikle immünsüpresif hastalarda başka enfeksiyöz ajanlar ile koenfeksiyon veya süperenfeksiyon olabileceği de akılda tutulmalıdır. Ciddi olgularda klinisyenler tarafından kombinasyon tedavilerinin (makrolid + florokinolon veya rifampisin) tercih edilmesi eğilimi vardır. Klinik durumu düzelince hızla monoterapiye geçilmesi yan etkilerin azaltılması açısından önemlidir.

Toplum kaynaklı lejyoner hastalığında % 5-30, hastane kaynaklı Lejyoner hastalığında ise %50'ye yaklaşan oranlarda olgu fatalite hızı bildirilmektedir. Uygun tedavinin erken başlanması yüksek olgu fatalite hızının azaltılmasındaki en önemli etkidir. Ciddi seyirli pnömonilerde ampirik tedavi mutlaka Lejyoner hastalığını da içermelidir.

Florokinolonlar	
Siprofloksasin	400 mg IV günde üç kez veya 750 mg PO günde iki kez
Levofloksasin	750 mg IV veya PO günde bir kez
Ofloksasin	400 mg IV veya PO günde bir kez
Moksifloksasin	400 mg PO günde bir kez
Makrolidler	
Azitromisin*	1 gr açılış dozu ve 500 mg IV veya PO günde bir kez
Klaritromisin	500 mg IV veya PO günde iki kez
Eritromisin*	500 mg IV veya PO günde iki kez
Tetrasiklinler	
Doksisisiklin*	100 mg IV veya PO günde iki kez
Tigesiklin	100 mg açılış dozu takiben 50 mg IV günde iki kez
Rifampisin	300-600 mg IV veya PO günde iki kez

* IV formu ülkemizde yoktur.

Oral Tedaviye Geçiş Kriterleri

Oral alımı olan, bilinci açık ve kliniği stabil (Ateş $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$, nabız $\leq 100/\text{dk}$, solunum sayısı $\leq 24/\text{dk}$, sistolik kan basıncı ≥ 90 mmHg, oda havasında arteriyel oksijen saturasyonu ≥ 90 veya $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg) olan hastalarda oral tedaviye geçilebilir.

Lejyoner hastalığı çocuklarda nadirdir ve genellikle de immünsüpresif çocuklarda görülür.

Korunma ve Kontrol

Kişiden kişiye geçiş gösterilememiştir. Olası kaynağın tespiti ve dekolonizasyonu yeni olguları önleyebilmesi nedeniyle epidemiyolojik önemi olan bir hastalıktır.

AKUT BRONŞİT VE TRAKEİT

Ali Pekcan DEMİRÖZ

Trakea ve bronşlardan oluşan büyük hava yollarının enflamasyonu, akut bronşit ve trakeit olarak adlandırılmaktadır.

Benzer semptomlara neden olduğundan, pnömoni, bronşiolit ve bronşiektazi gibi hastalıklar ayırıcı tanı için akılda tutulmalıdır.

Etiyoloji

Pek çok orguda etken virüslerdir. İnfluenza A ve B, parainfluenza, respiratuvar sinsityal virüs, coronavirüsler, adenovirüsler ve rinovirüs en sık etken olarak saptanan virüslerdir. Olguların yaklaşık %10'unda etken *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Bordetella pertussis* gibi bakterilerdir.

Epidemioloji

Daha sık olarak kış ve sonbahar aylarında görülür. Görülme sıklığı yıllık olarak %5 civarındadır.

Klinik Özellikler

En önemli bulgusu öksürüktür. Başlangıçta kuru olan öksürüğe ileri dönemde balgam eşlik edebilir. Nefes darlığı, ateş, miyalji, rinit ve baş ağrısı, gibi semptomlar da görülebilir. Öksürük 3 haftaya kadar uzayabilir. Hastalık 1-3 haftada kendini sınırlar.

Tanı

Tanı klinik olarak konulur. Uzun süreli öksürük olan bir hastada normal fizik muayene bulgularının olması ve hipoksinin olmaması tanı için yetelidir. Akciğer grafisi sadece pnömoninin ekarte edilemediği durumlarda gereklidir. Balgamın rengi ya da biçimi tanı için anlamlı değildir. Tanıyı destekleyecek bir laboratuvar testi bulunmamak-

tadır. Etkenin tanısı için serolojik, virolojik ya da kültür yöntemlerinden faydalanılabilirse de kullanımları kısıtlıdır ve pratikte önerilmemektedir.

Komplikasyonlar

Akut bronşit ve trakeit genellikle herhangi bir komplikasyona sebep olmadan iyileşmektedir.

Tedavi

Tedavi için, hastalarda görülen bulgulara yönelik semptomatik tedavi yeterlidir. Antipiretik ve analjezikler, kodein veya dekstrometorfan içeren öksürük şurupları, mukolitikler ve antihistaminikler bu amaçla kullanılabilir. Sigara içen hastalarda sigaraya ara verilmesi önerilmelidir.

Antibiyotik kullanımı tartışmalıdır. Öksürük, ateş ve balgam süresinde yarı gün azalma sağlanmasına rağmen, yan etki, antibakteriyel dirençte artma, kısıtlı etkinlik ve maliyet gibi nedenlerle kullanımlarından kaçınılmalı ve sadece atipik ajanların etken olduğu düşünülüyorsa kullanılmalıdır. Azitromisin, eritromisin veya doksisiklin bu amaçla kullanılabilir. Tedavi süresi hastalığın şiddetine göre 5-14 gündür. Antiviral ajanlar influenza için kullanılabilir.

Hava yolu obstrüksiyon bulguları olan hastalarda β -agonistler faydalı olabilir ama steroidli inhaler ilaçların kullanımını destekleyen veri bulunmamaktadır.

Korunma ve Kontrol

Yaşlı ve kronik kardiyopulmoner hastalıkları olan kişilerde grip aşısı, çocuklarda boğmaca aşısının yapılması pek çok kişide bu hastalıkları önleyecektir. Sigara içilmemesi de önemli bir korunma yöntemidir.

62

KABAKULAK

Başak DOKUZOĞUZ

Kabakulak (*parotitis epidemica*) tükürük bezlerinin iltihaplı olmayan ağrılı şişliği ile kendini gösteren sistemik seyirli akut bir viral enfeksiyondür.

Etken

Kabakulak virüsü paramiksovirüs ailesinde yer alır. Zarflı bir virüsdür. Tek sarmallı RNA içerir. Doğal konağı sadece insandır. Ancak birçok memeli hücresi ve embriyonlu yumurta deneysel olarak enfekte edilebilmektedir. Virüs canlılığını 4°C de günlerce, -65°C de aylar yıllarca koruyabilmektedir.

Epidemiyoloji

Kabakulak, tüm dünyada endemik olarak görülen bir hastalıktır. Hastalığa her iki cins de eşit duyarlılıktadır. Her yaşta görülebilmekle birlikte sıklıkla okul çağı çocuklarını etkilemektedir. Anneden geçen antikorlar nedeniyle kabakulak 1 yaşından küçüklerde pek görülmez.

Klinik Özellikler

Kabakulak kendini sınırlayan bir hastalık olup olguların üçte biri hastalığı subklinik geçirmektedir. Hastalığın en sık görülen formu tükürük bezlerinin iltihaplı olmayan ağrılı şişliğidir. Kuluçka süresi 2-4 hafta kadar olup ortalama 16-18 gündür. Hastalık hafif ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı gibi özgün olmayan prodrom semptomları ile başlar. Bir gün içinde tek taraflı parotis lojunda hassasiyet ve kulak ağrısı ortaya çıkar. Kısa sürede parotis bezi görülebilir şekilde büyür ve 2-3 gün içinde en büyük boyuta ula-

şır. Bu hızlı büyüme sırasında şiddetli ağrı eşlik eder. Kulak memesi dışa ve yukarı doğru itilir. Hafif büyümede bile hastanın arkasından bakınca bu durum görülür. Olguların dörtte birinde hastalık sadece tek tarafı tutar. Bu olgularda diğer tükürük bezleri de tutulur. Stenon kanalının ağzında eritem ve ödem görülür. Hastalar çiğneme ve konuşmada güçlük çeker, özellikle ekşi gıdalar ağrıya neden olur. Trismus gelişebilir. Hastalığın ilk 3 gününde 40°C ye kadar yükselen ateş görülür. Parotis en büyük düzeye ulaştıktan sonra ateş, ağrı ve parotiste palpasyonla hassasiyet hızla geriler. Bir hafta içinde parotis normal boyutuna döner.

Tükürük bezleri dışında en sık tutulan santral sinir sistemidir. Menenjit genellikle tükürük bezi tutulumundan 4 gün kadar sonra ortaya çıkar ama 1 hafta kadar önce veya 2 hafta kadar sonra da gelişebilir. Erkeklerde 3 kat fazla görülmektedir. Parotite birlikte gelişen menenjitin bahar aylarında, parotit olmadan gelişen menenjitin yaz aylarında sık görüldüğü bildirilmiştir. Hastalarda tipik olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş, ense sertliği vardır. BOS incelemesinde 10-2000/mm³ hücre bulunur. Genellikle lenfosit hakimiyeti olmakla birlikte %20-25 olguda polimorfonükleer hücreler hakim bulunabilir. Bu nedenle bakteriyel menenjitle karışabilir. BOS protein düzeyi normal veya hafif artmıştır. Ancak artış 70mg/dl geçmez. Diğer viral menenjitlerden farklı olarak %30 olguda BOS glukoz düzeyi düşük bulunabilir. Bu durumda tüberküloz menenjit ile karışabilir. Bulguların düzelmesi 5 haftayı bulur, daha da uzun sürebilir. Kabakulak menenjitinin benign seyirli olmasına karşın en-

sefaliti ağır bir tablo olup sekel ve ölüme neden olmaktadır. Ensefalit 1/ 400- 6000 olguda görülmektedir. Erken veya geç ortaya çıkar. Olguların çoğunda görülen erken ensefalit, parotitis başladıktan sonra 7-10 gün içinde gelişir ve viral invazyonun neden olduğu nöron hasarına bağlıdır. Geç ensefalit ise enfeksiyona karşı gelişen konak cevabı ile oluşur ve demiyelinizasyon ile seyredir. Klinik olarak non-fokal ensefalit bulgularının yanı sıra bilinç değişikliği, konfüzyon, parezi, afazi gibi nörolojik bulgular ve istemsiz hareketler saptanır. BOS bulguları komplike olmayan kabakulak menenjitiyle benzerdir. Nörolojik bulguların düzelmesi ve 40-41°C'ye kadar çıkan ateşin düşmesi 1-2 haftayı bulabilir. Sıklığı bilinmemekle birlikte psikomotor retardasyon ve konvulsif hastalık gibi sekeller kalabilir.

Hastalığı puberte sonrasında geçiren erkeklerin %20-30'unda, çoğunlukla (2/3) parotis tutulumunun ilk haftasında, daha az olarak ikinci haftada bilateral epididimo-orşit gelişir. Baş ağrısı, kusma, testis ağrısı ve 39-40°C ye çıkan ateşle birlikte ani başlar. Tutulan testiste şişlik, ısı artışı, hassasiyet, skrotumda eritem vardır. Testis 3-4 kat büyümüştür. Semptomlar 5 gün içinde düzelir. Ancak hassasiyet 2 hafta kadar sürebilir. Olguların yarısında bir miktar atrofi bildirilmiştir. Diğer taraftan bilateral testiküler tutulumda bile sterilite nadir görülmektedir. Hastalığı puberte sonrasında geçiren kadınların %5'inde ooforit gelişir. Ateş, baş ağrısı, kusma, alt karın ağrısı ile seyredir. Çok nadir olmakla birlikte doğurganlıkta azalma ve erken menapoz bildirilmiştir.

Ateş, bulantı, kusma, epigastrik ağrı ile ortaya çıkan pankreatit nadir ama ciddi bir tablodur. Kabakulağa bağlı yüksek frekanslarda geçici işitme kaybı, serebellar ataksi, fasiyal paralizisi, transvers miyelit, Guillian-Barre gibi diğer nörolojik tablolar da nadir olmakla birlikte görülebilir. Sıklıkla poliartrit daha az olarak monoartrit ve artralji ile seyreden eklem tutulumu hastalıktan 10-14 gün sonra ortaya çıkıp 5 hafta kadar sürer. Hem büyük hem de küçük eklemleri tutup gezici karakterdedir. Hasar bırakmadan kendiliğinden iyileşir. Miyokardite ait klinik bulguların görülmesi çok nadirdir. Ancak hastaların % 15'inde ST çökmesi, PR uzaması, T düzleşmesi

gibi elektrokardiyografik değişiklikler izlenmektedir. Nadir olmakla birlikte kabakulağa bağlı böbrek tutulumu bildirilmiştir. Tiroidit, mastit, hepatit, trombositopeni de çok nadir bildirilen diğer klinik tablolardır.

Tanı

Tipik parotit ile birlikte diğer klinik bulguları olan hastalarda, özellikle hasta ile teması da varsa kabakulak tanısının klinik olarak konması yeterli olmaktadır. Tanının labortuvar olarak doğrulanmasına gerek yoktur. Virüsün kültürde üretilmesinin yanı sıra antikor varlığını göstermek için ELİSA, kompleman fiksasyon testi, hemaglutinasyon-inhibisyon testi; viral nükleik asitlerin varlığını göstermek için revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılabilir. IgM antikorların veya akut ve konvelesan dönem arasında dört kat titre artışının gösterilmesi tanı koydurucudur. Virüs parotit gelişmeden 2-3 gün öncesinden 4-5 gün sonrasına kadar tükürükte, menenjit semptomlarının ilk 3 günü BOS'da, hastalığın ilk 2 günü kanda, ilk 5 günü idrarda gösterilebilir.

Kabakulak geçiren hastalarda beyaz küre genellikle normaldir. Rölatif lenfositozla birlikte lökopeni de görülebilir. Parotis dışı organ tutulumu olanlarda lökositoz gelişir. Serum amilaz düzeyi genellikle yüksektir ve 2-3 haftada normale döner. Pankreatite bağlı amilaz yüksekliğini ayırt etmek için amilaz izoenzimlerinin test edilmesi gerekir.

Komplikasyonlar

Gebeliğin ilk trimesterde kabakulak geçiren kadınların bebeklerinde düşük doğum ağırlığı (< 2500 gr) fetal anomali ve ölüm görülebilmektedir. İntrauterin dönemde geçirilen kabakulak enfeksiyon ile endokardiyal fibroelastosis arasında bir ilişki olabileceğini gösteren bulgular vardır.

Tedavi

Kabakulakta esas olan semptomatik ve destek tedavidir. Enflamasyonu azaltmak ve ateşi düşürmek için analjezik-antipretikler kullanılabilir. Topikal sıcak veya soğuk kompres uygulama-

sı hastayı rahatlatır. Menejit gelişen hastalarda lomber ponksiyon yapılması baş ağrısını azaltır. Orşit gelişen hastalarda analjezik-antipiretik ile birlikte yatak istirahati, skrotuma elevasyon ve soğuk uygulanması yeterlidir.

Korunma ve Kontrol

Hastaların temas ve damlacık izolasyonu önlemleri ile kabakulak ortaya çıktıktan sonra 5 gün süre ile izolasyonu hastalığın yayılmasını önlemek açısından önemli ve yeterli bulunmuştur.

Corynebacterium diphtheriae ile oluşan sıklıkla solunum yollarını tutan, cilt ve asemptomatik taşıyıcılık olarak klinik formları bulunan bir enfeksiyon hastalığıdır. Çok nadir olarak *Corynebacterium ulcerans*, *Corynebacterium hemolyticum* ve *Corynebacterium pseudotuberculosis* gibi diğer *Corynebacterium* türleri ile de hastalık oluşabilmektedir.

Etiyoloji

C. diphtheriae, sporsuz, kapsülsüz, hareket-siz, gram-pozitif bir basildir. Fakültatif anaerob olmalarına karşın oksijenli ortamda hızlı ürerler ve toksin üretebilmeleri için oksijene ihtiyaç duyarlar. Neisser ve metilen mavisi boyaları ile boyandıklarında bakteri içinde metakromik cisimler görülebilir. Bunlara Babest-Ernst cisimcikleri denir. Löfler besiyeri spesifik besiyeridir. Bakterinin gravis, intermedius, mitis ve belfanti olmak üzere biyotipleri vardır.

Epidemiyoloji

C. diphtheriae sıklıkla yakın temas ile bulaşır. Bulaş daha çok damlacık enfeksiyonu ile olmaktadır. Cilt lezyonlarında da temas ile bulaşabilmektedir. Hastalığın bilinen tek rezervuarı insan olmasına karşın *C. ulcerans*'ın inek sütü ile geçtiği gösterilmiştir.

Hastalık daha çok soğuk mevsimlerde kalabalık ortamlarda bulunan kişilerde görülmektedir.

Difterinin yayılmasında asemptomatik taşıyıcılık oldukça önemli yer tutmaktadır. Hastalıktan korunmak için aşılınmak veya hastalığı geçirmek taşıyıcılığı önlemez.

Difteri, *C. diphtheriae*'nin ekzotoksini ile oluşan toksik bir hastalıktır. Bakteri kana karışmaz, dokulara invaze olmaz ve yayılmaz. *C. diphtheriae*'nin toksin oluşturabilmesi için bakterinin toksin kodlayan gen taşıyan (tox +) bir faj ile lizojenik halde olması gerekir.

Toksin lokal olarak yaptığı sitotoksik etkiden dolayı pseudomembranlar ortaya çıkartırken, sistemik olarak tüm vücuda yayılarak özellikle kalp, sinir hücreleri ve böbrekleri etkilerler.

Klinik Özellikler

Solunum Sistemi Difterisi

Solunum sistemi difterisi sıklıkla *C. diphtheriae*'nin toksin üreten suşları ile oluşmaktadır. Nadiren *C. ulcerans*, *C. hemolyticum* ve *C. pseudotuberculosis* ile de oluşabilmektedir. İki-beş günlük kısa bir inkübasyon periyodundan sonra solunum semptomları başlar. Boğaz ağrısı, kırgınlık, lenfadenopati ve ateş ilk semptomlardandır. Farenks muayenesinde başlangıçta hafif eritem gözlenir. Daha sonra gri-beyaz renkte ek-süda saptanır. Hastaların yaklaşık %30'da toksinin lokal etkileri sonucu gelişen pseudomembranlar oluşabilir. Pseudomembranlar tabana sıkıca yapışmıştır, kaldırılmak istendiğinde zor kalkar ve kanamaya meyillidir. Başlangıçta yama tarzında olan bu membran tonsilofarenjeal, laringeal ve trekeabronşiyal bölgelere yayılabilir.

Özellikle membranın tonsilofarenjeal bölgeye yayılması ile birlikte servikal lenfadenit gelişebilir ve boyunda ileri derecede şişliğe neden olabilir. Bu durum boğa boynu (bull neck) olarak adlandırılır.

Bazı olgularda membranların larenkse yayılması ile larenks difterisi olarak adlandırılan ve solunum yollarında obstrüksiyon oluşmasına neden olan forma ilerleyebilir. Ateş, ses kısıklığı ile başlayan ve inspiratuvar sitridor gelişen bu tabloda tam obstrüksiyon gelişmesi sonucu hipoksi, siyanoz ve boğulmaya kadar ilerleyebilen tablolar oluşabilir.

Deri Difterisi

Deri difterisi, toksijenik ve nontoksijenik suşlarla oluşabilir. Genelde bu klinik formda sistematik bulgular nadirdir. Bu tablo kronik iyileşmeyen yüzeysel ağrılı ülserle karakterize bir formdur. Ülserler üzerinde gri membranlar bulunur.

Difteri Komplikasyonları

Difteri toksininin kana karışması sonucu ortaya çıkar. Boğaz difterisinde daha sık görülür.

Miyokardit

Difterili hastaların %10-25'inde görülür. Miyokardit genellikle solunum semptomlarının başlamasından 7-14 gün sonra ortaya çıkar. ST-T değişiklikleri, QT uzaması, birinci derecede kalp bloğu gibi EKG değişiklikleri görülür. İleri derecede AV blok ve sol dal bloğu olanlarda mortalite yüksektir. Serum ALT yüksekliği miyokarditin şiddeti ile ilişkilidir. Bu nedenle difterili hastalarda mutlaka AST ve EKG takibi yapılmalıdır. Difteride mortalitenin en önemli nedeni gelişen kardiyak komplikasyonlardır.

Nörolojik Komplikasyonlar

Yumuşak damak felci gibi lokal nöropatileri okülomotor, fasiyal ve larengiyal paraliziler gibi kranial nöropatiler izler. Periferik nörit gelişebilir. Çok nadir olarak interkostal kaslarda gelişebilecek paraliye bağlı olarak solunum felçleri oluşabilir.

Böbrek Komplikasyonları

Toksinin direkt etkisi ile tübüler nekroz ve böbrek yetmezliği oluşabilmektedir.

Non toksijenik *C. diphtheriae* türleri ile endokardit, mikotik anevrizma, osteomyelit ve septik artrit komplikasyonları bildirilmiştir.

Tanı

Ateş, boğaz ağrısı, servikal lenfadenopati, gelişen eksüda ve gelişen pseudomembranların kaldırılmaya çalışması sonucunda oluşan kanama taniya yardımcı olan klinik bulgular arasında yer alırlar.

Özellikle membranlardan alınan örneklerin Gram boyama ile boyanması sonucu gram pozitif basil saptanması, Neisser ve metilen mavisi boyaları ile boyandıklarında bakteri içinde metakromik cisimler görülmesi taniya yardımcı olur. Löfler besiyeri difteri için spesifik besiyeridir.

Difterinin kesin tanısı için suşun toksin üretilmediğinin saptanması gerekmektedir. Bunun saptanması için ELEK test adı verilen bir test yapılır. Besiyerinde üreyen bakterinin üzerine antitoksin emdirilmiş filtre kağıtları yerleştirilir. Bakteri toksin oluşturuyorsa toksin kâğıttan yayılan antitoksin ile birleşerek presipitasyon çizgileri oluşturur. PCR yöntemi ile difteri toksinin A fragmanının saptanması, EIA yöntemi ile toksin saptanması tanıda kullanılan testlerdendir.

Enfeksiyöz mononükleoz, streptokokkal tonsilofarenjit, Vincent anjini, viral tonsilofarenjitler, oral kandidiyaz gibi hastalıklar difteri ile karışabilir.

Tedavi

Difteri tanısı konulan hastalar mutlaka yatırılarak izlemelidir. Bu hastalarda hava yolu obstrüksiyon riski bulunduğundan bu ciddi durumun iyi yönetilmesi gerekmektedir. Difterili hastalarda mortalitenin en önemli nedeni miyokardit olduğundan seri EKG çekimleri yapılmalı ve kardiyak enzim düzeyleri sıkı bir şekilde takip edilmelidir. Yirmi dört saat içinde birbirini takip eden ayrı zamanlarda alınan iki kültür negatif gelene kadar hastaların izolasyonuna devam edilmelidir.

Antitoksin Tedavisi

En önemli tedavi yaklaşımı antitoksin uygulamalarıdır. Antitoksin verilmesindeki gecikme nörolojik komplikasyonlar, miyokardit ve ölüm riskini çok daha arttırır.

Antitoksin at kaynaklı olduğu için alerjik reaksiyonlara neden olabileceğinden öncesinde test dozu uygulanmalıdır. Antitoksinin dozu hastalığın yeri ve şiddetine göre değişmektedir. Kırksekiz saat ve daha kısa süre içinde tanı konulmuş farengiyal ve larengiyal difteride 20-40 bin ünite, nazofaringiyal difteride 40-60 bin ünite, 3 günden fazla zaman geçmiş ve boğa boynu gelişmiş olgularda 80-120 bin ünite uygulanır. Antitoksin 60 dk.'lık bir süre içinde intravenöz yoldan uygulanmalıdır.

Antibiyotik Tedavisi

Tedavide en sık kullanılan antibiyotik eritromisindir. Parenteral seçenek olarak sıklıkla penisilin G kullanılır. Eritromisin 4x500 mg, 14 gün, penisilin G 2x1.2 milyon ünite parenteral olarak başlanır, oral alım düzelince, penisilin V tedavisine 4x250 mg olarak geçilerek, toplam tedavi 14 güne tamamlanır.

Yakın Teması Olanlara Yaklaşım

Difterili hasta ile yakın teması bulunan şahıslar mutlaka izole edilmeli, boğaz ve burun kül-

türleri alınmalıdır. Temasta olan şahıslara daha sonra aşılama durumuna bakılmaksızın antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Altı yaşından küçük çocuklara 600.000 ünite 6 yaşından büyük çocuklara ise 1.200.000 ünite benzatin penisilin İM. olarak tek doz uygulanır. Alerji durumu varsa penisilin yerine eritromisin 4x500 mg, 7-10 gün süre ile uygulanır. Tedaviden 2 hafta sonra boğaz kültürü alınmalı, kültür pozitifliği devam ediyorsa eritromisin tedavisine tedavi dozu ve süresince devam edilmelidir.

Korunma

Difteriden korunmak amacı ile inaktive edilmiş toksin kullanılır. Genellikle difteri, tetanoz ve boğmaca (DTP) olarak karma aşı şeklinde uygulanır. Daha önce difteri aşısı uygulanmayan yetişkinlere birer ay ara ile iki doz Td yapıldıktan 6-12 ay sonra 3. doz uygulanır.

64

AKCİĞER TÜBERKÜLOZU

Sabahattin OCAK

Dünyanın en önemli sağlık sorunlarından biri olan tüberküloz (TB) kronik, nekrotizan ve granülatöz bulaşıcı bir hastalıktır.

Etiyoloji

Etken *Mycobacterium tuberculosis*, daha az sıklıkla da *Mycobacterium bovis* ve *Mycobacterium africanum*'dur. Kapsülsüz, sporsuz, aerop koşullarda yavaş üreyen, ince çomak şeklinde görülen basiller, hücre çeperlerindeki lipid içerik nedeni ile asid ve alkole dirençli boyama yöntemleri ile boyanırlar.

Epidemiyoloji

Dünya nüfusunun yaklaşık 1/3'ü basil ile karşılaşmıştır. Her yıl dünya nüfusunun %1'inde yeni TB enfeksiyonu meydana gelirken, yaklaşık 2 milyon kişi TB'dan ölmektedir. Olguların çoğu Asya ve Afrika'da görülmektedir. Ülkemizde, TB prevalansı yüz binde 24'tür.

Yandaş hastalığı olanlarda bu rakamlar çok daha fazla olup, yılda ortalama iki yüz bin AIDS hastası TB'dan ölmektedir. Dünyada yaklaşık 8 milyon insanda TB ve HIV koenfeksiyonu vardır. Endüstrileşmiş ülkelerde TB olgularının çoğu 50 yaşından büyük iken, gelişmekte olan ülkelerde 15-50 yaş arasındadır.

Bulaş esas olarak, hasta ve basil çıkaran insanların ortama saçtıkları damlacık çekirdeklerinin inhalasyonu ile olur. Tek bir damlacık çekirdeği bile enfeksiyon oluşturabilmesine karşın, genellikle uzun süreli ve tekrarlayan temas bulaşmada önemlidir. Enfeksiyon canlı tüberküloz basili içeren ve havada asılı halde duran yeterince kü-

çük (1-5 µm) damlacık çekirdeklerinin, solunum yolu ile alınıp alveollere yerleşmesiyle oluşur. Büyük damlacık çekirdekleri (10µm'den büyük) ve sekresyonlar, bulaş için önemli değildir. TB yiyecek kapları ve çamaşırlar ile bulaşmaz. Balgam yayması pozitif olgular çok bulaştırıcı iken, yalnızca kültür pozitif olanların bulaştırıcılığı çok daha azdır. Kavite formasyonunda bulaştırıcılık fazladır.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) hedefi; 2015'te yeni TB'lu olguların görülmemesi ve 2050 yılında ise TB'un eliminasyonudur.

Klinik

Primer Pulmoner Tüberküloz

Çocukluk çağı TB'u olarak da bilinen primer TB, sıklıkla asemptomatik seyrederek ve genellikle yalnızca tüberkülin deri testi (TDT) pozitifliği ile anlaşılır. Primer enfeksiyonda basiller akciğer periferinde, sıklıkla orta ve alt lobta yerleşir ve çoğalmaya başlar (Ghon odağı). Lenfo-hematojen yolla yayılarak granülomlar oluşturur. İmmün yanıtın başlaması ile granülomlarda kazeifikasyon nekrozu gelişir ve basilin yayılımı durur. Kişinin immün yanıtı iyi ise lezyonlar kalsifiye olarak iyileşir, klinik ve radyolojik bulgu ortaya çıkmaz.

Primer enfeksiyonun %5'i beş yıl içerisinde primer TB'a ilerler. Aktive olmuş immün sistem süreci durduramazsa, granülomlardaki kazeifikasyon nekrozu genişler ve lezyonlar ilerler. Ghon odağı ve hiler veya mediastinal lenf bezlerine birlikte primer kompleks (Ghon kompleksi) denir. Olguların az bir kısmında, akciğerdeki pri-

mer odak ve drene eden komşu lenf bezlerindeki granülomatöz enfeksiyon genişler ve radyolojik olarak görülür (Ranke kompleksi, parenkimal ve mediastinal kalsifik odak).

Primer enfeksiyonun klinik belirtileri hastaların yaşına bağlıdır. Bir yaşın altındaki çocukların yarısı, daha büyüklerin %80-90'ı asemptomatiktir. Ateş, halsizlik, nadiren eritema nodozum ve keratokonjonktivit, öksürük, atelettazi, pnömoni görülebilir.

Sekonder Tüberküloz (Erişkin Tüberkülozu)

Primer enfeksiyondan en az 5 yıl sonra, organizmada kalan basillerin hematogen yayılması ile oluşan reaktivasyon TB'udur. Hastalığın başlangıç semptomları siliktir. Ateş, gece terlemesi, üşüme, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, öksürük, göğüs ağrısı ve balgam çıkarma en sık görülen semptomlardır. Olguların %20'sinde semptom olmayabilir, ilerlemiş olguların %25'inde hemoptizi görülebilir. Fizik bakıda, ateş yüksekliği ve kaşeksi saptanır.

Akciğer bakısı normal veya nonspesifik olabilir. Genellikle üst loplara apikal veya posterior segmentleri veya alt lobların üst segmentleri tutulur. Akciğer radyografisinde, tipik olarak artmış lineer dansiteli yama ya da yaygın konsalide alanlar gözlenir. Kalın duvarlı sıvı-hava seviyesi olmayan kaviteler görülebilir. Kronik olgularda kalsifikasyon ve fibröz görülür.

Laboratuvar bulgusu olarak, normokrom normositer anemi, normal veya hafif artmış beyaz küre ve olguların %20'sinde monositoz bulunur. Artmış serum globülin değerleri görülebilir.

Komplikasyon olarak ampiyem görülebilir. Plevral fibröz akciğerin esnekliğini azaltabilir. İlerlemiş bir kavite ile bir pulmoner arterin erozyonuna sekonder ortaya çıkan masif hemoptizi (Rasmussen anevrizması) nadir görülür, ancak fatal olabilir.

HIV Enfeksiyonu ve Tüberküloz

Hemen hemen tüm HIV enfeksiyonlu ve TDT pozitif kişilerde, aktif TB gelişme riski çok yüksektir. HIV enfekte kişilerde sadece reaktivasyon değil, yeni enfeksiyonların hızlı ilerlemesinde önemli bir sorundur. HIV pozitiflerde TB daha fazla atipik özellikte ve daha çok akciğer

dışı enfeksiyonlar şeklindedir. HIV tedavisinde sekonder olarak TB semptomlarında artış, radyolojik lezyonlarda alevlenmeler görülmektedir.

Tanı

Tüberkülozun kesin tanısı, hasta çıkartılması ve dokularda basilin gösterilmesiyle konur. Herhangi bir immün baskılanma olmaksızın solunum semptomları ile gelen ve öyküsü uygun olanlarda, akciğer grafisinde tipik üst lop kaviter lezyonlar görüldüğünde, şiddetle TB'dan kuşku lanılmalıdır.

Gerekli durumlarda; ultrason, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri, karaciğer biyopsisi ve kemik iliği aspirasyonu yapılabilir. Akciğer grafisi tanıyı destekleyebilir ancak kesin değildir.

Klinik olarak kuvvetli TB kuşku su olan bir hastada, tüm tanısal testlerden herhangi bir olumlu sonuç elde edilemiyorsa, o zaman sağaltımdan tanıya gidilmelidir. Semptomların düzelmesi, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein gibi akut faz yanıtının düşmesi TB tanısını destekler. Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) tanısı için TDT yanı sıra Quantiferon-TB ve ELİSPOT gibi testler bulunmaktadır.

Mikrobiyolojik Tanı

Balgam incelemesi son derece önemli basit ve ucuz bir tekniktir. Balgam örnekleri üç gün üst üste sabahları alınmalıdır. Bronkoskopi ile alınan bronko alveolar lavaj en iyi materyeldir. Klinik örneklerde standart boyama yöntemi Ziehl-Neelsen boyamadır. Bir başka yöntem Auramine boyamadır. Mikroskopik inceleme ile akciğer TB'u olgularının %40-80'inde basil pozitifliği saptanır. Yaygın hastalığı veya kaviteli lezyonları bulunanlarda daha başarılı sonuçlar elde edilir. Histolojik bakıda, granülom yapılarının görülmesi tanıyı kuvvetle destekler.

Kültür klasik olarak yumurtalı ve agarlı katı besi yerlerinde yapılır. Löwenstein-jensen besiyerinde basil 18-24 günde, Middlebrook 7H10/11 besiyerinde 10-12 günde ürer. Hızlı kültür yöntemleride kullanılmaktadır. Bunlardan BACTEC 460 TB sistemi DSÖ tarafından altın standart olarak kabul edilmiş yarı otomatize bir sistemdir.

Tablo 64.1. Tüberkülin deri testi değerlendirme kriterleri.

BCG Aşılı	BCG Aşısız
0-5 mm Negatif	0-5 mm Negatif
6-14 mm BCG nedeni ile pozitif	6-9 mm Şüpheli. 1 hafta sonra tekrar; 6-9 mm negatif, 10 mm pozitif
15 mm Anlamlı pozitif, enfeksiyon	10 mm Pozitif

Genetik Testler

Polimeraz zincir tepkimesi (PZT) ile mikobakteriyel nükleik asitlerin çoğaltılmasını temel alan çeşitli sistemler vardır. PZT bazlı teknolojiler, ilaç ve çoğul ilaç dirençli TB basillerinin hızlı tanınmasını sağlarken, yüksek maliyet ve düşük duyarlılıkları nedeni ile rutin kullanılmazlar.

Serolojik Tanı

Çeşitli mikobakteriyel proteinler kullanılarak antikorların aranmasına yönelik Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELİSA) testleri geliştirilmiştir. Ancak duyarlılıkları yeteri kadar yüksek değildir. ELİSA yöntemiyle antijen aranmasında tanıda kullanılmaktadır.

Tüberkülin Deri Testi

M. tuberculosis ile enfeksiyonun taranmasında sık kullanılan bir testtir. Duyarlılık ve özgüllüğü düşük olduğu için aktif hastalık tanısındaki yeri sınırlıdır. Pozitif reaksiyonlar *M. tuberculosis* ile karşılaşmış olduğunu ya da BCG aşısı yapılmış olduğunu gösterir. BCG aşısı yapılmamış kiş-

lerde veya TB prevalansının düşük olduğu bölgelerde, TDT pozitifliği tanıyı destekler. İmmün baskılanmış kişilerde ve ağır TB olgularında %25 yalancı negatif sonuçlar elde edilir. TDT değerlendirme kriterleri Tablo 64.1'de gösterilmiştir.

Tedavi

M. tuberculosis'te direnç, spontan kromozomal mutasyonlar ile oluştuğu için sağaltımda tek ilaç değil, mutlaka birkaç ilaç birlikte kullanılmalıdır. DSÖ kısa süreli, doğrudan gözlem altında tedavi önermektedir.

Birinci kuşak antitüberküloz ilaçlar; izoniazid (INH), rifampisin (RIF), pirazinamid (PZA), etambutol (ETM), streptomisin (SM)'dir. Başlangıçta INH, RIF, PZA ve SM veya ETM 2 ay ve daha sonra INH ve RIF 4 ay süre ile verilir (Tablo 64.2). Tablo 64.3'de aralıklı TB tedavisi gösterilmiştir. İkinci seçenek ilaçlar; sikloserin, ethionamid, kanamisin, kapreomisin, siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin'dir. Bu ilaçlar az etkilidir, dirençli hastalarda kullanılırlar.

TB hastaları tedavileri süresince her ay klinik ve bakteriyolojik yönden kontrol edilmeli, balgam incelemeleri yapılmalı, gerekirse akciğer grafileri çekilmelidir. İkinci ayın sonunda balgam incelemesi hala pozitif olanlarda, başlangıç tedavisi 1 ay daha uzatılır. Üçüncü ayın sonunda balgam yayması negatif olursa idame tedavisine geçilir, pozitif ise antibiyotik duyarlılık testi yapılır. Tedavinin tamamlanması zamandan bağımsız olup, verilen toplam doz sayısına bağlıdır.

Tablo 64.2. Tüberküloz tedavisinde kullanılan birinci kuşak ilaçlar ve tedavi süreleri.

İlaç	Toksosite	Doz	Süre
İzoniazid	Hepatotoksik, nörotoksik	5 mg/kg/gün, max 300 mg	6 ay
Rifampisin	Hepatotoksik	10 mg/kg/gün, max 600 mg	6 ay
Pirazinamid	Ürik asid [↑] , döküntü	15-35 mg/kg/gün, max 2 gr	2 ay
Etambutol veya Streptomisin	Nöropati, optik nörit	15-25 mg/kg/gün, max 2.5 gr	2 ay
	Nefrotoksik, ototoksik	15 mg/kg/gün, max 1 gr	2 ay

Tablo 64.3. Tüberküloz tedavisinde aralıklı tedavi.

İlaç	Doz (3 kez/hafta)	Doz (2 kez/hafta)	Süre
İzoniazid	15 mg/kg/gün, max 900 mg	15 mg/kg/gün, max 900 mg	6 ay
Rifampisin	10 mg/kg/gün, max 900 mg	10 mg/kg/gün, max 900 mg	6 ay
Pirazinamid	50 mg/kg/gün, max 3 g	70 mg/kg/gün, max 4 g	2 ay
Etambutol	30 mg/kg	50 mg/kg	2 ay
veya Streptomisin	25 mg/kg, max 1.5 g	30 mg/kg, max 1.5 g	2 ay

Daha önce TB ilacı kullanmamış ya da 1 aydan daha kısa süre tedavi görmüş hastada görülen direnç primer dirençtir. Daha önce TB tedavisi görmüş olan hastadaki direnç sekonder dirençtir, ülkemizde %20-30 oranlarında görülmektedir. Çok ilaca direnç (ÇİD) en az isoniazid ve rifampisine olan direnci tanımlar. Ülkemizde ÇİD yaklaşık %5, en az bir ilaca direnç %19 görülmektedir.

Herhangi bir semptom ve radyolojik kanıt olmaksızın organizmada canlı *M. tuberculosis* varlığı olarak tanımlanan LTBE tedavisinde amaç, aktif hastalık gelişmesini önlemektir. Yüksek riskli hastalar genellikle TDT ile saptanır. İmmünsüpresif kişilerde LTBE için TDT pozitifliği eşik değeri 5 mm endürasyondur. LTBE tedavisinde, günlük INH en etkili ilaç olup süre 9 aydır. Hamilelerde önerilen rejim, günlük veya haftada 2 kez INH + piridoksindir.

Tüberkülozda Korunma

Primer korunma, TB basili ile karşılaşmamış kişilerde enfeksiyon gelişiminin önlenmesidir. Bu kapsamda; yayma pozitif akciğer TB'lu has-

taların erken dönemde saptanması ve etkin şekilde tedavisi önemlidir. Bunun dışında BCG ile aşılama, riskli kuruluşlarda hastalığın geçişini önlemeye yönelik önlemlerin alınması ve TB basili ile karşılaşmış ancak TDT negatif olanlara INH profilaksisi verilmesi önemlidir. Sekonder korunma, enfekte olmuş kişilerde hastalık gelişimini önlemek için yapılan kemoprofilaksidir.

BCG Aşısı

M. bovis suşundan hazırlanmış canlı atenüe bir aşıdır. TDT negatif olanlara uygulanan aşı enfeksiyon gelişimini önlemez, ancak hastalık gelişimini ve çocukluk çağı TB menenjit ile milyeryer TB'ü önler. Yetişkinlerde eksojen reeneksiyonla hastalık gelişimini ve latent TB enfeksiyonunu önlemektedir.

Aşıya bağlı endürasyon, püstül, bölgesel lenfadenopati gibi lokal reaksiyonlar sık olarak görülür ve üç ay kadar sürebilir. Bölgesel süpüre lenfadenit, pürülan drenaj, kazeöz lezyonlarda görülebilir.

65

EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZ

Tuba TURUNÇ

Akciğer ve plevra dışı organların tutulduğu tüberküloz, ekstrapulmoner tüberküloz (EPT) olarak tanımlanmakla, lenf bezleri, santral sinir sistemi, cilt, kemik eklem, gastrointestinal ve üriner sistem başta olmak üzere tüm organ tüberkülozlarını kapsamaktadır.

Etiyoloji

Mycobacterium tuberculosis, *Mycobacteriaceae* ailesinin *Mycobacterium* cinsi içinde yer alan ve günümüzde insanlarda görülen tüberkülozun esas etkenidir.

Epidemiyoloji

Tüm tüberküloz olgularının %85'ini pulmoner tüberküloz, geri kalan %15'ini ise EPT olguları oluşturmaktadır. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Dairesi Başkanlığı tarafından hazırlanan Türkiye'de Verem Savaşı 2010 Raporu'na göre tüm tüberküloz olgularının

%30.6'sının ekstrapulmoner tutulum ile izlendiği rapor edilmiştir. Yine aynı rapora göre; ülkemizde en sık plevra (%37.4), ikinci sıklıkta ise ekstratorasik lenf nodlarının (%30.2) tutulduğu bildirilmektedir. Tablo 65.1'de tutulan organların dağılımı sıklık sırasına göre gösterilmiştir.

Plevra Tüberkülozu

Ekstrapulmoner tüberkülozların en sık görülen klinik şeklidir. Tüberküloz basilinin pleval aralığa geçişi direkt, hematojen ya da lenfojen yayılım yolu ile olabilir. En sık hematojen yayılım esnasında ortaya çıkar. Effüzyon sıklıkla primer parankimal odağın bulunduğu tarafta olmakla birlikte nadiren bilateral şekilde de olabilir. Plevral boşlukta toplanan sıvı %98 oranında pleval membranın spesifik allerjik reaksiyonu sonucu oluşmaktadır.

Kuru öksürük (%70) ve plöritik tipte göğüs ağrısı (%75) en sık görülen semptomlar olmakla birlikte pleval sıvının artmasıyla nefes darlığı gelişebilir. Ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, halsizlik, gece terlemesi gibi sistemik yakınmalar da olabilir.

Plevral sıvı saptandığında ilk iş olarak tanısal torasentez yapılmalıdır. Tüberküloz plözilerde sıvı, sarı saman renginde, berrak veya hafif bulanık bazen de kanlı olabilir. Tipik olarak ek süda tarzında olup protein düzeyi genellikle 5gr/dl'nin üzerindedir, glukoz düzeyi ise düşük olabilirse de genellikle 60 mg/dl'nin altına düşmez. Tüberküloz plözilerde ampiyem gelişmedikçe pleval sıvıda basil saptamada oranı çok düşüktür (%2-10), pleval sıvının mikobakteriyel kültür pozitifliği ise %15-60 arasında bildirilmiştir. Plevra biyopsisi tüberküloz plözezi tanısında son

Tablo 65.1. Ülkemizde Ekstrapulmoner Tüberküloz Olgularında Tutulan Organların Dağılımı, 2008.

Tutulan Organ	%
Plevra	37.4
Ekstratorasik lenfadenopati	30.2
Gastrointestinal sistem-periton	4.7
Genitoüriner sistem	4.4
Intratorasik lenfadenopati	4.4
Vertebra dışı kemik	3.7
Vertebra	3.2
Miliyer	2.4
Menenjit	2.3
Menenjit dışı santral sinir sistemi	0.4
Diğer	6.9

derece yararlı bir yöntem olup histopatolojik tanı oranı %55-80 arasında bildirilmiştir. Adenozin deaminaz (ADA) aktive lenfositler, makrofajlar ve nötrofillerden salınan nonspesifik bir enflamasyon belirteci olmakla birlikte ADA düzeyi tüberküloz plörezilerde diğer eksüdatif sıvılardan oldukça yüksek düzeyde saptanır. Tüberküloz prevelansının yüksek olduğu ülkelerde, 35 yaşın altındaki olgularda ADA düzeyi 47 U/L'nin üzerinde ise plevral biyopsiyeye gerek olmadığı bildirilmektedir.

Tedavide 2 ay İzonyazid (H) (5 mg/kg/gün), Rifampisin (R) (10 mg/kg/gün), Pirazinamid (Z) (15-30 mg/kg/gün) ve Etambutol (E) (15-25 mg/kg/gün)/Streptomisin (S) (15 mg/kg/gün) ile daha sonra 4 ay HR ile toplam 6 ay kemoterapi yeterlidir.

Lenf Bezi Tüberkülozu

Lenf bezi tüberkülozu, EPT'un en sık görülen türlerinden birisidir. Lenf nodlarının tutulumu; primer enfeksiyonu takiben gelişebileceği gibi daha önce lenf bezine yerleşmiş basilin endojen reaktivasyonu ya da daha nadir olarak komşuluk yoluyla oluşabilmektedir. En sık tutulan lenf nodları; anterior servikal ve supraklaviküler lenf nodlarıdır.

Tipik lenf bezi tüberkülozu tablosu boyunda ağrısız, soğuk, büyüyen kitlelerdir. Başlangıçta hareketli olan lenf bezi olayın ilerlemesiyle cilt altı dokulara yapışabilir. Daha ilerlemiş evrelerde lenf bezi yumuşayabilir, sinüs yolları oluşabilir, akıntı gelişebilir. İntratorasik lenfadenit çocuk yaş grubunda sık olmakla birlikte erişkin yaş grubunda daha seyrek görülür. Erişkinlerde mediastinal lenfadenit; en sık genç erişkin kadınlar, yaşlılar ve AIDS'li hastalardır. Genel olarak sistemik belirtiler daha nadir görülür.

Tanı için en sık tercih edilen yöntem lenf bezi biyopsisinin histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemesidir. İnce iğne aspirasyonu hızlı, ucuz, etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir. İğne aspirasyonu materyali hem sitolojik hem de mikrobiyolojik analize gönderilmelidir. Mikrobiyolojik inceleme Ziehl- Neelsen boyama ve kültürü kapsmalıdır. Mikrobiyolojik incelemelerde tanı oranı %50 civarındadır.

Tedavide tüm hastalara dörtlü tedavi başlan-

ması ve toplam 6 ay tedavi (2 ay H,R,Z,E ve takiben 4 ay HR) uygulanması önerilmektedir. Bazen hasta uygun tedavi alırken veya tedavi sonlandığında bakteriyolojik nüks kanıtı olmaksızın lenf bezinde büyüme ya da yeni gelişen lenf bezleri olabilmektedir. Hatta etkin tedaviye rağmen lenf bezlerinden akıntı bile gelişebilir. Bu tür lenf bezi büyümeleri söz konusuysa tedavi planında değişikliğe neden olmaz. Özel durumlar dışında tedavi amacıyla lenf bezinin çıkarılması gerekmez. Fluktuasyon veren kendiliğinden akacmış gibi görünen lenf bezlerinin aspirasyon ile boşaltılması yararlı olabilir.

Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu

Tüberkülozun en ağır klinik formudur. Her yaşta görülebilir de özellikle 5 yaş altında sıktır. Santral sinir sistemi (SSS) tüberkülozu başlıca iki aşamada gelişir. İlk aşamada hematogen yolla SSS'ne ulaşan basiller 'Rich odağı' adı verilen küçük intraserebral tüberküloz odakları oluşturur. Bu odaklar piamaterin altında ya da subependimal yüzeyde olabilir. İkinci aşamada beynin yüzeyinde veya ependimada yerleşen bu küçük tüberküloz lezyonları subaraknoid boşluğa veya ventriküllere açılarak menenjitte yol açarlar. Tüberküloz menenjitinde genellikle meninksler ve beyin dokusu birlikte tutulur.

Tüberküloz menenjitte (TBM) başlangıçta menenjitte özgü olmayan birkaç hafta süren halsizlik, iştahsızlık, hafif ateş, yorgunluk, kas ve baş ağrıları gibi yakınmalar olabilir. Ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği ve değişik derecelerde şuur değişikliği en sık karşılaşılan şikayetlerdir. Hastalığın ciddiyetini tanımlamak üzere British Medical Research Council'in geliştirdiği evreleme sistemi modifiye edilmiş olarak günümüzde kullanılmaktadır. Tablo 65.2'de bu evreleme gösterilmiştir.

Olguların %20-30'unda kranial sinir tutulumu vardır. En sık tutulan sinir 6. sinir olup bunu 3. ve 4. kranial sinirler izlemektedir.

Tanı için lomber ponksiyon ile alınan beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi şarttır.

Tablo 65.3'de tüberküloz menenjit olgularında BOS özellikleri gösterilmiştir.

Radyolojik tanı amaçlı manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi kullanı-

Tablo 65.2. British Medical Research Council'in Modifiye Edilmiş Evreleme Kriterleri.

Evreler	Klinik Özellikler
Evre 1	Şuur açık, nörolojik defisit yok, özgül olmayan bulgular ve semptomlar var
Evre 2	*GKS değeri:10-14 arasında iken fokal nörolojik defisit var ya da yok Veya
Evre 3	GKS değeri:15 iken fokal nörolojik defisit var GKS değeri:10'un altında ve beraberinde fokal nörolojik defisit var veya yok

*GKS: Glasgow Koma Skalası değeri 3-15 arasında değişir. En kötü değer 3, en iyi değer 15'dir. Üç faktöre göre değerlendirilir.

Göz hareketleri: (1=gözlerini açmıyor, 2=ağrılı uyarılarla açıyor, 3=sözlü uyarılarla açıyor 4=kendiliğinden gözlerini açıyor)

Konuşma: (1=konuşmıyor, 2=yarım sesler, 3=yarım kelimeler, 4=konfüze, 5=oryante)

Motor aktivite: (1=motor cevap yok, 2=ağrılı uyarılarla ekstansiyon, 3=ağrılı uyarılarla fleksiyon, 4=ağrılı uyardandan kaçış, 5=ağrıyı lokalize etme, 6=emirlere itaat)

Nörolojik tutulumlar: Ense sertliği, paraparezi, hemiparezi, papil ödemi, kranial sinir tutulumu, stupor.

labilir. Tedavide tüm hastalara dörtlü tedavi başlanması ve toplam 9-12 ay tedavi (2 ay H, R, Z, E ve takiben 7-9 ay HR) uygulanması önerilmektedir. HIV pozitif olmayan bütün TBM olgularında yaş ve hastalığın ciddiyeti ne olursa olsun deksametazon kullanılmalıdır. Genel kabul gören yaklaşım prednizolon 1 mg/kg/gün dozunda başlanması ve hasta stabilize olduktan ve şuru tamamen açıldıktan sonra azaltılarak kesilebilir.

Kemik-Eklem Tüberkülozu

Osteoartiküler tüberküloz, akciğer ya da akciğer dışı bir odaktan kas ve iskelet sistemine yayılım ile oluşur. En sık vertebrada tutulum olmakla birlikte septik artrit, osteomyelit, daktilit multifokal kistik hastalık görünen diğer şekilleridir. Erişkinlerde tüberküloz spondilit en sık alt torakal ve üst lumbal vertebralarda görülür. Psoas kası apsesi tüberküloz spondilit olgularının

Tablo 65.3. Tüberküloz Menenjit Olgularında BOS Özellikleri.

BOS Özellikleri	Normal	Tüberküloz menenjit
Hücre sayımı (mm ³ /de)	1-3	50-100
Protein mg/dl	30-45	%90 lenfosit,%10 nötrofil
Glukoz, mg/dl	45-85	200 (20-1000)
BOS/kan Glukoz oranı	>0.5	<45
Yoğunlaştırılmış örnekten yaymada bakteri aranması	>0.5	<0.5
Kültür	Yok	<%10 (ARB)
	Negatif	%25-70

nın %5'inde görülür. Hastalarda sırt ağrısı, kas zayıflığı, paralizi görülebilir.

Tüberküloz osteomyelit kemik eklem tüberkülozlarının %5'ini oluşturur. En sık femur, tibia, el ve ayak kemiklerinde görülür. Uzun kemiklerde tipik olarak metafiz etkilenir. El ve ayaklarda kısa tübuler kemiklerin tüberkülozu, tüberküloz daktilit olarak isimlendirilir. Tüberkülozun bu şekli daha çok çocuklarda görülür, 5 yaşından sonra azalmaya başlar. Falanks, metakarp ve metatarslarda orta veya ileri derecede periost reaksiyonu görülür.

Eklem tüberkülozu monoartiküler özelliktedir. En sık kalça ve diz eklemi gibi büyük ve yük taşıyan eklemler etkilenir. Eklem lezyonlarının çoğu sinoviyal dokunun primer hastalığı ile ortaya çıkar.

Hastalarda en sık uzun süren kemik eklem ağrısı yakınması bulunur. Etkilenen eklemlerde şişlik, hareket kısıtlanması olabilir. Sistemik semptomlar sık görülmez. Vertebra tüberkülozunda tanı gecikme olursa omurilik basısı ve paraplejiyi içeren irreversibl nörolojik sekelere yol açabilir.

Tanıda eklem sıvısı, kemik ya da sinoviyum biyopsisi ile elde edilen materyalden yayma pozitifliği ve/veya kültür pozitifliği ya da granülo-matöz iltihabın saptanması ile tanı doğrulanır. Eklem sıvısının direkt incelemesinde yayma pozitiflik oranı %20-25'tir. *M.tuberculosis* %60-80 oranında izole edilebilir.

Tedavide tüm hastalara dörtlü tedavi başlanması ve toplam 6-9 ay tedavi (2 ay H, R, Z, E ve takiben 4-7 ay HR) uygulanması önerilmektedir. Vertebra tüberkülozunda büyük apse, aşırı kifoz, nörolojik sekel, vertebrada instabilite varsa cerrahi debridman ve stabilizasyon gerekebilir.

Gastrointestinal Tüberküloz

Gastrointestinal (GİS) tüberkülozda en sık tutulum yeri terminal ileum ve çekumdur (%75). Ağızdan anüse kadar herhangi bir bölge tutulabilmesiyle birlikte terminal ileum proksimalinde tüberküloza nadir rastlanır.

GİS tüberkülozunda hastalığın bulaş yolları; yayma pozitif ve kaviter lezyonlu olguların enfekte balgamın yutulmasıyla direkt mukozal penetrasyon, hematogen yol ve komşu organlardan direkt yayılım ile gerçekleşmektedir.

Özofagus tüberkülozu nadirdir. Disfaji ve retrosternal yanma özofagus tutulumunu gösterir. Mide ve duodenumun tüberküloz tutulumu nadirdir. Abdominal ağrı ve üst GİS kanamasına neden olur. Gastrik tüberkülozda multipl geniş ülserler görülür. Ülserler en çok antrum ve pilorda yerleşir.

İntestinal tüberküloz nonspesifik semptomlara neden olur. Semptomların şiddeti tutulan bağırsağın uzunluğu ve lokalizasyonu ile ilişkilidir. En sık yakınma uzun süreli karın ağrısı olup, kramp tarzında, epigastrik, periumbilikal, sağ alt kadranda hissedilir. Hastaların yarısında ishal ya da kabızlık görülebilir. En sık komplikasyon obstrüksiyondur.

GİS tüberküloz tanısında histopatolojik olarak granülomların görülmesi patognomiktir. Olguların üçte birinde kesitlerin Ziehl-Neelsen boyasıyla boyanmasıyla aside dirençli basiller görülebilir.

Tedavide 2 ay İsoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z) veya Etambutol (E)/Streptomisin (S) ile daha sonra 4 ay HR ile toplam 6 ay kemoterapi yeterlidir.

Genitoüriner Tüberküloz

Hastalık en sık böbreklerden başlar ve ileri yaşta görülür. Tüberküloz basili, primer basillemi sırasında, böbrekte kortekse yerleşir ve burada multipl granümatöz odaklar oluşturur. Enfeksiyöz sürecin ilerlemesi ile böbrek medulla ve papillası da olaya katılır. Kalikslerin ülserleşmesi

ile çok sayıda basil böbrek pelvisi içine, üreterlere ve mesaneye ulaşır. Erkeklerde epididimis, testis ve prostata mesaneden yayılım olabilir. Buna karşın kadınlarda genital tüberküloz direkt hematojen yol ile gelişmektedir.

Üriner sistem tüberkülozunda tipik klinik bulgu yoktur, sistemik bulgulardan çok lokal bulgular görülür. Genellikle sık ağrısız idrar yapma yakınması bulunur. Nedeni bulunamayan hematüri genitoüriner tüberküloz açısından araştırma nedeni olmalıdır. Erkeklerde genital tutulumun en sık semptomu ağrısız ya da hafif ağrılı skrotal kitledir. Kadınlarda, erkeklere göre böbrek tutulumu olmadan genital tüberküloz daha sıktır. Pelvik ağrı, menstrüel düzensizlik, infertilite en sık başvuru nedenidir. Kadın genital organların tüberkülozu akciğerlerden hematojen yayılım ile meydana gelir. En sık tuba uterinalar daha sonra endometriyum, myometrium, overler ve serviks etkilenir.

Genitoüriner tüberkülozdan şüphe edildiğinde direkt yayma ve kültür için en az üç kez sabah ilk idrardan örnek alınmalıdır. Genitoüriner tüberkülozda %80-95 oranında kültür pozitifliği sağlanır. İzole genital organ lezyonlarının tanısı için genellikle biyopsi önerilir.

Tedavide 2 ay İsoniazid (H), Rifampisin (R), Pirazinamid (Z) ve Etambutol (E)/Streptomisin (S) ile daha sonra 4 ay HR ile toplam 6 ay kemoterapi yeterlidir.

66

ENFEKTİF ENDOKARDİT

Fehmi TABAK

Enfektif endokardit (EE) endokardın enfeksiyonudur. Yüksek ateş, fulminan seyir, lökositoz ile seyreden, genellikle *Staphylococcus aureus*'un etken olduğu ve 6 haftadan daha kısa sürede ölümlü sonlanabilen şekline “akut endokardit”; daha önceden kapak bozukluğu olanlarda düşük dereceli ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı gibi klinik yakınmalarla seyreden, genellikle *viridans* streptokokların etken olduğu ve 6 hafta ile 3 ay arasında ölümlü sonlanabilen şekline “subakut endokardit” denilmiştir.

Etiyoloji

EE olgularının büyük çoğunluğu (~%80) streptokok ve stafilokoklara bağlıdır. Kapağın özelliğine göre etkenler değişebilir. Kapak özelliklerine göre de EE'ler değişik şekillerde sınıflandırılabilir:

1. Doğal kapak endokarditi (DKE)
2. Protez kapak endokarditi (PKE)
 - a. Erken dönem (kapak değişiminin ilk 2. ayı)
 - b. Ara dönem (kapak değişimi sonrası 2-12. ay)
 - c. Geç dönem (kapak değişiminden 12 ay sonra)
- 3-Damar yoluyla ilaç bağımlılarının endokarditi (DYİBE)

EE'leri bu şekilde sınıflandırmanın etkenleri tahmin etme bakımından önemi vardır. DKE olgularının çoğunluğunda streptokoklar, enterokoklar ve stafilokoklar etken olarak karşımıza çıkarlar. Streptokokların çoğu *viridans* streptokoklardır (*S. sanguis*, *S. salivarius*, *S. mutans*) ve bunların çoğu penisilinlere hassastır. Çoğunluk-

la anamnezde diş tedavileri bulunur. Stafilokoklar ise olguların yaklaşık %25'inden sorumludur. En sık karşılaşılan stafilokok β -laktamaz üretime bağlı olarak genellikle penisilinlere dirençli olan *S. aureus*'tur. Enterokoklar (*E. faecalis*, *E. faecium*) ise DKE'lerinin yaklaşık %5-8'inde etken olarak karşımıza çıkar. Enterokoklara bağlı EE'ler genellikle genito-üriner ve gastro-intestinal manipülasyonları izleyerek ortaya çıkar.

Erken dönem PKE'de en sık karşılaşılan etkenler KNS'lar ve *S. aureus*'tur. Geç dönem PKE'deki etkenler ise DKE'deki etkenlere benzer. DYİBE'nde en sık karşılaşılan etken *S. aureus*'tur. Daha az sıklıkla enterokoklar, streptokoklar, gram-negatif basiller (*Pseudomonas* ve *Serratia* spp.) ve mantarlar (nonalbicans *Candida* spp.) rastlanır.

Tüm EE'lerde daha nadir rastlanan ve kültürü güç etkenler HACEK grubu bakteriler (*Haemophilus* spp., *Actinobasillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*), besinsel olarak varyant streptokoklar (*Abiotrophia defectiva*), *Corynebacterium*, *Legionella*, mantarlar, *Coxiella burnetii* ve *Chlamydia*'lardır. Tüm çalışmalara karşı olguların yaklaşık %5-10'unda ise etken saptanamamaktadır. Bundan önceden alınan antibiyotiklerin sorumlu oldukları düşünülmektedir.

Epidemiyoloji

ABD'de hastanelerde rastlanma oranı 1 olgu/1000 yatış; yıllık insidansı 3.8/100000 erkek/kadın: 2/1 olarak hesaplanmıştır. Mortalitesi yüksek olup, yaklaşık olarak %20'lere yakındır.

Hastalığın yeni tanımlanan bir şekli de nozokomiyal endokardit'dir. Bundan ise İV kateterler, total parenteral beslenme, pacemaker'lar ve diyaliz şantları sorumludur. Bugün EE olgularının %10-30'u nozokomiyal endokardit'tir.

Kalp kapakları arasında en sık tutulana mitral kapaklardır (%28-45). Mitral kapağı sırasıyla aort kapağı (%5-36), birleşik aort ve mitral kapak (%0-35), triküspit kapak (%0-6) ve pulmoner kapak (%<1) izler. Geçmişte romatizmal kalp hastalığı EE olgularının %37-76'sından sorumlu idi. Bu olguların %85'inden daha fazlasında mitral kapak tutulumu olmaktadır. Bugün romatizmal kalp hastalığının rastlanma oranı %25'in altına inmiştir. Konjenital kalp hastalıklarından PDA, VSD, aort koartasyonu, biküspid aorta, Fallot tetralojisi ve çok nadiren de pulmoner stenozda EE görülebilir. Mitral kapak prolapsusunda da EE görülebilmektedir. Olguların %30-40'ında dejeneratif kalp hastalıkları (kalsifiye mitral annulus, arterosklerotik kardiyovasküler hastalığa sekonder kalsifik nodüler lezyonlar, postmiyokardiyal enfarktüs trombüsler) altta yatan hastalık olarak karşımıza çıkabilmektedir. Prostetik kapak endokarditinin insidensi gittikçe yükselmektedir. Ayrıca damar yoluyla uyuşturucu kullananlarda diğer riskli gruplardır.

Patogenez ve Patofizyoloji

En önemli ve ilk etmen kapak yüzeyinin bakterilerin yapışmasını ve kolonize olmalarını kolaylaştıracak şekilde değişikliğe uğramasıdır. Değişikliğe uğrayan kapak yüzeyinde trombosit ve fibrinden oluşan bir birikim ortaya çıkar. Bu duruma nonbakteriyel trombotik endokardit (NBTE) adı verilir. Bunu NBTE'e bakterilerin oturması ve kolonize olması izler. Kolonizasyondan sonra yüzey fibrin ve trombositlerden oluşan yeni bir koruyucu kılıfla örtülür ki bu kılıf bakteri çoğalmasını kolaylaştırır ve vejetasyon oluşumuna yol açar.

EE oluşabilmesi için NBTE'in oluşumu ile birlikte geçici bakteriyemilerin olması da gereklidir. Geçici bakteriyemiler bakterilerle kolonize olan mukozal bir yüzeyin travması sonucu (diş çekimi ve tedavisi, gastrointestinal, ürolojik, jinekolojik işlemler) meydana gelir. NBTE'e bakteriyemi sonucunda bakterilerin gelip tutun-

ması ve yerleşmesi EE patogenezinde kritik bir evredir. *Viridans* streptokoklar, stafilokoklar, enterokoklar ve *P. aeruginosa* diğer bakterilere göre daha kolayca tutunurlar. Oral streptokoklar NBTE'e tutunmalarını ürettikleri kompleks ekstrasellüler polisakkarid yapısındaki dekstran ile sağlarlar. Bakteriler ayrıca tutunma işleminde sonra trombosit agregasyonunu daha fazla etkinleştirirler. Sonuçta bir taraftan bakterilerin çoğalması, diğer taraftan trombosit-fibrin kitlesinin daha da artması ile gittikçe büyüyen bir vejetasyon meydana gelir.

Klinik Özellikler

Klinik tabloda dört süreç sorumludur: 1-Lokal kalp içi komplikasyonlara yol açan kapaktaki enfeksiyonun gelişimi, 2-Herhangi bir organda septik embolizasyon, 3-Sürekli bakteriyemi, 4-Dolaşan immün kompleksler ve diğer immüнопatolojik etmenler. Bu süreçleri gözönüne alındığında EE'in oldukça değişken bir klinik tablosu olacağı açıktır. Bu yüzden birçok hastalıkla ayırıcı tanıya girer.

Ateş en sık rastlanan bulgudur. Konjestif kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, terminal hastalığı olan, ileri yaş ve önceden antibiyotik tedavisi alanlarda ateş olmayabilir. Ateş paterni genellikle remittandır.

Üfürümler olguların yaklaşık %85'inde görülmektedir. Değişken veya yeni bir üfürümün varlığı seyrek görülmesine karşın daha önemlidir. EE'in seyrinde komplikasyon olarak kalp yetersizliği gelişebilir. Bu komplikasyon ölüme yol açan en büyük nedendir.

Olguların yarısında perifer bulguları gözlemlenir. Hastalık uzun sürüyorsa çomak parmak olguların %1-20'sinde gelişir. Splinter hemorajiler sık olarak bulunan, el ve ayak tırnak yataklarının proksimalinde görülen, kırmızıdan kahverengine değişen renklerde çizgilenmelerdir. Peteşiler olguların %20-40'ında rastlanır ve uzamış olgularda görülme şansı daha da artar. Sıklıkla konjonktiva, yanak mukozası, damak ve ekstremitelerde ortaya çıkar. Lokal vaskülit veya emboliye bağlıdır. Osler nodülleri el ve ayak parmaklarının iç tarafında, nadiren de tenar bölgeye yerleşimli, 2-15 mm boyutlarında, multipl, küçük, ağrılı, nodüler lezyonlardır.

EE için özgül olmayıp SLE, hemolitik anemi ve gonokok enfeksiyonlarında da görülebilir. *Janeway lezyonları* el ve ayak tabanlarında görülen hemorajik, maküler, ağrısız plaklardır. Emboliye bağlı olarak oluşur ve sıklıkla stafiloкок endokarditleri ile birlikte. *Roth lekeleri* ise optik diskin yakınlarına yerleşik, oval, soluk, hemoraji ile etrafı çevrilidir. %5 sıklıkla görülmekle birlikte bulunması tanıya katkı sağladığından EE düşünülen, uzamış ateşi olan her olguda mutlaka göz dibi muayenesi ile aranmalıdır.

Majör embolik ataklar EE seyrinde bir komplikasyon olarak gelişen konjestif kalp yetersizliğine sekonder olarak ortaya çıkarlar. İnfarktüse yol açmış bir splenik arter embolisi sol omuza yayılan karın sol üst kadranında ağrı, splenik veya plevral rub veya solda plevral effüzyona yol açar. Böbrek enfarktüsleri mikroskobik veya makroskobik hematüri ile kendini gösterir. İlaç bağımlısı olanlarda sağ kalp endokarditlerinde pulmoner arter embolisi görülebilir. Ana damar embolileri (femoral, brakiyal, popliteal, radyal) fungal endokarditi düşündürmelidir.

Tanı

Hematolojik bulgular sıklıkla anormal olup, özgül değildir. Anemi sık rastlanan bir bulgu olup, normokromik-normositer özellikte kronik hastalık anemisi. Hafifçe sola kaymanın eşlik ettiği lökositoz olguların %20-30'unda görülmektedir. Trombositopeni ve splenomegali varsa lökopeni olguların %5-15'inde gözlemlenir. Eritrosit sedimentasyon hızı olguların hemen hemen tümünde hızlanmıştır. Hipergammaglobülinemi olguların %20-30'unda, RF pozitifliği %40-50'sinde bulunur.

EE'lerin tanı çalışmalarında en önemli laboratuvar testi kan kültürleridir. EE'de sürekli ve düşük dereceli bakteriyemi vardır. Olguların en az 2/3'ünde kan kültürleri pozitif sonuç vermektedir. Eğer hasta daha önceden antibiyotik kullanmamışsa en az üç kan kültürü, son iki hafta içinde antibiyotik kullanmışsa daha fazla sayıda kan kültürü gerekebilir. Sıvı besiyerlerine en az 10 ml kan ilave edilmelidir. Diğer enfeksiyonlardan farklı olarak sürekli bakteriyemi olabildiğinden ateşsiz dönemde de kültür için kan alınabilir. Kültürler en az 4 hafta izlenmelidir. Başlangıçta gram-pozitif koklar bulunur ve subkültürlerde çoğalma görülmezse besinsel olarak

Tablo 66.1. EE'in klinik tanısında kullanılan Duke ölçütleri.

Majör Ölçütler	
1.	Pozitif kan kültürleri İki ayrı kan kültüründe EE için tipik bir mikroorganizmanın izolasyonu <i>Viridans</i> streptokoklar, <i>Streptococcus bovis</i> , HACEK grubu bakteriler veya Primer odak yokluğunda toplumdaki edinilmiş <i>S. aureus</i> veya enterokoklar veya Sürekli pozitif kan kültürleri (12 saat aralıklı alınan kan kültürlerinde veya üç kan kültürünün tümünde veya dört veya daha fazla kan kültürünün çoğunda)
2.	Endokard tutulum bulgusu EE için pozitif ekokardiyogram a. Anatomik açıklamanın olmadığı bir durumda kapak veya destek yapıları üzerinde veya implante yapıların üzerinde osilasyon gösteren intrakardiyak kitle veya b. Apse veya c. Kapak perforasyonu veya d. Protetik kapakta yeni ortaya çıkan hasar veya çatlama e. Yeni ortaya çıkan valvüler yetersizlik
Minör Ölçütler	
1.	Kolaylaştırıcı etmenler: EE'e zemin hazırlayan bir kalp hastalığının varlığı veya damar yoluyla ilaç kullanımı
2.	Ateş: 38°C
3.	Vasküler fenomen: Majör arter embolisi, septik pulmoner infarktler, mikotik anevrizma, intrakranial kanama, konjonktiva kanaması, Janeway lezyonları
4.	İmmünolojik fenomen: Glomerulonefrit, Osler nodülleri, Roth lekeleri, RF pozitifliği
5.	Majör ölçüt ile uyumsuz kan kültürü pozitifliği veya enfeksiyonun serolojik bulgusu
6.	Majör ölçüt ile uyumsuz ekokardiyogram bulgusu

varyant streptokoklardan kuşkulandırılmalıdır. Bu durumda ortama %0.001 piridoksal fosfat ilave edilmelidir. Değişik serilerde kültür-negatif endokardit sıklığı %2.5 ile 30 arasında bildirilmektedir. Bazı anaeroplara, *Brucella* spp. bakterileri ve HACEK grubu bakteriler yavaş üreyen bakteriler olduğu için kültürlerin en az 4 hafta izlenmesi gerekmektedir. Fungal endokarditlerde de kan kültürlerinin %50'si steril kalmaktadır.

Ekokardiyografi ile belirlenebilen en küçük vejetasyon büyüklüğü 2 mm'dir. Vejetasyonun kalsifiye olması ile duyarlılık artmaktadır. Transözafajeal teknikle yapılan ekokardiyografi (TEE) vejetasyonların belirlenmesinde transtorakal ekokardiyografiden (TTE) daha üstündür. Tedavi sonrası vejetasyon birkaç yıl devam edeceği için kontrolde ekokardiyografinin değeri yoktur.

EE tanısında Durack ve ark.'larının 1994 yılında geliştirdikleri yeni Duke tanı ölçütleri yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Duke tanı ölçütleri 2000 yılında yenileştirilmiştir. Bu ölçütler Tablo 66.1'de toplu halde görülmektedir. Patolojik ölçütleri kullanarak **kesin EE tanısı** bir vejetasyonda veya intrakardiyak apsede kültür veya histolojik olarak mikroorganizmaların gösterilmesinin yansıması vejetasyon veya intrakardiyak apse gibi patolojik lezyonların histolojik olarak doğrulanması ile koyulur. Klinik olarak da **kesin EE tanısı** Tablo 66.1'deki ölçütlerin yardımıyla koyulur. Bunun için 2 majör ölçüt veya 1 majör + 3 minör ölçüt veya 5 minör ölçüt gerekmektedir. Bununla birlikte kesin tanı koyulamayan fakat EE tanısı dışlanamayan olgularda da **olası EE tanısı** koyulur. Antibiyotik tedavisinin ilk dört gününde bulguların gerilemesi veya bu sırada yapılan cerrahi veya otopside EE'in patolojik bulgularının gösterilememesi veya bulguları açıklayacak diğer bir tanının koyulması ile EE ekarte edilir.

Tedavi

EE enfeksiyon hastalıklarının acillerindedir. Tedavinin esası kültür sonuçları elde edilene kadar olası etkenlere karşı mümkün olan en kısa zamanda empirik antibiyotik tedavisine başlamak, kültür-antibiyoqram sonuçları elde edildikten sonra tedavide gerekli değişiklikleri yapmak, komplikasyonları izlemek ve endikasyon doğduğunda cerrahi müdahaleden kaçınmaktır. Antimikrobiyal tedavinin prensipleri de bakterisid

ajanları, yeterli kan seviyesini oluşturacak şekilde, gerekirse birleşik olarak, parenteral uygulama ile yeterli süre (EE'in tüm şekillerinde en az tedavi süresi 4 hafta) uygulamaktır. Kan kültürleri steril olana kadar günlük tekrarlanır. Ayrıca steril olduktan sonra tedavinin bitiminden 4-6 hafta sonra kan kültürleri tekrarlanır. Tedaviye karşın ateşin 7 günden fazla devamı apse ve diğer komplikasyonlar açısından araştırılmayı gerektirir. Ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi sadece düşük riskli streptokokal EE olgularında ilk 2 hafta hospitalizasyondan sonra uygulanabilir.

EE'de önerilen antimikrobiyal tedaviler:

• *Viridans* streptokoklar / *S.bovis*

Penisilin G'ye duyarlı (MİK \leq 0.1 mg/ml)

Rejim A: Penisilin G (12-18 milyon Ü/gün; İV; 4-6 dozda; 4 hafta)

Rejim B: Penisilin G (12-18 milyon Ü/gün; İV; 4-6 dozda; 2 hafta) +

Gentamisin (1 mg/kg; İV; 3 dozda; 2 hafta)

Rejim C: Penisilin kullanımına bağlı döküntü tanımlayan hastalarda kullanılır.

Seftriakson (2 g /gün; İV/İM; 4 hafta)

Rejim D: Penisilin kullanımına bağlı anafilaksi tanımlayan hastalarda kullanılır.

Vankomisin (15 mg/kg; İV; 12 saatte bir kez; 4 hafta)

Protez kapak: Penisilin veya vankomisin (6 hafta) + Gentamisin (2 hafta)

Relatif penisiline dirençli streptokoklar (MİK 0.1-0.5 mg/ml)

Rejim E: Penisilin G (18 milyon Ü/gün; İV; 4 hafta) +

Gentamisin (1 mg/kg; İV; 8 saatte bir kez; 2 hafta)

Mortalite oranları $<$ %10'dur. Penisilin G veya seftriakson ile 4 haftalık tedavinin başarı oranı %98'dir. Mevcut rejime gentamisin ilavesi benzer başarı oranı ile tedavi süresini kısaltır.

• *Enterokoklar* veya *diğer streptokoklar* (MİK \geq 0.5 mg/ml)

Rejim F: Penisilin G (18 milyon-30 milyon Ü/gün; bölünmüş dozlarda; 4-6 hafta) veya

Ampisilin (2 g; İV; 4 saatte bir kez; 4-6 hafta) + Gentamisin (1 mg/kg; İV; 8 saatte bir kez; 4-6 hafta)

Rejim G: Vankomisin + Gentamisin (4-6 hafta)

Protez kapak: Rejim F veya G (6-8 hafta)

Mortalite oranı %15'dir. Ampisilin, gentamisin ve vankomisin/teikoplanine karşı duyarlılık testleri yapılmalıdır. Nadiren β laktamaz üretimi saptanabilir. Bu durumda ampisilin/sulbaktam vankomisin ile birlikte verilmelidir.

• Stafilokoklar

Doğal kapak

Metisiline duyarlı (*S. epidermidis*, *S. aureus*)

Sefazolin (2g; İV; 8 saatte bir kez; 4-6 hafta) ±

Gentamisin (1 mg/kg; İV; 8 saatte bir kez; ilk 3-5 gün için)

veya

Vankomisin (15 mg/kg; İV; 12 saatte bir kez; 4-6 hafta; penisilin kullanımına bağlı anafilaksi tanımlayan hastalarda kullanılır)

Metisiline dirençli

Vankomisin (15 mg/kg; İV; 12 saatte bir kez; 4-6 hafta)

Protez kapak

Metisiline duyarlı

Sefazolin veya penisiline allerjik hastalarda vankomisin (6-8 hafta) + Gentamisin (2 hafta) + Rifampin (300 mg; 8 saatte bir kez; oral; 6-8 hafta)

Metisiline dirençli

Vankomisin (15 mg/kg; İV; 12 saatte bir kez; 6-8 hafta) + Gentamisin (2 hafta + Rifampin (300 mg; 8 saatte bir kez; oral; 6-8 hafta)

Mortalite oranı ~%40'dır. Aminoglikozid kombinasyonu mortaliteyi azaltmamakla beraber, ateşin daha çabuk çözülmesine ve kan kültürlerinin daha erken steril olmasına yardımcı olmaktadır. PKE olgularında ilk iki hafta tedaviye gentamisin ve rifampin eklenmelidir.

• HACEK grubu

Seftriakson (2 g; İV; 4 hafta)

• Gram - negatif enterik basiller

3.kuşak sefalosporin veya imipenem veya aztreonam + Gentamisin (4-6 hafta)

• *Pseudomonas aeruginosa*

Piperasilin (3 g; İV; 4 saatte bir kez) veya seftazidim (2 g; İV; 8saatte bir kez) veya imipenem (0.5-1 g; İV; 6 saatte bir kez) + Bir aminoglikozid (6 hafta)

• Mantarlar

Cerrahi endikasyonu var. Amfoterisin B (1 mg/kg/gün; İV) + Flusitozin (150 mg/kg/gün; 4 dozda)

• Kültür negatif endokardit

Vankomisin (15 mg/kg; İV; 12 saatte bir kez; 6 hafta) + Gentamisin (1 mg/kg; İV; 8 saatte bir kez; minimum 2 hafta)

Cerrahi girişim

Antibiyotik tedavilerine karşın yaklaşık olarak olguların ~%30'unda cerrahi müdahale endikasyonu doğmaktadır. Endikasyon koyulduğunda ise bekletmeksizin cerrahi girişim uygulanmalıdır.

Antikoagülasyon ve ASA tedavisi embolizasyonu önlemez.

Tedavi sonrası relaps sıklığı etkene göre değişir. *Viridans* streptokok olgularında <%2, enterokok olgularında %8-20 ve stafilokok olgularında ise %10'dur.

Korunma ve Kontrol

EE korunması protez kapağı olanlara, önceden EE geçirenlere, romatizmal veya diğer nedenlere bağlı kapak defekti olanlara, yetersizlikle birlikte olan MVP, hipertrofik kardiyomyopati, doğumsal kalp malformasyonlarının çoğunda uygulanmalıdır. İzole sekundum tipi ASD, koroner arter bypass operasyonu geçirenlere, fizyolojik üfürümlere, kardiak pacemaker veya implante defibrilatörü olanlara önerilmez.

Koruyuculuk EE'e neden olabilecek bakterilerle bakteriyemi insidensi yüksek invazif işlemlerde önerilmektedir. Bakteriyemi riskinin yüksek olduğu girişimler şunlardır:

- Diş ve dişetleri ile ilgili ağız içi girişimler,
- Tonsillektomi,
- Gastrointestinal, solunum yolları ve genitouriner sisteme yapılan tanısal ve cerrahi girişimler,

PERİKARDİT VE MİYOKARDİT

Mustafa Kasım KARAHOCAGİL

Perikardit

Perikardit, enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerle meydana gelen perikardiyum enflamasyonudur. Perikard enflamasyonunda lenfatik drenajın bozulması sonucunda perikard boşluğunda efüzyon oluşur. Efüzyon olsun veya olmasın perikardın enflamasyonu izole klinik problem olabileceği gibi sistemik bir hastalığın klinik belirtisi de olabilir.

Etiyoloji

İzole olguların %85'i idiyomatik olarak sınıflandırılır ve bunların çoğunluğu viral kökenlidir. En sık perikardit etkeni olan virüsler enterovirüsler, özellikle koksakivirüstür. Olguların yaklaşık %4'ü tüberküloza bağlı iken, %3'ü bakteriyel veya fungal kökenlidir (Tablo 67.1). Günümüzde stafilokoklar ve streptokoklar halen en sık bakteriyel perikardit etkeni olarak görülmekle beraber, pnömokokkal perikardit önemli ölçüde azalmıştır. Tüberküloz, gelişmekte olan ülkelerde ve AIDS'li hastalarda önemli bir perikardit nedenidir. Tedavi edilmemiş pulmoner tüberküloz olgularının yaklaşık %1'inde perikard tutulumu mevcuttur. *Tüberküloz* perikardit konstrüktif perikarditin tedavi edilebilir en önemli nedeni olmaya devam etmektedir.

Klinik Özellikler

Perikardit klinik olarak sessiz olabileceği gibi ciddi hemodinamik bozukluğa ve hatta ölüme yol açabilir. Akut perikarditli hastaların çoğunluğu, ani başlayan, omuz ve boyna yayılan, kes-

kin retrosternal göğüs ağrısından yakınır. Ağrı genellikle nefes alma, yutkunma ile ve sırtüstü yatar pozisyonda artarken, oturmak ve öne doğru eğilmekle azalır. Hastalar ayrıca ateş, öksürük, halsizlik, miyalji ve artraljiden yakınabilir.

Perikardiyal sürtünme sesi akut perikarditli hastalarda fizik muayenesinde en sık saptanan klasik bulgudur. Ses kalitesine göre üfürümden ayırt edilen perikardiyal sürtünme sesi bazen göğüs duvarında küçük bir alana lokalize olur ve kendiliğinden gidip gelebilir veya pozisyonla değişebilir. Bu yüzden bu sesin duyulmaması perikardit tanısını ekarte ettirmez. Perikardiyal sürtünme sesi, en iyi hasta oturur pozisyonda öne doğru eğilmiş ve nefes almıyorken, steteskobun diyafragma kısmı ile sternumun sol orta ve alt kenarında duyulmaktadır. Perikardiyal sürtünme sesinin plevral sürtünme sesi ile ayrımı yapılmalıdır. Bunun için nefes almıyorken plevral sürtünme sesinin duyulmaması kritiktir.

Viral perikarditler genellikle kendini sınırlayan ılımlı bir seyir izler ve hastaların çoğu tamamen iyileşir. Bununla birlikte hastaların %25'inde haftalar, aylar sonra nüks edebilir. Rekürren perikarditi olan hastalar konstrüktif perikardit için yüksek risk grubudur. Bakteriyel perikarditler genellikle sistemik bir enfeksiyon seyri sırasında meydana geldiğinden daha akut ve belirgin bir hastalık tablosu mevcuttur. Ateş, dispne görülür ve sıklıkla altta yatan hastalık ile ilişkilidir. Göğüs ağrısı ve perikardiyal sürtünme sesi olguların sadece üçte birinde pozitifdir. Tüberküloz perikarditte ise sinsi bir başlangıç vardır. Öksürük, nefes darlığı, kilo kaybı ve gece terlemesi sıklıkla tabloya eşlik eder. Hipotansiyon, boyun venlerinde

Tablo 67.1. Perikardit Nedenleri.

Virüsler	Bakteriler ve Riketsialar	Enfeksiyon Dışı Nedenler
Coxsackie A ve B	<i>S. pneumoniae</i>	Akut miyokard enfarktı
Echovirüs	Diğer streptokok türleri	Kardiyak yaralanma
Adenovirüs	<i>Staphylococcus aureus</i>	Travma
Mumps virüs	<i>Neisseria meningitidis</i>	Dressler's sendromu
Influenza A ve B	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Postperikardiyotomi
Lymphocytic choriomeningitis	<i>Haemophilus influenzae</i>	Üremi
Lassa virüs	<i>Salmonella</i>	Neoplazi
Varicella-zoster	<i>Yersinia</i>	Primer
Cytomegalovirüs	<i>Francisella tularensis</i>	Metastatik
Epstein-Barr	<i>Pseudomonas</i>	Radyasyon
Herpes simpleks	<i>Campylobacter</i>	Dissekan aort anevrizması
Variola	<i>Brucella</i>	Sarkoidoz
Vaccinia	<i>Listeria monocytogenes</i>	Kollajen Vasküler Hastalıklar
Hepatitis B	<i>Nocardia</i>	Sistemik lupus eritematozis
Human immunodeficiency virüs	<i>Actinomyces</i>	Sistemik sklerozis/skleroderma
Mantarlar	Diğer anaerob bakteriler	Romatoid artrit
<i>Aspergillus</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Romatizmal ateş
<i>Candida</i>	Tüberküloz dışı mikobakteriler	Enflamatuvar bağırsak hastalığı
<i>Blastomyces</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	Miksödem
<i>Coccidioides immitis</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	İlaca bağlı
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Coxiella burnetii</i>	Prokainamid
<i>Histoplasma capsulatum</i>	<i>Chlamydomphila</i>	Hidralazin
Protozoalar	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Diğer
<i>Entamoeba histolytica</i>		
<i>Toxoplasma gondii</i>		
<i>Toxocara canis</i>		
<i>Schistosoma</i>		

dogunluk, kalp seslerinin derinden gelmesi, taşikardi ve pulsus paradoksus, hastada kardiyak tamponad geliştiğini gösteren klasik bulgularıdır.

Tanı

Perikardit tanısı genellikle klinik özelliklerden yola çıkılarak konur. Hafif bir ateş yaygındır, ancak 38 °C den yüksek ateş olması nadirdir ve bakteriyel perikardit tanısını destekler. Akut perikarditli hastalarda genellikle lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve artmış C-reaktif protein seviyesi gibi sistemik enflamasyonun kanıtları vardır. Spesifik viral antikor titre tayini, boğaz ve dışkı örneklerinden virüs izolasyonu veya *şüphelenilen* viral patojenin polimeraz zincir reaksiyonu ile perikard sıvı ve dokusunda gösterilmesi uygulanabilir. Spesifik viral tanı genellikle tedavi yönetimini değiştirmeden maliyet-etkin değildir.

Akut perikarditin erken döneminde, EKG'de tipik olarak PR depresyonu ve difüz ST elevasyonu mevcuttur. ST elevasyonları genellikle aVR hariç tüm derivasyonlarda vardır. Klasik olarak bir kaç gün sonra EKG bulguları değişir. ST dalgası elevasyonu çözülmesini, daha sonra normale dönen yaygın T dalgası inversiyonları takip eder. QRS voltajında azalma, fazla miktarda perikardiyal efüzyonun göstergesidir.

Akut perikarditte, epikardiyumun enflamatuvar sürece katılımı nedeniyle troponin seviyeleri genellikle minimal olarak artmıştır, ancak genellikle 1-2 hafta içinde normale döner. ST elevasyonlu akut perikardit, artmış troponin seviyeleri nedeniyle miyokard enfarktı ile karıştırılabilirse de akut perikarditli hastalarda koroner anjiyografi normaldir. Efüzyonun miktarının 250 ml'yi aşması durumunda akciğer grafisinde kalp gölgesinde genişleme dikkati çeker. Ekokardiyografi perikardiyal efüzyon ve kardiyak tamponad tanı-

sı için değerlidir. Ancak normal ekokardiyografi akut perikardit tanısını ekarte ettirmez. Diyagnostik perikardiyosentez, pürülan ve tüberküloz perikardit veya tamponad şüphesinde endikedir.

Tedavi

İdiyopatik veya viral perikarditte tedavi yatak istirahati, hemodinamik risklerin monitörizasyonu ve ağrının dindirilmesi esasına dayanır. Geniş efüzyonu, ciddi hemodinamik riski veya viral-idiyopatik dışı etiyojisi olan ve 38°C üstünde ateşi olan hastalar hospitalize edilmelidir. Efüzyonu olmayan hastalar ayaktan tedavi edilebilir. Kardiyak tamponad gelişen ve hemodinamisi stabil olmayan hastalarda acil perikardiyosentez gerekebilir.

İdiyopatik ve viral perikarditlerin çoğu ibuprofen gibi nonsteroid antienflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisine cevap verir. Bu ilaçların dozu semptomlar veya efüzyon çözüldüğünde azaltılmalı, ama rekürren perikardit riskini minimize etmek için tedaviye 3-4 hafta devam edilmelidir. Eğer perikardiyal enflamasyon NSAİİ'lere cevap vermezse veya perikardit nüks ederse, üç aylık kolşisin tedavisi ağrıyı rahatlatmada ve perikardit nüksünü engellemede efektiftir. Akut perikarditler sistemik steroidlere dramatik olarak cevap vermesine rağmen relaps riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle rekürren perikarditlerde, NSAİİ ve kolşisin tedavisine cevap vermeyenlerde düşük doz prednizolon (0.2-0.5 mg/kg) başlanabilir. Steroid dozu azaltılmaya başlanmadan en az bir ay süreyle tedaviye devam edilmelidir.

Başlangıçta yapılan perikardiyosentez hayat kurtarıcı olabilir, ancak sıklıkla sıvı yeniden birikebilir ve hızla konstrüktif perikardit gelişebilir. Antitüberküloz tedavi tüberküloz perikarditte mortaliteyi önemli derecede azaltır. Ancak uygun tedaviye rağmen olguların %20-50'sinde konstrüktif perikardit gelişebilir.

Miyokardit

Miyokardit, enfeksiyöz veya enfeksiyon dışı pek çok nedene bağlı olarak gelişebilen miyokardiyum enflamasyonudur (Tablo 67.2).

Etiyoloji

Enfektif miyokarditin en yaygın sebebi virüslerdir. Ancak dünyada en çok görülen enfektif miyokardit Güney ve Orta Amerika kırsalında endemik bir protozoa olan *Trypanosoma cruzi*'nin sebep olduğu Chagas hastalığıdır. Miyokarditin popülasyondaki tahmini prevalansı 1/10.000 ile 1/100.000 arasında iken, postmortal çalışmalar ani kardiyak ölüm görülen gençlerde %12'ye varan oranlarda miyokardit bulunduğunu göstermiştir.

Klinik Özellikler

Miyokardit tamamen asemptomatik bir tablodan, hızlı ilerleyen fatal bir hastalık tablosuna kadar geniş bir klinik yelpazede seyredebilir. Hastalar genellikle hafif ventriküler disfonksiyon ve kalp yetmezliği ile seyreden subakut bir tablo ile doktora başvurur. Plöritik veya substernal göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, artıralji, miyalji ve kırgınlık diğer sık görülen yakınmalardır. Fizik incelemede ateş, taşikardi, üçüncü kalp sesi (S₃ gallop), mitral yetmezlik üfürümü, takipne ve kalp yetmezliği bulguları saptanabilir. Sol ventrikül fonksiyonlarında azalma olan hastalar akut kardiyovasküler kollapsa bağlı fulminan kardiyojenik şokun semptom ve bulgularıyla gelebilir. Bazı olgularda ise ciddi aritmiler ve ani kardiyak ölüm ilk klinik prezentasyondur.

Tanı

Miyokardit bazı sık görülen hastalıkları taklit edebildiğinden tanısında klinik şüphe çok önemlidir. Son zamanlarda geçirilen ateşli hastalık, şiddetli miyalji ve bunu takip eden anjina benzeri göğüs ağrısı, dispne ve aritmi viral miyokardit şüphesini destekler. Miyokard hasarını gösteren troponin yükselebilir, ancak miyokardit için spesifik değildir. Spesifik bir virüs için IgM pozitifliği saptanması veya antikor titrelerinde dört kat artış saptanması yakın zamanda geçirilen viral bir enfeksiyonu gösterir ve viral miyokardit tanısını destekler.

Miyokardit olgularının çoğunda EKG anormallikleri görülebilir. Bu değişiklikler genellikle aylar içinde yavaş yavaş düzelir. Olguların yarı-

Tablo 67.2. Miyokardit Nedenleri.

Virüsler	Bakteriler ve Riketsialar	Enfeksiyon Dışı Nedenler
Coxsackie A ve B	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Kollajen vasküler hastalıklar
Echovirüs	<i>Clostridium perfringens</i>	Sistemik lupus eritamatozus
Polio	<i>Neisseria meningitidis</i>	Sistemik sklerozis
Nonpolio enterovirüs	<i>Salmonella</i>	Romatoid artrit
Adenovirüs	<i>Shigella</i>	Dermatomyozit/polimiyozit
Mumps	<i>Campylobacter</i>	Still hastalığı
Rubeola	<i>Brucella</i>	Tirotoksikoz
Influenza A ve B	<i>Streptococcus pyogenes</i>	TTP*
Rabies	<i>Staphylococcus aureus</i>	Feokromasitoma
Rubella	<i>Listeria monocytogenes</i>	Peripartum
Dengue	<i>Vibrio cholerae</i>	Radyasyon ilişkili
Chikungunya	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	ilaç ilişkili (Direk toksisite)
Yellow fever	<i>Legionella pneumophila</i>	Kokain
Argentinian hemorrhagic fever	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Alkol
Bolivian hemorrhagic fever	<i>Chlamydia psittaci</i>	Emetine
Lymphocytic choriomeningitis	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Katekolaminler
Lassa fever	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Arsenik
Varicella-zoster	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Kurşun
Cytomegalovirüs	<i>Rickettsia tsutsugamushi</i>	Siklofosamid
Epstein-Barr	<i>Coxiella burnetii</i>	Daunorubisin
Herpes simpleks	<i>Ehrlichia</i>	Adriamisin
Variola	<i>Borrelia burgdorferi</i>	ilaç ilişkili (hipersensitivite)
Vaccinia	<i>Tropheryma whipplei</i>	Metildopa
Hepatit B ve C	Mantarlar	Sulfonamidler
Respiratory syncytial virüs	<i>Aspergillus</i>	Tetrasiklin
Parvovirüs B19	<i>Candida species</i>	Akrep, arı ve örümcek sokması
Human immunodeficiency virüs	<i>Blastomyces</i>	Tanımlanmamış
Parazitler	<i>Coccidioides immitis</i>	Kawasaki hastalığı
<i>Trypanosoma cruzi</i>	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Dev hücreli miyokardit
<i>Trypanosoma gambiense</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Sarkoid
<i>Trypanosoma rhodesiense</i>		
<i>Trichinella spiralis</i>		
<i>Toxoplasma gondii</i>		
<i>Toxocara canis</i>		

*Trombotik trombositopenik purpura.

sında akciğer grafisinde kalp gölgesinde büyüme saptanır. Kardiak MR miyokard enflamasyonunu, miyosit hasarını ve periselüler, selüler ödemi tespit etmede yardımcı olabilir.

Miyokarditin tanısında altın standart kardiak kateterizasyon ile sağ ventrikül endomiokardından alınan biyopsidir. Viral miyokarditin spesifik bir tedavisi olmadığı için genellikle endomiokardiyal biyopsi önerilmez. Ancak progresif klinik kötüleşme görülen olgular biyopsi yönünden değerlendirilmelidir.

Tedavi

Akut miyokardit olgularının çoğunda spesifik tedavi bulunmadığından destek tedavisi uygulanması esastır. Egzersiz duvar hareketlerindeki bozukluğu arttırdığı için yatak istirahati önerilir. Miyokardit tedavisinde ilk yapılacak işlem diürez ve afterlodu azaltmaktır. Spesifik virüs enfeksiyonu tanısı konulabilen olgularda gansiklovir gibi antiviral ilaçlar kullanılabilir. İntravenöz immünglobülin terapisinin bir faydası yoktur ve kortikosteroidler dahil immünsüpresif ilaçların rolü tartışmalıdır.

İshal, başta enfeksiyon hastalıkları olmak üzere değişik nedenlere bağlı oluşan, sıklık olarak günde 3-4 kezden ve miktar olarak yaş ve beslenme faktörlerine bağlı olarak değişmek üzere 250 gramdan fazla, normal dışı, sulu dışkılama olayı olup, artmış sıvı ve elektrolit kaybına neden olan bir sendromdur.

Akut ishaller çoğunlukla enfeksiyöz kaynaklıdır. Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle enfeksiyöz ishaller önemli bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, akut ishaller dünyada ilk beş ölüm nedeninden biri, beş yaş altı çocuklarda ikinci sıklıktaki ölüm nedenidir. Akut enfeksiyöz ishallerle ilgili olarak tüm dünyada yılda 2 milyona yakın ölüm olduğu hesaplanmaktadır.

İshal değişik şekilde sınıflandırılabilir: ishal süresine göre; akut ishal (15 günden kısa süren ishal) ve kronik ishal (15 günden uzun süren ishal) diye ikiye ayrılabilir. İshal süresine göre diğer bir ayırım, 14 günden kısa süren: akut, 14 gün-30 güne kadar süren: persistan ve otuz gün veya daha fazla devam eden: kronik ishal şeklinde yapılmaktadır.

Akut ishaller genellikle enfeksiyöz nedenlerle oluşur; kronik ishallerde enfeksiyonlar dışında değişik sebepler vardır. Ayrıca riske göre (AIDS'li hastada ishal, turist ishali), fizyopatolojik mekanizmaya göre (ozmotik, sekretuar, ek-südatif), veya dışkı özelliklerine göre (sulu, yağlı, kanlı) sınıflama yapılabilir.

Pratiklik sağlama noktasında süre ve dışkı özelliklerine dayanan ayrımlar daha sık kullanılır.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Akut ishallerin büyük bir kısmından enfeksiyöz etkenler sorumludur. İshalin etiyolojisi, olayın toplum veya hastane kaynaklı olması, seyahatle ilişkisi (turist ishali), antibiyotik kullanımı, şahsın bağışıklık durumuna göre değişkenlik gösterebilir. Akut ishalin nadirde olsa enfeksiyöz etkenler dışında başka nedenleri de vardır. Akut ve kronik ishalin ana nedenleri Tablo 68.1'de özetlenmiştir.

Kalabalık yaşam, yetersiz sanitasyon veya sanitasyon yokluğu, kişisel hijyen yetersizliği, su ve gıdaların kontaminasyonu ishale eğilim oluşturan risk faktörleridir.

Gelişmekte olan ülkelerde ETEC en sık rastlanan bakteriyle ishal etkenlerinden biridir. İlgili etken turist ishalinin de en sık sebebidir. Ülkemizde de ishal etkenleri arasında bakterilerden *Shigella* (%10-12), *Salmonella* (%5-7), *Campylobacter* (%4-6) en sık görülür. Rotavirüs (0-5 yaş grubunda %20-25), enterik adenovirüsler (tip 40 ve 41) (0-5 yaş grubunda ~%10) rastlanmaktadır. Enteropatojenik *Escherichia coli* çocuk yaş grubunda %5 oranında saptanmaktadır. Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), Enteroinvazif *E. coli* (EIEC), Enterohemorajik *E. coli* (EHEC) ile ilgili yeterli çalışma yoktur. *Yersinia enterocolitica* sıklığı ülkemizdeki çalışmalarda genel olarak %1'den düşük bulunmuştur. İshalin sık etkenlerinden norovirüsler %10 oranında saptanmakta, bazen salgınlara neden olmaktadır.

Besin zehirlenmelerinde en sık etkenler *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* ve *Clostridium perfringens*'tir.

Antibiyotik kullananlarda veya hastanede yatılarda gelişen ishallerde öncelikle *Clostridium*

Tablo 68.1. İshal nedenleri.

Akut İshaller
Enfeksiyöz nedenler: Bakteriler (<i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , EHEC, EIEC, EPEC, <i>Yersinia</i> , <i>Aeromonas</i> vd), virüsler (Rotavirüs, norovirüs, adenovirüs tip 40,41), protozoonla (<i>Entamoeba histolytica</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i> , <i>Isospora</i>), helmintler, mantarlar Toksik ishaller: 1. Bakteri toksinleri - Gıda zehirlenmeleri: <i>S. aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Clostridium perfringens</i> , ETEC, antibiyotikle ilişkili ishal (<i>C. difficile</i>), <i>C. botulinum</i> 2. İlaç ve inorganik maddeler: Laksatifler, diyüretikler, teofilinler, ACE inhibitörleri; organofosfatlar, mantarlar, deniz ürünleri, sodyum nitrit, arsenik, kurşun, civa Diğer nedenler: Gastrointestinal kanama, apendisit, divertikülit, iskemik kolit, radyasyon koliti; ozmotik ishaller
Kronik İshaller
Enflamatuvar bağırsak hastalıkları (Ülseratif kolit, Crohn hastalığı) Enfeksiyonlar: Paraziter hastalıklar (<i>E.histolytica</i> , <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Isospora</i>), bağırsak tüberkülozu, <i>C.difficile</i> Bağırsak tümörleri Endokrin hastalıklar (hipertoridi, hipoparatroidi, diabetes mellitus) Kistik fibröz Kısa bağırsak sendromu Emilim bozuklukları Gıda allerjisi İlaçlar (laksatifler, antibiyotikler, antihipertansifler, antiaritmikler, antineoplastikler, kolşisin)

difficile etken olmaktadır. Nozokomiyal ishallerde *Salmonella* spp., parazitler de sık rastlanan etkenler arasındadır; çocuk birimlerinde rotavirüs nozokomiyal ishale neden olmaktadır.

Turist ishallerinde olguların %50 kadarı enterotoksijenik *E. coli* ile meyana gelir. *Shigella*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., parazitler diğer etkenlerdir.

AIDS'lilerde uzamış ishal halinde *Salmonella*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*lar, *Mycobacterium avium-intracellulare* kompleksi, cytomegalovirüs de araştırılmalıdır.

Sistemik bazı enfeksiyonlar (toksik şok sendromu, lejyonelloz, listeriyoz, psittakoz, viral hepatit, kızamık) esnasında ishal gelişebileceği dik-kate alınmalıdır.

İshal etkenleriyle ilişkili epidemiyolojik bilgiler klinik bölümünde ele alınacaktır.

İshal Patogenezi

İshalin patogenezinde değişik mekanizmalar rol alır. Enfeksiyöz ishallerde etken mikroorganizmalar, değişik virülans faktörleriyle konak savunma mekanizmalarını aşmaya çalışır.

Enfeksiyöz ishallere karşı savunmada hümmoral ve hüccresel bağışıklık, mide asidi (midenin asid pH'de olması pek çok patojene karşı koruyucu engel oluşturur; *Shigella* asid ortama nispeten

dayanıklısıdır), safra tuzları, normal bağırsak florası (*Bacteroides* spp inhibitör yağ asidleri yapar; diğer bağırsak florası üyeleri inhibitör kolisinler oluşturur), bağırsak hareketleri (ince bağırsaklardan hızlı geçiş) en önemli konak faktörleridir.

Bağırsağı hastalandıran mikroorganizmalar konak savunma mekanizmalarını aderens (fimbria veya lektinlerle ince bağırsak mukozasına tutunma ve kolonize olma: *V.cholerae*, ETEC), invazyon (*Shigella*, *Salmonella*, Enteroinvazif *E. coli*, *Y. enterocolitica*), enterotoksin (*Salmonella* spp, *V. cholerae*, *Campylobacter*), sitotoksin (mukoza hücrelerini hasarlayıcı etki yapar; *S. dysenteriae*, *V. parahaemolyticus*, *C. difficile* (toksin B), *C. perfringens*, EHEC (O157:H7)) ve nörotoksinlerin (*B. cereus*, *S. aureus*, *C. botulinum*) etkileriyle aşıp hastalandırıcı etki yaparlar.

Bulaşmada inokülüm miktarı önemlidir. Düşük sayıda(10-100) mikroorganizma ile hastalık yapabilen *Shigella*, *Giardia* ve *Entamoeba histolytica* şahıstan şahısa temas yoluyla bulaşabilir; yüksek inokülüm (10^5 - 10^8) gerektiren *Salmonella* ve *Vibrio cholerae* bakterileri normal konağı hastalandırabilecek etkin enfektif doza ulaşmak için bir gıda içinde bir kaç saat üremeye ihtiyaç gösterir.

Vücut savunma araçları ve mikroorganizma arasındaki etkileşim sonucu, ya bağırsak sıvı sek-

resyonunda artış (sekretuar ishal) veya mukoza hasarlanması sonucu (eksüdatif ishal) ishal gelişir. İshalin bir diğer ana mekanizması sıvı emiliminde azalma (ozmotik ishal, emilim yüzeyinin azalması) olmasıdır.

Klinik

İshalle müracaat eden hastanın klinik değerlendirmesi çok önemlidir. Ayrıntılı bir anamnez ve klinik muayene ishalin nedeni ve tedavi hakkında karar verilmesi için zorunludur.

Anamnez

İyi bir anamnez alınıp olası etiyoloji tahmin edilmelidir. Anamnezde hastanın yaşı, ishalin süresi (akut, kronik), günlük dışkılama sayısı ve miktarı, dışkının görünümü ve kıvamı, bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş, dalgınlık, konvüzyon, yenilen besinler, hastanın seyahat anamnezi ve aile çevresi veya iş yerinde ishallerin olup olmadığı irdelenir.

Ergenlik ve erişkin devrede kronik ishal, ülseratif kolit, regional enterit, bağırsak tüberkülozu düşündürür; orta ve ileri yaşlarda ise kolon kanseri, divertikülit, mide hastalıkları daha ön plandadır.

Birden başlayan (kuluçka süresi 2-6 saat) ciddi bulantı ve kusma ile beliren, genellikle 12 saatte iyileşen ishallerde besin zehirlenmesi düşünülmelidir; bu tablodan en sık *Staphylococcus aureus* veya *Bacillus cereus*'un yenilen gıdada alınmadan önce üreyip oluşturduğu enterotoksinler sorumludur. Kusma genellikle ilgili etkenlerin nörotoksinleriyle oluşmaktadır. Bu tip besin zehirlenmelerinde yüksek atak hızı söz konusudur (risk altındakilerin ~%75'i).

Genel olarak akut enfeksiyöz ishaller en fazla 10-14 gün kadar devam eder. Akut başlayıp, persiste eden veya kronikleşen ishallerde enfeksiyöz etkenlerden *Clostridium difficile*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia* ve AIDS'lilerde virüsler (HIV, CMV), protozoonlar (*Cryptosporidium*, *Isospora*) ve de mikobakteriler (*M. avium* kompleksi, *M. tuberculosis*) aranmalıdır. Her kronik ishallerde enfeksiyon dışı nedenler araştırılmalıdır.

Günlük dışkılama sayısı az, miktarı fazla ise, ince bağırsak tipi (incebağırsak tipi ishallerde dışkı

açık renkli, sulu, bol, şekilsiz, köpüklü veya yağlı, içinde sindirilmemiş besin artıklı, kansız ve kokuludur); dışkılama sayısı fazla ($\geq 10/\text{gün}$) ve miktar az ise kalın bağırsak tipi ishal düşünülür.

Dışkının görünümü son derece önemlidir; hastayı muayene eden hekim dışkıyı mutlaka görmelidir. Dışkısında mukus veya püy olan hasta, durumu "dışkımda balgam veya sümük var" diye ifade edebilir. Sekretuar ishallerde dışkı genellikle bol, sulu, renksiz veya beyaz renklidir. Dizanterik olanlarda dışkı azdır; kan, fazla miktarda mukus, püy içermektedir. Karbonhidrat emilimi ile ilgili bir bozukluk varsa (gastroenterite bağlı disakkaridaz eksikliği) dışkı köpüklü görünümündedir. Kolerada ve ETEC ishallerinde dışkı pirinç suyu rengindedir. Lökosit içermeyen kanlı dışkı, Shiga-benzeri toksin oluşturan enterohemorajik *E. coli* (EHEC)'ye bağlı enfeksiyon olasılığını düşündürmelidir.

Klinik tabloya bulantı-kusma hakimse *Staphylococcus aureus* veya *Bacillus cereus* toksinlerinin hazır alınmasıyla oluşan bakteriyel besin zehirlenmesi düşünülmelidir; kuluçka dönemleri 1-6 saattir. Toksinlerin hazır alınmasıyla oluşan bakteriyel besin zehirlenmelerinde bulantı-kusma baskın, ishal ikinci planda, karın ağrısı (hafif, yaygın, kramp tarzında) ise daha geri plandadır; ateş yükselmesi genel olarak saptanmaz. Viral (norovirüs, rotavirüs) gastroenteritlerde de kusma ön planda olabilir.

Karın ağrısı, sindirim sisteminin alt kısmının tutulduğunun işaretidir. İnce bağırsak tipi ishallerde göbek etrafında veya sağ alt kadranda, genellikle aralıklarla gelen ve kramp biçiminde karın ağrıları vardır. Karın ağrısı enflamatuvar ishallerde (*Shigella*, *Campylobacter*, nekrotizan toksinler gibi) daha belirgin olabilir. Karın ağrısı, tutulum mideden aşağıya inildikçe ve bağırsak mukoza invazyonu oldukça artmaktadır. Bol sulu ishal ve kramp biçimi karın ağrılarının ön planda, kusmanın ender olduğu klinik tablo karşısında *Clostridium perfringens* ve *Bacillus cereus*'un ısıya dayanıksız toksinleriyle oluşan bakteriyel besin zehirlenmesi düşünülmelidir. Bu iki bakteri besinlerle alındıktan sonra sindirim sisteminde toksin oluşmaktadır. Bu nedenle kuluçka süresi hazır alınan toksinlere göre daha uzundur (8-16 saat). Ciddi seyirli kolerada elekt-

rolit kaybı sonucu ağrılı karın kası krampları gelişebilir. Kalın bağırsak tutulmalarında ağrı karının alt kısımlarındadır. Sıklıkla tenezm (sık sık, ağrılı dışkılama ve dışkılama hissidir; tenezmli hasta tuvalet sonrası boşalamadığını, rahatlayamadığını hissediyor) vardır; tenezm rektum tutulmasına bağlıdır. Ağrı devamlı veya kramp biçimi olabilir ve yellenmeyle hasta rahatlar.

Kramp biçimi karın ağrılı, kanlı, mukuslu, tenezimli, sık sık (10-30 kez/gün) ve az dışkılama karşısında dizanteri sendromu düşünülmelidir. Aslında bu klinik tabloda enfeksiyöz nedenler (basilli ve amipli dizanteri), toksinler (pseudomembranöz enterokolit: *C. difficile* toksin A/B), ülseratif kolit ve rektosigmoid kanser sorumludur. Böyle bir klinik tabloda hasta son 4-6 hafta içinde antibiyotik kullanmamış veya hastanede yatmamışsa, antibiyotik ilişkili kolit veya pseudomembranöz enterokollitten uzaklaşılır. İlk 10 günlük dizanteri sendromunda öncelikle bakteriyel etkenler (*Shigella* türleri, *Campylobacter* türleri, EIEC ve EHEC, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio parahaemolyticus*) aranmalıdır. EHEC suşları (serotip 0157: H7 vb.) dışkıda lökosit içermeyen hemorajik kolitten sorumludurlar. Apendisit benzeri tablo *Y. enterocolitica*'yı akla getirilmelidir. Dizanteri belirtileri 10 günü aşmış ise amipli dizanteri (*Entamoeba histolytica*) düşünülmelidir. Akut ishal dönemini aşmış (≥ 2 hafta) dizanteri sendromunda bakteri ve amip etken olarak bulunamamış ise rektosigmoidoskopi ile mutlaka ülseratif kolit ve rektosigmoid kanser araştırılmalıdır (Tablo 68.3).

Shigella, *Campylobacter*, *Vibrio parahaemolyticus* gibi bakteriler hem enterotoksin üretirler hem de intestinal mukozaya invazyon yaparlar; böylece önce sulu bir ishal, birkaç saat veya gün sonra kanlı ishale yol açarlar.

Bağırsak mukozasına invazyon yapmayan *G. lamblia*, *Cryptosporidium* gibi parazitler karında hafif bir rahatsızlık hissine neden olur. *Giardia* aynı zamanda yağlı dışkılama (steatore), gaz yakınması, gerginlik, şişkinlik oluşumuna ve kilo kaybına neden olur.

Ateş varlığı, invazif bakterilerin (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, EHEC, EIEC, *Yersinia*, *V. parahemolyticus*, *C. difficile*, *Aero-*

monas spp) neden olduğu ciddi intestinal enfeksiyona işaret eder. Çocuklarda rotavirüs, çocuk ve erişkinlerde norovirüs ishallerinde de ateş görülebilir. Yüksek ateşle birlikte hastalarda baş ağrısı, miyalji, karın ağrısı, bazen peritoneyal duyarlılık ve akut cerrahi karın tablosu saptanabilir. Özellikle çocukların şigelozunda ateş birden bire 40-41°C'ye çıkıp konvüzyona neden olabilir. Sekretuar ishallerde ateş genellikle görülmez.

Dehidratasyon durumu ishallerde mutlaka değerlendirilmelidir. Ağız kurumaması ve aşırı susuzluk hissi, son 24 saatlik idrar miktarının azalması veya idrara çıkmama dehidratasyonun bir göstergesidir. Hastada dalgınlık saptanması, ciddi dehidratasyona bağlı hipovolemik preşok veya şoka işaret edebildiği gibi bakteriyemi ve septik şoka bağlı olabilir.

Akut ishallerde hastada özellikle son 3 gün içinde (Akut ishallerde hastada özellikle son birkaç gün içinde) yenilen besinlerle ilişkili ayrıntılı bir sorgulama olası etken hakkında aydınlatıcı bilgiler verebilir. Hastalık yapıcı mikroplar, 1) doğrudan alınan besinlerle birlikte bulaşır; bağırsağa ulaşan mikrop orada çoğalır değişik belirtilere neden olur; 2) dış ortamda gıdaya bulaşan mikroplar (*S. aureus*, *B. cereus*, *C. perfringens*) gıdada üreyip toksinlerini salar. Bakteri toksini içeren bu gıdalar alınca bulantı ve kusmanın ön planda olduğu besin zehirlenmesi tablosu meydana gelir. Ateş eşlik etmez. Bulantı-kusmanın nedeni toksinin kusma merkezini uyarmasıdır.

Kremalı pasta, dondurma, sütlaç, mayonezli patates salatası yenmesinden sonraki 1-6 saat içinde bulantı-kusmanın ön planda olduğu ishal gelişirse, *S. aureus*'un A (en sık), B, C, D, E enterotoksinleriyle (ısıya dirençli) oluşan besin zehirlenmesi düşünülmelidir.

Kızartılmış pirinç pilavı, makarna, irmik helvası ve süt tozundan hazırlanan yemeklerin (uzun süre dışarıda bekletilmiş veya tekrardan ısıtılmış) yenmesinden sonraki 1-6 saat içinde klinik tablo belirirse *Bacillus cereus* toksinleriyle (ısıya dirençli) oluşan besin zehirlenmesi düşünülmelidir.

Et ve et ürünlerinin (sucuk, pastırma, salam, sosis, konserve ve et suyu gibi) yenmesinden sonraki 8-16 saat içinde gelişen ishallerde (ileumu

tutar) *Clostridium perfringens* enterotoksinleriyle (ısıya dayanıksız) oluşan besin zehirlenmesi düşünülmelidir.

Vibrio cholerae, ETEC ve *B. cereus* (ısıya dayanıksız toksini) alındıktan sonra bağırsakta çoğalırken salgıladığı toksinlerle hastalık yaparlar. Bu nedenle kuluçka dönemleri daha uzundur (16 saat-7gün; ~ 3 gün).

İnfekte içme suyunun alınmasından ortalama 3 gün (birkaç saatten 5 güne kadar) içinde pirinç suyu görünümde, ağrısız kokusuz, bol (günde 10-30 kez dışkılama ve saatte 1 L kadar) ishal karşısında endemik bölgelerde kolera düşünülmelidir. Ciddi dehidratasyona yol açar.

ETEC'in endemik olduğu bölgelere (gelişmekte olan ülkeler) seyahat edenlerin enfekte içme suyunu almalarından, ortalama 3 gün içinde oluşan ve 4-5 günde iyileşen ishal "turist ishali" olarak isimlendirilmektedir. Turist ishali özellikle Afrika, Uzak Doğu, Orta Doğu, Latin Amerika, Eski Sovyetler, Güney Avrupa ülkelerine seyahat edenlerde görülmektedir.

İyi pişirilmemiş deniz ürünlerinin yenmesinden sonra (özellikle deniz kenarlarında ve yaz aylarında) oluşan ishale *Vibrio parahaemolyticus* ve norovirüs enfeksiyonu düşünülmelidir. Klinik tablo nontifoidal salmonelloza benzer. Norovirüs için kontamine içme suyu da kaynak olabilir. Hastalar 1-3 günde iyileşir.

Kümes hayvanlarının et ve yumurtaları, ayrıca süt ve süt ürünleriyle non-typhoid *Salmonella* spp bulaşması sonrası ishal gelişebilir. Kuluçka süresi ~1gündür (8-48 saat) ve kliniği 7 günde iyileşir. İnce bağırsak tipi, bazen de kalın bağırsak tipi (enterokolit) ve ateşle birlikte olan ishale yol açabilir. Non-typhoid *Salmonella* enteritleri ülkemizde sık görülmektedir.

İyi pişirilmeden yenen et (özellikle kümes hayvanı) ve kaynatılmadan içilen sütten ortalama 3 (1-7) gün sonra oluşan ishale *Campylobacter* (*C. jejuni* ve *C. coli*) enfeksiyonu düşünülmelidir. *Campylobacter* spp'nin rezervuarı hayvanlardır; tüm hayvanların (kümes, küçük büyük baş ve kemiriciler) bağırsaklarında komensal olarak bulunabilir. İnsanlara hayvan dışkıyla kontamine olmuş suyun içilmesiyle, iyi pişirilmemiş hayvan etinin yenmesiyle veya kaynatılmamış sütün içilmesiyle bulaşır. Gelişmiş

ülkelerde *Salmonella* ve *Shigella* enfeksiyonlarından daha sık görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyona daha çok 5 yaşın altındaki çocuklarda rastlanılmaktadır. Erişkinler enfeksiyonu genellikle asemptomatik geçirmektedirler. Basit sulu ishalden dizanteriye kadar değişen klinik tablolara yol açmaktadır.

İyi pişirilmeden yenen domuz etinden 4-7 gün sonra oluşan ishalden *Yersinia* (*Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. intermedia*) sorumludur. Yersinioz için, doğal kaynak kemiriciler, küçük-büyük baş hayvanlardır (özellikle köpekler ve domuzlar). En sık Kuzey Avrupa ülkelerinde (iyi pişirilmeden yenen domuz eti sonucu) görülmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sıklığı %1'in altında bulunmuştur. Dizanterik tipte ishale neden olabilir. Altta yatan hastalığı olanlarda (diyabet, hemokromatoz, siroz, malignensi vb.) septisemiye yol açabilir.

Son 7 gün içinde kuşkulu et veya et ürünleri (domuz eti vb.) yeme öyküsü olanlarda, bir haftada kendiliğinden iyileşen akut ishal tablosundan sonra ateş, periorbital ödem, miyalji ve eozinofil kliniği olanlarda trişinoz düşünülmelidir (enterit, periorbital ödem ve miyozit triadi).

Özet olarak, besinlerde oluşan bakteri toksinlerinin alınmasıyla oluşan gastroenteritlerde kuluçka süresi kısadır (*S. aureus* ve *B. cereus* toksini ile 1-6 saat, *C. perfringens* toksini ile 8-16 saat). Dışkı ile kontamine olmuş suların içilmesiyle veya bu sularla yıkanmış sebzelerin alınmasıyla fekal-oral olarak bulaşan gastroenterit etkenlerinde kuluçka süresi ~ 3 (16 saat-7 gün) gündür.

Son 4-6 hafta içinde kullanılan bir antibiyotik (klindamisin, penisilinler, sefalosporinler, tetrasiklinler) veya kanser tedavisinde kullanılan bir kemoterapötik madde ishale neden olabilir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullananların %1-15inde antibiyotik ilişkili ishal gelişebilir. Etken olasılıkla *C. difficile*'dir ve bu antibiyotik ilişkili ishal, antibiyotik ilişkili kolit veya ağır seyirli bir tablo olan pseudomembranöz enterokolit yapabilir. Son yıllarda daha ağır seyirli, nüks oranı daha sık, komplikasyonları daha fazla ve salgın yapan daha virülan kökenlerin (B1/NAP1/027 kökeni) daha fazla toksin oluşturduğu saptanmıştır. Ayrıca; antibiyotik ilişkili kolite sitotoksin yapan *Klebsiella oxytoca*'nın da neden olduğu bildirilmiştir.

Seyahat anamnezi de ishal etkeni hakkında ipuçları verir. Genelde seyahatle ilişkili ishal (turist ishali) ETEC ile oluşmaktadır. Bunun dışında *Salmonella*, *Shigella*, *E. histolytica* ve *G. intestinalis* ve diğer etkenler de ishalden sorumlu olabilir.

Persistan ishalde (>14 gün) kilo kaybı da varsa; etken olarak *Giardia*, *Cryptosporidium* veya enflematuvar bağırsak hastalığı araştırılmalıdır.

İmmünsüprese bir hastanın ishalinde Rotavirüs, CMV, HSV, Coxsackie virüs, *Salmonella*, *Mycobacterium avium* kompleksi, *Giardia*, *Entamoeba histolytica*, *Strongyloides*, *Isospora*, *Cryptosporidium* ve *Cyclospora* etken olabilir.

Fizik Muayene

Akut ishallerde hastada genel durum gözden geçirilir; dehidratasyonun derecesi ve ishalin ciddiyeti hakkında bilgi sağlayıcı muayene bulguları araştırılır. Nabız, kan basıncı, solunum durumu bakılıp kaydedilir; hastanın karın muayenesi ve diğer sistem muayeneleri yapılır. İshal komplikasyonlarının bulguları fizik muayenede dikkatle araştırılır.

İshal Komplikasyonları

Akut ishal seyrinde genel ve etkene özgül komplikasyonlar oluşabilir.

Genel komplikasyonlar dehidratasyon, metabolik asidoz, elektrolit düzensizlikleridir (Tablo 68.2).

Elektrolit (Na, K, Mg ve Cl) ve sıvı kaybı sonucu dehidratasyon (sekretuar ishallerde daha belirgin) ve kollaps meydana gelir. Kollaps çok

küçük çocuklar, yaşlılar ve koleradaki gibi çok ciddi ishali olanlarda hızla gelişir. Bikarbonat kaybı sonucu metabolik asidoz meydana gelir. Akut ishallerde bir hastada Kussmaul solunumu (taşipne + hiperventilasyon) varsa metabolik asidoz akla gelmelidir. Hipokalemi (hipopotassemi), ciddi veya kronik ishallerde veya dışkı aşırı mukus içerirse oluşabilir. Serum potasyumu 3 meq/L altına inince yorgunluk, miyalji, alt ekstremitelerde güçsüzlük başlar. İleri devrede hipoventilasyon, paralizi, parolitik ileus oluşabilir. Bağırsak sesleri alınamıyorsa parolitik ileus olasılığı akla gelmelidir. Hipopotasemide EKG değişiklikleri de (T dalgası negatifliği, belirgin U dalgası, ST segmenti çökmesi) saptanır. Uzun süreli ishallerde oluşan hipomagnezemi tetaniye neden olabilir.

Etkene Özel Komplikasyonlar

Kolon dilatasyonu-Ciddi şigeloz, yersinioz, *C. difficile* ishali, *Campylobacter* ishali;

Kolon perforasyonu- Ciddi şigeloz, *C. difficile* koliti, yersinioz;

Bakteriyemi/sepsis-*Salmonella* enfeksiyonları, yersinioz, *C. fetus* enfeksiyonları, ciddi şigeloz (nadir);

Hemolitik üremik sendrom Özellikle EHEC (O157:H7 vd serotipler) ishallerinde ilk 7 günde ve şigeloz (*S. dysenteriae* tip1) olgularının iyileşme devrinden sonra (1. haftanın sonu) görülen bir komplikasyondur (ishallerin %2-5'inde görülür). Akut hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, yaygın damar içi pıhtılaşmayla sey-

Tablo 68.2. Akut Enfeksiyöz İshallerde Kliniğe Göre Olası Etiyolojik Tanı.

Klinik Belirti ve Bulgu	Olası Etiyoloji
Ciddi bulantı ve kusma	Bakteriyel toksinlerin hazır alındığı besin zehirlenmeleri (<i>S. aureus</i> , <i>B. cereus</i>)
Pirinç suyu görünümünde bol sulu ishal (karın ağrılı ve ağrısız)	Kolera veya turist ishali (ETEC)
Dizanteri sendromu	Şigeloz, amebiyoz, pseudomembranöz enterokolit, nonenfeksiyöz nedenler (ülseratif kolit gibi)
Hemorajik kolit (dışkı lökositiz)	EHEC (O157:H7)
Hemolitik üremik sendrom	EHEC (O157:H7), <i>Shigella dysenteriae</i> (Tip 1)
Akut apendisit benzeri sendrom veya eritema nodosum	Yersinioz
Konvüzyon	<i>S. flexneri</i>
Yüksek ateş	Mukoza invazyonu: İnflamatuvar ishal veya dizanteri <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , virüsler Minimal invazyon: Rotavirüs, Norovirüs
Reaktif artrit (Spondilartropati)	<i>Shigella</i> (özellikle <i>S. flexneri</i>), <i>Y. enterocolitica</i> , <i>C. jejuni</i>

reden hemolitik üremik sendrom önemli komplikasyonlardan biridir ve özellikle çok genç ve yaşlılarda görülür;

Reaktif artrit - *Yersinia* ve diğer bazı ishal yapan bakterilerden (*S. flexneri*) sonra, HLA B27(+)lerde Reiter sendromu (artrit, uretrit, konjonktivit) oluşabilir;

Konvüzyon - *C. jejuni*, *S. flexneri* enfeksiyonlarında (nadir) görülebilir;

Guillain-Barré sendromu- *C. jejuni* enfeksiyonları sonrasında (1-3 hafta) görülebilir.

Akut İshalde Ayırıcı tanı

Akut ishali bir hastada aşağıdaki tablolar ayırıcı tanıda düşünülmelidir:

- İlaç (laksatifler, magnezyum içeren antiasidler, antibiyotikler, kemoterapötikler, bazı hipolipidemik ve nöropsikiyatrik ilaçlar, teofilin, troid hormonları) veya başka bir kimya maddesi kullanma ile oluşan toksik ishaller (organofosfat insektisitler, mantar, arsenik zehirlenmesi)
- Akut divertikülit: ateş, karın ağrısı ve ishale neden olabilir
- Akut kanlı ishal tablosu, superior mezenter arter veya ven trombozu, iskemik veya ilaç indüklemesiyle oluşan kolit, radyasyon koliti, enflamatuvar bağırsak hastalıklarında (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) oluşabilir.

Laboratuvar Tanı

Anamnez ve sistemik muayene ishali her hastada zorunludur. Yukarıda açıklandığı gibi bu aşamada bile genellikle olası tanının konma şansı yüksektir.

Anamnez ve fizik muayene sonrasında aşağıdaki bulgular veya durumlardan herhangi birine sahip olanların izlenmesine karar verilir: ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, tenezm, dışkıda kan ve mukus, dehidratasyon (orta/ciddi), kilo kaybı, tropikal bölgeye seyahatle ilişkili ishal, >60 yaş, immün yetmezlik, besin zehirlenmesi veya gastroenterit salgını kuşkusu, ishali 2 haftadan uzun sürmesi. Bu hastalarda laboratuvar incelemelerine, mikrobiyolojik çalışmalara baş vurulur.

Tanım için genel laboratuvar incelemeler yanında mikrobiyolojik araştırmalara baş vurulur.

1. Genel Laboratuvar İncelemeleri

Hematokrit, lökosit sayısı (*Salmonella* ve *Shigella* enfeksiyonlarında) yükselebilir; dehidratasyona bağlı yalancı yükselmelere dikkat edilmelidir), lökosit formülü, BUN, kreatinin, elektrolitler genel olarak yeterlidir.

Uzamış ishale daha ileri testler, radyolojik ve endoskopik incelemeler gerekir.

2. Mikrobiyolojik İncelemeler

A. Makroskopi: Kıvam, mukus, kan varlığı araştırılır. Dışkıda az miktarda mukus irritabl bağırsak hastalığında, fazla miktarda mukus invazif bakteri ishallerinde görülür; dışkıda kan varlığı kolon mukozasının enflamatuvar hastalıklarını öncelikle düşündürür; ayrıca iskemik bağırsak hastalığı, divertikülit, radyasyon koliti ve diğerleri ayırıcı tanıda dikkate alınır.

B. Mikroskopik inceleme: Serum fizyolojik, lugol, metilen mavisi kullanılarak yaş preparatları yapılır.

Metilen mavili preparatta lökosit varlığı araştırılır. Büyük büyütmeyle (X40) her alanda ortalama 3-5 lökosit görülmesi enflamatuvar ishalden şüphelendirir. *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, EIEC, *Yersinia*, *C. difficile*, enflamatuvar bağırsak hastalıkları, radyasyon koliti, iskemik kolit olgularında dışkıda lökosit artar.

Beklemiş dışkıda lökositler tahrip olur; böylece durumlarda laktoferrin pozitifliği enflamatuvar ishallerin güvenilir göstergesidir.

Serum fizyolojik ve lugol preparatlarında parazit yumurtası, kist, trofozoit aranır. Parazit incelemeleri en az 3 kez yapılmalıdır. Parazitolojik inceleme için gereğinde bağırsak parazitlerini tanımada trikrom boyama; *Cryptosporidium*, *Isoospora*, *Cyclospora* için modifiye EZN boyaması yapılır. *Cryptosporidium* için Auramin-Rhodamin floresans boyama da yapılabilir.

C. Kültür çalışmaları: Ciddi seyirli ishal, 3-4 günden uzun devam eden ishal, ateş veya dizanteri ile seyreden ishal, AIDS'li hastada veya başka immün yetmezliği olan hastada gelişen ishal, hamburger yenmesi sonrası gelişen ishal, dışkıda lökosit varlığı durumunda dışkı kültürü yapmak uygundur. Ateşle seyreden ciddi seyirli olgularda ayrıca kan kültürü de yapılmalıdır.

Hastadan alınan dışkı örneği bir saat içinde ekilmeli, aksi halde taşıyıcı besiyerine (Cary-Blair) konulmalıdır. Dışkı kültürü için MacConkey agar, SS agar, Endo agar, Campy-BAP agar vd gerekli besiyerlerine ekim yapılır.

Rutininde bölgede sık rastlanan etkenler aranır. Ülkemizde rutininde *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* aranması yeterlidir. Emniyetli su temininde sıkıntı yaşanan bölgelerde *Aeromonas* aranabilecek diğer bir etkindir. EHEC kuşkusunda sorbitollu MacConkey agar besiyerine ekim yapılır. Kuşku halinde *Vibrio* spp için ekim yapılır (Alkali peptonlu su, TCBS agar). Ülkemizde *Yersinia* sıklığı %1 altında bulduğundan rutininde aranmayabilir.

Ateşli hastalarda ateşin yükselme devresinde kan kültürleri de alınmalıdır. *S. typhi*, non-typhoid *Salmonella*, *C. fetus* ve *Y. enterocolitica* enfeksiyonlarında etken hemokültürde üretilebilir.

Besin zehirlenmesinde şüpheli gıdadan alınan örnekte 10^5 /g bakteri (*S.aureus*, *B.cereus*, *C.perfringens*) üremesi tanıya yardımcı olur.

İmmünojenik metotlar: Antikor aranması (Grubel-Widal aglütinasyon vb.), daha çok epidemiyolojik incelemeler için kullanılır. Amipli dizanteride indirekt hemaglütinasyon (aktif bağırsak enfeksiyonunda %80-90 pozitif) ve ELISA duyarlı ve özgül sonuçlar verir.

Antijen aranması: *C. difficile* toksin A ve/veya B ELISA ve lateks aglütinasyon (LA), rotavirüs, norovirüs, adenovirüs antijen aranması (LA ve/veya ELISA) günümüzde mümkündür. *E. histolytica*, *Giardia* ve *Cryptosporidium* gibi parazitler için antijen saptayabilen tanım kitleri mevcuttur.

C. difficile tanısında sitotoksisite testi; duyarlılık ve özgüllüğü yüksek, yapımı özel laboratuvar imkanı ve deneyim gerektiren bir testtir.

Moleküler metotlar: Nükleik asid problemleri, polimeraz zincir reaksiyonu gibi moleküler testler de ishal tanısında kullanılmaktadır. Özellikle viral etkenler ve *C. difficile* toksijenik geni araştırılması bu metotlarla en sık aranan etkenlerdendir.

En ayrıntılı laboratuvar incelemelerle birlikte enfeksiyöz ishallerde anacak %70-80 olguda etken belirlenebilmektedir.

Tedavi

Akut ishallerde bir olgunun izleminde aşağıdaki sıra takip edilebilir: 1) akut enfeksiyöz ishal (AEİ) tanısı kesinleştirilmeli (ayırıcı tanıya giren durumlar belirlenmeli); 2) hastanın hemodinamik durumu belirlenmeli (hafif, orta, ağır dehidratasyon), 3) varsa sıvı açığı karşılanmalı (orta dehidratasyon belli bir süre klinik gözlemi, ağır dehidratasyon hastanede yatırarak izlenmeyi gerektirir); 4) gerekli laboratuvar incelemeleri yapılmalı; 5) antimikrobiyal tedavinin gerekip gerekmediğine karar verilmelidir.

Dehidratasyon varsa derecesine göre sıvı açığı uygun bir hızla kapatılır, rehidratasyon yapılır. Rehidratasyon için özellikle oral yola destek yapılır; oral alım imkansız ise parenteral yol tercih edilir.

Tavsiye edilecek sıvılar, oral rehidratasyon sıvısı (ORS), tuzlu ayran ve tuzlu çorbadır. Bunlara ek olarak su ve az şekerli ya da şekerli çay önerilir. Tavsiye edilmeyen sıvılar, meyve suyu ve şekerli çay gibi tuz içermeyip, yüksek şeker içeriği dolayısı ile hiperozmolariteye yol açarak ishalleri şiddetlendirebilecek olanlardır; kahve gibi içecekler de sekresyonu artırdığından önerilmez.

İleri derece dehidrate hastalar, mutlaka hastaneye yatırılmalı, yakından takip edilmeli ve sıvı replasmanı damar yoluyla yapılmalı ve hastalar erkenden oral alıma teşvik edilmelidirler. Tercih edilecek sıvı Ringer Laktat solüsyonudur; yoksa izotonik NaCl solüsyonu kullanılabilir.

Yaşlılarda ve kalp, akciğer, böbrek hastalığı olanlarda kardiyovasküler yüklenme bakımından dikkatli olunmalıdır.

Antimikrobiyal Tedavi

Antimikrobik tedaviye akut ishal hastalarının küçük bir kısmında gereksinim duyulur.

Antimikrobiyal tedavi *Shigella*, *Salmonella* spp. (antimikrobikler taşıyıcılık ve nüksü artırır, ancak uygun endikasyon durumunda kullanılırlar), *V. cholerae*, *C. jejuni*, *C. difficile* türleri, ETEC suşları, *G. intestinalis*, *E. histolytica*'ya bağlı akut ishallerde fayda sağlayabilir; bu tür olgular, akut ishallerin sadece %10-20 kadarını oluşturmaktadır. Bu etkenlerden biriyle hastalanmış her olgu için antimikrobiyal tedavi gerekmez; olgular seçilerek tedavi edilirler.

Tablo 68.3. Ampirik antimikrobiyal tedavi yapılması gereken (AEİ) hastalar.

1. İleri derecede dehidratasyona yol açan ishali olanlar (kolera ?)
2. Enflamatauvar ishali olup (dışkıda lökosit var), genel durumu bozuk (ateş, karın ağrısı) olanlar (<i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>C. jejuni</i> ?)
3. İshalin başlamasından önceki bir ay içinde herhangi bir sebeple antimikrobiyal bir ilaç kullanan veya kullanırken ishali başlayan (<i>C. difficile</i> ?) hastalar
4. İmmün yetmezliği olan kişide gelişen ishal

Ampirik antimikrobik tedavi durumları tabloda özetlenmiştir (Tablo 68.3).

Ampirik antimikrobiyal tedavi yapılması kararlaştırıldığında verilecek ilaç şüphe edilen etkene göre değişir. *Shigella*, *Salmonella* spp (endikasyon varlığında), *V. cholerae* veya *C. jejuni* şüphesi varsa bunların hepsine birden etki gösteren sadece kinolon türevleridir. İlk üçüne etkili olabilen trimetoprim-sülfametoksazol direnci ülkemizde çok yüksektir; kinolon türevlerine karşı son yıllarda direnç gelişmesi söz konusudur. *C. jejuni* enfeksiyonunda trimetoprim-sülfametoksazolun yeri olmayıp, eritromisin veya bir kinolon(direnç oranı giderek artıyor) ile tedavi edilebilir. Bu nedenlerle eksüdatif ishali olan, genel durumu bozuk erişkin hastaların ampirik olarak bir kinolon türevi ile tedavi edilmeleri önerilmektedir. *C. difficile* enfeksiyonundan şüphe edildiğinde metronidazol ilk seçilecek ilaçtır. Diğer seçenekler vankomisin (oral yolla uygulanır), rifaksimin, fusidik asid, fidaksomisin, basitrasin, kolestramindir.

Etken belli ise antimikrobik tedavide kullanılacak seçenekler Tablo 68.4'de gösterilmiştir.

Probiyotikler

Probiyotikler, bağırsakda patojen olmayan mikroorganizmalarla yeniden kolonizasyonu temin için (tekrarlayan *C. difficile* ishalinde), turist ishalinde ve çocukların akut özgül olmayan (nonspesifik) ishallerinde yararlı olmaktadır.

İshali Azaltan İlaçların Tedavideki Yeri

Bu gruptaki ilaçlar daha çok iltihapsız ishal olgularına sınırlandırılması için belirli durumlarda kullanılır.

Bizmut subsalisilat, bağırsaktan turist ishalinde korunma ve tedavi amaçlı yeri vardır.

Opiyoid türevi olan loperamid ve difenoksilat

Tablo 68.4. Antimikrobiyal ilaçların etkisinin kanıtlanmış olduğu (AEİ) etkenlerinin tedavisi.

<i>Shigella</i>	Siprofloksasin* 500 mgx2, 3-5 gün Trimetoprim-sulfametoksazol 160/800 mg x2, 5 gün Azitromisin 10 mg/kg/gün, 3 gün(çocuklarda)
<i>Salmonella</i> **	Siprofloksasin* 500 mgx2, 7-10 gün Trimetoprim-sulfametoksazol 160/800 mgx2, 10 gün Azitromisin 500 mg/gün, 7 gün Seftriakson 2 gr/gün, 7 gün
<i>C. jejuni</i>	Eritromisin stearat 250 mg x 4, po, 5 gün Siprofloksasin 500 mg x 2, 5 gün
<i>C.difficile</i>	Metronidazol 250 mg, pox4, 7-10 gün Vankomisin 125-250 mg, pox4, 7 gün
ETEC	Siprofloksasin* 500 mgx2, 5 gün Trimetoprim-sulfametoksazol, 160/800 mg x2, 5 gün Doksisisiklin, 2 x100 mg, 3 gün Rifaksimin 3x200 mg, 3 gün
<i>V. cholerae</i>	Tetrasiklin 500mgx4,3 gün Doksisisiklin 300 mg po x1, Azitromisin 10 mg/kg/gün , 3 gün (çocuklarda)
<i>G. intestinalis</i>	Metronidazol*** 250 mg, pox3, 5-7 gün Furazolidon**** 100 mg x4, 7 gün Küinakin***** 100 mg, pox3, 7 gün
<i>E. histolytica</i>	Metronidazol*** 750 mg, pox3, 10 gün + Paromomisin **** 25-35 mg/kg/gün (üç bölünerek), 7 gün, İdodokuinol *****650 mg, pox3, 20 gün

* Siprofloksasin yerine diğer kinolonlar da (ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin) kullanılabilir

** Normal durumlarda non-tifoid *Salmonella* gastroenteritlerinde antimikrobik madde kullanılmaz. Ancak, yenidoğan *Salmonella* enteritleri (çocuklarda, nontyphi *Salmonella* bakteriyemisinde menenjit sıktır), 50 yaşından büyük aterosklerozlu hastalar, kardiyovasküler sistemde anatomik anomali veya protezi olanlar (damar enfeksiyonlarını önlemek için), AIDS'li veya organ transplantı yapılanlar, eklem ve kemik protezleri, hemoglobinopatilerdeki non-tifoid *Salmonella* gastroenteritleri antibakteriyel ilaçlarla tedavi edilir.

*** Metronidazol yerine ornidazol veya tinidazol kullanılabilir

**** ilgili antiparaziter ilaçlar ülkemizde yoktur.

bağırsak motilitesini azaltıp, sodyum ve su emilimini arttırarak krampları ve dışkılama sıklığını azaltırlar. Loperamid özellikle turist ishalinde kullanılabilir; kullanım süresi 48-72 saati aşmamalıdır. *Shigella*, EHEC, *C. difficile* gibi etkenlerle oluşma olasılığı olan ishal olgularında ve ateşle seyreden ishallerde zararlı olabileceklerinden kullanılmamalıdır.

Attapulgit, turist ishali olan gebe için önerilmektedir.

Antikolinergik ilaçlar genellikle etkisizdirler ve önerilmezler.

Korunma

Temiz su, emniyetli gıda temini ve kişisel hijyen kurallarına uyulması (el yıkama vb.), uygun

tuvalet ve kanalizasyon sistemi, süt çocuklarının emzirilmesi, sinek kontrolü ishalden korunmada en etkili önlemlerdir.

Taşıyıcı (*Salmonella*) olan kişiler tedavi edilene kadar gıda sektöründe çalıştırılmamalıdır. Yerel yönetimlerin alt yapı koşullarını (uygun kanalizasyon sistemi, yeterli miktarda hijyenik içme suyunun temini) düzelttiği yerlerde ishal olayları belirgin bir şekilde azalma gösterir. Bununla birlikte düşük inokulumla bulaşabilen *Shigella*, *E. histolytica* ve *Giardia* enfeksiyonları, ancak ellerin uygun şekilde yıkanması ve diğer kişisel hijyen önlemlerine uymakla, yani temizlik noksanlığı dışkısını ortadan kaldırmakla önlenbilir. *C. difficile* ishalinde de temas izolasyonu önlemlerinin alınması gereklidir.

Turist ishallerinde de emniyetli su ve gıda kullanımı korunmada esastır. Bizmut subsalisilat (üç haftadan kısa süren seyahatlerde) kullanımı yararlıdır; çok önemli bir konuyla ilgili seyahatte bulunanlar kendileri arzu ederse kotrimoksazol, doksisisikin veya bir kinolonla korunmaya alınabilirler; bununla birlikte turist ishalinde rutin antimikrobik profilaksi önerilmemektedir.

Çocukluk çağında rotavirüs aşılarının etkili koruma sağladığı bilinmektedir; mevcut iki canlı "atenüe" aşının koruyuculuk oranı %85-98'dir. Uygun endikasyon durumunda tifo aşısı (oral Ty 21a attenüe aşısı, Vi kapsül polisakkarit aşısı) kullanılabilir. Mevcut kolera aşısının koruyuculuk oranı düşük ve bağışıklık süresi kısadır. Bazı mutad ishal etkenleri ile aşı çalışmaları devam etmektedir (ETEC, norovirüs vb.).

VİRAL GASTROENTERİTLER

69

Suzan SAÇAR

Akut gastroenterite en sık neden olan viral patojenler *Caliciviridae* (Norwalkvirüs), *Reoviridae* (Rotavirüs), *Astroviridae* (Astrovirüs), ve *Adenoviridae* (Adenovirüs) ailesi içinde yer almaktadır. İlk üç virüs ailesi üyeleri RNA virüsü iken, Adenovirüsler DNA virüsüdür.

Etiyoloji

Calicivirüs Enfeksiyonu

Calicivirüsler non-bakteriyel gastroenterit salgınlarının en sık nedenidir. *Caliciviridae* ailesinde yer alan Norovirüsler hem çocuklarda hem erişkinlerde nonbakteriyel akut gastroenterit salgınlarının ve sporadik gastroenteritin ana sebebidir. Enfeksiyona neden olan virüs sayısının düşük olması (10 viral partikül), hastalık öncesi dönemden 8 hafta sonrasına kadar viral atılımının devam etmesi, geniş ısı aralığına ve birçok standart evsel temizleyicilere dirençli olması nedeniyle bu virüs son derece bulaşıcıdır. Kişiden kişiye temas yoluyla geçmekte, salgın sırasında kabuklu deniz ürünleri, soğuk yiyecekler ve içme suları bulaş kaynağı olabilmektedir. Genelde hastalık kendi kendini sınırlamakta, fakat bakım evinde kalan yaşlılarda ve immün yetmezlikli hastalarda enfeksiyon süresinin uzaması mortaliteyi artırmaktadır.

Rotavirüs Enfeksiyonu

Çoğu rotavirüs enfeksiyonu 6 ay-2 yaş arasındaki çocuklarda, genellikle kış aylarında ortaya çıkmaktadır. Bu yaş grubunda daha şiddetli seyretmektedir. Bunun yanı sıra, özellikle yaşlı bireylerde mevsimden bağımsız olarak ishale

neden olmaktadır. Beş yaş altındaki çocuklarda şiddetli ishale en sık sebebidir. Gelişmekte olan ülkelerde çocuklar arasında ishale bağlı ölümlerin en sık sebebidir.

Rotavirüsler kişiden kişiye temas (fokal-oral yolla) ve solunum yoluyla bulaşmaktadır. İki-altı günlük inkübasyon periyoduna sahiptir. Rotavirüs enfeksiyonunun şiddeti yaşla ilişkilidir. Her yaşta görülmesine rağmen, önemli klinik bulgular küçük bebeklerde ve çocuklarda ortaya çıkmaktadır. Semptomlar genelde 5-7 gün sürmektedir. Erişkinlerde ana bulgu ishaldir ve “gaz sancısı” veya karın ağrısı ile ilişkilendirilebilmektedir. Ateş, baş ağrısı, iştahsızlık ve halsizlik sık görülmektedir. Diğer viral enteropatojenlerle kıyaslandığında, Rotavirüs enfeksiyonu semptomatik olup, dehidratasyon, elektrolit düzensizliği ve konvüzyonlar görülebilmektedir. Rotavirüse bağlı şiddetli enfeksiyon geçiren çocuklar Rotavirüsü 1-3 hafta boyunca yaymaktadırlar. Hafif veya orta şiddette semptomları olan hastalar ise 4-8 hafta boyunca virüsü yaymaya devam etmektedirler. Virüs kuru yüzeylerde 10 günden fazla ve el bölgesinde ise 4 saate kadar canlılığını sürdürebilmektedir. Rotavirüs enfeksiyonu ayrıca non-tifoidal *Salmonella* gastroenteriti olan çocuklarda bakteriyemi enfeksiyonunu artırmaktadır.

Adenovirüs Enfeksiyonu

Adenovirüse bağlı gastroenterit genelde iki yaşın altındaki çocuklarda görülmekte olup ağırlıklı olarak yılın ikinci yarısında ortaya çıkmaktadır. Sekiz-on gün gibi göreceli olarak uzun bir inkübasyon süresine sahiptir ve semptomatik

hastalık 5-12 gün ve daha fazla sürebilmektedir. İshal, kusmaya göre daha belirgindir ve solunumsal şikayetler eşlik edebilmektedir.

Diğer gastroenterit virüs enfeksiyonları

İmmün yetmezlikli hastalarda şiddetli gastroenteritin ana viral nedenleri Cytomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV)'dür. Bu virüsler ağırlıklı olarak kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AİDS) olan hastaları ve transplant alıcılarını etkilemektedir. Torovirüsler ve Picobirnavirüsler, Herpes Simpleks virüsü ve insan bağışıklık yetersizliği virüsü (HIV) de immünyetmezlikli hastalarda ishale neden olmaktadır. İmmünyetmezlikli hastalardaki Astrovirüs enfeksiyonunda sürekli bir viral yayılım ortaya çıkabilmektedir.

Patogenez

Villüs enterositlerinin yıkımına bağlı azalmış sıvı Emilimi, NSP4 rotatoksine bağlı sıvı sekresyonu ve bağırsak sinir sisteminin viral aktivasyonu ishale mekanizmasını oluşturmaktadır.

Klinik Özellikler

Viral gastroenteritin klinik bulguları viral nedenlere özgü değildir. Fakat gaitada yoğun kan ve mukus veya 6-7 günden fazla uzamış ishal (yukarıda belirtilen bazı istisnalar hariç) genellikle görülmemektedir.

Tanı

Tanı klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır.

Tedavi- Korunma ve Kontrol

Semptomatik tedavi sıvı kaybının yerine konması ve elektrolit bozukluğunun düzeltilmesini içermektedir. Çocuk bakım merkezlerinde fekal-oral geçişi en aza indirmek için en önemli yöntem sık el temizliği, personelin eğitimi ve bu uygulamaların takibidir. Norovirüsler için alkol-bazlı el temizleyiciler ve kuarternler amonyum bileşikleri daha yüksek etkinliğe sahiptir. Rotavirüs aşısı, enfeksiyon riskini azaltmakta ve enfekte olan bireylerde daha hafif semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

BESİN ZEHİRLENMELERİ

70

Mehmet Akın TAŞYARAN

Su ve besinlerle bulaşan ve daha çok gastrointestinal semptomların ön planda olduğu akut tabloya besin zehirlenmesi denir. İki yüz ellinin üzerinde farklı besinle besin zehirlenmesi tanımlanmıştır.

Etiyoloji

Çoğunda etken bakteriler, virüsler ve parazitler iken çok sık olmamakla birlikte benzer tabloya kimyasal maddelerden gelen toksinler, zehirli mantarlar ve böcek ilaçları da neden olabilir. ABD’de besin zehirlenmeleri genellikle *Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *E. coli* O157:H7 ve daha az sıklıkla *Shigella* gibi bakteriyel patojenlere bağlı gelişmektedir.

Epidemiyoloji

Ülkemizde bu konuyla ilgili net bir istatistiksel bilgi olmasa da tahminlere göre yılda 15 milyon kişi gıda zehirlenmesine maruz kalmaktadır. Enfeksiyöz diyarelerin çoğunda bulaş su, yiyecek veya insanlarla temas ile ortaya çıkmaktadır. Tablo 70.1’de bulaş yolları ve etkenler yer almaktadır.

Klinik Özellikler

Enfeksiyöz diyaresi olan hastalarda genellikle sulu, malabsorbantif veya kanlı diyare ile ilişkili bulantı, kusma ve karın ağrısı yakınması olur. Diyare enflamatuvar medyatörler tarafından intestinal sekresyonların stimülasyonuna, hasarlı epitelden azalmış absorpsiyonuna ve lümen protein kaçığına bağlı gelişir. *Shigella* türleri ve enterohemorajik *Escherichia coli*, intestinal epi-

tele sitotoksik olan ve hücre hasarı, enflamasyon ve kanlı diyareye neden olan “Shiga toksin” denen benzer bir toksin üretmektedir.

Besin zehirlenmesi tek sporadik olgu veya daha az sıklıkla ortak gıda tüketimine bağlı salgın şeklinde görülebilir. Ortak gıda tüketimi sonrası iki veya daha fazla kişinin etkilendiği, özellikle gastrointestinal veya nörolojik semptomların eşlik ettiği akut hastalık tablosunda besin zehirlenmesi akla gelmelidir. Besin kaynaklı hastalığa herkes yakalanabilir, ancak bazı kişiler daha duyarlıdır. Bunlar bebekler, çocuklar, gebeler, yaşlılar ve immün sistemi zayıf olan kişilerdir. Bireylerin kontamine besin yedikten sonra gösterdikleri tepki, bakteri veya toksine, besinin ne oranda kontamine olduğuna, tüketilen miktara ve kişinin bakteriye karşı gösterdiği duyarlılığa göre değişiklik gösterir. Aynı kontamine besini tükettikten sonra oluşan belirtiler diğer kişide oluşmayabilir. Etkene yönelik ipuçlarına inkübasyon süresi, semptom ve bulgular ile ulaşılabilir.

1-6 Saat İçinde Gelişen Bulantı ve Kusma

En sık etkenler *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus cereus*’dur. *İnkübasyon süresinin kısa olması* enterotoksinlerin önceden oluştuğunu gösterir. Stafilokokkal besin zehirlenmesi kusma (%82), diyare (%68) ve ateş (%16) ile karakterizedir. *S. aureus* özellikle proteinden zengin, şeker veya tuz içeren besinlerde (salam, kremalı yiyecekler, mayonezli patates salatası, yumurtalı salatalar) rahatlıkla üreyebilir. Gıdanın görünüm ve kokusu normaldir. Mevsim seçiciliği yoktur.

Tablo 70.1. Akut Enfeksiyöz Diyare ve Besin Zehirlenmelerinde Epidemiyoloji.

Araç	Klasik patojenler
Su (sözkonusu su ile yıkanan yiyecekler)	<i>Vibrio cholerae</i> , Caliciviruses (Norwalk agent), Giardia, Cryptosporidium
Yiyecekler	
Kümes hayvanları	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Shigella</i>
Sığır, pastörize olmamış meyve suyu	Enterohemorajik <i>Escherichia coli</i>
Deniz ürünleri ve kabuklu ürünler	<i>Vibrio cholerae</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> ve <i>V. vulnificus</i> ; <i>Salmonella</i> and <i>Shigella</i> spp; Hepatit A and B virüsleri; solucanlar
Peynir, süt	<i>Listeria</i> spp
Yumurta	<i>Salmonella</i> spp
Mayonez içeren yiyecekler ve krema	Stafilokokkal ve klostridyal besin zehirlenmesi
Kızarmış pirinç	<i>Bacillus cereus</i>
Taze çilek	<i>Cyclospora</i> spp
Konserve edilmiş sebze ve meyveler	<i>Clostridium</i> spp
Lahana	Enterohemorajik <i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> spp.
Hayvan-insan teması (evcil hayvanlar ve besi hayvanları)	<i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Cryptosporidium</i> , enterohemorajik <i>E. coli</i> ve Giardia
İnsan- insan teması (seksüel ilişki dahil)	Tüm enterik bakteriler, virüsler ve parazitler
Bakımevleri	<i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Cryptosporidium</i> ve Giardia, virüsler, <i>Clostridium difficile</i>
Hastanede yatma, antibiyotik kullanımı, kemoterapi	<i>C. difficile</i>
Yüzme havuzu	Giardia ve <i>Cryptosporidium</i>
Seyahat	<i>E. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , Giardia ve <i>Cryptosporidium</i> , <i>Entamoeba histolytica</i>

B. cereus inkübasyonu 1-6 saat olan ve bulantı kusma ile karakterize kısa inkübasyonlu “emetik” sendrom ile inkübasyonu 8-16 saat olan, karın ağrısı ve diyare ile karakterize uzun inkübasyonlu “diyare” sendrom olmak üzere iki farklı besin zehirlenmesine neden olur. Olaydan sorumlu toksin ısıya dayanıksız olup etkisini cAMP salınımını arttırarak gösterir. Soğukta saklanılmasında yetersizlik olmuş her türlü besin ile bulaşabilir.

8-16 Saat İçinde Gelişen Karın Ağrısı ve Diyare

En sık etkenler *Clostridium perfringens* ve *B. cereus*'dur. Stafilokokkal besin zehirlenmesi ve kısa inkübasyonlu *B. cereus*'un aksine *C. perfringens* ve uzun inkübasyonlu *B. cereus*'da toksinler in vivo üretilir ve buna bağlı olarak inkübasyon süresi daha uzundur. *C. perfringens*'e bağlı besin zehirlenmesinde diyare ve karın ağrısı ön plandadır. Toksininin 5 farklı tipi olmasına rağmen bu sendroma en sık ısıya dayanıksız tip A neden olur.

6-48 Saat İçinde Gelişen Karın Ağrısı, Ateş ve Diyare

En sık etkenler *Campylobacter jejuni*, *E. coli*,

Salmonella, *Shigella* ve *Vibrio parahaemolyticus*'dur. *Campylobacter* türleri hem evcil hem de evcil olmayan hayvan türleri tarafından taşınabildiğinden hem gelişmiş hem de az gelişmiş ülkelerde oldukça sık olarak görülebilirler. Süt, süt ürünleri, az pişmiş tavuk eti önemli kaynaklardır. Jejunum, ileum veya kolon tutulabilir. Ateş hafif olabileceği gibi 40 dereceye de yükselir. Dışkı sulu veya kanlı olabilir. Farklı oranlarda kanlı diyare ve kusma görülür. Hastalık tablosu genellikle 2-7 gün içerisinde geriler.

16-72 Saat İçinde Gelişen Karın Ağrısı ve Sulu Diyare

En sık etkenler enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), *V. parahaemolyticus*, *V. cholerae* non-O1 ve endemik bölgelerde *V. cholerae* O1 ve O139'dur. *C. jejuni*, *Salmonella* ve *Shigella* da bu tabloya neden olabilir. *V. cholerae* O1, *V. cholerae* non-O1 ve ETEC'de enterotoksin sentezi bu tablodan sorumludur. *Salmonella*, *Shigella* veya *V. parahaemolyticus* da ise enterotoksinler, sitotoksinler veya her ikisi de sorumlu olabilir. *V. parahaemolyticus* enfeksiyonunun en fazla görüldüğü ülke Japonya'dır. Özellikle deniz kenarlarında ve yaz aylarında daha siktir. Başlıca enfeksiyon kay-

nağı deniz ürünleridir. Klinik tablo nontifooidal salmonelloza benzer.

16-48 Saat İçinde Gelişen Diyaresiz Ateş ve Karın Ağrısı

Bu tabloya en sık neden olan etken *Yersinia enterocolitica* sıklıkla kuzey Avrupa ve Kanada olmak üzere ABD’de salgınlara neden olan, besin kaynaklı bir patojendir. Yetişkinde tablo akut apandisit taklit edebilir. Bulantı ve kusma %25-40 oranında olmak üzere olguların daha az bir kısmında görülür. Hastalığın süresi 24 saat ile 4 hafta arasında değişir.

72-120 Saat İçinde Gelişen Ateşsiz Kanlı Diyare

Genellikle O157:H7 serotipi olmak üzere Shiga toksin üreten *E. coli* (STEC), hemorajik kolite sebep olur. Hastalık ciddi karın ağrısı, önce sulu daha sonra kanlı diyare ile seyredir. Komplikasyonsuz enfeksiyon genellikle ateşsizdir ve 1-12 gün sürer. Ateş ve lökositoz, genellikle diyare başlangıcından 1 hafta sonra gelişen hemolitik üremik sendromun (HÜS) habercisi olabilir. HÜS çocuklarda daha sık olmakla birlikte hastaların %8’inde görülür.

18-36 Saat İçinde Gelişen Bulantı, Kusma ve Paralizi

Gastrointestinal semptomlarla aynı anda veya biraz öncesinde desendan paralizi görülmesi besin kaynaklı botulismusu akla getirmelidir. Görme bozukluğu ve fotofobi (%90), disfaji (%76), genel halsizlik (%58), bulantı ve kusma (%56), disfaji (%58) belli başlı bulgularıdır. Solunum güçlüğü, kas zayıflığı, pitozis, dilate reaksiyonsuz pupil, ağız kuruluğu, postüral hipotansiyon görülebilir. Nörolojik tablo oturduktan sonra konstipasyon siktir. Semptomlar genellikle 18-24 saat sonra başlar ancak günler hatta haftalar sonra gelişen olgular da vardır. Etken genellikle uygunsuz koşullarda işlenen gıdalarda *Clostridium botulinum* sporlarının germinasyonu ile üretilen A, B ve E nörotoksinleridir. Etkisini motor nöron uçlarında nöromüsküler kavşakta asetilkolin salınımını önleyerek yapar. Toplu zehirlenmelerde tanı daha kolay olmakta, sporadik olgularda akla gelmemesi nedeniyle gecikilebilmektedir. Ayrıcı tanıda Guillain-Barre sendromu, myastenia gravis, poli-

omyelit, ilaç reaksiyonları, diğer kimyasal zehirler ve felç yapan diğer durumlar akla gelmelidir. Bunun yanında bazı deniz ürünleri, mantar gibi besinlerle de nörolojik semptomlarla seyreden besin zehirlenmeleri görülebilir.

Bunların dışında ishalle seyreden diğer besin zehirlenmesi etkenleri *Entamoeba histolytica*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigelloides*, *Arizona hinshawii*, *Listeria monocytogenes*’dir. Bruselloz, şarbon, Q ateşi, tüberküloz, toksoplazmoz, trişinoz gibi hastalıklarda da besinlerle bulaş önemlidir. Mantar zehirlenmesi, bal zehirlenmesi ve deniz ürünleri zehirlenmesi ise enfeksiyöz dışı besin zehirlenmeleridir.

Tanı

Laboratuvar tanısı için uygun örnek etkene göre farklılık göstermekle birlikte gaita, kusmuk, serum, plazma ve kan şeklindedir. Bunlara ek olarak şüphelenilen gıda ve hazırlandığı ortam da incelenmelidir. Alınan örneklerin uygun şekilde transportu optimal inceleme için oldukça önemlidir.

Gaytanın direkt yaymasının incelemesinde lökosit görülmesi intestinal mukozaya invazyon yapan *Salmonella*, *Shigella*, *C. jejuni*, invazif *E. coli*, *V. parahaemolyticus* veya *Y. enterocolitica* gibi etkenleri akla getirmelidir.

Komplikasyonlar

Bazı besin kaynaklı enfeksiyonlar postenfeksiyöz sendromlara neden olabilmektedir: *E. coli* O157:H7 hemolitik üremik sendroma, *Campylobacter* enfeksiyonu Guillain-Barre sendromuna, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* ise Reiter sendromuna neden olabilir.

Tedavi

Besin zehirlenmelerinde tedavinin temelini destek tedavi oluşturur. Diyarelerin çoğunda oral rehidratasyon yeterlidir. Gastrointestinal sıvı kaybı oral veya parenteral olarak yerine konmalıdır. Antiemetik ve antiperistaltik ajanlar semptomatik rahatlama sağlasa da invazif enfeksiyonu düşündüren yüksek ateş, kanlı diyare ve gaytada lökosit görüldüğü durumlarda kontrendikedir.

Şigelloz, kolera ve invazif salmonellozda antibiyoterapi gerekmekte, nontifoid *Salmonella*'nın etken olduğu komplike olmayan diyarelerde kullanılmamalıdır. Kolerada tetrasiklinler klinik düzelme ve gaita ile *V. cholerae* ekskresyonunda azalma sağlar fakat esas olan hidrasyondur. *E. coli* O157-H7'ye bağlı gelişen enfeksiyonlarda hidrasyonun yanı sıra transfüzyon, diyaliz ve yoğun bakım desteği gerekebilir. HÜS gelişimi açısından hasta yakın izlenmelidir. Stafilokokkal enfeksiyonlar, *C. perfringens* ve *B. cereus*'a bağlı gelişen enfeksiyonlarda antibiyoterapi endikasyonu yoktur.

Mantar ve ağır metal zehirlenmelerinde esas yaklaşım destek tedavidir.

Korunma ve Kontrol

Besin zehirlenmesine neden olan kontaminasyonda en sık kaynaklar et, süt, yumurta ve kabuklu deniz ürünleri gibi hayvansal ürünlerdir. Korunmanın temeli ise pişmemiş ve hazır gıdaların uygun koşullarda hazırlanması, saklanması ve tüketilmesine dayanır.

Neşe DEMİRTÜRK

Kolera, *Vibrio cholerae* O1 ya da O139 serovarları ile oluşan akut başlangıçlı, sekretuar sulu ishale seyreden, ciddi düzeyde dehidratasyona ve elektrolit kaybına yol açabilen, hızlı sıvı replasmanı yapılmazsa ölümle sonuçlanan bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 3-5 milyon insan bu enfeksiyona yakalanmaktadır.

Etiyoloji

Etken *Vibrionaceae* ailesinden, gram-negatif, aerop, hareketli bir basil olan *V cholerae*'dir. Bakteri hücre duvarında bulunan "O" somatik antijenindeki farklılıklara göre 200'den fazla serotipe ayrılmış olup bunlardan sadece O1 ve O139 patojendir. Patojen serovarlardan O1, iki biyotipe ayrılır; klasik ve El-Tor. Epidemik koleraya neden olan O139 serotipi, ilk kez, 1992 yılında Asya'da izole edilmiştir.

V cholerae alkali ortamlarda ürer. Aside son derece duyarlıdır. Üremesi için kullanılan besi yerleri de alkali özellik taşır. Dışkıdan izolasyonu için özel besi yerleri gerekir. Her iki patojen suşun da üremesine uygun olan iki besiyeri vardır; tiyosülfat sitrat safra tuzlu sukroz agar (TCBS) ve tellüritli taurokolat jelatin agar.

Etken bakteri ince bağırsaklara yerleşerek patojen suşların ana virülans faktörü olan kolera toksini "kolerajen"i salgılar. Toksin protein yapısında olup A ve B olarak adlandırılan iki komponentten oluşur. Toksin, B komponenti ile enterositlerdeki gangliozid resptörlere bağlanır, daha sonra A komponenti hücre içine girerek enterotoksin özelliği gösterir. Bağırsak epitelinden bol miktarda sıvı ve elektrolit salgılanmasına neden olur.

Epidemiyoloji

Hastalık, hem endemik hem de epidemik özellik gösterir. Afrika ve Asya'da birçok ülkede endemiktir. Asya'da mevsimsel yağmurlarla ilişkili olarak ortaya çıkar. Kolera 1817-1923 yılları arasında *V. cholerae* O1 ile oluşan 6 pandemi ile milyonlarca kişiyi etkilemiştir. Yedinci pandemi 1961 yılında Endonezya'da Selebes Adalarında başlamış olup kısa sürede Asya'dan Afrika, Avrupa ve Latin Amerika'ya yayılmıştır. Bu pandemi diğerlerinden farklı olarak, ilk kez 1905 yılında Mısır'da tanımlanan *V. cholerae* O1 biyotip *El Tor* etken olarak belirlenmiştir.

Enfeksiyon insandan insana fekal-oral yol aracılığı ile bulaşır. Genellikle bulaşta kontamine sular aracıdır. Hastalardan direkt temas ile bulaş olduğu gösterilmemiştir. Kolera epidemiyolojisinde çevresel faktörler de önem taşır. Aşırı yağmur ve seller, deprem gibi doğal afetler, su kaynaklarındaki ısı değişimleri kolera epidemilerinin gelişiminde etkili olmaktadır. En son 2010 yılında Haiti'de oluşan epidemide olduğu gibi, toplumsal immünitinin düşük olduğu bölgelerdeki epidemiler tüm yaş gruplarını etkileyip daha fazla mortaliteye neden olmaktadır.

Klinik Özellikler

Ortalama 1-3 gün süren inkübasyon süresinin ardından bol sulu ishal ile başlar. Semptomlar hafiften çok şiddetliye kadar değişebilir. **Kolera gravis** olarak adlandırılan ağır seyirli formda, dışkılama çok sık ve miktarı çok fazladır. Saatte 1 litreye kadar dışkılama olabilir. Hızla hipovolemik şok gelişebilir. Bu olgularda mortalite %70'lere

kadar çıkabilir. İshal dışında hastalarda, tenezm, karın ağrısı, kusma ve oligüri görülür. Ateş hastaların sadece %5'inde vardır, ateş varlığında öncelikle sekonder enfeksiyonlardan şüphelenmek gerekir. Hasta huzursuz ve sıkıntılı görünür ancak bilinci açıktır. Göz küreleri içine çökmüştür, dili kurudur, cilt turgor ve tonusu azalmıştır. Nabız taşikardik, solunum sayısı artmış ve yüzeyledir. Hastanın sesi duyulamayacak kadar kısık çıkar. Bağırsak sesleri ileri derecede artmıştır.

Bazı hastalarda ishal olmadan ileri derecede intestinal distansiyon olur. Sekretuar dışkı bağırsak içinde birikir. **Kolera sicca** olarak adlandırılan bu form, tanısı ve izlemi daha zor olan kolera formudur. Tanı konulana kadar mortalite gelişebilir.

Tanı

Kolera gravis'de dışkının makroskopik görünüşü ve miktarı klinik olarak tanıyı düşündürür. Kesin tanı için *V. cholerae*'yi dışkı mikroskopisinde göstermek ya da kültürde üretmek gerekir. Mikroskopik tanı için taze dışkıdan hazırlanan preparatların karanlık alan ya da faz kontrast mikroskoplarında incelenmesi gerekir. Bakteri bu incelemelerde hareketli olarak görülür. Üretmek için en çok kullanılan besiyeri de TCBS'dir.

Tanıda seroloji de kullanılabilir. Dışkı örneğinde kolera toksinini veya *V. cholera O1* ve *O139* suşlarının lipopolisakaritini direkt olarak saptayan serolojik testler de geliştirilmiştir. Toksin üreten genin amplifiye edildiği polimerize zincir reaksiyonu tekniği ile de *V. cholerae* gösterilebilir, ancak eğitimli personel gerektirdiği için rutin tanı laboratuvarlarında kullanılmaktadır.

Komplikasyonlar

En önemli komplikasyon ciddi dehidratasyon ve takiben gelişen akut böbrek yetmezliğidir. Dehidratasyonun derecesi laboratuvar bulguları ile belirlenir. Metabolik asidoz, normal ya da düşük potasyum değerleri, sodyum ve klorürde hafif düşme, hemokonsantrasyona sekonder plazma kalsiyum ve magnezyum düzeylerinde artış, beyaz kürenin çok yükselmiş olması ciddi seyirli kolerayı ve belirgin dehidratasyonu gösterir.

Hızlı ve çok miktarda sıvı kaybı ile gelişen hipotansiyon ve renal kan akımının azalması, akut tübüler nekroz, tubulointerstisyel nefrit ile akut böbrek yetmezliği gelişimine neden olabilir. Akut böbrek yetmezliği gelişen hastalarda mortalite daha yüksektir.

Tedavi

Tedavide anahtar nokta dehidratasyonu tedavi edebilmektir. Öncelikle sıvı açığı, oral yoldan kapatılmaya çalışılır. Yeterli olmazsa damar içi yoldan sıvı-elektrolit açığını kapatacak sıvılar hızlı bir şekilde verilmelidir. En çok tercih edilen sıvı Ringer Laktat solüsyonudur. Yeterli elektrolit içermediğinden serum fizyolojik solüsyonu rehidratasyon için önerilmez. Damar yolu açmakta problem olan hastalarda nazogastrik sonda kullanılarak oral yoldan replasman da yapılabilir.

Sıvı replasmanı iki basamaklı olarak yapılır. İlk basamak rehidratasyon fazı, ikinci basamak devam fazıdır. Rehidratasyon fazı en fazla 4 saat sürdürülür, saatte 50-100ml/kg sıvı hızla infüze edilir. Hastada dehidratasyonun klinik bulguları düzeliyor saatte en az 0.5ml/kg idrar çıkarmaya başladığında rehidratasyon sonlandırılmalıdır. Bundan sonra devam fazına geçilir, genellikle oral yol tercih edilir, hastaya kaybını karşılayacak şekilde saatte 500-1000 ml sıvı verilmesi önerilir.

Kolerada antibiyotik kullanımı, tedavinin ikinci aşamasını oluşturmaktadır. Antibiyotik kullanımı atılan basil miktarını azaltarak hastalığın yayılımını önler; ciddi seyirli olgularda ishal miktarını azaltarak hastalığın süresi ile hastanın hastanede yatış süresini kısaltır. Tedavide en çok tetrasiklin ve florokinolon grubu antibiyotikler kullanılır. İlk tercih olarak önerilen tedavi, 300 mg doksisisiklin tek doz kullanımı şeklindedir. Kinolon ve tetrasiklin grubu antibiyotikler 7 yaş altındaki çocuklarda kullanılmaz, alternatif olarak trimetoprim-sülfametoksazol, eritromisin veya furazolidin tercih edilir. Gebelerde ise eritromisin ve furazolidin tercih edilmelidir.

V. cholerae O139 ve *O1* izolatlarında, 1980'li yıllardan sonra, ampicilin, tetrasiklin, kloramfenikol gibi antibiyotiklere direnç bildirilmeye başlanmıştır. Birçok çalışmada kinolonlara da direnç

olduđu gösterilmiřtir. Bu nedenle antibiyotik direncinin sűrveyansı da önem tařımaktadır.

Korunma ve Kontrol

V. cholerae'ya karřı geliřtirilmiř parenteral uygulanan eski jenerasyon ařılar, yetersiz etkinlikleri nedeni ile artık kullanılmamaktadır. Oral uygulanan yeni jenerasyon ařıların ise etkinliđi ve gűvenilirliđi yeterli grűnmektedir. Hem lű hem de canlı oral ařılar lisans almıř olmakla

birlikte henűz sadece lű ařıların ticari űretimi mevcuttur. Oral uygulanan ařılar bireysel korunmanın yanında toplumsal imműnite oluřmasına da katkıda bulunurlar. Uygulanması kolaydır, özel ekipman gerektirmez.

72

ŞİGELLOZ

Tuna DEMİRDAL

Şigelloz yada basilli dizanteri tanımlamasını bilindiği kadarıyla ilk kez Hipokrat yapmış, kanlı ve mukuslu gaita içeriğine, ağrılı ve ıkmalı dışkılamanın eşlik etmesini klinik olarak tarif etmiştir. Şigella türleri özellikle gelişmekte olan ülkelerde diyareye en sık yol açan bakteriyel etkenlerdir.

Etiyoloji

Şigelloz başlıca dört etken ile ortaya çıkar; *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella boydii* ve *Shigella sonnei*. *S. dysenteriae* fatal seyredabilen olgulardan sorumlu olan türdür. *Shigella* türlerinin O antijenine göre 45 serotipi bulunmaktadır. *Shigella enterobacteriaceae* ailesinden, gram-negatif, küçük, hareketsiz, kapsülsüz, fakültatif anaerob bir basildir. Virulan türlerin içerdiği geniş plazmid konak hücrelerine tutunmayı ve içerisine girmeyi sağlar.

Epidemiyoloji

Şigelloz bugün hala önemli bir halk sağlığı problemidir. Her yıl yaklaşık 11 milyon çocuk enfeksiyon hastalıklarından ölmektedir ve bunun neredeyse %99'u gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşmektedir. Beş yaşın altındaki çocuklarda en sık ikinci ölüm nedeni enfeksiyöz ishallerdir. Yılda tüm dünyada 140 milyon şigelloz olgusunun ortaya çıktığı düşünülmektedir ve enfeksiyon yaklaşık 600.000 ölüm ile sonuçlanmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde hijyenik koşulların uygun olmaması ve güvenli içme suyunun teminindeki güçlükler hastalığa zemin hazırlayan en önemli faktörlerdir. Şigellozun doğal konakçısı

insanlardır ve hastalıktan en çok 1-4 yaş arasındaki çocuklar etkilenirler. Ancak *S. dysenteriae* tip 1 epidemilerinde tüm yaş gruplarının etkilendiği gözlenmiştir. Özellikle malnütrisyonlu çocuklarda hastalık ortaya çıkarsa, beslenme daha da bozulur, tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir. Avrupa ve Amerika'da çocuk kreşlerinde, gelişmekte olan ülkelere seyahat edenlerde, göçmenlerde ve homoseksüel erkeklerde enfeksiyon daha sık saptanmaktadır. Şigella türü bakteriler mide asidinde diğer bakterilerden daha az duyarlı oldukları için 10-100 arasındaki mikroorganizma hastalığa yol açabilir. Bulaş fekal oral yolla olmaktadır. Diyare semptomu olan kişiler, hastalığın yayılmasından primer olarak sorumludurlar. Daha az sıklıkla kontamine gıdalar ve su, ortak kullanılan cansız objeler de enfeksiyonun yayılmasında rol oynayabilir. İnsan dışkısının uygun koşullarda ortadan kaldırılamadığı yerlerde ev sinekleri hastalığın bulaşmasında bir vektör gibi rol oynayabilir.

Klinik Özellikler

Hastalar klinikte sulu dışkılama ve ateş yakınmaları ile hekim karşısına çıkarlar. Hastalık diyare yapan diğer bakteriyel, viral ve protozoal enfeksiyon etkenlerinden klinik olarak ayrılmaz. Bulantı ve kusma şigelloza eşlik eder. Ancak bu semptomlar non-tifoidal *Salmonella* ve enterotoksijenik *E. coli* etkenli ishal olgularında da görülebilir. Kanlı ve mukuslu dışkı şigellozu düşündürür, ancak *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter* türleri ve *Entamoeba histolytica* da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kanlı dışkı amibiyazlı hastalarda da görülür, ancak burada dışkı rengi şigellozda

olduğu gibi parlak kırmızı değil, daha çok koyu kahverengidir. Sigmoidoskopik muayenede küçük ülserlerle birlikte difüz eritamatöz mukozal yüzeyler saptanır. Amibiyazda ise endoskopik muayenede jeneralize enflamasyon olmadan kesintili, ayrıık ülserler dikkati çeker.

Tanı

Klinik olarak şigellozdan şüphe edildiğinde kesin tanı dışkıdan bakterinin izole edilmesi ile konulur. *Shigella* türleri vücut dışında canlılığını kısa sürede yitirmektedir. Bu yüzden dışkı örnekleri alındıktan sonra birkaç saat içerisinde işleme tabi tutulmalıdır. Tabii tercih edilen uygulama, dışkı örneğinin antibiyotik kullanılmadan alınmasıdır. Dışkı numunesi, hastalığın erken dönemlerinde mukuslu alanın kanla bulaşmış kısmından alınmalıdır. Eğer mikrobiyolojik örnek çabuk bir şekilde çalışılacaksa rektal sürüntü çubukları *Shigella* kültürü için kullanılabilir. Rektal sürüntü çubukları transport için Cary-Blair besiyerine de konulabilir. Buffered glyserol saline (BGS) de transport besiyeri olarak kullanılabilir. Besiyeri olarak MacConcey, hektoen enteric, *salmonella-shigella*, deoksikolat sitrat agar medium gibi alternatifler vardır. Ancak, *S. dysenteriae* tip-1 ve *S. sonnei*, salmonella-shigella agarda üremez. *Shigella* için duyarlı ve hızlı tanı teknikleri de geliştirilmiştir; bunlardan en önemlisi PCR'dır, ancak rutin olarak laboratuvarlarda kullanıma girmemiştir. Antibiyotik duyarlılık testleri CLSI önerilerine göre, agar ve broth dilüsyon ve E-test yöntemleriyle yapılabilir. Rutin biyokimya ve hemogram tetkiklerinin ayırıcı tanıda yararı yoktur.

Komplikasyonlar

Şigellozda komplikasyonlar nadirdir. İntestinal komplikasyonlar olarak proktit, rektal prolapsus, toksik megakolon, intestinal obstrüksiyon, kolonik perforasyon ve sistemik komplikasyonlar olarak da bakteriyemi, metabolik sorunlar (dehidratasyon, uygunsuz ADH salınımı gibi), lökomoid reaksiyon, nörolojik komplikasyonlar (nöbet en sık), reaktif artrit, hemolitik üremik sendrom görülebilir.

Tedavi

Hasta yönetiminde rehidratasyon tedavisi temel basamağı oluşturur. Ancak şigellozda şiddetli dehidratasyon nadiren ortaya çıkar, genellikle hastalık kendisini sınırlayıcı özelliğe sahiptir. Şigellozda antibiyotik tedavisinin de önemli bir yeri vardır. Uygun antibiyotik tedavisi ile dışkıyla patojen atılım süresi kısalır ve olası komplikasyonlar engellenmiş olur. Kişiden kişiye bulaşın mümkün olması, enfekte ve kolonize kişilerin rezervuar olarak hastalığın yayılmasına yol açmasına sebep olur. Bu sebeple kültürde *Shigella* spp. saptanmış olanlar ve basilli dizanteri tanısı alanlar tedavi edilmelidir. Antibiyotik tedavisi hastalık süresini 3-7 gün arasında kısaltabilir. Antibiyotik kullanılmadığında hastalık 2-10 gün daha uzun sürdüğü gibi, komplikasyonlara bağlı ölümler nadir de olsa ortaya çıkabilir. Şigella türleri ampisilin ve TMP-SMX'e dirençlidir, bu ilaçlar ampirik tedavide önerilmez. Kinolonlar ampirik tedavide kullanılabilir, ancak kısıtlayıcı yanı bu grup ilaçların çocuklarda uygulanamamasıdır. Tetrasiklinler de 1940'lı yıllardan beri kullanılan antibiyotiklerdendir, ancak direnç açısından dikkatli olunmalıdır. Seftriakson diğer alternatif bir ajandır, ancak bu ilaca karşı da direnç bildirilmiştir. Azitromisin çoklu ilaca dirençli şigelloz olgularında başarıyla kullanılabilen bir ilaç olarak dikkati çekmektedir. Şigellozda genellikle 3 günlük tedavi süresi yeterli görünmektedir.

Korunma ve Kontrol

Su ve sabunla el yıkama, şigellozdan korunmada en etkin yöntem olarak görünmektedir. Güvenli içme suyunun sağlanması, uygun sanitasyon yöntemleri, gıda güvenliği ve kişisel hijyen şigelloz kontrolünü sağlamak için temel konulardır. Lisans almış lisanslı bir şigelloz aşısı henüz yoktur. İnsanlarda oral kullanım için hazırlanmış prototip aşilar bulunmasına rağmen, bunların etkinliği ve güvenliği ile ilgili veri bulunmamaktadır. Ölü organizmadan hazırlanmış parenteral aşı ise, hayvan modellerinde başarılı olmasına rağmen, insanlarda koruyucu bulunmamıştır. Etkin aşı çalışmaları devam etmektedir.

73

AMEBİYAZ VE GİYARDİYAZ

Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN

Amebiyaz

Amebiyaz, *Entamoeba histolytica*'nın etken olduğu, kanlı mukuslu ishal ile karakterize enfeksiyondur. Asemptomatik taşıyıcılıktan, ciddi kolit gibi farklı klinik tablolara yol açabildiği gibi, nadiren de karaciğer ve beyin apsesine de neden olabilir.

Epidemiyoloji

Amebiyaz da başlıca bulaş yolu fekal oral yoldur. Özellikle insan dışkısı ile kirlenmiş suların ve besinlerin alınması en önemli bulaş kaynağıdır. Ayrıca karasinekler kistlerin taşınmasında vektör görevi görür. Dünyada en yaygın bağırsak parazitlerinden biridir. Özellikle Hindistan, Güney-Doğu Asya, Sahra altı Afrika, Orta ve Güney Amerika gibi gelişmekte olan ülkelerde daha önemli bir sağlık sorunudur. Sıtmadan sonra ikinci sıklıkta mortaliteye neden olan bu parazitoza bağlı yılda yaklaşık 100 bin civarında ölüm görüldüğü bildirilmektedir. Ülkemizde bağırsak parazitleri dağılımında *E. histolytica* insidansı % 0.3-17.4 arasında değişmektedir. Ancak bazı yayınlarda bu oranın % 70'in üzerine çıktığı da bildirilmektedir. Endemik bölgeye yolculuk edenler, homoseksüeller, hamileler, çocuklar, kronik bağırsak hastalığı ve immün yetmezliği olanlar en önemli risk grubunu oluşturmaktadır. Kuluçka süresi birkaç gün ile birkaç ay arasında değişmekle birlikte ortalama 6-10 gündür.

Klinik

E. histolytica'nın neden olduğu klinik tablolar iki grupta sıralanabilir.

Bağırsak Enfeksiyonları

Asemptomatik enfeksiyon, akut amipli dizanteri, fulminan kolit, toksik megakolon, kronik amip koliti, ameboma ve perinatal ülserasyon.

Bağırsak Dışı Enfeksiyonlar

Karaciğer, akciğer, beyinde apseler ve genitouriner hastalık.

Hastalığın en sık görülen formu, asemptomatik enfeksiyondur. Hiçbir belirti vermeden dışkılarında dış çevre koşullarına dayanıklı kist formları taşıyan bu kişiler enfeksiyonun yayılmasında en önemli rolü oynamaktadır.

Akut amipli dizanteride halsizlik, iştahsızlık, kolik tarzında alt abdominal ağrı, karın şişliği, tenezm ve kanlı ishal görülür. Kuluçka süresi birkaç gün ile birkaç ay arasında değişmekle birlikte ortalama bir aydır. Kilo kaybı ve dehidratasyon gelişebilir. Hastalık birkaç hafta sürebilir.

Fulminan kolit nadir görülen ancak mortalitesi yüksek olan bir formdur. Karaciğer apsesi ile birlikte olabilir.

Kronik amip koliti, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ile karışan, dizanteri olmaksızın, aralıklı karın ağrısı ve ishal ile birlikte, kilo kaybı ve karın şişliği ile seyreden bir klinik tablodur. İshal olan dönemlerde günde birkaç kez pis kokulu, kan ve mukus içeren dışkılama olur. Hastalık aylar hatta yıllarca sürebilir. Amip tedavisine yanıt alınması ile enflamatuvar bağırsak hastalıklarından ayrılır.

Ameboma, birden fazla amip apsесinin birleşmesi sonucu oluşan ve tüm kolona yayılabilen bir formdur. Palpasyonla ele gelen ve radyolojik olarak görüntülenebilen kitleler mevcuttur.

Karaciğer amip apseleri, en sık görülen bağırsak dışı amebiyaz formudur. Hastaların kliniğinde hepatomegali, yüksek ateş ve sağ üst kadrana lokalize karın ağrısı görülür. Karaciğer amip apselerinin diyaframa geçmesi veya plevra ya da bronşa açılması ile pulmoner amebiyaz gelişebilir.

Tanı

1. Dışkıda *E.histolytica* kist ya da trofozoitlerinin görülmesi ile bağırsak amebiyaz tanısı konulur. Direkt mikroskopi veya dışkının hematoksilen veya trikrom boyalarla boyanması sonucu kist veya trofozoitler görülür. Dışkının taze, beklememiş olması gerekir. Çünkü beklemiş dışkıda trofozoitler görülemeyebilir. Tek örnekte tanı konulma ihtimali düşük olduğundan dışkının en az birkaç gün ara ile üç kez incelenmesi önerilmektedir. Dışkıda trofozoit içeren eritrositlerin dışında eritrositlerin birbirine yapışarak diziler halinde bulunmaları (Anderson olayı) ve "Charcot Leyden" kristallerinin varlığı tanıda önemlidir. Amip kültürü yapılabilmeyle birlikte pratikte kullanılmamaktadır.

2. Serumda amip antikorunun saptanması: Serolojik tanıda indirekt hemagglütinasyon, indirekt floresan antikor testi ve enzim immünassay testleri kullanılabilir. Serumda antikor semptomların başlamasından bir hafta sonra oluşmaya başlar. Spesifik antijen saptayan ELISA testleri; *E. histolytica* ve *E. dispar*'ı ayırt edebilmesi, duyarlılık ile özgüllüklerinin yüksek olması ve sonuçların objektif olarak değerlendirilebilmesi gibi avantajlarından dolayı tercih edilen testlerdir.

3. Kolonoskopi: Dışkı mikroskopisi negatif ancak serolojik testlerin pozitif olduğu durumlarda veya amebiyazdan ısrarla şüphe edilen durumlarda kolonoskopi yapılabilir.

Bağırsak dışı amebiyazda ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya magnetik rezonans görüntüleme tanıda kullanılan yöntemlerdir. Ancak kesin tanı için biyopsi yapılmalı ve alınan örnekte amip trofozoitleri gösterilmelidir.

Tedavi

Amipler bağırsak lümeni, intestinal mukoza ve bağırsak dışı bölgeler olmak üzere farklı ana-

tomik bölgelere yerleşebilirler. Bu nedenle farklı ilaç grupları tedavide kullanılabilir. Ancak bu bölümde en sık kullanılan ve ülkemizde preparatı olan ilaçlardan bahsedilecektir. Nitroimidazol türevleri olan metronidazol, ornidazol, seknidazol ve tinidazolün doku penetrasyonu yüksektir. Hem doku hem de lümendeki amiplere etkili olduğundan tüm klinik şekillerde kullanılabilir. Diloksanid furoat ve paromomisin ise sadece bağırsak lümenindeki protozalara etkilidir, doku trofozoitlerine etkili değildir. Amebiyaz tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 73.1'de, primer ve alternatif tedavi rejimleri Tablo 73.2'de belirtilmiştir.

Metronidazol: Bağırsak ve bağırsak dışı tüm doku şekillerine etkili olmakla birlikte, apatojen amipler, minuta ve kistler gibi luminal formlara etkinliği daha azdır. Bu nedenle luminal etkili bir ajanla birlikte kullanılması önerilmektedir. Metronidazol erişkinlerde günde üç kez 500-750 mg, çocuklarda 40-50 mg/kg/gün dozunda 10 gün süre ile tedavi verilmesi önerilmektedir. En sık görülen yan etki gastrointestinal sistem irritasyonu nedeniyle bulantı ve kusmadır. Tedavi sırasında karaciğer enzimlerinde yükseklik açısından dikkatli olunmalıdır. Disülfiram benzeri bir yan etki yapabileceğinden alkol ile birlikte kullanılmamalıdır.

Ornidazol: Erişkinlerde günde iki defa 500 mg, 10 gün süre ile kullanılması önerilmektedir. Gebeliğin ilk trimestirinde ve 12 yaş altındaki çocuklara kullanılmamaktadır.

Aseptomatik enfeksiyonlarda invazif hastalık gelişme riski ve kistlerin yayılımı sonucu enfeksiyon bulaşına neden olabilmesi nedeniyle tedavi önerilmektedir.

Tablo 73.1. Amebiyaz tedavisinde kullanılan ilaçlar.

Bağırsak lümenine etkili olanlar	Dokulara etkili olanlar
Diloksanid furoat Paramomisin İyodokuinol	Sadece bağırsak duvarına etkili olanlar Tetrasiklin Eritromisin Sadece karaciğer etkili olanlar Klorokin Tüm dokulara etkili olanlar Metronidazol/tinidazol/ornidazol Emetin hidroklorid 2-Dihidroemetin

Tablo 73.2. Primer ve alternatif tedaviler.

Aseptomatik enfeksiyon	
<i>Primer tedavi</i> Paromomisin, 25-30mg/kgx3 PO., 10 gün İdokuinol, 650mgx3 PO., 20 gün	<i>Alternatif tedavi</i> Diloksanid furoat, 500 mgx3 PO., 10 gün
Amip koliti	
<i>Primer tedavi</i> Metronidazol, 500-750mg x 3 PO., 10 gün Tinidazol 2gr/gün PO., 3 gün	<i>Alternatif tedavi</i> Tinidazol 1gr x2 PO., 3 gün Ornidazol 500mgx2 PO., 10 gün
Amip kolitinde intestinal kistleri temizlemek için paromomisin, 25-30mg/kgx3 PO., 7 gün İdokuinol, 650mgx3 PO., 20 gün	
Ağır veya bağırsak dışı formlarda	
Metronidazol, 750mgx3 PO./IV, 10 gün Tinidazol 2gr/gün PO., 5 gün SONRA Paromomisin, 25-30mg/kgx3 PO. 5-10 gün Diloksanid furoat, 500 mgx3 PO., 10 gün	

Korunmada halk sağlığı önlemlerinin alınması, hastaların ve asemptomatik olguların tedavisi, el yıkama ve tuvalet kullanma alışkanlığı kazandırılması, su ve gıdaların kirlenmesinin önlenmesi, sinek ve böceklerle mücadele edilmesi gereklidir.

Giyardiyaz

Kamçılı tek hücreli bir protozoon olan *Giardia intestinalis*'in (*Giardia lamblia*) neden olduğu hastalığa giyardiyaz denir. Kontamine içme suları bulaşta rol oynar. Tüm dünyada yaygın olarak görülen bu parazitin kist ve trofozoit şekilleri vardır. Hastalığın patogeneğinde trofozoit formu sorumlu iken, kistler hastalığın yayılmasından sorumludur. Kistler aside dirençlidir, dışkıda ve sularda aylarca kalabilir. Enfeksiyonun bulaşı, direkt olarak insandan insana fekal oral yol ile ya da kontamine su veya gıdalar aracılığıyla olur. Ağız yolu ile alınan kistler ince bağırsağın üst kısımlarında çeşitli enzimler ile parçalanır ve iki trofozoit salınır. Bu trofozoitler emici diskleri aracılığı ile duodenum mukozasında bulunan enterositlere yapışırlar. Tutunma sıklıkla yama tarzındadır, mukozayı baskılar ve lokalize mikrovillus hasarı oluşur. Villuslarda kalınlaşma, lamina propria hücre artışı ve mukozada akut enflamasyon bulguları gelişir. Villus

atrofisi, absorpsiyon bozukluğuna neden olarak yağ, protein ve karbonhidrat emilim bozukluğu ile sonuçlanabilir. Patojen etki parazitin virülansı, alınan parazit sayısı, hastanın yaşı ve direncine göre değişir. 10-15 kist enfeksiyon gelişmesi için yeterlidir. Tüm dünyada yaygın olarak görülen bu parazit tüm yaşlarda görülmekle birlikte çocuklarda daha sıktır.

Klinik

Aseptomatik taşıyıcılık, akut veya kronik ishal, küçük çocuklarda gelişme geriliği şeklinde farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. Akut enfeksiyon sırasında bulantı, sulu kötü kokulu, köpüklü ishal, karın ağrısı, kusma ve kilo kaybı en sık görülen semptomlardır. İki haftadan uzun süren persistan veya dört haftadan uzun süren kronik ishallerde kötü kokulu, yağlı dışkılama ve belirgin kilo kaybı olur. Kronik olgularda yorgunluk, halsizlik, yemeklerle artan abdominal ağrı ile epigastrik rahatsızlık tanıda yardımcıdır. Giyardiyaz hastalarının % 1-10'u tamamen asemptomatik seyredebilir. Nadiren ürtiker, reaktif artrit ve periferik nörit gibi semptomlar da olabilir.

Tanı

Uzun süre devam eden ishal, kilo kaybı ve malabsorpsiyon durumlarında giyardiyaz düşünül-

melidir. Dışkıda, duodenal sıvıda ve ya biyopsi örneklerinde *G. lamblia* kist ve trofozoitlerinin görülmesi ile tanı konulur. Dışkı incelemesi ile tanı konulamayan durumlarda, indirekt floresan antikör, enzim immünassay ve immündefüzyon testleri gibi serolojik testlerden yararlanabilir.

Tedavi

Giyardiyaz tedavisinde metronidazol ve tinidazol en sık seçilen ilaçlardır. Aminoakridin türevlerinden olan atabrin (kinakrin, mepakrin) yan etkilerinin fazla olması nedeniyle tercih edilmemektedir. Ülkemizde bulunmamaktadır.

Günümüzde en sık kullanılan ilaç metronidazoldür. 250 mg x 3 defa, 10 gün süresince kullanılır. Ardışık üç gün 2 gram, tek doz şeklinde

tedavide de önerilmektedir. En sık görülen yan etkiler bulantı-kusma, ağızda metalik tat hissi ve baş ağrısıdır. Ancak yan etkilerinin tolere edilebilmesi ve ülkemizde preparatlarının bulunması nedeniyle tercih edilmektedir.

Gebelikte ilk trimesterde metronidazol kullanılmamalıdır, ancak 2-3 trimesterde kullanılabilir. Gebelikte paromomisin 500 mg x 4 defa, 7 gün süresince uygulanması önerilmekle birlikte ülkemizde bulunmamaktadır.

Korunmada sosyoekonomik sorunların ve kişisel hijyen alışkanlıklarının düzeltilmesi çok önemlidir. Su ve besinlerin kontaminasyonu engellenmeli ve besin sektöründe çalışan kişilerin düzenli olarak taramaları yapılmalı, asemptomatik taşıyıcılar tedavi edilmelidir.

74

ENTERİK *ESCHERICHIA COLI* ENFEKSİYONLARI

Cemal ÜSTÜN, Hayrettin AKDENİZ

Escherichia coli gram-negatif, katalaz pozitif, oksidaz negatif, fakültatif anaerob, hareketli bir basıl olup *Enterobacteriaceae* ailesinin bir üyesidir. Glukozu ve genellikle laktozu fermente eder, nitratları indirger. Hücre duvarında bulunan O-spesifik karbonhidratına göre 173 serotip, flagellar H antijenine göre ise 56 serotipe ayrılır. İntestinal flora üyesi olan *E. coli*, ishale seyreden bağırsak enfeksiyonlarına neden olabilir. İshale neden olan 6 farklı *E. coli* suşu bulunmaktadır. Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC), enterohemorajik *E. coli* (EHEC), enteroinvazif *E. coli* (EIEC), enteropatogenik *E. coli* (EPEC), enteroaggregatif *E. coli* (EAEC) ve difüz adheran *E. coli* (DAEC). Bu 6 suş patogenezi açısından bazı benzerlikler göstermektedir.

1. Virülans özellikleri plazmidlerle kodlanır.
2. Bağırsak mukozasıyla karakteristik ilişkiye sahiptirler.
3. Enterotoksin veya sitotoksin üretirler.

Epidemiyoloji

E. coli enfeksiyonları fekal-oral yolla bulaşır. ETEC ve EPEC enfeksiyonlarının kaynağı insandır. EHEC enfeksiyonunun majör kaynağı sığırti ve sığır gübresiyle kontamine olmuş gıda ve sulardır. EAEC enfeksiyonunun kaynağı bilinmemekle birlikte, kontamine gıdalar sorumlu tutulmaktadır. İnsanlara dışkı ile kontamine gıda ve sularla bulaş olur. Ayrıca insandan insana ikincil bulaş olabilir. Enfeksiyon gelişimi için 10^6 - 10^{10} arasında bakteri gereklidir. EAEC, ETEC ve EPEC infantlarda nozokomiyal salgınlara neden olabilir. ETEC gelişmekte olan ülkelerde sık görülen akut ishal nedenleri arasında-

dır. EHEC, gelişmiş ülkelerde *E. coli*'ye bağlı en sık akut ishal nedenidir.

Klinik

E. coli'ye bağlı ishal; bakterinin türüne ve virülansına bağlı olarak, sekretuar ishale seyreden enterit tablosundan dizanteri ile sonuçlanan kolite kadar değişkenlik gösterebilir.

ETEC, özellikle 6-24 aylık çocuklarda ve tropikal bölgelere giden turistlerde görülen sekretuar ishal nedenidir. Isıya duyarlı (LT) ve ısıya dayanıklı (ST) iki farklı toksin salgılayarak ishal yapar. İshal hafif formdan hayatı tehdit eden kolera benzeri klinik tabloya neden olabilir. Dehidratasyon ve elektrolit imbalansı ile seyreden ağır ishal, çocuklarda ve yaşlılarda daha fazla görülür. Ayrıca halsizlik, iştahsızlık, abdominal ağrı, nadiren bulantı-kusma ve hafif ateş görülebilir. Hastalık genellikle 1-5 günde kendiliğinden düzelir. Çocuklarda uzamış ishale bağlı bozulmuş intestinal emilim malnütrisyonla sonuçlanabilir.

EHEC salgıladığı toksin (verotoksin, Shiga-like toksin) ile hemolitik üremik sendroma (HÜS), trombotik tromositopenik purpura ve özellikle çocuklarda ek olarak böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ayrıca EHEC'in neden olduğu hemorajik kolit yaygın kanama ve abdominal kramp, nadiren ateş veya enflamatuvar eksüda ile karakterize ishal yapar. Bakım evlerinde ve diğer kurumlarda hemorajik kolit salgınları sık görülmekte ve ciddi problem oluşturmaktadır. İnkübasyon süresi ortalama 3-4 gün olup hastalık genellikle 5-12 günde kendiliğinden düzelir.

EIEC, bağırsak epitel hücrelerine invazyon yaparak enflamatuvar kolite neden olur. Şigella ile

birlikte basilli dizanterinin sık görülen nedenleri arasındadır. Abdominal ağrı, yüksek ateş, te-nezm ve kanlı ishal yapar. İnkübasyon süresi 1-3 gün kadar olup genellikle 7-10 günde kendiliğinden düzelir.

EPEC'in neden olduğu ishal salgınları genellikle hastanede infantlarda görülmekte ve hafif seyirli ishalden ölüme kadar giden ağır ishalle sonuçlanabilir. İntestinal epitel hücre mikrovillus yapısında bozukluğa yol açar. Dışkı sarı-yeşil renkli olup kan ve lökosit içermez. Gelişmekte olan ülkelerde uzamış ishal nedenlerinden biridir.

EAEC gelişmekte olan tropikal bölgedeki ülkelerde çocuklarda, turistlerde ve HIV pozitif hastalarda persistan ishal ve malnütrisyona önemli bir nedenidir. Sekretuar ishale neden olabileceği gibi, gaitada enflamasyon bulguları da olabilir.

DAEC çocuklarda ve yaşlılarda karakteristik özelliğe sahip olmayan ve genelde iki haftadan uzun süren endemik ishal nedenidir. Bağırsak epitel hücrelerine yaygın adherans gösterir.

Tanı

Enterotoksin varlığının gösterilmesi veya spesifik immünolojik testler, dışkı/ doku kültü-

rü, hayvan bioassay veya gen-probe testleri ile serotip tanımlanmasına dayalıdır. Pratikte, klinik ve epidemiyolojik bulgulara dayalı tanı konulmaktadır.

Tedavi

Asıl tedavi sıvı-elektrolit desteğinin oral veya parenteral olarak sağlanmasıdır. *E. coli*'ye bağlı gelişen ishal genellikle kendiliğinden düzeldiği için antibiyotik tedavisi gereksizdir. Yaşlılarda, çocuklarda ve immünsüpre bireylerde antibiyotik tedavisi önerilmektedir. ETEC tedavisinde antibiyotikler (trimetoprim-sulfametoksazol, tetrasiklin, azitromisin, rifaksimin, flokinolonlar) ishal süresini 1-2 güne kadar kısaltır. Bizmut subsalisilat semptomları hafifletebilir. Bağırsak motilitesini azaltıcı ilaçlardan kaçınılmalıdır. EHEC ve EIEC enfeksiyonlarında antibiyotik tedavisinin etkili olduğu kanıtlanmamıştır.

Korunma

El hijyeni, hijyenik su ve gıda tüketimi ve yeterli sağlık hizmeti ile *E. coli* ishalleri önlenir.

75

ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ İSHAL

Elif DOYUK KARTAL

Başka bir nedenle açıklanamayan, antibiyotik kullanımını sırasında veya sonrasında gelişen ishal tablosudur.

Epidemiyoloji

Antibiyotik ilişkili ishal (Aİİ) olgularının % 15-25'i *Clostridium difficile*'ye bağlıdır. Ancak antibiyotik ilişkili kolitin tamamından bu bakteri sorumludur. *Staphylococcus aureus*, *Candida* türleri, *Clostridium perfringens*, *Salmonella*'lar da antibiyotik ilişkili ishale olası etkenler arasında yer almaktadır. Hastane yatan, geniş spektrumlu antibiyotik alan hastaların yaklaşık % 20'sinde gözlenmektedir. Bunların yaklaşık % 30'u *C. difficile*'ye bağlıdır.

Altta yatan konak faktörleri ileri yaş, eşlik eden hastalıklar, yakın zamanda geçirilmiş cerrahi ve yakın zamanda bağırsak motilitesini değiştiren ilaç alımıdır. Sık antimikrobik temasına rağmen çocuklar ve genç erişkinlerde nadirdir. Neredeyse tüm antibiyotikler rol almakla birlikte en sık klindamisin, sefalosporinler ve florokinolonların kullanımı ile ilişkilidir.

Patoloji

Antibiyotik kullanımına bağlı olarak kolondaki anaerop floranın kaybolması ile karbonhidrat metabolizması azalmakta ve sonuçta osmotik diyare ortaya çıkmaktadır. Ayrıca safra asidlerinin parçalanmasında azalma olmakta bu ise asidlerin güçlü sekretuar etkileri ile kolon içine sıvı geçişini arttırarak ishale yol açmaktadır. Antibiyotik tedavisi yokluğunda *C. difficile* enfeksiyonu riski minimaldir. Antimik-

robiyal tedavi ile normal koruyucu bağırsak florasının baskılanması sonrası alınan *C. difficile* sporlarının bağırsaklarda vejetatif hale geçmesi, çoğalması ve toksin üretmesi ile oluşur. *C. difficile* toksinleri ile hastalık oluşturmaktadır. Toksin A bir enterotoksin, toksin B ise sitotoksindir. Her iki toksinde kolon epitel yapısını bozar, sıvı kaçağı ve hücre ölümüne yol açar. Pseudomembranöz kolit varlığında kolonda çeşitli boyutlarda sarı-beyaz pseudomembranlar gözlenir. Histopatolojik olarak kolon hücre duvarına nötrofil infiltrasyonu, mukozal nekroz ve volkana benzeyen pseudomembran lezyonları gözlenir.

Klinik Özellikler

C. difficile ciddi ishal, pseudomembranöz kolit veya toksik megakolon'a neden olabilir. İlimli enfeksiyonda sadece karın ağrısı ve ishal vardır. 24 saatte ya da daha kısa zamanda dışkı sayısının 3 ve daha fazla olması ve şekilsiz dışkılama vardır. Sorumlu antimikrobik kesildiğinde kendiğinden geriler. Daha ciddi klinik tablolar da önemli sıvı ve protein kaybı ile birlikte ateş, kramplar, hipoalbuminemi, lökositoz ve hipotansiyon gözlenir. Lökositoz hastaların %50'sinden fazlasında gözlenir ve 15.000/mm³ ten fazla ise *C. difficile* enfeksiyonu için önemli bir işarettir. Aşırı yüksek lökosit değerleri (50.000/mm³) kötü gidişli ve ölümcül hastalığın göstergesidir. Yüksek ateş, laktik asidoz, hipotansiyon, böbrek yetmezliği yine ciddi, hastalığın ilerlemiş dönemi olduğunu gösterir. Mortalite oranı %7 olup çoğu yaşlı olgudur.

Tanı

Standart test dışkıda *C. difficile* toksin A ve toksin B'nin pozitif saptanması veya dışkıda toksin üreten *C. difficile* varlığının gösterilmesidir. Toksin saptanmasında en sık enzim immünoasay (EIA) yöntemi kullanılmakla birlikte testin duyarlılığı sadece %50-80 dir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yönteminin duyarlılığı ise daha yüksektir (%90-95). Ancak pahalı bir test olması dezavantajdır. Tanıda altınstandart dışkıda toksijenik *C. difficile* gösterilmesidir. Doku kültürü yapılması ve daha sonra hücre sitotoksin ölçümü söz konusu olup zor bir yöntemdir. Ayrıca rutin klinik laboratuvarlarda bulunmamaktadır. *C. difficile* enfeksiyonunda tanı kolonda endoskopik olarak direkt pseudomembranoz kolit gözlenmesi ile de yapılabilir.

Tedavi

Tedavide öncelikle klinik durumu uygun ise sorumlu antibiyotiğin kesilmesi, sıvı-elektrolit replasmanı, antiperistaltik ajan kullanımından kaçınılması önerilir. Orta-ılımlı bir hastalık durumunda çoğu zaman özgün tedavi gereklidir. Bu durumda metronidazol 3 x 500 mg/gün, 10-14 gün süre ile kullanılması uygundur. Metronidazolü tolere demeyen ya da cevapsız ve daha ciddi bir klinik tabloda vankomisin 4 x 125 mg

oral/gün 10-14 gün süre ile kullanılması önerilir. Sorumlu antibiyotiğin kesilmesi ve tek kür metronidazol ya da vankomisin ile %70 oranında cevap alınır. Semptomlar ortalama 3 günde çözülür. Eğer semptomlar tedavinin 5-6 gününde hala çözülmemişse tedavi değişikliği düşünülmelidir. Birden fazla ilacın kullanımını destekleyen veri yoktur. Komplike ciddi olgularda vankomisin yüksek dozda uygulanmalıdır (3 x 500 mg/gün oral). İleus varsa metronidazol (3 x 500 mg IV) ve vankomisin ile lavman yapılması önerilmektedir. Tedaviye rağmen semptomlarda ilerleme söz konusu ise kolektomi gerekebilir.

Diğer opsiyonel antibiyotikler oral fusidik asid, teikoplanin, nitozoksanid, rifaksimin ve basitrasindir. Ancak bu ilaçların çoğu az sayıda hasta gruplarında değerlendirilmiş olup FDA tarafından *C. difficile* enfeksiyonunda onaylanmamıştır. Bunun yanında toksin bağlayan ajanlar kolestiramin veya laktobasil gibi probiyotikler *C. difficile* enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisinde başarı ile kullanılmıştır. Hem vankomisin hem de metronidazol ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %20 sinde tedavi kesildiğinde yinelemeler olmaktadır. Yineleyen klinik tabloları tedavi etmek çok güçtür. Bu durumlarda vankomisin giderek azalan dozlarda olmak üzere haftalar hatta aylarca devam etmesi gerekli olabilir.

76

CAMPYLOBACTER ve YERSİNİA ENFEKSİYONLARI

Salih CESUR

Campylobacter (Yunanca kampylos kavisli anlamına gelir) gram-negatif, küçük, virgül veya martı kanadı şeklinde polar flajellası ile hareketli basildir (Şekil 76-1) Çoğu tür mikroaerofilik olup, azalmış oksijen, artmış hidrojen ve karbondioksit düzeyi içeren atmosfer koşullarında iyi ürer. *Campylobacter* türlerinin neden olduğu primer enfeksiyonlar gastroenterit ve septisemidir. *Campylobacter jejuni* gelişmiş ülkelerde en sık bakteriyel ishal nedenlerinden biri olarak tanımlanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde *Campylobacter* izolatlarının %95'den fazlası *C. jejuni* veya *C. coli*'dir. Ancak, diğer *Campylobacter* türleri de insanlarda hastalığa neden olabilir.

Etiyoloji

Campylobacter, hareketli, kıvrık, gram-negatif basil olup tüm dünyada özellikle kümes hayvanlarında olmak üzere evcil ve yabani hay-

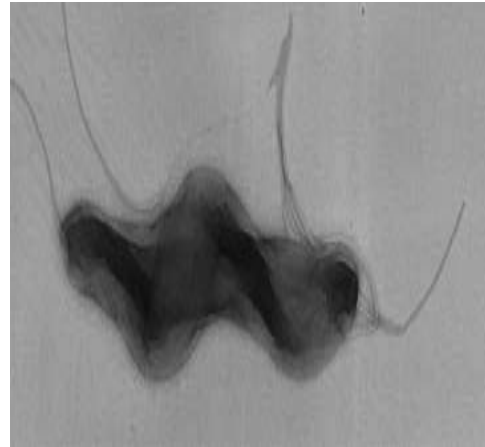
vanlarda bulunur. *C. jejuni* mikroaerofilik olup, üremesi için %3-5 oksijene gereksinim duyar, katalaz ve oksidaz testleri pozitifdir. En iyi 42°C'de ürer; ancak, diğer patojenik *Campylobacter* türleri de 37°C de iyi üreyebilir.

Epidemiyoloji

Kişiden kişiye fekal – oral yolla özellikle gıda hazırlayıcılar aracılığıyla bulaşabilir ancak bu bulaş şekli nadirdir.

C. jejuni enfeksiyonlarının çoğu sporadik olarak gelişir, sadece küçük bir kısmı salgının bir parçası olarak gelişir. Sporadik enfeksiyonlarda baskın kaynak hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kanatlı hayvanların tüketimi veya işlenmesidir.

Gelişmiş ülkelerde diğer bulaş kaynakları; yurtdışı seyahat, evcil hayvanlar veya diğer hayvanlarla temas, kontamine içme suyu veya pastörize edilmemiş sütlerdir. Meyve doğruyan



Şekil 76.1. Gram boyamada *Campylobacter jejuni* (solda), sağda flajella yapısı.

bıcakla pişmemiş tavuğun hazırlanması veya aynı kesme tahtasının kullanılması ile mutfakta gelişen çapraz kontaminasyon çeşitli gıdaların *C. jejuni* enfeksiyonu kaynağı olarak sorumlu tutulmasına neden olur.

C. fetus kompleman ve antikor aracılıklı öldürmeye dirençli iken, *C. jejuni* ve diğer *Campylobacter* türleri hızla ölür. *C. fetus* kapsül benzeri proteinle örtülüdür (S proteini). Bu protein serumda kompleman aracılıklı öldürmeyi engeller (C_3b 'nin bakteriyeye bağlanmasını önler).

Campylobacter enfeksiyonları zoonotik enfeksiyon olup, çeşitli hayvan rezervuarları mevcuttur. Başlıca *Campylobacter* türleri ve neden olduğu hastalıklar Tablo 76-1'de özetlenmiştir.

Patogenez

İnsanlar kontamine gıda veya suyu genellikle ağız yoluyla almasıyla *C. jejuni* ile enfekte olurlar. Hastalığın ortalama inkübasyon (kuluçka) süresi 2-4 gündür, ancak bu süre 1-7 gün arasında değişebilir. Erken enfeksiyonda, *C. jejuni* safradan zengin ince bağırsak üst kısımlarında çoğalır; daha sonra doku zedelenmesi ile jejunum, ileum ve kolonda görülür.

Gelişmiş ülkelerde *Campylobacter* enfeksiyonunda hastalar bakteriyi dışkıyla ortalama 2-3 hafta süreyle çıkartırlar. Enfeksiyondan sonraki üç aya kadar iyileşme döneminde atılım nadirdir. Gelişmekte olan ülkelerde ise konvelesan

döneminde atılım daha kısadır, muhtemelen bu popülasyondaki yüksek immüniteyi yansıtır.

Bakteriyemi *Campylobacter* enfeksiyonu olan hastalarda bazen görülebilir, bunun sistemik hastalık bulgusu olup olmadığı bilinmemektedir. Hipogammaglobülinemisi olan hastalarda uzamış ve ciddi seyirli *C. jejuni* enfeksiyonu görülebilir.

Klinik Özellikler

C. jejuni, *C. coli* ve *C. upsaliensis* ve diğer enterik patojenlere bağlı gastrointestinal enfeksiyonlar ishal, kırgınlık, karın ağrısının görüldüğü akut enterit şeklinde görülür. Semptomlar bir hafta veya daha fazla sürebilmesine rağmen, hastalık genellikle kendini sınırlayıcıdır.

Campylobacter enfeksiyonunda klinik bulguların spektrumu kolit, akut karın ağrısı, bakteriyemi, sepsis ve kronik enfeksiyonları içerir.

Olguların çoğunda hastalık kısa sürer ve hastanede yatmayı gerektirmez.

Gelişmiş ülkelerde asemptomatik kişilerin dışkısında *C. jejuni* saptanması oldukça nadirdir. Ancak, gelişmekte olan ülkelerde endemik ve tekrarlayan enfeksiyonlar sıktır ve asemptomatik enfeksiyonlar daha fazladır. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde *C. jejuni* ile enfekte kişilerde tipik olarak ishalleri hastalık tablosu bir hafta içerisinde gelişir. *C. jejuni*'nin neden olduğu gastroenterit *Salmonella* ve *Shigella* ve *E. coli* 0157: H7 gibi diğer enterik patojenlerin neden olduğu gastroenterit tablosundan klinik olarak ayırt edilemez. Çoğu hastada semptomlar 7 gün içerisinde iyileşir, belirtiler hastaların %10 - 20'sinde sürebilir ve diğer % 5-10 olguda ise nöks görülebilir. Bazı olgularda nadiren gastrointestinal kanama görülebilir. Tifoda olduğu gibi yüksek ateş görülebilir, ileri yaştaki hastalarda bakteriyemi bildirilmiştir.

C. fetus enfeksiyonunda en sık görülen klinik seyir, gastroenteriti takiben septiseminin gelişmesidir.

C. jejuni enfeksiyonunda postenfeksiyöz komplikasyon olarak **Guillain-Barré** sendromu gelişebilir. Bu sendrom periferik sinirlerde birkaç gün içerisinde gelişen ve iyileşmesi haftalar, aylar alan simetrik paralizisi gelişimine neden olan otoimmün bir hastalıktır. Hastaların %20 kadarında rezidüel nörolojik defektler görülebilir.

Tablo 76.1. Başlıca *Campylobacter* türleri ve neden olduğu hastalıklar*.

Tür adı	Rezervuar konak	Yaptığı hastalık	Görülme sıklığı
<i>C. jejuni</i>	Kümes hayvanları, domuz, köpek, kedi, kuşlar, vizon, tavşan, böcek	Gastroenterit, septisemi, menenjit, spontan abortus, proktit, Guillain-Barré sendromu	Sık
<i>C. coli</i>	Domuz, kümes hayvanları, boğa, koyun, kuşlar	Gastroenterit, septisemi, menenjit, spontan abortus	Sık değil
<i>C. upsaliensis</i>	Köpek, kedi	Gastroenterit, septisemi, apse	Sık değil
<i>C. fetus</i>	Sığır, koyun	Septisemi, gastroenterit, spontan abortus, menenjit	Sık değil

(*) Medical Microbiology, Murray PR, Rosenthal KS, Kobashi GS, Pfaller MA (Edi)., Fourth Edi., Mosby Company, St Louis, 2002; 288-296'dan uyarlanmıştır.

Tanı

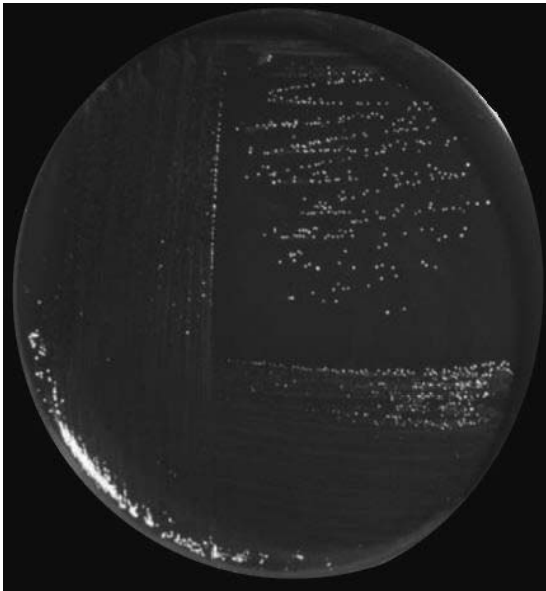
C. jejuni enfeksiyonu tanısı akut ateşli ishal hastalığı olan her hastada düşünülmelidir. Tanı dışkı veya doku kültüründen etkenin saptanmasıyla konur. *Campylobacter* türlerinin kan kültüründen primer izolasyonu 14 güne kadar uzayabilir.

Dışkıda Gram boyamada gram-negatif kıvrık basillerin görülmesi *C. jejuni* tanısında yalnızca %50 – 75 duyarlılığa sahiptir. Dışkı örnekleri eğer pasaj geçişi esnasındaki iki saat içerisinde karanlık alan mikroskobunda incelenirse, *Campylobacter* için karakteristik olan küçük ani hareketlilik ön tanı sağlar. *Campylobacter* türleri ince (0,3 µm) basiller olup, örnekler iyi boyandığında kolaylıkla görülebilir. Bu bakterinin, taze dışkı örneklerinde karanlık alan veya faz kontrast mikroskopta ok şeklinde hareket etmesi karakteristiktir.

Kültür

Kültür örneklerinde yapılan Gram boyamada küçük, kıvrık basiller şeklinde görülür, bu görüntü martı kanadı veya S harfini andırır.

(Şekil 76-2). *Campylobacter* türleri yavaş büyüyen mikroorganizmalar olduğu için, genellikle 48 – 72 saat veya daha fazla süreyle inkübasyon gerektirir. *C. fetus* termofilik olmayıp, 42°C'de üremez, ancak izolasyonu için mikroaerofilik koşullar gereklidir.



Şekil 76.2. Campy-BAP besiyerinde üreyen *Campylobacter jejuni* kolonileri.

Tedavi

Enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı ishali olan hastaların çoğunda geçerli olan yeterli hidrasyon ve elektrolit dengesinin oral sıvılarla sağlanması ilkesi *Campylobacter* gastroenteritinin tedavisi için de geçerlidir. Antibiyotik tedavisi ağır enfeksiyonu veya septisemisi olan hastalarda uygulanabilir. Ayrıca, antibiyotik tedavisi hastalık süresini 48 saatten daha az kısaltmaktadır. Hızlı antibiyotik tedavisi yüksek ateşi olan hastalar (>38.5°C), uzamış hastalığı olanlar (bir haftadan uzun), kanlı dışkılaması olan, semptomları kötüleşen veya relaps olgularda endikedir. Antimikrobiyal tedavi bebekler, hamile bayanlar ve HIV ile enfekte kişileri de kapsayan immünsüpresif hastalar için gereklidir.

C. jejuni gastroenteritinde ilk seçenek antibiyotik eritromisin'dir (5 gün süreyle, günde iki kez, 500 mg), azitromisin ve klaritromisin de eşdeğer derecede etkilidir. İkinci seçenek ilaçlar; tetrasiklin veya kinolon grubu antibiyotiklerdir.

Korunma

Enterik *Campylobacter* türlerine maruziyet gıdaların (özellikle kümes hayvanları) uygun hazırlanması, pastörize edilmemiş süt ürünlerinden kaçınılması, su kaynaklarında kontaminasyonu önlemeye yönelik önlemlerin uygulanması ile kaçınmak mümkündür.

Etkili bir *Campylobacter* aşısı henüz geliştirilmemiştir.

Enteropatojenik *Yersinia* Türleri

Yersinia enterocolitica ve *Yersinia pseudotuberculosis* enteropatojenik olup, nadiren ölüme neden olmaları ve fekal-oral yolla bulaşmaları ile *Y. pestis*'den belirgin farklılık gösterir. *Y. pestis* gibi, bu iki bakteride *Enterobacteriaceae* ailesinin gram-negatif üyeleri olup, zoonotik enfeksiyon etkenidir. Enteropatojenik *Yersinia* türleri (*Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis*) genetik yapısı *Y. pseudotuberculosis* ve *Y. pestis*'den oldukça farklıdır (Şekil 76-3). Enteropatojenik *Yersinia* türleri pleomorfik, gram-negatif basiller olup, yersiniyoz olarak isimlendirilen fekal-oral yolla bulaşan, sıklıkla akut seyirli, enflamatuvar

gastroenterit tablosuna neden olur, daha az sıklıkla bakteriyemi ve postenfeksiyöz hastalıklara (reaktif artrit vb.) neden olabilir.

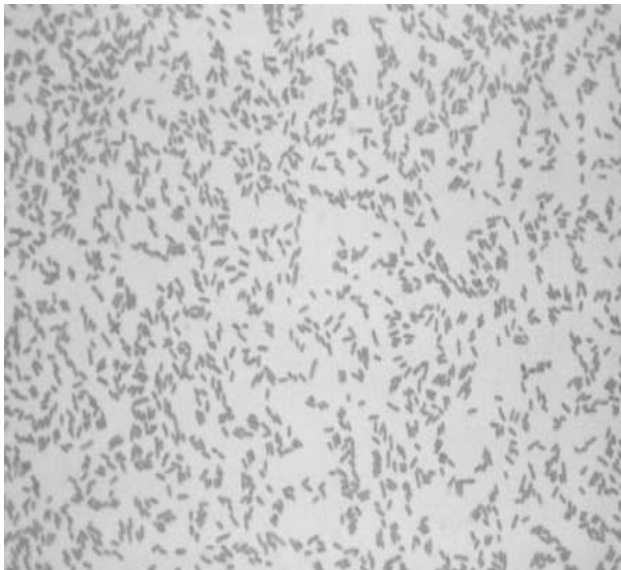
Etiyoloji

Yersinia cinsi on türden oluşur, bunlardan en iyi bilinen patojenler *Y. pestis* (*Y. pestis*), *Y. enterocolitica*, ve *Y. pseudotuberculosis*'dir.

Y. pestis, günümüzde rastlanmayan zoonotik bir enfeksiyon olan veba hastalığının etkenidir. *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis* ise gastrointestinal sistemi tutan enterokolit ve mezenter lenfadenite neden olur. Tüm patojenik *Yersinia* türlerinin ortak özelliği fagositik öldürmeye karşı dirençli olmalarıdır.

Epidemiyoloji

Y. enterocolitica tüm dünyada yaygın bir dağılım gösteren zoonotik bir enfeksiyon etkeni olup, tatlı sular, kontamine besinler, vahşi ve evcil hayvanlar olmak üzere geniş bir yelpazedeki çok sayıda çevresel kaynaktan izole edilebilir. Domuz, kemirgen, tavşan, koyun, keçi, sığır, at, köpek, kediler ve bazen kuşlar enteropatojenik *Yersinia* türleri için rezervuardır. Yersiniyoz etkeni olan *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis* pek çok ülkeden bildirilmiş bir hastalıktır. Tedavi edilmemiş enfekte kişiler taşıyıcı olabilir ve 2-3 ay süreyle dışkıyla bakteriyi atabilirler.



Şekil 76.3. Gram boyamada *Yersinia enterocolitica*.

Klinik Özellikler

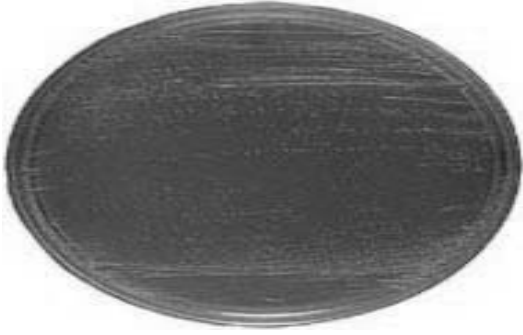
Adından da anlaşılacağı gibi *Y. enterocolitica* enfeksiyonlarının yaklaşık üçte ikisi enterokolittir. Gastroenterit tablosu tipik olarak kontamine besinler veya suyun ağız yoluyla alınması sonucu gelişir. İnkübasyon süresi olan 1-10 gün sonra (ortalama 4-6 gün) hastada ishal, ateş ve en fazla 1-2 hafta süren karın ağrısı gelişimi ile karakterize *Salmonella* veya *Campylobacter* gastroenteritinden ayırt edilmesi güç gastroenterit tablosu gelişir. *Y. enterocolitica* enfeksiyonu ile ilişkili en sık görülen klinik sendromlar; akut enteritle birlikte ateş, ishal, kusma, apandisit düşündürcek sağ alt kadranda ağrısı, eritema nodosum ve reaktif artrit. Diğer yaygın belirtiler; farenjit, döküntü, eklem ağrısı ve baş ağrısıdır. Erişkinlerde bu enfeksiyona bağlı olarak septisemi, artrit, intraabdominal apse, hepatit ve osteomyelit de görülebilir. Dışkı incelemesinde dışkıda lökosit veya eritrosit saptanır, hastaların dörtte birinde kanlı ishal mevcuttur. Kronik formda hastalık da gelişebilir ve aylarca sürebilir. Hastalık terminal ileumu tutar, eğer mezenterik lenf nodları büyürse akut apandisit taklit edebilir.

Y. enterocolitica nadiren kan transfüzyonu ile de bulaşarak bakteriyemiye neden olabilir. Bunun nedeni bakterinin 4°C'de üreyebilmesi, beslenme açısından zengin kan ürünlerini kontamine ederek toksik konsantrasyonlarda çoğalabilmesidir. Bakteri kan ürünlerinde buzdolabında en az 3 hafta süresince canlı kalabilir.

Enterokolit büyük çocukta daha sık görülürken, akut terminal ileit, mezenterik adenit ve sistemik hastalık küçük çocuklarda daha sık görülür. Pseudoapandisit mezenterik lenfadeniti olan hastalarda bildirilmiştir.

Tanı

Özellikle endemik bölgelerde yaşayan, karın ağrısı ve ateşi olan hastalarda yersiniyozdan şüphelenmelidir. Tanı dışkı, kan, ya da diğer uygun örneklerden bakterinin izolasyonu ile konur. Dışkı örneklerden izolasyon için tercih edilen seçici besiyeri düşük konsantrasyonlarda cefsulodin ile hazırlanan CIN (cefsulodin-irgasanovobiosine) agar besiyeridir (Şekil 76-4).



Şekil 76.4. CIN agar (*Y. enterocolitica* selektif agar) besiyerinde *Y. enterocolitica* kolonileri.

Tedavi

Antibiyotikler komplikasyonsuz enterokolit veya mezenterik adenit seyrini iyileştirmez, bu nedenle antimikrobiyal tedavinin kullanımı,

hastalığın intestinal formlarında önerilmez. Antimikrobiyal tedavi ancak immün sistemi baskılanmış hastalarda, septisemi olan hastalarda, sistemik hastalık ya da ekstraintestinal enfeksiyon odağı olan hastalara önerilir.

Y. enterocolitica genellikle aminoglikozidler, kloramfenikol, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazole, piperasilin, siprofloksasin ve üçüncü kuşak sefalosporinlere *in vitro* duyarlıdır.

Korunma

Korunmada kontamine çevre, yiyecek ve atıklar ile kişilerin temasını önlemeye yönelik tedbirlerin alınması esastır.

Korunma için aşı mevcut değildir.

TİFO VE DİĞER SALMONELLA ENFEKSİYONLARI

Fatma SIRMATEL

Tifo sadece insanda görülen uzun süren ateş ve sistemik bulgularla seyreden *Salmonella typhi*'nin yaptığı bir hastalıktır. Diğer *Salmonella* enfeksiyonları ise insanlara hayvanlardan bulaşan zoonotik bir hastalık olup daha sık olarak gastroenterit tablosunda görülen bir klinik tablodur.

Etiyoloji

Salmonella bakterisi 1884 de D. salmon tarafından *S. choleraesuis* olarak domuzlardan izole edilmiş, gram-negatif, sporsuz, hareketli (sadece kanatlılarda hastalık yapan *S. gallinarum* ve *S. pullorum* hareketsiz), sporsuz, kapsülsüz ve laktoz negatif enterobakter grubundan bir basildir. 2500 den fazla serotipi olmasına rağmen *S. enterica* ve *S. bongori* olarak iki büyük gruba ayrılır. İnsanda en fazla hastalık yapan *S. enterica* ise altı subgruba ayrılır. Bunlar aşağıda belirtilmiştir.

Orijinal subgrup:	Kullanılan ismi:
<i>Subspecies I</i>	<i>subspecies enterica</i>
<i>Subspecies II</i>	<i>subspecies salamae</i>
<i>Subspecies IIIa</i>	<i>subspecies arizonae</i>
<i>Subspecies IIIb</i>	<i>subspecies diarizonae</i>
<i>Subspecies IV</i>	<i>subspecies houtanae</i>
<i>Subspecies VI</i>	<i>subspecies indica</i>

Bunların tiplendirilmesinde O, H, Vi antijenleri ve isimlendirilmesinde bulan veya bulunan yer ismi kullanılır. *Salmonella*'ların sınıflandırmasında lipopolisakkarid (LPS) yapısındaki somatik O antijeni, protein yapısındaki kirpik antijeni olan H antijeni, kullanılır. Vi antijeni ve buna karşı oluşan antikolar hastalığın akut safhasında tanımlayıcı olarak kullanılır.

Epidemiyoloji

Eski çağlarda mortalite ve morbiditesi yüksek olan tifo günümüzde alt yapı sorunu olan ülkelerin halen ciddi, yüksek ateş ile seyreden bir hastalığıdır. Her yıl güney Asya, sahra altı Afrika, Güney Amerika gibi ülkelerde daha çok olmak üzere 25-30 milyon insan enfekte olmakta bunlarda enterik ateş tablosu daha sık görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda beş yüz tifo olgusu görülürken, salmonellozun gastroenterit formu birkaç milyonu bulabilmektedir.

Salmonelloz halen gelişmiş ülkelerde besin zehirlenmeleri olarak kendini sınırlayan akut gastroenterit tablosunda ve bazende salgınlar şeklinde önemli bir halk sağlığı olarak izlenmektedir. Tifoid form endemik bölgelere yolculuk edenlerde uzun süren ateş olgularında, akla gelmesi gereken tablodur. Özellikle *Salmonella* türlerinin çoğunluğu kanatlı (kuş türleri, tavuk, hindi, kaz), evcil (inek, sığır, kedi, köpek, kaplumbağa) ve doğada yaşayan hayvanlardan (tilki, kirpi) veya bunların yiyecek olarak tüketilmesinden enfekte gıdaların özellikle çiğ yenilen (maydanoz, lahana, domates, ıspanak gibi) insanlara bulaşır. Besinlerle bulaşan salmonelloz akut gastroenterit şeklinde görülür. Tavukların bağırsaklarında kolonize olan *Salmonella*'lar yumurtaya bulaşarak çatlaklardan iç kısmına geçebilir ve krema, sos gibi tüketim ürünleri ile insanlara bulaşarak epidemilerine neden olabilir. Gelişmiş ülkelerde salmonelloz gıdalarla bulaşarak kendini sınırlayan gastroenterit şeklinde görülürken, gelişmekte olan çevre sanitasyonu yetersiz ülkelerde halen enterik ateş olarak izlenmektedir. Ülkemizde eskiden sık görülen tifo

ve salmonelloz enfeksiyonları hijyen ve çevresel sanitasyon önlemlerinin artması nedeni ile azalmıştır. Bizim ülkemizde de artık salmonelloz kliniği akut gastroenterit şeklinde fastfood yiyecekleri ile bulaş ve zaman zaman salgınlar şeklinde görülmektedir. Tifoid form denilen enterik ateş ise yılda 200 olguyu geçmeyecek şekilde rapor edilmektedir.

Klinik Özellikler

Salmonelloz kliniğini tifo ve tifo dışı hastalık tablosu olarak ayırabiliriz. Tifonun özelliği süregen ateş, döküntü ve lökopeni ile sadece insanda görülmesidir. Doğada 2500 den fazla *Salmonella* bakteri türü mevcuttur. Salmonelloz kliniği *Salmonella* sendromu olarak tanımlanmakta ve etken patojene göre değişmek üzere; a. **geçici asemptomatik taşıyıcılık** (*S. anatum*), b. **enterokolitis** (*S. typhimurium*), c. **enterik ateş** (*S. typhi* ve *S. paratyphi* A, B, C), bakteriyemi (*S. choleraesuis*) ve d. **kronik taşıyıcılık** olarak sınıflandırılmaktadır.

a. Asemptomatik bağırsakta taşıyıcılıkta hasta bakteriyemi klinik tablo olmadan devamlı etrafa bulaştırır. Özellikle bu insanların gıda sektöründe çalışması sakıncalıdır. Bundan dolayı portörlük taraması üç ayda bir yapılır. Kronik taşıyıcılık bir yıldan daha fazla sürdüğü zaman kabul edilir.

b. Salmonellozda en sık görülen gastroenterit formu insanlara hayvansal atık ve ürünlerin oral bulaşması ile görülür. İnsanlara bulaş tavuk etinden, çiğ yenilen salam, jambon gibi yiyeceklerden, midye, istiridye gibi deniz ürünlerinden ve çiğ yenilen yeşil yapraklı sebzelerden sonra görülmektedir. Enfekte gıdaları aldıktan 6-72 saat sonra yüksek ateş, karın ağrısı ve sulu ishal ile karakterize bir tablo görülür. Toplu besin zehirlenmesi veya tek olgular şeklinde de olabilir. Hastalık spontan olarak kendini 1-3 gün içinde sınırlayabilir. Bazende %1-20 oranında bakteriyemi yapabilir. Özellikle HIV(+) olgularda bakteriyemi oranı yüksektir. Akut gastroenterit tablosunda bağırsakta kolonize olan *Salmonella* bakterilerinin %1-5 kısmı, bakteriyemi yapar. Kronik enflamatuvar bağırsak hastalığı, şistomiyaz, HIV (+) ve malnütrisyon gibi durumlarda bakteriyemi riski daha yüksektir. Bakteriyemi durumunda fokal enfeksiyon odakları kompli-

kasyon olarak görüldüğü gibi çoğu olguda hiçbir klinik tablo görülmez. Böbrek veya safra taşı olan olgularda asemptomatik taşıyıcılık oranı yüksektir. Hastaların basil çıkarımı bazen bir yıla kadar devam edebilir.

c. Enterik ateş sistemik bulgularla görülen tifoid formdur. *Salmonella* genelde gastrointestinal yol ile alınır, su epidemileri şeklinde daha sık görülür. Bağırsaklara ulaşan basil, ince bağırsaktan makrofajlar tarafından alınarak sistemik dolaşıma geçer ve retikulo-endotelial organlarda tutulum yaparak klinik tablo verir. *Salmonella* bakterilerinin hastalık yapması alınan bakteri sayısı ile direkt ilgilidir. Mide asid düzeyi düşük olanlarda 10^{3-4} bakteri klinik tabloya neden olurken hastalık oluşması için 10^{7-10} bakterinin bulaşması gerekir. *S. choleraesuis* ve *S. dublin* daha sık bakteriyemi ve metastatik fokal enfeksiyon odakları yapar. *S. typhi*, *S. paratyphi* A, B, C ve *S. choleraesuis* enterik ateş şeklinde görülen klinik tablo yaparlar. Enterik ateş denilen tifoid salmonelloz da inkübasyon süresi 5-21 gün olup hastalık klasik olarak dört haftalık dönemde değerlendirilir. İlk haftada özellikle akşamları git-tikçe yükselen ateş (stadium inkrementi), çember tarzında baş ağrısı, karında görülen *tache rose* denilen döküntüler, relatif bradikardi ve kuru öksürük en önemli bulgulardır. İkinci haftada ateş remittan olur. Karın ağrısı, sulu ishal hepato-splenomegali sık görülür. Bu dönemde ince bağırsak mukozası ve Peyer plaklarının tutulumu sonucu gelişen enflamatuvar sitotoksik nekroza bağlı olarak kanamalar, perforasyonlar görülebilir. Bazı hastalarda karın ağrısı, bezelye ezmesi şeklinde ishal ve kabızlık izlenir. Üçüncü haftadan sonra tedavi edilmeyen olgularda fokal odaklar şeklinde yerleşimler görülebilir. Özellikle safra kesesi ve böbrek taşı olanlarda kronik taşıyıcılık riski daha yüksektir. *Salmonella* endotel hücreleri içerisinde yaşamını sürdürebildiği için ilk haftada *tache rose*, son haftalarda tromboflebit şeklinde gözlenebilir. Dördüncü hafta ateşin düştüğü ve iyileşmeye başlanılan dönemdir. Akut hastalık geçirenlerde şistomiyaz, kolelitiaz veya nefrolitiaz gibi hazırlayıcı neden varsa kronik taşıyıcılık oranı yükselir. Bazen yetersiz ve kısa süreli antibiyotik tedavisinde kronik taşıyıcılığa zemin hazırlar. Enterik ateş geçiren hastalarda

bakteriyemi sırasında bir çok organ tutulabilir, apse formasyonu gelişebilir ve bu hastaların en önemli özelliği ateşin tekrar yükselmesi ve kliniğin uzun sürmesidir. Nadiren septik şok tablosu izlenebilir. Bazı *salmonella* türlerinde örneğin *S. dublin*, *S. choleraesuis*, *S. heidelberg*, *S. oranienburg*, *S. panama* ve *S. sandiego*'da geçirilen gastroenterit formundan sonra bakteriyemi gelişme olasılığı yüksektir. Bakteriyemi sonucunda gelişen metastatik enfeksiyonlarda kemik iliği ve kan kültürü pozitif iken gaita kültürü negatiftir.

Tanı

Salmonelloz kliniği ve bakterinin izolasyonu altın standart bir yöntemdir. Bakteri kemik iliği, kan, feçes ve idrardan özel besiyerlerine ekim yapılarak izole edilebilir. Kemik iliği ve kan kültürü bifazik sıvı besiyerlerine ekilir ve üreyen laktoz negatif koloniler mikrobiyolojik yöntemlerle tiplendirilir. Bakterinin izolasyonunda bakterinin zenginleştirme besiyerinden (SS agar, selenit F besiyeri) sonra Mac Concey, endo, EMB (eozin metilen blue) ve HE (hektoen agar) kullanılarak saf koloni elde edilmesi ve daha sonra bunun O,H antijenlerine göre tiplendirilmesi yoluna gidilir. Tanıda serolojik olarak Gruber Widal testinin spesifitesi ve sensitivitesi düşüktür. Enterik ateşte 8-10. günde O, sonra H antijenlerine karşı oluşan antikorların titrasyon pozitifliği ($\geq 1/160$ veya $\geq 1/200$) klinikle birleştirilerek değerlendirilir. Eksik ve yetersiz tedavi olgularında enterik ateşte nüks izlenebilir. Özellikle *S. typhi* olgularında %1-4 oranında tekrarlayan enfeksiyonlar bildirilmektedir. Kronik ve tekrarlayan salmonelloz olgularında kemik iliği kültüründe bakteri izolasyon oranı daha yüksektir. Tifoid ateşte hastalığın ilk haftasında lökopeni, ESR ve CRP yüksekliğinin yanı sıra eozinopeni tipiktir. Bunun yanı sıra karaciğer enzimlerinde yükselme ve idrarda febril proteüni görülebilir. Gastroenterit formda yenilen gıda ve hastanın gaita kültüründen salmonella izolasyonu yapılabilir. Hastanın gaita mikroskopisinde lökosit görülebilir.

Hastalık yüksek ateş ile seyir ettiği için ayırt edici tanıda şu etkenlerin yaptığı hastalıklarla karıştırılabilir.

Campylobacter enfeksiyonları
Cryptosporidia enfeksiyonları
Cyclospora
Escherichia coli enfeksiyonları
Listeria monocytogenes enfeksiyonları
Shigella
Vibrio spp.
Yersinia enterocolitica

Komplikasyonlar

Enterik ateşte ilk haftalarda görülen myokardit ve konjestif kalp yetmezliğinin yanı sıra yüksek ateşe bağlı konvüzyonlar, deliryum tablosu görülebilir. İkinci ve üçüncü haftada ince bağırsakta perforasyon, kanamalar görülebilir. Üçüncü ve dördüncü haftada kolesistit, pyelit, tromboflebit gibi komplikasyonlar izlenebilir.

Gastroenterit formda hastalık kendini sınırladığı için hastalarda görülen en önemli komplikasyon asemptomatik taşıyıcılığın olmasıdır.

Tedavi

Enterik ateş tedavisinde yıllar önce tercih edilen ilaç kloromfenikol idi. Ancak gelişen direnç ve yan etki nedeni ile şimdi siprofloksasin tercih edilmektedir. Çocuklarda ve hamilelerde tercih edilen antibiyotik seftriakson ve azitromisin olmalıdır. Enterik ateşte tedavi 10-14 gün iken gastroenterit formda portörlüğü azaltma ve bakteriyemi önlemek için tedavi süresi 3 gündür. Kronik portörlük durumunda hastaya yüksek doz (6-12 gr/gün) ampisillin verilmesini öneren çalışmalar vardır.

Korunma ve Kontrol

Salmonelloz gastrointestinal yol ile bulaşan bir enfeksiyon olduğu için hijyenik ve sanitasyon önlemleri alınması gereken en önemli konudur. Korunmada canlı bir aşı olan Ty21 kullanılmaktadır. Üç yılda bir rapel özellikle mesleki risk grubu hastalara yapılır. Koruyuculuk oranı daha yüksek olan konjuge aşılardan son yıllarda kullanıma girmiştir.

78

PERİTONİT VE İNTRAPERİTONEYAL APSELER

Özlem ALICI, Canan AĞALAR

Periton enflamasyonu peritoneyal kavitenin mikroorganizmalarla kontamine olması, kimyasal iritasyonu veya her ikisine bağlı gelişebilir. Enfektif peritonit primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üçe ayrılır. Primer peritonit gelişimi diğer intraabdominal patolojilerle doğrudan ilişkili değildir. Sekonder peritonitte rüptüre apandisit veya perforate peptik ülser gibi intraabdominal patoloji vardır. Tersiyer peritonit ise sekonder peritonitin ileri evresi olarak düşünülebilir. Özellikle sekonder peritonit tedavisine rağmen klinik peritonit, sepsis bulguları ve multiorgan yetmezliği devam ediyorsa veya nüksetmişse, peritoneyal eksüdadan patojen üretilmemişse, düşük virülanslı patojenler (örn koagülaz negatif stafilokok) veya nozokomiyal etkenler izole edilmişse düşünülmelidir.

Primer Peritonit

Etiyoloji

Primer peritonit tüm yaşlarda görülebilir. Yetişkinlerde primer peritonit genellikle siroz ve asidi olan hastalarda gelişir. Alkolik siroz, postnekrotik siroz, kronik aktif hepatit, akut viral hepatit, konjestif kalp yetmezliği, metastatik malign hastalık, sistemik lupus eritamatoz, veya lenfödemde primer peritonit görülebilir. Nadiren altta yatan bir hastalık olmayabilir. *Escherichia coli* en sık görülen mikroorganizma iken *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* ve diğer streptokok türleri, enterokok takip eder. *Staphylococcus aureus* ve anaeroplardan nadiren görülen etkenlerdir.

Patogenez

Primer peritonitte bakteri bulaş yolu belirgin değildir. Hematojen, lenfojen ve sağlam bağırsak duvarından transmural, kadınlarda da falloptüpleri aracılığı ile vajinadan geçiş olduğu düşünülmektedir.

Klinik bulgular

Ateş, abdominal ağrı, bulantı, kusma, diyare genellikle difüz abdominal hassasiyet ve rebound saptanır. Bağırsak sesleri hipoaktif veya yoktur. Primer tüberküloz peritonitte başlangıç yavaştır, ateş, kilo kaybı, halsizlik, gece terlemesi, abdominal distansiyon görülür.

Laboratuvar bulguları

Parasentez sıvısından hücre sayımı, hücre tipi, protein konsantrasyonu, Gram boyama ve kültür istenmelidir. Polimorfonükleer lökosit (PMNL) > 250 hücre/mm³ ise, kültür negatif kalsa bile primer peritoniti düşündürür. Sedimentin Gram boyaması pozitif ise tanı koydurucudur.

Asid sıvısının protein konsantrasyonu primer-sekonder peritonit ayırımı yapılırken kullanılır. Sekonder peritonitte protein > 1 gr/dl dir. Total protein konsantrasyonu, primer peritonit gelişme riski ile ters orantılıdır. Tüberküloz peritonitte protein > 3 gr/dl olup, lenfositik hücre artımı vardır, fakat sirozlu hastalarda bu bulgular görülmeyebilir.

Primer bakteriyel peritonitte genellikle glukoz > 50 mg/dl dir. Laktat dehidrogenaz (LDH) genellikle yüksek olup, normal serum seviyesinin üst sınırının altındadır.

Tanı

Primer peritonit tanısı primer intraabdominal enfeksiyon kaynağının olmaması ile konur. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) intraabdominal enfeksiyon odağını göstermede etkili bir yöntemdir. Primer peritonitli hastalar antibiyotik tedavisine 48-72 saatte yanıt verirler.

Tedavi

Üçüncü kuşak sefalosporinler, geniş spektrumlu penisilinler (piperasilin), karbapenemler, β -laktam/ β -laktamaz kombinasyonları (piperasilin-tazobaktam, ampisilin-sulbaktam), yeni florokinolonlar (levofloksasin ve moksifloksasin) tedavi seçenekleridir. İntravenöz tedavi tercih edilse de komplike olmayan hastalarda oral amoksisilin-klavulonat ve florokinolonlar aynı etkiye sahiptir. Klinik düzelme varsa antibiyotik tedavisi 10-14 güne tamamlanır. İntraperitoneyal tedavi gerekmemektedir.

Sekonder ve Tersiyer Peritonit

Etiyoloji

Genellikle mukozal bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak mikroorganizmaların gastrointestinal veya genitoüriner sistemden peritoneyal kaviyeteye yayılması ile sekonder intraadominal enfeksiyon gelişir. Ayrıca sekonder peritonit periton diyalizinin en tehlikeli komplikasyonlarından. Peritoneovenöz ve ventriküloperitoneyal şantlarda da sık görülür. Tersiyer peritonit sekonder peritonitin ileri evresi olarak tanımlanabilir. Sekonder peritonit tipik olarak polimikrobiyaldir. Çoğu sekonder peritonitte etken koliformlar, streptokok/enterokok ve anaerob bakterilerdir. *S. aureus*, *Neisseria gonorrhoeae* veya *Mycobacterium tuberculosis* nadir görülür.

Klinik Bulgular

Semptomlar orta şiddette karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı ve kusmadır. Hastalarda ayrıca hararet, susuzluk, yetersiz idrar, dışkı ya da gaz çıkarma ve karında şişkinlik şikayeti olabilir. Palpasyonla, tutulan organa lokalize bölgede

belirgin abdominal hassasiyet görülür, rebound olabilir. Karın kaslarında rijidite görülebilir.

Tanı

Akut peritonitte lökosit sayısı 17000-25000 hücre/mm³ görülür. PMNL hakimiyeti ve orta derecede sola kayma vardır, ancak masif periton enflamasyonunda lökositlerin bu bölgeye göç etmesine bağlı olarak periferik lökosit sayısı 5000/ml'nin altında olabilir. Hemokonsantrasyon ve dehidratasyona bağlı hematokrit ve üre yükselir. Bakteriyüri olmadan hematüri ve piyüri görülebilir.

Tüm abdomen ve pelvik değerlendirmede kontrastlı BT oldukça önemlidir. Parasentez sonucu elde edilen pozitif bulgular önemlidir.

Tedavi

Tedavi; medikal tedavi, antibiyotik tedavisi ve destek tedavisinden (dolaşımın devamının sağlanması, beslenme, oksijenizasyonu sağlamak) ibarettir. Enfeksiyon lokalize ise cerrahi drenaj ve debridmana cevap çok iyidir. Antibiyotiklerle

Tablo 78.1. İntraabdominal enfeksiyon tedavisinde önerilen antibiyotikler.

Tedavi Tipi	Hafif-Orta şiddetli enfeksiyon*	Ciddi enfeksiyon †
Tek Ajan		
β -laktam/ β -laktamaz kombinasyonları	Ampisilin-sulbaktam‡	Piperasilin-tazobaktam
Karbapenemler	Ertapenem	Imipenem-silastatin, veya meropenem, veya doripenem
Florokinolon	Moksifloksasin	
Glisilsiklinler	Tigesiklin	
Kombinasyon tedavisi		
Sefalosporin	Sefazolin veya sefuroksim veya sefotaksim veya seftriakson <i>art</i> metronidazole	Seftazidim, veya sefepim <i>art</i> metronidazol
Florokinolon	Siprofloksasin veya levofloksasin, metronidazol ile birlikte	Siprofloksasin veya levofloksasin, metronidazol ile birlikte

*Toplumdan kazanılan enfeksiyonlar için

†Hastaneden kazanılmış ve tersiyer peritonit ve toplumdan kazanılmış ciddi enfeksiyonlar için

‡ *E. coli* suşlarında artan ampisilin direnci nedeni ile antibiyogram sonucuna göre başlanması önerilir

§ *Bacteroides* suşları kinolonlara dirençli olduğundan metronidazol ilavesi gereklidir.

bakteriyemi ve erken metastatik odak oluşumunun kontrol edilmesi ve erken dönemde verildiklerinde süpüratif komplikasyonların önlenmesi hedeflenmektedir.

Enterokoklar intraabdominal enfeksiyonların %20'sinde bulunmasına rağmen, bu organizmalara spesifik bir antibiyotik gerekip gerekmediği konusu tartışmalıdır. Günümüzde kabul gören yaklaşım toplumdan kazanılmış intraabdominal enfeksiyonlarda tedavinin enterokokları kapsamına gerek olmadığı ancak kan kültüründe de üreme olmuşsa veya enfeksiyon hastane kaynaklı ise bu etkeni de kapsayacak bir tedavi rejimi düzenlenmesi gereğidir.

Karaciğer Apsesi

Amebik

Dışkı ile kontamine yiyecek ve içeceklerden *Entamoeba histolytica* kistlerinin alınması sonucu bulaşır. Enfeksiyon genellikle asemptomatik olup, %10 semptomatik kolit gelişir. Olguların %1den azında portal sistemle karaciğere yayılır. Hepatositlerde ve nötrofilerde apoptoza yol açarak, tedavi edilmemiş olgularda büyük, non-pürülan, ançuez kıvamında apseler gelişir.

Piyojenik

Farklı bir patofizyolojik süreç göstermezler; oluşum nedeni primer enflamatuvar yanıtın karaciğerdeki enfeksiyöz bir durumu temizlemede başarısız kalmasıdır. Bulaşma yolları:

1. Biliyer sistem
2. Hepatik arter
3. Portal ven
4. İnfeksiyon odağından direkt yayılım
5. Travma

Diabetes mellitus, kardiyopulmoner hastalık, kanser, siroz karaciğer absesi olan hastalarda sıklıkla görülen klinik tablolarıdır, predispozan faktör olabilirler. *E. coli* ve *K. pneumoniae* en çok izole edilen etkenlerdir. Enterokoklar ve *viridans* streptokoklar da sık polimikrobiyal apselerden izole edilirler. *S. aureus* ise genellikle monomikrobiyal apseye yol açar. Anaerob mikroorganizmalar ve mantarlar nadir saptanan etkenlerdir.

Klinik bulgular

Ateş, sarılık, sağ üst kadranda ağrısı, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık sık görülür. İshal amebik apselerde, sarılık ise ağırlıklı olarak piyojenik apselerde görülür.

Tanı

Klinik, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile konur. Tanıda amebik seroloji (antiamebik antikorlar) kullanılabilir, sensitivitesi % 95 olup, *E. histolytica* için oldukça spesifiktir.

Tedavi

Amebik

Metronidazol (750 mg günde 3 kez) ile 7-10 günlük medikal tedavi yeterlidir. Komplike olmadıkça drenaja gerek yoktur.

Piyojenik

Antibiyotik tedavisine ilave olarak drenaj tedavisi gerektirir. Perkütanöz drenajın başarılı olmadığı durumlarda, eşzamanlı intraabdominal hastalık müdahalesi olacaksa veya birden fazla büyük ve loküle apselerin varlığında cerrahi tedavi düşünülebilir. Antibiyotik tedavisi hemen başlanmalıdır. Antibiyotik seçimi apsenin olası kaynağına göre yapılmalıdır. Piyojenik karaciğer apselerinde parenteral tedavi 2-3 hafta sürdürülmeli, toplam tedavi oral bir ajanla 4-6 haftaya tamamlanmalıdır.

Divertikülit

Divertikülit; divertikülün enflamasyon ve enfeksiyonu olarak tanımlanabilir ve en sık görülen (%10-25) komplikasyonudur. Yaşın ilerlemesiyle birlikte divertikülit görülme sıklığı artar. En önemli risk faktörü düşük lifli diyetdir. Diğer risk faktörleri; kortikosteroid, nonsteroid antiinflamatuar, opiyat kullanımı sayılabilir. Fiziksel aktivite olmaması ve obezite bağımsız risk faktörleridir.

Patogenez

Divertikülit patogenezinde divertikül boyunun tıkanması sonucu mukus birikmesi, bakteriyel çoğalma, bağırsak duvarının perforasyonu ve enflamasyonu rol oynar. Mikroperforasyon sonucu kolon duvar enflamasyonu, küçük peridivertiküler flegmon veya apse görülebilirken, makroperforasyonda daha büyük ve uzak lokalizasyonda apseler, peritonit ve fistül gelişebilir.

Etiyoloji

Polimikrobiyal bir enfeksiyon olup, çeşitli endojen anaerob ve fakültatif bakteriler etkindir. En sık izole edilen bakteriler; *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, *viridans* streptokoklar ve enterokoklardır.

Klinik bulgular

Komplike olmayan divertikülitlerde bulgular genellikle sol abdominal bölgeye lokalize olur. Ağrı akut apandisitinden farklı olarak rekürrendir ve klinik tablo ortaya çıkmadan günler öncesinden başlar. Ateş, bulantı, kusma, bağırsak düzeninde değişiklik ve üriner semptomlar genellikle ağrıya eşlik eder. Lökositoz sıktır. Steril pyüri, dışkıda eser miktarda kan saptanabilir. Sol alt kadranda ve/veya suprapubik alanda abdominal hassasiyet, rebound olması, hipoaktif/normal bağırsak sesleri fizik muayene bulgularıdır.

Yüksek ateş ve abdominal rijidite perforasyon sonrası genel peritoniti düşündürür. Kolon mesane veya üretere fistülize olmuşsa pnömatüri, fekalüri görülebilir.

Tanı

Tanı klinik değerlendirme, BT ve ultrasonografi ile konur.

Tedavi

Akut, komplike olmayan divertikülitlerde, iyi lokalize ve küçük (≤ 5 cm) peridivertiküler apse- de tedavi; oral hidrasyon ve 7-10 gün süreyle geniş spektrumlu oral antibiyotik (kinolon, metronidazol veya amoksisilin-klavulonat) verilmesi-

dir. Acil kolonik rezeksiyon gerektiren durumlar kontrol edilemeyen sepsis, jeneralize peritonit, klinik kötüleşme, kalıcı obstrüksiyon ve medikal tedaviye yanıt alınamamasıdır.

Tiflit (Nötropenik Enterokolit)

Tiflit genellikle hematolojik kanserlerin, nadir olarak da solid doku tümörlerinin tedavisinde kullanılan miyelosüresif kemoterapinin hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur. HIV enfeksiyonu, aplastik anemiye bağlı nötropeni, ilaca bağlı agranülositoz, siklik nötropeni veya kemoterapi öncesi akut lösemi tiflitten görülebildiği diğer klinik tablolarıdır.

Patogenez

Bağırsak duvarında belirgin kalınlaşma ve ödemle seyreder. Çekum mutlaka tutulur, sık olarak çıkan kolon, terminal ileum tutulumu eşlik eder. Patogenezde nötropeni, mukozal hasar ve çekal distansiyona bağlı gelişen iskemi, floranın bağırsak duvarını invaze etmesine yol açar.

Klinik bulgular

Tablo 78.2. Antibiyotiklerin parenteral, yetişkin dozları.

Antibiyotik	Doz*
Piperasilin-tazobaktam	3.375 g 6 saatte bir
Tikarsilin-klavulanik asid	3.1 g 6 saatte bir
Doripenem	500 mg 8 saatte bir
Ertapenem	1 g 24 saatte bir
İmipenem/silastatin	500 mg 6 saatte bir / 1 g 8 saatte bir
Meropenem	1 g 8 saatte bir
Sefepim	2 g 8-12 saatte bir
Sefotaksim	1-2 g 6-8 saatte bir
Seftazidim	2 g 8 saatte bir
Seftriakson	1-2 g 12-24 saatte bir
Sefuroksim	1.5 g 8 saatte bir
Sefazolin	1-2 g 8 saatte bir
Tigesiklin	100 mg ilk doz, sonra 50 mg 12 saatte bir
Siprofloksasin	400 mg 12 saatte bir
Levofloksasin	750 mg 24 saatte bir
Moksifloksasin	400 mg 24 saatte bir
Metronidazol	500 mg 8-12 saatte bir / 1500 mg 24 saatte bir

* Normal renal ve hepatik fonksiyonda.

Ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, hassasiyet ve kanlı diyare olur. Semptomlar tipik olarak nütropeniden 7-14 gün sonra ortaya çıkar (mutlak nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$).

Tanı

Tanı klinik değerlendirme, BT ve ultrasonografi ile konur.

Tedavi

Tedavide bağırsakların dinlendirilmesi, dekompresyon, intravenöz sıvı tedavisi, nütrisyo-

nel destek, ve antibiyotik tedavisinde karbapenem veya piperasilin/tazobaktam veya sefepime ve metronidazol gibi antibakteriyellere flukonazol eklenmelidir. Tedavi rejimi, *C. difficile*'de kapsamalıdır. Persistan gastrointestinal kanama, intraperitoneyal perforasyon ve kontrol edilemeyen sepsisi düşündüren klinik kötüleşme acil cerrahi gerektiren durumlardır.

Mustafa NAMIDURU

Botulizm, *Clostridium botulinum*'un salgıladığı nörotoksin ile oluşan, yukardan aşağı doğru ilerleyen motor paralizilerle seyreden ciddi nöroparalitik bir hastalıktır.

Etiyoloji

Clostridium botulinum, zorunlu anaerop, sporlu, gram-pozitif basildir. *C. botulinum* sporları doğada yaygın olarak bulunur. Sporların ölmesi için beş dk. 120°C'de kalması gerekir. Sporların vejetatif forma geçip toksin salgılayabilmesi için anaerop ortam, düşük PH, 25-37°C sıcaklık gereklidir. *C. botulinum* antijenik olarak birbirinden farklı sekiz farklı tip toksinden birini salgılamaktadır. İnsanda sıklıkla hastalık yapan toksinler A, B ve E toksinleridir. Botulizm toksini doğada bilinen en potent toksindir. Toksinin kaynatmakla 10 dk'da inaktive olur. Oral yolla alınan toksin gastrointestinal sistemden sindirilmeden absorbe edilir. Kan dolaşımına katılan toksin periferik kolinerjik sinapslarda ve ganglionlarda ve nöromüsküler kavşakta asetilkolin salınımını bozarak nöral iletiyi inhibe eder. Toksin adrenerjik sinapsları ve santral sinir sistemini etkilemez.

Epidemiyoloji

Botulizm, toksinin vücuda giriş yerine göre beş farklı tipte oluşur.

1. Besin Kaynaklı Botulizm
2. Yara Botulizmi
3. İnhalasyon Botulizmi
4. İnfant Botulizmi
5. Kaynağı Bulunamayan Yetişkin Enfeksiyöz Botulizm

Dünyada en sık karşılaşılan gıda kaynaklı botulizmdir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde botulizmin en sık sebebi sosis, domuz eti, jambon, tütülenmiş balık gibi besinler iken ülkemizde en sık sebep evde hazırlanmiş konservelelerdir. Tuz konsantrasyonu düşük salamuralar olarak saklanan besinlerle de oluşan botulizm olguları tanımlanmaktadır. Endüstriyel olarak hazırlanan konseveler ile botulizm oluşmaz.

Klinik

İnkübasyon süresi ortalama 12-72 saattir. Hastalık bir enfeksiyöz hastalıktan çok nörolojik bir hastalık şeklinde seyreder. Prodromal semptomlar sıklıkla bulantı, kusma, karın ağrısı bazen de ishaldir. Hastaların ateşi yoktur. Bilinçleri açıktır. Yukardan aşağı doğru ilerleyen simetrik nörolojik tutulum görölür. Başlangıç nörolojik semptomları genellikle göz ve görmeye ilişkindir. Bulanık görme, diplopi, pitoz, fotofobidir. Sonrasında yutma güçlüğü, ağız kuruluğu, dizartri, dispnedir. Hastaların fizik muayenesinde göz kapaklarında pitoz, öğürme refleksinde azalma, fasiyal parazi, göz kaslarında parazi, fiks ve dilate pupil, üst ekstremitede ve alt ekstremitede kuvvet kaybı, derin tendon reflekslerinde azalma saptanır.

Myasthenia gravis, Lambert-Eaton miyastenik sendrom, Guillain-Barre sendromu, poliomiyelit, inme, ağır metal zehirlenmeleri ile karışabilir.

Tanı

Tıp pratiğinde tanı daha çok anamnez ve klinik bulgularla konulur. Tanıda en önemli ipucu, anamnezde botulizm yapabilecek besinlerin ye-

nilip içilmesi öyküsü ve aynı besinleri tüketenlerde de benzer semptom ve bulguların olmasıdır. Rutin laboratuvar tetkikleri tanıda yardımcı değildir. Tanı değeri en yüksek tetkik hasta kanından toksinin saptanmasına yönelik yöntemleridir. Bu yöntemler içerisinde deney hayvanına hasta serumu inokülasyonu da vardır.

Tedavi

Botulizmde ölüm sebebi çoğunlukla solunum yetmezliği olduğundan bu hastalar mekanik ventilatör imkanı olan ünitelerde takip edilmelidir. Solunum yetersizliğinde hastalar entübe edilmeli veya trakeostomi açılmalı ve hastalar mekanik ventilatöre bağlanmalıdır. Antitoksin uygulanması olabildiğince erken başlanmalıdır. Dünyada en fazla kullanılan antitoksin, toksin A, B ve E'ye karşı elde edilen trivalan antitoksindir. Antitoksin tedavisi dolaşımdaki toksini nötralize

eder. Sinir kas kavşağındaki ve sinapslardaki toksine etkisi yoktur. Bu yüzden antitoksin tedavisi mevcut kliniği geriletmez, hastalığın progresyonunu önler. Beslenemeyen hastalar nazogastrik kateter ile veya parenteral yolla beslenmelidir. Hastaların, erken başvurmuşlarsa gastrointestinal sistemden toksini uzaklaştırmak amacıyla midesi yıkanmalıdır. Gıda botulizminde antibiyotik tedavisinin yeri yoktur.

Korunma

Gıda botulizminden korunmada en önemli nokta evde hazırlanan konservelerin hazırlanmasında 120°C'de otoklavlanma yapacak sistemlerin kullanılmasının sağlanmasıdır. Evde hazırlanan konservelerin yenilmeden önce mutlaka yeniden pişirilmelidir. Korunmada bugün kullanılan bir aşı bulunmamaktadır.

AKUT VİRAL HEPATİTLER

Rahmet GÜNER, Şiran KESKE

Akut viral hepatitler (AVH), önemli ölçüde morbidite ve mortalitesi olan ve çok sayıda kişiyi etkileyen bir hastalık grubudur.

AVH'ye yol açan hepatotropik virüsler karaciğerde enflamasyon ve nekroza yol açma kabiliyetine sahip bir grup patojendir. Bu patojenler arasında iyi tanımlanmış beş virüs bulunmaktadır. Bu virüsler; hepatit A virüsü (HAV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit D virüsü (HDV), hepatit C virüsü (HCV) ve hepatit E virüsü (HEV)'dür.

HAV ve HEV fekal oral yolla bulaşır. HAV'ın kronik taşıyıcılık durumu yoktur. HEV'in ise sadece akut hepatit yaptığı düşünülmekte iken, immünkompromize solid organ transplant alıcılarında kronikleşebileceği bildirilmiştir. HBV, HCV ve HDV ise parenteral olarak bulaşır ve hem akut, hem kronik hepatite yol açar. Ayrıca kronik hepatitle birlikte siroz ve hepatoselüler karsinom (HSK)'a da neden olmaktadır (Tablo 80.1). Ebstein-Barr virüs (EBV), herpes simpleks virüs (HSV), kızamık, kızamıkçık, kabakulak, suçiçeği, sarıhumma virüsü, Cocksackie B virüsü ve adenovirüs akut hepatik

enflamasyona yol açabilen diğer etkenler arasındadır. Ancak primer olarak akut veya kronik hepatit etkenleri olarak kabul edilmezler.

Önceleri post-transfüzyon hepatite yol açtığı düşünülen ve ileri teknolojik metodlarla hepatit G virüsü (HGV), transfüzyon-transmitted virüs (TTV) ve SEN virüsü olarak tanımlanan virüslerin akut hepatit etiyojisinde yeri net olmadığından bu derlemede detaylı olarak tartışılmamıştır.

Genel Klinik Bulgular

Akut viral hepatitlerde klinik bulgular genellikle spesifik değildir ve bir virüsü diğerinden ayırmada yardımcı değildir. Tipik olarak klinik belirti ve bulgular dört dönemde incelenir;

- İnkübasyon dönemi:** Etkenle temas ile kliniğin ortaya çıktığı ilk gün arasındaki süredir.
- Prodromal dönem:** Bu dönemde hastada kolay yorulma, halsizlik, anoreksi, baş ağrısı, artralji, miyalji, fotofobi, bulantı ve kusma, sigara içenlerde sigaraya tiksinti, bulantı, kusma gibi nonspesifik bulgular vardır. Vital bul-

Tablo 80.1. Hepatit virüsleri ve özellikleri.

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Virüs ailesi	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Deltaviridae	Caliciviridae
Nükleik asit	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
İnkübasyon süresi(gün)	15-50	28-160	14-160	Değişken	15-45
Bulaş yolu					
<i>Fekal-oral</i>	Evet	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
<i>Cinsel yol</i>	Eşcinsellerde	Evet	Nadiren	Evet	Hayır
<i>Kan yolu</i>	Nadiren	Evet	Evet	Evet	Hayır
Kronik enfeksiyon	Hayır	Evet	Evet	Evet	Hayır
Siroz ve hepatoselüler kanser	Hayır	Evet	Evet	HBV ile	Hayır

gular genellikle normaldir. Bununla birlikte düşük düzeyde ateş genellikle mevcuttur. Bu dönem klinik olarak sarılık döneminin başlamasından öncedir ve bu dönem biterken dışkı renginde hafif açılma, idrar renginde koyulaşma gözlenir.

3. **Klinik (İkterik) dönem:** Bu dönemde kaşıntı, karın ağrısı, karında hassasiyet bulguları vardır. Skleralar, muköz membranlar ve ciltte gözlenen sarılık yaklaşık 2 hafta kadar sürer. Bradikardi, özellikle ikterik hastalarda ortaya çıkabilmektedir. Bradikardi serum bilirubin düzeyi ile korelasyon göstermektedir ve safra tuzlarının sinoatriyal noda etkisiyle açıklanmaktadır. Sarılık erişkinlerde çocuklara göre daha sık görülmektedir. AVH'lerde spider anjiyomlar nadiren görülür. Ürtiker ve dermatografizm de görülebilmektedir. Lenfadenopati %5, splenomegali %15 ve hepatomegali %85 hastada gözlenmektedir. Farenjit veya konjonktivada kızarıklık, EBV veya leptospiroz tanısı için ipucu sağlayabilen klinik bulgulardır.
4. **İyileşme dönemi:** Bu dönemde bulgular azalma gözlenir. Palpasyonda karaciğerdeki büyümenin azaldığı saptanır. İyileşme dönemi 2-12 hafta arasında sürebilir.

Hepatit A

Dünya genelinde viral hepatitlerin en sık sebebdir. HAV, picornavirüs ailesinin bir üyesidir. Bir RNA virüsüdür ve tek serotipi bulunmaktadır.

HAV enfeksiyonu temel olarak fekal oral yolla, doğrudan kişiden kişiye ya da kontamine yiyecek ve suların alınmasıyla bulaşmaktadır. Risk faktörleri:

- Sosyoekonomik durum kötülüğü
- Alt yapı hizmetlerinin yetersizliği
- Uzun süreli yakın temasın olduğu okul, kurumlar ve askeri alanlar gibi toplu yaşam alanları
- Özel bakım gerektiren hastalara hizmet verilen kurumlarda, hastalar ve sağlık/bakım personeli
- Hastalık insidansının düşük olduğu ülkeler-

den, yüksek endemisite gösteren ülkelere seyahat edenler

- Kanalizasyon işçileri
- Küçük çocuklara bakım veren yuva ve kreşlerdeki çocuklar ve personel
- Kontamine su tüketimi
- Kontamine sularla yıkanmış gıdaların tüketimi
- Çiğ tüketilen su ürünleri
- Damar içi uyuşturucu bağımlıları
- Eşcinseller
- Uluslararası seyahatler

Eşcinsel erkekler arasındaki HAV seroprevalansı da oldukça yüksektir. Kan ve kan ürünleri ile geçiş de mümkündür ve havuzlanmış kan ürünü kullanan hemofili hastalarında gösterilmiştir. Kan transfüzyonu ile geçiş çok nadirdir. Ek olarak damar içi ilaç kullanıcıları da HAV enfeksiyonu için yüksek risk taşımaktadırlar.

HAV enfeksiyonunun inkübasyon süresi ortalama 30 (15–50) gündür. Hastalık başlamadan önceki 2 hafta ve başladıktan sonraki bir hafta boyunca enfekte kişilerin gaitalarında virüs bulunmaktadır. HAV enfeksiyonu kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Asemptomatik hastalıktan fulminan hepatite kadar değişen bir klinik spektruma sahiptir ve nadiren ölüme yol açmaktadır. Sarılık 4-6 yaş altındakilerde %90 görülmezken, 15 yaş üstünde %40-70 oranında sarılık görülmekte ve çoğu kişide iki hafta içinde geçmektedir. HAV enfeksiyonlarında kütanöz vasculit, böbrek yetmezliği, pankreatit, bradikardi, PR ve QT uzaması, T dalga değişiklikleri gibi karaciğer dışı bulgular da yer almaktadır. Nadiren konvüzyon, Guillain-Barre sendromu, transvers miyelit ve aplastik anemi bildirilmiştir.

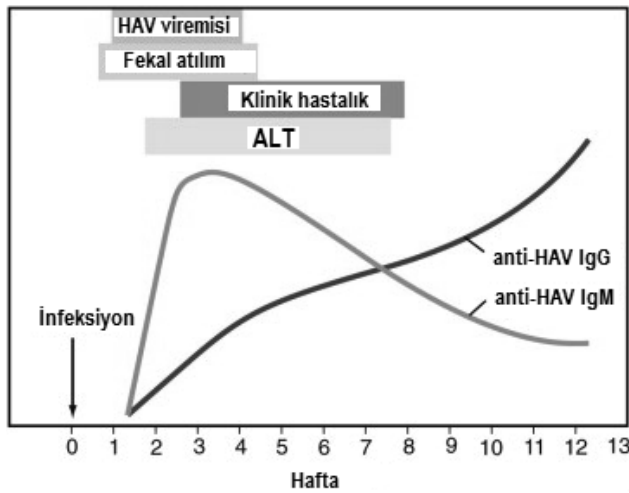
Hepatit A tanısında serolojik testler kullanılmaktadır. HAV IgM pozitifliği ile akut hepatit A tanısı konmaktadır. Başlangıçta hem HAV IgM, hem de IgG yükselirken, ortalama 6 ay sonra IgM kaybolurken IgG pozitif kalır (Şekil 80.1, Tablo 80.2).

Hepatit B

HBV hepadnavirüs ailesindedir. Dane partikülü denilen genetik materyali 42 nm boyutundadır. Bir DNA virüsüdür. HBV enfeksiyonu dünya

Tablo 80.2. Akut viral hepatitlerde serolojik testlerin yorumlanması.

HBsAg	HBeAg	AntiHBe	AntiHBcIgM	AntiHBcIgG	AntiHBs	AntiHDV	AntiHAV IgM	Anti HAV IgG	YORUM
+	+	-	+	±	-				Akut HBV enfeksiyonu
-	-	-	+	±	-				Akut HBV enfeksiyonu pencere dönemi
+	-	+	+	+	-				Akut HBV enfeksiyonu nekahat dönemi
-	-	±	-	+	+				Geçirilmiş HBV enfeksiyonu
+	±	±	-	+	-				Kronik HBV enfeksiyonu
-	-	-	-	-	+				Aşılama ile kazanılmış HBV bağışıklığı
+	±	±	+	+	-	+			Delta koenfeksiyonu
+	±	±	-	+	-	+			Delta süperenfeksiyonu
							+	-	Akut hepatit A
							-	+	Geçirilmiş veya aşıya bağlı hepatit A bağışıklığı

**Şekil 80.1.** HAV enfeksiyonunun klinik, virolojik ve serolojik seyri.

genelinde yaygın bir hastalıktır ve dünyada 350 milyon HBV taşıyıcısı olduğu ve her yıl 500 bin insanın ölümüne yol açtığı tahmin edilmektedir. HBV enfeksiyonunun görülme sıklığına göre dünya geneli düşük (<%2), orta (%2-7) ve yüksek (>%8) endemik bölgeler olmak üzere üçe ayrılmıştır. Yüksek endemik bölgelerde enfeksiyon daha çok perinatal veya erken çocukluk dönemlerinde ortaya çıkar ve akut enfeksiyondan kronik HBV enfeksiyonuna geçiş %90 civarındadır. Erişkin dönemde ise akut enfeksiyonun kronik HBV enfeksiyonuna geçişi ise %5'ten daha azdır. Ülkemiz orta endemik grupta yer almaktadır.

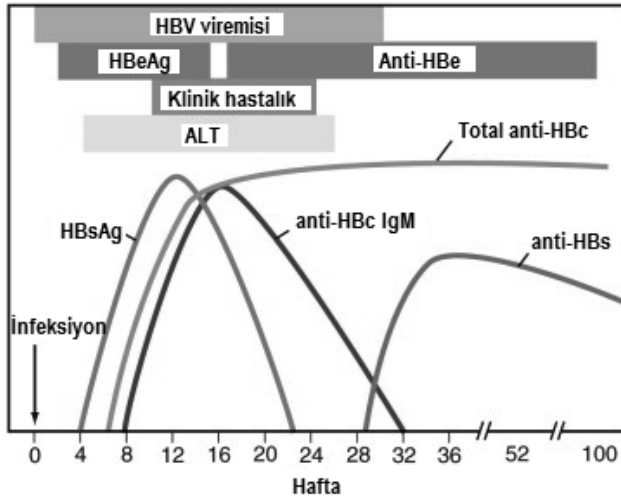
HBV enfeksiyonu için risk grupları:

1. Sık kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılması gereken veya sık sık perkütan girişimlerde bulunan hasta grupları.

2. Damar içi uyuşturucu bağımlıları
3. Sağlık personeli
4. HBV ile enfekte kişilerin cinsel partnerleri, çok eşli heteroseksüeller, genelev kadınları.
5. Hamileliğin son trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ayı içinde akut HBV enfeksiyonu geçiren ya da HBV ile enfekte annelerin bebekleri.
6. Sosyoekonomik düzeyi düşük ve kötü hijyen koşullarında kalabalık olarak yaşayan kişiler.
7. Mental özürlü bireyler ve bunların bakıldığı kuruluşlarda çalışanlar.
8. Uluslararası seyahat ve HBV enfeksiyon endemisitesi yüksek veya orta derecede olan bölgelere seyahat edecek kişiler arasında risk yüksektir.

HBV'nin 4 temel bulaş yolu vardır.

1. **Perkütan bulaşma:** HBV enfeksiyonunda en önemli bulaş yollarından biridir. Perkütan inokülasyon, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz, endoskopi gibi tıbbi aletlerin kullanımı, akupunktur, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme yaptırma sorumlu tutulabilecek yollardır. Havlu, jilet, tıraş makinesi, diş fırçası, banyo malzemeleri gibi günlük eşyaların kanla kontamine iken ortak kullanımı da perkütan bulaşmaya neden olabilir. Nadiren HBsAg negatif bulunan kanlarla da post transfüzyon hepatit B oluşabilmektedir. Kan ve kan ürünleri dışında vücut sıvı ve sekresyonlarında da virüs varlığı gösterilmiştir.
2. **Cinsel yolla bulaş:** HBV'nin bulaşında önemli bir yoldur. Heteroseksüel yolla bulaş-



Şekil 80.2. HBV enfeksiyonunun klinik, virolojik ve serolojik seyri.

ta HBV ile enfekte bireylerin cinsel partnerlerinde risk yüksektir. Birden fazla heteroseksüel partner veya cinsel yolla bulaşan başka bir hastalığı olanlarda risk daha fazladır.

- Perinatal bulaş:** HBV ile enfekte annelerden doğan bebekler perinatal dönemde enfekte olabilirler. Bu olasılık, HBeAg pozitif, serum HBV DNA düzeyi yüksek olan anne bebeklerinde daha yüksektir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde veya postpartum ilk iki ay içinde akut hepatit B enfeksiyonu geçiren annelerin bebeklerinin de enfekte olma riski yüksektir. İntrauterin bulaşma olasılığı ise çok nadirdir. Perinatal bulaşın en önemli özelliği, enfekte olan bebekte hastalığın kronikleşmesinin yüksek oranda olmasıdır.
- Horizontal bulaş:** Parenteral, cinsel ya da perinatal bulaşın olmadığı, bulaş yolunun net tanımlanmadığı bulaş tipini tanımlar ve özellikle aile içi bulaştan sorumludur. Kalabalık yaşam, hijyenik koşulların kötü olması ve düşük sosyo-ekonomik düzey HBV'nin bulaşma oranını arttırmaktadır.

Tanısı serolojik olarak konmaktadır. HBsAg, HBV enfeksiyonunda önemli göstergelerden olup bulaştan 1-10 hafta sonra, semptomlar başlamadan 2-7 hafta önce serumda pozitifleşmektedir. Hastaların %95'inde sarılık varlığında HBsAg pozitif olarak saptanmaktadır. HBV enfeksiyonunu geçirenlerin büyük bölümü 6 ay içinde HBsAg'yi vücutlarından atmaktadır. HBsAg pozitifleştikten sonraki 1 ay içinde anti-

HBc ortaya çıkmaktadır. HBsAg klirensi genellikle anti-HBs oluşumu ile birlikte gerçekleşir. Ancak bazı hastalarda HBsAg kaybindan haftalar aylar sonrasına kadar anti-HBs oluşmamaktadır ki, bu döneme pencere dönemi denmektedir, bu dönemde akut enfeksiyonu gösteren tek gösterge anti-HBc IgM'dir (Şekil 80.2). Anti HBcIgM'nin kronik hepatit B'nin akut ataklarında da pozitifleşebildiği unutulmamalıdır. Akut enfeksiyonu geçiren ve iyileşen kişilerde anti HBc IgM negatifleşirken, anti HBc IgG oluşur. Anti-HBc ve anti HBs varlığı geçirilmiş hepatit B enfeksiyonunu göstermektedir (Tablo 80.2).

Akut enfeksiyonun erken dönemlerinde viral replikasyonun göstergeleri olan HBeAg ve HBV DNA da serumda saptanabilir durumdadırlar. Akut enfeksiyon boyunca HBeAg hızla temizlenmekte ve HBsAg kaybindan önce serumda kaybolmaktadır. Kronik HBV enfeksiyonlarında ise HBeAg yıllarca, hatta on yıllarca pozitif kalabilmektedir.

Hepatit D

HDV, deltaviridae ailesinin defektif bir virüsüdür ve hastalık yapabilmek için HBV'ye ihtiyaç duymaktadır. 35-37 nm çapında tek zincirli sirküler bir RNA ve HBsAg ile kaplı delta anti-jenden oluşmaktadır.

Dünya genelinde HBV taşıyıcılarının %5'inin HDV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Parenteral olarak yayılmaktadır, ancak bazı bölgelerde aile içi bulaşabildiği de bildirilmiştir. Sosyoekonomik düzeyin iyileştirilmesi, yüksek riskli cinsel davranışların azalması ve hepatit B aşılama programı ile hepatit D enfeksiyonu bazı ülkelerde belirgin azalma göstermiştir.

Akut HDV enfeksiyonu kliniği, akut hepatitten fulminan karaciğer yetmezliğine kadar değişen bir yelpazeye sahiptir. Akut enfeksiyon iki şekilde olabilir: Akut HBV enfeksiyonu ile ko-enfeksiyon veya kronik HBV enfeksiyonu durumunda süperenfeksiyonu. Genellikle hastalık ciddi seyreder ve %2-20 mortaliteye sahiptir. Akut hastalık bifazik seyre sahiptir. Serum aminotransferazların ilk yükselmesi HBV, ikinci yükselmesi HDV replikasyonuna bağlıdır. Sü-

perenfeksiyonun olduğu durumlarda hepatit B tablosunun akut alevlenmesi görülmektedir.

Ciddi fulminan seyri olan hastalarda HDV ko-enfeksiyonundan, kronik hepatit B'nin akut alevlenmelerinde HDV süperenfeksiyonundan şüphelenmelidir. HDV enfeksiyonu tanısı için HBsAg mutlaka bulunmalıdır ve anti-HBc IgM, koenfekte delta tanısı için pozitif bulunmalıdır. ELISA yöntemiyle total anti HDV antikoru saptanabilir. Anti-HDV IgM hastalığın erken döneminde ve kısa süreliğine saptanabilir, anti-HDV IgG ise akut enfeksiyonun geç döneminde görülmektedir. Akut enfeksiyon boyunca serumda HDV antijeni ve HDV RNA saptanabilir. HDV antijeni çok kısa süre pozitif kalmaktadır, ancak HDV RNA daha uzun süre pozitifliğini sürdürmektedir. HDV enfeksiyonu tanısı için altın standart intrahepatik HDV antijeninin gösterilmesidir (Tablo 80.2).

Hepatit C

HCV, flaviviridae ailesinden tek zincirli 9379 baz çiftine sahip bir RNA virüsüdür. Dünya çapında 170 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu düşünülmektedir. Akut ikterik hastaların %15-16'sının akut hepatit C'ye bağlı olduğu bildirilmiştir. Özellikle 25-39 yaş arası kişilerde insidansı en yüksektir. Akut HCV enfeksiyonuna sahip kişilerin çoğu parenteral olarak enfekte olmaktadır, ancak CDC olguların %32'sinde herhangi bir risk faktörü olmadığını bildirmektedir.

Klinik özellikleri diğer viral hepatit formlarına benzemektedir. Akut HCV enfeksiyonlu hastaların %15-25'inde sarılık görülmektedir, çoğu kişi hastalığı subklinik olarak geçirmektedir. Ortalama inkübasyon periyodu 50 (14-120) gündür. İkter öncesi dönemde iştahsızlık, yorgunluk, sağ üst kadranda ağrısı ve 2-10 gün kadar süren hafif ateş görülebilir. HBV'de olduğu gibi bazı kişilerde serum hastalığı benzeri bir tablo ortaya çıkabilir. Sarılık 1-2 haftada kaybolur ve sarılık hikayesi olan hastaların çok azı kronikleşir. HCV enfeksiyonundan günler sonra HCV RNA pozitifleşmekte ve 8 haftaya kadar pozitif kalmaktadır. HCV RNA, sarılık ortaya çıkmadan önce serumda pozitifleşmekte ve hastalık süre-

since dalgalı bir seyir izlemektedir. Anti-HCV testi bulaştıktan sonra 8 haftada pozitifleşmektedir. Semptomatik akut enfeksiyonlu hastaların yarısında ilk muayenede anti-HCV pozitif olarak saptanmaktadır ancak, subklinik hastalarda anti-HCV pozitifleşmesi gecikebilmektedir. Akut HCV enfeksiyonu tanısı yüksek şüpheye dayanan bir tanıdır. Hastalığın erken dönemlerinde HCV RNA testi pozitif bulunur ve tekrarlayan antikor testleri ilerleyen dönemde pozitif saptanmaktadır. Bulaştıktan 6-12 hafta (1-26 hafta arası) sonra serum aminotransferaz düzeyleri yükselir ve düzey değişken olarak saptanır.

Akut HCV enfeksiyonu ile yeni tanı konmuş kronik HCV enfeksiyonu her zaman birbirinden ayırt edilemeyebilir, çünkü her iki durumda da HCV RNA ve anti-HCV antikor testleri pozitif bulunabilir. Yakın zamanda bulaş hikayesi, antikor testi negatifken HCV RNA'nın pozitif olması, akut enfeksiyonu düşündürülen semptomlar ve serum aminotransferaz düzeyleri yol gösterici olabilmektedir. Karaciğer biyopsisinde belirgin fibröz görülmesi kronik hastalığı gösterir.

Akut enfeksiyon semptomlarının olmaması ve kronikleşme olasılığının yüksek olması (%85) sebebiyle HCV bir kişide uzun zaman pozitif olabilir ve sessiz kalıp yıllar sonra son dönem karaciğer hastalığı tablosu ile karşımıza çıkabilir. Bu nedenle riskli kişilerde enfeksiyon taraması yapılmalıdır.

Akut HCV enfeksiyonuna bağlı fulminan karaciğer yetmezliği nadirdir, ama altta yatan kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda daha sık gözlenmektedir.

Hepatit E

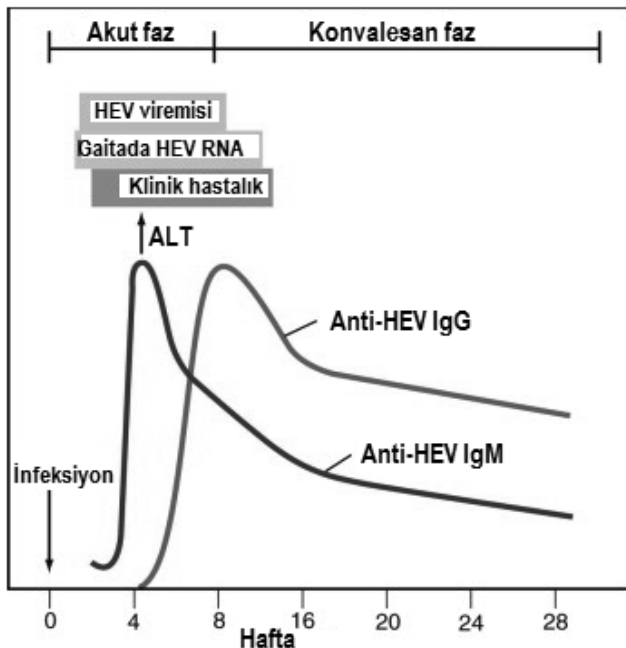
Hepatit E, ilk olarak 1980'lerin ilk yıllarında Hindistan'daki büyük bir su kaynaklı salgında tanımlanmıştır. HEV, caliciviridae ailesi içinde heparnavirüs cinsinin tek üyesi, zarfsız virüstür. Bilinen en büyük epidemiy Çin'de 1986-1988 arasında ortaya çıkmış ve 100 bin'den fazla kişiyi etkilemiştir. Sporadik olgular daha çok seyahatle ilişkilidir.

HEV temel olarak fekal oral yolla bulaşır. Epidemiler çoğunlukla kontamine içme suyu tüketimi-

mi ile ilişkili bulunmuştur. Kişiden kişiye temas, bulaş için etkili bir yol olarak kabul görmemektedir, zira aynı evdeki bireyler arasındaki sekonder atak hızı sadece %0.7-2.2'dir. Parenteral ve seksüel geçişi gösteren kanıt yoktur. HEV enfeksiyonları daha çok genç erişkinlerde görülmektedir.

Gebelikte ortaya çıkan akut HEV enfeksiyonu yüksek mortalite ile seyretmektedir. Gebelikte anneden bebeğe geçiş gösterilmiştir. HEV enfeksiyonu serolojik testler olmadan HAV enfeksiyonundan ayırt edilememektedir. İnkübasyon süresi 14-45 gündür (ortalama 10 gün). Halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş, splenomegali sıklıkla sarılığa eşlik etmektedir. HEV'li hastaların %25'i gebeliğin 3. trimesterinde olan hastalardır. Gebeler, salgın durumlarında gebe olmayanlara göre daha çok etkilenmektedirler. Total mortalitesi HAV'dan daha yüksektir ve yatan hastalarda %0.5-4 olarak bildirilmiştir. Kronikleşmemektedir, ama immünkompromize hastalarda kronik enfeksiyon nadiren bildirilmiştir. Altta yatan kronik karaciğer hastalığı olanlarda akut HEV enfeksiyonu dekompanzasyona yol açabilmektedir.

Akut HEV enfeksiyonunda anti-HEV IgM, erken dönemlerde pozitifleşmekte ve 4-6 ayda kaybolmaktadır (Şekil 80.3). Daha sonra oluşan anti-HEV IgG yıllarca pozitif kalabilmektedir.



Şekil 80.3. HEV enfeksiyonunun klinik, virolojik ve serolojik seyri.

Serum, gaita ve bazı vücut sıvılarında ters transkriptaz-PCR ile virüs gösterilebilmektedir.

Hepatit G

HGV, flaviviridae ailesinden bir RNA virüsü olup GBV-C olarak da adlandırılmaktadır. İlk olarak akut hepatiti olan bir cerrahın plazmasından izole edilmiştir. HCV'ye benzemektedir ve HCV gibi parenteral olarak bulaşmaktadır. Dünya genelinde yaygındır ve ABD'de gönüllü kan bağışçılarında prevalansı %1.7 olarak bildirilmiştir. HIV ve HCV'li hastalarda, çok sayıda transfüzyon yapılanlarda, organ nakli yapılanlarda ve hemodiyalize girenlerde daha sık görülmektedir.

HGV tanısı PCR ile HGV RNA'nın varlığıyla konur. Anti-HGV varlığı HGV RNA'nın klirensini ve bağışıklığın geliştiğini gösterir.

HGV'nin insanlarda karaciğer hastalığı gelişimindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. HGV RNA hem akut, hem kronik karaciğer hastalığında saptansa da patojenik olduğu düşünülmektedir. HGV RNA saptanan hastaların %75'inin karaciğer fonksiyon testleri normal bulunmuştur. HGV ile fulminan karaciğer yetmezliği arasındaki bağlantı, günümüzde tartışmalı olarak değerlendirilmektedir. Bu durum hastaların HGV'yi fulminan hepatik yetmezlik sonrası çok sayıda kan ürünü almalarına bağlanmıştır.

Ayırıcı Tanı

Akut hepatit tablosuna yol açan çok sayıda hastalık mevcuttur. Bu hastalıklar hepatotropik virüslere ilaveten başka virüslerin yol açtığı hastalıklar, non-viral enfeksiyon hastalıkları, ilaca bağlı karaciğer hasarı, iskemik hepatit, ciddi otoimmün kronik aktif hepatit, akut Budd-Chiari sendromu, Wilson hastalığı, gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı, HELLP sendromu olarak sıralanabilir. Nadiren safra kanalı taşı ve masif tümöral yerleşimler de benzer biyokimyasal tabloya yol açabilmektedirler. Kronik hepatit B'nin akut alevlenmeleri de akut hepatit tablosu olarak karşımıza çıkabilir. Tablo 80.3'de akut hepatitin ayırıcı tanısında yer alan hastalıklar bulunmaktadır.

Tablo 80.3. Akut hepatitlerin ayırıcı tanısı.

Enfeksiyöz	Enfeksiyöz olmayan
Epstein-Barr virüs	İlaça bağlı hepatit
Sitomegalovirüs	Otoimmün hepatit
Herpes simpleks virüs	İskemik hepatit
Sarı humma	Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
Leptospiroz	Akut Budd-Chiari sendromu
Q ateşi	Wilson hastalığı
HIV	
Bruselloz	
Lyme hastalığı	
Sfiliz	

Tedavi

AVH tedavisi ağırlıklı olarak semptomatik tedavi, fulminan hepatiti önlemek için destekleyici tedaviden oluşmaktadır. Dehidratasyonu olan, protrombin zamanı (PT) uzamış olan, mental durum bozukluğuna yol açan karaciğer yetmezliği gibi durumlar dışında AVH'de çoğunlukla hospitalizasyon gerekmez. Hospitalizasyon süresi hastanın kliniğine bağlı olup, karaciğer fonksiyonlarının tamamen normale dönmesi beklenmeden taburculuk planlanabilmektedir. Tedavide genellikle istirahat önerilmektedir. Semptomlar geçtikten sonra normal aktivitelere dönüş önerilebilir.

Beslenme değişikliği yapılması önerilmez. Protrombin zamanı uzaması olan hastalarda, ciddi karaciğer disfonksiyonunu K vitamini eksikliğinden ayırmak için parenteral K vitamini uygulanabilir. İştahsızlık ve bulantısı olanlarda dehidratasyonu önlemek için bu semptomlara yönelik tedaviler uygulanabilir. Akut hastalık süresince alkol kullanımından kaçınılmalıdır.

Çok gerekmedikçe tüm ilaç tedavileri kesilmelidir. Ağrı kesici olarak asetaminofen, bulantı için metoklopramid, kaşıntı için ursodeoksikolik asid önerilebilir.

Spesifik İlaç Tedavisi

Akut HAV ve HEV enfeksiyonu için spesifik ilaç tedavisi yoktur. Akut HBV enfeksiyonunda interferon alfa (IFN-alfa) denenmiş ve sınırlı sayıda çalışmada serokonversiyonu artırdığı gösterilmiş, lamivudin'in denendiği bir çalışmada ek bir fayda gözlenmemiştir. Akut HBV enfeksiyonunda kabul görmüş olan spesifik ilaç tedavisi

yoktur. Fulminan hepatiti olup transplantata gidecek olan hastalarda lamivudin'in HBV DNA'yı azaltarak transplant sonrası nüks riskini azaltacağı düşünülmektedir.

Akut HCV enfeksiyonunda ise interferon alfa kullanımı ile HCV enfeksiyonunun %98 klirens saptanmıştır.

Fulminan Karaciğer Yetmezliğinin Tedavisi

AVH'li hastalar haftada iki defa karaciğer fonksiyon testleri ve protrombin zamanı açısından değerlendirilmelidir. Mental durumları yakından izlenmelidir. Mental durum bozukluğu gelişen hastalar hepatik ensefalopati açısından yoğun bakım ünitesinde izlenmelidir.

Fulminan karaciğer yetmezliğinde en önemli tedavi karaciğer transplantasyonudur. Fulminan hepatitte transplantasyonla başarı %59-73'tür.

Korunma

HAV enfeksiyonu için en önemli korunma sanitasyon iken HBV için aşılama değildir. HAV enfeksiyonunda son 2 hafta içinde yakın teması olan duyarlı kişilere immünglobülin 0.02mL/kg dozunda kas içine uygulanır. HAV ile temas sonrası 2 hafta içinde uygulandığı takdirde koruyuculuk oranı %85'tir. Hepatit A enfeksiyonundan tek doz aşılama ile de korunma sağlandığını gösteren bir çalışma vardır ancak aşı 12 ay altındakilere uygulanamazken, immünglobülin 12 ay altındakilere, immünkompromize bireylere, daha önce HAV geçirmemiş veya aşısı olmamış kronik karaciğer hastalarına verilebilir. HAV aşısı 0 ve 6 ya da 12. aylarda olmak üzere 2 doz olarak uygulanmaktadır ve %97-100 koruyucudur. Endemik bölgeye seyahatten en az 4 hafta önce uygulanmalıdır.

HBV aşısı rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen aşıdır, HBV'nin majör yüzey antijenini içerir. Genellikle 0, 1 ve 6. aylar olmak üzere 3 dozda uygulanır. Bu uygulama şemasıyla 3 dozdan sonra %90-95 koruyuculuk sağlanmaktadır. HAV ve HBV kombine aşıları da mevcuttur.

HBV ile perkütan temas sonrası profilakside uygun immünprofilaktik tedavi ile etkin korunma sağlanabilmektedir. HBsAg pozitif annenin bebeğine uygulanacak profilaksi ile perinatal enfeksiyon geçişi önlenir. HBsAg pozitif an-

neden doğan bebeğin korunması amacı ile hepatit B aşısı ve bir doz hepatit B immünglobülin (HBİg)'in yenidoğana ilk 24 saatte uygulanması gereklidir. Bu uygulama ile % 85 başarı sağlanmaktadır.

Perinatal bulaş dışındaki maruziyet sonrasında, mümkünse hemen ilk 24 saat içerisinde 0.06 mL/kg dozda yapılacak intramüsküler HBİg ve eş zamanlı ancak immünglobülinden farklı alan-

dan yapılacak hepatit B aşısı ile profilaksi sağlanmalıdır. Yedi günden sonra yapılan HBİg'nin etkinliği net değildir.

Akut HDV enfeksiyonunu önlemenin HBV enfeksiyonu önlemek dışında bir yolu yoktur. HCV için de temas sonrası profilaksi yolu yoktur. HCV'yi önlemek için bir aşı henüz bulunmamaktadır.

KRONİK HEPATİT B

81

Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Dünyada yaklaşık 350-400 milyon kronik hepatit B taşıyıcısı olduğu ve her yıl, bu olguların 500.000'nin HBV'ye bağlı karaciğer hastalığı nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir. HBV enfeksiyonunun prevalansı ülkemizde % 5 civarındadır. Ülkemizde en sık görülen genotip, genotip D'dir. HBV'nin prevalansı ve genotip dağılımı ülkeden ülkeye değişebilmektedir. Özellikle perinatal bulaşın sık olduğu Uzakdoğu Asya ülkelerinde HBV sıklığı daha fazladır. Perinatal bulaş görülen olgularda eğer doğumdan hemen sonra Hepatit B immünglobülünü (HBIG) ve hepatit B aşısı yapılmaz ise yenidoğanda %90 kronik hepatit B gelişir. Kronik hepatit gelişen olguların ancak %30-50'sinde akut hepatit hikayesi saptanabilmektedir.

Tanım ve Hastalığın Fazları

Altı aydan uzun süren HBsAg pozitifliği kronik hepatit olarak tanımlanır. Kronik hepatit 4 fazda görülür (Şekil 81.1).

İmmüntolerans fazı: Perinatal yolla bulaşan HBV enfeksiyonu sonrasında görülür. HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyi çok yüksektir. Aktif karaciğer hastalığını gösteren bulgular yoktur. Olgular asemptomatiktir ve alanin aminotransferaz (ALT) normaldir. Karaciğer biyopsisinde hafif değişiklikler saptanabilir. İmmüntolerans fazı yaklaşık 10-30 yıl sürer ve HBeAg negatifleşmesi nadirdir.

İmmünlirens fazı: İmmüntolerans fazından, immünlirens fazına genellikle 20-30. yaşlarda geçilir. Olgularda HBeAg pozitif, HBV DNA düzeyi yüksektir. ALT yüksekliği görülebilir. İmmünlirens fazında HBeAg her yıl spontan olarak %10-20 oranında negatifleşir. HBeAg serkonversiyonu sırasında ALT yükselmesi ile karakterize biyokimyasal alevlenme görülebilir ve sıklıkla HBV DNA düzeyinde yükselme alevlenmeye eşlik eder. Hepatik alevlenme genellikle asemptomatiktir. Semptomatik olgular

İmmün tolerans	İmmün klirens	Düşük replikatif faz	Reaktivasyon fazı
HBeAg (+)		HBeAg (-), anti-HBe (+)	
HBV DNA 2x10 ⁸⁻¹¹ IU/ml		< 2.000 IU/ml	
10 ⁴ -2x10 ⁹ IU/ml		≥ 2.000 IU/ml	
ALT		ALT	
Karaciğerde minimal histolojik aktivite	Aktif nekroinflamatuvar aktivite ≥4	İnaktif, nekroinflamatuvar aktivite <4	Aktif, nekroinflamatuvar aktivite ≥4, fibroz mevcut
HBeAg (+) Kronik Hepatit B		İnaktif taşıyıcılık	
		HBeAg (-) Kronik hepatit B	

Şekil 81.1. Kronik Hepatit B Fazları.

akut hepatite benzer bir tablo gösterebilir, Bu dönemde AntiHBc IgM düzeyinde artış olması klinik tablonun akut hepatit B ile, serum alfa-fetoprotein düzeyinde artış olması hepatosellüler kanser (HSK) ile karıştırılmasına neden olabilir. Hepatik alevlenme sırasında nadiren dekompanasyona bağlı ölüm görülebilir. Şiddetli hepatik alevlenme olgularının tedavisinde antiviral ilaçlar (lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir, tenofovir) kullanılabilir.

İnaktif taşıyıcılık: Düşük replikatif fazdaki olgularda HBeAg negatif ve antiHBe pozitifdir. ALT sürekli olarak normaldir. HBV DNA negatif veya 2.000 IU/ml'den azdır.

HBeAg negatif kronik hepatit B: HBeAg negatif, ALT düzeyi genellikle yüksektir. HBV DNA düzeyi 2.000 IU/ml'den fazladır. Karaciğer biyopsisinde kronik enflamasyon bulguları saptanır. Prekor veya kor promoter varyantı HBV virüsü HBeAg oluşturamaz. HBeAg negatif kronik hepatit B olguları genellikle yaşlı kişilerdir. Bu olgularda siroz ve HSK görülme olasılığı daha fazladır.

Hastalıkta iyileşme: Bazı olgularda HBsAg negatifleşebilir. Yıllık HBsAg negatifleşme oranı %0.5-2'dir. HBsAg negatifleşmesine karşın, özellikle ilk 10 yılda HBV DNA pozitifliği devam edebilir. Bu olgularda özellikle immünsüpresyon durumunda reaktivasyon görülebilir.

Klinik Bulgular

Kronik hepatit B'de genellikle asemptomatiktir. Hastalarda halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, karında rahatsızlık hissi ve düşük dereceli ateş görülebilir. Sarılık genellikle yoktur. Fizik muayenede karaciğer, dalak büyüklüğü tespit edilebilir. Dekompanse siroz olgularında ise sarılık, splenomegali, asid, periferik ödem ve ensefalopati saptanabilir. Sirozun diğer (periferik) bulguları; ciltte solukluk, dilde atrofi, parotiste büyüme, spider anjiyom, palmar eritem, tenar ve hipotenar atrofi, beyaz tırnak, dupuytren kontraktürü, çomak parmak, testislerde küçülme, jinekomasti, kıllanmada azalma ve hipotansiyondur.

Laboratuvar Bulguları

ALT, AST yüksekliği saptanabilir. Özellikle

akut alevlenmede ALT düzeyi 50 katına kadar yükselebilir. Hipersplenizm bulguları (lökosit ve trombosit sayısında azalma) veya hepatik fonksiyon bozukluğunda (hipoalbuminemi, uzamış protrombin zamanı ve hiper bilirünbinemi) siroza gidiş akla gelmelidir.

Ekstrahepatik Bulgular

KHB'de dolaşan immünkomplekslere bağlı ekstrahepatik bulgular gelişebilir ve olguların %10-20'sinde görülür. En sık görülen ekstrahepatik bulgular poliarteritis nodoza, membranöz nefropati ve membranoproliferatif glomerülo-nefrittir. Glomerülopati daha çok çocuklarda görülür ve proteinüri ile karakterizedir.

Komplikasyonlar ve Prognoz

KHB'nin başlıca komplikasyonları; siroz, hepatik dekompanasyon, HSK ve ekstrahepatik bulgulardır. Beş yıl içinde kronik hepatitten siroza geçiş %12-20, kompanse siroz olgularında hepatit dekompanasyon %20-23, kompanse sirozda HSK gelişimi % 6-15'dir. Uzun süren replikasyon fazı, uzun süren nekroenflamasyon nedeniyle kötü prognoza neden olur. Alkol kullanımını karaciğer hasarını hızlandırarak, siroz ve HSK gelişmesine neden olmaktadır. Tekrarlayan hepatit atakları da fibröz, siroz ve HSK riskini artırmaktadır. HBV DNA düzeyinin yüksekliği de siroza ilerleme oranı ile ilişkilidir. HBV replikasyonunu baskılanması komplikasyonların gelişmesini önlemekte ve karaciğer hasarında düzelme sağlamaktadır.

Reaktivasyon

Reaktivasyon sıklıkla immünsüpresif tedavi sonrası ortaya çıkar, bununla birlikte spontan reaktivasyon da olabilir.

Koenfeksiyon

Kronik hepatit B ile birlikte Hepatit D virüsü (HDV) veya Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu görülebilir. HBV olgularında HCV birlikteliği %10-15'dir. Karaciğer hasarı koenfeksiyon olgularında daha fazladır. HBV-HCV birlikteliğinde genellikle HCV RNA pozitif, HBV DNA negatif veya düşük düzeydedir. Bununla birlikte HCV

RNA ve HBV DNA'da dalgalanma görülebilir. HCV süperenfeksiyonu, HBV DNA'yı baskılayabilir ve HBsAg serokonversiyonu geliştirebilir. HDV'nin enfeksiyon oluşturabilmesi için mutlaka HBV'ye gereksinim vardır. Koenfeksiyon veya süperenfeksiyon şeklinde görülebilir (Bakınız Hepatit D virüs enfeksiyonu).

Tedavi

HBsAg 6 aydan uzun süredir pozitif, serum HBV DNA 2.000 IU/ml, devamlı veya aralıklı ALT yüksekliği olan kronik hepatit B olgularında karaciğer biyopsisi yapılması önerilir. AntiH-Be pozitif, HBV DNA düzeyi >2.000 IU/ml olup, ALT düzeyi normal olan olguların eğer ailesinde HSK hikayesi mevcut ise veya bu olgular 40 yaşından büyükse karaciğer biyopsi yapılarak histolojik aktivitenin değerlendirilmesi tedavinin planlanmasında yol gösterici olacaktır.

HBeAg pozitif nonsirotik olgular: HBV DNA >2.000 IU/ml ve ALT >2x normalin üst sınırı (NÜS) olan olgularda tedavi önerilir. Yeni tanı konulan HBeAg pozitif olgularda spontan HBeAg serokonversiyonu olup olmayacağını görmek için bu olgular, tedavi verilmeksizin 6 ay gözlenmelidir. ALT düzeyi yüksek ama <2x NÜS olan olgular izleme alınır ve ALT iki katından fazla yükselir ise tedavi verilebilir.

HBeAg negatif nonsirotik olgular: HBV DNA >2.000 IU/ml ve ALT >2x NÜS olan olgularda tedavi önerilir. ALT düzeyinde dalgalanmalar görülebilmesi nedeniyle bu olguların taşıyıcılıktan ayrımını yapmak amacıyla düzenli olarak ALT düzeyi takip edilmelidir. HBV DNA >2.000 IU/ml ve ALT düzeyi sürekli olarak normal olan olgularda tedavi verilmesi düşünülürse karaciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Siroz: Kompanse siroz olgularında HBV DNA >2.000 IU/ml ise tedavi başlanmalıdır. Dekompanse siroz olgularında ise HBV DNA pozitif ise antiviral tedavi verilmelidir. Bu olgularda ALT düzeyi tedaviye başlama kriteri değildir.

İmmüntoleran olgular, inaktif taşıyıcılar ve latent HBV enfeksiyonu (HBsAg negatif, HBV DNA pozitif) olanların tedavi edilmesi önerilmez.

Kullanılan İlaçlar

Kronik hepatit B tedavisinde pegile interferon

ve antiviral ilaçlar (lamivudin, telbivudin, adefovir, entekavir ve tenofovir) kullanılabilir. Tedavi süresinin belirgin olması, direnç gelişmemesi, etkisinin daha kalıcı olması, pegile interferon tedavisinin avantajlarıdır, ancak parenteral olması, yan etkileri ve HBeAg negatif olgularda etkinliğinin az olması ise dezavantajlarıdır. Genotip D olgularında etkisi diğer genotiplere göre daha düşüktür. Oral antiviral ilaçların etkinliğinin yüksek olması, oral kullanılabilmesi ve yan etkilerinin azlığı gibi avantajları yanısıra tedavi süresinin belirsizliği ve antiviral direnç gelişimi gibi dezavantajları vardır.

Pegile interferon özellikle, genç ve HBeAg pozitif olgularda tedavide önerilir. Tedavi süresi 48 haftadır.

Tenofovir ve entekavir tedavide ilk seçenek oral antiviral ilaçlardır. HBV DNA'yı daha hızlı baskırlar, entekavire karşı direnç gelişme olasılığı düşüktür (%1), tenofovire karşı ise 6 yıllık kullanım sonunda direnç saptanmamıştır. Lamivudin ve telbivudinin dezavantajı yüksek oranda direnç gelişmesidir. Telbivudin lamivudine göre daha fazla antiviral etki gösterir. Antiviral ilaçlarla tedavi süresi belirsizdir. HBeAg pozitif olgularda, HBeAg serokonversiyonundan (HBeAg'nin negatifleşmesi ve Anti HBe pozitifleşmesi) 12 ay sonra tedavi sonlandırılabilir ama tedavi kesilmesi sonrası hepatik alevlenme görülebilir. HBeAg negatif olgularda ise tedavi Anti HBs oluştuktan sonra kesilebilir.

Kompanse ve dekompanse siroz olgularında antiviral ilaçlar tercih edilir. Dekompanse sirozda pegile interferon kontrendikedir. Bu olgularda uzun süreli tedavi gereksinimi nedeniyle potent antiviraller, entekavir veya tenofovir kullanılmalıdır.

Antiviral direnç gelişen olgularda ise direnç gelişen ilaca göre tedavi yaklaşımı değişiklik gösterir. Önerilen çapraz direnç görülmeyen başka bir antivirale geçilmesidir. Lamivudin, telbivudin veya entekavir direnci görülen olgularda tenofovire geçilebilir. Adefovir direnci görülen olgularda ise lamivudin, telbivudin veya entekavir tedaviye eklenir. Bu olgularda daha öncesinde lamivudin direnci var ise entekavir (1.0 mg) tercih edilir.

İnterferon tedavisine yanıt vermeyen olgularda antiviral ilaçlar kullanılabilir.

Korunma

KHB olguları, HBV'nin bulaş yolları ve olası komplikasyonlar konusunda eğitilmeli, hekime danışmadan hepatit B'ye yönelik özellikle bitkisel ilaç kullanımı konusunda uyarılmalıdır. Hastalar alkol ve sigara kullanmamalıdır. KHB olguları Hepatit A'ya karşı seronegatif ise hepatit A aşısı yapılmalıdır. Kronik kepatit olguları ile aynı evde yaşayan kişiler HBV yönünden test edilme-

li ve bağışık olmayanlara HBV aşısı yapılmalıdır. HBV pozitif annelerin bebeğine doğum sonrası 12 saat içinde HBIG ve HBV aşısı uygulanmalı, ilk aşıdan 1 ve 6 ay sonra aşı dozu tekrarlanmalıdır.

KHB olgularında her yıl alfa-fetoprotein ve abdominal ultrasonografi ile HSK taraması yapılmalıdır.

İsmail BALIK

Bölgeden bölgeye değişmekle birlikte dünyada ve ülkemizde kronik hepatit C virüs (HCV) enfeksiyon prevalansı ortalama %1'dir. Gelişmiş ülkelerde kronik hepatitlerin, siroz ve HCC'nin birinci, ülkemizde ise hepatit B'den sonraki ikinci nedenidir.

Hepatit C sessiz seyirlidir ve çoğu kez rutin serolojik ve biyokimyasal taramalarda ortaya çıkmaktadır. Ciddi karaciğer hastalığı ve siroz gelişmedikçe klinik belirtiler hafiftir veya hiç yoktur. HCV ile enfekte hastaların %15'i kendiliğinden iyileşen, %25'i ise asemptomatik, aminotransferazları normal ve benign histolojiye sahip olgulardır. Geri kalan %60 ise kronikleşir. Kronikleşen olguların %20-30'u siroz ve terminal dönem karaciğer hastalığına ilerler. Kronik HCV enfeksiyonlu olgular arasında siroza ilerleme olasılığının yüksek olduğu durumlar; enfeksiyonun ileri yaşta alınması (özellikle erkek cinsiyet), obezite, alkol kullanımı (>50g/gün), steatoz varlığı ve HIV ko-enfeksiyonudur. Siroza ilerlememiş kronik hepatit C'de HCC gelişme riski düşüktür.

Kronik hepatit C'de ekstrahepatik sendromlar görülebilmektedir; esansiyel miks kriyoglobülinemi, vaskülit, membranoproliferatif glomerülo nefrit, monoklonal gamopati, Sjögren sendromu ve porfiriya kutanea tarda.

Laboratuvar Bulguları

Kronik hepatit C tanısı anti-HCV pozitifliği, devam eden aminotransferaz yüksekliği ve kronik hepatitin histolojik bulguları ile konur. Aminotransferaz yüksekliği dalgalı seyir gösterir. Kronik HCV enfeksiyonlu olguların yaklaşık %30'unda ALT sürekli normal düzeydedir.

Bu olguların %15-20'sinin karaciğer biyopsisinde ileri fibröz veya siroz bulguları saptanabilir. ELISA testi ile alınan anti-HCV sonuçları bazen yanlış pozitif veya yanlış negatif olabilmektedir. Özellikle immünkompremize ve hemodiyaliz hastalarında bu test yeterince duyarlı değildir. Şüpheli varsa, farklı zamanlarda en az iki kez kalitatif PCR (HCV-RNA) testiyle doğrulanmalıdır.

Tedavi

Kronik HCV enfeksiyonunda tedaviye başlamadan önce hastanın yaşı, genel sağlık durumu, siroz riski ve cevap şansı değerlendirilmelidir. Yüksek ALT değerlerine sahip olan karaciğer biyopsisinde anlamlı (orta şiddette) nekroenflamatuvar aktivite ve fibröz olanlarda tedavi endikasyonu vardır. İleri fibröz olan ve kompanse sirozlu hastalar da tedaviye alınabilir, ancak yanıtları düşük orandadır. HCV RNA düzeyi ve genotip (19. kromozomda bulunan genetik polimorfizm (IL28B)) tedaviye cevabı belirleyen önemli iki faktördür. Genotip 2 ve 3 ile enfekte hastaların tedaviye yanıtı, genotip-1 hastalarına göre iki veya üç kat fazladır.

Hızlı ve erken virolojik yanıt gelişmesi kalıcı virolojik yanıt şansını olumlu etkilemektedir. Tedaviye yanıt alınan olguların bir kısmında ilaçlar kesildikten sonra nüks görülür. Diğer bir yanıtsızlık şekli de tedavi altında alevlenme (Breakthrough)'dur; en sık tedavinin 4-5. ayında görülür.

Kronik hepatit C'de standart tedavi, pegile interferon ve ribavirin kombinasyonudur.

İnterferon (IFN)'lar çeşitli hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak antiviral ve immün modula-

tör etkilerini başlatırlar; virüsün hücre içine girişini, protein sentezini ve replikasyonunu baskılar.

Pegile interferonlar (PEG-IFN), pegilasyon teknolojisi ile üretilen uzamış plazma ömrüne sahip IFN'lardır. Pegilasyon sayesinde IFN'un kan dolaşımında daha uzun süre kalması, plazma konsantrasyonunda daha az dalgalanma olması, etkinliğinin artması, toksisitesinin azalması ve haftada bir kez uygulanması ile tedaviye uyumun kolaylaşması kazanılan en büyük avantajlardır. Ülkemizde PEG-IFN'un iki farklı formu vardır: PEG-IFN α 2b'nin KHC tedavisinde kullanım dozu haftada bir 1,5 μ g/kg, PEG-IFN α 2a'nın ise haftada bir 180 μ g şeklindedir.

IFN'nun neden olduğu yan etkilerin çoğu doza bağımlıdır. Tedaviye devam edildikçe semptomların bazıları azalır. Grip benzeri reaksiyon en sık görülen yan etki olup tedaviden 4-6 saat sonra başlar ve tedavi öncesi asetaminofen ile önlenebilir. Depresyon en sık 3-4. ayda gelişir ve gerekirse antidepresanlar kullanılabilir. Ciddi psikiyatrik sorunlar, ağır bulantı ve kusma, <50.000/mm³ trombositopeni ve <1500/mm³ lökopeni gibi durumlarda doz atlanır veya azaltılabilir. İki hafta içinde bu yan etkiler düzeldiği takdirde başlangıç dozuna dönülebilir.

Ribavirin (RIB), hepatit C tedavisinde kullanılan temel bir antiviral olup bir nükleozid analogudur. Direk virüsidal etkisinden çok virüstenetik ve immünmodülatör etkisi vardır. RIB, hepatit C'ye ancak IFN ile birlikte etkilidir. RIB'in, IFN'a cevabı artırmaktan çok relapsı engellediği görülmüştür. Hemolitik anemi (Hb'de ortalama 2-3 gr/dl düşme), öksürük, kaşıntı, döküntü, uykusuzluk ribavirinin yan etkileri arasındadır. Tedaviye ilk başlandığı sırada haftalık hemogram takipleri yapılmalı, sonra kliniğe göre belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır. Tedavi sırasında hemoglobün <10g/dl olanlarda doz yarıya indirilmeli, <8g/dl inmişse kesilmelidir. Teratojen olması nedeniyle tedavi altındaki kadın hastalar ve eşlerinin doğum kontrolüne uymaları ve tedavi kesildikten birkaç ay sonrasına kadar çocuk planlamamaları konusunda uyarılmalıdır.

Naiv Olgularda Tedavi

Önerilen tedavi şeması; genotip 1 için 48 hafta süreyle, haftada bir PEG-IFN ve RIB (<75kg

için 1000mg, >75 kg için 1200mg) şeklindedir. Genotip 2 ve 3 için önerilen şema ise 24 hafta süreyle aynı dozda PEG-IFN ve RIB (800mg) kombinasyonudur. Genotip 1 hastalarında kalıcı viral yanıt oranı %40-54, genotip 2 ve 3'te ise %65-82 oranındadır.

Yanıtsız, Kısmi Yanıtlı Veya Nüks Eden Olgularda Tedavi

Eskiden yapılmış olan IFN monoterapisine yanıt vermeyen hastaların %25-40'ı, IFN+RIB'e yanıtsız olguların ise %10'u pegile IFN+RIB kombinasyonuna kalıcı viral yanıt vermektedir. PEG-IFN+RIB'e yanıtsız, kısmi yanıtlı ya da nüks olgularında IFN ve RIB'a eklenen yeni proteaz inhibitörlerinden (telepravir, bocepravir) biriyle yapılan üçlü tedavi, yanıt şansını oldukça artırmıştır.

Atipik Olgularda Tedavi

ALT düzeyi normal sınırlarda olan olgularda, karaciğer hastalığı ALT değerleri yüksek olanlardan daha hafif boyuttadır; biyopside fibröz saptananlarda tedavi düşünülmelidir.

HIV ile koenfekte hastalar pegile IFN ve RIB kombinasyonu ile tedavi edilebilirler.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalar IFN monoterapisine ile tedavi edilebilirler.

Kompanse sirozlu hastalara tedavi verilmesi dekompanzasyona gidişi yavaşlatarak hepatoma gelişme riskini düşürmektedir. Dekompanse sirozlu hastalar ise transplantasyon merkezlerine yönlendirilmelidir.

Ekstrahepatik tutulumlu kronik HC olguları da tedaviye alınmalıdır. Bu hastalarda tedaviye düzelme olmakta fakat sonra nüks görülebilmektedir; bu nedenle uzun süreli tedavi edilmeleri gerekmektedir.

Yeni Tedavi Seçenekleri

Piyasaya yeni çıkan ve özellikle IFN+RIB tedavisinin etkisiz kaldığı olgularda ümit ışığı olan yeni antiviraller, virüse direkt antiviral etkileri nedeniyle "direkt etkili antiviraller" adıyla anılmaktadır; Bocepravir ve Telepravir, proteaz inhibitörüdürler. Genotip-1'e de etkilidirler ve yanıt şansını %80'e kadar çıkarabilmektedirler. Bununla birlikte ciddi yan etki (döküntü, ane-

mi..), yüksek direnç riski, çok sayıda ilaçla etkileşim ve pahalı olmaları dezavantajlarıdır. Direnç risklerini azaltmak için mutlaka IFN ve RIB ile birlikte kullanılmalıdırlar. Telepravir, 3 x 750 mg/gün, bocepravir ise, 3 x 800 mg/gün dozlarında ve ilk 4-24 haftalar arasında bakılan HCV-

RNA sonuçlarına göre değişen sürelerde (28-48 hafta) alınırlar. Bocepravir tedavi planı, ilk 4 haftada verilen IFN+RIB tedavisinden (lead-in; öncü tedavi) alınan virolojik yanıtı göre şekillendirilir.

83

FULMİNAN HEPATİK YETMEZLİK

Mustafa SÜNBUİL

Fulminan hepatik yetmezlik (FHY), daha önce karaciğer hastalığı olmayan veya kompanse olan bir hastada sekiz hafta içinde, altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda ise sarılık başladıktan iki hafta sonra hepatik ensefalopatinin hızlı gelişimi ile karakterize ciddi akut hepatit durumudur. Daha sonra gelişen hemodinamik bozukluk, beyin ödemi, böbrek yetmezliği, pıhtılaşma bozuklukları, ciddi metabolik bozukluklar ve enfeksiyonlara duyarlılık gibi komponentleri içeren öldürücü bir tablodur. Ensefalopati öncesi sarılık diğer bulgulardan daha önemli bir göstergedir.

Etiyoloji

Akut karaciğer yetmezliğinin nedenleri çok çeşitlidir ve coğrafi bölgelere göre değişiklikler gösterir. Tüm dünyada en sık nedenler özellikle hepatit A ve B olmak üzere viral hepatitlerdir. Kuzey Amerika ve Avrupa ülkelerinde viral hepatitler fulminan hepatik yetmezliğin % 20-50'sinden sorumludur. Gelişmekte olan veya az gelişmiş ülkelerde ise bu oran daha yüksektir.

Diğer nedenler ise parasetamol toksisitesi, idiosinkrazik ilaç entoksikasyonları, çeşitli toksinler ve Wilson hastalığı gibi metabolik hastalıklardır. İskemik nedenler, Budd-Chiari sendromu, Reye sendromu ve malignitelerde fulminan yetmezliğe neden olabilir. Hastaların önemli bir kısmında ise neden saptanamamaktadır.

Patogenez ve Karaciğer Histopatolojisi

Akut karaciğer yetmezliğinde hem sitotok-

sik hem de sitopatik hasar olur. Sitotoksik hasar, hepatit A virüsü gibi hepatotoksik virüslerin, ilaçların veya toksik metabolitlerinin hepatositleri direkt hasara uğratması sonucu gelişir. Sitopatik hasar hepatit B virüs ve idiosinkrazik ilaç reaksiyonlarında gözlemlendiği gibi hepatositlere salınan anormal hücre yüzey antijenlerine immün aracılıklı yanıt nedeniyle meydana gelir. Akut karaciğer yetmezlikli hastada görülen en sık histopatolojik şekil hepatosellüler nekrozdur.

Klinik Özellikler

Akut karaciğer yetmezliğinin en önemli klinik özelliği sarılık ve hepatik ensefalopatidir. Hastalarda koagülopati vardır ve karaciğer aminotransferaz seviyeleri çok yükselmiştir.

Hepatik Ensefalopati (HE)

HE; bilinç ve davranış bozukluğu, kişilik değişiklikleri, asteriksis veya flepping tremor gibi düzensiz değişim gösteren nörolojik bulgular, tanımlayıcı elektroensefalografik değişiklikler ile karakterize karmaşık bir sendromdur. Patogenezdeki en önemli faktörler ciddi hepatosellüler yetmezlik ve/veya portal venöz kanın intrahepatik veya ekstrahepatik şantıdır. Bu şant sonucunda gastrointestinal sistemden emilen toksik maddeler karaciğer tarafından temizlenemez ve santral sinir sisteminde metabolik bozukluklara neden olur. Kanda amonyum, yalancı nörotransmitterler, kısa zincirli yağ asitleri, benzodiazepinler ve gamma-amino-butirik

asid (GABA) gibi maddeler saptanır. Merkaptanlar ve fenol gibi diğer bileşik ve metabolitlerde ensefalopatinin gelişiminde rol oynayabilir. Ensefalopatinin patogeneğinde en çok suçlanan madde amonyumdur. Aminoasidler amonyağın en önemli kaynağıdır. Aminoasidler deamini edilerek amonyak elde edilir.

Amonyak kaynakları;

1. Amino asidler: Özellikle karaciğerde aminotransferaz ve glutamat dehidrogenaz reaksiyonlarıyla aminoasidlerden amonyak üretilir. Gastrointestinal sistemden (GİS) portal venle karaciğere gelen aminoasidlerin çoğu bu yolla yıkılır.
2. Glutamin: Böbrek tubulus hücrelerinde bulunan glutaminazın etkisiyle glutaminden amonyak oluşur ve bu amonyağın çoğu idrarla NH_4^+ olarak atılır.
3. Bağırsaklarda bakterilerin etkisiyle aminoasidler parçalanır ve amonyak oluşur. Hepatik ensefalopati hastalarının birçoğunda kan amonyak düzeyi artmıştır ve hastanın ensefalopatiden düzelmesine paralel olarak kan amonyak düzeyleri azalır. Amonyak kan beyin engelini kolayca geçerek, SSS'nde birikir. İnsanda SSS'nde en önemli uyarıcı nörotransmitter glutamat, en önemli inhibitör nörotransmitter ise GABA'dır. Ensefalopati kliniğinden sorumlu tutulan artmış GABA düzeyinin büyük bir kısmından bağırsak florası sorumlu tutulmaktadır.

Tanı

Tanı için aşağıdaki dört ana faktör aramalıdır:

1. Akut veya kronik hepatosellüler hastalık ve/veya yaygın portal-sistemik kollateral şant
2. Unutkanlık ve konfüzyondan, stupor ve komaya kadar ilerleyebilen bilinç ve mental bozukluklar
3. Asteriksiz, rijidite, hiperrefleksi, ekstensör plantar bulgular, nadiren epilepsiyi kapsayan nörolojik bulgular
4. Elektroensefalogramda (EEG) karakteristik, simetrik, yüksek voltaj, yavaş dalga paterni.

Anamnezde hastanın daha öncesinde karaciğer hastalığı olup olmadığı, ayrıca akut viral hepatit (AVH)'in prodromal ve klinik dönem

Tablo 83.1. Hepatik ensefalopatinin klinik evreleri.

Evre	Bilinç durumu	Nöromusküler	EEG değişiklikleri
Evre 1 (Prodrom)	Hafif konfüzyon, mental yavaşlama, uyku bozukluğu, hastalar uyanık ve bilinci yerinde	Hafif asteriksiz, tonus ve refleksler normal	Çoğunlukla yok
Evre 2 (Koma öncesi)	Uyuklamada artış, konuşulabilir ama konuşmalar net anlaşılabilir, uygunsuz davranışlar	Asteriksiz kolayca saptanır, refleksler ve kas tonusunda artma	Anormal, Genellikle yavaşlama
Evre 3 (Stupor)	Bariz konfüzyon ve dezorientasyon, ajitasyon	Asteriksiz, ağırlı uyarana fleksiyon yanıtı	Devamlı anormal
Evre 4 (Koma)	Ağırlı uyarana yanıt zayıf veya yok	Asteriksiz genellikle yok, devamlı klonus, ağırlı uyarana ekstensör yanıt	Devamlı anormal
Beyin ölümü	Ağırlı uyarana yanıt yok	Fiks dilate pupiller	Düz çizgi

yakınmaları öğrenilmeye çalışılmalıdır. İdrarın koyulaşmasından önceki 2 haftalık dönem genellikle prodrom dönemidir. İdrar rengindeki değişiklikten sonra AVH'in klinik dönemi başlar. Bu dönemde hastalar iştahsızlık, halsizlik, bulantı-kusma, göz aklarında veya ciltte sararma, ateş, kaşıntı ve dışkı renginin açılması gibi bir çok yakınma tanımlar. Akut viral hepatit olan hastalar, çoğunlukla yakınmalarının ilk 2 haftası içinde hastaneye başvururlar. Klinik ilerledikçe sarılık artar ve karaciğer hızla küçülür. Bulantı sıktır, fakat karın ağrısı nadir görülür. Taşikardi, hipotansiyon, hiperventilasyon ve ateş geç bulgulardır. Tablo 83.1'de HE'nin klinik evreleri verilmiştir.

Akut ensefalopatili hastalarda nörolojik defisitler altta yatan faktörlerin düzeltilmesi ve/veya karaciğer fonksiyonlarının iyileşmesine bağlı olarak geriye dönüşümlüdür.

Tedavi

Hepatik ensefalopati hastaları tecrübeli personelin gözetiminde yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilmelidir. Yoğun bakım ünitesinde vital fonksiyonların takibi, elektrolit ve asid-baz dengesi, yeterli kalorinin sağlanması gerekir. Teşhisten şüphelenmesi durumunda dahi etkin tedavi derhal başlanmalıdır. Tedavide primer yaklaşım HE hastasının prognozunu

Tablo 83.2. HE'li Hastalarda prognozu kötüleştiren faktörler ve önlemler.

Gastrointestinal kanamanın durdurulması, sık kan transfüzyonundan kaçınma
Azoteminin tedavisi
Arteriyel hipotansiyon ve hipoksinin tedavisi
Diyüretik tedavisinin kabul edilebilir düzeye indirilmesi
Sıvı ve elektrolit kaybının tedavisi, hipokalemiden kaçınma
Benzodiazepin, sedatif veya diğer psikoaktif ilaçlardan kaçınma
Enfeksiyonların hızlı tedavisi
Protein kısıtlaması
Konstipasyonu önleme

ağırlaştırılan faktörlerin belirlenmesi ve bunlara yönelik önlem alınmasıdır. Bu faktörler ve alınması gereken önlemler Tablo 83.2'de görülmektedir.

Ensefalopati birden gelişebilir ve süratle ölümle sonlanabilir. Fulminan ve subfulminan hepatit, beyin ödemi ve intrakranial basınç artışı ile karakterizedir. Beyin herniasyonu, beyin iskemisi, beyin hipoksisinin sonucu oluşan beyin ölümü hastanın kaybedilmesinin başlıca nedenlerinden biridir. Fötor hepatikus genellikle mevcuttur. Beyin ödemi, hipoglisemi, sepsis ve hipoksemi gibi faktörler ensefalopatiji ağırlaştırır. Tedavide temel amaç amonyak düzeyinin yükselmesini önlemektir. Bu durum protein alımının kısıtlanması, kolonun mekanik temizlenmesi ve üreaz pozitif bakterilerin kolonda baskılanması ile sağlanabilir.

Gastrointestinal sistem veya diğer dokulara kanamanın durdurulması, sedatif ve benzodi-

azepin kullanımından kaçınma, protein kısıtlaması, spontan bakteriyel peritonit ve septik komplikasyonlar için ise antibiyotik tedavisi önerilmelidir. Hipoglisemi gelişebileceği için hastaların kan glukoz düzeyi takip edilmelidir.

ÖZGÜN TEDAVİLER

- **Asetaminofen zehirlenmesinde tedavi:** İntihar kasdı veya kaza sonucu meydana gelen asetaminofen zehirlenmesinde spesifik tedavi gerekir. Eğer hasta ilacı aldıktan sonraki saat içinde başvurursa daha fazla ilacın emilimini azaltmak için mide lavajı yapılmalıdır. Asidoz, hipoglisemi ve hipopotasemi gibi erken metabolik komplikasyonlar aranmalı ve varsa tedavi edilmelidir. Karaciğer hasarı N-asetilsistein (NAC) ve metionin gibi glutasyon prekürsörleri tarafından önlenabilir.
- **Mantar zehirlenmesinde tedavi:** İV mayı verilmeli, diyürez yapılmalı, aktif kömür verilmelidir. Spesifik tedavi silibinin ve penisilin G ile yapılır.

Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu yapılamayan hastaların % 70'i kaybedilmektedir. Karaciğer transplantasyonu dünyada bir çok merkezde FHY için standart tedavi şeklidir.

Mustafa YILDIRIM, Behiye DEDE

Akut sistit, genellikle mikroorganizmaların yol açtığı sık idrara çıkma, idrar yaparken yanma ve suprapubik ağrı semptomlarıyla kendini gösteren mesane enfeksiyonudur.

Etiyoloji

İdrar yolu enfeksiyonlarının (İYE) %95'ten fazlasında etken tek bir bakteri türüdür. *Escherichia coli* toplum kökenli, sporadik ve non-komplike semptomatik İYE'nin tüm klinik tiplerine en sık neden olan etkindir. Çoğu ülkelerde bu enfeksiyonlarda ikinci en sık etken *Staphylococcus saprophyticus*'tur. Rekürren enfeksiyonlarda *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella* türleri, *Proteus* türleri, *Providencia stuartii*, ve *Morganella morganii* daha yaygın olarak görülmektedir.

Epidemiyoloji

Dünya genelinde her yıl en az 150 milyon semptomatik İYE meydana gelmektedir. Genellikle hastalıkların %90'ı sistit, %10'u piyelonefrit olup, enfeksiyonlar hastaların %75'inde sporadik, %25'inde rekürren enfeksiyonlar şeklinde görülmektedir. Olguların %2'si komplike enfeksiyonlardır.

Klinik Özellikler

Sistit hızlı başlangıçlı bir hastalıktır. Sistitin tipik bulguları: sık idrara çıkma, acil idrar yapma hissi, idrar yaparken ve yaptıktan sonra yanma, suprapubik ağrı, kanlı ve/veya bulanık idrardır. Ateş, böğür ağrısı, üşüme ve titreme sistitte beklenen bulgular değildir. Klinik ve laboratuvar

bulgularına göre akut sistit ve akut piyelonefrit ayırımı Tablo 84.1'de gösterilmiştir.

Tanı

Günümüzde nonkomplike sistitli kadınlarda anlamlı bakteriyüri, pyüri (≥ 10 lökosit/mm³) ile birlikte orta akım idrarında $\geq 10^2$ koloni oluşturan birim (colony forming unit, CFU)/mL bakteri varlığı olarak tanımlanmaktadır. İdrar kültür örneği toplarken sünnetsiz erkeklerde sünnet derisi geri çekilmeli, kadınlarda labiyumlar birbirinden ayrılmalıdır. Su ve sabun ile ıslatılmış farklı steril gaz pedlerle vulva önden arkaya doğru dört kez yıkanmalı, sonra steril distile suyla ıslatılmış spançlarla iki kez durulanmalıdır. Miksiyon esnasında orta akım idrarı toplanmalı, idrarın ilk ve son kısmı alınmamalıdır. Laboratuvara taşıma esnasında bakteri üremesini önlemek için, alınan idrar örneğinin dondurulmadan soğutulması önerilmektedir. Nitrit stik testi de bakteriyüri taramasında kullanılan hızlı ve pahalı olmayan bir yöntemdir. *Pseudomonas aeruginosa* hariç gram-negatif bakteriler nitratı nitrite metabolize ederler. Gram-pozitif bakte-

Tablo 84.1. Akut Sistit ve Piyelonefritte Ayırıcı Tanı.

Belirti ve Bulgular	Sistit	Piyelonefrit
Ateş	Yok	Var
Dizüri	Var	Olabilir
Sık idrara çıkma	Var	Olabilir
Böğür ağrısı	Yok	Var
Piyüri	Var	Var
Nitrit testi	Çoğunlukla pozitif	Çoğunlukla pozitif
Bakteriyüri	Var	Var
C-reaktif protein	Normal	Artmış
Kan kültürleri	Negatif	≈ %30'unda pozitif

riler ve mantarlar nitrati metabolize etmezler. Bu nedenle nitrit stik testi enterokokların yaygın olduğu rekürren enfeksiyonlarda ve *Staphylococcus saprophyticus* sıklığının yüksek olduğu durumlarda uygun bir tanı yöntemi değildir. Pyüri varlığını tespit etmek için önerilen en iyi yöntem santrifüj edilmemiş orta akım idrarında bir sayma kamarası kullanarak lökositlerin sayılmasıdır. Diğer uygun yöntem pyüri miktarının kabaca belirlenmesini sağlayan lökosit esteraz dipstik testidir. Santrifüj edilmiş idrar sedimentinden lökosit sayımı günümüzde önerilen bir yöntem değildir.

Tedavi

Akut sistitin erken tedavisinde amaç, piyelonefrite ilerleme riskini azaltmaktır. Mikrobiyal etiolojinin ve antimikrobiyal duyarlılığın belirlenmesi birkaç gün sürebildiğinden, tedavi ampirik olarak başlanır. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada, 18–50 yaş grubu toplum kökenli İYE etkeni *E. coli* izolatlarının oral antimikrobiyallerle duyarlılık oranları; trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) %69.4, amoksisilin/klavulonat %63.8, sefaklor %80.8, siprofloksasin %78.4 ve amoksisilin için %50 bulunmuştur. Akut sistitte TMP-SMZ ve florokinolonlar için 3 günlük tedavi yeterlidir. β -laktam antimikrobiyaller ve nitrofurantoin ise 5–7 günlük bir tedavi süresini gerektirmektedir. Rekürren ya da komplike sistitli hastalarda tedavi süresi en az 7 gündür. Tek doz tedavi için lisanslı tek antibiyotik fosfomisin'dir. Florokinolonların direnç gelişimini önlemek için sporadik sistitte rutin kulla-

nımı önerilmemekte ve daha önemli kullanımlar için saklanması tavsiye edilmektedir. İyi eğitilmiş ve uyumlu kimseler olmaları halinde, sık tekrarlayan sistiti olan hastaların erken dönemde kendi kendine tedavi uygulayabilecekleri belirtilmektedir. Akut sistit tedavisinde kullanılan bazı antimikrobiyaller ve önerilen dozlar Tablo 84.2'de gösterilmiştir. Sporadik ve nonkomplike sistitli hastalarda ileriye dönük izlem ve kontrol gerekli değildir.

Korunma

İYE'lerin tekrarlama riskini önemli derecede azaltan en önemli korunma önlemlerinden biri hemen cinsel temas sonrası yapılan miksiyondur. Bu yapıldığında, distal üretrada sayıları artan çoğu bakteri dışarı atılmış olur. Diğer bir faydalı uygulama her miksiyonda ikili ya da üçlü mesane boşaltma (voiding) pratikleri yapmaktır. Böylece rezidüel idrar volümü azaltılır. Fazla sıvı alımı ve aşırı diürezin korunmada kanıtlanmış belirgin bir yararı bulunmamaktadır. Yılda 3 veya daha fazla sistit atağı geçiren kadınlarda enfeksiyonlar cinsel temasla ilişkili ise postkoital miksiyon ve cinsel temas sonrası tek doz antibiyotik verilmesi (80/400 mg TMP-SMZ, 100 mg nitrofurantoin veya 125 mg siprofloksasin) enfeksiyonun önlenmesinde etkilidir. Cinsel temasla ilişkili olmayan reenfeksiyonlarda mevcut atak tedavisini takiben uzun süreli antibiyotik (40/200 mg TMP-SMZ veya 50 mg nitrofurantoin) profilaksisi önerilmektedir. Rekürren semptomatik İYE'leri olan atrofik vajinal mukozalı postmenapozal kadınlarda, oral veya vajinal östrojen replasman tedavisinin normal vajinal ve periüretral mikrobiyal florayı düzelttiği ve semptomatik İYE insidansını azalttığı belirtilmektedir. Akut sistitin prognozu genellikle iyidir. Sekonder morbidite nadirdir.

Tablo 84.2. Akut Sistit Tedavisinde Kullanılan Bazı Antimikrobiyaller.

Antimikrobiyal	Doz* ve Süre
Nitrofurantoin	100 mg 12 saatte bir 5 gün
TMP-SMZ	160/800 mg 12 saatte bir 3 gün
Fosfomisin	3 g tek doz
Amoksisilin/klavulonat	500/125 mg 12 saatte bir 5–7 gün
Sefdinir	100 mg 12 saatte bir 5–7 gün
Sefaklor	250 mg 8 saatte bir 5–7 gün
Sefpodoksım proksetil	100 mg 12 saatte bir 5–7 gün
Siprofloksasin†	250 mg 12 saatte bir 3 gün

* Normal renal fonksiyonlu erişkin dozları

† Rekürren ve/veya komplike sistit olguları için saklanmalıdır.

PIYELONEFRİT VE BÖBREK APSESİ

85

Hülya KUŞOĞLU, Ayşe Sesin KOCAGÖZ

Üriner sistemi tutan enfeksiyonlar, enfeksiyon hastalıkları içinde en sık görülen enfeksiyonlardır. Tüm yaş gruplarında gerek hastane gerekse hastane dışında saptanırlar. Asemptomatik bakteriyüriden piyelonefrit ile sepsise (ürosepsis) ve böbrek absesine kadar giden komplikasyonları içerirler. Akut piyelonefrit böbreklerin akut enfeksiyonudur. Ateş ile birlikte yan ağrısı ve dizürinin eşlik ettiği bakteriyüri mevcuttur. Böbrek absesi, intrarenal apse ise, bakteriyemi sırasında veya piyelonefritin komplikasyonu olarak; perinefrik apse ise renal parankim veya hematogen yol ile gelen mikroorganizmaların böbreği çevreleyen yumuşak dokuda birikmesi olarak görülebilmektedir.

Apse oluşumu nadir görülen komplikasyon olsa da genellikle obstruksiyon, asendan bir üriner sistem enfeksiyonu veya bakteriyemi sonucu oluşur. Bu durumda sıklıkla gram-negatif bakteriler etken olarak saptanmaktadır. Nadiren bakteriyemi sonrası hematogen yolla da apse oluşabilir. Bu durumda gram-pozitif bakteriler özellikle *Staphylococcus aureus* daha sık görülmektedir. Olguların yaklaşık %25'inde enfeksiyon polimikrobiyaldir (sıklıkla *Escherichia coli* ve *S. aureus*). Perinefrik veya intrarenal apse nefrolitiazis ile diabetes mellitusu olan hastalarda daha sık görülmektedir.

Tanımlama Esasları

- Ateş
- Lökositöz varlığı
- CRP/sedimentasyon yüksekliği
- Yan veya bel ağrısı
- Dizüri, pollaküri, sıkışma hissi
- Piyüri varlığı

- İdrar kültürü: >100.000 koloni oluşturan ünite/ml
- Kan kültürü

Etiyoloji

Toplum kökenli akut idrar yolu enfeksiyonlarının %95'ten fazlasında ana etken *E. coli*'dir. *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, enterokoklar ve stafilokok türleri sıklıkla komplike ve hastane kökenli idrar yolu enfeksiyonlarında saptanmaktadır. *S.aureus* böbreğe sıklıkla hematogen yol ile gelmekte olup böbrek apselerine neden olmaktadır.

Epidemiyoloji

Epidemiyolojik olarak üriner sistem enfeksiyonları daha çok kadınlarda görülmektedir. Üriner sistem enfeksiyonları en sık görüldüğü yaş grubu cinsel aktif yaşlardır. Erkeklerde akut semptomatik üriner sistem enfeksiyonları 1 yaş altında ürolojik anomalilerde, ya da 50 yaş sonrasında görülmektedir. Gebelik döneminde bakteriyüri gelişmesi, hamileliğin ileri dönemlerinde piyelonefrit riskini arttırır. Eğer tedavi edilmez ise hamileliğin başlangıcında bakteriyüri saptanan hamilelerin %20-40'ında ileri dönemde akut piyelonefrit geçirme riski mevcuttur. Yaklaşık %20-%50 olguda akut piyelonefrit prematüre eylem ile ilişkilidir. Bu nedenle gebelikte bakteriyürinin erken tanı ve tedavisi önemlidir.

Klinik Bulgular

Erişkinde ateş, titreme ile yan veya bel ağrısı görülür. Fizik inceleme sırasında kostovertebral

açı hassasiyeti hastalığın olduğu tarafta saptanır Yaşlı ve bebeklerde bu bulgular olmayabilir. Kusma ve ateş ana bulgu olabilir. İki yaş altında gelişmede eksiklik, yaşlılarda ise üriner sistem enfeksiyonu bulguları olmaksızın ateş, hipotansiyon ve sepsis bulguları saptanabilir.

Komplikasyonlar

Üriner sistem enfeksiyonlarının komplikasyonları akut papiller nekroz, perinefrik veya intrarenal apse, amfizematöz piyelonefrit veya ksantogranülatöz piyelonefrittir. Akut papiller nekroz dehidrate ve diyabetik olgularda sıklıkla görülür. Renal fonksiyon bozukluğu ve renal papillaların silinmesi ile karakterizedir. Böbrek apsesine predispoze eden faktörlerin başında renal taş ve diabetes mellitus gelmektedir.

Tanı

Üriner sistem enfeksiyonlarının tanımlanmasında ilk basamak idrar analizidir. Piyüri varlığı orta akım steril idrarda "Thoma veya Neubauer" lamı gibi sayım lamalarında >10 lökosit/ mm^3 saptanmasıdır.

İdrar mikroskopisi: Santrifüj edilmemiş temiz orta akım idrar örneğinin gram boyası ile boyanmış örneğinin X1000 büyütmede incelenmesinde bir bakterinin görülmesi idrarın militresinde 10^5 veya daha fazla bakteri varlığını göstermektedir. Temiz alınmış orta akım idrar örneğinin 2000 devirde 5 dk. santrifüj edildikten sonra sedimentinin immersiyon büyütmesinde incelenmesinde her sahada 5-10 lökosit görülmesi piyüri olarak değerlendirilebilir. Güvenilir değildir.

Mikroskobik veya gross hematüri hemorajik sistit gibi üriner sistem enfeksiyonlarda olabileceği gibi taş, tümör varlığı, vaskülit, glomerulonefrit veya renal tüberküloz olgularında da saptanabilir.

İndirekt yöntemler: İdrarda nitrit varlığı: Bazı bakteriler idrardaki nitratı kullanıp indirgedikleri zaman saptanır. Düşük sayıda bakteriyüri varlığında yalancı negatif sonuçlar verdiği için güvenilir değildir.

İdrarda lökosit esteraz varlığı: İdrarın mm^3 'de 10 veya daha fazla lökosit varlığında sensitivite ve spesifitesi güvenilirdir.

İdrar kültürü: Üretra ve periüretral alanların normal floralarından arındırılmaları çok güç olduğu için ne kadar uygun temizlik ile alınmış orta akım idrar örneği olsun, kantitatif ekimi ile $>10^5$ koloni/ml de tek tip üremenin olması enfeksiyon yönünden anlamlı olarak kabul edilir. İdrar için uygun alınan örnek alanları 1) orta akım idrarı 2) kateter ile alınan idrar 3) suprapubik aspirasyon

Akut piyelonefritli olgularda obstrüksiyon ve taşı ekarte etmek için ultrason yapılmalıdır.

Tedavi

Akut piyelonefrit: Bulantı kusma ve hipotansiyonu olan olgular ile yüksek ateşi olanlar, lökositozlu, sepsis bulguları olanlar yatırılarak izlenmelidir. Oral tedaviyi tolere edebilecek, uyumu yüksek olan hastalar ayaktan takip edilebilir. Başlangıç tedavisi kültür sonuçları çıkıncaya kadar empiriktir. Tedavi yanıtızlığı dirençli mikroorganizma varlığı veya böbrek apsesi gelişimi nedeni ile olabilir. Pyelonefritte antimikrobiyal tedavi 14 güne tamamlanmalıdır. Yatarak takip altına alınan hastanın durumu kontrol altına alınıp oral tedaviyi tolere edebilir duruma gelince parenteral tedavi oral forma geçilebilir. Tedavinin bitiminden 1-2 hafta sonra kontrol idrar kültürü alınmalıdır.

Böbrek apsesi: Perinefrik veya intrarenal apsesi olan olgularda ultrason veya tomografi eşliğinde drenaj uygulanır. Antimikrobiyal tedaviye kültür sonuçlarına göre başlanır.

Genel anlamda öncelikle üriner sistem enfeksiyonlarında hidrasyon özellikle idrarda bakteri sayısında azalmaya ve hızlıca enfekte idrarın atılımını kolaylaştırdığı için önerilmektedir.

Ağır klinik bulguları olan olgular yatırılarak izlenmeli. Yatarak izlemde kültür ve antibiogram sonuçları çıkıncaya kadar intravenöz kinolon veya aminoglikozid, ampicilin / geniş spektrumlu sefalosporin veya penisilin kombinasyonlu veya kombinasyonsuz veya karbapenem tercih edilebilir. Kültür sonuçları çıkıncaya kadar ayaktan tedavi planlanan pyelonefrit hastalarında toplumdan kazanılmış olguların kinolon direnç oranı %10'u geçmiyor ise: siprofloksasin 2x500mg 7 gün, kinolon direnci %10'u geçiyor ise tek doz uzun etkili İV seftriakson 1gr

Tablo 85.1. Piyelonefrit tedavi seçenekleri.

Tedavi dönemi	Antibiyotikler	Doz*	Tedavi süresi
Başlangıç tedavisi	Siprofloksasin	2x400 mg İV	
	Levofloksasin	1x250-500 mg İV	
	Seftriakson	1x1000 mg İV	
İdame tedavisi	Gentamisin, tobramisin Amikasin	1 x 5 mg/kg İV 1x 15 mg/kg İV	
	Siprofloksasin	2 x 500 mg po	7 gün
	Levofloksasin	1x750 mg po	5 gün
	Trimetoprim- Sulfametaksazol	2x 160/800 mg po	14 gün

* Dozlar normal böbrek fonksiyonlu erişkin hastalar içindir.

veya kombine tek doz aminoglikozid kültür sonuçları çıkıncaya kadar başlanabilir.

Tedaviye yanıt: Uygun ampirik tedavi ile 48-72 saat içinde klinik yanıt alınması öngörülmelidir. Bu süre zarfında semptomlarda düzelme olmaması halinde dirençli mikroorganizma, perinefrik apse gibi piyelonefrit komplikasyonu düşünülmelidir

Direnç sorunu: Ülkemizde yapılmış çalışmalar *E. coli* suşlarının ampisilin'e % 55-72,

ampisilin-sulbaktam'a % 36-73 ve trimetoprim sulfametaksazol'e (TMP-SMX) % 23-67 dirençli olduklarını bildirmiştir. Kinolon direnci ise % 2-52 arasında, ESBL (genişlemiş spektrum β -laktamaz) ise %25 oranında bildirilmiştir. Fosfomisin duyarlılığı % 97 bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında ülkemizde ampirik tedaviye merkezin genel direncine göre kinolon grubu ile başlayıp idrar kültür sonucu ile tedavinin antibiyograma uygun antibiyotik ile devam edilmesi uygun olacaktır.

Gebelikte akut piyelonefrit: Gebelikte hastaneye yatırılarak izlem ve idrar kültür sonucu çıkana kadar ampirik ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporin tercih edilmelidir. Kinolonlar için gebelik kategorisi C, sulfonamidler C, aminoglikozidler için ise D'dir.

Çocuklarda kinolon grubu ilaçlar tercih edilmediğinden ikinci veya üçüncü kuşak sefalosporin, aminoglikozidler veya trimetoprim-sulfametaksazol tercih edilmelidir. Çocuklarda üriner sistem enfeksiyonu tanısı konduğunda üriner ultrasonografi ile anatomik anomali araştırılması önerilmektedir.

S. Sırrı KILIÇ

Asemptomatik bakteriyüri üriner sisteme ait enfeksiyon belirti ya da bulguları olmayan bir bireyde anlamlı bakteriyüri olmasıdır. Anlamlı bakteriyüri, aseptik olarak alınan idrarda üretral kontaminasyonu ekarte edecek sayıda bakterinin üretilmesidir. Bu sayı mililitrede en az 10^5 CFU (colony forming unit) bakteridir. Asemptomatik bakteriyüri tanımı kadın, erkek ve kateterli kişilerde farklıdır. Kadınlarda; 24 saat ara ile uygun olarak alınan iki orta akım idrar örneğinde aynı bakterinin $\geq 10^5$ CFU/mL üremesi olarak tanımlanır. Erkeklerde kontaminasyon olasılığı daha düşük olduğu için tek bir orta akım idrarında $\geq 10^5$ cfu/mL aynı bakteri üremesi için yeterli iken, kateterli erkek veya kadınlarda aynı mikroorganizmanın $\geq 10^2$ cfu/mL üremesi anlamlı kabul edilir. Kateterli hastalarda üretral kontaminasyon riski daha düşük olduğu için daha az sayıda üremeler anlamlı olmaktadır.

Etiyoloji

Bakterinin fimbrial adezinleri üriner mukozaya yapışıp enfeksiyonu başlatma yeteneğine sahiptirler. Bazı bakterilerde bu fimbrial yetenek azalmıştır. Bu nedenle klinik sistit ve pyelonefrit oluşturamazlar. Yine bazı virülansı azalmış bakteriler de asemptomatik bakteriyüriye sebep olabilirler. Ayrıca konağın immün yanıtı da asemptomatik bakteriyüri patogenezi ile ilişkili olabilir. Çocuklarda yapılan bir çalışmada asemptomatik bakteriyürisi olanlarda nötrofil Toll-like reseptör 4 (TLR4) seviyesinin aynı yaş grubundaki sağlıklı gruba göre daha düşük olduğu görülmüştür. Yine TLR4'ün farelerde *Escherichia coli*'ye karşı mukozal savunmada rol oynadığı bulunmuştur.

Bunların yanında özellikle yaşlılarda bakteriyüri insidansının genç erişkinlerden fazla olmasının bir takım kolaylaştırıcı faktörlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunlar;

- Erkeklerde prostat hipertrofisine bağlı obstrüksiyon ve bakterisidal prostat sekresyonlarının azalması
- Postmenapozal kadınlarda vajinal kolonizasyonu önleyen hormonların azalması ve perineal kirlenme
- Her iki cinste nöromüsküler hastalıklar nedeniyle mesane disfonksiyonu ve bu nedenle artmış genitoüriner alet kullanımı

Prezervatif sonda kullanan hastalarda bakteriyüri insidansı %87 iken uzun süreli foley sondalı hastalarda bakteriyüri kaçınılmazdır.

Epidemiyoloji

Asemptomatik bakteriyüri sıklığı yaşla birlikte artar. Seksen yaşın üstündeki kadınlarda >%20 iken, erkeklerde %6-15 oranında rastlanır. Gebe olanlarda %2, olmayanlarda %7 sıklıktadır. Genellikle genç sağlıklı kadınlarda asemptomatik bakteriyüri geçicidir ve birkaç hafta sürer. Genç erkeklerde ise oldukça nadirdir. Diyabetik kadınlarda olmayanlara oranla üç kat daha sık olup %8-14 arasında rastlanmaktadır. Erkekler arasında böyle bir fark yoktur.

Tedavi

Asemptomatik bakteriyüri sadece gebeler ve üriner girişim yapılacak hastalarda tedavi edilmelidir. Gebeliğin özellikle 2 ve 3. trimesterlerinde veziköüretral reflü nedeniyle pyelonefrit

riski artmaktadır. Ayrıca erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek gelişimi de aseptomatik bakteriyüri ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle gebeliğin 12-16 haftalarında aseptomatik bakteriyüri taraması yapılmalı ve varsa tedavi edilmelidir. Daha sonra idrar kültürleri ile takip edilmeli, eğer ikinci bir aseptomatik bakteriyüri tespit edilirse gebelik sonlanıncaya kadar profilaksi verilmelidir.

Aseptomatik bakteriyürisi olan ve ürolojik girişim yapılacak hastalarda da olası bir mukozal kanama sonucu gelişebilecek bakteriyemi önlemek amacıyla tedavi edilmesi önerilmektedir.

Çocuklarda da piyelonefrit gelişimini önlemek amacıyla aseptomatik bakteriyürinin tedavi edilmesi önerilmektedir. Bununla birlikte böyle bir tarama yapma konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Kimler Tedavi Edilmemeli?

Gebe olmayanlar, premenapozal kadınlar, diyabetik hastalar, yaşlılar, spinal kord hasarı olan veya internal üriner kateteri olanlarda aseptomatik bakteriyüri taraması yapılmamalı, tedavi edilmemelidir. Piyürinin aseptomatik bakteri-

ürüye eşlik etmesi durumunda antibiyotik tedavi endikasyonu yoktur. Bu hastalara uygulanacak tedavi maliyetin artması, yan etkilerin görülmesi ve dirençli suşların seçilmesine yol açmaktadır.

Aseptomatik bakteriyürisi olan kadınlarda semptomatik üriner sistem enfeksiyonu riski artmıştır. Buna rağmen bu kişilerin tedavi edilmesi semptomatik enfeksiyon gelişme riskini azaltmamakta veya tekrarlayan aseptomatik bakteriyüri atağının önüne geçememektedir.

Randomize kontrollü çalışmalar aseptomatik bakteriyüri yaşlılara antimikrobiyal tedavi vermenin mortaliteye etkisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarla mesane yıkama tekniği ile bakterinin sıklıkla böbrekte lokalize olduğu anlaşılmış, antimikrobiyal tedavi ile idrarın steril hale getirilemeyeceği anlaşılmıştır. Ancak genel durumu bozulan ve bakteriyürisi olan ileri derecede yaşlı hastalar için aseptomatik bakteriyüri tanımı kullanılamaz. Yaşlı hastalarda üriner sistem enfeksiyonu, ateş olmaksızın sadece mental durum değişikliği ile seyredebilir. Bakteriyürisi olan ve septik tablo ile gelen hastada başka bir enfeksiyon odağı bulunmazsa ürosepsis tedavisi verilmelidir.

87

ERKEKLERDE ÜRETRİT, PROSTATİT, EPİDİDİMİT, ORŞİT

Ali KAYA

Üretrit

Üretrit, üretranın sıklıkla enfeksiyöz, bazen nonenfeksiyöz nedenlere bağlı, daha çok erkeklerde görülen, asemptomatik veya dizüri ve üretral akıntı ile birlikte akut veya subakut seyir gösterebilen enflamatuvar hastalıdır.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Üretrit, etiyojisine göre gonokoksik - non-gonokoksik üretrit (NGÜ) şeklinde sınıflandırılır. Klasik etken *Neisseria gonorrhoeae*'dir. *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Herpes Simpleks Virüs*, *Adenovirüs*, *Trichomonas vaginalis* gibi diğer mikroorganizmalara bağlı üretral enfeksiyonlar NGÜ başlığı altında toplanır.

Gonokoklar erkeklerdeki üretrit olgularının yaklaşık %35'inden izole edilir. NGÜ etkenlerinin en sık görüleni *C. trachomatis*; ikincisi *U. urealyticum*'dur. Olguların önemli bir kısmında miks enfeksiyon söz konusudur. Nonenfeksiyöz üretritin başlıca nedenleri kronik üretra iritasyonu, idrarda yoğun kristal bulunması ve cinsel partnerin kullandığı spermid gibi kimyasal ajanlardır.

Gonokoksik ve çoğu nongonokoksik üretrit cinsel yolla bulaşan hastalıklardır. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. Muhtemelen cinsel aktivitedeki mevsimsel artışa paralel olarak yaz aylarında artış gösterir. Sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde gonore, gelişmiş ülkelerde ve gençlerde NGÜ daha siktir.

Patogenez ve Patoloji

Etkenler için tek doğal konak insandır. Gonokokların mukozaya adezyonunda pilin ve Opa gibi dış membran proteinleri rol oynar. Klamidiyal enfeksiyonun patogenezinde klamidiyal 60 kDa'luk ısı şok proteini ile insan ısı şok proteinleri benzerliğinin rolü olduğu düşünülmektedir.

Klinik Belirti ve Bulgular

İnkübasyon süresi gonokoksik üretritte genellikle 4 günden kısa, NGÜ'de değişken (2-35 gün) ve nispeten uzundur. Gonore ani başlar; NGÜ'de semptomlar günler içinde gelişir.

Dizüri ve üretral akıntı başlıca bulgulardır. Akıntı gonokoksik üretritte sıklıkla pürülan; NGÜ'de mukopürülan veya serözdür. Gonorede akıntı ve dizürinin birlikteliği, NGÜ'de bunlardan sadece birinin bulunması siktir. Üretral meatusta hiperemi ve spontan akıntı bulunabilir. Enfeksiyöz üretrit semptomları çoğu olguda 1-6 ay içinde kendiliğinden geriler. Asemptomatik üretral gonokokkal enfeksiyon da tanımlanmıştır.

Postgonokokkal üretrit. Gonokokkal üretrit tanısı ile tedavi edilen hastaların bir kısmında tedavinin 4-7. günlerinde ikinci bir üretrit atağı gelişir; bazı hastalarda da semptomlar hafiflemekle birlikte kaybolmaz. Bu tabloya postgonokokkal üretrit denir. Nedeni, NGÜ etkenlerinin gözden kaçırılarak sadece tanısı daha kolay olan gonokokkal enfeksiyonun tedavi edilmiş olmasıdır.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Tanı idrarda lökosit araştırılması, üretral akıntı veya sürüntünün Gram boyama, kültür

ve kültür dışı testlerine dayanır. İlk ve orta akım idrar örneklerinin birlikte incelenir. İlk örnekte ikinci örneğe göre daha yoğun lökosit görülmesi üretrit; iki örnekteki lökosit sayısının benzer olması üriner enfeksiyon lehinedir. Klinik olarak gonokoksik üretrit - NGÜ ayırıcı tanısı mümkün değildir. Gonokoksik üretrit tanısında kültür ve Gram boyama; NGÜ tanısında ELISA, direkt immüno Floresans ve nükleik asid amplifikasyon testleri gibi kültür dışı tanı yöntemleri daha değerlidir. Gram-negatif diplokok görülmesi, birliktelikleri nadir olmadığından, NGÜ'ü ekarte ettirmez.

Tedavi

İdeali etkene yönelik tedavidir. Kaynakları kısıtlı ülkelerde tanısal testler dirençli olgulara saklanıp gonokoklar ve NGÜ etkenlerini kapsam üzere kombine ampirik antibiyotik tedavisi (seftriakson 250 mg İM tek doz; + doksisisiklin 2x100 mg/gün, 7 gün) uygulanabilir. Cinsel eşlerin eş zamanlı tedavisi esastır.

Korunma

Diğer CYBE'dan korunma yöntemleri üretrit için de geçerlidir. Cinsel eş sayısının azaltılması, eş zamanlı tedavi ve kondom kullanımı önemlidir.

Prostatit

Prostatit veya prostatit sendromu perine ve alt ürogenital bölgeye ait şikayetlerin birçoğunu tanımlamada kullanılan geniş kapsamlı klinik bir terimdir. Dört grupta incelenir; akut bakteriyel prostatit, kronik bakteriyel prostatit, kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu ve asemptomatik enflamatuvar prostatit sendromu. Olguların %90'dan fazlasını kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu oluşturur.

Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Bakteriyel prostatit etkenleri *E. coli*, *Klebsiella* ve diğer enterik bakteriler, pseudomonaslar, enterokoklar ve deri florası üyesi gram-pozitif bakterilerdir. Riskli popülasyonda *N. gonorrhoeae*

ve *C. trachomatis* de akla gelmelidir. Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromunun etiyojisi bilinmemektedir. Enfeksiyöz ajanlar, otoimmünite, psikolojik anormallikler, nöromusküler disfonksiyon muhtemel etiyojolojik faktörlerdir. Asemptomatik enflamatuvar prostatit sendromu, başka nedenlerle araştırılan hastalarda tesadüfen bulunan prostat enflamasyonudur. Granülomatöz prostatit nadir görülür; *M. tuberculosis*, nontüberküloz mikobakteriler, mesane karsinomu tedavisinde uygulanan Calmette Guerin basili, blastomikoz, koksidioidomikoz ve kriptokokkoz gibi derin mantar enfeksiyonları ve enfeksiyon dışı faktörler etken olabilir.

Erkeklerin yaklaşık yarısının yaşamlarının herhangi bir döneminde prostatit semptomları yaşadığı tahmin edilmektedir.

Patogenez ve Patoloji

Prostatit sendromlarının patogenezi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Mikroorganizmalar prostat bezine asendan yolla ulaşabilirler. Kronik prostatite neden olan *E. coli* suşları non-komplike üriner enfeksiyon suşlarına göre daha virulan ve biyofilm yapma yetenekleri daha güçlüdür.

Akut bakteriyel prostatitte parçalı lökosit infiltrasyonu ve mikroapseler gözlenebilirken kronik enflamasyonda lenfosit infiltrasyonu belirgindir.

Klinik Belirti ve Bulgular

Akut bakteriyel prostatitli hastalardaki en sık şikayetler sık idrara çıkma ve dizüridir. Kesintili miksiyon, mesanenin tam boşalmaması, suprapubik, perineal veya eksternal genital bölgede ağrı gibi diğer lokalize ve sistemik semptomlar da tabloya eklenebilir. Fizik muayenede yüksek ateş ve suprapubik duyarlılık saptanır. Rektal muayenede prostat aşırı hassas ve gergindir. Spontan olarak veya etkin bir rektal muayene sonrasında bakteriyemi gelişebileceğinden prostat masajı kontrendikedir.

Kronik bakteriyel prostatitli hastalarda klinik tabloyu aynı mikroorganizma ile tekrarlayan üriner enfeksiyon atakları oluşturur. Bakteriyüri epizodları arasında hastalar asemptomatiktir. Muayenede prostat bezi genellikle normal bulunur.

Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromlu hastalar perineal, suprapubik, skrotal veya ingüinal lokalizasyonda müphem bir ağrı veya rahatsızlık duyar. Sistemik semptom ve bulgu genellikle yoktur. Muayenede prostat duyarlı bulunabilir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Prostatitli olguların tanı ve sınıflaması ilk ve orta akım idrar, masajla alınan prostat sıvısı ve masaj sonrası alınan idrar örneklerinin incelenmesi ile yapılır. Prostatın iyi tanımlanmış bakteriyel enfeksiyonu nadirdir. Akut bakteriyel prostatit tanısında öykü ve fizik muayene genellikle yeterlidir. Mikrobiyolojik tanıda piyüri araştırılır; orta akım idrar kültürü yapılır. Örnek almak için prostat masajı gereksiz, hatta tehlikelidir.

Kronik bakteriyel prostatitte masajla alınan prostat sıvısı veya masaj sonrası idrar örneğinde üreyen bakteri koloni sayısı ilk veya orta akım idrar örneklerinden izole edilen bakteri koloni sayısından en az 10 kat fazladır.

Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromu tanısı ciddi bir ürolojik değerlendirme ile benign prostat hipertrofisi, mesane kanseri vb. gibi diğer patolojilerin ekarte edilmesi ile konur. Bakteri-yüri veya prostat sekresyonlarında enfeksiyona ait herhangi bir bulgu bulunmaz. Bazı hastalarda prostat sıvısı veya idrarda büyük büyütmede > 10 lökosit bulunabilir. Lökosit varlığına göre bu sendrom enflamatuvar ve nonenflamatuvar olmak üzere iki kategoriye ayrılır.

Tedavi

Akut bakteriyel prostatitte antimikrobiyal tedavi kan ve idrar kültürü alındıktan hemen sonra başlanır. Ağır olgularda parenteral tedavi tecih edilir. Geniş spektrumlu bir β -laktam antibiyotik (piperasilin, üçüncü kuşak bir sefalosporin) \pm aminoglikozid bu amaçla kullanılabilir. Tedavi süresi en az dört haftadır. Hafif olgularda iki haftalık oral kinolon kullanımı yeterli olabilir.

Kronik bakteriyel prostatitte önerilen tedavi 4-6 hafta süreyle bir oral florokinolon kullanımıdır. Tedavi sonunda semptomatik kalan hastalarda tedavi süresi 12 haftaya kadar uzatılabilir. Bazı hastalarda supresif tedavi düşünülebilir.

Kronik prostatit/kronik pelvik ağrı sendromlu hastalarda günümüzdeki tedavi yaklaşımı ampirik antimikrobiyal, alfa bloker ve antiinflamatuvar ajanları içeren multimodal tedavidir. En iyi sonuç antibiyotik + alfa bloker kombinasyonu ile alınır. Antikonvülsan ve trisiklik antidepresanlar ve nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları dirençli olgularda başvurulabilecek diğer seçeneklerdir.

Epididimit

Epididimin genellikle enfeksiyöz, bazen de lokal travmaya bağlı enflamasyonudur. En sık 20-40 yaş arasında görülür. Etiyolojik ajan profili yaş grubuna göre değişiklik gösterir.

Hastalar genellikle skrotal şişlik ve ağrıdan şikayet ederler. Başlangıç akuttur; 1-2 gün içinde gelişir. Lokalize başlayıp yaygınlaşır. Tek taraflıdır. Ağrı bazen alt abdomene yayılır. Dizüri veya diğer iritatif alt üriner semptomlar siktir. Çoğu hastada üretral akıntı vardır. Geç dönemde genellikle testis de olaya katılarak epididimoorşit gelişir. Özellikle 12-18 yaş grubunda testis torsiyonu ile karıştırılabilir. Ayırıcı tanıda renkli dopler ultrasonografi değerlidir. Epididimit nonspesifik bakteriyel epididimit ve cinsel yolla bulaşan epididimit olmak üzere iki tipe ayrılır.

Nonspesifik bakteriyel epididimit: Otuz beş yaş üstü erkeklerde görülür. Etkenler başta *E. coli* olmak üzere üropatojenler, *P. aeruginosa* ve gram-pozitif koklardır. Tüberküloz nadir bir etkindir. Hastaların çoğunda alta yatan bir ürolojik patoloji veya yakın zamanda yapılmış bir genitouriner manüplasyon öyküsü vardır. Tedavide kinolonlar (siprofloksasin 2x500 mg/gün, 10-14 gün) ilk seçenek; trimetoprim-sülfametoksazol ve seftriakson alternatif ilaçlardır. Semptomatik tedavide yatak istirahati, skrotal elevasyon, lokal buz uygulaması ve analjezikler yer alır.

Cinsel temasla bulaşan epididimit: Genç erkeklerde sık görülen tiptir. Üretritle birlikte dir. Olguların çoğunda etkenler *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae*'dir. Tedavi üretrit tedavisi gibidir.

Orşit

Orşit, testislerin virüs ya da bakterilerle oluşan enfeksiyonudur. Prostatit ve epididimitten daha nadirdir. Bakteriyel enfeksiyon epididimitin yayılımı ile, viral enfeksiyon ise hematogen yolla gelişir. Klinik tablo lokal ağrı ve şişlikle birlikte sistemik enfeksiyon bulgularını kapsar.

Viral orşit: Olguların büyük bir kısmını oluşturur. En sık etken kabakulak, diğer etkenler Coxsackie B ve *Lymphocytic choriomeningitis*

virüsüdür. Kabakulak orşiti daha çok puberte sonrası görülür. Parotit başlangıcından genellikle 4-8 gün sonra başlar. Sıklıkla tek taraflıdır. Bazen parotit bulguları olmadan da gelişebilir. Sterilite bilateral olgularda olmak üzere nadirdir. Tedavide antienflamatuvar ajanlar ve elevasyon uygulanır.

Bakteriyel orşit: Sıklıkla epididimdeki enfeksiyon odağının direk yayılımıyla gelişen epididimoorşit şeklindedir. Dolayısı ile etkenler ve tedavi epididimit gibidir.

İlkay KARAOĞLAN

Kadın genitoüriner sistem enfeksiyonlarının önemli bir kısmını vulvovajenit ve servisit oluşturur ve bu enfeksiyonlar birbiri içine geçmiş semptomların (dizüri, vajinal akıntı, vulvar irritasyon) birkaçını içeren bir sendrom olarak tanımlanabilir. Başlangıç semptomları anatomik bölgenin (üriner sistem, endoserviks, vajina) enfeksiyonuyla bağlantılıdır. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar başlığı altında da incelenebilir.

Vulvovajenit

Etiyoloji

Kadında genital akıntının en önemli nedenidir ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların önemli bir kısmını oluşturur. En önemli etkenler; *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*'dir.

Trikomonyaz

Etiyoloji

Trichomonas vaginalis'dir. En önemli bulaş yolu cinsel temastır.

Klinik Özellikler

Akıntı ve bazı olgularda akıntı ile beraber vulvar kaşıntı olabilir. Akıntı her zaman kötü kokulu olmayabilir. Ağrılı cinsel ilişki ve idrar kaçırma görülebilir.

Tanı

Fizik muayenede hastalığın şiddetine göre değişen vulvar eritem, ödem, sarı, yeşil kötü kokulu akıntı vardır. Vajina duvarı eritamatöz ve granüler görünümündedir. Ektoserviks enflame görünümde olabilir ve noktasal kanamalar içerebilir. Bu ektoservikse çilek görünümü verir (kolpitis makularis). Vajinal pürülan akıntının tuzlu su ile yapılan ıslak yaymasında polimorf nüveli lökositler ve motil trikomonaslar görülebilir. Trikomonaslar polimorf nüveli lökositlerden biraz büyük hareketli ve oval formdadır. Whiff testi (vajinal akıntı örneği, %10 potasyum hidroksit (KOH) ile karıştırıldığında balık kokusuna benzer keskin bir koku oluşur) pozitif olabilir. Papanicolau boyasıyla trikomonaslar görülebilir. Kültür en duyarlı tanı yöntemidir.

Tedavi

Metranidazol oral, 500 mg günde iki kez, 7 günlük veya 2gr tek doz önerilir. Tedavi başarısızlığında özellikle tanı kültür veya taze preparat incelemesi ile tekrar gözden geçirilmelidir. Tedavi tüm cinsel eşleri de kapsamalıdır Tedavi başarısızlığında metranidazol 2gr, günde tek doz 3-5 gün önerilebilir.

Vulvo-Vajinal Kandidiyaz

Etiyoloji

Vulvovajinal kandidiyaz özellikle rahim içi araç, antibiyotik veya oral kontraseptif kullanan kadınlar arasında sık görülen, *Candida spp.*'nin

endojen florayı baskılayarak çoğalması ve enfeksiyona yol açması durumudur.

Klinik Özellikler

Vulvar kaşıntı ve rahatsızlık hissine akıntı eşlik edebilir. Tipik olarak akıntı kesilmiş süt görünümündedir.

Tanı

Labia ve vulvada ödem, papüler püstüler lezyonlar görülebilir. Vajina mukozası eritemli ve beyaz yapışkan akıntı ile örtülüdür. Vajinal pH normaldir. %10 KOH ile hazırlanan taze preparatın incelemesinde selüler elemanlar harap olur ve funguslar rahatlıkla görülür.

Tedavi

Tek doz 150 mg oral flukanazolün etkinliği oldukça yüksektir. Tek doz veya üç günlük itrakanazol kullanılabilir. Topikal tedavilere üstünlükleri yoktur. Komplike vulvovajinal kandidiyazda oral tedavi 10-14 güne kadar uzatılabilir. İmmünoşüpresif tedavi, diabetes mellitus tekrarlayan vulvovajinal kandidiyaz için risk faktörüdür. Tekrarlayan vulvovajinal kandidiyaz durumlarında haftada bir kez 100 mg flukanazol 6 ay kadar önerilebilir.

Bakteriyel Vajinoz

Etiyoloji

Normalde vajinal florada yer alan *Laktobacillus* suşları hidrojen peroksit üretir ve bu durum vajinayı patojenlerin istilasına karşı koruyucu bir etki gösterir. Bakteriyel vajinoz açıklanamayan bir şekilde normal vajinal floranın kaybolması ve yerini *Gardnerella vaginalis* ve anaerob bakterilerin almasıdır. Vajinal floradaki bu değişimin nedeni tam anlaşılamamıştır.

Klinik Özellikler

Vajinal akıntının en sık karşılaşılan nedenlerinden biridir. Etkilenen kadın minimal semptomatiktir. Fakat hafif bir vajinal akıntı fark edilebilir. Vajinal koku koitusdan sonra artar, Whiff

testi pozitifdir. Kokulu akıntının nedeni, vajinal sıvının bazik özellikte sıvılarla karışımı durumunda amin moleküllerini oluşturarak belirginleşmesidir. Bakteriyel vajinozda akıntı homojendir ve köpük içerebilir. Çeşitli obstetrik komplikasyonlara neden olabilir. Koriyoamniyonit, erken doğum, prematüre doğum ve postpartum ateş nedeni olabilir.

Tanı

Klinik tanı aşağıdaki kriterlerden en az üçü bulunduğu konulabilir.

1. Yapışkan, beyaz homojen akıntı.
2. Pozitif Whiff testi.
3. Vajinal pH'nın 4.6'dan yüksek olması.
4. Işık mikroskopunda Clue hücrelerinin olması.

Clue hücrelerinin olması en önemli tanı indikatörüdür. Clue hücreleri *G. vaginalis* ile örtülü hücre sınırları belirgin olmayan vajinal skuamöz epitel hücreleridir.

Tedavi

Metranidazol 500 mg günde iki kez 7günlük tedavi tercih edilir. Tek doz tedavi ile başarısızlık oranı çok yüksektir. Ovül, jel gibi metranidazol veya klindamisin içeren vajinal preparatlarda tercih edilebilir. Klindamisin tedavide etkindir fakat bu endikasyon için çok yaygın kullanılmaktadır.

Servisit

Etiyoloji

Serviksin enfeksiyonu endoservisitir. Endoservisitde cinsel yolla bulaşan etkenlerden en sık *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* veya her ikisi de etkindir. *C. trachomatis*'in etken olduğu servisit sıklıkla uretrit, endometrit, salpenjit ile beraber olabilir. HIV pozitif bayanlarda klamidyal servisit oranı normal popülasyondan yüksektir. *Herpes simplex virüs 2* (HSV 2) servisitte yol açar ve sıklıkla vulvar lezyonla beraberdir. Tanı birincil enfeksiyonda lezyonlara bakılarak kolaylıkla konulabilir. Tekrarlayan enfeksiyonlarda bu lezyonlara rastlanmayabilir.

Klinik

Hastalar sadece pürülan vajinal sekresyondan şikayet ederler. *C. trachomatis* etken olduğu kadın genital sistem enfeksiyonlarında vajinal akıntı vajina enfeksiyonundan ziyade endoservikal kanalın enfeksiyonundan kaynaklanır. Çünkü *C. trachomatis* yetişkin vajinasını döşeyen skuamöz epitel enfekte edemez. Ancak puberteden önce vajinada enfeksiyon etkeni olabilir. Gonokokkal veya klamidyal enfeksiyon uretra, endometrium, uterin adnekslerde de enfeksiyon oluşturabileceğinden dizüri, anormal uterin kanama, özellikle karın alt kısmında ağrı, disparoni görülebilir. Gebelik sırasında oluşan servisitler, koriyoamniyonit, erken membran rüptürü, intraamniyotik enfeksiyonlar, düşük doğum ağırlıklı bebek, yenidoğan enfeksiyonlarına yol açabilir.

Tanı

Vulvar ve vajinal muayene genellikle normaldir. Endoservikal kanalda pürülan akıntı görülür. Pürülan akıntının Gram boyamasında çok sayıda lökosit ve nötrofillerin içinde intraselüler gram-negatif diplokoklar görülebilir. Gram boyama semptomatik gonokokkal üretritlerde %90-98 duyarlılık, %95'nin üzerinde özgüllüğe sahipken, servikal enfeksiyonlarda yaklaşık %50 duyarlılığa sahiptir. *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis* için kültür altın standart olsa da, EIA yöntemiyle antijen veya PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemiyle serviks salgılarında nükleik asid araştırılabilir. Günümüzde nükleik

asid amplifikasyon testleri (NAATs) gonorenin labotatuvar tanısında kültürün yerini almıştır. NAATs'ın avantajı kültüre göre sensitivitesinin biraz daha yüksek olmasıdır. Günümüzde NAATs, *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis*'in etken olduğu enfeksiyonların tanısında önemli olmuştur.

Tedavi

Ampirik antimikrobiyal tedavi *N. gonorrhoeae* ve *C. trachomatis*'in birlikte enfeksiyon oluşturma olasılığı çok yüksek olduğundan her ikisine de yönelik olmalıdır. Klamidya enfeksiyonlarında azitromisin 1g, oral, tek doz veya doksisisiklin 100 mg, oral, günde iki kez, 7 gün veya eritromisin 500 mg, oral, günde dört kez 7 gün önerilir. Gonokokkal enfeksiyonlarda siprofloksasin 500mg, oral, tek doz veya seftriakson 125mg IM tek doz veya sefiksime 400 mg oral, tek doz önerilir.

Korunma

1. Davranış değişikliği tüm cinsel yolla bulaşan hastalıkların önlenmesinde önemlidir. Tek eşlilik ve kondom kullanılması bunların başında gelmektedir.
2. Enfekte bireylerin enfeksiyonu yaymadan önce tanı alıp tedavi edilmesi önemlidir. Özellikle seksüel aktif bireylerde, riskli gruplarda vajinal örneğin NAATs ile taraması yapıp erken tanı ve tedavi yapılabilir.

PELVİK ENFLAMATUVAR HASTALIK

Bariş ERTUNÇ, Gürdal YILMAZ

Pelvik enflamatuvar hastalık (PEH); vajinal veya servikal bölgede bulunan patojenlerin, gebelik veya cerrahi işlemlerden bağımsız olarak asendan yolla üst genital bölgelere yayılmasını ifade eden akut klinik bir grup hastalığı ifade etmektedir. Enfeksiyonun geliştiği bölgeye göre pelvik peritonit, ooforit, salpenjit, tubo ovaryen apse, periapandisit, perihepatit (Fitz-Hugh-Curtis sendromu), perisplenit gibi farklı isimler almaktadır. Pelvik enflamatuvar hastalık ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında birçok benzer risk faktörü bulunmaktadır. PEH olgularının yaklaşık olarak %40-80'inin cinsel yolla bulaşan hastalıklar sonucunda geliştiği kabul edilmektedir. Benzer şekilde bakteriyel vajinoz da PEH'ye sıklıkla eşlik etmektedir. Tanımlanmış risk faktörleri arasında;

- Genç yaş
- Düşük sosyoekonomik durum
- Cinsel durum
 - Partner sayısı
 - İlk cinsel ilişkinin genç yaşta olması
 - Yeni cinsel partner
- Madde kullanımı
- Kötü sağlık koşulları
- Cinsel ilişkiden sonra vajinal duş alımı
- Rahim içi araç kullanımı

PEH cinsel olarak aktif genç kadınların hastalığı olup cinsel ilişki sıklığı ve cinsel partner sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmada olguların ¾'ünün 25 yaş altında olduğu ve yaklaşık yarısının da gebelerden oluştuğu gösterilmiştir. Oral kontraseptif kullanan hastalarda, kullanmayanlara göre laparoskopik

muayenelerinde daha hafif PEH kliniği olmakla birlikte, oral kontraseptif kullanımının klamidyal PEH'e karşı koruyucu etkisi olduğu da gösterilmiştir.

Patogenez

Patojenlerin yayılımı ile ilgili birçok mekanizma ortaya atılmış olmakla birlikte PEH'nin mekanizması tam olarak açıklanabilmiş değildir. Birçok olguda cinsel yolla bulaşan etkenlerin enfeksiyonu başlattığı düşünülmektedir. Enfeksiyonlardan sonra gelişen sekeller (intratubal adezyonlar, tubal oklüzyon, peritubal skarlar gibi) uzun dönemde PEH gelişimine yol açmaktadır. Hastanın yaşadığı coğrafi bölge, enfeksiyonun geliştiği anatomik lokalizasyon ve enfeksiyon süresine bağlı olarak etken mikroorganizmalar değişiklik göstermektedir. En sık sorumlu tutulan ajanlar *Neisseria gonorrhoeae* ve *Chlamydia trachomatis* olmakla birlikte birçok mikroorganizma etken olabilmekte ve polimikrobiyal enfeksiyonlarda gelişebilmektedir.

Tablo 89.1. PEH etkenleri.

Aerop bakteriler	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i>
Anaerop bakteriler	<i>Bacteroides</i> spp. <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Peptococcus</i> spp. <i>Prevotella</i> spp. <i>Porphyromonas</i> spp.
Mikoplazmalar	<i>Mycoplasma hominis</i> <i>Mycoplasma genitalium</i>

PEH'de etken mikroorganizmalar Tablo 89.1'de gösterilmiştir.

Mycoplasma genitalium alt genital bölge enfeksiyonlarının %85'ten fazlasında bulunmakla birlikte; üst genital organlarda yaklaşık olarak %10-20 oranında saptanabilmektedir. *C. trachomatis*'te alt genital bölgede (yaklaşık olarak %31), üst genital bölgeye göre (%1,2-31) daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi edilmeyen *C. trachomatis* ve *N. gonorrhoeae* enfeksiyonlarının %10-40'ında sonuçta PEH gelişmektedir.

Klinik

En yaygın klinik bulgusu her iki karın alt kadranlarda ve pelvik bölgede ağrıdır. Diğer şikayetler;

- Anormal vajinal akıntı
- Ağrılı cinsel ilişki
- Ağrılı menstrüasyon
- Anormal uterin kanama

Şiddetli olgularda ateş, bulantı-kusma, yaygın karın ağrısı görülebilir. Muayenede servikal, adneksiyal ve uterin hassasiyet olması diğer fizik muayene bulgularına göre PEH için daha hassastır.

Gonokokkal PEH'de semptomlar son adet kanamasından sonraki ilk 1 hafta içinde ani olarak başlar ve fulminan bir seyir izleyebilir. Klamidyal PEH'de ise daha subakut bir seyir izler. Ağrı daha künt ve semptomlar daha hafif seyirlidir. Klamidyal PEH daha asemptomatik bir seyir izleyebilir ve hastanın cinsel partnerinde üretrit kliniği olması ile tanı alabilir. Bu sebeple hastaların cinsel partnerlerinde sorgulanması gerekmektedir. Semptomlar adneksial apse ile karışabileceğinden dikkatli olmak gerekmektedir. PEH'den şüphelenilen olguların diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar, hepatit ve HIV açısından da sorgulanması gerekmektedir. HIV pozitif hastalarda PEH kliniği daha ağır seyredebileceği ifade edilmiştir. PEH sonrasında gelişebilen yaygın komplikasyonlar;

- Ektopik gebelik
- Tubal infertilite
- Tekrarlayan PEH atakları
- Kronik karın ağrıları
- Tubo ovaryen apse
- Pelvik adezyonlar

Geçirilen her bir PEH atağı sonrasında ektopik gebelik riski 7-10 kat artmaktadır. Tekrarlayan atakların olması, yaş, tubal enflamasyonun şiddetine bağlı olarakta infertilite riski artmaktadır. Klamidyal PEH'lerde; gonokoklara göre infertilite riski daha fazladır. Kronik karın ağrısı; atak geçirildikten sonra 6 aydan daha uzun süren karın ağrısı olarak tanımlanmaktadır. Olguların yaklaşık %15-20'sinde görülmektedir. Piyosalpenks, tubo ovaryen apse, pelvik adezyonlar olguların %15-20'sinde görülmekte ve cerrahi müdahale gerektirmesi açısından önemlidir. Akut PEH'de ölüm oranları düşük olmakla birlikte en sık ölüm sebepleri; rüptüre olmuş tubo ovaryen apselerden sonra gelişen peritonit tablosudur. Bu durumda ölüm oranları yaklaşık %6-8 civarındadır.

Tanı

PEH'nin klasik semptom ve bulguları duyarlı ve özgül değildir. Yapılan çalışmalarda; klinik olarak PEH düşünülen olguların laparoskopik incelemelerinde %45-90'ında tanı kesinleştirilebilmiştir. Benzer çalışmalarda akut PEH kliniği olan olguların %6-45'inde fallop tüplerinin normal olduğu; %5-33'ünde de başka patolojiler olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar sonucunda klinik olarak yanlış tanı konulabilme olasılığının yaklaşık olarak %16-47 civarında olduğu gösterilmiştir. CDC'ye göre hastada karın alt kadranlarda ağrı olması, fizik muayenede adneksial veya servikal hassasiyet olması durumunda ve başka tanı düşünülmüyorsa hastanın PEH olarak kabul edilip tedavi edilmesi gerektiği ifade edilmektedir. Öncesinde yapılan analizlerde karın hassasiyetinin olması diğer fizik muayene bulgularına göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Alt genital organlara yönelik olarak laboratuvar testlerinin uygulanması ile fizik muayenenin güvenilirliği artacaktır. Alınan vajinal örneklerde her bir vajinal epitel hücresine karşılık 1 PMNL görülmesi, labium majusların nemli olması PEH açısından klinisyeni şüphelen-dirmelidir. Alınan endoservikal örneklerin Gram boyama ile incelenmesinde, gram-negatif diplokokların görülmesi, her büyütme alanında en az 30 PMNL görülmesi, kültür veya PCR pozitifliği olması hem gonokoklar hem de klamidyalar açısından tanı koydurucudur.

Bu hastalarda enflamasyona bağlı olarak eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-Reaktif Protein ve total beyaz küre sayıları artmıştır.

Pelvik veya endovajinal ultrasonografi ile şiddetli PEH, tubo ovaryen apseler, dilate fallop tüpleri, cul-de sac'ta bulunan serbest sıvılar gösterilebilir. Hastanın şikayetlerinin atipik olması, klinik bulguların hafif olması durumunda USG'nin duyarlılığı azalmaktadır. Bilgisayarlı tomografinin kullanımı sınırlı olmakla birlikte böyle olgularda kullanımı uygun olabilir. Eğer hastada PEH şüphesi devam ediyorsa, görüntüleme yöntemleri ile tanı konulamıyorsa cerrahi yöntemler yapılması önerilmektedir. Laparoskopi bu hastalarda tanıda altın standarttır.

Tedavi

Tedavide hedef kür sağlanması, tekrarlayan atakların önlenmesi ve doğurganlığın korunmasıdır. Tanıdan şüphelenildiği andan itibaren ampirik tedaviye başlanmalıdır. Polimikrobiyal bir enfeksiyon olması nedeni ile ampirik antibiyoterapinin aerop ve anaeroplara kapsayacak şekilde geniş spektrumlu olarak başlanması önerilmektedir. En az iki antibiyotik kombinasyonu olarak 10-14 gün süre ile verilmesi önerilmektedir.

En sık kullanılan rejim 3. kuşak sefalosporin ile doksisisiklin veya metronidazol kombinasyonudur. Alternatif olarak aminoglikozidler ile klindamisin kombinasyonu kullanılabilir. Son yıllarda gonokoklarda kinolon direnci gelişmesi nedeni ile ampirik tedaviye kinolonlar ile başlanması önerilmemektedir.

Şiddetli olguların ve tanısında şüphe olan olguların hastaneye yatış verilerek takip edilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda hafif ve orta şiddette kliniği olan olguların hastaneye yatırılarak veya ayaktan takibine göre fark olmadığı gösterilmiştir. Gebe hastalarda nadir olmakla birlikte düşüklere yol açabileceği nedeni ile hastaneye yatırılarak takip edilmelidir.

Destek tedavide yatak istirahati, ağrı kontrolü, hidrasyon önerilmektedir. Hastalara cinsel ilişkiden kaçınmaları, son 30 gün içinde birlikte oldukları cinsel eşlerine gonokok ve klamidyaya açısından tedavi önerilmelidir.

Hastada tubo ovaryen apse gelişmesi durumunda mutlaka hastaneye yatış verilmeli, acil

Tablo 89.2. Hastaneye yatırılarak takip edilmesi gereken durumlar.

Hastanın ayaktan antibiyotikleri tolere edememesi Uyum problemi olması	İlaç kötüye kullanımı olması, bulantı - kusma olması Tedavinin 72. saatinde klinik olarak düzelme olmaması
Komplike edici faktörlerin olması	Gebelik Tubo ovaryen apse veya pelvik apse şüphesi
Şiddetli hastalık varlığı	Ateş > 38,3° derece Total beyaz küre sayısı > 15 000 mm ³ Hastanın septik tablodaki olması Peritoneyal tutulum bulgularının olması
Tanının kesin olmaması	Ayaktan takip edilen hastalarda klinik başarısızlık olması Cerrahi acillerin dışlanamamış olması (ektopik gebelik, apandisit gibi)

olarak geniş spektrumlu intravenöz tedavileri başlanmalıdır. Yaklaşık 4-6 cm'lik apseler tek başına antibiyotiğe yeterli cevap verebilirler. Fakat apse çapı 10 cm'nin üzerinde ise tek başına antibiyotiğe yanıt verme oranı % 40'lar civarındadır. Tubo ovaryen apse gelişen bir hastada apse boyutlarında artış olması veya hastanın kliniğinde 72 saatte düzelme olmaması durumunda klinik başarısızlıktan söz edilir ve bu durum cerrahi müdahale gerektirmektedir. Yine apsenin rüptüre olması durumunda acil cerrahi müdahale gerekmektedir. Histerektomi gibi cerrahi sınırların genişletilmesine nadiren gerek duyulmaktadır.

Korunma

Cinsel aktif kadınların cinsel yolla bulaşan hastalıkların taranması, alt genital organ enfeksiyonlarının erken dönemde saptanması ve tedavi edilmesi ile PEH sıklığı azalmaktadır. Klamidyal enfeksiyonların sıklıkla asemptomatik seyretmesi nedeni ile şüphelenilen tüm hastaların cinsel eşlerinin de sorgulanması gerekmektedir. Şüphe edilen olguların uygun şekilde taranması ile özellikle klamidyal enfeksiyonlar %60 oranında azaltılabilmektedir. Hem hastalara hemde cinsel eşlerine tedavi verilmesi özellikle tekrarlayan enfeksiyonların önlenmesi açısından önemlidir.

90

CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR

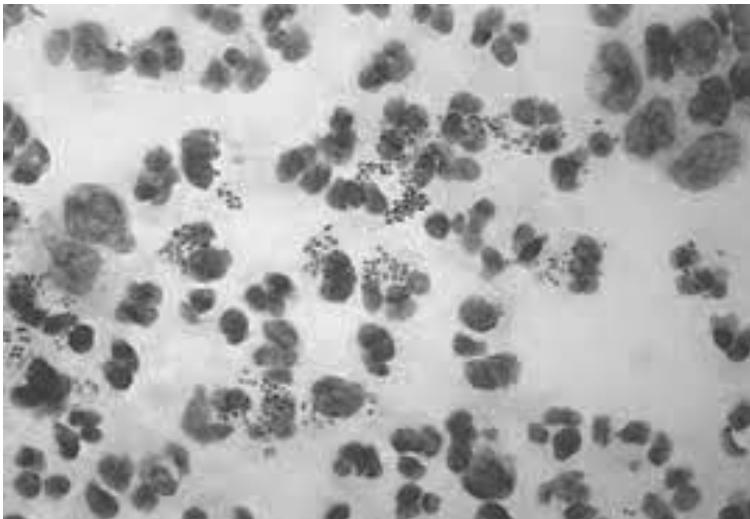
Osman MEMİKOĞLU, Gülden YILMAZ

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar (CYBH) seksual aktivite sonrası birçok patojenle oluşabilen çeşitli klinik sendromları içermektedir. CYBH sebep olan patojenler deri ve/veya orafarenks, vajina, penis ve rektum gibi mukozal yüzeylerden bulaşabilir. CYBH genellikle 5 kategoride incelenebilir (Tablo 90.1).

Üretrit

Üretrit, enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenler ile oluşabilen, üretral enflamasyonla karakterize bir hastalıktır (Tablo 90.1). Hastaların kliniğinde mukopürülan veya pürülan akıntı, dizüri veya üretral kaşıntı görülür. Üretrit tanısı kriterlerden bir veya daha fazlasının olması ile konabilir; 1) mukopürülan veya pürülan üretral akıntı, 2) üretral akıntının Gram boyaması-

nın immersiyon yağıyla bakılması sonucu her alanda 5 veya daha fazla lökosit görülmesi, 3) ilk akım idrarında lökosit esteraz pozitifliği, 4) ilk akım idrarının mikroskopik incelemesinde 10 veya daha fazla lökosit görülmesi. Eğer üretral akıntı yoksa, Caljinatlı swab ile üretradan 5 mm girilip örnek alınabilir. Örneğin Gram boyamasında lökositlerle birlikte gram-negatif diplokokların görülmesi (Şekil 90.1) GÜ tanısını koydurur. Ancak GÜ tanısı koymuş olmak NGÜ tanısını ekarte ettirmez. GÜ ve NGÜ birlikteliği olabileceğinden üretrit tedavisi kombinasyon tedavisi şeklindedir. Daha spesifik ve sensitif olduğundan nükleik asid amplifikasyon testleri (NAAT) de tanıda kullanılmaktadır. NAAT ilk akım idrarı veya üretral swab materyalinde bakılabilir. Ancak testler sonuçlanıncaya kadar hastanın ve cinsel partneri/lerinin tedavisi başlanmalıdır (Tablo 90.2).



Şekil 90.1. Üretral Akıntı ve Gram Boyaması.

Tablo 90.1. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar.

SENDROM	ORGANİZMA	SENDROM	ORGANİZMA
ÜRETRİT		KADIN HASTADA GENİTAL AKINTI	
Gonokokkal (GÜ)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Servisit	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Nongonokokkal (NGÜ)	<i>Chlamydia trachomatis</i>		<i>Chlamydia trachomatis</i>
	<i>Trichomonas vaginalis</i>		<i>Trichomonas vaginalis</i>
	<i>Mycoplasma genitalium</i>		<i>Herpes simpleks</i>
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Pelvik enflamatuvar hastalık	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	Herpes simpleks (primer enfeksiyon)		<i>Chlamydia trachomatis</i>
GENİTAL ÜLSER		Vajinit	<i>Trichomonas vaginalis</i>
Sifiliz	<i>Treponema pallidum</i>		<i>Candida albicans</i>
Genital herpes	Herpes simpleks	Bakteriyal vajinozis	<i>Gardnerella vaginalis</i> , anaeroplara
Şankroid	<i>Haemophilus ducreyi</i>	EKTOPARAZİTLER	
EPİTELİYAL HÜCRE ENFEKSİYONLARI		Pubik bit	<i>Phthirus pubis</i>
Genital siğil	HPV	Uyuz	<i>Sarcoptes scabiei</i>
Molluskum	<i>Molluscum contagiosum</i>		

Tablo 90.2. GÜ ve NGÜ Tedavisi.

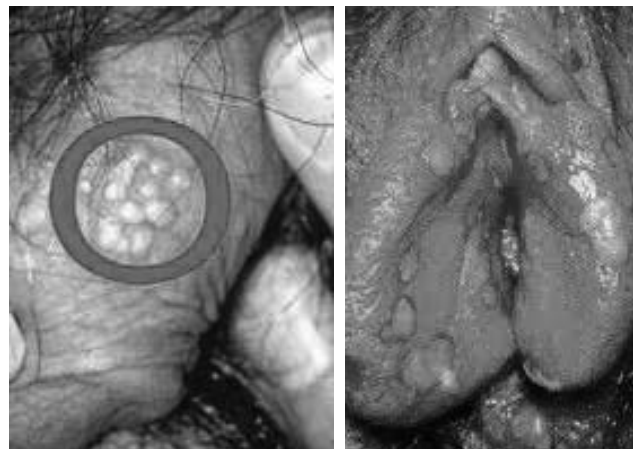
Klinik	Önerilen Tedavi	Alternatif Tedavi
GÜ	Seftriakson 250 mg İM tek doz	
	Sefiksım 400 mg PO. tek doz	
NGÜ	Azitromisin 1 gr PO. tek doz	Eritromisin 4 x 500mg PO. 7 gün
	Doksisisiklin 2 x 100 mg PO. 7 gün	Ofloksasin 2 x 300mg PO. 7 gün
		Levofloksasin 500mg PO. 7 gün
Tedaviye yanıtız veya tekrarlayan üretrit	Metronidazol 2 gr PO. tek doz	

Genital Ülser

ABD'de olduğu gibi ülkemizde de genital ülserle seyreden hastalıkların çoğunluğunu genital herpes ve sifiliz oluşturmaktadır.

Genital Herpes; genital herpes hayat boyu devam eden kronik viral bir enfeksiyondur. Genital herpes'e neden olan iki tip HSV identifiye edilmiştir: HSV-1 ve HSV-2. HSV-2 daha çok hastalıklardan sorumlu olsa da HSV-1'de giderek artmaktadır. Genital herpes 21 günlük inkübasyon periyodundan sonra eritematöz zemin üzerinde veziküller şeklinde başlar. Veziküller daha sonra püstüle döner, rüptüre olur ve ağrılı ülserle lezyonlar meydana gelir (Şekil 90.2). Ülserler 2-3 hafta içinde düzelir. Tekrarlayan durumda iyileşme 1 haftada olur. Genital herpesin klinik tanısı spesifik ve sensitif değildir. Ağrılı multipl veziküler veya ülseratif lezyonlar birçok enfekte hastada olmayabilir. Genital ülseri veya mukokütanöz lezyonu olan hastada tanı koymak için hücre kültürü veya PCR istenebilecek testlerdir. PCR daha sensitif bir tanı testidir. Tedavisi Tablo 90.3'de gösterilmiştir.

Şankroid; *H. ducreyi*'nin eden olduğu şankroidde ağrılı genital ülser ve ingüinal lenf nodlarında hassasiyet mevcuttur (Şekil 90.3). Afrika'nın bazı bölgelerinde ve Karayipler'de görülmektedir. Şankroid tanısı şu kriterlerle konur: 1) bir veya daha fazla ağrılı genital ülser, 2) sifiliz enfeksiyonu olmadığının gösterilmesi, 3) klinik olarak genital ülser ve bölgesel LAP, 4) ülserin zemininden alınan eksüdata HSV

**Şekil 90.2.** Genital Herpes.

Tablo 90.3. Genital Herpes Tedavisi.

Klinik	Önerilen Rejim	Alternatif Rejim
Genital Herpes	Asiklovir 3x 400 mg 7-10 gün PO.	Famsiklovir 3x 250 mg 7-10 gün PO.
	Asiklovir 5x 200 mg 7-10 gün PO.	Valasiklovir 2x 1 gr 7-10 gün PO.
Tekrarlayan Genital Herpes'te Süpresif Tedavi	Asiklovir 2 x 400 mg PO.	Famsiklovir 2 x 250 mg PO.
Tekrarlayan Genital Herpes'te Epizot Tedavisi	Asiklovir 3 x 400mg 5 gün PO.	Valasiklovir 500 -1000 mg PO.
	Asiklovir 2 x 800 mg 5 gün PO.	Famsiklovir 2 x 125 mg 5 gün PO.
	Asiklovir 3 x 800 mg 2 gün PO.	Famsiklovir 2 x 1000 mg 1 gün PO.
		Valasiklovir 2 x 500 mg 3 gün PO.
		Valasiklovir 1 x 1000mg 5 gün PO.

Tablo 90.4. Şankroid Tedavisi.

Şankroid	Önerilen Rejim
	Azitromisin 1g PO. tek doz

**Şekil 90.3.** Şankroid

testinin negatif olması. Tedavisi Tablo 90.4'de özetlenmiştir.

Sifiliz; *Treponema pallidum* oluşturduğu bir sistemik hastalıktır. Sifiliz 4 evreden oluşmaktadır: 1) Primer enfeksiyon (enfeksiyon bölgesinde ülser veya şankr) (Şekil 90.4), 2) sekonder enfeksiyon (deri döküntüsü, mukokütanöz lezyonlar (condyloma lata) (Şekil 90.5), alopesi, 3) tersiyer enfeksiyon kardiyak ve gammotöz lezyonlar), 4) latent enfeksiyon (klinik bulgular yok, sero-

Tablo 90.5. Sifiliz Tedavisi.

Klinik	Önerilen rejim
Primer ve Sekonder Sifiliz	Benzatin Penisilin G 2.4 MU İM tek doz
Erken Latent Sifiliz	Benzatin Penisilin G 2.4 MU İM tek doz
Geç Latent veya Süresi Bilinmeyen Latent Sifiliz	Benzatin Penisilin G 2.4 MU İM haftada 1 kez 3 hafta
Tersiyer Sifiliz	Benzatin Penisilin G 2.4 MU im haftada 1 kez 3 hafta
Penisilin Alerjisi	Doksisisiklin 2 x 100 mg 14 gün PO. Tetrasiklin 4 x 500 mg 14 gün PO.

**Şekil 90.4.** Primer Enfeksiyon (Şankr).

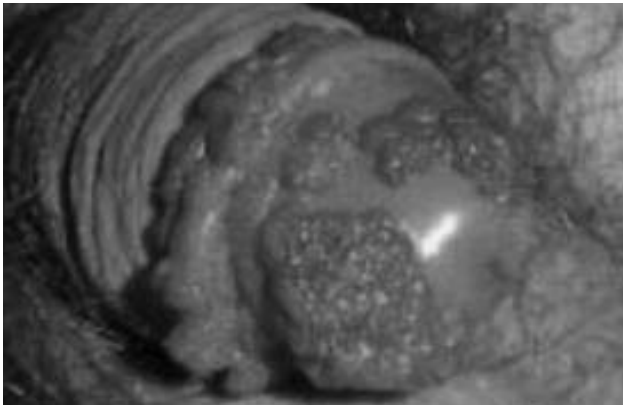
loji ile tanı konuluyor). Nörolojik sifiliz (kraniyal sinir disfonksiyonu, menenjit, felç, akut veya kronik azamış mental fonksiyonlar, vibrasyon duyusunun kaybı, iştih ve göz anormallikleri) evrelerin herhangi birinde olabilir. Tanı erken sifilizde karanlık alan mikroskopisi, eksüda veya doku örneklerinde *T. pallidum*'un gösterilmesi ile konur. Sifiliz tanısı iki tip testle konur: 1)

**Şekil 90.5.** Sekonder Enfeksiyon Deri Döküntüsü.

Nontreponemal testler (Venereal Disease Research Laboratory-VDRL) ve Rapid Plasma Reagin -RPR), 2) Treponemal testler (Fluorescent Treponemal Antibody Adsorbed -FTA-ABS), *T. pallidum* Passive Particle Agglutination -TP-PA), çeşitli EIA). Yanlış pozitif non treponemal testler, otoimmün hastalıklar, ileri yaş ve intravenöz ilaç kullanımı sonucu olabilmektedir. Bu nedenle pozitif sonuçlar treponemal testler ile doğrulanmalıdır.

Epitelial Hücre Enfeksiyonları

Genital Siğil; Genital siğillerin %90'ı HPV (Human Papillomavirüs) 6 ve 11'e bağlı olarak gelişmektedir. Genital siğiller genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte büyüklük ve anatomik yerleşime göre ağrı ve kaşıntı olabilmektedir. Düz, papüler veya pedinküllü tarzda olabilen siğiller sıklıkla bayanlarda labiumlara erkeklerde penis üzerine yerleşmektedir (Şekil 90.6). Ayrıca serviks, vajina, üretra, perineum, skrotum ve anal bölgede de lezyonlar görülebilmektedir.



Şekil 90.6. Genital Siğil.

Tablo 90.6. Genital Siğil Tedavisi.

HASTA TARAFINDAN UYGULANABİLEN TEDAVİ
<ul style="list-style-type: none"> Podofiloks %0.5 solüsyon veya jel VEYA İmiquimod %5 krem VEYA Sinekatekhin %15 merhem
SAĞLIK KURULUŞUNDA UYGULANAN TEDAVİ
<ul style="list-style-type: none"> Likid nitrojen veya kriyoprob ile kriyoterapi (1-2 haftada bir tekrar) VEYA Podofilin resin %10-25 VEYA Trikloroasetik asid (TCA) veya Bikloroasetik asid (BCA) %80-90 VEYA Cerrahi girişim

Tanı genellikle gözlemsel ve klinik muayene ile konulmaktadır. Kesin tanı biyopsidir. Benign seyirli, zaman içinde gerileyen lezyonlardır. Virüsün tamamen eradikasyonu mümkün olmakla birlikte tedavi özellikle kozmetik nedenlerle önerilmektedir (Tablo 90.6).

Vajinal Enfeksiyonlar

Vajinal enfeksiyonların çoğu akıntı, kaşıntı ve normalde olmayan koku ile seyretmektedir. Vajinal akıntının en sık üç nedeni; bakteriyel vajinoz, trikomoniyaz ve vajinal kandidiyazdır.

Bakteriyel Vajinoz; cinsel olarak aktif kadınlarda en sık görülen vajinit nedenidir. Polimikrobiyal bir klinik sendromdur. Vajen normal florasında bulunan laktobasillerin yerine *Prevotella*, *Bacteroides* spp., *Mobilincus* spp. gibi anaeroplara ile *Gardnerella vaginalis* ve genital mikoplazmaların aşırı çoğalması ile meydana gelir. Bakteriyel vajinozlu kadınlarda *Neisseria gonorrhoeae*, HSV gibi enfeksiyonların da gelişim riski artmıştır.

Olguların %50'si asemptomatiktir. Semptomatik olan hastada ise tanı aşağıdaki kriterlerin

Tablo 90.7. Bakteriyel Vajinoz Tedavisi.

ÖNERİLEN TEDAVİ	ALTERNATİF TEDAVİ
<ul style="list-style-type: none"> Metronidazol oral 500mg, günde 2 kez, 7 gün Metronidazol jel 0.75% 5g intravajinal, günde 1 kez 5 gün Klindamisin krem 2% 5g intravajinal, yatmadan önce, 7 gün 	<ul style="list-style-type: none"> Tinidazol 2g oral, günde 1 kez, 3 gün Tinidazol 1g oral, günde 1 kez, 5 gün Klindamisin 300mg oral, günde 2 kez, 7 gün Klindamisin ovul 100 mg intravajinal gece yatarken 3 gün



Şekil 90.7. Bakteriyel Vajinoz, Clue Cell.

Tablo 90.8. Trikomanyoz Tedavisi.

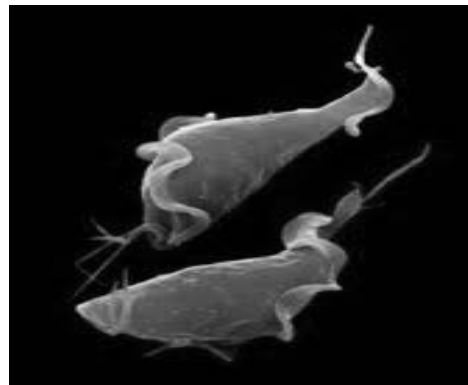
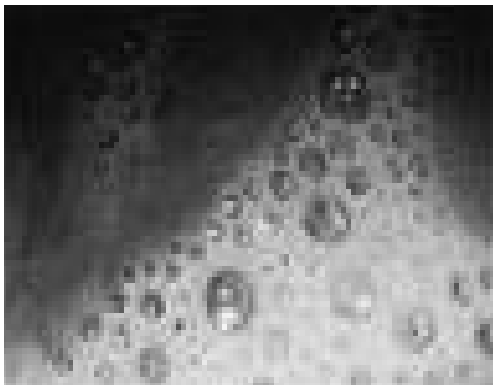
ÖNERİLEN TEDAVİ	ALTERNATİF TEDAVİ
<ul style="list-style-type: none"> Metronidazol 2 g oral tek doz VEYA Tinidazol 2 g oral tek doz 	<ul style="list-style-type: none"> Metronidazol 500mg oral günde 2 kez 7 gün

üçü ile konmaktadır: a) homojen, ince, beyaz akıntı b) mikroskopik incelemede ipucu (Clue cell) hücrelerinin görülmesi (Şekil 90.7) c) vajinal pH'nın >4.5 d) %10 KOH ile çürümüş balık kokusu. Eğer akıntıdan gram boyama yapılırsa gram-negatif basil ve koklar görülmektedir. Tanıda bazı merkezlerde PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) da kullanılmaktadır. Semptomatik hastada tedavi önerilmektedir (Tablo 90.7). Cinsel partnerin tedavisi önerilmemektedir.

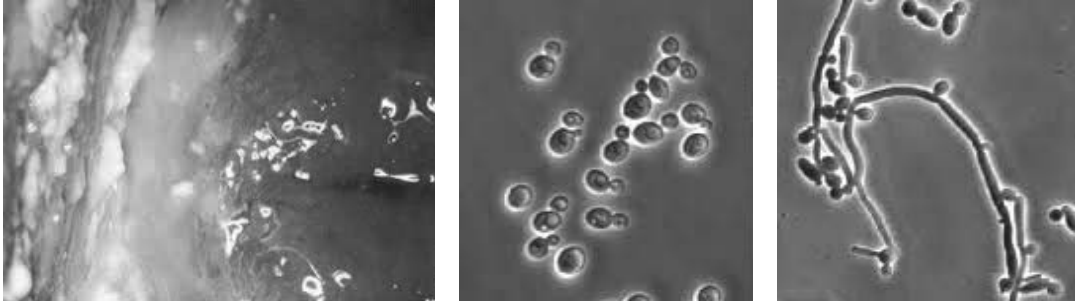
Trikomanyoz; etken; hareketli, anaerob bir protozoan olan *Trichomonas vaginalis* (Şekil 90.8). Sıklıkla *N. gonorrhoeae* ile birlikte etken olarak bulunmaktadır. Asemptomatik olarak seyredilebilmekle birlikte hastalar genellikle difüzyon, bazen kötü kokulu, sarı-yeşil vajinal akıntı ile başvurmakta ve fizik muayenede vulvada iritasyon dikkati çekmektedir. Vajinal pH genellikle 5

ve 6 arasındadır. Yapılan %10 KOH testinde çürümüş balık kokusu alınmaktadır. Mikroskopta; akıntıdan serum fizyolojik ile hazırlanan preparat incelendiğinde hareketli trikomonastlar görülür. Kültür en duyarlı tanı yöntemi olmakla PCR da tanıda kullanılabilir. Tedavi Tablo 90.8'de özetlenmiştir. Eş zamanlı olarak cinsel partnerin de tedavisi önerilmektedir. Tek doz ile tedavi başarısızlığı olduğunda tedavi 7 güne uzatılmalıdır. Tedavi sırasında alkol kullanılmamalıdır.

Vulvovajinal kandidiyaz; vajinal akıntının en sık ikinci nedenidir ve sıklıkla *Candida albicans* ile meydana gelmektedir. Asemptomatik kolonizasyon görülmektedir. En sık rastlanılan semptom kaşıntıdır. Vajinal ağrı, dispareni, eksternal dizüri ve anormal vajinal akıntı diğer semptomlardır. Peynirimsi kıvamda beyaz akıntı tipiktir. Fizik muayenede vulvar ödem mevcuttur. Vajinal pH genelde normaldir. Akıntının %10'luk ıslak preparatı (Şekil 90.9) ve Gram boyasında mayalar görülebilmekte veya kültürde maya üretilmektedir. Sistemik veya lokal tedavi önerilmektedir (Tablo 90.9).



Şekil 90.8. Trikomanyoz, *T. vaginalis*.



Şekil 90.9. Vulvovajinal Kandidiyaz, %10 KOH'li preparat

Tablo 90.9. Vulvovajinal Kandidiyaz Tedavisi.

VULVOVAJİNAL KANDİDİYAZ
<ul style="list-style-type: none"> Flukonazol 150mg oral, tek doz Lokal Tedavi (intravajinal) <ul style="list-style-type: none"> Butokonazol %2 krem 5gr, 3 gün Klotrimazol %1 krem 5gr, 7-14 gün Mikonazol %4 krem, 5gr, 3 gün Mikonazol 1200mg süpozituar, 1 gün

Servisit; serviksin çok katlı skuamöz epiteli ve/veya endoservikal kanal kolumnar epiteli enflamasyonu servisit olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte semptomatik hastada iki majör bulgu ile karakterizedir: a) pürülan veya müköpürülan akıntı b) kolayca kanayabilen hassas serviks. Etkenler arasında; *N. gonorrhoea*, *C. trachomatis*, HSV, CMV, insan papilloma virüsü, *T. vaginalis* vb. yer almaktadır. Servisit ampirik tedavisi Tablo 90.10'te verilmekle birlikte *N. gonorrhoea* enfeksiyonlarının >%5 görüldüğü bölgelerde birlikte *N. gonorrhoea* etkili ajanın da verilmesi önerilmektedir. Özellikle bu tedavi; 25 yaş altı, yeni veya birden fazla partneri olan ve takibi yapılamayacak hastalarda önerilmektedir. Tanıda mikroskopi, kültür ya da PCR ile diğer ajanlar saptandığında etkene yönelik tedavi verilmelidir.

Pelvik Enflmatuar Hastalık (PID); endometrit, salpenjit, tubo-ovarian apse ve pelvik peritonit gibi enflmatuar hastalıkların çeşitli kombinasyonları ile oluşmaktadır. En sık iki etken *N. gonorrhoea* ve *C. trachomatis* olmakla birlikte vajinal florada bulunan anaeroplara, *G.*

Tablo 90.10. Servisit Tedavisi.

SERVİSİT AMPİRİK TEDAVİSİ
<ul style="list-style-type: none"> Azitromisin 1 gr oral tb, tek doz VEYA Doksisisiklin 100mg tb, günde 2 kez, 7 gün

vaginalis, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus agalactiae*, enterik gram-negatif basiller ile *M. hominis*, CMV, *U. urealyticum*'da PID'e sebep olabilmektedir. Klinik belirtiler çok farklı olabilmekte birlikte çok silik olabilmekte ve hatta tanıyı geciktirebilmektedir. Bu nedenle; seksüel aktif yaşlarda bulunan bayanlarda, pelvik veya karın alt kadran ağrısı başka bir nedenle açıklanamıyorsa ve servikal veya uterin veya adneksiyel hassasiyet bulgularından bir veya daha fazlası mevcutsa ampirik tedavi derhal başlanmalıdır. Bunlarla birlikte vajinal ya da servikal örneklerde lökosit saptandığında özgüllük artmaktadır. Ayrıca; ateşin >38.3°C, anormal servikal veya vajinal akıntı, mikroskobik incelemede lökosit görülmesi, yüksek sedimentasyon, yüksek CRP, etken olarak *N. gonorrhoea* ve *C. trachomatis* saptanması kriterlerinden en azından birinin bulunması tanıyı desteklemektedir. Biyopsi, görüntüleme veya laparoskopik olarak tanı kesinleştirilebilmektedir. PID tedavisi Tablo 90.11'de verilmektedir.

Korunma

CYBH korunabilir hastalıklardır. Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezi (CDC) etkili korunma programı için 4 strateji önermektedir: 1) daha güvenli seks için risk altındakilerin eğitimi,

Tablo 90.11. PID Tedavisi.

PARENTERAL TEDAVİ	ORAL TEDAVİ
<ul style="list-style-type: none"> Sefotetan 2 x 2 gr veya Sefoksitin 4 x 2 gr + Doksisisiklin 2 x 100 mg • Klindamisin 3 x 900 mg + Gentamisin 3-5 mg/kg 	<ul style="list-style-type: none"> • Seftriakson 250 mg İM tek doz (Üçüncü kuşak sefalosporin) + Doksisisiklin 2 x 100 mg tb +/- Metronidazol 2 x 500 mg 14 gün

2) enfekte kişilerin hızlı ve efektif tanısını koymak ve tedavi etmek, 3) maruz kalan seks partnerlerinin araştırılması ve tedavisi, 4) aşıyla önlenabilir CYBH için maruziyet öncesi aşılama.

Tek eşlilik veya cinsel ilişkiden uzak kalmak; cinsel ilişkiden uzak durmak veya uzun süreli enfekte olmayan partner ile tek eşli ilişki en gerçekçi korunma yöntemidir.

Bariyer yöntemleri; kalıcı biçimde ve doğru olarak erkek lateks kondomların kullanımı HIV ve diğer CYBH korunmayı sağlar. Kondomlar, cilt teması (HSV, HPV, sifiliz, şankroid) sonrası bulaştan çok mukozal yüzeylerden kaynaklanan sıvılardan (gonore, klamidya, trikomanyoz, HIV) kaynaklanan bulaşı önlemektedir. Erkek kondom başarısızlıkları, kondom yırtıklarından çok kalıcı biçimde ve yanlış kullanımdan kay-

naklanmaktadır. Lateks alerjisi olanlarda poliüretan veya sentetik kondomlar kullanılabilir. Kadın kondomların CYBH insidansını azaltmadaki etkisi ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. Servikal diyaframlar serviksi kaplamalarına rağmen HIV ve CYBH'dan korumada etkili olduğuna dair çok az kanıt bulunmaktadır.

Sünnet; erkeğin sünnet olması HIV ve diğer CYBH etkenlerine karşı mukozal duyarlılığı azaltmaktadır. Sünnet HIV geçişini %50 ve diğer viral CYBH (HSV- 2 ve HPV) kazanılmasını azaltmaktadır.

Danışmanlık; CYBH olanlar için danışmanlık gereklidir. İnteraktif danışmanlık, video gösterileri, gruplar ve doğru kondom kullanımını vurgulayan diğer formatlar CYBH insidansını azaltmaktadır.

SELÜLİT VE YÜZEYEL DERİ ENFEKSİYONLARI

Nurcan BAYKAM

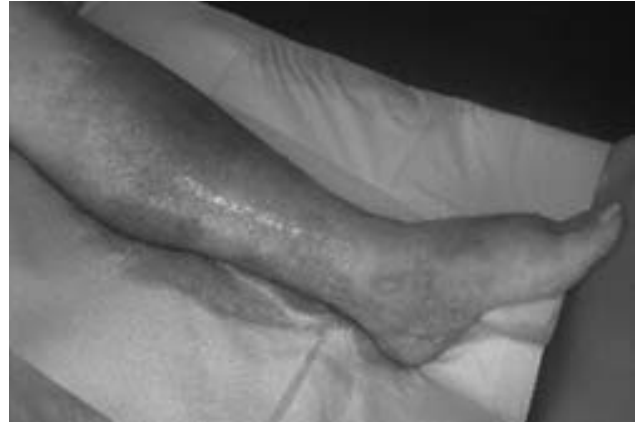
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları toplumda en sık karşılaşılan klinik tablolar olup tanı ve tedavisinde hekimlerin bilgi ve deneyimleri çok önemlidir.

Toplum kökenli deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının büyük bir kısmını selülit, impetigo, folikülit, erizipel, fronkül ve karbonkül gibi bakteriyel kökenli enfeksiyonlar oluşturur ve bu enfeksiyonların büyük çoğunluğu ciltte bulunan stafilokok ve streptokok cinsi gram-pozitif bakteriler ile gelişir.

Selülit; cilt ve ciltaltı dokunun nekrotizan olmayan akut, yaygın enflamasyonudur. *Streptococcus pyogenes* ve *Staphylococcus aureus* en sık etken olan mikroorganizmalardır. Daha az olarak da gram-negatif enterik bakteriler, *Haemophilus influenzae*, Klostridyalar, *Bacillus anthracis* vb. sorumludur. Vücudun her yerinde olabilen bu lezyonlar genellikle travma veya bir deri lezyonu sonrasında gelişir. Ancak hematogen yolla da gelişebilir. Hastada lokal ısı artışı, hassasiyet, eritem ve ödem gelişir (Şekil 91.1). Ateş yüksekliği de eşlik edebilir. Klinik tabloya bölgesel lenfadenopati ve lenfanjit de eklenebilir. Lezyonun üzerinde veziküller, lokal apseler ve nekroz gelişebilir. Erizipelden lezyonun sınırlarının iyi ayrılamayışı ve çevre dokulardan kabarıklık olmayışı ile ayrılır. Bakteriyel selülitte lökositoz ve sola kayma vardır. Selülit lenfatik yolla yayılma özelliği gösterdiğinden tedavi edilmediğinde özellikle altta yatan kronik bir hastalığı olan kişilerde sepsis nedeni olarak karşımıza çıkabilir. Bu nedenle bakteriyemi şüphesi olan olgularda kan kültürü alınmalıdır. Etkeni tespiti yönelik olarak büllemlerden alınan ince iğne aspirasyon materya-

linin direkt yayması ve kültürü de yapılmalıdır. Esas olarak klinik bulgularla tanı konulan streptokokkal selülitin, stafilokokkal olandan ayrılması, uygun antibiyotik başlanması açısından önemlidir. Etkeni streptokok olan selülitlerde tedavide hastanın ciddiyeti göz önünde bulundurularak penisilin G, kristalize penisilin veya prokain penisilin kullanımı önerilmekteyken, stafilokok selülitlerinde nafsilin gibi penisilinaza dirençli penisilinler veya birinci kuşak sefalosporinler (oral-parenteral) kullanılabilir. Penisilin alerjisi olanlarda klindamisin veya glikopeptidler tercih edilebilir. Diyabetli hastalarda ve diyabetik ayak enfeksiyonlarında başlangıç antibiyotik tedavisi anaerop ve aerop spektrumu içerecek şekilde olmalıdır. Etiyolojik tanı konulduğunda etkene yönelik antibiyotik tedavisine geçilir.

Erizipel; hızlı ilerleyen, ağrılı, eritemli, endüre, deriden kabarıklık, keskin sınırlı ve önemli oranda lenf damarlarının tutulumuyla seyreden akut cilt enfeksiyonudur. Etken genellikle *S. pyogenes* dir (Şekil 91.2). Nadiren Grup B, C ve G strepto-



Şekil 91.1. Alt ekstremitede selülit.

koklar, *H. influenzae*, *S. aureus* ve *S. pneumonia* da erizipele neden olabilir. En çok yenidoğanlar, bebekler ve 30 yaş üstü erişkinlerde gözlenir. Lezyon en sık yüz ve alt ekstremitte bölgelerini tutar. Yüzde geliştiği taktirde kelebek şeklinde dağılım gösterir. Karakteristik olarak parlak kahverengi-kırmızı ödemli bir endürasyon şeklinde olan lezyonun sınırları çevre dokudan kesin hatlarla ayrılmıştır. Streptokokkal farenjitte olduğu gibi ani başlangıç söz konusudur ve benzer sistemik belirtiler görülür. Bazı olgularda enfeksiyonun daha derin dokulara yayılması ve bakteriyemi gelişimi mümkün olabilmektedir. Erken tanı ve tedavi bu açıdan önemlidir. Erizipelde lezyonun görüntüsü tipiktir. Ayırıcı tanıda selülit, herpes zoster, kontakt dermatit, ürtiker, Lyme hastalığının deri bulguları ve deri şarbo nu akla gelmelidir. Tedavide penisilin kullanılır ve on günlük tedavi süresi genellikle yeterlidir. Eritromisin alternatiftir. Ağır olgular hastaneye yatırılmalı ve damar yolundan kristalize penisilin 8-10 milyon ünite/gün uygulanmalıdır. Eğer klinik olarak erizipelle selülitin ayırımı yapılamıyorsa tedavi penisilinaza dirençli penisilinler yada birinci kuşak sefalosporinler olarak düzenlenmelidir.

İmpetigo; derinin yüzeysel bir enfeksiyonudur ve genellikle çocuklarda görülür. Tropikal ya da ılıman iklimlerde sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda daha siktir. Etken *S. pyogenes* veya *S. aureus* tur. Bazı olgularda bu iki etken birlikte enfeksiyondan sorumlu olabilir.

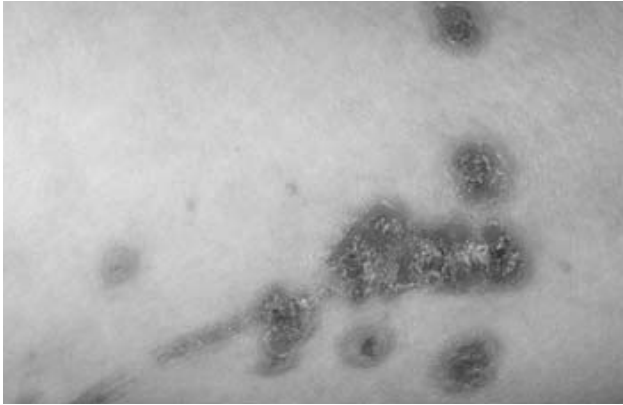
Streptokokkal impetigo, yüz, boyun ve ekstremiteler gibi vücudun açık alanlarında daha sık görülen lezyonlar olup genellikle küçük vezikül-



Şekil 91.2. Alt ekstremitede sınırları belirgin Erizipel.

ler şeklinde başlar. Hızla püstüle olup ardından rüptüre olarak pürülan akıntının ortaya çıkmasına yol açar. Kısa sürede kuruyan pürülan akıntı impetigo için karakteristik olan altın sarısı, kalın kurutları meydana getirir (Şekil 91.3). Ağrısız ülserler veya dermise infiltrasyon yapmayan lezyonlar şeklinde görülür. İmpetigonun derin ülserlerle karakterize olan şekli ektima olarak adlandırılmaktadır. Hafif sistemik semptomlar ve lenfadenopati görülebilir. Klinik bulgular ve muayene ile çoğu zaman tanı konabileceği gibi kabukların kaldırılması ile alınan eksüda örneklerinde gram-pozitif bakterileri göstermekle de mümkündür. Kesin tanı, veziküllerden alınan materyalin Gram boyası ile kültüründe *S. pyogenes* veya *S. aureus* üretilmesi ile konur. Streptolizin O nun deri lipidlerince inhibe edilmesi nedeniyle antistreptolizin 0 (ASO) düzeyi yükselmez. Bu nedenle impetigo tanısında ASO'nun tanısız değeri yoktur. Ancak anti-DNaz B seviyelerinde yükselmeler tanıda anlamlıdır. Ayırıcı tanıda suçiçeği ve derinin herpetik lezyonları mutlaka akla gelmelidir.

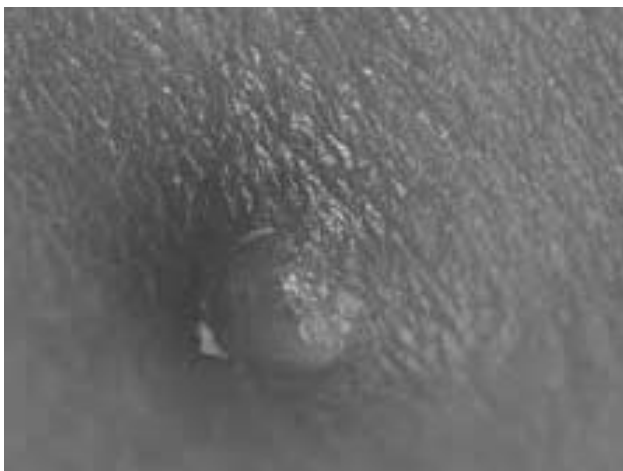
Tedavide; küçük lezyonlar mevcut ise kurutların kaldırılması, lezyonun sabunlu su ile veya antiseptik solüsyonlarla silinmesi, mupirosin gibi antibiyotikli krem veya pomadların uygulanması yeterlidir. Topikal tedaviye yanıtızsız, yaygın lezyonlarda oral antibiyotik tedavisi (eritromisin, klaritromisin, azitromisin, sefadroksil, klindamisin veya amoksisilin-klavulonat, 7-10 gün) önerilebilir. Yaygın tutulumlu olgularda mutlaka sistemik tedavi verilmelidir. Penisilinler [tek doz intramusküler (IM) benzatin penisilin (1.200.000 U) veya ampisilin/sulbaktam (4 x 1-2 g, 5-10 gün) verilebilir. Tedaviye cevapsızlık söz konusu ise etkenin metisilin dirençli *S. aureus* olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve ampirik tedavi bu yönde değiştirilmelidir. Streptokokkal piyodermi sonrası akut romatizmal ateş gözlenmez. Bunun tam sebebi henüz açıklanmamıştır. Ancak "nefritojenik" GAS suşları ile oluşan deri enfeksiyonlarını takiben poststreptokokkal glomerülo nefrit gelişimi bilinmektedir. Bu hastalarda önceden tedavi verilmesinin glomerülo nefrit gelişimini engelleyebileceğine ilişkin hiçbir epidemiyolojik veri yoktur. Ancak yine de bu durumlarda verilecek tedavi o suşun eradikasyonu açısından öneme sahiptir. Tek-



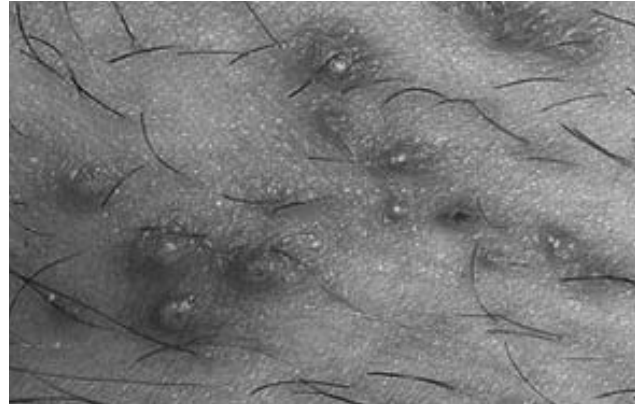
Şekil 91.3. İmpetigo.

rarlayan impetigo varlığında kişinin burnunda *S. aureus* taşıyıcılığı araştırılabilir ve gerekirse nazal mupirosin uygulaması ile eradikasyon sağlanabilir.

Folikülit; kıl foliküllerini tutan, lokal bir piyodermi olup kırmızı papül veya püstüller şeklinde seyrederek (Şekil 91.4). Yüzeysel seyirli bir enfeksiyondur ve lezyonların boyutu 2-5mm dir. Lezyonlar kaşıntılı ve ağrılı olabilir. Sıklıkla boyun, göğüs ön duvarı, ön kol ve kalçada özellikle kıllı olan bölgelerde görülür. Çoğunda etken *S. aureus*'tur. Yüzme havuzu veya jakuzilerden kaynaklanan folikülitlerde etken sıklıkla *P. aeruginosa* olabilir ve bu olgularda konak immünsüprese veya granülositopenik ise klinik tablo ektima gangrenozuma dönüşebilir. Yeni doğanlarda veya uzun süreli antibiyotik veya kortikosteroid kullananlarda *Candida* türlerine bağlı gelişen kaşıntılı folikülitler gelişebilir. Bakteriyel olmayan folikülitlerden herpes simpleks ile iliş-



Şekil 91.5. Fronkül.



Şekil 91.4. Folikülit.

kili olan formu, özellikle ciddi "sikozis barbae" kliniğinde karşımıza çıkabilir ve bu lezyonlarda sekonder staflokok enfeksiyonu da gelişebilir. Folikülit tedavisinde lokal tedavilerden tuzlu su kompresi, topikal antimikrobiyaller (mupirosin vb.), veya antifungaller (klotrimazol vb.) genellikle enfeksiyonu kontrol etmek için yeterlidir. Ciddi ve yaygın lezyonlarda (pseudomonal enfeksiyonlar vb.) oral florokinolon tedavisi önerilebilir. Ciddi ve dirençli folikülit olgularında sık görülmeyen etkenleri de tanımlayabilmek için kültür alınmalı ve gerekirse biopsi yapılarak enfeksiyon dışı nedenler de açıklanmalıdır.

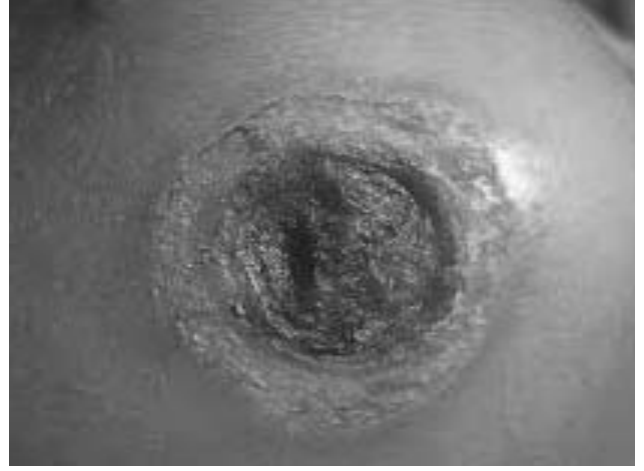
Fronkül; Fronkül genellikle folikülitin ilerleyerek derin enflamatuvar bir nodül oluşturması ile gelişir. Halk arasında daha çok "çıban, kan çıbanı" olarak bilinir. Etken çoğunlukla *S. aureus*'tur. Fronkül kıl köklerinin bulunduğu, terleme ve sürtünmeye maruz kalan bölgelerde (boyun, yüz, koltuk altı, kalçalar) görülür. Başlangıçta dermiste sert, duyarlı ve kırmızı bir nodül olarak başlar, daha sonra yumuşayarak dermise yayılan, ağrılı apse karakterini alır (Şekil 91.5). Doğal seyri içerisinde, püstüle olarak hafif kanlı, pürülan bir akıntı ile drene olarak iyileşir.

Karbonkül (aslan pençesi); birden fazla fronkülün apseleşerek yayılması ile oluşur (Şekil 91.6). Yara olgunlaştığında spontan olarak drene olabilir. Boyun, sırt ve kalçalara yerleşir. Bu ağrılı apselere, ateş, halsizlik ve lökositöz eşlik edebilir. Bazen, yaraya yapılan müdahalelerin de etkisiyle bakteriyemi gelişebilir ve bu durum osteomyelit, endokardit veya metastatik enfeksiyon odaklarına yol açabilir. Her iki formda da etken genellikle *S. aureus*'tur.



Şekil 91.6. Karbonkül.

Tekrarlayan fronkülozda *S. aureus* burun veya perine taşıyıcılığı aranmalıdır. Aşırı kilo, diyabet, kronik hemodiyaliz, intravenöz ilaç bağımlılığı, steroid tedavisi ve nötrofil fonksiyon bozuklukları tekrarlayan fronkül için predispozan faktörlerdir. Kalabalık yaşanan yerlerde (hapishane, jimnastik salonları, vb.) ve aile içerisinde metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA), metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) kaynaklı salgınlar görülebilir. Bu durumda klorheksidinli banyolar, havlu ve çarşafın ayrılması ile taşıyıcı taramalarının yapılması gerekir. Fronkül tedavisinde çoğunlukla nemli ısı tatbiki ile enfeksiyonun lokalize olup ardından drene olarak iyileşmesi sağlanır. Karbonkülde ve selülit ile çevrelenmiş, ateşle birlikte seyreden veya yüzde gelişen fronküllerde antistafilokokkal etkinliği olan antibiyotiklerin kullanılması önerilir. Nafsilin, β -laktamaz inhibitörlü aminopenisilin (amoksisilin-klavulonat), birinci (sefazolin vb.)



Şekil 91.7. Ektima.

veya ikinci kuşak sefalosporin (sefuroksim aksetil vb.) kullanılabilir. Hastanın özellikleri değerlendirilerek etkenin MRSA olabileceği de göz önünde bulundurulmalı ve gereken olgularda ko-trimoksazol, glikopeptidler, linezolid ya da daptomisin kullanılabileceği bilinmelidir.

Ektima; fronkül şeklinde başlayan ancak epidermise ilerleme gösteren lezyonlardır (Şekil 91.7). Lezyon primer olarak grup A streptokokların enfekte etmesiyle başlayabileceği gibi herhangi bir lezyonun (sinek ısırığı, travmalı, beslenme bozukluğu olan doku vb.) sekonder enfeksiyonu şeklinde gelişebilir. Etken *S. pyogenes* veya *S. aureus* tür. Lezyon genellikle yaşlılarda ve çocuklarda sıklıkla alt ekstremitelerde görülür. Lezyon etrafı yeşil-sarı kabukla çevrili pürülan görünümlü, düzensiz kenarlı ülserdir. Ülser tek veya birden fazla sayıda olabilir. Tedavisi impetigo tedavisi gibidir. *S. pyogenes* ve *S. aureus*'a etkili antibiyotikler kullanılır.

GAZLI GANGREN (KLOSTRİDİYAL MİYONEKROZ)

Dilek KILIÇ

Gazlı gangren, çizgili kasları tutan, hızlı bir seyir gösteren, hayatı tehdit eden enfeksiyon acillerinden biridir. Etken klostridyum türü bakterilerdir. Genellikle kas yaralanması ve kontaminasyon ile gelişir (kirli travmatik yara). Nadiren post-operatif olarak da saptanabilir. Nontravmatik gazlı gangren olgularında genellikle etken *Clostridium septicum*' dur ve sıklıkla adenokarsinom veya nekrotik kolit gibi altta yatan sinsi hastalıkların gastrointestinal sistem mukozasında neden olduğu lezyonlara bağlı komplikasyonu olarak da saptanabilir.

Etiyoloji

Olguların %80-95'inde sorumlu etken *C. perfringens*' dir. Diğer etkenler *Clostridium novyi*, (%10-40), *Clostridium septium* (%5-20), daha nadir olarak *Clostridium bifermentas*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium fallax*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium sordelii* olabilir. Klostridyum türlerine ek olarak, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., enterokoklar gibi etkenler de lezyon içinde saptanabilir.

Epidemiyoloji

Gazlı gangren genellikle, toprak veya diğer yabancı cisim materyallerle kontamine olan kas yaralanmaları sonrasında gelişir. Kontaminasyondan sorumlu materyal *C. perfringens* başta olmak üzere diğer klostridyum türlerine sporları da içerir. Bu yaralar sivil hayatta gelişen kazalar yaralanmaları, penetran savaş yaralanmaları, cerrahi yaralar, (özellikle bağırsak ve safra sisteminde gelişen yaralanmalar), septik düşüklük

ve ekstremitelerde gelişen arteriyel yetersizlikler olabilir.

Nadiren bazı parenteral yolla verilen bazı ilaçlardan sonra, granülitopenik hastalarda tekrarlayan rutin venöz girişimlerle sonunda gazlı gangren geliştiği bildirilmiştir.

C. perfringens normal kolon florasında bol miktarda bulunur, bu nedenle deri yüzeyine otoinokülasyon olabilir. Büyük travmatik açık yaralanmalarda klostridiyal kontaminasyon sıklığı %80'lerin üstünde yüksek rakamlarda olduğu halde, bu durumlarda gazlı gangren gelişme olasılığı %1-2'dir. Bu oran, yara yerine devitalize doku ve yabancı cisim bulunmasının önemini göstermektedir.

Gazlı gangrenin zaman zaman açık bir yara saptanmadan spontan ve nontravmatik geliştiği olgular bildirilmiştir. İntestinal sistem hastalıkları kolon kanseri, divertikülit varlığı, bağırsak enfarktüsü, nekrotizan enterokolit, volvulus başlıca yatkınlık yaratıcı durumlardır. Spontan gazlı gangrende beklenen etken *C. septicum*'dur. Bu etken göreceli olarak aerotolerandır, bakteriyemik yolla yayılabilir. Bu olgularda mortalite oranı daha yüksektir (%67-100).

Enfeksiyon gelişen kasta hızla ayrışma, parçalanma meydana gelir. Başlangıçta enfekte bölgede solukluk, ödem ve esneklikte (elastikiyet) azalma meydana gelir. Cerrahi sırasında yapılan değerlendirmede temas ile uyarıya yanıt alınmadığı ve kesi bölgesinde kanama olmadığı saptanır. Daha sonra tutulan alanda kırmızımsı morumsu renklenme, arkasından yeşil-mor gangrenöz görüntü ve kolayca parçalanabilen bir yara gelişir.

Histolojik olarak kas liflerinde (fiber) koagülasyon nekrozu, gaz gelişmesi ve destekleyici bağ dokusunda kaybolma saptanır. Bu alanda gram-pozitif basil görülür. Enflamasyon hücresi ya hiç yoktur ya da çok sayıdadır. *C. perfringens* tarafından sentezlenen α ve θ toksinlerinin major virülans faktörleri olduğu düşünülmektedir. Alfa toksinin plateletler ve granülositler üzerine lokal etkisi ile lokal tromboz ve buna bağlı şiddetli ağrı geliştiği bildirilmiştir. Bu iskemik aşama yaygın miyonekroza neden olur. Ayrıca lokal hasarın yanında, α toksin, miyokard kontraktilesini baskılayarak ve endojen enflamatuvar mediyatörlerin salgılanmasını tetikleyerek sistemik hipotansiyona neden olur.

Klinik Özellikler

İnkübasyon süresi 2-3 gündür, bu sürenin altı saate kadar kısaldığı olgular bildirilmiştir. Başlangıç evresi akuttur. En erken ve en önemli semptom hızla artan bir ağrıdır. Hastanın genel durumu bozuktur, solukluk ve bolca terleme tespit edilir. Hipotansiyon, taşikardi, şok ve böbrek yetmezliği klinik tabloya eşlik eder. Hasta apatik veya endişeli ve huzursuz olabilir ancak mental olarak şuuru açıktır. Bazı hastalarda deliryum, stupor ve şuur kaybı gelişebilir. Vücut ısısı genellikle 38.3 °C'nin altındadır, hipotermi saptanması kötü prognoz kriterlerinden ve genellikle şok gelişimi ile beraberdir. İkter belirgin bir klinik bulgu olabilir. Klinik tablo hızlı bir süreçtir ve uygun tedavi başlanmadığı takdirde saatler içinde ölüm gelişebilir.

Olguların bir kısmında sadece, yerel olarak lezyon bölgesinde gergin bir ödem ve lokal hassasiyet saptanabilir.

Serovanjinöz seröz, yapıda kanlı ve kirli görünümü, bu klinik tabloya özgü kötü kokusu olan bir akıntı saptanır. Bu akıntı örneğinde çok sayıda mikroorganizma varlığına karşılık çok az lökosit izlenir. Akıntı sırasında gaz baloncukları izlenebilir ve genellikle krepatasyon saptanır. Yara yüzeyini örten deride başlangıçta ödem ve beyazlaşma, daha sonra hızla sarımsı veya bronz rengine dönüş izlenir. Enfekte deri bölgesinde gergin içi seröz-kanlı sıvı içeren kabarcıklar ve yeşil veya siyah deri nekrozuna ilerler.

Tanı

Başlangıçta lökositoz sıktır. Klostridiyumlar tarafından salgılanan alfa toksinin lizolesitinaz aktivitesine ve akut hemoliz gelişmesine bağlı olarak hastalarda genellikle hematokrit değerlerinde düşme izlenir. Gazlı gangren gelişen olguların yaklaşık %15'inde *C. perfringens* bakteriyemisi gelişir. Uterin enfeksiyonlar sırasında intravasküler hemoliz ile birlikte seyreden ağır bakteriyemi tablosu daha sık olarak saptanmaktadır.

Deride bulunan lezyonlardan alınan akıntı veya aspirat örneğinin Gram boya ile boyanması sonucunda çok sayıda gram-pozitif, iri basillerin görülmesi ve az sayıda polimorfonükleer lökosit saptanması yol göstericidir. Pek çok klinik örnekte spor saptanmaz. Yoğun kontaminasyon olan yaralardan alınan örneklerde sıklıkla gram-negatif basil de saptanabilir.

Tutulan enfeksiyon bölgesinin radyografik görüntüleri, yaygın ve ilerleyici gaz varlığına bağlı kaslarda ve fasiyada diseksiyon bölgelerini gösterir.

Ayıcı Tanı

Yumuşak dokuda gaz üretimi ile gelişen diğer tanılar ayırıcı tanıda akla gelmelidir; klostridiyal anaerob selülit, non-klostridiyal krepatan miyozit, non-klostridiyal krepatan selülit, vb.

Tedavi

Ayırıcı tanı için, acil cerrahi girişim sırasında enfeksiyon alanındaki kasların incelenmesi gereklidir. Aynı zamanda cerrahi girişim, uygun debridman için de gereklidir. Tutulan kasların eksizyonu (gerekirse ampütasyon) ve fasiyotomi, enfeksiyon alanında dekompresyonu ve enfekte materyalin drenajını sağlayacaktır.

Antibiyotik tedavisi, cerrahi tedavi ile birlikte hemen başlanmalıdır. Erişkinde geleneksel tedavide ilk seçenek penisilin G tedavisinin parenteral yolla 2-3 saat arayla 2 milyon ünite uygulanmasıdır. Bu doz böbrek fonksiyon test sonuçlarına göre ayarlanır. Son zamanlarda penisilin ve klindamisin (her 6-8 saatte bir 600 mg) kombinasyonu daha yaygın bir şekilde kullanılır hale gelmiştir.

Yara eksüdasında gram-negatif basil varlığı saptanan olgularda yukarıda bildirilen standart tedaviye ek olarak siprofloksasin veya üçüncü ya da dördüncü kuşak sefalosporinler eklenebilir.

Yüksek penisilin alerjisi olan hastalarda klindamisin veya kloramfenikol kullanılabilir. Son yıllarda izole edilen klostridiyum suşlarında, plazmid aracılıklı tetrasiklin ve eritromisin direnci sık olarak bildirilmektedir.

Hiperbarik oksijen tedavisinin kullanılması halen tartışmalıdır. Geniş tutulumlu veya cerrahi girişim açısından sıkıntılı ve sekeller bırakabilecek (paraspinal bölge gibi) hastalarda kullanılması önerilmektedir.

Sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve hematokrit değerlerinin takibine göre transfüzyon endikasyonu gibi destek uygulamalar tedavide mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Şerife AKALIN

Nekrotizan fasiyit (NF), fasiyanın da dahil olduğu derin subkütan dokunun ilerleyeci nekrozu ile karakterize, çoklu organ yetmezliği ile yaşamı tehdit eden bir enfeksiyon acilidir. Başlangıçta yüzeysel deri ve kas dokuları korunduğu için erken tanı güçleşebilir. Bu nedenle travma öyküsü olan hastalarda muayene ile orantısız ağrı şikayeti varsa klinisyen NF açısından dikkatli olmalıdır. Hastaların yarısından fazlasında enfeksiyon olan alanda önceden olan bir deri lezyonu veya yaralanması vardır.

Nadir bir hastalık olmasına rağmen ölüm oranı % 24-34 arasındadır. Tüm yaş gruplarında görülebilir, ancak diyabet, hipertansiyon, periferik vasküler hastalıklar, alkolizm veya kardiyopulmoner hastalığı olan 50 yaş üstündeki kişilerde daha sık görülür. Ayrıca ilaç kullanımı, obezite, immünsüpresyon, cerrahi girişim ve travmatik yaralanmalar da risk faktörleridir. Nekrotizan fasiyit kış aylarında ve yaşlı erkeklerde daha sık görülür.

NF'ler bakteriyolojik etkenlere ve hastanın immünite durumuna göre iki farklı sınıfta incelenmektedir:

Tip 1 (polimikrobiyal enfeksiyon) NF; en az bir anaerob olmak üzere (en sık *Bacteroides*, *Clostridium* veya *Peptostreptococcus*) bir veya daha fazla gram-pozitif aerob (streptokoklar, enterokoklar) ve gram-negatif aerob basillerin (*Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, vb.) birlikte bulunması ile gelişir. Sıklıkla diyabet gibi altta yatan kronik bir hastalığı olanlarda veya cerrahi sonrası gelişir.

Tip 2 (grup A streptokokkal enfeksiyon) NF; grup A streptokoklar en sık görülen etkidir. "Et yiyen bakteri" olarak da tanımlanır. A grubu

streptokoklar veya diğer beta-hemolitikler tek başına veya diğer etkenlerle beraber olabilirler (en sık *Staphylococcus aureus* ile). Sağlıklı kişilerde de görülebilir. Yaralanma, ince kesikler veya cerrahi, künt travmalar, yanık, varisella enfeksiyonları, kaynak olgu ile yakın temas ve parenteral ilaç bağımlılığı predispozan faktörlerdir.

Klinik Bulgular

NF genellikle akut bir olaydır, fakat nadiren subakut bir seyir de gösterebilir. NF vücudun herhangi bir yerini etkileyebilir, ancak alt ekstremitelerde daha siktir. Diğer görülen bölgeler ise cerrahi yaralar, karın duvarı, perianal ve kasık bölgesidir. Etkilenen bölge başlangıçta kızarıklık, şiş, sıcak, parlak görümlü ve ağrılıdır. Lenfanjit ve lenfadenit nadirdir. Bu dönemdeki lezyon selülit ile karışabilir. Enfeksiyon birkaç gün içinde hızla ilerleyerek cilt önce koyu kırmızı-mor iken daha sonra mavi-gri bir renk alır. Eritem yayılır ve lezyon sınırları belirgin değildir. Üç-beş gün içerisinde büller (koyu pembe veya mor sıvı içeren) oluşur ve gangren belirginleşir. Bu evrede etkilenen bölge ağrısızdır, subkütan dokudaki yüzeysel sinirlerin tahribatı ve küçük kan damarlarının trombozlarına bağlı olarak anestezi gelişir. Bölgede anestezinin deri nekrozundan önce gelişmesi NF tanısı için bir ipucu olabilir. Alttaki kas dokusu sağlamdır. Subkütan dokuda gaz sıklıkla polimikrobiyal NF'de görülür, bu hastalar özellikle diyabetiktir. Enfeksiyon ilerlerken ateş ile birlikte sistemik toksisite bulguları tabloya eklenir. Disoriyente ve letarjik olabilir. Ateş 38,9-40,5°C arasında seyredir. Diğer belirtiler halsizlik, kas ağrısı, ishal ve iştahsızlıktır.

Tablo 93.1. Nekrotizan fasiyit laboratuvar risk gösterge skoru (LRINEC).

Değişken	Skor	Değişken	Skor
C-reaktif protein (mg/L)		Sodyum (g/dL)	
< 150	0	≥ 135	0
≥ 150	4	< 135	2
Total lökosit (mm³)		Kreatinin (μmol/L)	
< 15	0	≤ 141 (1,5 mg/dL)	0
15-25	1	> 141	2
> 25	2	Glukoz (mmol/L)	
Hemoglobin (g/dL)		≤ 10 (180 mg/dL) ve altı	0
> 13,5	0	> 10	1
11-13,5	1		
< 11	2		

Hipotansiyon başlangıçta veya hastalığın ilerleyen dönemlerinde de olabilir. Ciddi sepsisli olgularda çoklu organ yetmezliğine bağlı karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozular, koagülopati meydana gelir.

Tanı

Tanı klinik olarak konur. NF'de erken tanı hastanın hayatta kalma şansı için anahtar rolü oynar. Ateş ve lökositoz ile beraber yara yerinde şiddetli ağrı, ödem, renk değişikliği ve büllerin varlığı en önemli ipuçlarını oluşturur. Cerrahi incelemede destekleyici operatif bulguların olması ve doku biyopsisi tanıda önemlidir. Cerrahi incelemede, normalde alt ve üst tabakalara sıkıca yapışık olan fasiyanın kolayca sıyrılabilmesi,

diseksiyon sırasında fasiyanın kanamaması ve kötü kokulu eksüda vardır.

Lezyondan yapılan Gram boyama, kan ve yara yerinden alınan örneklerin kültürü yapılmalıdır. Kan kültürü olguların ancak % 5-30'unda pozitifdir. Derin dokudan alınan ince iğne aspirasyonu veya fasiyal biyopsi materyalinin incelenmesi erken tanıda yararlıdır.

Nekrotizan fasiyit'in erken tanısında kullanılan "Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC)" olarak adlandırılan skorlama sistemi 2004 yılında geliştirilmiştir (Tablo 93.1). Bu skorlama sistemi ile biyokimyasal testler risk belirteçleri olarak kullanılarak hızlı tanı yapılabilir. Bu sistemle altı ve üzeri "olası tanı", sekiz ve üzeri "yüksek olasılıklı NF" olarak tanımlanır.

Nekrotizan fasiyit tanısında X-ray, bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (USG) ve magnetik rezonans görüntüleme (MR)'den de yararlanılabilir. X-ray subkütan gazı gösterebilir, ancak gaz oluşturmeyen etkenlerde yararlı değildir. BT'de derin fasiya kalınlaşması, yumuşak doku ve fasiyada sıvı, gaz varlığı; USG'de derin fasiyanın kalınlaşması ve fasiya tabakasında sıvı koleksiyonu vardır. MR'de ise derin fasiyal tutulum olmaması NF tanısını dışlar.

Tedavi

NF tedavisinde erken tanı, antibiyotik tedavisi, destek tedavisi, erken debridman ve/veya fa-

Tablo 93.2. Nekrotizan cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının ampirik ve etkene yönelik tedavisinde önerilen antibiyotikler ve dozları.

Tanı/antibiyotik	Önerilen yetişkin dozu	Tanı/antibiyotik	Önerilen yetişkin dozu
Karışık enfeksiyon		Streptokok enfeksiyonu	
Ampisilin-sulbaktam veya	3-4 x 2-3 g, IV	Penisilin kristalize + Klindamisin	4-6 x 2-4 MU 3 x 0.6-0.9 g, IV
Piperasilin-tazobaktam	3-4 x 2.25-4.5 g, IV	Staphylococcus aureus enfeksiyonu	
+ Klindamisin	3 x 0.6-1.2 g, IV	Nafsilin veya	6 x 1-2 g, IV
+ Siprofloksasin	2 x 400 mg, IV	Sefazolin veya	3 x 1 g, IV/IM
		Klindamisin veya	3 x 0.6-0.9 g, IV
İmipenem/silastatin	3-4 x 500 mg, IV	Metisiline dirençli S. aureus enfeksiyonu	
Meropenem	3 x 1 g, IV	Vankomisin	2x1 g, IV
Ertapenem	1x1 g, IV	Klostridyum enfeksiyonu	
Sefotaksim	4 x 2 g, IV	Klindamisin	3 x 0.6-0.9 g, IV
+ Metronidazol	4 x 500 mg, IV	ve penisilin kristalize	4-6 x 2-4 MU
veya Klindamisin	3 x 0.6-1.2 g, IV		

siyotomi çok önemlidir. Debridmanın gecikmesi veya yetersiz yapılması ölüm riskini belirgin olarak artırır. Antibiyotik tedavisi de muhtemel etkenler düşünülerek hemen başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisi ile 48-72 saat içerisinde ateş ve toksisite bulgularına yanıt alınamaması ile birlikte lezyonun kötüleşmesi durumunda debridmanın tekrarı, hatta yaşam kurtarmak için amputasyon bile gerekebilir. Antibiyotik tedavisi geniş spektrumlu ve gram-pozitif, gram-negatif ve anaerop organizmaları hedef almalıdır (Tablo 93.2). Grup A streptokoklara bağlı NF ya da

streptokokkal toksik şok tablosunda ise en iyi tercih, klindamisin ve penisilin kombinasyonudur. Klindamisin toksin süpresyonu ve sitokin (tümör nekrozis faktör vb.) üretimine direkt etkisi nedeniyle β -laktam antibiyotiklerden daha üstün olduğu belirtilmektedir. Metisiline dirençli *S. aureus* süphesi varsa vankomisin linezolid veya daptomisin tercih edilmelidir.

Destek tedavisi olarak uygun hastalarda I.V. immünoglobülin ve hiperbarik oksijen tedavisi de önerilmektedir.

LENFADENİT ve LENFANJİTLER

Ayten KADANALI, Gül KARAGÖZ

Lenfadenit

Lenfadenit, lenf nodlarının akut yada kronik enflamasyonu olup, tek bir lenf nodu, anatomik bir bölgenin drenajını yapan lokalize lenf nodu grubu yada sistemik enfeksiyonların seyri sırasında jeneralize lenf nodu tutulumu şeklinde karşımıza çıkabilir. Etken mikroorganizmaya bağlı olarak nonsüpüratif, süpüratif, nekrotize ya da kazeöz enflamasyon görülebilir.

Klinik Bulgular

Piyojenik Bakterilere Bağlı Akut Bölgesel Lenfadenit

Palpe edilebilen lenf nodu her zaman ciddi bir hastalığı göstermez. Belirli bir büyüklüğe kadar olan inguinal lenfadenopati yaygın olarak görülür ve daha önce geçirilmiş alt ekstremitte enfeksiyonlarını yansıtır. Benzer olarak hafif büyümüş servikal lenf nodları, daha önceden geçirilmiş farenjeal yada dental enfeksiyonlardan kaynaklanır. Belirli anatomik bölgelerdeki lenfadenopatiler (preauriküler, postauriküler, supraklaviküler, deltoideopektoral ve pektoral) her zaman büyük bir dikkatle incelenmelidir. Çünkü bunlar subklinik enfeksiyon yada minör travmalara bağlı olarak büyümür.

Akut süpüratif lenfadenit çocuklarda daha yaygındır. Yıllar içinde *Staphylococcus aureus* (metisilin duyarlı ve dirençli olmak üzere) grup A streptokokların yerini almıştır. En çok tutulan yerler azalan sıklığa göre submandibular, anterior ve posteriyor servikal, inguinal ve aksiller lenf nodlarıdır. Fizik muayenede tutulan bölge

şiş, lenf nodu en az 3 cm çapında, hassastır ve sert yada fluktuant olabilir. Ateş sıklıkla eşlik eder.

Anatomik Bölgelere Göre Süpüratif Lenfadenit Sendromları

Servikal Lenfadenit

Piyojenik kaynaklı akut tek taraflı adenit daha çok okul öncesi çocuklarda görülür. Ateş (38-39°C) yaygındır ve lokal şişlik hasta doktora gelmeden birkaç gün önce vardır. Boğaz ağrısı çok az hastada görülmesine rağmen grup A streptokoklar tarihsel olarak çocuklardaki servikal lenfadenitin en sık sebebidir. Fizik muayenede boyun yada yüzde şişlik, hassasiyet, başlangıçta sabit yada fluktuasyon veren yada tedavi sırasında fluktuasyon veren lenfadenopati tespit edilir. Lökosit sayısı 12.000-25.000/mm³ olabilir.

Akut bilateral servikal adenit, viral farenjit, enfeksiyöz mononükleoz, human herpes virüs 6, streptokokkal farenjit yada periodental enfeksiyonlarda görülür.

Akut Aksiller Lenfadenit

Streptococcus pyogenes'e bağlı oluşan aksiller lenfadenopatilerde ani başlayan ateş, terleme, aksiller bölgede ağrı, omuz, kol, aksilla, supraklaviküler fossa ve pektoral bölgede ödem görülür. Enfeksiyon genellikle bir püstül yada, elde veya koldaki travmatik bir lezyondan başlar. Aynı tarafta lenfatik damarların blokajına bağlı olarak plevral efüzyon gelişebilir. Komplikasyon olarak aksiller ve subklavyen venlerin trombozu görülebilir.

Derin Boyun Boşluk Lenfadeniti

Primer intraoral enfeksiyonun farenjeal yada retrofarenjeal enfeksiyona ilerlemesi, vital boyun yapılarını ve mediasteni nekroz ve/veya apse oluşumu ile hayatı tehdit eden bir komplikasyon haline gelebilir. Bazı olgularda fokal parafarenjeal veya retrofarenjeal lenfadenitler parafarenjeal boşluğun arkasında BT ile saptanabilir ve cerrahi girişim olmadan antibiyotik tedavisi ve yakın takip ile tedavi edilebilir.

Akut Mediastinal Lenfadenit

Akut süpüratif mediastinal lenfadenit sıklıkla bakteriyel mediastinitin seyri sırasında görülür. Fulminan bir süreç olup, travma yada cerrahi sonrası özefagus yada bronşial ağaçtaki perforasyonu yada üst solunum yolunun ilerleyici enfeksiyonunu komplike hale getirir. Nadiren odontojenik enfeksiyonlar, baş ve boyun enfeksiyonu olmadan mediastinal lenfadenite neden olabilir. Süpüratif mediastinal lenfadenit, superior vena kava sendromunun benin sebeplerinden biridir. Akut hemorajik torasik lenfadenit inhalasyon şarbonunun belirtilerinden biridir.

Nonpiyojenik Bölgesel Lenfadenitin Spesifik Tipleri

Skrofula (Tüberküloz Servikal Lenfadenit)

Tüberküloz servikal lenfadenit çocuklarda ve genç erişkinlerde yaygın olarak görülürken son zamanlarda azalmıştır. Endemik bölgelerde yaşayanlarda halen sıklıkla görülmektedir. Servikal nod tüberkülozu, enfekte sütle sindirim yoluyla (bovin tüberküloz) ya da pulmoner odaktan lenfemotojen yolla gelişebilir.

Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu HIV enfekte popülasyonda daha siktir. HIV enfekte hastalarda, *M. tuberculosis* kliniği HIV negatif hastalardan bazı açılardan farklılık gösterir. Bunlar, ateşin ve PPD negatifliğinin daha sık ve lenf nodu aspirasyon materyalinin incelemesinde ARB pozitifliğinin daha sık saptanmasıdır. BCG aşısının rutin olarak yapıldığı ülkelerde aşından 2-8 hafta sonra apse ve rejyonel lenfadenit görülebilir fakat kendiliğinden düzelir. Sıklıkla aksiller, supraklaviküler ve servikal lenfadenit görülür. İki yaşından küçük çocuklarda 0.1-

4.3/100.000 doz oranında görülmekte olup yeni suşlardan oluşturulan BCG aşılarında bu oran 1/1543 artmış olup, aşı kullanımını kısıtlamaktadır.

Skrofula sinsi başlar, ateş ve diğer sistemik bulgular genellikle olmaz. Birkaç lenf nodu büyür birleşir ve fluktuasyon veren şişlik gelişir. Bu süreç genellikle ağrısızdır. Olguların çoğunda tüberkülozun klinik bulguları görülmez. Tutulan lenf nodlarında lokalize eritem sonrasında fluktuasyon gelişebilir ve kazeöz materyal deriye spontan drene olabilir (skrofuloderma).

Ultrasonografi yada bilgisayarlı tomografide klinik olarak açıkça görülen lenfadenite ek olarak derin rejyonel lenfadenopati görülebilir. Lenf nodunun cerrahi olarak çıkarılması epizodların çoğunu tedavi etmesine rağmen, mikobakteriyel lenfadenitlerin tedavisinde cerrahi eksizyondan sonra medikal tedavi gerekli olabileceğinden mikobakteriyel türlerin tanımlanması önemlidir. Servikal lenfadenite neden olan atipik mikobakteriler sıklıkla konvansiyonel antitüberküloz tedaviye dirençli olduğundan, enfeksiyonun kontrolü ve patojenin duyarlılığının tespiti için tutulan lenf nodu yada nodlarının cerrahi olarak eksizyonu endikedir. *M. avium*-intracellulare lenfadenitinin tedavisinde, USG veya BT de yoğun derin lenf nodu tutulumu ya da fasiyal sinire bitişik total eksizyonu engelleyen submandibuler lenf nodu tutulumu varsa normal konakta rifampisin ve klaritromisin kombine tedavisi düşünülebilir. Basilleminin yaygın olduğu HIV gibi kompromise hastalarda çok ilaçlı tedavi gerekebilir. BCG aşısından sonra süpüratif lenfadenit varlığında aspirasyon yada komplet eksizyon ve antitüberküloz tedavi endikedir, nonsüpüratif ise tedavi gerekmez.

Oküloglandüler Sendrom

Preauriküler lenfadenopati, granüloamatöz noduler konjonktival enfeksiyona sekonder gelişebilir. Oküloglandüler sendrom tularemi, kedi tırmığı hastalığı, listeriyoz, sporotrikoz, adenovirüs enfeksiyonu ve lenfogranüloma venerumda görülür. Adenovirüse bağlı epidemik keratokonjonktivite sıklıkla büyümüş preauriküler lenf nodu eşlik eder.

Kedi Tırmığı Hastalığı

Kedi tırmığı hastalığı *Bartonello henselae*'nin neden olduğu, yavaş ilerleyen ve bazen kronik olabilen bölgesel lenfadenittir. Kedi tırmığı hastalığı genellikle kendini sınırlayan benin bir hastalık olmasına rağmen, ensefalit, hepatit, osteomyelit, nöroretinit, artrit, plörit, atipik pnömoni, hiler adenopati ve trombositopeni gibi komplikasyonlar görülebilir.

Hastaların %90'ında kedi ile temas hikayesi vardır. Primer lezyon (böcek ısırığını taklit eden küçük papül ya da vezikül) kedinin tırmaladığı yerde temastan 7-14 gün sonra oluşur. Primer lezyon birkaç haftadan aya kadar kaldığından tanıya yardımcıdır. Lenfadenopati papül görüldükten 1-3 hafta sonra gelişir. Lenfanjit gelişmez. Olguların %10-50'sinde süpürasyon gelişebilir. Fakat piyojenik lenfadenitlerdeki süpürasyona göre daha yavaştır. Olguların yarısında bölgesel lenfadenit kedi tırmığı hastalığının tek belirtisidir. Periferik lenf nodlarından herhangi biri tutulabilir fakat sıklıkla aksiller lenf nodu etkilenir. Lenf nodlarında hassasiyet, özellikle süpürasyon varlığında belirgindir. Olguların 1/3'ünde düşük derece ateş görülür. Hastaların %10-15'inde anoreksi, baş ağrısı, kilo kaybı ve hepatosplenomegali gibi sistemik hastalık belirtileri görülebilir. Kedi tırmığı hastalığının ilk semptomlarından birkaç hafta sonra, hastaların %4'ünde görülen Parinaud'un oküloglandüler sendromu, nöroretinit ve nadiren ani nöbetle başlayan akut ensefalit/ensefalopati gelişebilir. *B. henselae* enfeksiyonu, lenfadenopatinin ilk 6 haftasında doku biyopsisinde PCR ile doğrulanır.

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklarda İnguinal Bubolar

Piyojenik enfeksiyonlarda ya da kedi tırmığı hastalığında görülen lenfadenopatiler genellikle unilateraldir. Özellikle erkeklerde, çoğunlukla bilateral görülen adenopatiler cinsel yolla bulaşan birkaç hastalığı düşündürür. Primer sifilizde görülen şankra, tek yada her iki inguinal bölgede görülebilen sert, ağrısız, süpürasyonsuz bir ya da birkaç lenf nodu eşlik eder. Konstitusyonel semptomlar görülmez. Lenf nodu üzerindeki deride enflamasyon görülmez. Sekonder sifilideki lenfadenopati jeneralize ve ağrısız olup kütanöz erüpsiyon öncesinde görülür.

Lenfograduloma venerum (LGV) enfeksiyonları cinsel yolla bulaşan ve *Chlamydia trachomatis*'in belli serovarlarının neden olduğu enfeksiyonlardır. Primer genital lezyon ağrısız papül vezikül ya da erozyon şeklinde olabilir. Hastalığın başlangıç lezyonu inguinal şişlik olup, seksüel temastan 10-30 gün sonra, primer lezyondan ise 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Adenopati genellikle tek taraflıdır. Başlangıçta lenf nodu hassas, sert, ağrılı ve hareketlidir. Bu dönemde ateş, terleme gibi konstitusyonel semptomlar vardır. Peradenitin sonucu olarak lenf nodları birbirine dolanarak lobule kitle haline gelir. Kitle üzerini örten morumsu deriye yapışmıştır. Çok sayıda fistülün geliştiği süpürasyon odakları görülür. İnguinal ligamentin altındaki ve üstündeki lenf bezinin tutulmasıyla merkezi lineer depresyon (Groove sign-oluk belirtisi) oluşur. LGV ye karakteristik olmasına rağmen oluk belirtisi nadirde olsa süpüratif bakteriyel lenfadenit veya inguinal bezlerin lenfamatöz tutulmasıyla da oluşur.

Şankroid'de ağrılı ve hassas lenfadenopati görülür. Primer lezyon papül ya da püstül olup ağrılı, hassas endüre olmayan sınırları belirsiz ülser ile ilerler. Adenopati primer lezyondan bir hafta sonra gelişir. Sistemik semptomlar nadiren görülür. Şankroid'de görülen bubo tipik olarak tek taraflıdır ve LGV'ye göre daha ağrılıdır. Hastaların çoğunda lenfadenit süpürasyonsuz düzelse de ünlokuler süpürasyon görülebilir.

Primer genital herpes simpleks enfeksiyonunda hassas inguinal lenfadenopati görülür. Lenf nodu biyopsisinde fokal nekroz, viral intranükleer sitopatik etkiler, dev hücre formasyonu vardır. Granüloma inguinale de görülen pseudobubolar, süpüratif lenfadenitten ziyade subkütan granülatöz enfeksiyonlara bağlı olarak gelişir.

Seksüel Geçişli Olmayan İnguinal Bubolar

Bubonik vebada, pire ısırığı enfeksiyonu alt ekstremitede başlattığı için inguinal ya da femoral bubolar meydana gelir fakat diğer lenf nodları da tutulabilir. Hastalık 2-6 günlük inkübasyondan sonra ateş, halsizlik, baş ağrısı ve reyonel hassas adenopati ile başlar. Nadiren böceğin ısırıldığı yerde papül, püstül gibi bir lezyon ile başlar. Etrafı ödemli birbirine dolaşmış büyük

lenf nodları oluşur ve hızla süpüre olarak spontan drene olur. Eğer tedavi edilmezse septisemik faza geçer. Kütanöz antraks ülseroglandüler bir enfeksiyon olup inokülasyonun olduğu yerde lokal ödem ve eskar oluşumu belirgindir. Kan kültürü aspirasyon kültürü ve boyama yöntemleri ile tanı konulur. Bubonik vebadan şüphelenildiğinde uygun tedavi, kültür sonuçları beklenmeden başlanmalıdır.

Sistemik Enfeksiyonlarla İlişkili Jeneralize Lenfadenopati

Yaygın lenfadenit kan dolaşımı ile yayılan bazı enfeksiyonların belirtisidir. Çoğu olguda tutulan lenf nodunda süpürasyon görülmez. Jeneralize lenfadenopati sekonder sifiliz, HIV enfeksiyonu, EMN, akut toksoplazmoz, leptospiroz ve miliyer tüberkülozun bir belirtisidir.

Edinilmiş İmmün Yetersizlik Sendromunda Jeneralize Lenfadenopati

Edinilmiş immün yetersizlik sendromlu hastalarda histolojik olarak kanıtlanan fırsatçı enfeksiyon veya neoplazik hastalıklar (özellikle kaposi sarkomu) ile ilişkili jeneralize LAP görülebilir. Bu fırsatçı patojenler CMV, *M. avium*-intracellulare, *M. tuberculosis* (yüksek insidanslı bölgelerde) ve/veya *C. neoformans* gibi fungal patojenler nadiren de *P. jirovecii* olabilir. HIV'e maruziyetten yaklaşık 3 ila 6 hafta sonra, akut primer HIV enfeksiyonlu hastaların %50-75'inde lenfadenopati görülür. Bu hastalar sıklıkla ateş, iştahsızlık, myalji, baş ağrısı, boğaz ağrısı, diyare, lökopeni, trombositopeni ve makülopapüler döküntüler ile seyreden, heterofil negatif mononükleoz benzeri sendrom geçirirler. Akut klinik hastalığın hafiflemesinin ardından lenfadenopati, en az birkaç ekstremital bölgenin tutulduğu ve en az 3 ay boyunca devam eden persistan jeneralize lenfadenopati olarak varlığını sürdürür, nodlar genel olarak sert olup hassasiyet ve süpürasyon görülmez.

Tedavi

Lokale piyogenik lenfadenitler erken antibiyotik tedavisine genellikle cevap verir. Farenjeal

ya da periodontal kaynaklı hafif orta seyirli servikal lenfadenitlerde penisilin tedavisi uygun olup 2-3 hafta süre ile penisilin V 500 mg/6 saatte bir ya da amoksisilin 500mg/8 saatte bir genellikle yeterlidir. Kusması olan hastalarda efektif tedavi için, günde bir kez seftriakson ya da prokain penisilin G 600.000 Ü 12 saatte bir İM olarak uygun olup sonrasında oral tedaviye geçilebilir.

Deri enfeksiyonu ile komplike olan piyogenik lenfadenitlerde etiolojide stafilokoklar ya da streptokoklar olabilir. Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA)'un az görüldüğü toplumlarda hafif orta seyirli enfeksiyonların tedavisinde dikloksasilin ya da sefalekssin 0.5 gr her 6 saatte bir yada amoksisilin-klavulonat 1000 mg günde 2 kez uygulanabilir. Toplumdan kazanılmış MRSA empirik antibiyotik tedavisini problem haline getirmiştir. Kotrimaksazol ve doksisisiklin toplum kaynaklı MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde invitro olarak etkili olabilir. Florokinolonlar MSSA ve MRSA enfeksiyonlarında invitro olarak etkindir fakat stafilokokkal enfeksiyonların tedavisinde florokinolonlar monoterapi olarak kullanılacak olursa hızla direnç gelişecektir. Bu nedenle oral tedaviye yanıt vermeyen hastaların anti-stafilokokkal tedavi için hastaneye yatırılması gerekebilir. Kan kültüründe, lenf nodu aspirasyonunda, ya da burun kültüründe MRSA izolatının tespit edilmesi antibiyotik tedavisini belirleyecektir.

Kedi tırnağı hastalığında tedavi, 2-4 ayda kendiliğinden iyileşme görüldüğünden, semptomatiktir. Nodlar fluktuasyon verirse ağrının giderilmesi ve bakteriyolojik tanı için aspirasyon yapılması uygundur. Kedi tırnağı hastalığından izole edilmiş sınırlı sayıda *B. henselae* suşlarında, çeşitli antibiyotiklere invitro duyarlılık görüldüğünde birinci kuşak sefalosporinler kayda değerdir. Antimikrobiyal tedavi ağır hastalarda ve ekstra nodal tutulumu olanlarda gerekli olabilir. Oral kortikosteroidler, antibiyotik tedavisine refrakter *B. henselae* lenfadenitlerinde yada hepatosplenik enfeksiyonlarda kullanılmıştır.

Bubonik veba tedavisinde antibiyoterapi acilen başlanmalıdır. Streptomisin (1 g im 12 saatte bir) tek ya da tetrasiklin (0.5 gr oral 6 saatte bir) ile birlikte 10 gün sürdürülmelidir.

Lenfanjit

Lenfanjit lenfatik kanalların enflamasyonudur. Akut (bakteriyel) ya da kronik (mikotik, mikobakteriyel, filariyal) olarak görülebilir.

Patolojik Değişiklikler ve Patogenez

Dilate lenfatik kanal duvarlarında enflamasyona bağlı kızarıklık görülür. İyileşme sürecinde sıklıkla lenfatik obstrüksiyon görülür ve bazen persistan lenfödemle sonuçlanır.

Klinik Bulgular

Akut Lenfanjit

Akut lenfanjit, yaygın olarak ekstremitte enfeksiyonlarının lokal kalmayıp lenfatik kanallar boyunca yayılması sonucu gelişir. Bu enfeksiyonlar sıklıkla A grubu streptokoklara bağlı olarak gelişir. Sistemik bulgular lokal bulgulardan önce başlayabilir ve lokal ağrı ve eritemden daha baskın olabilir. Oluşan kırmızılığın genişliği birkaç milimetreden santimetreye kadar olup enfeksiyonun başlangıç yerinden tutulan lenf nodlarına doğru uzanır. İlk epizod bir miktar kronik lenfödeme neden olur ve bu durum başka bir epizoda predispozan faktör olur. Nadiren gelişen elefantiyaz, alt ekstremitenin progresif lenfatik obstrüksiyonudur ve streptokokkal lenfanjitin tekrarlayan epizodlarından sonra görülebilir. Periferik beyaz küre sayısı artar. Gram boya, lezyondan alınan kültür ve kan kültürü ile tanı konulabilir.

Alt ekstremiteyi tutan akut lenfanjit yada lenfadenit *Wuchereria bancrofti*'ye bağlı filariyazın bir belirtisidir. Hastalığın akut formu başağrı-

sı, sırt ağrısı, lenfanjit, lenfadenit, epididimit ve orşit atakları ile karakterizedir. Filariya spesifik IgG seviyeleri aktif hastalık ile koreledir.

Kronik Granülomatöz Lenfanjit

Kronik granülomatöz lenfanjit hafif ağrı yada sistemik bulguların olduğu sessiz seyreden bir enfeksiyondur. En sık sporotrikoz neden olur. *Mycobacterium marinum*'un, neden olduğu kütanöz enfeksiyon (yüzme havuzu granülomu) genellikle diz ya da dirsek bölgesinde kronik, nodüler, verüköz ya da ülseratif lezyon şeklindedir.

Tedavi

Akut lenfanjitin başlangıç tedavisinde penisilin tedavisi önerilir. Hafif orta seyirli olgular ayakta takip edilebilir. Orta seyirli olgularda başlangıç dozu tek doz im seftriakson olup yüksek doz oral penisilin V ya da 6 saatte bir amoksisilin ile devam edilebilir. Stafilokoklara bağlı olduğu düşünülüyorsa oral dikloksasilin ya da sefalekssin verilebilir.

Lenfokütanöz sporotrikoz'un başlangıç tedavisi itrakonazol olup potasyum iyodürün sature solüsyonları da etkilidir. *M. marinum* enfeksiyonları sıklıkla cerrahi eksizyon ile tedavi edilmektedir. Doksisisiklin ya da klaritromisin ile monoterapide sınırlı verilere dayanarak önerilmektedir. Ağır olgularda rifampin ve etambutol kombinasyonu tercih edilir.

Kronik lenfödem bacak elevasyonu ve elastik bandaj uygulaması ile tedavi edilir. Kronik lenfödemli olguların rekürren selülit ataklarında oral penisilin (2 x 250 mg/gün) ile kronik süpresif tedavi faydalı olabilir.

95

DIYABETİK AYAK ENFEKSİYONLARI

Bilgin ARDA

Diyabetik ayak enfeksiyonları sık görülen, tedavi maliyeti ve morbiditesi yüksek önemli bir sağlık problemidir. Çoğu zaman hastanede yatarak tedavi edilmesi gerekir. Diyabetik ayak enfeksiyonları; paronşi, selülit, miyozit, apse, nekrotizan fasiyit, septik artrit ve osteomyelit şeklinde gelişebilir. Ancak en sık görülen klinik tablo, deri ve deri altı dokuyu kapsayan enfekte ülserdir.

Diyabetik ayak ülserlerinin oluşumunda en önemli faktör nöropatidir. Kan şekeri düzenlenmesinin iyi yapılamaması, vaskülopati ve lökosit fonksiyon bozuklukları da enfeksiyon gelişimine katkıda bulunan diğer faktörlerdir. Duyusal, motor ve otonomik nöropati sonrasında travma ve basınç artışına bağlı olarak ayak ülserleri gelişir. Ülserler mikroorganizmaların kolonizasyonu için uygun ortamlar olup zamanla hem ülserin ilerlemesi hem de mikroorganizmaların derin dokulara invazyonu ile diyabetik ayak enfeksiyonları gelişir.

Travmatik olmayan ampütasyonların en önemli nedenidir. Diyabetik ayak enfeksiyonları, enfeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji, iç hastalıkları, ortopedi, kalp damar cerrahisi, plastik cerrahi, dermatoloji uzmanlarından oluşan bir ekip tarafından mültidisipliner olarak izlenmelidir.

Etiyoloji

Diyabetik ayak enfeksiyonları çoğunlukla polimikrobiyaldir. Polimikrobiyal etiyolojide anaerop mikroorganizmalar mutlaka düşünülmelidir. Yüzeysel, basit selülit formunda, ekstremiteleri tehdit etmeyen enfeksiyonlarda eti-

yoloji monomikrobiyal olabilir. Klinik tablolar ve olası etkenler Tablo 95.1'de özetlenmiştir. Klinik olarak enfeksiyon düşünülmeyen olgulardan mikrobiyolojik kültür gönderilmemelidir. Örnek için yaranın temizlenmesi ve debridmanından sonra derin dokudan alınan biyopsi veya küretaj örneği önerilir. Özellikle iyi debride edilmemiş yaralarda sürüntü örneklerinin alınması yanlış sonuçlar vereceğinden önerilmez.

Klinik Bulgular ve Sınıflandırma

Diyabetik ayak ülserlerinin tümü enfekte değildir. Pürülan akıntı ile beraber ağrı, ısı artışı, kızarıklık, şişlik gibi enflamasyon bulgularından en az ikisinin bulunmasıyla klinik olarak enfeksiyon tanısı konur. Osteomyelit varlığının değer-

Tablo 95.1. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında klinik ve olası etkenler.

Klinik	Etken
Selülit (açık yara yok)	Monomikrobiyal Beta hemolitik streptokok (A,B,C,G grubu) <i>S. aureus</i>
Enfekte ülser (antibiyotik kullanımı yok)	Sıklıkla monomikrobiyal <i>S. aureus</i> Beta hemolitik streptokok (A,B,C,G grubu)
Kronik enfekte ülser veya öncesinde antibiyotik kullanımı var	Genellikle polimikrobiyal <i>S. aureus</i> Beta hemolitik streptokok (A,B,C,G grubu) Gram-negatif enterik bakteriler
Geniş nekroz veya gangren	Genellikle polimikrobiyal Aerop Gram-pozitif kok (<i>S. aureus</i> , KNS, enterokok) Gram-negatif enterik bakteriler <i>Pseudomonas</i> spp. <i>Acinetobacter</i> spp. Anaerop bakteriler

Tablo 95.2. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının sınıflandırılması.

Klinik	Enfeksiyonun ciddiyeti	PEDIS derecelendirmesi
Pürülans ve enflamasyon bulguları yok	Enfeksiyon yok	1
Enflamasyon bulgularından 2 veya daha fazlasının varlığı (pürülans veya eritem, ısı artışı, kızarıklık, ağrı, endürasyon), ülser çevresindeki selülit ve eritem ≤ 2 cm, enfeksiyon deri ve yüzeyel derialtı dokuya sınırlı, lokal komplikasyonlar ve sistemik bulgular yok	Hafif	2
Sistemik ve metabolik olarak stabil hasta, selülit ≥ 2 cm, lenfanjitik yayılım, yüzeyel fasiya, derin doku apseleri, gangren, kas, tendon, eklem ve kemik tutulumu	Orta	3
Sistemik toksisite ve metabolik bozukluk mevcut (üşüme, titreme, ateş, taşikardi, hipotansiyon, konfüzyon, kusma, lökositoz, asidoz, azotemi, ciddi hiperglisemi)	Ağır	4

lendirilmesi tedavi süresi ve ortopedik yaklaşım açısından oldukça önemlidir. Diyabetik ayak ülserlerinin değerlendirilmesinde uluslararası diyabetik ayak uzlaşsı sınıflamasına (PEDIS) göre dolaşım, boyut, derinlik, doku kaybı, enfeksiyon ve duyu fonksiyonlarının değerlendirilmesi esas alınmıştır. Bu sınıflamaya göre enfeksiyonlar dört derecede gruplandırılmıştır (Tablo 95.2).

Osteomyelitin tanısında düz graflerin duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür. En değerli yöntem manyetik rezonans görüntülemidir.

Tedavi

Klinik olarak enfekte olmayan yaralar için antibiyotik tedavisi önerilmez. Enfeksiyon bulguları olmayan ülserlerden yapılan mikrobiyolojik incelemeler genellikle kolonizasyonu göstermektedir. Tüm enfekte yaralarda antibiyoterapi mutlaka uygulanmalıdır. Antimikrobiyal tedavi, cerrahi debridman, drenaj, yara bakımı gibi diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilmedikçe genellikle yetersiz kalır. Kesin tedavi rejimi, kültür/antibiyoqram sonuçlarının elde edilmesine ve hastanın ampirik tedaviye verdiği yanıtı göre şekillenmelidir. Ampirik antibiyotik seçimi en-

feksiyonun ciddiyeti ve olası etken temel alınarak yapılmalıdır.

Hafif ve orta şiddetteki diyabetik ayak enfeksiyonları, komplike edici faktörler, hastanın tedaviye uyumu, yara bakımının özelliğine göre hastaneye yatış açısından değerlendirilir. Ciddi enfeksiyonu olan tüm hastalar, komplikasyonlu orta şiddetli enfeksiyonlar (ciddi periferik arter hastalığı, evde bakım olanaksızlığı gibi), ayakta tedaviye uyumsuz hastalar, ayakta tedavide başarısızlık gösteren hastalar yatırılarak tedavi edilmelidir.

Hafif-orta enfeksiyonlarda, önceden antibiyotik kullanımı yoksa aerop gram-pozitif kokların (sıklıkla *Staphylococcus aureus*) hedef alınması yeterlidir. Bu nedenle bu tür hastaların ampirik tedavisinde birinci kuşak oral sefalosporinler (sefalekssin, sefadroksil gibi), sefuroksim aksetil, klindamisin, dikloksasilin ve amoksisilin/klavulonat gibi gram-pozitif etkenleri hedef alan oral antibiyotikler tedavide uygun seçeneklerdir. Ofloksasin ve siprofloksasin, bu tür enfeksiyonlarda genellikle tek başlarına önerilmezler. Bu tür enfeksiyonlarda adı geçen antibiyotikler ile 14 günlük oral tedavide başarı oranı genellikle % 90'ın üzerindedir. Hastanın lezyonlu ayağının istirahat alınması ve tedavi başlangıcından sonra 24-48. saatlerde ilk yanıtın değerlendirilebilmesi için tekrar muayenesi gerekir. Eğer evde uygun tedavi yapılamadığı gözlenirse hastanın hastaneye yatırılarak tedavisi gündeme gelir. Açık yara varlığında tedaviden iki hafta sonra radyografinin tekrarlanması ve osteomyelitin değerlendirilmesi gerekir.

Ciddi enfeksiyonlarda kültür sonucu ve antibiyotik duyarlılık sonuçları gelene kadar geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır. *Pseudomonas aeruginosa* için risk faktörleri olmadığı sürece (*P. aeruginosa* enfeksiyon oranlarının yüksek olması, ayağın suyla sık temas etmesi) başlangıç tedavisinin antipseudomonal olması genellikle gerekli değildir. Metisiline dirençli *S. aureus*'a (MRSA) yönelik tedavi, önceden MRSA enfeksiyon öyküsü, lokal MRSA enfeksiyon/kolonizasyon prevalansı yüksek olduğu zaman ve çok ciddi enfeksiyon söz konusu olduğunda düşünülmelidir. Tüm ciddi ve bazı orta şiddette enfeksiyonlarda parenteral yol tercih edilmelidir.

Antibiyotik tedavi süresi enfeksiyon bulgularının rezolüsyonuna kadar devam etmelidir, tam yara iyileşmesine kadar tedaviye gerek yoktur. Genellikle hafif enfeksiyonlarda 1-2 hafta, orta-ciddi enfeksiyonlarda 2-3 hafta tedavi yeterlidir. Ciddi olgularda tedavi süresi daha uzun olabilir.

Ciddi ve ekstremiteleri tehdit eden enfeksiyonlarda ise ilk grubun tersine hemen daima polimikrobiyal etiyojoloji söz konusudur. Ampirik tedavide gram-pozitif koklar yanında gram-negatif basiller ve anaeroplarda da etki alanının kapsamına alınmalıdır. Bu tür olguların tedavisi

mutlaka hastaneye yatırılarak yapılmalı ve antibiyotik uygulamasında en azından başlangıçta mutlaka parenteral yol tercih edilmelidir. Genellikle *P. aeruginosa*'nın başlangıç ampirik tedavisinin etki alanı içerisine girmesinin şart olmadığı kabul gören bir görüştür. Bununla birlikte sistemik toksisite bulgularının bulunduğu hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyon varlığında, uzun süreden beri hastanede yatan ve hastane florasıyla kolonize olabileceği düşünülen ve tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle sık sık hastaneye yatarak tedavi gören hastalarda tedavi

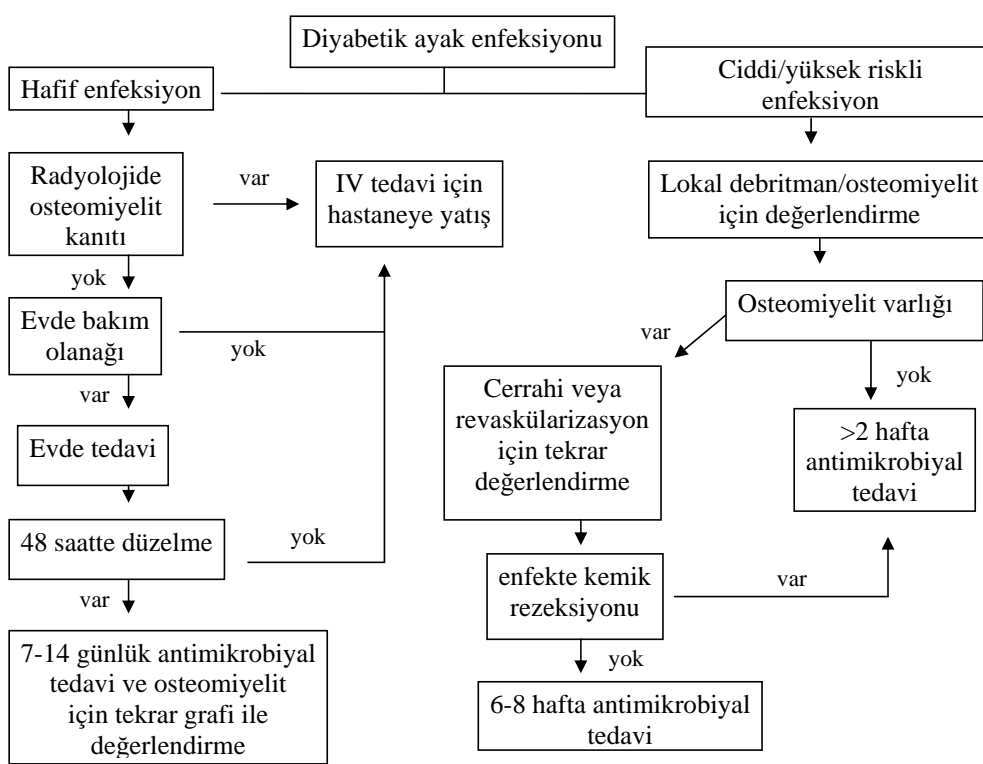
Tablo 95.3. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında antimikrobiyal tedavi seçenekleri.

Ekstremiteleri tehdit etmeyen hafif enfeksiyonlar	Genellikle oral tedavi	Not
Birinci kuşak sefalosporinler Sefalekssin Sefadroksil	4 x 500 mg PO. 2 x 1 g PO.	
β -laktam/ β -laktamaz inhibitörleri Ampisilin/sulbaktam Amoksisilin/klavulonik asid	2 x 750 mg PO. 2 x 1 g PO.	Geniş spektrum, anaerop etkinlik
Kinolonlar Levofloksasin Moksifloksasin	1 x 750 mg PO. 1 x 400 mg PO.	Günde tek doz uygulama, <i>S. aureus</i> 'a sınırlı etkinlik
Klindamisin	4 x 150-450 mg PO.	Toplu kökenli MRSA'ların çoğuna etkili
Trimetoprim/sulfametaksazol	2 x 1 fort tb (160/800 mg)	Toplu kökenli MRSA'ların çoğuna etkili, Streptokoklara karşı etkisiz
Orta ve ağır enfeksiyonlar		
Ampisilin/sulbaktam Amoksisilin/klavulonik asid Piperasilin/tazobaktam Moksifloksasin Sefoperazon/sulbaktam Florokinolon + Klindamisin Siprofloksasin + Klindamisin Levofloksasin + Klindamisin	4 x 1.5 – 3 g İV 3 x 1.2 g İV 3 x 4.5 g İV 1 x 400mg İV 2 x 2 g İV 2 x 400 mg İV + 3 x 600-900 mg İV/İM 1 x 500 mg İV + 3 x 600-900 mg İV/İM	Ciddi <i>S. aureus</i> enfeksiyonlarının tedavisinde sınırlı kanıt
Üçüncü kuşak sefalosporin + Antianaerop Seftazidim + Klindamisin Seftriakson + Klindamisin	3x1 g İV + 3x600-900mg İV/İM 2x1 g İV + 3x600-900mg İV/İM	Geniş spektrum, genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (+) gram-negatiflere etkisiz
Tigesiklin	Başlangıç dozu 100 mg, devam dozu 2x50 mg İV	Geniş spektrum, bulantı, kusma, Ertapenem + vankomisin kombinasyonuna eşdeğer değil
İmipenem ¹	4x500 mg İV	Geniş spektrum, MRSA'ye ekili değil
Meropenem ¹	3x0.5-1 g İV	
Ertapenem	1x1g İV/İM	Geniş spektrum, MRSA ve <i>Pseudomonas</i> 'a etkili değil
Vankomisin ¹	2x1 g İV	Artmış yan etki protezi
Linezolid ¹	2x600 mg İV/PO.	2 haftadan uzun kullanımda trombositopeni riski
Daptomisin ¹	4 mg/kg gün İV	Kreatinin fosfokinaz takibi

¹ Dirençli mikroorganizma veya başlangıç tedavilerine yanıt vermeyen olgularda.

planlanırken göz önüne alınması gerekir. Bu tür enfeksiyonların tedavisinde değişik seçenekler bulunmaktadır. Tedavi tek ilaç veya kombinasyon tedavisi şeklinde yapılabilir. Parenteral siprofloksasin ve klindamisin kombinasyonu, β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonları (piperasilin/tazobaktam, tikarsilin/klavulonat, ampisilin/sulbaktam ve amoksisilin/klavulonat) tedavide seçilebilir. Moksifloksasin, diyabetik ayak enfeksiyonlarını da içeren komplike deri yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanılabilir. Anaerop etkinliği de olan moksifloksasinin orta ve ağır diyabetik ayak enfeksiyonlarında piperasilin/tazobaktam ile karşılaştırıldığı çalışmada benzer klinik mikrobiyolojik başarı oranları elde edilmiştir. Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinler, antianaerop etkinliklerinin iyi olmayışından dolayı, ancak metronidazol, ornidazol veya klindamisin gibi antianaerop bir ajan ile kombine olarak kullanılabilirler. Nefrotoksisite riski ve bu hastalardaki diyabetik nefropati olasılığı nedeniyle zorunlu olmadıkça aminoglikozid kullanımından kaçınılması önerilir. Sistemik toksisite bulgularının olduğu ve hayatı tehdit eden çok ciddi enfeksiyonlarda ise

ampirik tedavide imipenem ve meropenem gibi karbapenemler tercih edilir. Karbapenem grubu antibiyotiklerden günde tek doz kullanma avantajı olan ertapenemin diyabetik ayak enfeksiyonlarında etkinliğini piperasilin/tazobaktam ile karşılaştıran çift kör randomize çok merkezli çalışmada, klinik ve bakteriyolojik başarı oranları benzer olarak bulunmuştur. Karbapenemler gerek duyulmadığı müddetçe ilk seçenek olarak düşünülmemelidir. Vankomisin, teikoplanin gibi glikopeptidlerin ve linezolidin başlangıç ampirik tedavisinde yerleri yoktur. Önceden MRSA enfeksiyon öyküsü, lokal MRSA enfeksiyon/kolonizasyon prevalansı yüksek olduğu zaman ve çok ciddi enfeksiyon söz konusu olduğunda, uzun süreli geniş spektrumlu tedaviye rağmen yanıt alınamayan hastalarda ampirik tedavisinde tercih edilmelidirler. Tigesiklin, dirençli gram-pozitif, negatif ve anaerop mikroorganizmalara karşı etkinliği sayesinde diyabetik ayak enfeksiyonlarını da içeren komplike deri yumuşak doku enfeksiyonlarında seçilebilecek antibiyotiklerdendir. Diyabetik ayak enfeksiyonlarında kullanılacak antibiyotikler ve dozları Tablo 95.3'de gösterilmiştir.



Şekil 95.1. Diyabetik ayak enfeksiyonuna yaklaşım.

Ciddi ve ekstemiteyi tehdit eden enfeksiyonların % 50-60'ında osteomyelit mevcuttur. Osteomyelitli dokunun cerrahi sonrasında uzaklaştırılma durumuna göre tedavi süresi değişmektedir. Operasyon sonrası rezidü enfekte doku yok ise tedavi süresi 2-5 gün, sadece rezidü enfekte yumuşak doku kaldı ise 2-4 hafta, rezidü enfekte canlı kemik dokusu varlığında 4-6 hafta, rezidü enfekte ölü kemik dokusu varlığında en az 3 ay olmalıdır.

Sonuç olarak diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisinde unutulmaması gereken önemli nokta, diyabetik ayak enfeksiyonlarının multidisipliner yaklaşım gerektiren bir hastalık olduğudur. Diyabetik ayak enfeksiyonlu bir hastaya yaklaşımda izlenmesi gereken pratik yol Şekil 95.1'de özetlenmiştir.

Septik Artrit

Septik artrit, eklemlerin bakteriyel, fungal veya mikobakteriyel enfeksiyonu ile oluşan enflamatuvar hastalıdır. Bakteriyel etkenlerle oluşan septik artrit travma sonrasında, eklem cerrahisi sırasında direk bulaşla veya eklem yakın bölgede oluşan kemik enfeksiyonu sonrasında gelişir. Çoğunlukla hematogen yolla bakterinin eklem yerleşmesi sonucunda gelişir. Septik artrite yol açan pek çok faktör tanımlanmıştır (Tablo 96.1). Hematojen bulaş için İV uyuşturucu kullanımı, alta yatan HIV gibi immünsüpresif bir hastalığın olması veya damar içi kateter bulunması yakınlık oluşturmaktadır. Yaşlılar özellikle yüksek risk taşırlar. Bazı olgularda enfektif endokardit bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. Özellikle *Staphylococcus aureus*, enterokok, streptokok gibi etkenlerin ürettiği, belirgin bir risk faktörü bulunmayan olgularda enfektif endokarditten şüphelenmek gerekir. Toplum kökenli bakteriyel menenjit sırasında da septik artrit gelişebilir (%7), en sık menengokokkal menenjitte karşımıza çıkar (%12). Hematojen yol dışında daha seyrek olarak ısırık yarası veya uygun koşullarda yapılmamış intramüsküler enjeksiyon, penetran travma, intraartiküler ilaç enjeksiyonu, artroskopi gibi yollarla veya komşuluk yoluyla yumuşak doku enfeksiyonlarından sonra da görülebilir.

Patogenez ve Etiyoloji

Sinovyal membran, bazal membran olmadığı için bakterilerin geçişine olanak sağlayan bir yapıda olduğu için bakteriler eklem sinovyal membrandan geçerek akut enflamatuvar yanıt

Tablo 96.1. Septik artite yakınlığa neden olan risk faktörleri.

≥80 yaş
Diyabetes mellitus
Romatoid artrit
Sistemik lupus eritematoz
Osteoartrit, gut
Psöriyaz
Kronik böbrek yetmezliği
Malignite
İmmünsüpresif ilaçlar (steroid, TNF-alfa inhibitörleri)
Uyuşturucu (İV) kullanımı veya alkolizm
Eklem travması
Protez eklem
Yakın dönemde eklem operasyonu
Daha önce intraartiküler kortikosteroid enjeksiyonu
Cilt enfeksiyonu veya kütanöz ülser
Hayvanlarla mesleki temas (bruselloz)

oluşturur. Bakteriyel invazyon konak enflamasyonu ve doku iskemisine neden olarak eklem hasarına yol açar. Enflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve proteaz benzeri enzimler nedeniyle hem kıkırdak dejenerasyonuna neden olur hem de kıkırdak yapımını bozar. Kıkırdak yapı avasküler olduğu için oksijen ve besin difüzyonu için sinovyumdan sağlanır. Sinovya fazla miktarda pürülan sıvı birikimi olduğunda eklem basıncı artar, basınç nekrozu ve anoksi nedeniyle kıkırdak ve kemik kaybı gelişir. Sinovyal membrandaki enflamasyon periartiküler yumuşak dokuda ödeme yol açar, tedavi edilmeyen olgularda eklem kıkırdağındaki hasar sonucunda eklem aralığı daralır, apse gelişebilir.

Bakterilerden salınan süperantijenler stafilokoksik toksik şok sendromu toksini (TSSS-1) ve stafilokokkal enterotoksin güçlü bir enflamatuvar yanıt ve bunun sonucunda da eklem kı-

kırdağında hasara neden olur. Septik artrit oluşumunu kolaylaştıran bir başka faktör *S. aureus* gibi bakteri yüzeyinde bulunan adhezif matris molekülleridir. Bu molekülleri taşıyan bakteriler fibronektin, laminin, elastin, kollajen, hyaluronik asid gibi intrartiküler proteine rahatça tutunur ve enfeksiyon oluşumuna neden olurlar. Benzer şekilde *Streptococcus agalactia*'da fibrinojen bağlayan adhezin (FbsA) septik artrit patogenezinde rol oynar.

Pek çok mikroorganizma septik artrite neden olabilir (Tablo 96.2). Genellikle tek etken sorumludur. Çoklu etken travma gibi penetran olaylardan sonrasında veya hematogen yayılım ile görülebilir. En sık saptanan etken *S. aureus*'tur. Streptokok gibi diğer gram-pozitif mikroorganizmalar da sık karşılaşılan etkenlerdendir. Gram-negatif basillere bağlı septik artrit gelişiminde genellikle travma, İV uyuşturucu kullanımı veya immün yetmezlik gibi altta yatan bir hastalık veya ileri yaş veya risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. *S. pneumoniae* erişkin yaşta görülen septik artrit olgularında etken olabilir. Olguların yarısında başka bir odakta pnömokok enfeksiyon odağı bulunmaktadır. Genellikle tek eklem tutulumuna yol açmakla birlikte çoklu eklem tutulumu (% 36) da görülebilmektedir. TNF alfa inhibitörleri teda-

visi uygulanan romatoid artritli kişilerde *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* spp., *Actinobacillus ureae* gibi alışılmadık bakterilerle septik artrit olguları geliştiği bildirilmiştir.

Klinik Belirti ve Bulgular

Hastaların çoğunda eklemde ağrı, şişlik, kızarıklık ve hareket kısıtlılığı bulunur. Bakteriyel septik artritte ateş olabilir ancak titreme ve sıçrayıcı ateş nadirdir. Eğer hasta immünsüpresif ise veya steroid kullanıyorsa klinik bulgular maskelenebilir bu da tanı gecikmeye neden olabilir. Kalça eklemde gelişen septik artrit tanısı da zor konulur çünkü ısı artışı, eritem ve ödemi saptamak oldukça zordur.

Erişkinlerde en sık tutulan eklemler diz ve kalça eklemidir. Diz tutulumu olguların % 50'sinden fazlasında görülür. Simfizis pubis tutulumu oldukça seyrek görülür, bu konuda yapılmış bir derlemede hastaların % 24'ünü inkontinans cerrahisi geçiren kadınlar, % 19'unu atletler, %17'sini pelvik malignitesi olanlar ve % 15'ini İV uyuşturucu kullananlar oluşturmaktadır. Sternoklaviküler ve sakroiliyak eklem gibi aksiyel eklem artritleri İV uyuşturucu kullananlarda görülebilir.

Olguların % 10-20'sinde çoğul eklem tutulumu görülür ve genellikle gonokok, pnömokok, *B grubu streptokok* ve gram-negatif basiller etkenidir. Çoğul eklem tutulumu genellikle asimimetrik, romatoid artrit, SLE, diyabet ve ağır sepsis başlıca risk faktörleridir.

Tanı

Septik artritin özgül olmayan bulguları; lökositoz (genellikle 10.000-14.000/mm³ arasında), sedimentasyon yüksekliği ve CRP pozitifliği hemen her olguda bulunur. Septik artrit tanısında sinovyal sıvı alınmalı ve buradan septik artrit kesin tanısı için mutlaka sinovyal sıvı incelemesi yapılmalıdır (Tablo 96.3). Sinovyal sıvıda çok yol gösterici olan bir parametre lökosit sayısıdır. Sinovyal sıvıda glukozun düşük olması veya proteinin yüksek olması ise septik artrit için özgül değildir. Bakteriyel septik artrit tanısı >50.000/mm³ lökosit ve >% 75 PMNL hakimiyeti ile desteklenir. Özellikle immün yetmezlikli hastalarda lökosit sayısının düşük olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca virüslere bağlı septik art-

Tablo 96.2. Septik artrit etiolojisinde yer alan mikroorganizmalar ve klinik özellikler.

Mikroorganizma	Klinik Özellikler
<i>S. aureus</i>	Sağlıklı, cilt bütünlüğü bozulmuş, romatoid artrit gibi eklem yapısında bozulmuş ve protez takılmış kişiler
Streptokoklar	Sağlıklı veya dalak disfonksiyonu olanlar
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	Sağlıklı (genç ve cinsel aktif kişilerde), tenosinovit, veziküler püstül, negatif sinovyal kültür ve negatif Gram boyama
Aerop veya Anaerop gram-negatifler	İmmün yetmezlik, gastrointestinal enfeksiyonu olanlar
Mikobakteriler	İmmün yetmezlik, endemik bölgede yaşamak veya yakın zamanda ziyaret etmek
Fungal etkenler (sporotrikoz, blastomikoz, kriptokok)	İmmün yetmezliği olanlar
Spiroket (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	Kene teması, raş, diz eklemi tutulumu olması
<i>Mycoplasma hominis</i>	İmmün yetmezlik olan ve önceden üriner sistem müdahalesi olan kişiler

Tablo 96.3. Sinovyal sıvı incelemesi.

Sinovyal Sıvı	Normal	Nonenflamatuvar	Enflamatuvar	Septik	Hemorajik
Görünüm	Şeffaf	Şeffaf	Buzlu cam	Bulanık	Kanlı
Renk	Şeffaf	Sarı	Sarı	Sarı-yeşil	Kırmızı
Vizkozite	Yüksek	Yüksek	Düşük	Değişken	Değişken
WBC/mm ³	<200	200-2000	2000-100.000	15.000-> 100.000	200-2000
PMNL %	<25	<25	>50	>75	50-75
Kültür	-	-	-	Bazen +	-
Total protein (g/dL)	1-2	1-3	3-5	3-5	4-6
Glukoz mg/dL	~Kan glukozu	~Kan glukozu	>25 kandan düşük	<25 kandan çok düşük	~Kan glukozu

ritte de lökosit sayısı yükselmeyebilir. Sinovyal sıvının Gram boyaması da tanıda yardımcı olabilir, duyarlılığı % 29-50'dir.

Sinovyal sıvı kültüründe üreme kesin tanı koymada oldukça önemli bir bulgudur. Sinovyal sıvı kan kültür vasatına ekilerek üreme şansı artırılabilir. Sinovyal sıvı kültürü pozitifliği nongonokokkal septik artritte daha sık saptanır. Kültür negatifliği zor üreyen streptokok veya mikoplazmanın etken olması nedeniyle olabileceği gibi yakın zamanda kullanılan antibiyotik tedavisine de bağlı olabilir. Septik artrit düşünülen her olguda ateş olmasa bile mutlaka kan kültürü

istenmelidir. Kan kültürü yaklaşık % 50 olguda pozitifdir.

Görüntüleme yöntemleri de tanıda yardımcı olabilir. Direkt grafilerde erken dönemde genellikle normaldir ancak sinovyal sıvının artışına bağlı yumuşak doku değişiklikleri görülebilir. Ancak 10-14. günlerde çekilen geç grafilerde eklem yüzeyinde erozyon ve bozulmalar izlenebilir. Ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme özellikle kalça ve sakroiliyak ekleme direkt grafiye göre daha duyarlıdır. Ayrıca iğne aspirasyonu ile sinovyal sıvı alınamayan olgu-

Tablo 96.4. Septik artritte başlangıç antibiyotik tedavisi ve dozları.

Mikroorganizma	İlk Tercih Antibiyotikler	Alternatif Antibiyotikler
Metisilin direnci		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Linezolid 2x600 mg, vankomisin 2x1 g, Daptomisin 4-6mg/kg	Teikoplanin 6-12 mg/kg, minosiklin ± rifampisin,
Koagülaz negatif <i>Staphylococcus spp.</i>	Linezolid 2x600 mg veya Daptomisin 4-6mg/kg, vankomisin 2x1 g	Teikoplanin 6-12 mg/kg, minosiklin ± rifampisin, klindamisin ^b
Metisilin duyarlı		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ampisilin 4x2 g veya klindamisin 3x900 mg	Sefazolin, vankomisin
Koagülaz negatif <i>Staphylococcus spp.</i>	Ampisilin 4x2 g veya klindamisin 3x900 mg	Sefazolin, vankomisin
Grup A streptokok, S. pyogenes	Penisilin G 6x 2 milyon veya ampisilin 4x2 g	Klindamisin, sefazolin
Grup B streptokok, S. agalactiae	Penisilin G 6x2 milyon veya ampisilin 4x2 g	Klindamisin, sefazolin
<i>Enterococcus spp.</i>	Ampisilin 4x2 g ^c veya vankomisin 2x1 g	Ampisilin-sulbaktam, linezolid
<i>Escherichia coli</i>	Ampisilin-sulbaktam 4x3 g	Sefazolin, levofloksasin, gentamisin, SXT
<i>Proteus mirabilis</i>	Ampisilin 4x2 g veya Levofloksasin 500 mg	Sefazolin, SXT, gentamisin
<i>Proteus vulgaris, Proteus rettgeri, Morganella morganii</i>	Sefotaksim 4x2 g, imipenem 4x500 mg veya levofloksasin 500 mg	Mezlosilin, gentamisin, veya tikarsilin-klavulonat
<i>Serratia marcescens</i>	Sefotaksim 4x 2 g	Levofloksasin, gentamisin, imipenem
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sefepim ^d 2x2 g veya Piperasilin ^d 4x3 g veya Imipenem 4x500mg	Tikarsilin-klavulonat, tobramisin, amikasin, siprofloksasin ^e
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	Seftriakson 2 g veya Sefotaksim 3x1 g	Levofloksasin, ampisilin
<i>Bacteroides fragilis</i>	Klindamisin 3x900 mg veya metronidazol 3x500 mg	Ampisilin-sulbaktam, tikarsilin-klavulonat

larda USG veya BT eşliğinde ponksiyon yapılabilir.

Ayırıcı Tanı

Septik artrit, akut monoartritlerin ayırıcı tanısında yer alır. Gut, pseudogut, reaktif artrit, romatoid artrit, viral artritler ve Lyme hastalığı septik artrit ile en sık karışan hastalıklardır.

Tedavi

Klinik bulgularla septik artrit şüphelenilen hastalarda klinik mikrobiyolojik ve patolojik inceleme için uygun örnekler alındıktan sonra hemen antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Ancak antibiyotik tedavisi tek başına yeterli değildir, enfekte eklem mayii drene edilmeli ve gerekli olgularda cerrahi debridman da yapılmalıdır. Başlangıç antibiyotik tedavisi klinik bulgular, sinovyal sıvı incelemesi ve Gram boyama ve kültür sonucuna göre şekillenir (Tablo 96.4). Eğer sinovyal sıvının Gram boyamasında gram-pozitif kok görülürse, hastanın yakın zamanda hastanede yatma öyküsü, diyabet veya hemodiyaliz öyküsü yok ise tedavide ilk seçenek sefazolin, var ise vankomisin, linezolid veya daptomisindir. Eğer gram-negatif bakteri görülürse ilk tercih seftriakson, sefotaksim veya seftazidim ile birlikte gentamisinidir. Bu grupta kinolon direnci oranı yüksek değilse siprofloksasin de tercih edilebilir. Eğer Gram boyamada bakteri görülmezse ilk tercih üçüncü kuşak sefalosporin ile birlikte vankomisinidir. Başlangıç antibiyotik tedavisi kültür sonucuna göre yeniden düzenlenir. İntrartiküler antibiyotik uygulaması önerilmektedir. Aksine antibiyotiğin direkt eklem uygulanması enflamatuvar yanıtı neden olmaktadır.

Antibiyotik tedavi süresi üç-dört haftadır. Eğer etkenin duyarlılık paterni oral tedaviye imkân sağlıyorsa bir veya iki hafta parenteral tedavi sonrasında oral tedavi ile devam edebilir. Özellikle *P. aeruginosa* veya *Enterobacter* spp. gibi tedavisi zor etkenlerden biri ile enfeksiyon gelişmiş ise uzun süreli tedavi gereklidir. *S. aureus* artritinde de 4 haftalık tedavi önerilmektedir.

Septik artrit tedavisinde eklem sıvısının drenajı konusunda randomize kontrollü bir çalışma bulunmamakla birlikte genel görüş drene edilmesinin faydalı olacağı yönündedir. Bu konuda üç farklı yöntem uygulanabilir; birincisi iğne aspirasyonu (tek veya çoklu girişim), ikincisi artroskopik drenaj, üçüncüsü ise açık drenajdır. Periferik eklemler genellikle iğne aspirasyonu ile gerekliyse günlük olarak boşaltılmaktadır. Ancak yeterli drenaj sağlanamazsa artroskopi veya açık drenaja geçilebilir. Özellikle diz, omuz ve el bileğinde daha kolay irrigasyon ve daha iyi görüntüleme imkanı vermesi nedeniyle artroskopi tercih edilmektedir. Başlangıç antibiyotik tedavisinden sonra seri sinovyal sıvı incelemesinde lökosit sayısının azaldığı ve steril hale dönüştüğü gözlenmektedir. Eğer bu gerçekleşmiyorsa eklem tamamen dren edilmesi ve/veya antibiyotik tedavisinin değiştirilmesi düşünülmelidir. Diz septik artritinde 7-10 gün günlük drenaj gerekebilmektedir.

Kalça eklemi septik artritinde genellikle başlangıçta açık cerrahi drenaj gerekmektedir. Ayrıca dizin uygun pozisyonda tutulması ve hareketinin sağlanması kontraktür gelişimini önler ve ayrıca eklem kıkırdağının uygun beslenmesini sağlar.

Prognoz

Septik artrit ileri yaş, var olan başka eklem hastalığı ve enfekte eklemde yabancı cisim varlığı kötü prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır. Septik artrit prognozunda daha önce eklemde hasar olması gibi konak faktörleri, enfekte eden mikroorganizmanın virülansı, etkili antibiyotik tedavinin başlanma hızı en önemli etkenlerdir. Örneğin pnömokok etkenli septik artrit tedavisi sonunda erişkinlerin % 95'inde, çocukların % 90'ında başlangıçtaki eklem fonksiyonlarına dönüşüm sağlandığı bildirilmiştir ancak bu oranlar etken *S. aureus* olduğunda % 46-50'lere inmektedir.

Septik artrit mortalite oranı yaklaşık % 10-15'tir. Ancak çoklu eklem tutulumu, etkenin *S. aureus* olması veya romatoid artrit eşlik etmesi halinde mortalite oranı % 50'lere çıkmaktadır.

Özlem KANDEMİR

Osteomiyelit, mikroorganizmaların neden olduğu kemiğin enfeksiyöz ve enflamatuvar bir hastalığıdır. Anatomik ve patofizyolojik bazı özellikleri nedeniyle tedavi edilmesi zor enfeksiyon hastalıklarından biridir. Başarılı olduğuna inanılan cerrahi ve medikal tedaviden yıllar sonra bile tekrarlayabilmektedir. Hastalık etiyojisine, patogeneze, kemik tutulumuna, hastanın yaşına ve immün durumuna göre farklılıklar gösterebilmektedir. Bu nedenle hastalığın farklı şekillerde sınıflaması yapılmıştır. Osteomiyelit genel olarak hematogen yayılım, direkt inokülasyon (cerrahi ve travma sonrası) ve komşu enfeksiyon odağından bulaşma ile veya vasküler yetmezlik sonrası gelişebilmektedir.

Etiyoloji

Bakteriyel osteomiyelite neden olan mikroorganizmalar hastanın yaşı ve kliniği ile ilişkili olarak değişebilmektedir. Akut hematogen osteomiyelitten en sık sorumlu mikroorganizma *S. aureus*'tur. Yaşa göre etkenler Tablo 97.1'de, klinik duruma göre etkenler ise Tablo 97.2'de belirtilmiştir.

Patogenez

Akut hematogen osteomiyelit genellikle çocuklarda ve adolesanlarda gözlenir. Bu yaş grubunda uzun kemiklerin metafizleri tutulurken, yaşlılarda hematogen osteomiyelit sonucu en sık vertebra korpusunun tutulduğu gözlenir. Çocuklarda kemiğin metafizine gelen mikroorganizmalar enflamasyonu başlatır. Metafiz damarları fizis hattına yakın bölgede genişleyip

Tablo 97.1. Yaş gruplarına göre osteomiyelit etkenleri.

<1 yaş	1-16 yaş	>16 yaş
Grup B streptokoklar <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>H. influenzae</i>	<i>S. epidermidis</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. marcescens</i> <i>E. coli</i>

venöz sinüzoidleri oluşturur. Buralarda akım oldukça yavaşlamıştır. Ayrıca bu bölgede endotelin fagositoz yeteneği de azalmıştır. Bu nedenle bakteri proliferasyonu kolaylaşır. Böylece metafizde enfeksiyon odağı oluşur ve apseleşme süreci başlar. Bu erken dönemde hastalık uygun antibiyotik tedavisine çok iyi yanıt verir.

Tablo 97.2. Kronik osteomiyelitte klinik duruma göre sorumlu etkenler.

Klinik	Mikroorganizma
Osteomiyelitin herhangi bir tipinde sık gözlenen etken	<i>S. aureus</i> (metisilin duyarlı veya dirençli)
Yabancı cisim ilişkili enfeksiyon	Koagülaz negatif stafilokok veya <i>Propionibacterium</i> spp.
Nozokomiyal enfeksiyon	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida</i> spp.
Diyabetik ayak lezyonları ve dekübit ülserleri	Streptokok ve/veya anaerob bakteriler
Orak hücreli anemi	<i>Salmonella</i> spp. veya <i>S. pneumoniae</i>
HIV enfeksiyonu	<i>B. henselae</i> , <i>B. quintana</i>
İnsan veya hayvan ısırıkları	<i>P. multocida</i> veya <i>Eikenella corrodens</i>
İmmün yetmezlikli olgular	<i>Aspergillus</i> spp., <i>C. albicans</i> veya <i>Mycobacteria</i> spp.
Tüberkülozun sık gözleendiği topluluklar	<i>M. tuberculosis</i>
Sayılan patojenlerin endemik olduğu alanlar	<i>Brucella</i> spp., <i>C. burnetii</i> , belli coğrafik alanlarda sık gözlenen mantarlar (histoplazma vb)

Bu dönemde tedavi edilmeyen hastalarda enfeksiyon metafiz korteksini geçip periost altına yayılır ve subperiostal apse oluşur. Enfeksiyonun ilerlemesi ile periost delinir ve yumuşak dokuda apse gelişir. Bir süre sonra ise fistül oluşarak ciltten bu apse drene olur. Osteomyelit metafizdeki odaktan Havers ve Volkman kanalları ile ışınsal olarak her yönde ilerleyip, yer çekimi etkisi ile medüller kavite boyunca da yayılabilir. Bu bölgede de korteksi harap edip, periost altına ulaşarak periostu kaldırır ve kemiğin beslenmesi bozulur. Bu ölü kemik ve çevresindeki reaktif granülasyon dokusuna sekestrum adı verilir. Eğer enfeksiyon akut dönemde iyi tedavi edilmezse sekestr oluşumu ve kronik osteomyelit kaçınılmazdır. Kronik dönemde subperiosteal yeni kemik meydana gelecek sekestrum canlı ve sklerotik kemik ile çevrelenir. Buna involukrum adı verilir. Bu kemik canlı fakat enfektedir, kanlanması iyi değildir.

Direkt inokülasyon sonucu gelişen osteomyelitlerde en sık neden penetran travmalar ve cerrahi kontaminasyondur. Enfeksiyonun bu tipinde daha çok diafizin tutulduğu görülür. Cerrahi girişimlerden önce profilaktik antibiyotik uygulanması ve sterilite kurallarına tam uyulması bu yolla oluşan enfeksiyon oranlarını azaltabilir. Komşu enfeksiyon odağından bulaşma genellikle ağır vasküler problemi olan hastalarda olur.

Osteomyelitte kemik doku hasarının gelişiminde başlıca bakteri endotoksinlerinin, bakterilerin osteoklastik aktiviteyi tetiklemelerinin ve kemik matriks sentezinin engellenmesinin rolü vardır. Özellikle mikroorganizmaların aktive ettiği enflamatuvar yanıtın kemik hasarında önemi büyüktür. Bakteri lipopolisakaritleri gibi bakteri kaynaklı moleküller ayrıca kemikteki kollajen

yapımının engellenmesinde de rol oynar ve osteoblastların mitozla çoğalmasını bloke ederler.

Osteomyelit patogenezi öncelikle bakteriyel kontaminasyon ardından, mikroorganizmaların kemik matrikse adezyonu, enfeksiyon gelişimi ve kronisite şeklinde özetlenebilir. Hastalığın kronikleşmesinde rol oynayan çeşitli faktörler Tablo 97.3'te verilmiştir.

Klinik Belirti ve Bulgular

Uzun kemiklerin akut hematogen osteomyeliti başlıca prepubertal çocuklar, yaşlılar, intravenöz (IV) ilaç bağımlıları ve santral kateteri olan hastalarda gözlenir. Çocuklardaki akut hematogen osteomyelitte sıklıkla uzun kemiklerin metafiz bölgesi tutulur. Olgular genellikle semptomların başlamasından birkaç gün veya bir hafta sonra başvurur. Enfeksiyon ve enflamasyonun lokal bulgularına ek olarak hastalar ateş, irritabilite, letarji gibi sistemik hastalık bulguları da gösterirler. Tipik klinik bulgular etkilenen kemik çevresinde hassasiyet ve komşu eklemde hareket kısıtlılığı olmasıdır.

Osteomyelitin subakut ve kronik formu genellikle yetişkinlerde olur. Semptomlar sıklıkla siliktir. Bu tür kemik enfeksiyonları açık bir yaraya sekonder olarak gelişir. Sıklıkla da kemik ve çevresindeki yumuşak dokunun açık yaralanması sonucu meydana gelir. Lokal kemik ağrısı, etkilenen alan çevresinde eritem ve drenaj olabilir. Sistemik semptom ve bulgular yoktur. Subakut ve kronik osteomyelitte başlıca bulgular; drene olan bir sinüs varlığı, deformite, instabilite ve bozulmuş vaskülaritenin lokal bulgularıdır.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Osteomyelitin tanısı başlıca klinik bulgulara dayanır. Başlangıç hikayesi, fizik muayene ve laboratuvar testleri bu amaçla kullanılır. Bunlara ek olarak radyolojik, mikrobiyolojik ve patolojik testler kombine edilerek klinik tanının doğrulanması gerekir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri genellikle osteomyelitte yükselmiştir, beyaz küre sayısı akut hematogen osteomyelitte sıklıkla artmıştır, kronik osteomyelitte ise normal veya artmış olabilir.

Tablo 97.3. Kemik enfeksiyonunun kronikleşmesindeki patojenik faktörler.

Lokal faktörler	Genel faktörler
Yabancı cisim varlığı	Diyabet
Kemik nekrozu	Renal ve hepatik yetmezlik
Yoğun kontaminasyon	Malignensi
Yavaş metabolik hızı olan bakterilerle enfeksiyon	İmmün supresyon
İmplantın neden olduğu konak defansında defekt	Periferik vasküler hastalık
Osteoliz	Obezite
	Sigara kullanma

Sensitif olmamasına rağmen konvansiyonel radyografi kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir, ayrıca maliyeti düşük bir yöntemdir. Osteomyelitin kemik hasarının radyografik bulguları enfeksiyon başlangıcından yaklaşık iki hafta sonrasına kadar görünmeyebilir. Radyografide osteolizis, periost reaksiyonu ve sekestr görülür.

Nükleer kemik tarama yöntemi sensitif olsa da pahalı ve bazı durumlarda nonspesifiktir. Tc- 99m metilen difosfonat, Galyum sitrat 67 ve İndiyum 111-işaretli lökosit sıklıkla tarama için kullanılır. Kemik sintigrafisinin spesifitesi birçok klinik durumda osteomyelit tanısını doğrulamada yeterli olmayabilir. Sintigrafide osteomyelit, yumuşak doku enfeksiyonlarından, nörotropik lezyondan, guttan, dejeneratif kemik hastalığından, cerrahi sonrası değişikliklerden, iyileşen kırıktan, nonenfeksiyöz enflamatuvar reaksiyon veya bir stres kırığından ayırt edilemeyebilir. Osteomyelit tanısında 18-F-florodeoksi glukoz pozitron emisyon tomografisi yüksek doğruluk oranına sahiptir. Ultrasonografi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) osteomyelit şüphesini değerlendirmede

faydalı olabilir. USG'de sıvı koleksiyonu (apse gibi) ve kemiğin yüzeysel anormallikleri (periostit) saptanabilir. BT ile ise kortikal kemikte küçük osteoliz alanları, küçük gaz odakları ve küçük yabancı cisimler görüntülenebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MR) daha sensitif bir yöntemdir, bu nedenle osteomyeliti dışlamada tercih edilmelidir. Yöntem, enfeksiyonu anatomik olarak çok iyi tanımlar ve etraf yumuşak dokuda mükemmel rezolüsyon gösterir. Yabancı cisim varlığı MR kullanımını engelleyebilir ve BT'de görüntü artefaktları yaratabilir. Kemik sintigrafisi ile kıyaslandığında osteomyeliti saptamada MR eşit veya daha yüksek sensitivite, spesifisite ve doğruluğa sahiptir.

Sebeup olan mikroorganizmanın identifikasyonu önemlidir. Organizmanın tipi ve antibiyotik duyarlılığı optimal medikal tedaviyi sağlamada yardımcıdır. Kan kültürleri akut osteomyelitte %25-50 oranında pozitif saptanabilirken, kronik osteomyelitte genellikle negatiftir. Organizma identifikasyonu en iyi cerrahi örnekler veya radyoloji eşitliğinde iğne aspirasyonundan yapılır.

Tablo 97.4. Osteomyelit tedavisinde etkenlere göre tercih edilebilecek antibiyotikler.

Mikroorganizma	Antimikrobiyal tedavi	
	Primer tedavi	Alternatif tedaviler
Metisilin duyarlı <i>S. aureus</i> (MSSA)	Nafsilin veya oksasilin sodyum IV 1.5-2 gr/ her 4 saatte veya Sefazolin IV 1-2 gr/ 3x1-2 gr /4-6 hafta	Vankomisin IV15mg/kg/ her 12 saatte /4-6 hafta. Bu tedaviye rifampin PO 600 mg/ gün eklenebilir
Metisilin dirençli <i>S. aureus</i> (MRSA)	Vankomisin IV 15mg/kg/her 12 saatte/ 4-6 hafta, veya Daptomisin IV 6mg/kg/24saatte	Linezolid PO/IV 600 mg/ her 12 saatte/ 6 hafta veya Levofloksasin PO/IV 500-750 mg/ gün+ rifampin 600-900 mg/gün/ 6hafta
Penisilin duyarlı streptokok	Penisilin G IV 20 x10 ⁶ U/ 24 saat ya sürekli infüzyon veya günlük doz 6' ya bölünerek/ 4-6 hafta veya Seftriakson IV/ IM 1-2 gr /gün/ 4-6 hafta veya Sefazolin IV1-2 gr/ her 8 saatte/ 4-6 hafta	Vankomisin IV 15mg /kg/ her 12 saatte/ 4-6 hafta
Enterokok veya MIC değerı ≥ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ olan streptokok	Penisilin G IV 20x10 ⁶ U/ 24 saat ya sürekli infüzyon veya günlük doz 6 ya bölünerek/ 4-6 hafta veya Ampisilin IV 12 gr /24 saatte ya sürekli infüzyon veya günlük doz 6 eşit parçaya bölünerek verilir. Bu tedaviye gentamisin sülfat IV/IM 1mg /kg/ her 8 saatte/ 1-2 hafta süreyle eklenebilir.	Vankomisin IV15mg/kg/ her 12 saatte/ 4-6 hafta. Bu tedaviye gentamisin sülfat IV/IM 1mg /kg/ her 8 saatte/ 1-2 hafta süreyle eklenebilir.
<i>Enterobacteriaceae</i>	Seftriakson IV, 1-2 gr/ her 24 saatte /4-6 hafta	Siprofloksasin PO, 500-750mg/ her 12 saatte/ 4-6 hafta süreyle.
<i>P. aeruginosa</i>	Sefepim IV, 2 gr/ her 12 saatte/ 4-6 hafta	Siprofloksasin PO, 750 mg/ her 12 saatte/ 4-6 hafta süreyle veya seftazidim IV 2 gr/ her 8 saatte

* Pediatrik hastalarda kullanılmamalı.

Tedavi

Osteomyelit tedavisinde amaç enfeksiyonu eradike etmek ve fonksiyonları geri kazanmaktır. Yetişkinlerde osteomyelit enfeksiyonunun başarılı şekilde eradikasyonu için medikal ve cerrahi tedaviyi kombine etmek gerekir. Tek başına antibiyotik tedavisi osteomyelit olgularının çoğunda yeterli değildir. Perkütanöz aspirat veya derin dokudan cerrahi olarak kültür alınıncaya kadar (eğer sepsis ve beraberinde yumuşak doku enfeksiyonu yoksa) mümkünse antibiyotik başlanmamalıdır. Antibiyotikler cerrahi debridman sonrası hemen başlanabilir. β -laktam antibiyotikler ile daptomisin, linezolid ve vankomisin, osteomyelit medikal tedavisinde en sık tercih edilen ajanlardır. Osteomyelit tedavisinde etkenlere göre kullanılması önerilen antibiyotikler Tablo 97.4'de verilmiştir.

Osteomyelitte optimal tedavi süresi bilinmemektedir. Çünkü bu hastalıkta klinik durum ve patojenler heterojendir ve kalıcı remisyonu sağlamak için yıllarca izlem gerekir.

Vaskülerize yumuşak doku ile debride edilmiş kemiğin kaplanması 6 hafta alacağından ve daha kısa süreli tedavilerde yüksek relaps olduğu bildirildiğinden parenteral antimikrobiyal tedavinin en az 4-6 hafta süreli olması önerilir. Akut hematogen osteomyelitli çocuklarda ise oral tedaviye geçmeden uygulanması gereken parenteral tedavi süresi iki hafta olmalıdır. Hematogen osteomyelit tanısı erken konmuşsa cerrahi debridman gerekmez. Ancak antibiyotik tedavisi başarısızsa, debridman ile beraber parenteral antibiyotik tedavisi esastır. Stabil durumda hasta taburcu edilebilir ve parenteral tedavi ayaktan şekle dönüştürülebilir.

Hiperbarik oksijen tedavisi kronik veya refrakter osteomyelitte ek tedavi olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçları bu tedavinin kronik ülser iyileşmesini arttırıp, majör ekstremitte amputasyonunu azalttığı yönündedir. Ancak bu konuda yeteri kadar randomize çalışma bulunmamaktadır.

PROTEZ ENFEKSİYONLARI

Üner KAYABAŞ

Eklem protezi uygulamaları; hastalarda hareket imkanı sağlayan ve onları başkalarına bağımlılıktan kurtaran, semptomların düzelmesi sonucu yaşam kalitesini arttıran son derece etkili ortopedik girişimlerdir. Protez enfeksiyonları protez uygulamalarının en önemli komplikasyonudur.

Etiyoloji

Protez enfeksiyonunda etkenler enfeksiyonun geliştiği zamana göre değişmektedir. Erken ve geç başlangıçlı enfeksiyonda etkenler sıklıkla virülansı yüksek patojenlerken, gecikmiş başlangıçlı enfeksiyonda düşük virülanslı patojenler daha sık etkindir. Tablo 98.1'de protez enfeksiyonlarına neden olan en sık etkenler gösterilmiştir.

Biyofilm oluşumu protez enfeksiyonunun patogenezinde önemli rol oynar. Biyofilm mikroorganizmaların tutunmasını kolaylaştırır, lokal immün fonksiyonları bozar, antibiyotikler biyofilm içine yeterli düzeyde ulaşamaz, aynı zamanda biyofilm içindeki mikroorganizmalar yavaş büyüme fazında olduğundan antimikrobiallere direnç gösterirler.

Tablo 98.1. Protez enfeksiyonlarına neden olan etkenler.

Mikroorganizma	Sıklık (%)
Koagülaz-negatif stafilokoklar	30-43
<i>Staphylococcus aureus</i>	12-23
Polimikrobiyal	10-12
Streptokoklar	9-10
Enterokoklar	3-7
Gram-negatif basiller	3-6
Anaeroplal	2-4
Belirlenemeyen	10-11

Epidemiyoloji

Total kalça ve diz artroplastisi 2009 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1.000.000'dan fazla uygulanmıştır. Protez enfeksiyonu oranları kalça ve dizde ilk uygulamada % 1.5-2.5 iken, revizyon prosedürlerinde bu oran %20'ye kadar çıkabilmektedir. Bu komplikasyonların hasta başı ek maliyeti 50.000 ABD dolarını bulmaktadır. Mortalite 65 yaş için %0.4-1.2 iken, 80 yaş için %2-7'dir. Protez enfeksiyonu gelişimi için bazı risk faktörleri; protez bölgesinde önceden operasyon yapılmış olması, romatoid artrit, immün sistemi baskılayan durumlar, diyabetes mellitus, kötü beslenme durumu, obezite, psöriyaz, uzun süreli üriner kateterizasyon, ileri yaş, cerrahi alan enfeksiyonu, HIV enfeksiyonudur.

Klinik Özellikler

Protez enfeksiyonları semptomların başlangıç zamanına göre; erken başlangıçlı, gecikmiş başlangıçlı ve geç başlangıçlı enfeksiyonlar olarak üçe ayrılır. Erken ve gecikmiş başlangıçlı enfeksiyonda etkenler sıklıkla operasyon sırasında bulaşırken, geç başlangıçlı enfeksiyonda etken vücudun başka bir bölgesinden hematogen yayılım sonucu protez bölgesine ulaşır.

Erken Başlangıçlı Protez Enfeksiyonu

İlk belirtiler operasyondan sonraki ilk üç ay içinde ortaya çıkar. Bu belirtiler yaradan drenaj, implant bölgesinde kızarıklık, endurasyon veya ödem, eklemde ağrı, eklemde sıvı birikimi veya ateştir. Etkenler virülansı yüksek olan *Staphylococcus aureus*, gram-negatif basiller, anaeropl bakteriler veya polimikrobiyal olabilmektedir.

Gecikmiş Başlangıçlı Protez Enfeksiyonu

Operasyon sonrası 3-12 ay arası gelişen enfeksiyonlardır. Etkenler sıklıkla virülansı düşük, *Propionibacterium acnes*, koagülaz-negatif stafilokoklar veya enterokoklar gibi bakterilerdir. Hastaların çoğunda implant gevşemesi olsun olmasın, eklem ağrısı yanı sıra EBPE'de görülen belirtiler olabilir. Bazı hastalarda sinüs traktı saptanabilir. Hikaye ve fizik muayene ile aseptik implant gevşemesinden ayırt etmek zor olabilir.

Geç Başlangıçlı Protez Enfeksiyonu

Operasyondan 12 ay geçtikten sonra görülen protez enfeksiyonlarıdır. Vasküler kateter, üriner sistem, yumuşak doku enfeksiyonu gibi vücudun başka bölgelerindeki enfeksiyon odaklarından hematogen yayılım sonucu etkenler proteze ulaşarak enfeksiyona yol açar. Olguların çoğunda tipik olarak, önceleri fonksiyonu iyi olan bir protezde, başlangıcı akut olan ağrı vardır. Etkenler sıklıkla *S. aureus*, β -hemolitik streptokoklar veya gram-negatif basillerdir.

Tanı

Protez enfeksiyonunun kesin tanısı aşağıdakilerden birinin bulunması ile konulur. Ancak patojenitesi düşük *P. acnes* gibi patojenlerin etken olduğu durumlarda tanımlanan kriterlerin bulunmayabileceği unutulmamalıdır.

1. Protez ile ilişkili sinüs yolunun varlığı,
2. Etkilendiği düşünülen protez uygulanmış eklemde alınan en az iki veya daha fazla ayrı doku veya sıvı örneğinden patojen izole edilmesi,
3. Aşağıda belirtilen 6 kriterden en az dördünün varlığı;
 - a. Artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) (>30 mm/saat) ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeyi (>10 mg/L)
 - b. Artmış eklem sıvısı lökosit sayısı
Diz protezi için;
 - Erken post-operatif dönem >27.800 hücre/ μ L
 - Altta yatan enflamatuvar eklem hastalığı olmayan, 6 aydan sonra >1.700 hücre/ μ L
 - Kalça protezi için: > 4.200 hücre/ μ L

- c. Artmış eklem sıvısı polimorfonükleer lökosit oranı

Diz protezi için:

- Erken post-operatif dönem > %89
- Altta yatan enflamatuvar eklem hastalığı olmayan, 6 aydan sonra > %65

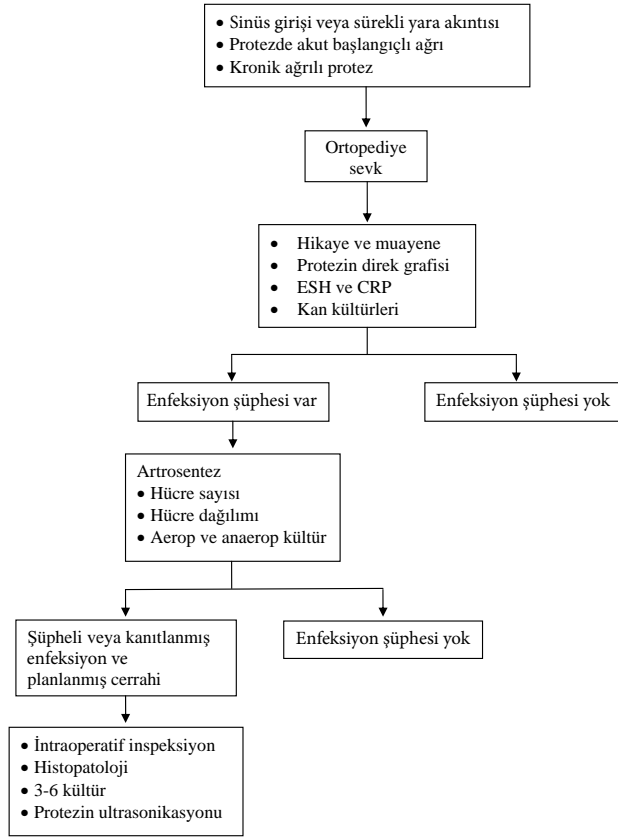
Kalça protezi için: > %80

- d. Etkilenmiş eklemde pü varlığı
- e. Protez uygulanmış eklem dokusu veya sıvısından alınan bir kültürde mikroorganizma izole edilmesi
- f. Protez etrafındaki dokudan alınan örneğin, 400 defa büyütülerek yapılan histopatolojik incelemesinde, gözlenen beş ayrı alanın her birinde 5'ten fazla nötrofil görülmesi

Direkt grafilerin özellikle EBPE'de duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme proteze bağlı artefaktlar nedeniyle değerlendirme güçlüğüne yol açsa da, dokular hakkında daha iyi bilgiler sağlar. Sintigrafik incelemeler arasında "fluorodeoxyglucose positron emission tomography" protez enfeksiyonlarının saptanmasında oldukça duyarlıdır. Ultrasonografi eklemde bulunan sıvının saptanmasında, saptanan sıvıdan örnek alınması ve drenajında yararlıdır.

Tedavi

Protez enfeksiyonlarının tedavisinde çoğunlukla tıbbi ve cerrahi tedavi birlikte uygulanır. Yaygın uygulanan cerrahi tedaviler debridman, protezin retansiyonu, bir veya iki aşamalı değişim, rezeksiyon artroplasti, artrodez ve amputasyondur. Hangi tedavinin seçileceği ve zamanı, enfeksiyonun ne zaman geliştiğine, etkene ve konağa bağlıdır. Şekil 98.1-98.3'te protez enfeksiyonunda cerrahi tedavide izlenecek yollar gösterilmiştir. Bir aşamalı değişim; tüm protez komponentlerinin, enfekte dokuların çıkarılması ve aynı operasyonda yeni protezin uygulanmasıdır. Esas olarak kalça protezinde uygulanır. Diğer eklem protezleri için, antibiyotikli çimento kullanılarak iki aşamalı değişim önerilir. İki aşamalı değişimde ilk aşamada tüm enfekte dokular ve protez çıkarılır. Hastanın CRP düzeyindeki düşüşe göre 2-4 hafta sonra yeni protez uygulanır. İmplantasyon sırasında kültür ve histopatolojik incelemeler için en az



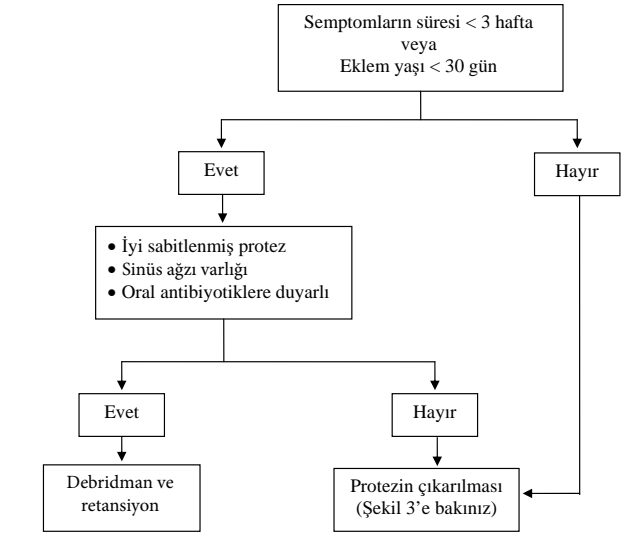
Şekil 98.1. Protez enfeksiyonlarının pre-operatif ve intra-operatif tanısı.

üçer doku örneği alınır. Aerop ve anaerop kültürleri yapılır. Bu örneklerin hiçbirinde üreme olmazsa antibiyotik tedavisi altı hafta uygulanır. Eğer ilk etken olan mikroorganizmanın üremesi devam ediyorsa; diz protezinde 6 ay, kalça protezinde 3 ay süreyle antibiyotik tedavisi devam etmelidir.

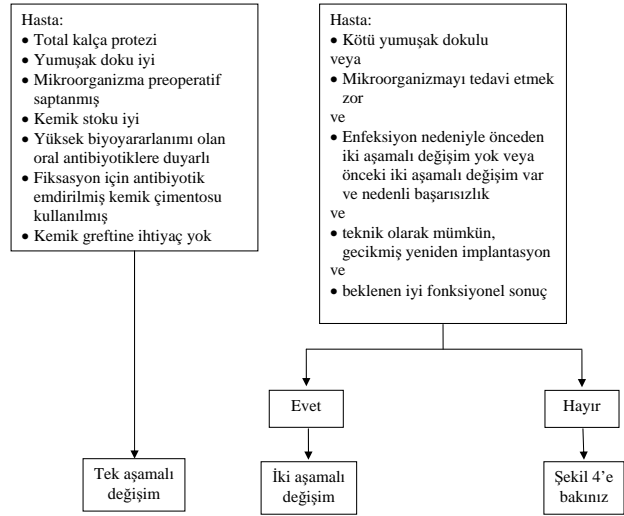
Protez enfeksiyonlarının tıbbi tedavisi ilk 2 hafta intravenöz, ardından yüksek biyoyararlanımı olan oral antibiyotiklerle uygulanır. Debridman ve protez retansiyonu uygulanan hastalarda kalça protezinde 3 ay, diz protezinde süre 6 aydır. 2-aşamalı değişim uygulanan hastalarda ise tedavi süresi 4-6 haftadır.

Etkenlere göre protez enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler ve kullanımı Tablo 98.2'de yer almaktadır.

Kronik oral antimikrobiyal baskılama tedavisi cerrahi işlemlerin uygulanamayacağı hastalarda başvurulacak bir yoldur. Bu amaçla seçilecek antimikrobiyal ajan yüzeye yapışan, yavaş üreyen ve biyofilm üreten mikroorganizmalara karşı bakterisidal etkili olmalıdır (Tablo 98.3).



Şekil 98.2. Protez enfeksiyonlarına yaklaşım.



Şekil 98.3. Protezin çıkarılmasında izlenecek yollar.

Ampütasyon uygulanan hastalarda tüm enfekte kemik ve yumuşak dokular çıkarıldıysa ve sepsis yoksa antimikrobiyal tedavi 24-48 saat sonra kesilmelidir. Cerrahi girişime rağmen enfekte kemik veya yumuşak doku kalan hastalarda tedavi 4-6 hafta devam etmelidir.

Korunma ve Kontrol

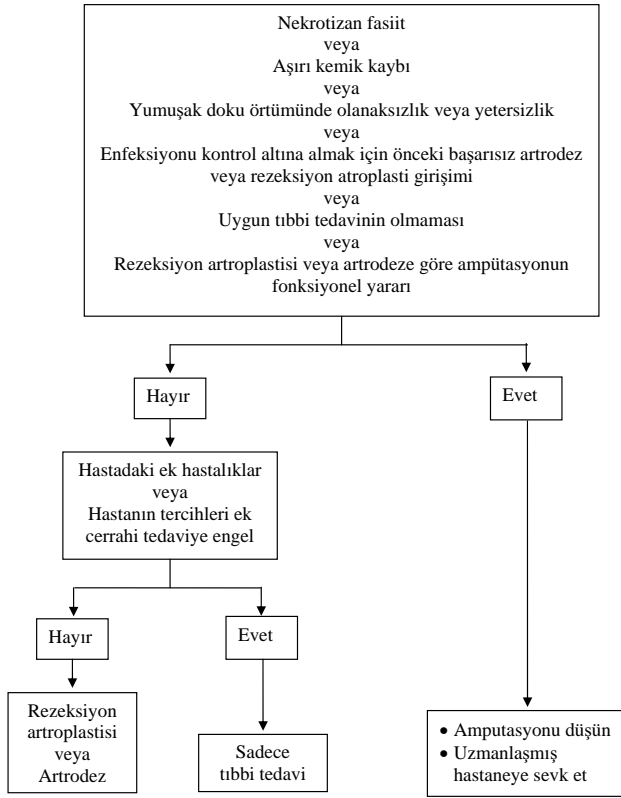
Protez enfeksiyonlarının önlenmesinde cerrahi antimikrobiyal profilaksi için birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler kullanılmaktadır. Metisilin dirençli *S. aureus* prevalansının yüksek olduğu hastanelerde glikopeptidler önerilebilmektedir. Protezli hastalarda protez enfeksiyonunun ön-

Tablo 98.2. Etkenlere göre protez enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotikler.

Mikroorganizma	İlk seçenek tedavi	Alternatif tedavi	Açıklama
Metisilin duyarlı stafilkokklar	Sefazolin 1-2 g İV 8 saatte bir	Vankomisin 15 mg/kg İV 12 saat ara ile Daptomisin 6 mg/kg İV 24 saat ara ile Linezolid 600 mg oral/İV 12 saat ara ile	Debridman, retansiyon veya Bir aşamalı değişim uygulanan hastalarda etken rifampin duyarlı ise rifampin 300-450 mg 12 saat ara ile oral
Metisilin dirençli stafilkokklar	Vankomisin 15 mg/kg İV 12 saat ara ile	Daptomisin 6 mg/kg İV 24 saat ara ile Linezolid 600 mg oral/İV 12 saat ara ile	Debridman, retansiyon veya Bir aşamalı değişim uygulanan hastalarda etken rifampin duyarlı ise rifampin 300-450 mg 12 saat ara ile oral ekle
Penisilin duyarlı enterokokklar	Penisilin G 20-24 milyon ünite/gün İV 24 saat sürekli infüzyon veya 6 dozda Ampisilin 12 g/gün İV 24 saat sürekli infüzyon veya 6 dozda	Vankomisin 15 mg/kg İV 12 saat ara ile Daptomisin 6 mg/kg İV 24 saat ara ile Linezolid 600 mg oral/İV 12 saat ara ile	4-6 hafta aminoglikozid isteğe bağlı Vankomisin sadece penisilin alerjisinde seçilmeli
Penisilin dirençli enterokokklar	Vankomisin 15 mg/kg İV 12 saat ara ile	Daptomisin 6 mg/kg İV 24 saat ara ile Linezolid 600 mg oral/İV 12 saat ara ile	4-6 hafta aminoglikozid eklenmesi isteğe bağlı
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sefepim 2 g İV 12 saat ara ile Meropenem 1 g İV 8 saat ara ile İmipenem 500 mg İV 6 saat ara ile	Siprofloksasin 750 mg oral veya 400 mg İV 12 saat ara ile Seftazidim 2 g İV 8 saat ara ile	4-6 hafta aminoglikozid eklenmesi isteğe bağlı Hastaların klinik durumuna göre iki aktif antibiyotik kullanılması önerilebilir. Aralıkta aminoglikozid varsa ve mikroorganizma aminoglikozid duyarlı ise İV veya oral tek tedavi önerilebilir.
<i>Enterobacter</i> spp.	Sefepim 2 g İV 12 saat ara ile Ertapenem 1 g İV 24 saatte bir	Siprofloksasin 750 mg oral veya 400 mg İV 12 saat ara ile	4-6 hafta
<i>Enterobacteriaceae</i>	İnvitro duyarlılık sonucuna göre İV β-laktam ile Siprofloksasin 750 mg tablet, 12 saat ara ile oral		4-6 hafta
β-hemolitik streptokokklar	Penisilin G 20-24 milyon ünite/gün İV 24 saat sürekli infüzyon veya 6 dozda Seftriakson 2 g İV 24 saatte bir	Vankomisin 15 mg/kg İV 12 saat ara ile	4-6 hafta Vankomisin sadece alerji durumunda önerilir.
<i>Propionibacterium acnes</i>	Penisilin G 20-24 milyon ünite/gün İV 24 saat sürekli infüzyon veya 6 dozda Seftriakson 2 g İV 24 saatte bir	Klindamisin 600-900 mg İV, 300-450 mg oral 6 saat ara ile Vankomisin 15 mg/kg İV 12 saat ara ile	4-6 hafta Vankomisin sadece alerji durumunda önerilir.

Tablo 98.3. Kronik oral antimikrobiyal baskılama tedavisi için önerilen antimikrobiyaller.

Mikroorganizma	İlk seçenek tedavi	Alternatif tedavi
Metisilin duyarlı stafilkokklar	Sefalekssin 500 mg oral, 8 veya 6 saat ara ile Sefadroksil 500 mg tablet oral 12 saat ara ile	Klindamisin 300 mg oral, 6 saat ara ile Amoksisilin-klavunat 500 mg oral, 8 saat ara ile
Metisilin dirençli stafilkokklar	Kotrimoksazol 1 DS tablet, oral 12 saat ara ile	
Penisilin duyarlı enterokokklar	Penisilin V 500 mg oral 12 veya 6 saat ara ile Amoksisilin 500 mg oral, 8 saat ara ile	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Siprofloksasin 250-500 mg oral, 12 saat ara ile	
<i>Enterobacteriaceae</i>	Kotrimoksazol 1 DS tablet, oral 12 saat ara ile	
β-hemolitik streptokokklar	Penisilin V 500 mg oral 12 veya 6 saat ara ile Amoksisilin 500 mg oral, 8 saat ara ile	Sefalekssin 500 mg oral, 8 veya 6 saat ara ile
<i>Propionibacterium acnes</i>	Penisilin V 500 mg oral 12 veya 6 saat ara ile Amoksisilin 500 mg oral, 8 saat ara ile	Sefalekssin 500 mg oral, 8 veya 6 saat ara ile Doksisisiklin 100 mg oral, 12 saat ara ile



Şekil 98.4. Yeni protez uygulanamayacak hastalardaki protez enfeksiyonlarına yaklaşım.

lenmesi amacıyla; bakteriyemiye neden olabilecek diş, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem girişimlerinden önce bazı durumlarda antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Bunlar immünsüpresyon, enflamatuvar artropati, ilaca veya radyasyona bağlı immünsüpresyon, sigara içiciliği, diabetes mellitus, obezite gibi alt hastalıklar, önceki protez enfeksiyonu, malnütrisyon, hemofili, HIV enfeksiyonu ve malignitedir. Operasyon öncesi intranazal mupirosin kullanımı cerrahi alan enfeksiyonu oranını azaltmaktadır. Operasyon öncesi *S. aureus* taşıyıcılığının araştırılması özellikle metisilin dirençli *S. aureus*'un endemik olduğu hastanelerde önerilmektedir.

99

İNTESTİNAL SESTODLAR

Aynur ENGİN

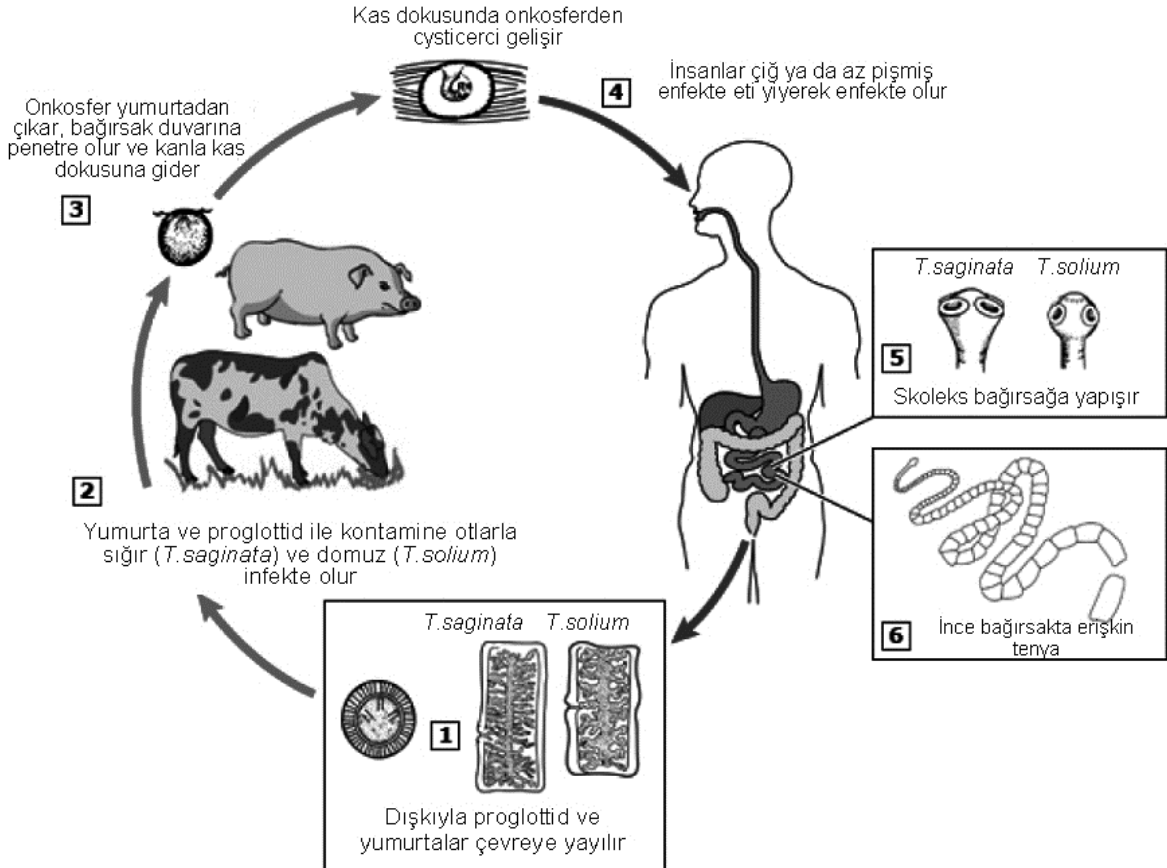
Sestodlar yassı solucanlardır. Vücutları baş, boyun ve halkardan oluşur. Baş bölgesine skoleks, her bir halkaya proglottid denir. Gebe halkalar en son kısmında bulunur. İnsanlarda hastalık yapan önemli intestinal sestodlar *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Diphyllobothrium latum*, *Hymenolepis nana*, *Hymenolepis diminuta* ve *Dipylidium caninum*'dur.

Taeniazis

Taeniazis, Tenya türlerinin insanlarda oluşturduğu hastalığın genel adıdır. İki tenya türü yaygındır: *Taenia saginata* ve *Taenia solium*.

Taenia Saginata (Sığır Tenyası)

T. saginata erişkini insanın ince barsağında, larvası ise sığırlarda bulunur. Konak zinciri in-



Şekil 99.1. *Taenia saginata* ve *T. solium*'un yaşam döngüsü.

san-sığır-insandır (Şekil 99.1). Parazitin insana bulaşması özellikle çiğ veya az pişmiş sığır etinin yenilmesiyle olur. Böylece sığır etinde bulunan larvalar alınmış olur. Sığır etinde bulunan parazit larval formuna *cysticercus bovis* adı verilmektedir. *T. saginata*'ya bağlı insan sistiserkozu nadir olgular dışında bildirilmemiştir. Enfekte etlerle uğraşan insanların ellerine sistiserkoz'ların bulaşması sonucu ellerini ağızlarına götürmeleriyle de *T. saginata*'nın insanlara bulaşması mümkündür. Ülkemizde çiğ köfte tüketiminin fazla olduğu yörelerde sıktır.

Parazitin Yapısı ve Yaşam Döngüsü

Erişkin parazitin boyu genellikle 5 metredir ancak 25 metreye kadar ulaşabilir, parazit 1000-2000 halkadan oluşur. Oysa *T. solium*'un halka sayısı daha azdır (yaklaşık 1000) ve erişkin formunun uzunluğu 2-7 metre kadardır.

T. saginata skoleksinde çengel bulunmaz bu nedenle silahsız tenya olarak da adlandırılmaktadır. Skoleksinde çengel içermemesi ile *T. solium*'dan ayrılır.

T. saginata'nın gebe halkalarının her biri 100.000 civarında yumurta taşımaktadır. Bu sayı *T. solium* için yaklaşık 50.000'dir. Tenyalarda tür tayininde gebe halkalardaki ana uterusun yan dal sayısı önemlidir. *T. saginata*'da 15-20 olan yan dal sayısı, *T. solium*'da 7-13'tür. Uterus yan dalları direkt muayene ile görülebileceği gibi hint mürekkebinin lateral genital delikten enjeksiyonu yoluyla da görülür hale getirilebilir.

T. saginata'nın kopan halkaları, *T. solium* halkalarından farklı olarak hareketlidir. Bu halkalar kendi aktif hareketleri ile dışkılama sırasında, hasta otururken, yatarken veya günlük aktiviteler sırasında zaman zaman anüsten dışarı çıkarlar. Kişilerin istekleri dışında oluşan bu durum nedeniyle halk arasında parazite "abdest bozan" adı verilmiştir.

Gebe halkalardaki yumurtalar ancak dışkıya çıkan halkanın parçalanması ile serbest hale geçebilir. *T. saginata* yumurtası yaklaşık 35 µm çapında yuvarlak veya ovaldir, kalın enine çizgili bir kabukla çevrili olup 6 adet çengelli embriyo (onkosfer) içerir. Dışkıyla atılan ve otlaklarda bulunan yumurta veya gebe halkalar sığırlar tarafından ağızdan alınır.

Klinik Özellikler

Erişkin paraziti taşıyan çoğu hasta asemptomatiktir. En sık görülen semptom halkaların anüsden atılmasıdır. Hastada hırçınlaşma, sinirlilik, uykusuzluk, baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, bazı hastalarda özellikle epigastrik bölgede olan karın ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık ve ishal şikayetlerinden bir veya birkaçı görülebilmektedir. Az sayıda hastada ürtiker görülür. Nadiren halkaların anormal yerleşimlerine bağlı bulgular olabilmektedir. Örneğin halkaların kusma sırasında solunum yolunu tıkamasıyla asfiksi, apandis lümenini tıkamasıyla akut apandisit, safra yollarını tıkamasıyla kolesistit gelişebilmektedir. Vajina'dan giren halkalar uterusu yerleşerek postmenapozal kanamalara sebep olabilir.

Tanı

Genellikle dışkı ve selofan bant yöntemiyle parazit yumurta ve halkalarının saptanmasıyla konur. Tenyaların tür ayırımı baş kısmının incelenmesi ve halkalardaki uterus yan dal sayısına göre yapılır.

T. saginata halkalarının yumurtlama deliği bulunmadığından, halkalar bağırsakta parçalanmamışlarsa yumurtalar dışkıda görülmeyebilir. Anüs bölgesinde parçalanmış halkalardan çıkan yumurtaları selofan bant yöntemiyle saptamak mümkündür.

Hastaların %15'inde kanda eozinofili saptanır. Dışkıda ELISA yöntemiyle tenya spesifik koproantijenler (solubl dışkı antijenleri) saptanabilmekte, PCR ile *T. saginata* DNA'sı gösterilebilmektedir. Başarılı bir tedaviden 9-17 gün sonra ELISA ile dışkıda koproantijen testi negatifleşir, bu nedenle tedavi sonrası hasta takibinde ELISA yönteminin kullanılabileceği bildirilmiştir.

Tedavi

İlk seçenek, prazikuantel 5-10 mg/kg, oral, tek doz verilmesidir. Erişkin ve ≥ 4 yaş çocuklardaki doz aynıdır. İlacın 4 yaş altına verilmesi güvenli değildir. Ülkemizde prazikuantel insanlarda kullanımı için preparat halihazırda bulunmamaktadır.

Tedavide niklozamid de kullanılabilir. Niklozamid parazitin mitokondrisinde oksidatif fosforilasyonu, ATP yapımını ve anaerob me-

tabolizmayı önleyerek etki gösterir. İlacın etkiyle skoleks bağırsak duvarından ayrılır ve buna yakın halkalar ölür. Böylece intestinal duvardan ayrılan parazit atılır. Niklozamid parazitin erişkin formuna etkili iken yumurtalarına etkisizdir. *T. saginata* enfeksiyonunda sistiserkoz riski olmadığından niklozamid tedavisinden sonra purgatif verilmesi gerekmez. Başarılı tedavide skoleks haraplanmalıdır. Niklozamidle tedavi oranı %95'dir. Tedaviden sonraki 3 ay içinde hasta halka çıkarmaz veya dışkıda yumurta saptanmazsa tedavi başarılı olarak kabul edilir.

Tedavide kullanılacak alternatif ilaçlar albendazol ve nitazoksanid'dir.

Korunma

Enfekte insanlar tedavi edilmelidir. Etle uğraşan kişiler eldiven kullanmalı, ellerini iyi yıkamalıdır. Çiğ et yenilmesinden kaçınılmalıdır. Etlerin 56°C'de 5 dk. pişirilmesi ya da -20°C'de 7-10 gün dondurulmasıyla enfekte larvalar harap olmaktadır. Enfekte sığırlar prazikuantel ile tedavi edilmelidir. Halkın bulaş yoluyla ilgili olarak eğitilmesi, alt yapının iyileştirilmesi ve tuvalet alışkanlığının kazandırılması korunmada önemlidir.

Taenia solium (Domuz tenyası)

Yaşam döngüsü *T. saginata*'ya benzer ancak ara konağı domuzdur. İnsanlara genellikle *T. solium* larvalarını içeren domuz etinin az pişmiş veya çiğ olarak yenilmesiyle bulaşır. Ülkemizde az sayıda sporadik insan olgusu bildirilmiştir. Parazitin hem erişkini hem larvası insanlarda enfeksiyona neden olur. *T. solium* yumurtaları, *T. saginata*'dan farklı olarak insan için **enfeksiyöz**dür. *T. solium* ile enfekte kişilerin, yumurtaları tekrar almasıyla (otoenfeksiyon sonucu) "sistiserkoz" olarak isimlendirilen larval enfeksiyon gelişebilir.

Klinik Özellikler

Erişkin formunda *T. saginata*'daki gibi belirtiler verirken, larval dönemde yerleştiği organa göre (kas ağrısı, görme bozukluğu, epilepsi, felç veya baş ağrısı gibi) farklı belirtiler gözlenir.

Tanı

Dışkıda veya selofan bant yöntemiyle parazitin gebe halkaları veya yumurtası saptanır. ELISA yöntemiyle dışkıda koproantijenler saptanabilir. PCR'da tanıda kullanılabilir.

Tedavi

T. saginata'daki tedaviye benzer. Tek doz prazikuantel veya niklozamid ilk seçilecek ilaçlardır. Ancak niklozamid tedavisinde sistiserkozis riski bulunmaktadır zira bu ilaç yumurtalara etkisizdir. İlacın verilmesinden 2-4 saat sonra müshil verilerek tenyanın hızla atılması sağlanmalıdır. *T. solium*'da parazit yumurtalarıyla otoenfeksiyon sonucu "sistiserkoz" gelişebileceğinden, *T. solium* saptanan tüm hastalar ve hamileler tedavi edilmelidir.

Korunma

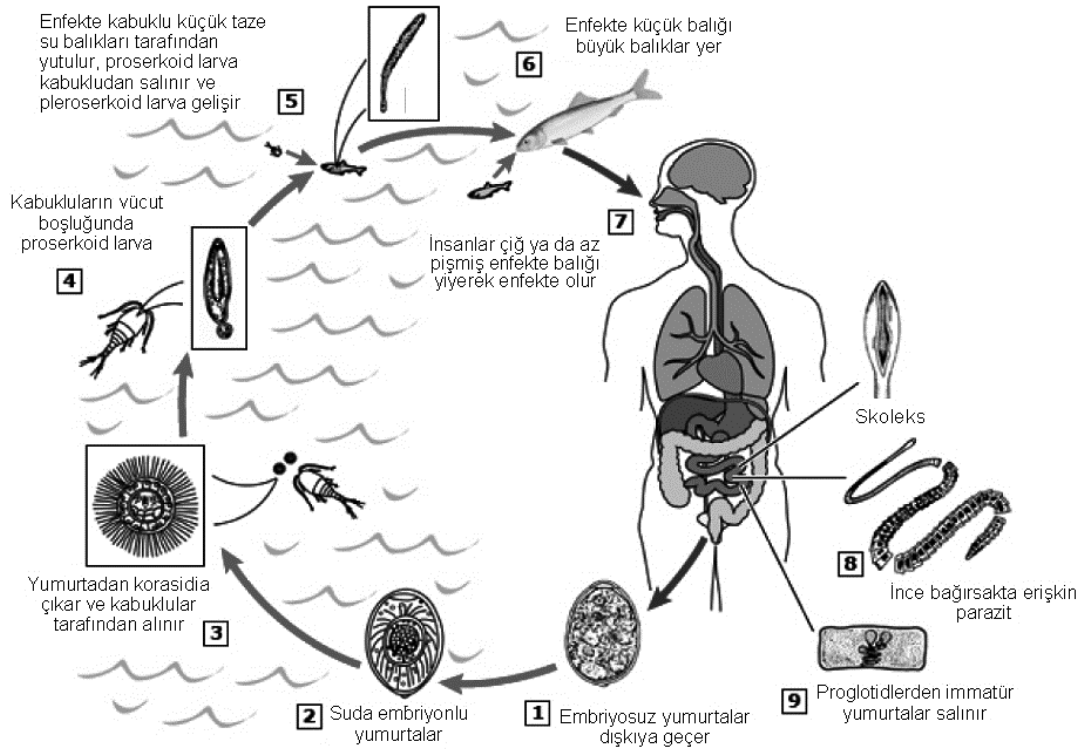
T. solium yumurtalarıyla temas engellenmeli, enfekte kişiler tedavi edilmelidir. Domuzun insan dışkısıyla teması önlenmeli, temizlik ve hijyen kurallarına uyulmalıdır. Domuz eti iyi pişirilmeli, sebzeler temiz suyla yıkanarak yenilmelidir.

Diphyllobothrium latum

Balık şeridi olarak da bilinen bu parazitin gelişimini tamamlaması için iki ara konak gerekmektedir. Birinci ara konak sulara bulunan bazı kabuklulardır (kopepod), ikinci ara konak ise tatlı su balıklarıdır (Şekil 99.2). İnsanda enfeksiyon yapan en büyük şerittir, boyu ortalama 10-12 metre kadardır ancak 30 metreye kadar olabilir. Skoleksi badem ya da armut şeklindedir (Şekil 99.3). *D. latum*'un yumurtası sarı-kahverengi, oval ve kapaklıdır. Yumurtanın bir ucunda kapak varken diğer ucunda küçük bir çıkıntı bulunur. İnsan dışkısıyla atılan yumurta enfektif değildir. Bu yumurtalar göl veya nehirlerin tatlı sularında olgunlaşır.

Klinik

Enfekte kişiler sıklıkla asemptomatiktir yada hafif düzeyde ishal, karın ağrısı, kilo kaybı gibi belirtiler görülür. Nadiren intestinal obstrüksiyon, proglottidlerin migrasyonu sonucu kolanjit



Şekil 99.2. *Diphyllobothrium latum*'un yaşam döngüsü.

veya kolesistit gelişebilir. Özellikle jejunumda yerleşen erişkin *D. latum*, B12 vitaminini absorbe ederek vücutlarında depolar. Bu durum özellikle uzamış olgularda ve duyarlı kişilerde perni-siyöz anemi tablosuna yol açabilmektedir.

Tanı

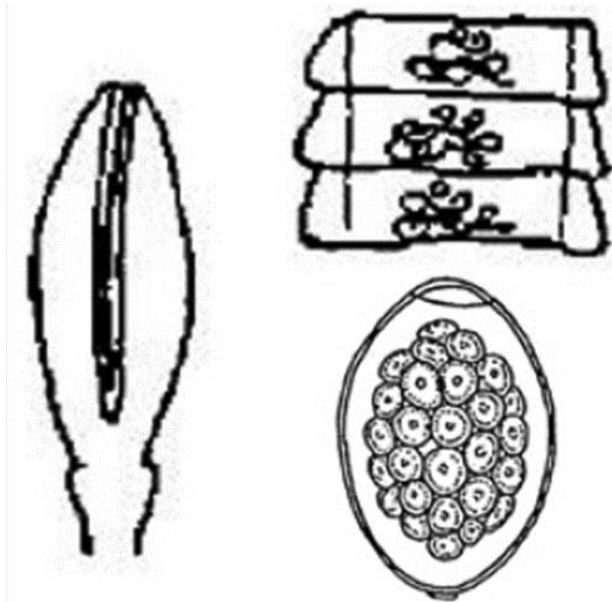
İnsanlarda hastalık yapan sestodlar arasında kapaklı yumurtası olan tek sestoddur. Anamnezinde çiğ balık yeme öyküsü olan hastaların dışkısında karakteristik *D. latum* yumurtasının görülmesiyle tanı konulabilir. Ayrıca dışkıda rozete benzeyen kahverengi lekeli halkaların bulunması da tanıda değerlidir. Nadir olgularda endoskopi sırasında tanı konulmaktadır.

Tedavi

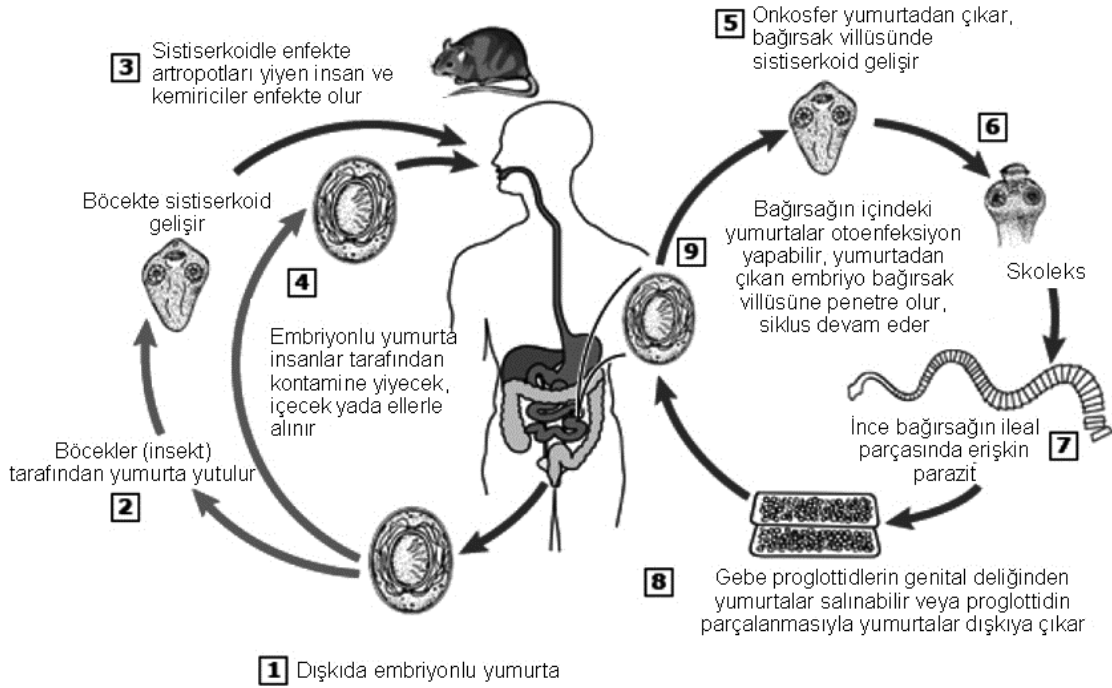
Tedavide pirazikuantel 10 mg/kg, oral, tek doz veya niklozamid verilebilir. Purgatif verilebilir. Anemisi belirgin olan hastalarda parenteral yoldan B12 vitamini verilir.

Korunma

Balıktaki parazitler pişirilerek (56°C'de en az 5 dk.) veya dondurularak (-18°C'de 24 saat) öldürülebilir. Tatlı su balıklarının temizlenmesi sırasında dikkatli olunmalı, eldiven kullanılmalıdır. Hasta kişiler tedavi edilmelidir. Tedavinin başarılı olup olmadığını anlayabilmek için tedaviyi izleyen 1 ay boyunca dışkıda parazit yumurtası ara-



Şekil 99.3. *Diphyllobothrium latum*'un scoleksi (solda), proglottidi (sağ üstte) ve yumurtası (sağ altta)*
* Şekil, "<http://pathmicro.med.sc.edu/2009-parapdf/30BrowerCestodes2009.pdf>" adresinden alınmıştır.



Şekil 99.4. *Hymenolepis nana*'nın yaşam döngüsü.

tırılmalıdır. Dışkı kontrolü sağlanmalı, ve altyapı düzeltilmelidir. Balıklar gibi balık yumurtasının da enfektif olabileceği unutulmamalıdır.

Hymenolepis Nana

Cüce tenya olarak da adlandırılan bu parazitin diğer sestodlardan farkı ara konağa ihtiyaç duymaksızın insanda enfeksiyon yapabilmesidir. İnsandan insana fekal-oral bulaş nedeniyle dünyada en sık görülen sestod enfeksiyonlarından. Çocuklarda daha fazla görülür. Boyu 3-5 cm kadardır. İnsana bulaşması genellikle parazit yumurtasının yiyecek veya içeceklerle alınması ya da kontamine ellerin ağza götürülmesiyle olur. Enfekte böceklerin kazayla yutulmasıyla da bulaşır ki burada tahıl ve unlarda bulunan bazı böcekler, pireler veya güveler rol oynarlar. *H. nana* için internal otoenfeksiyon da mümkündür. Bu durumda parazit yumurtaları konaktan ayrıldıktan sonra bağırsak içinde açılır, önce sistiserkoid larva daha sonra erişkin şekle dönüşür (Şekil 99.4).

Klinik Özellikler

Parazit yükü hafif olanlarda asemptomatik seyrederken, fazla olanlarda karın ağrısı, ishal, anoreksi ve anal bölgede kaşıntı görülebilir. Ay-

rica baş dönmesi, uyku bozuklukları, irritabilite ve nöbet de bildirilmiştir. Hastaların %5-10'unda kanda eozinofili bulunabilmektedir.

Tanı

Dışkıda karakteristik parazit yumurtalarının görülmesiyle konur. *H. nana* yumurtası yuvarlak veya oval, 30-50 µm boyutlarında, iki membran ile çevrili ve 6 çengeli olan onkosferi içerir. Renksiz, şeffaf olan yumurtanın her iki ucunda iplikçikler şeklinde uzantılar çıkar. Dışkıda erişkin kurtçuklar veya halkalar nadiren bulunur.

Tedavi

Tedavide prazikuantel diğer sestod enfeksiyonlarından daha yüksek dozda kullanılır. Bu amaçla 25 mg/kg, oral, tek doz verilir. İlaç, parazitin hem erişkin hem de larval formuna etkilidir. Tek doz ile eradikasyon sağlanamazsa ya da ağır olgularda 7-10 gün sonra tedavi tekrarlanmalıdır.

Niklozamid de tedavide kullanılabilir. Dozu tenya tedavisinde olduğu gibidir, ancak kullanım süresi daha uzundur. Niklozamid erişkin parazite etkili iken villüslerin içine gömülü olan sistiserkoidlere etkisizdir. Tedavinin başarılı olabil-

mesi için tüm sistiserkoidler villüslerden çıkana kadar ilaç verilmelidir. Bu nedenle, ilk gün tam doz olarak verilen niklozamid, kalan 6 gün yarı dozda verilerek toplam 7 günlük tedavi uygulanır. Gerekirse tedavi 7-14 gün sonra tekrarlanır.

H. nana tedavisinde alternatif bir ilaç nitazoksanid'dir. Bu ilaçla tedavi başarısı %75-85'dir. Tedavi başarılı ise, tedaviden sonraki 1 ay boyunca bakılan dışkı mikroskopisinde parazit yumurtası saptanmamalıdır. *H. nana* enfeksiyonu saptanan kişilerde aile fertlerinin taranması

ve gerekirse tedavisinin sağlanması unutulmalıdır.

Korunma

El temizliğinin sağlanması, yiyeceklerin pire ve benzeri böceklerle kontaminasyonunun önlenmesi, hastaların en kısa sürede tedavilerinin sağlanması ve dışkı kontrolünün yapılması bulaşmayı önlemede oldukça etkilidir.

100 İNTESTİNAL NEMATODLAR

Neziha YILMAZ, Mehmet BALCI

Nematodlar vücutları nonsegmente, uzun silindir şeklinde yuvarlak solucanlardır. Çoğu toprak veya suda serbest olarak yaşar. Nematod enfeksiyonları dünyada en yaygın görülen enfeksiyonlardan biri olup ve milyonlarca kişiyi etkiler. Sindirim ve üreme sistemi ve kas -sinir dokusuna sahip karmaşık çok hücreli organizmalardır. Vücut yüzeyleri kütikülle örtülüdür.

Başlıca intestinal nematodlar (yuvarlak solucanlar), *Ascaris lumbricoides*, kancalı kurtlar (*Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*), kıl kurdu (*Enterobius vermicularis*), kamçılı kurt (*Trichuris trichiura*) ve iplik kurdu (*Strongyloides stercoralis*) içerir. *Trichostrongylus* ve *Anisakis* gibi bazı zoonotik nematodlarda insanlarda gastrointestinal sistem hastalığına neden olurlar. Gastrointestinal sistem dışındaki dokularda hastalık oluşturan nematodlar *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* ve *Brugia timori* gibi lenfatik filaryazis etkenleri, *Onchocerca volvulus*, *Loa loa*, *Guinea kurdu* / *Dracunculus medinensis*, *Trichinella spiralis* ve *Angiostrongylus türleridir*.

İnsanları enfekte eden nematodların uzunluğu birkaç milimetreden bir metreye kadar değişebilir. Medikal önemi olan nematodlar biseksüel olup erkekler dişilere göre daha kısadır. *S. stercoralis* ve *Capillaria philippinensis* dışındaki erişkin nematodlar konakta çoğalamazlar. Seksüel olgunluğa eriştikten sonra, yumurta veya larva üretirler. Sadece çoğalabilen ve yaşam döngüsünü tamamlayabilen erişkin nematodlar konakta aylarca, yıllarca yaşayabilirler.

Nematod enfeksiyonları nadiren ölümcüldür. Genellikle kancalı kurtlar demir eksikliği anemi-

si veya lenfatik filaryaz (fil hastalığı) gibi kronik morbiditeyle sonuçlanır. Nematod enfeksiyonlarında klinik belirtilerin şiddeti konaktaki solucan yükü (miktarı) ile orantılıdır. Solucan yükünün az olduğu hafif enfeksiyonlu konaklarda hastalık bulgusu yok denecek kadar az olup asemptomatik seyreder. Solucan yükünün daha ağır olduğu konaklarda ciddi patolojik belirtiler ortaya çıkabilir. İntestinal nematod enfeksiyonlarının çoğu anemi ve gelişme geriliği ile sonuçlanabilir. Ancak kolesistit, kolanjit, karaciğer apsesi, pankreatit, ileus, akut apandisit gibi ciddi seyirli gastrointestinal sistem komplikasyonlarına da yol açabilir.

İnsanlar bu parazitlerle 4 şekilde enfekte olurlar:

1. Enfektif veya larva içeren yumurtaların oral yoldan alınması (*Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Trichuris trichiura*)
2. Kontamine olmuş toprak ile doğrudan teması (*Strongyloides stercoralis*)
3. Kan emen artropod vektörleri ile enfektif larvaların deriye penetrasyonu (lenfatik filaryaz etkenleri)
4. Larva içeren etlerin yenilmesi (*Trichinella*, vb.)

Ascaris Lumbricoides

Ascaris lumbricoides askariyaz olarak tanımlanan hastalık tablosuna neden olur. İnce bağırsakta yaşayan en büyük yuvarlak solucandır. Uzunluğu yaklaşık 15 - 50 cm arasındadır Bağırsakta 18 ay canlı kalabilir. En sık jejunum ve

ileumun orta kısmında bulunur. Askariyaz, *A. lumbricoides* embriyolu yumurtalarının oral yoldan alınması ile bulaşır. Mide asidi ile yumurtanın koruyucu dış kabuğu sindirime uğrar ve serbest kalan larvalar ince bağırsağa geçer. Larvalar bağırsak duvarına penetre olarak hematojen yolla karaciğere ve akciğere göç eder. Alveol duvarına penetre olarak treakea ve farinkse ulaşır. Yeniden yutulur ve ince bağırsakta erişkin askarise dönüşür. Yumurtaların yutulmasından 9 - 11 hafta sonra yumurtlayan dişi askaris gelişir. Erişkin bir dişi askaris günde yaklaşık 240.000 yumurta üretir. Dışkı ile atılan döllenmiş yumurtalardan uygun sıcaklık, nem ve gölgeli toprakta enfektif embriyolu yumurtalar gelişir. Ortamdaki yumurtalar oldukça sert olup sıcaklık ve kuruluğa karşı dayanıklıdır. 5-10°C'da iki yıl; oksijensiz ortamda üç ay; 22°C'da 2-3 hafta canlılıklarını koruyabilir. Bu süre nemli toprakta 6 yıla kadar uzayabilir ve dondurucu kış soğuklarına da direnç gösterebilir. Kırsal kesimde daha yaygın ise de dışkı ile atılan yumurtaların alınabileceği kontamine tarımsal ürün, sakatat veya ellerle her durumda ve her yerde gelişebilir.

Epidemiyoloji

A. lumbricoides, tüm dünyada görülebilen en yaygın nematoddur ve yaklaşık bir milyar insan kronik olarak *A. lumbricoides* ile enfektedir.

Klinik özellikler

A. lumbricoides enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik seyir gösterir. Klinik bulgular genellikle solucan sayısı (yükü) ile ilişkilidir. Larvaların akciğerlere göçü ve yetişkin solucanların gastrointestinal sistemde paraziter yaşamı sırasında ortaya çıkan bulgulara göre akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir.

Akut belirti ve bulgular hastalığın ağırlığı ile ilişkili olarak 5-10 günde azalarak kaybolan pulmoner belirtilerdir. Pulmoner belirtiler larvaların akciğerlerden geçişi sırasında ortaya çıkar. Larvaların neden olduğu alveolar harabiyet ve salgıladıkları antijenler akciğerde geçici eozinofilik infiltrasyonlarla karakterize Loeffler Sendromuna sebep olur. Askaris dünyada Loeffler Sendromu'nun en sık nedeni olarak gösterilir. Semptomlar genellikle akut başlayan hırıltılı

solunum, paroksizmal kuru öksürük ve yüksek ateşten ibaret olup 2-3 hafta sürer. Solunum semptomlarına ürtikeryal döküntü, anjiyoödem, karın ağrısı, kusma eşlik edebilir. Bu belirtiler genellikle kendi kendini sınırlar ve spontan olarak düzelir.

Orta veya ağır enfeksiyonlarda safra yolları, pankreas kanalı veya apendiks gibi anormal bölgelerin ve ince bağırsakların aşırı solucan yükünden kaynaklanan solucan kitlesiyle tıkanmasına ilişkin belirtiler ortaya çıkar

Tanı

Askariyaz tanısı genellikle dışkı örneğinin mikroskopik incelemesinde karakteristik kalın kabuklu *A. lumbricoides* yumurtalarının görülmesiyle konur. Pulmoner askariyaz tanısı ancak larvanın respiratuvar sekresyonlarda veya mide suyunda gösterilmesi ile konabilir. Dışkı incelemesinin negatif olması ve 2-3 ay sonra yumurtanın pozitifleşmesi geçici pnömonit tablosunun askariyaz ile ilişkili olduğunu destekler. Dışkıda yumurtanın saptanabilmesi, akciğerde pnömoniden sorumlu olan larvanın yumurta üretebilir hale gelmesi için 40 gün geçmesi gereklidir. Dışkıda yumurtanın saptanması 2-12 ay önce alınmış enfeksiyonu göstereceğinden, pnömonit sırasında ya da kısa süre sonra dışkı incelemesinin negatifliği etiyojide askarisi ekarte ettiremeyeceği gibi dışkıda askaris yumurtalarının görülmesi de tanıyı doğrulamaz.

Pulmoner askariyaz de erişkin solucanlar henüz yumurtlayacak olgunluğa ulaşmadığından tanı balgamın mikroskopik incelemesinde, larvaların, eozinofillerin veya Charcot-Leyden kristallerinin görülmesiyle konulur. Akciğer hastalığı genellikle periferik eozinofili ve akciğer grafisinde geçici infiltrasyonlar ile birlikte.

Tedavi

Bağırsak askariyazı genellikle, tek doz 400 mg oral albendazol ile tedavi edilir. Alternatif olarak 3 gün 200mg/gün mebendazol veya 11mg/kg/gün pirantel pamoat verilebilir. Pulmoner askariyaz kendini sınırlayan bir enfeksiyon olduğundan spesifik bir tedavi önerilmez. Kolanjit ve biliyer tıkanıklık gibi şiddetli olgularda Ampulla Vateri rezeksiyonlu yada rezek-

siyonsuz ERCP oldukça başarılıdır ve cerrahi müdahaleye ihtiyacını azaltabilir

Korunma ve Önlem

Askaris enfeksiyonunun önlemede en etkin yol hijyen koşullarının iyileştirilmesi ve insan atıklarının uygun şekilde bertaraf edilmesidir.

Kancalı Kurt

İnsanlardaki kancalı kurt enfeksiyonu çoğunlukla *N. americanus* ve *A. duodenale*'den kaynaklanmaktadır. İnsanlar tesadüfen kütanöz larva migrans formunda kendini sınırlayan dermatolojik lezyonlara neden olabilen *Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma braziliensis*, *Bunostomum phlebotomum* ve *Uncinaria stenocephala* gibi zoonotik kancalı kurtlarla da enfekte olabilirler.

Enfeksiyon kontamine toprak veya çimde bulunan enfektif filariform larvalarla korunmasız ya da çıplak ayakla temas sonucu görülür. Fekal çıkartı ile dış ortama atılan yumurtalardan larvalar serbestleşir. Larvanın perkütan penetrasyonu, insana bulaşta başlıca yoldur. Penetrasyon için larvanın 5-10 dk.'lık korunmasız cilde teması yeterlidir. Larvanın cilde penetre olduğu bölgede eritemli ve kaşıntılı makülopapüler bazen veziküler döküntü oluşabilir. Cildi geçerek hematojen yolla akciğer alveollerine ulaşan larva, bronkotrakeal yolla yukarı farinkse doğru ilerler ve yutularak gastrointestinal sisteme ulaşır. Larvalar deriyi geçtikten yaklaşık 5 - 9 hafta sonra iki değişim geçirerek olgunlaşır ve erişkin haline gelir. Erişkin kancalı kurtlar (*A. duodenale* kesici dişleriyle veya *N. americanus* keskin damağı ile) ince bağırsak mukozasına yapışarak yaşar. Konağın ince bağırsağında çiftleştikten sonra, erişkin dişi hergün dışkıyla atılan binlerce yumurta üretir. *A. duodenale* günde yaklaşık 28.000, *N. americanus* ise daha az sayıda 10.000 yumurta üretir. Sıcak, nemli toprakta kancalı kurt yumurtalarından filariform larvalar dışarı çıkarak başka konakları enfekte edebilir. *Ancylostoma duodenale* oral yoldan da bulaşabilir. İnsanlar bu iki parazitin yegane kesin konağıdır herhangi bir aracı veya rezervuarı yoktur.

Epidemiyoloji

Dünyada 500 milyondan fazla insanın kancalı kurt ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. *N. americanus*, tüm dünyada yaygın olarak görülürken *A. duodenale* sınırlı bir coğrafi dağılım gösterir. Kancalı kurt enfeksiyonu toprağın fekal kontaminasyonuna yol açan kötü sanitasyon koşullarında daha sık görülür. Kütanöz larva migrans ise çoğunlukla hayvan dışkıyla kirlenmiş nemli toprak veya kumda bulunan köpek, kedi veya diğer hayvanlarda görülen kancalı kurt larvalarının (*A. caninum* veya *A. braziliense* nadiren. *U. stenocephala* ve *B. phlebotomum* vb.) deriye penetrasyonu sonucu olur. Kütanöz larva migrans genellikle tropikal bölgelerde bulunur.

Patobiyoloji

Kancalı kurt enfeksiyonları gastrointestinal kan kaybı ve demir eksikliği anemisi ile sonuçlanır. Kancalı kurtlar bağırsak mukozasına tutunur ve submukozal dokulara invazyon, villus dokusu ve kan eriten enzim salgırlarlar. Kancalı kurt sindirim kanalındaki hemoglobınazlar esansiyel bir besin kaynağı olan insan hemoglobini parçalarlar. Kan kaybı miktarı doğrudan doğruya toplam solucan yükü ile ilgilidir. *A. duodenale* de günlük kan kaybı *N. americanus*'dan daha fazladır

Klinik özellikler

Kancalı kurt enfeksiyonunun klinik özellikleri larvaların deri aracılığı ile diğer dokulara göçü ile ilişkili akut belirtilere ve erişkin kurtların gastrointestinal sisteme yerleşmesi sonucu ortaya çıkan kronik belirtilere göre değişir. Kancalı kurt enfeksiyonları sadece el ve ayaklarda lokalize kaşıntılı eritematöz ve papüler döküntü ile seyreden aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturur. Kütanöz larva migrans oluşturan zoonotik kancalı kurt larvaları ise çoğunlukla ayak, uyluk ve kalçalarda yılan kavi yayılan eritemli ve kaşıntılı ile seyreden tipik bir klinik sendroma neden olur.

Akut belirtiler larvanın akciğerden geçişi sırasında günler içinde ortaya çıkar. Kuru öksürük, boğaz ağrısı, hırıltılı solunum, düşük dereceli ateşten ibaret hafif ve geçici pulmoner semp-

tomlar oluşturabilir. *A. duodenale* larvaların oral yolla alınması da mide bulantısı, kusma, boğazda tahriş, öksürük, nefes darlığı ve ses kısıklığı ile karakterize Wakana sendromu olarak adlandırılan akut semptomatik hastalık tablosuna neden olur.

Kancalı kurt enfeksiyonu nadiren abdominal semptom ve bulgulara yol açar. Kancalı kurt hastalığı belirtileri kan kaybı konağın besinsel rezervini aştığında ve demir eksikliği anemisine neden olduğunda ortaya çıkar. Genellikle gastrointestinal sistemin orta ve yüksek yoğunluklu (dışkı gram başına ≥ 2000 yumurta) kancalı kurt enfeksiyonlarının kliniği diğer nedenlerden kaynaklanan sekonder demir eksikliği anemisine benzeyen bulgular oluşturur.

Kancalı kurdun intestinal kanala yerleşmesi sırasında abdominal ağrı, ishal, kilo kaybı gelişebilir. Çocuklarda malnütrisyonu neden olabilir.

Kancalı kurt enfeksiyonunun diğer belirtileri olan demir eksikliği anemisi, beslenme bozukluğu ve gastrointestinal belirtiler ancak ağır enfeksiyonda akciğer tutulumundan daha sonra ortaya çıkar. Enfekte bireyde halsizlik, çarpıntı, bayılma, baş dönmesi, nefes darlığı, zihinsel uyumsuzluk ve baş ağrısı nadiren kabızlık ya da ishal olur, dışkıda gizli kan veya melena şeklinde ortaya çıkar, özellikle çocuklarda toprak (pika) yemeye neden olabilir.

Tanı

Öyküde kontamine toprak ile temas; radyolojik olarak geçici, kısa sürede kaybolan infiltrasyonların görülmesi; balgamda ve periferik kanda eozinofili bulunması tanıyı destekler. Kancalı kurt enfeksiyonu tanısı primer olarak karakteristik yumurtaların dışkıda mikroskopik olarak görülmesi ile konulur.

Tedavi

Tek doz 400 mg/gün oral albendazol bağırsak kancalı kurt enfeksiyonu için önerilen tedavidir. Alternatif tedavi mebendazol ve pirantel pamoat ile yapılabilir. Alternatif olarak 3 gün 200mg veya tek doz 500mg mebendazol tedavide kullanılabilir. Kütanöz larva migrans hastalığı kendi kendini sınırlar ve birkaç hafta ya da ay içinde kendiliğinden iyileşmesine rağmen tek doz ivermektin tedavisi semptomların ve deri belirtilerini

nin hızlı iyileşmesini sağlar. Albendazol kütanöz larva migrans için alternatif bir tedavi yöntemi- dir.

Korunma

Kancalı kurt enfeksiyonu önlemek için ideal yöntem hijyen koşullarının iyileştirilmesi ve insan atıklarının uygun şekilde bertaraf edilmesidir.

Trichuriasis

Kamçılı kurt olarakta bilinen *T. trichiura* enfeksiyonudur. Parazitin doku göç fazı olmadığından konaktaki tüm yaşam döngüsü gastrointestinal sistemle sınırlıdır. Embriyolu yumurtalar oral yolla alındıktan sonra larvalar ince bağırsağa geçer. Kolona geçmeden önce ince bağırsakta bir dizi değişim geçirirler. Yetişkin solucanların uzunluğu 50 mm olup yaklaşık 1,5 -2 yıl konakta canlı kalabilirler. Embriyolu yumurtaların yutulması ile dışkıda yumurtaların bulunması arasında yaklaşık 90 günlük bir süre geçer.

Epidemiyoloji

Toprakla bulaşan diğer helmintler gibi trichuriasis, insan atıklarının yetersiz bertaraf edildiği tropikal ve subtropikal bölgelerin çoğunlukla kırsal ve yoksul bölgelerde yaygındır. İnsanlar bu parazit için tek konaktır.

Klinik özellikler

T. trichiura enfeksiyonlarının çoğu asemptomatiktir. Hastalık ve parazit yükü çocuklarda daha fazla olduğundan ağır enfeksiyonların (10.000 yumurta/1 gram dışkı) çoğu bu yaş grubunda görülür. Ağır enfeksiyonlar enflamatuvar bağırsak hastalığını taklit eden akut dizanteri veya kronik kolit şeklinde olup karın ağrısı ve ishale neden olur. Kolon ve rektumda kronik mukozal enflamasyon ve ödem, rektal tenezm ve rektal prolapsusla sonuçlanır.

Tanı

Enfeksiyon, dışkı örneklerinin direkt veya konsantre yaymalarında bipolar fişek şeklinde tipik yumurtaların tanımlanması ile konur.

Tedavi

Günde tek doz albendazol ya da 2x1 mebendazol *T. trichiura*'ya etkisi *A. lumbricoides* yada kancalı kurda göre daha az olmakla birlikte iki benzimidazolden biri ile (mebendazole veya albendazole) tedavi önerilir.

Enterobiyaz

E. vermicularis veya kıl kurdu ile oluşur ve fekal-oral yolla bulaşır. Tırnak, gece giysisi veya yatağa bulaşmış olan embriyolu yumurtalar oral yolla alınır. İnce barsağın üst kısmında ergin hale gelerek ve kalın barsağa geçer. Erişkinleri 2 ve 5 mm uzunluğunda olup kolon lumeninde serbestçe dolaşır ve çiftleşirler. Gebe dişiler gece rektum dışına göç ederek perianal ve anal bölgeye çok sayıda (11.000) yumurta bırakır. Yumurtalar atıldıktan sonra 6 saat içinde hızla embriyone olur. Cilt üzerinde kalan embriyone yumurtalardan enfektif larvalar çıkar ve anüs yoluyla rektuma (retroinfection) geri göç ederler. Larvalar enfekte kadınlarda genital traktusa göç edebilir ve ektopik enfeksiyonlara yol açar.

Epidemiyoloji

E. vermicularis dünya çapında özellikle ılıman iklimlerde rastlanılan en yaygın nematod enfeksiyonudur. Dünya çapında tüm çocukların dörtte birinin kıl kurdu ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.

Klinik özellikler

Kıl kurdu enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik olmasına rağmen, parazitin proteinlerine karşı oluşan alerjik reaksiyon sonucu oluşan perianal kaşıntı en sık görülen belirtidir. Kaşıntı inatçı olup kronik uykusuzlukla sonuçlanabilir. *E. vermicularis* nadiren apandisit neden olur ve serbest larvaların kadın genital sistemine göçü vulvovajinit, salpenjit veya peritonitle sonuçlanabilir.

Tanı

Kıl kurdu enfeksiyonu uyandıktan hemen sonra veya yıkanmadan önce perianal bölgeye yapıştırılan selofan bant parçası üzerinde ki

yumurtaların görülmesi ile teşhis edilir. Karakteristik *E. vermicularis* yumurtaları oval ve yan tarafı hafif düz görünümündedir. Dışkıda yumurtanın veya perianal bölgede erişkin solucanın görülmesi nadir bir bulgudur. Tek inceleme yeterli değildir bu nedenle perianal bölgede yumurta incelemeleri tekrarlanmalıdır

Tedavi

Kıl kurdu genellikle, tek doz 400 mg albendazol, 100 mg mebendazol veya 11 mg/kg pirantel pamoat ile tedavi edilebilirse de yumurta veya gelişmekte olan larvalara etkisiz olduğundan tedavi 2 hafta sonra tekrar edilmelidir. Yüksek bulaş oranı nedeniyle hasta ile yakın temasta bulunan tüm aile üyelerinin ve diğer bireylerin (örneğin, aynı kreşe devam eden diğer çocuklar) de tedavi edilmesi gereklidir. Yatak ve iç çamaşırları yumurtaları yok etmek ve öldürmek için sıcak su ile iyice yıkanmalıdır..

Strongiloidiyaz

Sytrngyloides stercoralis veya ipsi kurdun neden olduğu strongiloidiyaz diğer nematod enfeksiyonlarına göre daha az olmakla birlikte özellikle tropikal bölgelerde sık görülen bir parazitozudur.

Enfeksiyon dışkı ile kontamine toprakta yaşayan serbest filariformların deriye girmesi ile başlar. Deriye penetre olan larva hematojen yolla akciğerlere ulaşarak alveol duvarına penetre olarak bronko alveolar ağaca izleyerek trakea ve farinkse ilerler. Yutularak gastrointestinal sisteme geçer.

Epidemiyoloji

S. stercoralis enfeksiyonu tüm dünyada (30-100 milyon kişi) özellikle Sahara altı Afrika, Asya, Latin Amerika ve Doğu ve Güney Avrupa'nın tropikal ve subtropikal bölgelerinde endemiktir.

Patofizyoloji

S. stercoralis, tam anlaşılmamış olmakla birlikte karışık yaşam siklusunu tümüyle insan organizmasında tamamlayabilen tek helminttir. Bu nedenle diğer helmint enfeksiyonları için

gerekli olan eksojen reenfeksiyon olmaksızın erişkin parazit yükü organizmada artabilir. Eğer immün yanıt normal ise otoenfeksiyon döngüsünü devam ettirir. Ancak hücrel immün yanıt yetmezlik söz konusu ise klinik tablo ölümle sonuçlanabilir. Disemine hiperenfeksiyon potansiyeli yanı sıra, parazitin klinik olarak inaparan formda dekatlar boyunca kalabilmesi ciddi tablolar oluşturabilmesine neden olmaktadır.

Disemine strongyloidiasis muhtemelen larvaların geçişi sırasında taşınan enterik organizmaların translokasyonun sonucu olarak sıklıkla bakteriyel sepsis görülebilir.

Klinik Özellikler

Enfekte kişilerin yaklaşık üçte biri asemptomatik olup geri kalanında enfeksiyonun herhangi bir aşaması ile ilgili semptomlar görülebilir. Larvanın ciltten penetrasyonu kaşıntılı eritemli cilt lezyonuna neden olur ve akciğere göçü sırasında Loeffler Sendromu benzeri tablo gelişebilir. Enfeksiyona periferik eozinofili eşlik edilmesine rağmen larvaların akciğerlere göçü sırasında, immün sistem bozukluğu olmayan hastalarda belirtiler nadirdir. Bununla birlikte hiperenfeksiyon sendromlu immünkompromize kişilerde akciğerlerde akut başlangıçlı ateş, takipne ve hipokseminin eşlik ettiği belirti ve semptomlar şiddetli olabilir

Pulmoner semptomlar genellikle hiperenfeksiyonlu hastalarda görülür. Kortikosteroid ya da sitotoksik ilaç, malignite, malnütrisyon, alkolizm nedeniyle hücrel immünite bozulursa çok sayıda genç larva, filariform larvaya dönüşür; bunlar bağırsak duvarından penetre olarak genel dolaşıma katılır. Sonuçta ortaya çıkan hiperenfeksiyon sendromu sadece çoğalan parazit sayısına değil, aynı zamanda çok sayıda organın larval invazyonu ve beraberinde immünsüprese olan konakta oluşan gram-negatif bakteriyemiye bağlıdır.

Anüsten filariform larvaların göçü kalça, uyluk üstü, ve karnın alt kısmında yilankavi eritematöz makülopapüler ve bazen ürtikeryal döküntü ile karakterize Larva Currens olarak bilinen bir dermatolojik belirtilere neden olur. Olağanüstü yüksek parazit yükü (hiperenfeksiyon) ve disemine strongyloidiasis otoenfeksiyonu hücrel immünitesi yetersiz kişilerde görülür. *S. stercoralis* en-

fekte ettiği kişilerde yıllarca canlılığını sürdürebilir ve asemptomatik kalabilir

S. fuelleborni nedeniyle şişmiş göbük sendromu olan infantlar da genellikle ishal ya da ateşin eşlik etmediği batında akut asid toplanması görülür. Asid gastrointestinal protein kaybı nedeniyle olup solunum yetmezliğine neden olacak kadar önemli olabilir ve yüksek mortalite ile ilişkilidir.

Tanı

S. stercoralis enfeksiyonunun kesin tanısı dışkı da veya diğer vücut sıvısı (balgam gibi) ya da dokularında larvaların mikroskopik olarak görülmesiyle konur. Dışkıda filariform larvaların bulunması aktif otoenfeksiyonun göstergesidir. Tek bir dışkı örneğinin incelenmesi % 30 gibi düşük duyarlılıkta olmasına rağmen bağırsak strongyloidiasis, taze dışkıdan yapılan direkt yaymada larvaların görülmesi ile teşhis edilebilir. Duyarlılık, konsantrasyon tekniklerinin kullanılması, birden fazla dışkı örneklerinin incelenmesi ve agar plaka üzerine dışkı kaplanması ve göç eden larvaların sürüklediği bakterilerin oluşturduğu koloni izlerinin incelenmesiyle artırılabilir. Kemik kömürü ile karışık dışkının inkübasyonu da (Harada-Mori kültürü tekniği) duyarlılığı artırabilir.

Larvalar immünsistemi baskılanmış kişilerin beyin omurilik sıvısı, idrar, peritoneyal yıkantıları, derilerinde de bulunur. Filariform larva antijenlerine karşı oluşan antikorların enzim-bağlı immünosorbent assay (ELISA) ile serolojik tanısı disemine strongyloidiasisli immün sistemi baskılanmış konaklarda bile hem duyarlı ve hem de spesifiktir.

Tedavi

Komplikasyonsuz bağırsak strongiloidiyaz 2 gün 200 mikrogram/kg ivermektin ile etkili bir şekilde (% 90 oranında) tedavi edilebilir. Alternatif olarak 7gün 400 mg/gün albendazol verilebilir. Serolojik olarak antikor titresinde artış ve eozinofilinin kaybolması sürekli maruziyet olmaması halinde tedaviye yanıtı gösterir. 6 ay sonra antikor titrelerinin anlamlı oranda düşmesi gerekir. Oral tedaviyi tolere edemeyen ağır hastalar için ivermektinin parenteral veteriner ve lavman preparatları kullanılır.

101

SITMA

Salih HOŞOĞLU

Sıtma plazmodyum cinsi parazitlerin yaptığı ve tekrarlayan yüksek ateş hecmeleri ile seyreden bir hastalıktır. Türlerine göre değişmekle beraber başlangıçta akut daha sonra kronik olabilir. Tarihi kayıtlara göre Roma, Çin ve Mısır'da biliniyordu ve Hipokrat tarafından da bildirilmiş önemli bir hastalıktır. ABD ve Kanada'da 19. yüzyılda endemik olarak görülmekteydi. Sıtma eskiden beri Anadolu'da yaygındır.

Etken

Günümüzde insanda hastalık yapan beş plazmodyum türü olduğu kabul edilmektedir. Bunlardan en ciddi seyredeni ve en yaygın olanı *P. falciparum*'dur. *P. vivax* da Afrika dışında oldukça yaygındır ancak çoğunlukla daha hafif seyretmektedir. *P. malariae* ve *P. ovale* fazla yaygın olmayan ve daha hafif seyreden türlerdir. Son yıllarda insanlarda hastalık yapan, Güneydoğu Asya'da maymunları sokan sivrisineklerden bulaşan, *P. knowlesi* adlı bir tür daha bildirildi.

Epidemiyoloji

Sıtma; Afrika, Orta Doğu, Hint alt kıtası, Güneydoğu Asya, Güney ve Orta Amerika ile Okyanusya'da endemiktir. Dünyada 2011 yılı itibarıyla 3,3 milyar insanın sıtma riski olan bölgede yaşamaktadır. En fazla risk Sahra altı Afrika'da yaşayanlar taşır. Olguların % 80'i ve ölümlerin % 90'ının Afrika kıtasındadır. Türkiye'de yerli sıtma türü *P. vivax*'tır, diğer türler yurtdışından gelmektedir. Ülkemizde 1990'lı yılların ortasında yeni bir pik yapan sıtma olgu sayısı son yıllarda çok azaldı. Son iki yılda yerli sıtma görülmezken

2012 yılında Mardin'de yurtdışı kaynaklı olduğu tahmin edilen küçük çaplı bir salgın yaşandı.

Hariçten endemik bölgeye yapılan seyahatler sonrasında sıtma gelişebilmektedir. Bu kişiler ülkelerinde enfeksiyonun sivrisinek ısırması, kan transfüzyonu ve organ nakli ile yayılmasına yol açabilirler.

Sıtmanın bulaşması

Sıtmanın bulaşması bölgelere göre değişiklik gösteren dişi anofel (sivrisinek) türlerinin enfekte insanlardan kan emerek başkalarını sokarken bu kanı ve dolayısıyla paraziti taşıması ile olmaktadır. Sıtmanın hayat döngüsünün devamı için dişi anofeller şarttır. Dünyada 135 tür, ülkemizde 15 anofel türü bilinmektedir. 20. Yüzyılın sonlarına doğru, anofelle mücadelede önemli bir ajan olan DDT'ye direnç gelişimi ve çevreye zararlarından dolayı kullanımı durduruldu ve sıtma olgu sayısında artış görüldü. Daha sonra çok sayıda insektisit ve vektörlerin çoğalmasını önlemeye yönelik uygulama devreye girdi. Ev içi ilaçlama ve insektisitlerin çoğalma alanlarına insektisit uygulanması önemlidir.

Sıtma Etkeninin Hayat Döngüsü

Malarya dişi anofelin kan emerken sporozoitleri enjekte etmesiyle veya enfekte eritrositlerin intravenöz yoldan verilmesiyle bulaşır. Sporozoitler kan dolaşımına girince hepatositleri işgal ederler ve böylece eritrosit dışı faz başlamış olur. Hepatosit içinde şekil değiştiren parazit hepatic şizontu (doku şizontu) oluşturur. Doku şizontu hayat döngüsünü tamamlar ve enfekte hepatositlerde çok sayıda merozoit oluşur (10-30 bin).

Hepatositlerin enfekte olmasından yaklaşık 1-2 hafta sonra merozoitler eşzamanlı olarak kan dolaşımına salınırlar. Az bir kısmı da hepatositler içinde hipnozoid denen forma dönüşür. Karaciğerde kalan bu hipnozoidler özellikle *P. vivax* ve *P. ovale* türlerinde görülür ve daha sonra açılarak relapslara neden olurlar. Merozoitler eritrositlere girişte eritrosit yüzeyine özel reseptörleriyle bağlanır. Eritrositer faz başlar. Bu süre; *P. falciparum* için 24-48 saat, *P. vivax* ve *P. ovale* için 48 saat, *P. malaria* için 72 saat ve *P. knowlesi* için 24 saattir. Nükleus bölündükten sonraki safhada şizont olarak tanımlanan parazitler oluşur. Bu dönem sonunda eşzamanlı olarak eritrositler yırtılır ve şizontlar kana karışarak yeniden eritrositleri enfekte ederler. Bir kısım şizontlar hepatositleri enfekte ederek sekonder eritrosit dışı şizogoniyi başlatır.

Bu safhada bazı eritrositer parazitler gametositlere dönüşürler ve sivrisinek tarafından emilerek başkalarını bulaştırmaya aracı olabilirler. Sivrisinekte olgunlaşmaya devam ederek olgun gametlere dönüşürler. Dişi ve erkek gametlerin birleşmesiyle zigotu meydana getirirler. Bundan sonra da ookinet ve ookist safhasına ilerlerler. Sivrisineğin tükrük bezinden sporozoitler halinde insanların kanına karışırlar. Böylece parazitin hayat döngüsü tamamlanmış olur.

Patogenez

Klinik olarak en ağır seyir gösteren tür *P. falciparum* sıtmasıdır ve en çok onun üzerinde çalışılmaktadır. Hepatik dönem ve gametosit parazitemili hastalarda semptom yoktur. Ateş, şizontların enfekte ettiği eritrositlerin "eritrositer faz"ın tamamlanıp yırtılması ile, dolaşıma parazitlerin yanında bol miktarda TNF-alfa ve diğer endojen pirojenlerin salınması ile oluşur. Sıtma virülans faktörleri hala tam anlaşılama-
mıştır.

P. falciparum her yaştaki eritrositi enfekte edebildiği için ağır parazitemi yapabilir. *P. falciparum* dışında en ciddi klinik seyir *P. vivax* enfeksiyonlarında olabilmektedir. Diğer türlerde de görülebilse de *P. vivax* enfeksiyonlarında solunum yetmezliği ve dalak rüptürü gibi komplikasyonlar daha sıktır. *P. malariae* türü ise daha hafif ve düşük parazitemi ile seyretmesine karşı-

lık kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlarla nefrotik sendromla birlikte olan immün kompleks glomerülo nefritine yol açabilmektedir. *P. knowlesi* ise kısa eritrositer periyodu ile ciddi enfeksiyonlara ve ölüme yol açabilmektedir.

Bağışıklık gelişimi ve Hemoglobinopatiler

Mahiyeti tam açıklanamamakla beraber sıtma karşı gelişen immün cevabın hümmoral ve hüccresel karakterde olduğu bilinmektedir. Tekrarlayan enfeksiyonlarla kısmi bir bağışıklık oluşmaktadır. Endemik bölgelerdeki erişkinlerde nadiren semptomatik sıtma hecmeleri görülmektedir. Oluşan bağışıklık tam olmadığı için her yaşta tekrar enfeksiyon geçirilebilmektedir. Zamanla bağışıklık zayıflamaktadır ve yeni bir enfeksiyonla tekrar uyarılır. Yüksek endemik bölgenin dışında uzun süre kalıp tekrar dönen kişiler için artmış bir risk söz konusudur.

Hemoglobin S (Hb S) taşıyan kişilerde, tale-semililerde, ovalositozlularda ve G6PD eksikliği olan kişilerde *P. falciparum* enfeksiyonu nadiren ağır ve ölümcül olur. *P. vivax*'ın eritrosite girişi için Duffy faktörü gereklidir. Bu faktör siyah ırkta olmadığı için bunlarda *P. vivax* Afrika zencilerinde mutata değildir.

Sıtmada ilaç direnci

Günümüzde klorokine dirençli *P. falciparum* (KDPF) sıtmasının özellikle Güneydoğu Asya, Orta ve Güney Amerika ve Sahra altı Afrika'daki yaygınlığı çok önemli bir problemdir. Ortadoğu'da sıtma yaygın olmasına rağmen KDPF daha az görülmektedir. Klorokin dirençli sıtma olgularında artemisin bazlı kombinasyonlar yoğun bir şekilde kullanılmaya başlandığı için son yıllarda Güneydoğu Asya bölgesindeki dört ülkeden (Kamboçya, Myanmar, Tayland ve Vietnam) artemisin direnci bildirilmiştir.

Klinik Seyir ve Komplikasyonlar

Sıtma olgularının çoğu komplikasyonsuz seyreder. Sivrisineğin ısırmasından yaklaşık iki hafta sonra ilk semptomlar başlayabilir. Özellikle *P. falciparum* dışındaki türlerde tekrar geçiriliyorsa daha geç çıkabilir. Periyodik ateş sıtmanın en belirgin bulgusudur. Grip benzeri bir tablo ile başlayıp yüksek ateş, titreme, baş ve karın ağrısı,

bulantı, kusma ve ileri derecede halsizlikle devam edebilir. Bazen göğüs, eklem ve karın ağrıları ile başlayıp yanlış tanıya neden olabilir. Tanıdaki gecikme ölüme kadar gidebilir. Prodrom döneminden hemen sonra tipik nöbetler başlar. Paroksizm (nöbet) eritrositlerin yıkılması ile ortaya çıkar ve sıklığı her türde eritrositer döngünün süresine göre değişmektedir.

Sıtma nöbeti tipik olarak üç safhadan oluşur. 1) 'Üşüme ve titreme safhası', 15 dk. ile bir kaç saat arasındadır. 2) 'Isı safhası', şizontların rüptürü ile eş zamanlıdır. Ateş 40°C'ye kadar çıkar. Özellikle çocuklarda febril konvüzyonlar görülebilir, genelde zararsızdır ancak bazen beyin hasarı oluşabilir. Taşikardi, hipotansiyon, öksürük, baş ağrısı, sırt ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, şuur bozukluğu olabilir. 3) 'Terleme' safhası'nda, terleme ile ateş normale iner, belirgin halsizlik ve uykuya meyil vardır. Tüm nöbet yaklaşık 2-6 saat sürer Bundan sonrası iyilik halidir. Daha önceden geçirmiş olan kişilerde semptomlar periyodik olmayabilir. Havale geçirilmesi genellikle çocuklarda ateşe bağlı olarak görülen bir durumdur. Nadiren ciddi nörolojik hastalığa işaret eder.

Sıtmada fizik bulgular olmayabilir veya anemi, sarılık, splenomegali ve hafif hepatomegali bulguları görülebilir. Laboratuvarda sıklıkla anemi, trombositopeni ile birlikte karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulmalar görülebilir.

Falciparum sıtmasında klinik daha ağırdır. Bunlarda ciddi hastalık tablosu (bitkinlik, şuur bulanıklığı, havale geçirme, solunum zorluğu, ağır anemi, ciddi kanama, hipoglisemi ve sarılık) yanında organ yetmezliği (şok, asidoz, hemoglobinüri ve böbrek yetmezliği) bulguları görülebilir. Ayrıca yüksek parazit yükü (periferde parazit oranının >% 5 veya >250 bin/ml olması) önemlidir. Daha önceden hastalığı geçiren kişiler ciddi parazitemiye iyi tolere edebilirler. Beyin sıtması çocuklarda görülen en önemli komplikasyon olarak kabul edilir. Beyin tutulumunda şuur bozukluğu, derin koma, anormal postür, havale geçirme, fokal nörolojik tutulum ve solunum bozuklukları görülebilir. Bunlarda mortalite % 20-25 civarındadır ve % 10 kadarında da nörolojik sekel kalmaktadır.

Ciddi anemi çocuklarda sıktır ve mecbur

kalınmadıkça transfüzyon tavsiye edilmez. Pulmoner ödem çoğunlukla erişkinlerde görülür, solunum yetmezliği ile seyredebilir ve ventilasyon desteği gerekebilir. Hipoperfüzyon ve akut tübüler nekroza bağlı renal yetmezlik özellikle immün olmayan yüksek parazitemili olgularda görülebilir. İdrarda yüksek hemogloblin ve malarial pigment vardır (karasu humması). Hastalar çoğunlukla oligüriktir, dializ ve hemofiltrasyon faydalı olabilir, çoğunluğu sıvı tedavisiyle düzeltilir.

Özellikle *P. vivax* sıtmasında daha sık olmak üzere splenomegali yaygındır ve dalak rüptürü görülebilir. Uzun dönemde masif splenomegali ve hipersplenizm tablosu gelişebilmektedir. Hipoglisemi, oral alımın yetersizliği, karaciğer glikojeninin azalması, glukoz kullanımının artması ve yüksek TNF-alfa seviyesinin hipoglisemik etkisi gibi nedenlerle sıklıkla görülebilir. Kinin tedavisi sırasında beta hücrelerinden insülin salınımı artar.

Tanı

Ateşi ve sıtma riski olan kişilerde hızla tanı konulması ve diğer ateş nedenlerinin ekarte edilmesi önemlidir. Endemik bölgedeki her ateş sıtmayı düşündürmelidir. Tanı imkanları sınırlıysa klinik bulgularla tanı konulabilir. Seyahatte alınan ve sonra ortaya çıkan olgularda seyahat hikayesi atlanırsa tanı konamayabilir. Yüksek riskli seyahatlerde korunma tedbirlerine uymayanlar enfeksiyona adaydırlar. Sıtma genellikle seyahatten bir iki ay sonra ortaya çıkmaktadır. Bazen parazitemi tespit edilebilir düzeye erişmeden klinik belirtiler ortaya çıkabilir. Bunun için parazit negatif bile olsa riskler sorgulanmalıdır. Muayenede bulunacak taşikardi, hipotansiyon, hafif hepatomegali ve splenomegali, sarılık, ürtiker, peteşi, konjonktival kanama, retinal vazospazm, hemoraji ve herpes labialis karında gerginlik ve raller ön tanı olarak düşündürmelidir.

Laboratuvarda tanı "kalın damla" ya da "periferik yayma"da parazitin gösterilmesiyle konulur. Kalın damla yayması için mümkünse ateşin başlaması anında alınan periferik kandan bir damla lam üzerine damlatılır ve eritrositlerin parçalanması sağlandıktan sonra Giemsa ile boyanır. Kalın damla periferik yaymadan daha

fazla olgu yakalayabilir, daha kısa zamanda ve kolay tanı koydurur. Periferik yaymada ise hücreler parçalanmazlar, eritrositlerdeki morfolojik değişiklikler görülebilir, parazitle eritrosit oranı saptanabilir. Büyümüş eritrositler, Schuffner granülleri ve değişik eritrositer evrelerde parazitlerin görülmesi *P. vivax* ve *P. ovale* lehinedir. Periferik yaymada *P. falciparum* sadece yüzük formasyonunda görülebilir. Kalın yaymada gametositlerin tedavi sonrasında da birkaç hafta görülmesi tedavinin başarısızlığı anlamına gelmez. *P. vivax* ve *P. ovale* olgularında genişlemiş, *P. malariae* ve *P. knowlesi* olgularında uzamış eritrositler görülür.

Sıtma antijenlerini tespit eden yöntemler geliştirildi. Basit kolorimetrik metotlarla bir veya iki antijeni gösteren bu testler kolay ve kısa sürede sonuç vermektedir. Afrika'da sadece *P. falciparum*'da yaygın olarak "Histidin'den zengin protein testi" kullanılmaktadır. Tüm sıtma türlerinde bulunan laktat-dehidrogenaz ve aldolaz'ı gösteren testler de vardır. Bu hızlı tanı testleri gittikçe standart tanının bir parçası olmaktadır. Ancak bunların standardizasyonlarında ve farklı bölgelerdeki kullanımlarda problemler olabilmektedir. Ayrıca bu testler yavaş pozitifleştikleri için klinikte pek kullanışlı değildirler. Sıtma parazitlerini PCR ile de göstermek mümkündür. Ancak PCR çok daha hassas olmasına rağmen günlük kullanım için uygun değildir ve daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

Sıtma hastalarının kan değerleri gibi laboratuvar anormallikleri hemolizin şiddetiyle alakalıdır. Normokrom normositer anemi, nötrofil ve trombosit sayısında azalma vardır. Ağır tropikal sıtmada Hb, hematokrit ve haptoglobinde azalma, LDH ve retikülositte artma görülür.

Tedavi ve Korunma

Komplikasyonsuz olgularda hasta ayaktan izlenebilir. Ama yüksek parazitemi varsa ya da komplikasyon gelişmişse hastaneye yatırılarak dikkatle takip edilmelidirler. Tür tayini yapılmadığı durumlarda en muhtemel etken düşünülerek tedaviye başlanmalıdır. Hipogliseminin düzeltilmesi, sıvı replasmanı ve gerekirse diyaliz yapılması gibi farklı yaklaşımlar destek tedavisi içinde sayılabilir.

Tedavide kullanılan sınırlı sayıda antimalaryal ilaç vardır. Bunların başlıcaları kinolin deriveleri klorokin, kinin, meflokin ve halofantrin; antifolatlardan primakin ve sulfonamidler; artemisinin deriveleri olan kihghasu ve ribosomal inhibitörler olan tetrasiklin ve klindamisindir.

P. falciparum sıtmasında klorokine direnç gelişmesinden sonra artemisinin bazlı tedaviler öne çıktı. *P. vivax*'ta da klorokin direnci gittikçe artmaktadır. Klorokin direncinin olmadığı bölgelerde klorokin tedavide ilk seçenektir. Hastanın geldiği coğrafi bölge ve klinik durumu karar vermede yardımcı olur. Ülkemizde yerli sıtma olgularının tamamının klorokine duyarlıdır. Sıtma Savaş Dairesinin yürüttüğü programla hastaların tedavisi ücretsiz olarak verilmektedir. Ayrıca 14 gün süreyle primakin 25 mg (Tablo 101.1) verilmelidir. Klorokin hızlı etkili ve iyi tolere edilen bir ilaçtır.

Meflokin, klorokin dirençli *P. falciparum*'da profilaksi amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca artesunat kombinasyonu içinde *P. falciparum* olgularının tedavisinde kullanılmaktadır. Nörolojik ve gastroenterik yan etkileri önemlidir. Halofantrin kalpte ritim bozukluğu yaptığı için kullanımı sınırlıdır. Lumefantrin daha az yan etkisi olan ve koartem kombinasyonunda artemeter ile birlikte kullanılan bir sıtma ilacıdır.

Kinin yüzyıllardır sıtma tedavisinde kullanılan, hızlı etkili ve kendisine karşı direncin çok yaygın olmadığı bir ilaçtır. Gastrointestinal ve diğer yan etkileri nedeniyle yedi günlük tedavi süresini tamamlamak zordur. O nedenle diğer ajanlarla üç günlük kombinasyonlar şeklinde kullanılır. İntravenöz kullanımında kalp ritmi takip edilmelidir. Primakin karaciğerdeki uyuyan parazitlere etki eden ve profilakside de kullanılabilen bir ilaçtır. G6PD eksikliği olanlarda hemoliz yapabilir.

Artemisininin eski Çin tıbbından alınma hızlı etkili bir ilaçtır. Son zamanlarda kombinasyonları yaygın olarak üç günlük rejimler şeklinde kullanılmaktadır. En sık kullanılanlar artemeter-lumefantrin, artesunat-meflokin, artesunat-amodiakuin ve dihidroartemisinin-piperakuin'dir.

Atovakuon-Proguanil (Malaron) *P. falciparum*' da iyi etkili bir ilaç olup tedavi ve profi-

Tablo 101.1. Sıtmada tedavi seçenekleri.

Parazit ve hasta	Sıtma ilacı	Kullanılışı
Klorokin duyarlı <i>P. falciparum</i> ve <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i>	Klorokin fosfat	Başlangıçta 600 mg (baz), 6, 24 ve 48 saat sonra 300 mg oral
	Primakin fosfat (<i>P. vivax</i> ve <i>P. ovale</i> ilave edilir)	15 mg/gün, 14 gün
Klorokin dirençli olgularda ayaktan tedavi	Koartem (artemeter 20 mg, lumefantrin 120 mg)	2x4 tablet, 3 gün
	Malarone (atovaquone 250 mg, proguanil 100 mg)	1x4 tablet, 3 gün
	Kinin sulfat	3 x 650 mg, 5-7 gün +
	Doksisiklin	2 x 100 mg, 7 gün
	Klindamisin	2 x 600 mg, 7 gün
Klorokin dirençli olgularda parenteral tedavi	Meflokin	1250 mg (15 mg/kg) tek doz veya 750 mg ve 6-8 saat sonra 500 mg
	Kinidin glukonat	10 mg tuz/kg yükleme dozu (en fazla 600 mg) normal tuz solüsyonu içinde infüzyonla 1-2 saatte, devamında 0,02 mg/kg/dk hasta oral alana kadar
	IV Artesunat	İlk gün 2 x 2,4 mg/kg, sonraki iki gün günde tek doz
	IV Kinin dihidroklorid	İlk 4 saatte 20 mg/kg sonra her 8 saatte 10 mg/kg
	IM Artemeter	İlk doz 3,2 mg/kg IM, sonra 1,6 mg/kg/gün

laksi amacıyla kullanılmaktadır. Tetrasiklinler ve klindamisin de sıtmaya etkilidirler ama tek başlarına kullanılmazlar. Özellikle doksisiklin *P. falciparum* sıtmasının profilaksisinde yaygın kullanılmaktadır. Makrolidlerin de sıtmaya etkili olduğu bilinmektedir.

Korunma

Sıtmanın önlenmesinde parazitin eradike edilmesi ve paraziti taşıyan sivrisineklerle mücadele esastır. Sıtma hastasının olmadığı coğrafyalarda sivrisinekler parazit bulaştıramaz. Bunun olabilmesi için yoğun bir eradikasyon programı ile sivrisinek mücadelesinin birlikte yürütülmesi

gerekmektedir. Bu mümkün değilse kişisel korunma ön plana çıkmaktadır.

Endemik bölgeye yolculuk yapacak kişiler mutlaka profilaksi almalıdır. Klorokin duyarlılığı varsa gitmeden iki hafta önceden başlayarak yolculuk sırasında ve döndükten sonra dört hafta süreyle haftada tek doz klorokin almaları gerekmektedir. Gittikleri bölgede klorokin dirençli sıtma endemik ise aynı şema içinde meflokin (Lariam) 250 mg haftada 1 defa veya doksisiklin 100 mg tek doz hergün kullanılır. Bu profilaksiye yolculuk boyunca ve döndükten sonra dört hafta daha devam etmelidirler.

Süheyla KÖMÜR, Hasan Salih Zeki AKSU

Layşmanyaz, *Leishmania* cinsi protozoonlarla oluşan çeşitli hastalık tablolarının genel adıdır. Cilt tutulumu olan kütanöz şekli, ağız burun ve göğüs boşluğunda tutulum yapan mukokütanöz şekli ile, “Kala azar” adıyla da bilinen tüm vücutta sistemik tutulumla giden ve ölümcül seyredabilen viseral Layşmanyaz klinik şekilleri vardır. Özellikle köpekler başta olmak üzere birçok memeli - rezervuar - olarak paraziti taşır, bu nedenle hastalığın yayılımını önlemek güçtür (Şekil 10.1). Dünyada 88 ülkede, 350 milyon kişiyi tehdit eden bir hastalıktır. Ülkemizde özellikle her bölgede görülebilirken özellikle Urfa ve Osmaniye ve çevresinde deri layşmanyazı, Ege, Akdeniz, Doğu Karadeniz, Güney Anadolu ve Güney Doğu Anadolu’da en sık viseral layşmanyaz görülmektedir.

Etiyoloji

Leishmania türü protozoonlar etkidir. İnsanlarda hastalık yapan 21’den fazla türü mevcuttur. Viseral Layşmanyaza *L. donovani*, *L. infantum* ve *L. chagasi* neden olmaktadır. *L. tropica*, *L. amazonensis*’in sıklıkla kütanöz Layşmanyaz etkeni olmakla birlikte nadiren de viseral tutulum yapabildiği bildirilmiştir.

İnsanlarda birçok *Leishmania* türü kütanöz Layşmanyaz neden olabilir. Yeni Dünya’da (Batı yarımküre) *L. braziliensis* kompleks (*L. braziliensis*, *L. panamensis*/*L. guyanensis*, *L. shawi*, *L. peruviana*) ve Eski Dünya’da ise *L. mexicana* kompleks (*L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. venezuelensis*) bilinen etkenlerdir.

Ayrımları ve taksonomik yerlerinin saptanması; biyolojik ve biyokimyasal, klinik ve epide-

miyolojik özelliklerine göre yapılır. *Leishmania* türleri memelilerin retikuloendotelial orijinli hücreleri içinde kamçısız amastigot şeklinde, kum sinekleri ile kültürlerde ise kamçılı promastigot şeklinde bulunurlar.

Amastigot: 2-4 µm büyüklüğünde, yuvarlak veya oval şekildedir. Genellikle monositler, polimorfonükleer lökositler ve endotel hücreleri içinde, bazen de bu hücrelerin parçalanması sonucu hücrelerin dışında tek tek görülebilir.

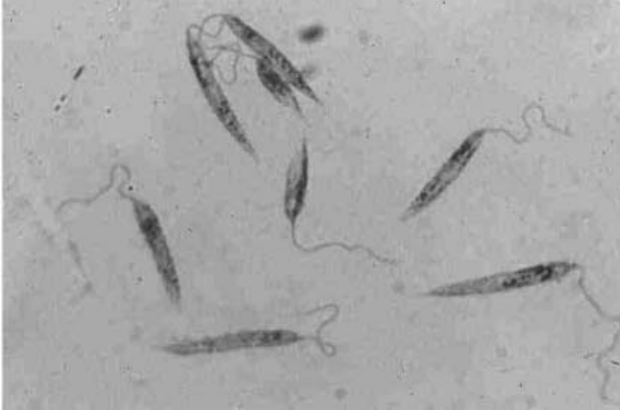
Promastigot: Phlebotomusların bağırsaklarında ve besiyerlerinde bulunan tipik formlardır.

Epidemiyoloji

Layşmanyaz, Avustralya ve Antartika dışındaki 5 kıtada bulunan 88 ülkede epidemik seyretmektedir ve 350 milyon kişi risk altındadır. Dünyanın bir çok yerine yayılmış olan Viseral Layşmanyaz (VL) *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum* ve *Leishmania chagasi*’nin et-



Şekil 102.1. Layşmanyazlı bir köpek (rezervuar).



Şekil 102.2. Promastigotlar (boyalı preparat)

ken olduğu bir hastalık olup tropikal ve subtropikal bölgelerde görülmektedir. VL, Ege ve Akdeniz Bölgesinde endemik, diğer bölgelerimizde daha çok sporadik olarak görülmektedir.

Türkiye’de etken sıklıkla *Leishmania infantum*’dur ancak vektör tatarcığının türü (*Phlebotomus papatasi* ?) bilinmemektedir. Rezervuar bölgeden bölgeye değişmekle birlikte genel olarak köpekler, tilkiler ve çakallardır.

Layşmanyaz Avrupa, Asya ve Afrika’da *Phlebotomus*, Amerika’da ise *Lutzomyia* cinsi dişi kum sineklerinin ısırmasıyla bulaşır.

Phlebotomus’ların yaşaması için nemli ortam gerekmektedir. Dişi kum sinekleri kan emme esnasında enfektif olan promastigotları deriye enjekte eder (Şekil 102.2). Promastigotlar makrofajlar tarafından fagosite edilir ve amastigota dönüşür. Amastigotlar hücre içinde çoğalır ve *Leishmania* türüne bağlı olarak çeşitli dokuları etkilerler. Sonrasında klinik bulgular ortaya çı-

kar. Kum sinekleri kan emme sırasında amastigot içeren makrofajları alırlar ve ince bağırsaklarında amastigotlar promastigota dönüşüp çoğalır ve sineğin hortumuna gelirler.

Klinik

Viseral Layşmanyaz

İnkübasyon süresi 10 gün ile 34 ay arasında değişmekle birlikte ortalama 3-8 aydır. Ülkemizde daha çok 2-6 yaş arası çocuklarda görülür, erişkinlerde nadirdir. İnsanlar asemptomatik olarak uzun süre taşıyıcı olabilir. Klinik bulgular farklı coğrafi bölgelerde genellikle benzer özellikler göstermekte olup hastalık ateş, hepatosplenomegali, kilo kaybı ve pansitopeni ile karakterizedir. Klinik bulgular konağın organizmaya verdiği cevaba bağlı olarak değişmektedir. En sık klinik bulgu vermeyen ancak serolojik yöntemlerle saptanan subklinik tablolar şeklinde görülmektedir. Akut, subakut ve kronik Layşmanyaz olmak üzere 3 farklı klinik formda karşımıza çıkmaktadır. Akut Layşmanyaz sıtma nöbetlerine benzer şekilde yüksek ateş ve titreme ile şiddetli bir tablo ile karakterizedir. Karaciğer ve dalak yumuşaktır (Şekil 102.3). Karaciğer enzimlerinde yükselme ve ikter kötü prognoz göstergesidir. Hastalık ilerledikçe cilt gri bir görünüm alır. Bu renk değişikliğine “Hintçe Kala-Azar” denmiştir. Cilt altı, dişeti ve gastrointestinal kanamalar görülebilir. İleri safhada pansitopeni gelişir. Hasta aylar içerisinde kaybedilebilir. Subakut form ise daha selim seyirli olup en sık rastlanan klinik formdur. Karaciğer ve



Şekil 102.3. Kalazarlı hastada dalak büyüklüğü (Hasta Adana Yumurtalık çevresinde yayıyor).

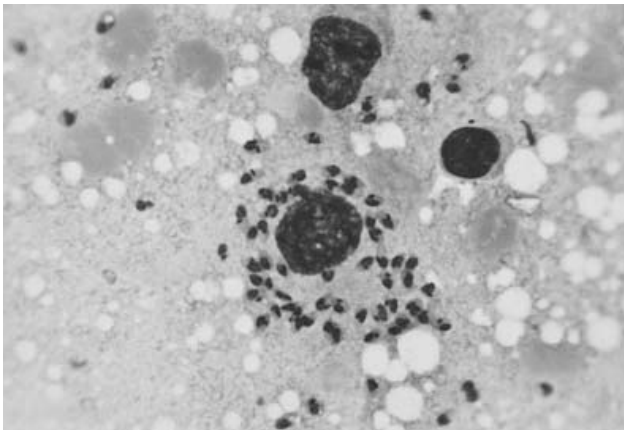
dalak tutulumu ve sonrasında pansitopeni gelişir. Hastalık ilerledikçe anemi, halsizlik, hipoalbuminemi ve sarılık ortaya çıkar. Tedavi ile yüksek oranda iyileşme görülür. Kronik Layşmanyaz ise daha hafif seyirlidir. Kilo kaybı, hepatosplenomegali ve anemi görülür.

Kütanöz ve Mukokütanöz Layşmanyaz

Deride uzun süren nodülo-ülseratif yaralarla seyredip atrofik skatrisle iyileşen bir cilt hastalığı tablosudur. Hastalık yüzyıllardır ülkemizde tanınmakta olup Antep Çıbanı, Urfa Çıbanı, Şark Çıbanı gibi isimlerle bilinmektedir. Lezyonlar yüz ve ekstremiteler gibi giysiyle örtülmeyen alanlarda eritemli bir papül olarak başlar ve yavaşça ağrısız ve üzeri krutlu bir nodüle dönüşür ve nodüller genellikle volkan tarzında ülserleşir. İyileşme olmazsa skatris dokusu ile iyileşir. KL lezyonları iki yıl içinde tedavi ile ya da spontan olarak iyileşmez ise kronik KL olarak adlandırılır.

AIDS ve Viseral Layşmanyaz

HIV ile enfekte bireylerde VL'a yatkınlık daha fazla olup özellikle CD4 sayısı 200'ün altında atipik bulgular görülebilir. Ateş, pansitopeni ve hepatosplenomegali hastaların çoğunda saptanmaktadır. HIV pozitif hastalarda kronik diyare etiolojisinde Layşmanyaz da akla gelmelidir. Layşmanyazın endemik olduğu bölgelerde HIV'le enfekte bireylerde açıklanamayan belirtiler veya hepatosplenomegali varsa ayırıcı tanıda Layşmanyaz akla gelmelidir.



Şekil 102.4. Kemik iliğinde hücre içinde ve dışında yerleşmiş *Leishmania* parazitleri.

Post Kala-Azar Dermal Layşmanyaz

VL'un iyileşmesinden sonra hastaların bir kısmında maküler, makülopapüler veya nodüller döküntüler ile karakterize bir klinik tablo görülür. Döküntüler genellikle ağız çevresinden başlayıp vücudun diğer kısımlarına yayılır. Sudan'da tedavi edilmiş VL olgularının %20'sinde, Hindistan'da ise %5-10'unda görülmektedir. Tanı klinik bulguların yanında yaymada parazitlerin görülmesiyle konulmaktadır. Serolojik testler ve deri testinin duyarlılığı kısıtlıdır.

Tanı

Endemik bölgelerde uzun süren ateş, kilo kaybı, hepatosplenomegali ve pansitopeni varlığında viseral Layşmanyaz araştırılmalıdır. Kesin tanı kültürde organizmanın üretilmesi veya dokularda amastigotların gösterilmesiyle olur. Kemik iliği aspirasyonu en güvenli yöntemdir. Amastigotlar, Wright ve Giemsa boyamalarıyla olguların %54-86'sında görülebilir (Şekil 102.4). Dalak aspirasyonu yüksek oranda sonuç vermekle birlikte ciddi rüptür riski vardır. Karaciğer biyopsisi daha az duyarlıdır ve ciddi kanama riski mevcuttur. Bazı olgularda parazit kandan bile üretilebilmekte, nadiren de direkt mikroskopi ile mononükleer hücrelerde görülebilmektedir.

Kültür örnekleri Novy-MacNeal-Nicole (NNN) besiyerine ekilir. Kültürde birkaç gün ila 4 hafta içinde üreme gözlenir. Tür tayini için PCR, izoenzim elektroforezi veya monoklonal antikor yöntemleri ile tiplendirme yapılır. PCR tekniği ile serolojik olarak pozitif veya hatta negatif olgularda parazit DNA'sı araştırılabilir. Tedavinin etkinliğinin değerlendirmesinde de PCR değerli bir yöntemdir.

ELISA spesifik *Leishmania* antikorlarını saptamada en duyarlı ve spesifik yöntemdir. Rekombinan K39 antijenlerine karşı gelişen antikorları saptamak için kullanılan direkt aglütinasyon testi viseral hastalığın aktivitesinin saptanmasında başarılıdır.

Layşmanyazın (Montanegro) Deri Testi: Aktif VL'da negatif olup tedavi sonrası pozitifleşir ve epidemiyolojik çalışmalar için kullanılmaktadır.

Viseral Layşmanyaz'da kemik iliği tutulumuna bağlı olarak anemi, lökopeni ve trombositopeni görülür. Karaciğer enzimlerinde hafif

derecede yükselmeler olabilir. Kütanöz ve mukokütanöz Layşmanyazda laboratuvar değerleri genellikle normaldir.

Tedavi

Genel Prensipler

Antilayşmanyal ajanlara cevap klinik forma ve *Leishmania* türlerine göre değişmektedir. Tedavide kullanılan ajanların çoğu toksik, pahalı ya da uygulanması zordur. Ayrıca anti-moniyal ilaçlara karşı direnç gelişimi artmıştır. Dünyada Layşmanyazın oldukça sık görüldüğü Hindistan'da artık antimon bileşiklerinin etkisiz olduğu saptanmıştır. HIV koenfeksiyonları da tedaviyi güçleştiren diğer bir faktördür. VL tedavisinde, klinik bulgular, etken türler, hastanın yaşadığı bölge dikkate alınmalıdır.

Tedavide Kullanılan Ajanlar

1. **Pentamidin:** Yüksek dozda VL tedavisinde etkilidir, ancak toksik olmasından dolayı artık kullanılmamaktadır. Düşük doz pentamidin HIV enfekte bireylerde kütanöz layşmanyazın sekonder profilaksisinde tercih edilmektedir.
2. **Beş değerlikli antimon bileşikleri:** Sodyum stiboglukonat ve meglumin antimonat 60 yıldan beri tedavide kullanılan ilaçlardır. Sodyum stiboglukonat 20 mg/kg/gün intramüsküler ya da yavaş infüzyon şeklinde en az 28 gün kullanılır. Bu ilaçlara yüksek oranda direnç geliştiği bildirilmiştir.

3. **Allopurinol:** Antimon bileşiklerine dirençli olan Kala-Azar'da stiboglikonat ile birlikte 10 hafta süreyle kullanılır ve oldukça etkilidir.
4. **Paramomisin:** Bir aminoglikozid antibiyotik olup antilayşmanyal aktivitesi mevcuttur. 12-20 mg/kg/g toplam 21 gün süreyle uygulanmasının VL'da etkili olduğu bildirilmiştir.
5. **Miltefosin'in oral formu** Hindistan'da VL tedavisinde etkili bulunmuştur. Antineoplastik bir ilaçtır. Gastrointestinal yan etkiler sık görülür.
6. **Amfoterisin B:** Antimon bileşiklerine dirençli olgularda 0.5 mg/kg/gün (toplam 15-50 mg/kg) dozda 8 hafta süreyle kullanılır. Lipozomal amfoterisin B 2-5 mg/kg/gün (toplam 15-21 mg/kg) 1-5. ve 10. günlerde verilmektedir. Lipozomal amfoterisin B daha etkili olması ve toksisitesinin daha az olması nedeniyle günümüzde ilk tercih edilen ajandır.

Korunma ve Kontrol

İmmünolojik çalışmalara rağmen günümüzde *L. donovani*'ye karşı etkili bir aşı mevcut değildir. Korunmada temel yol, kum sinekleriyle mücadele, hayvan rezervuarlarının ortadan kaldırılması ve enfekte insanların tedavisidir. Kum sineklerinin yaşam alanları insektisit ve larvasitlerle ilaçlanmalı, pencere ve kapılar sineklerin girmesini önleyecek şekilde düzenlenmelidir.

Hüsnü Pullukçu

Toxoplasma gondii'nin etkeni olduğu bir parazitozdur. Bu parazit insan vücudunda eritrositler hariç tüm hücreleri ve hayati organları tutabilir. Akut dönemde kan, beyin omurilik sıvısı (BOS), meni, gözyaşı, tükürük, idrar gibi tüm sıvısal çıkartılarda bulunabilir. Çiğ veya az pişmiş doku kisti içeren et, çiğ süt, çiğ yumurta, iyi yıkanmamış kontamine sebze ve meyve gibi birçok yolla geçebilmesi nedeniyle tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur.

Etiyoloji

T. gondii'nin bugüne kadar üç genotipi, 25 suşu bildirilmiş olup bütün suşların ana antijenik yapılarının benzer karakterde olduğu saptanmıştır. Yapay besiyerlerinde üremezler, zorunlu hücre içi parazitidirler, üremeleri için deney hayvanı, embriyonlu yumurta veya doku kültürü gibi canlı hücre sistemleri gereklidir. Etkenin morfolojik şekillerinin ve doğal döngüsünün bilinmesi klinik tanıya yardımcı olabilir. Toksoplazmanın evriminde seksüel döngü kesin konak olan kedilerin ince bağırsağında, aseksüel döngü insanlarda ve tüm sıcak kanlı hayvanlarda görülmektedir (Şekil 103.1). Parazitin bilinen üç morfolojik şekli bulunmaktadır:

Trofozoit (takizoit, endozoit)

Aseksüel olarak hızlı çoğalabilen formdur. Enfeksiyonun akut döneminde görülürler. Takizoit canlı kalmak ve çoğalmak için hücre içine girmek zorundadır. Kurulukta, soğukta ve sıcakta canlılıklarını yitirirler. Aynı şekilde midedeki sindirim sıvıları da *T. gondii* 'yi öldürür. Bu form

triptik sindirim sıvısına en az 3, en fazla 6 saat dayanabilir. Takizoit form güçlü enflamatuvar cevaba neden olur, doku yıkılır ve bu da hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olur. Takizoitler immün cevabın baskısı altında bradizoitlere dönüşerek, kist formu (Bradizoit) oluştururlar.

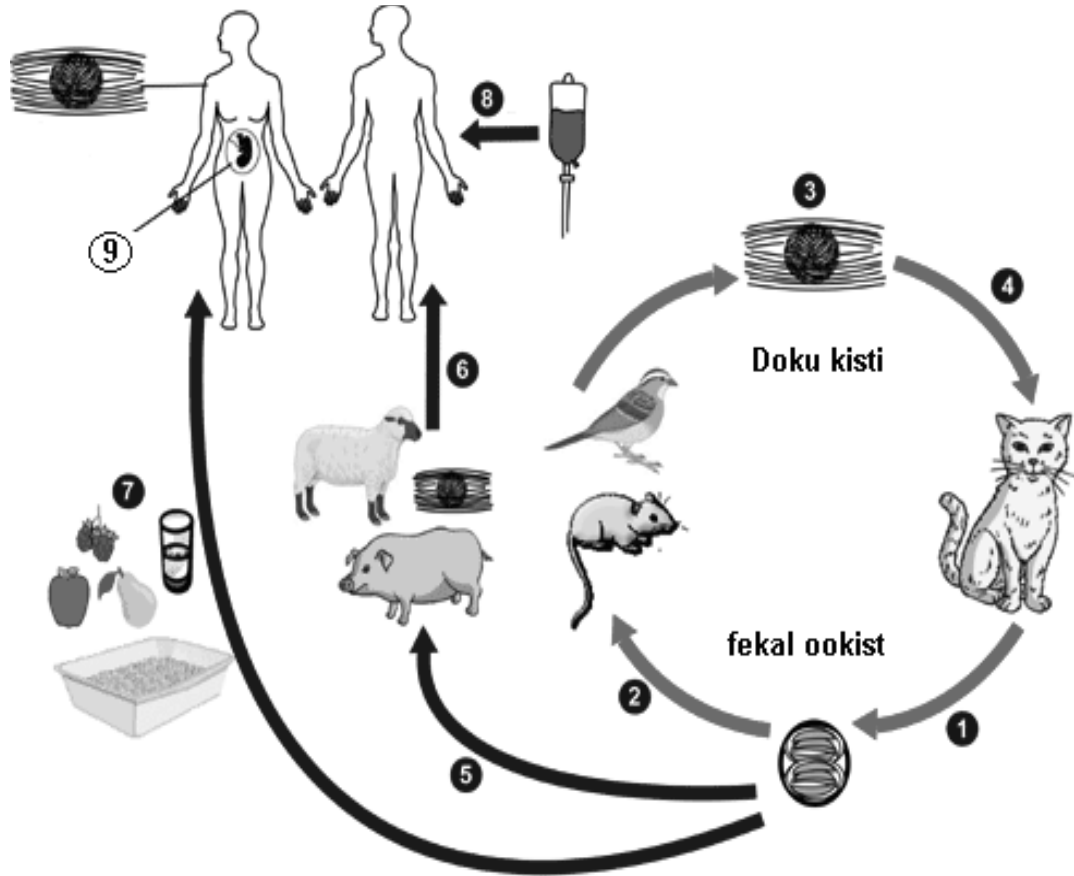
Bradizoit (Kist Şekli)

Dokularda oluşan enfektif formdur. Bradizoitler konağın hayatı boyunca kist içerisinde canlılığını sürdürürler. Doku kistleri, içerisinde yüzlerce veya binlerce bradizoit içerir ve konağın çoğunlukla beyin, iskelet ve kalp kasında bulunurlar. Bradizoitler kistten serbest kalınca takizoit şekillere dönerek özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde enfeksiyonun tekrar şiddetlenmesine neden olurlar.

Ookist

Sadece enfekte kedi dışkısında görülür (Yaşam döngüsünde anlatılmıştır). İnsan dahil tüm sıcak kanlıları enfekte edebilir.

Kesin konak kediler ve onların akrabalarıdır. Sporülasyonunu tamamlamamış ookist kedi dışkısıyla atılır. Ookistin dış ortamda sporülasyonunu tamamlaması ve enfektif hale gelmesi ortam koşullarına göre değişmekle birlikte 1-5 gün sürer. Kuşlar ve kemiriciler dahil olmak üzere ara konaklar toprak yeme, kontamine su ve sebzelerle enfektif ookistleri ağız yoluyla alırlar. Sindirim yoluyla alındıktan kısa süre sonra takizoit formuna dönüşür. Takizoitler kas ve nöral dokulara ulaşarak burada doku kistlerini (Bradizoit) oluştururlar. Kediler ara konakçıla-



Şekil 103.1. *T. gondii*'nin yaşam döngüsü [Center for Disease Control and prevention (www.cdc.gov/toxoplasmosis)'ten uyarlanmıştır]

rın doku kistlerini yiyerek enfekte olurlar. Kediler aynı zamanda sporüle ookistleri ağız yoluyla alarak da enfekte olabilirler. İnsanlar, etlerdeki doku kistlerini (etlerin çiğ ya da az pişmiş olarak) yemesiyle enfekte olabilirler. Diğer taraftan kan transfüzyonu, organ transplantasyonu, aneden bebeğe intrauterin geçişle de enfeksiyon gelişebilir.

İnsanlara *T. gondii*'nin bulaşması genellikle doku kisti içeren etlerin az pişmiş veya çiğ olarak yenmesiyle ve ookist içeren su ve gıdaların alınmasıyla, ayrıca hamileliği sırasında enfeksiyonu geçiren annelerden bebeklerine transplental yolla olur. Kan transfüzyonu, enfekte organın nakli, laboratuvar çalışmaları sırasında kazayla etkenin alınması, son olarak koprofaj omurgasızların mekanik vektörlüğü diğer bulaş yolları arasında sayılabilir.

Ookist içerebilecek gıdalar arasında toprağa yakın olarak yetişen bitkiler (çilek, salatalık, maydanoz, marul, domates, bakla, taze fasulye gibi sebze ve meyveler), gövdesi yenilen toprağın

içinde yetişen bitkiler (havuç, yer elması, patates vb) ile kontamine olmuş sular ilk akla gelenlerdir. Yine iyi pişirilmeden yenen yumurtalar ile toksoplazma bulaşabilir. Deneysel olarak kontamine edilen keçi sütünden *T. gondii* izole edilebilmişse de pastörizasyon ile parazit etkisizleştirilebilmektedir.

Epidemiyoloji

Ülkemizde yapılan son on yılda (1999-2009) yapılan seroprevalans araştırmalarına bakıldığında erişkin yaş grubunda ELISA Ig G oranlarının % 35.8 (En düşük %18.04- en yüksek %43.46) olduğu görülmektedir. Gebe ve doğurma çağındaki kadınlar arasında yapılan çalışmalarda ise ELISA ile Ig G oranı % 46.79 (En düşük %26.6- en yüksek % 96.5)'dir. IFAT sonuçlarının verildiği çalışmalara bakıldığında erişkinlerde % 28.65, gebelerde % 30.91 oranları göze çarpmaktadır.

Klinik Özellikler

Tokso plazma enfeksiyonu akut veya kronik, semptomatik veya asemptomatik seyredebilir. Semptomatik enfeksiyonda belirtiler diğer enfeksiyonlardakine benzerdir ve özgül bir klinik bulgu yoktur. İmmün sistemi sağlam erişkinlerde ve büyük çocuklarda genellikle (%90) asemptomatik seyreden bu enfeksiyonun klinik tablolarını 4 başlık altında incelemek uygun olacaktır.

İmmün sistemi normal olanlarda kazanılmış tokso plazmoz

İmmün sistemi normal olan çocuk ve erişkinlerin %20'sinde servikal lenfadenopati (LAP) görülmektedir. Bazı olgularda diğer lenf bezlerinde de büyümeler görülebilir. Bu LAP'lar ağrısız, nadiren 3 cm'den büyük, hareketli, reaktif niteliktedir. Hiçbir zaman akıntılı lezyonlara neden olmaz. Nadiren ağrılı ve bulunduğu bölgeye yapışık lezyonlar olabilir. Bu gruptaki hastalarda ateş, gece terlemeleri, kas ağrıları, boğaz ağrısı, makülopapüler döküntüler, hepatosplenomegali, retroperitoneyal ve mezenterik LAP varlığında karın ağrısı olabilir. Bu klinik tablo "enfeksiyöz mononükleoz benzeri sendrom" olarak tanımlanmaktadır. Korioretinit aslında düşünülen daha fazla oranda görülmektedir. Bu semptomlar genellikle birkaç ayda kendiliğinden iyileşir. Nadiren semptom ve bulguların 12 aya kadar sürdüğü olguların olduğu, iyileşmeyen ve kronikleşen olgularda çok nadiren miyokardit, pnömoni, hepatit veya ensefalit tablolarının gelişebileceği bilinmelidir.

İmmün sistemi baskılanmış olanlarda kazanılmış tokso plazmoz ve reaktivasyon

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda ise durum çok daha kötüdür ve fatal seyirlidir. Ölüm nedenlerine bakıldığında sırasıyla %76 santral sinir sistemi tutulumu, %38 miyokardit, %23 pulmoner tutulumdur.

Oküler tokso plazmoz

İmmün sistemi sağlam kişilerde korioretinit subklinik olarak seyreder, az veya tam görme kaybına, glokoma neden olabilir. Akut korioretinitte görme netliğinde azalma, ağrı, fotofobi,

makula tutuluşunda görme kaybı veya bozulması görülebilir.

İmmün süpresif hastalarda klinik daha ağırdır. Göz dibi bakısında multifokal veya bilateral nekrotizan lezyonlar, vitreal ve optik tutulum görülebilir. Olguların birçoğunda tabloya ensefalit eşlik eder.

Hamilelikte tokso plazmoz ve konjenital tokso plazmoz

Anne genellikle asemptomatiktir, ancak yine yukarıda bahsedilen klinik tabloların tümüne rastlanabilir. Bebekteki belirtiler ise hamileliğin bulunduğu aya göre değişiklik göstermektedir. Hamileliğin ilk üç ayında tokso plazma enfeksiyonu saptanmışsa fetüse bulaşma oranı %10–25 civarındadır. Bu oran 2. trimesterde % 30–54 ve üçüncü trimesterde % 60–65'e çıkmaktadır. Gebelik haftası arttıkça fetüste konjenital enfeksiyon riski artmasına rağmen, fetüste oluşan zararlanmaların şiddeti azalmaktadır. Konjenital tokso plazmoz, ilk trimesterde spontan düşüklere, ölü doğumlara ve erken doğumlara neden olabilir. Annenin tedavi edilmesi konjenital enfeksiyon gelişme riskini % 60 oranında azalmaktadır. Erken tedavi edilmeyen olguların % 85'inde gelişme geriliği veya ileri yaşlarda korioretinit gelişmektedir. Epilepsi, psikomotor veya mental gerilik doğumdan haftalar bazen de aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık % 75'i doğumda asemptomatiktir. Yeni doğanda hidrosefali, intrakranial kalsifikasyonlar, korioretinit (klasik triad), ateş, hipotermi, kusma, anemi, sarılık, döküntü, trombositopeniye bağlı peteşiler, ensefalit, pnömoni, mikrosefali, mikroftalmi, sağırılık, lenfadenopati ve hepatosplenomegali bulgularına rastlanabilir.

Tanı

Klinik belirtiler çok değişken olduğundan ve bu hastalığa ait karakteristik bir bulgu olmamasından ötürü öncelikle tokso plazmozdan şüphe edilmesi gerekmektedir. Hasta, risk faktörleri ve bulaş kaynakları açısından dikkatle sorgulanmalıdır. Tokso plazmozdan şüphelenildiği takdirde etken izolasyonu ve serolojik göstergeler için örnekleme yapılmalıdır. Tokso plazmoz tanısında aşağıdaki yöntemler uygulanmaktadır:

- Direkt tanı** [Etkenin örnekten izolasyonu, etkenin DNA gibi genomik yapısının saptanması (polimeraz zincir reaksiyonu ile), doku da etkenin histopatolojik olarak gösterilmesi]
- İndirekt tanı:** Antikor saptamaya yönelik serolojik testler: Piyasada toksoplazma antikorlarını araştırmaya yönelik birçok ticari kit bulunmaktadır. Bu kitlerin hangi toksoplazma suşuyla hazırlandığı bilinmediğinden ülkemizdeki suşlarla uyumlu olup olmadıklarının değerlendirilmesi oldukça zordur. Özellikle yurt dışında hazırlanan kitlerde kullanılan suşların ülkemizdeki toksoplazma suşlarına göre farklılık göstermeleri nedeniyle, bu testlerde yalancı negatiflikler ve pozitiflikler görülmektedir. Halen tek bir sefer testle, sadece tek yöntem kullanılarak enfeksiyonun durumunu değerlendirmek mümkün değildir. Kullanılmakta olan testler Sabin-Feldman Boya testi, ELISA IgG ve M, indirekt fluoresan antikor testi (IFAT), direkt aglütinasyon

testi, lateks aglütinasyon testi, Immunosorbent agglutinasyon assay IgM'dir. Ayrıca antikor bağlanma gücü ile enfeksiyonun eskiliğini destekleyen avidite testi de kullanılmaktadır.

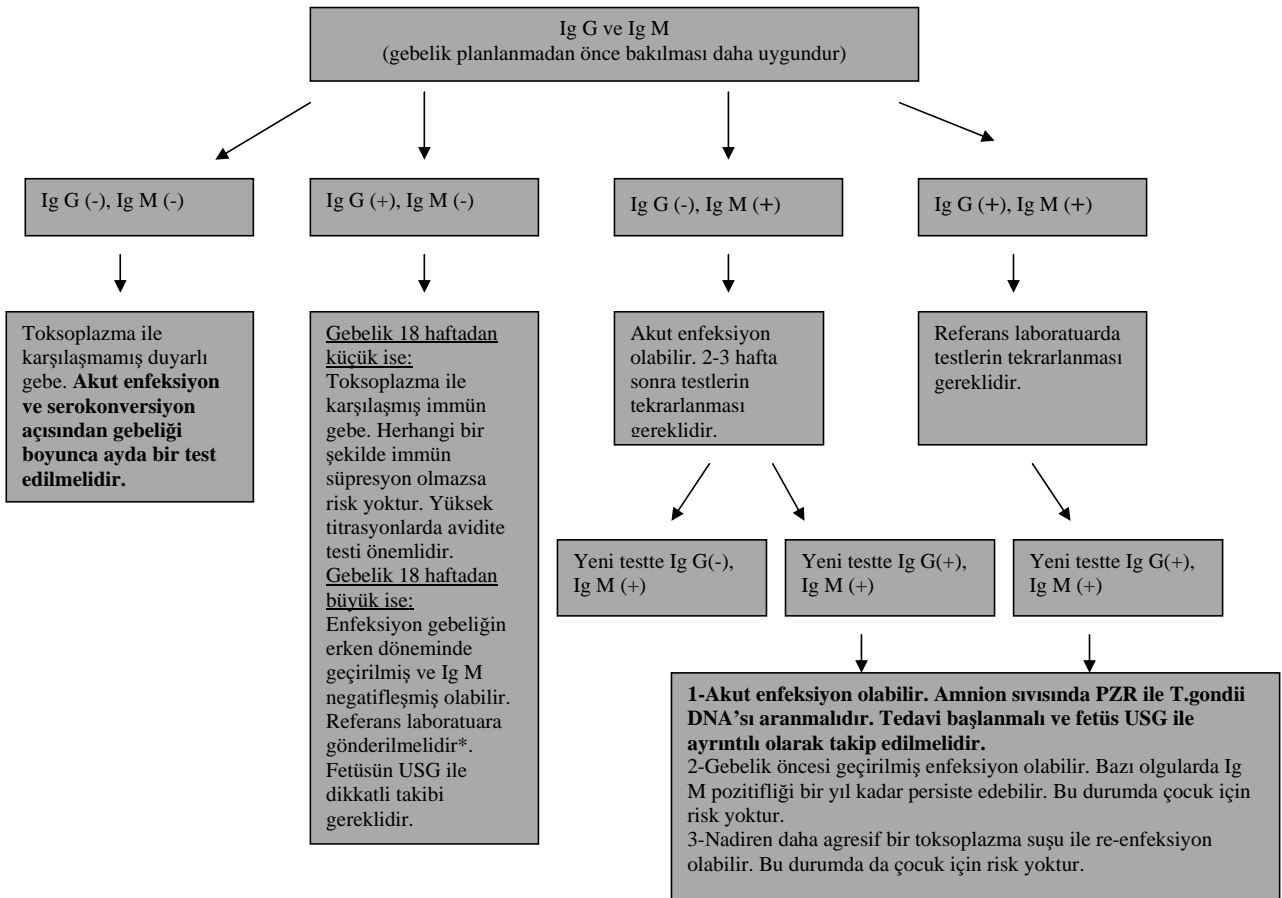
Gebelerde toksoplazmosis tanısının konması çok zordur. Şüphelenilen olgularda PCR ile amniyon sıvısında toksoplazma araştırılması fetüste enfeksiyon olup olmadığının değerlendirilmesinde oldukça yardımcıdır. Tablo 103.1'de gebelerde izlenecek yol haritası gösterilmektedir.

Tedavi

Toksoplazmoz tedavisinde kullanılan ilaçlar, primer olarak trofozoidlere etkilidirler. Mevcut terapötik ajanların doku kistlerini eradike edici etkisi bulunmamaktadır.

İmmün yetmezliğin olmadığı ancak miyokardit, miyozit, hepatit, pnömoni, beyin lezyonları, cilt lezyonları ve lenfadenopatinin uzun süre

Tablo 103.1. Gebelerde toksoplazma serolojik testlerinin yorumu ve izlenecek yol.



devam ettiği hastalarda tedavi düşünülmelidir. Yine korioretiniti olan hastalarda akut enfeksiyon ya da reaktivasyonda tedavi planlanmalıdır. Akut enfeksiyonun tedavisinde, 4–6 hafta süreyle uygulanan primethamine-sulfadiazin kombinasyonu, en etkili tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Septomlar hafifleyinceye dek (3-4 hafta) ko-trimaksazol (günde 48 mg, 2x1) uygulaması %65 kür sağlar. Gebelerde tanı konulmasının zor olduğu kadar tedavi başlanıp başlanmayacağına da karar vermek oldukça zordur. Akut toksoplazmoz saptanmış olan, gebelik yaşı 21 haftadan küçük ve fetüs etkilenmediyse gebelik sonuna kadar spiramisin 1 gr (veya 3 mu) 3x1

kullanılmalıdır. Hastalığın kesinleştiği ve gebelik yaşının 24 haftadan büyük olduğu durumlarda üç hafta primetamin-sülfonamid, üç hafta spiramisin olacak şekilde dönüşümlü tedavi şeması önerilmektedir.

Kullanılan ilaçlar ve dozları: Primetamin (yükleme dozu: 100 mg/gün iki dozda 2 gün süreyle, takiben 50 mg/gün), sulfodiazin (yükleme dozu: 75 mg/kg/gün iki dozda 2 gün süreyle -maks. 4gr/gün-, takiben 100 mg/kg/gün iki dozda). Bu ilaçlar bulunamadığı durumlarda klindamisin (300 mg 4x1) ya da atovakuon (1500 mg 2x1), trimetoprim-sülfametoksazol (10 mg/kg/gün), klaritromisin 500 mg 2x1) kullanılabilir.

104 RİKETSİYOZ

Nail ÖZGÜNEŞ, Semiha ÇELİK

Riketsiyalar insan ve hayvanlarda hastalık yapan, küçük, zorunlu hücre içi, gram-negatif kokobasillerdir. *Rickettsiaceae* ailesindedirler. İnsanlara bit, pire, kene, akar gibi artropodlarla bulaşır. Ülkemizde en sık *R. conorii* (*Marsilya humması*) görülmektedir.

Epidemiyoloji, klinik ve *Proteus* antijenleri ile verdikleri çapraz reaksiyonlara göre üç grupta incelenir:

1. Tifüs grubu (*R. prowazekii*, *R. typhi*)
2. Benekli ateş grubu (*R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. australis*, *R. rhipicephali*, *R. montana*, *R. sibirica*, *R. parkeri*, *R. akari*)
3. Çalılık tifüs grubu (*R. tsutsugamushi*)

Çalılık ateşinin etkeni, yapısal ve immüno-
lojik özelliklerinden dolayı *Rickettsia* cinsinden ayrılarak *Orientia* olarak sınıflanmıştır. *Orientia tsutsugamushi* zorunlu intrasellüler, zayıf gram-negatif kokobasildir. Vektörleri akarlardır.

Riketsiyalar tipik olarak vaskülit yaparlar.

Epidemiyoloji

Riketsiyozların coğrafi dağılımları vektörlerle belirlenir (Tablo104.1). Kedi, köpek ve fare pireleriyle bulaşan fare tifüsü, bitle bulaşan hastalıklar ve pire benekli ateşi tüm dünyada bildirilmiştir.

Klinik

Ateş, döküntü ve baş ağrısı riketsiya hastalıklarının tanısı için önemli bir triattır.

Başlıca bulgular; ateş, döküntü, giriş yerindeki eskar ve lokalize lenfadenopatidir (Tablo 104.2). Nötropeni, trombositopeni ve transaminazlarda artış siktir.

Bu hastalıkların şiddeti etkene ve konağa bağımlı olarak değişir. *R. rickettsii* ve *R. prowazekii* gibi bazı *Rickettsia* türleri ve *O. tsutsugamushi* genellikle daha ciddidir.

Kayalık Dağlar Benekli Ateşi (KDBA), bit tifüsü ve çalılık tifüsü önceden sağlıklı kişilerde bile hayatı tehdit edebilir. Fare tifüsü, Akdeniz benekli ateşi ve Kuzey Asya kene tifüsü yaşlı, altta yatan hastalığı ve diğer risk faktörleri olanlarda ölümle sonuçlanabilir.

Damar içi uyuşturucu kullananlarda *R. akari*'nin enfeksiyon sıklığı artmıştır.

Yaşlılık, alkolizm ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda hastalık daha ciddidir. Sıklıkla ölümle sonuçlanan çoklu organ disfonksiyonu sendromu ve ekstremitelerde gangrenler de görülebilmektedir.

1. Tifüs Grubu Riketsiyozlar

R. typhi endemik tifüsün, *R. prowazekii* epidemik tifüsün etkenidir. Ortak antijenleri sebebiyle çapraz immünite vermeleri, serolojik tanıda sorunlar yaratabilir. Kesin ayırmda monoklonal antikorlar kullanılabilir.

Kuluçka süresi 7-14 gündür. Yüksek ateş (>39°C), titreme, baş ağrısı, yaygın ağrılar ve halsizlik ile başlar. Endemik tifüs daha hafiftir. Endemik tifüsün belirtileri birkaç günde ortaya çıkarken, epidemik tifüsün klinik belirtileri aniden başlar. Eskar, lenfadenopati ve splenomegali görülmez. Klinik belirtilerin başladığı 5-7. günler arasında olguların yaklaşık %50'sinde gövde belirgin; yüz, el ayası ve ayak tabanında nadiren görülen maküler-makülopapüler döküntü başlar. Epidemik tifüste döküntü peteşiyal veya

Tablo 104.1. İnsanın başlıca riketsiyalarla ve diğer etkenlerle oluşan hastalıkları*.

	Etken	Hastalık	Vektör Artropod	İnsanlara Bulaşması	Omurgalı rezervuar	Doğal zincir	Dağılım coğrafyası
Benekli ateş grubu	<i>R. rickettsii</i>	Kayalık dağlar benekli ateşi	Kene	Kene sokması	Köpekler Kemiriciler	Kenelerde nesilden nesile ve kemirici kene zinciri	Batı Yarıküresi ABD'nin doğusu
	<i>R. akari</i>	Riketsiya Çiçeği	Akar	Akar sokması	Fareler	Akarlarda nesilden nesile ve akar fare zinciri	Eski Sovyetler Birliği, Asya, Kore, Afrika, ABD
	<i>R. conorii</i>	Akdeniz benekli ateş	Kene	Kene sokması	Köpekler Kemiriciler	Kenelerde nesilden nesile	Güney Akdeniz, Orta Doğu, İsrail, Afrika
	<i>R. africae</i>	Afrika kene sokması ateşi	Kene	Kene sokması	Köpekler Kemiriciler	Kenelerde nesilden nesile	Doğu ve Güney Afrika, Karaip Adaları
	<i>R. japonica</i>	Japon benekli Ateşi	Kene	Kene sokması	Köpekler Kemiriciler	Kenelerde nesilden nesile	Japonya
	<i>R. honei</i>	Flinders adası benekli ateşi	Kene	Kene sokması	Köpekler Kemiriciler	Kenelerde nesilden nesile	Avustralya
	<i>R. australis</i>	Queensland kene tifüsü	Kene	Kene sokması	Köpekler Kemiriciler	Kenelerde nesilden nesile	Avustralya
	<i>R. felis</i>	Kedi piresi tifüsü	Pire	Bilinmiyor	Kediler	Kedi pirelerinde nesilden nesile	Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa
	<i>R. sibirica</i>	Kuzey Asya kene benekli ateşi	Kene	Kene sokması	Köpekler Kemiriciler	Kenelerde nesilden nesile	Asya
	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Çalılık tifüsü	Akar	Akar sokması	Kemiriciler	Kenelerde nesilden nesile	Uzak doğu
Tifüs Grubu	<i>R. prowazekii</i>	Epidemik tifüs	Vücut Biti	Sıyrıklarla bit dışkı ile	İnsan	İnsan-bit-insan	Afrika, Güney Amerika, Asya
	<i>R. typhi</i>	Endemik fare Tifüs	Pire	Zedelenmiş deriden pire dışkı ile	Kene	Keneler ve Fareler	Bütün Dünya
Brill-Zinsser Hastalığı	<i>R. prowazekii</i>	Brill-Zinsser Hastalığı	Yok	Yok	İnsan	Yok	Bütün Dünya
Diğerleri	<i>Coxiella Burnetii</i>	Q ateşi	Hiçbiri	Enfekte materyalin solunumu ile	Koyun Keçi Sığır	İnsan-kene-inek, koyun, köpek-insan	Bütün Dünya
	<i>Bartonella hanselae</i>	Kedi tırmığı hastalığı	Yok	Kedi tırmalaması	Kedi ve Köpekler	İnsan-kedi, köpek-insan	Bütün Dünya
	<i>Bartonella quintana</i>	Siper ateşi	Bit	Bitile	İnsan	İnsan-bit-insan	Asya, Afrika, Merkezi ve Güney Amerika
	<i>Ehrlichia</i> (birkaç tür)	İnsan erlihyozisi Anaplazma Phogocytophilum	Kene	Kene sokması	Köpek Geyik Kemiriciler	Köpek, geyik, kemiriciler-kene	Amerika Japonya (<i>E.sennetsu</i>)

* Willke Topçu A. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008, tablo:150-1 kaynak alınarak.

nekrotik hale dönüşebilir. MSS tutulumuna bağlı konfüzyon, koma, menenjit kliniği ve deliryum epidemik tifüste daha siktir.

Tedavisiz olgularda yakınmalar endemik tifüste 1-2 hafta, epidemik tifüste 3-4 hafta sürerken; mortalite, endemik tifüste yaklaşık %5, epidemik tifüste %40'ların üzerindedir. Brill-Zinsser hastalığı, *R. prowazekii*'nin primer enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkan, daha hafif

ve daha kısa süreli durumudur. Bu dönemde antikor saptanamaz.

2. Benekli Ateş Grubu Riketsiyozlar

Vektör "riketsiya çiçeği"nde akar, diğerlerinde kenelerdir. Kene tutunmasıyla etken inokülasyonu lenfhistiositik vaskülit oluşturur. Dört-ot günlük kuluçka evresinden sonra, kenenin yapışma yerinde eskar (tache noire-kara leke), bölgesel

Tablo 104.2. İnsanlarda Oluşan Riketsiyal Hastalıklar*.

Hastalık	Organizma	Döküntü	Eskar Toche noire	Bölgesel lenf nodu	Yüksek ateş	Fatalite oranı
KENE İLE BULAŞAN BENEKLİ ATEŞLER						
Kayalık dağlar benekli ateşi	<i>R. rickettsii</i>	Var, bazen purpurik	Çok nadir	Yok	Var	Yüksek
Akdeniz benekli ateşi Astrakhan ateşi İsraeli benekli ateşi	<i>R. conorii</i>	Var, papüler; bazen purpurik	Var	Yok	Var	Orta derecede
Afrika kene ısırgı ateşi	<i>R. africae</i>	Var, olguların yarısı veziküler	Var (sıklıkla birden fazla)	Var	Yok	Düşük
Queensland kene tifüsü	<i>R. australis</i>	Var, bazen Veziküler	Var	?	Var	Orta derecede
Sibiryaya kene tifüsü	<i>R. sibirica</i>	Var	Var	Yok	Var	Düşük
SENLAT (scalp eschar, neck lymphadenopathy after tick bite)	<i>R. slovaca</i> ya da <i>R. raoultii</i>	Çok nadir	Var, eritematöz Olabilir	Var, ağrılı	Yok	Düşük
LAR (lymphangitis associated rickettsiosis)	<i>R. sibirica</i> <i>mongolatomonae</i>	Var	Var	Var	Var	Düşük
İsimsiz	<i>R. aeschlimannii</i>	Var	Var	Var	Var	Bilinmiyor
Flinders adası benekli ateşi	<i>R. honei</i>	Var	Var	Var	Var	Düşük
Japon benekli ateşi	<i>R. japonica</i>	Var	Var	Yok	Var	Düşük
İsimsiz	<i>R. parkeri</i>	Var	Var	Yok	Var	
İsimsiz	<i>R. helvetica</i> <i>R. massiliae</i> <i>R. monacensis</i>	Yok Var Var	Var Var Var	Yok Yok Yok	Yok Var Var	Bilinmiyor Bilinmiyor
PIRE İLE BULAŞAN HASTALIKLAR						
Fare kaynaklı tifüs	<i>R. typhi</i>	Var	Yok	Yok	Var	Düşük
Pire kaynaklı benekli ateş	<i>R. felis</i>	Bazen	Bazen	Bilinmiyor	Var	Bilinmiyor
BIT İLE BULAŞAN HASTALIKLAR						
Epidemik tifüs	<i>R. prowazekii</i>	Var	Yok	Yok	Var	Yüksek
Amerikan silvatic tifüs	<i>R. prowazekii</i>	Var	Yok	Yok	Var	Düşük
Brill-Zinsser Hastalığı (epidemik tifüs relapsı)	<i>R. prowazekii</i>	Var, olmayabilir de	Yok	Yok	Yok	Düşük
AKAR İLE BULAŞAN HASTALIKLAR						
Rickettsialpox	<i>R. akari</i>	Var, veziküler	Var	Var	Var	Düşük
Çalılık tifüsü	<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Var	Var	Var	Var	Yüksek, relaps yapabilir

* Goldman's Cecil Medicine (Ed. Lee Goldman and Andrew I. Schafer), 24th Edition, Elsevier Saunders, 2012, tablo:335-2 kaynak alınarak.

lenfadenopati, ateş (38-40°C), titremeler, ciddi başağrısı, eklem-kas ağrıları, halsizlik ve güçsüzlük oluşur. Ateşin başlangıcının 3-4. günü ekstremitelerde ve gövdede makülopapüler döküntü başlar. Olguların %34 ateş sonrasında döküntü görülmez. Tüm organ ve dokular etkilenebilir.

Laboratuvar: Anemi, trombositopeni, lökopeni ve sonrasında lökositoz; protein, sodyum, potasyum, klor değerlerinde azalma; ALP, CPK, LDH, AST ve ALT değerlerinde yükselme gözlenir.

3. Çalılık Ateşi

Klinik hafif enfeksiyondan, ölümcül enfeksiyona kadar değişir. Akarla etken inokülasyonundan 1-3 haftalık kuluçka evresinden sonra,

ısırılan yerde oluşan veziküler döküntü, sonrasında nekrotik bir eskara dönüşür. Tabloya ateş (<39°C), başağrısı, miyalji, lokal lenfadenopatiler eklenir. Olguların 1/3'ünde 5-6 gün sonra makülopapüler döküntü gelişir.

Tanı

Genellikle klinik ve epidemiyolojik şüpheyle konur.

Weil-Felix testi, tifüs grubu riketsiyozlarda, *proteus vulgaris*'in OX19; benekli ateş grubu riketsiyozlarda OX19-OX2; çalılık ateşinde OXK antijeni ile pozitifdir, ancak duyarlılığı azdır. Akut enfeksiyonda yanlış negatif; *proteus* enfeksiyonunda yanlış pozitifdir.

Tablo 104.3. Riketsiyozlarda Tedavi Seçenekleri*.

Hastalık		Primer Tedavi	Alternatif Tedavi
TİFÜS GRUBU	Bitile bulaşan tifüs; Epidemik Tifüs	Doksisiklin 2x100 mg (PO/IV) 7 gün (öncesindeki 200 mg yükleme dozu %95 etkili)	Kloramfenikol 4x500 mg (PO/IV) 5 gün
	Fare kaynaklı tifüs Kedi piresi tifüsü	Doksisiklin 2x100 mg (PO/IV) 7 gün	Kloramfenikol 4x500 mg (PO/IV) 5 gün
BENEKLİ ATEŞ GRUBU	KDBA	Doksisiklin 2x100 mg (PO/IV) (gebelikte KE) (ilk dozda 200mg yükleme önerileri de var) 7 gün ya da ateş düştükten sonra 2 gün daha	Kloramfenikol 50 mg/kg/gün, 4 eşit dozda (gebelikte kullanılabilir) 7 gün ya da ateş düştükten sonra 2 gün daha
	Diğer Benekli Ateşler	Doksisiklin 2x100 mg (PO) 7 gün	Kloramfenikol 4x500 mg (PO/IV) 7 gün (8 yaş altı çocuklarda azitromisin ya da klaritromisin)
ÇALILIK ATEŞİ		Doksisiklin 2x100 mg (PO/IV) 7 gün (gebelerde kullanılmaz)	Kloramfenikol 4x500 mg (PO/IV) 7 gün

* The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy (Gilbert D.N. et all) 42nd Edition. United States of America: 2012, Table-1(56) kaynak alınarak.

Tanıda mikroimmünofloresan antikör testi, IFA, ELISA ve Western-Blot-immunoassay gibi daha özgül ve duyarlı testler kullanılır. IFA ile tek ölçümde $\geq 1:128$ pozitiflik veya 4 kat titre artışı tanısaldır. Döküntü veya eskardan alınan deri örneklerinde endotel hücrelerinde direkt fluoresans boyamayla antijen ve etken gösterilebilir. Kan, deri biyopsi örneklerinde PCR ile riketsiyal-DNA saptanabilmektedir.

Tedavi

Primer tedavi olarak doksisiklin tercih edilir. Alternatif tedaviler arasında kloramfenikol yer alır. Sekiz yaş altında azitromisin veya klaritromisin tercih edilirken, gebelerde kloramfenikol kullanılabilir. Doksisiklin direnci düşünülüyorsa, doksisikline rifampisin veya azitromisin eklenebilir (Tablo 104.3).

105 LİSTERİYOZ

Behice KURTARAN

Etiyoloji

Listeria monocytogenes doğada sık görülen bir organizmadır ve kolaylıkla toprak, toz, su, işlenmiş gıda, çiğ et, insan ve hayvan feçesinden izole edilebilir. Aerop, hareketli bir basil olup, rutin besiyerinde sıklıkla üreme özelliğindedir. *Listeria* intrasellüler bir yaşam döngüsüne sahiptir. Kontamine gıda fagosite edildikten sonra *Listeria*, gastrointestinal hücrelerce fagosite edilebilir ve gastrointestinal sistemin bütünlüğünü bozmadan konağa girmiş olur. *Listeria*'ya karşı konak defansı, hücrel immünitedir ve gebelik gibi hücrel immünitenin baskılandığı durumlar, listeryal enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadırlar. *Listeria*'nın intrasellüler geçiş paterni, plasental bariyerden geçiş kabiliyetini açıklamaktadır. *Listeria* ayrıca kan-beyin bariyerini geçebilme özelliği ile de menenjit ve ensefalite de neden olabilmektedir.

Epidemiyoloji

Listeriyoz sıklığı gebelerde 100.000'de 12 iken, genel popülasyonda 100.000'de 0,7 oranındadır. *Listeria*, enfeksiyonları giderek artan şekilde bildirilmektedir. Yenidoğanda listeriyoz insidansı 100.000 canlı doğumda 8,6 olarak bildirilmektedir.

Listeriyoz salgınları sıklıkla yaz aylarında görülmektedir. *Listeria* çevresel koşullara dirençli bir mikroorganizmadır; 4°C ile 37°C arasında yaşayabilmektedir. İnkübasyon periyodu 24 saat ile 70 gün arasında değişmektedir.

Klinik Özellikler ve Tanı

L. monocytogenes, bağışıklığı baskılanmışlarda, yenidoğanlar ve yaşlı bireyler gibi uç yaşlarda ve gebelerde, menenjit, meningoensefalit ve bakteriyemi gibi invazif hastalıklara neden olabilmekle birlikte, yüksek miktarda organizma ile karşılaşan normal konaklarda, kendini sınırlayan febril gastroenterit gibi tablolara neden olabilmektedir.

Sık rastlanan semptomlar ateş, grip benzeri hastalık, karın ve sırt ağrısı, baş ağrısı, kusma, diyare ve miyaljidir. Hastaların yaklaşık üçte birinde semptom gözlenmemektedir.

Listeriyoz sıklıkla son trimesterde görülmekle birlikte gebeliğin tüm dönemlerinde gelişebilmektedir. En sık tanı aracı kan ya da plasenta kültürüdür. Santral sinir sistemi tutulumu olan listeriyoz olgularında nöbet, kraniyal sinir defektleri, tremor gibi semptomlar görülmektedir. *Listeria*, endokardit ve beyin apselerine de neden olabilmektedir. Dissemine hastalığı olan immünkompromize hastalarda mortalite oranı %20 ile %50 arasında seyretmektedir.

Annedeki hastalıktan farklı olarak, fetal ve neonatal enfeksiyonlar ciddi ve sıklıkla fatal seyretmektedir (%20-%30). Neonatal listeryal enfeksiyon, pnömoni, sepsis ve menenjite neden olabilir. Listeryal enfeksiyonu olan yenidoğanda görülen patognomonik bulgu *granüloamatöz infantiseptika* olup, nadir görülen, yaygın mikroapseler ve granülomlarla karakterize olan dissemine hastalık formudur.

Tedavi

Bir antibiyotiğin listeryal enfeksiyonda etkili olabilmesi için konak hücreye penetre olabilmesi ve intrasellüler konsantrasyonunun yüksek olması gerekmektedir.

Penisilin, ampisilin ve amoksisilin, listeriyoz tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle gebelik sırasında uygulanacak ampisilin dozunun 6 g ve üzerinde olması önerilmektedir. Bu doz intrasellüler penetrasyonu ve yeterli konsantrasyonda plasentaya geçişi sağlamaktadır. Tedavi süresi en az 14 gün olacak şekilde planlanmalıdır.

Penisiline alerjisi olan hastalarda trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMZ) alternatif olarak verilebilir.

Korunma

Epidemiyolojik araştırmalar *Listeria*'nın hemen her tür gıda ile bulaşabileceğini göstermiştir. Çoğu sporadik olgu ve büyük salgınlar, işlenmiş gıdalar ile olmaktadır. Salgınlardan sorumlu tutulan yiyecek çeşitleri, hindi, balık, domuz eti gibi etler ve sosis gibi yemeğe hazır olarak paketlenmiş et türleridir. Yumuşak peynir gibi süt ürünleri de salgınlardan sorumlu tutulmuştur. Pastörizasyon *Listeria*'yı süt ürünlerinden elimine edebilmektedir ve çoğu süt ürünü kaynaklı salgınlar uygun olmayan pastörizasyon ya da pastörizasyon sonrası kontaminasyonlar nedeni ile olmaktadır.

İrfan ŞENCAN, Gönül ÇİÇEK ŞENTÜRK

Lyme hastalığı Lyme boreliyozu olarak ta bilinen, *Ixodes* türü kenelerle yayılan *Borrelia burgdorferi* türlerinin neden olduğu zoonozdur. Hastalıkta en sık görülen klinik tablo eritema migrans (EM) olmakla birlikte eklem, kalp, santral sinir sistemi gibi çok sayıda sistem tutulabilir ve geç komplikasyonlar ile kronik enflamatuar yanıt gelişebilir. Hastalık ilk kez 1977 yılında ABD’nde Lyme bölgesinde artritli çocuklar arasında tanımlanmıştır.

Etiyoloji

ABD’de Lyme hastalığına yol açan tek tür *B. burgdorferi*’dir. Avrupa’da Lyme hastalığının en az beş türü (*Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, *B. burgdorferi*, *Borrelia spielmanii* ve *Borrelia bavariensis*) Lyme hastalığına yol açabilir. Ayrıca üç tür daha hastalardan izole edilmiş ancak önemli patojen olarak kabul görmemiştir. *B. afzelii* ve *B. garinii* Avrupa’da sıklıkla etken iken *B. garinii* Asya’da daha sıklıkla etken olarak gözükmektedir.

B. burgdorferi, *Spirochetales* sınıfı, *Spirochaetacea* ailesi ve *Borrelia* cinsi üyesidir. Karanlık alan mikroskopisinde görülebilen bu bakteriler 20-30 µm uzunluğunda 0.2-0.3 µm genişliğinde, düzensiz, 3-10 kirpiği ile hareketli bir yapıya sahiptirler. Gram-negatif olarak boyanırlar, Giemsa, Wright, gümüş boyası veya akridin oranj ile diğer spiroketlere oranla daha iyi boyanırlar. Barbour-Stoenner-Kelly besiyerinde ürerler. Bakteriyi keneden izole etmek kolay ancak kan ve diğer vücut sıvılarından üretmek zordur, koloniler ancak 1-2 hafta sonra görülebilir.

Epidemiyoloji

Lyme Hastalığı ABD ve Avrupa’da en yaygın kene kaynaklı enfeksiyondur. Bir kısım Asya ülkelerinde ve yakın komşularımız olan Doğu Avrupa ülkelerinde hastalık yaygın olarak saptanmıştır. ABD’nde 2009 yılında doğrulanmış olgu sayısı 30.000 olarak rapor edilmiştir. Ülkemizde, ilk *Borrelia* izolasyonu Karadeniz bölgesinden *Ixodes ricinus* türü kenelerden elde edilmiştir. İnsanda ilk *Borrelia* 2010 yılında iki farklı olgunun kan ve beyin omirilik sıvısı (BOS) kültürlerinden üretilmiştir. Ancak tür düzeyinde tanımlama yapılmamıştır. Lyme Hastalığı ülkemiz için Sağlık Bakanlığı “ihbarı zorunlu hastalıklar” grupları içinde yer almaktadır.

Lyme Hastalığı kene vektörü dışında insandan insana direkt, bulaşmaz. Ancak literatürde transplasental bulaşma ile ilgili olgular bulunmaktadır.

Patogenez

B. burgdorferi deri yoluyla vücuda girer ve deri dokusunda çoğalarak bir süre konak immün sistemine adapte olur, erken deri belirtilerine yol açtıktan sonra kan ve lenf yoluyla tüm vücuda dağılır. Konağın savunmasında esas rol oynayan hümmoral immünitedir. *B. burgdorferi* gerçekte hücre dışı patojen olmasına karşın hücre içine geçerek konağın immün yanıtından ve antibiyotiklerin etkisinden korunarak süregen ve geç klinik bulgulara yol açabilmekte, aynı zamanda interlökin-1, tümör nekroz faktör-α, interlökin-6 gibi çeşitli sitokinleri uyararak otoimmün mekanizmaların harekete geçmesine neden ol-

maktadır. Bazı durumlarda mikroorganizma konak içinde öldürülmüş olsa da immün yanıt sürebilir. Bu, konak makrofajlarının mikroorganizma artıklarını temizleyene kadar, belki aylarca enflamasyonun devam etmesi demektir. Etkili antibiyotik tedavisine rağmen semptomların sürmesi bu mekanizma ile açıklanabilir.

Klinik Özellikler

Lyme hastalığının kliniğinde üç farklı evre görülebilir. Bu evreler klinik belirti ve bulgular, özellikle tanı, tedavi ve prognoz açısından büyük farklılıklar gösterir. Bir hastada bu evrelerin hepsinin görünmesi şart değildir.

Erken lokalize enfeksiyon (Evre 1): Tipik olarak bir adet eritema migrans (EM) deri lezyonu vardır, beraberinde viral enfeksiyon benzeri semptomlar olabilir veya olmayabilir, ancak ekstra kütanöz tutulum yoktur.

Erken dissemine enfeksiyon (Evre 2): Genellikle multipl eritema migrans deri lezyonları vardır. Erken nörolojik Lyme hastalığı veya Lyme karditi görülebilir.

Geç Lyme hastalığı (Evre 3): Genellikle artrit ile kendini gösterir ancak nadir olarak nörolojik tutulum veya kronik atrofik akrodermatit (KAA) olarak da bilinen deri lezyonları görülebilir.

Çocuk ve erişkinlerde klinik tablolar benzerdir.

Erken Lokalize Enfeksiyon (Evre 1)

Eritema migrans, Lyme hastalığının en yaygın klinik tablosudur. Bu hastalıkta oldukça ayırıcı bir tablo olmasına rağmen Lyme hastalığı için patognomonik değildir. Eritema migrans,



Şekil 106.1. Eritema migrans.

kene ayrıldıktan 7-14 (3-30 gün) gün sonra kenenin ısırıldığı yerde ortaya çıkar. İlk önce küçük kırmızı makül veya papül şeklinde başlar daha sonra annüler forma döner hafif kaşıntılı, deriden hafif kabarık, çapı 5 cm'den büyük veya eşit yuvarlak veya oval dir. Bazen lezyonun ortasında kenenin ısırıldığını belirten bir punktum olabilir (Şekil 106.1). Kırgınlık, yorgunluk, boğaz ağrısı, baş ağrısı, gezici artralji ve ateş gibi nonspesifik viral enfeksiyon bulgularının olması hastalığın yayılmaya başladığının göstergesi olabilir.

Erken Dissemine Enfeksiyon (Evre 2)

İlk EM lezyonunun başlangıcından birkaç gün veya hafta sonra sekonder annüler deri lezyonlarının gelişmesi hemotejen yayılımın bir göstergesidir. Bu lezyonlar ilk oluşan EM'a benzemelerine rağmen genellikle daha küçük, merkezinde endurasyon ve kene ısırığı ile ilgisi yoktur. EM ve sekonder lezyonlar genellikle 3-4 hafta (1 gün-14 ay) içinde solarlar. Bu evrede nörolojik, kardiyak ve iskelet sistemine ait semptom ve bulgular bulunur. Birinci evrede tedavi edilmemiş olguların yaklaşık %15'inde sinir sistemi tutulumu sonucu menenjit, en sık fasyal sinir (Bell's palsy) olmak üzere kraniyal sinir felçleri, meningoensefalit, periferik nöropati, meningoradikülopolinörit, mononöritis multipleks ve daha ender ensefalit, miyelit, serebral vaskülitte rastlanabilir. Sinir sistemi tutulumu sonucu bellek ve bilinç durumunda değişiklik görülebilir. Tedavi edilmeyen hastaların yaklaşık %5'inde de kardit gelişir. Geçici atrioventriküler blok, perikardit, miyokardit ve kalp yetmezliği gelişebilir. Kardit genelde kendiliğinden iyileşmekle birlikte akut tamponada yol açan perikardit veya fatal pankardit de görülebilir. Lyme hastalığının her evresinde ortaya çıkabilmesine karşın en sık ikinci evrede görülen borreliyal lenfositoma mavi-mor renkte tümör benzeri deri lezyonları olup, çocuklarda en sık kulak memesi erişkinlerde meme başında görülür. Bir diğer ikinci evre bulgusu artralji ve miyozit ile birlikte gözlenen lenfadenopatidir. Gezici kas-iskelet sistemi ağrıları yaygındır ve eklem, tendon, bursa, kas ve kemikte görülür. Bu evre içinde oftalmik bulgular (konjonktivit, iridosiklit, optik nöropati) ve nadir olarak tam körlüğe neden olan panoftalmi görülebilir. En-

der olarak hepatik, splenik ve testiküler tutulum gözlenebilir.

Geç Lyme Hastalığı (Evre 3)

Antibiyotik tedavisi almayan EM'li hastaların yaklaşık %60'ında, hastalık başlangıcından ortalama 6 ay sonra mono veya oligo artrit gelişir. Bir veya iki eklem aynı anda tutulabilir. En sık diz eklemi olmak üzere özellikle büyük eklemler etkilenir. Eklem sıvısının incelenmesi sonucu septik artrite yakın bulgular elde edilir. Patogenez göz önüne alınarak bir otoimmün hastalık olarak da kabul edilebilir. Hastalığın başlamasından yıllar sonra Lyme hastalığı, hafif paresteziden ciddi santral sinir sistemi hastalıklarına kadar değişebilen geniş bir tablo şeklindeki kronik nörolojik bozukluk ile ortaya çıkabilir. Bunlar arasında kronik progresif Lyme ensefalomyelit, organik beyin sendromları, spastik paraparezi, transvers miyelit, erken demans sayılabilir. KAA, geç Lyme hastalığının karakteristik deri bulgusudur. Bu lezyon 40-70 yaş arası kadınların bacak ve ayaklarında mavi-kırmızı renkte ödemli bir lezyon olarak görülür. Zamanla atrofi gelişerek deride buruşukluklar meydana gelir. Lezyona bölgesel lenfadenopati eşlik edebilir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Rutin laboratuvar testlerinin ayırıcı tanıda önemi bulunmamakla birlikte eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeylerinde artma, lökositoz (bazen lökopeni), anemi ve hipergamaglobülinemi gibi özgül olmayan değişiklikler oluşabilir. Pek çok enfeksiyon hastalığında olduğu gibi, tanıda "altın standart" mikroorganizmanın izolasyonudur. Ancak *B. burgdorferi*'nin izolasyonunda kültür zor ve uzun süreli bir uğraş olduğu için kullanılmamaktadır.

Lyme hastalığı açısından klinik bulguları olan, endemik bölgeden gelen veya endemik bölgeye seyahat öyküsü olan hastada rutin tanı testleri serolojiktir. ELİSA (Enzyme-Linked İmmunosorbant Assay) ile spesifik IgM ve IgG bakılır, şüpheli veya pozitif sonuçlar Western Blot testi ile doğrulanır. Özellikle Evre 3'de klinik örneklerde (özellikle eklem sıvısı) *B. burgdorferi*'ye spesifik DNA parçalarını saptayan PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi de kullanılabilir.

EM'nin ayırıcı tanısında granüloma annülare, derinin fungal enfeksiyonları, ilaç erüpsiyonları, selülit, kontakt dermatit, böcek ve örümcek sokmalarına bağlı eritem, Lyme hastalığının ayırıcı tanısında juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus, tekrarlayan ateş, enfeksiyöz mononükleoz, romatoid artrit, akut eklem romatizması, tularemi, dilate kalp yetmezliği, nörosifiliz, iyi tedavi edilmemiş pürülan veya aseptik menenjitler düşünülmelidir.

Tedavi

Lyme hastalığı tetrasiklinler, çoğu penisilinler, birçok ikici ve üçüncü kuşak sefalosporinler ile makrolidlere duyarlıdır. Rifampisin, birinci kuşak sefalosporinler ve belirli florokinolonlara karşı dirençlidirler.

EM tablosunda oral doksisisiklin, amoksisilin, fenoksimetilpenisilin ve sefuroksim aksetil 14 gün süre ile kullanılabilir. Alternatif olarak azitromisin kullanılabilir. Bu hastalarda Jarisch-Herxheimer reaksiyonu gelişebilir. Lyme hastalığının farklı klinik tablolarında bakterinin duyarlı olduğu antibiyotikler oral veya parenteral kullanılabilir.

BRUSELLOZ 107

Can Polat EYİGÜN, Cumhur ARTUK

Primer olarak ot yiyen hayvanların hastalığı olup, hayvanlardan doğrudan veya ürünleri aracılığıyla insanlara bulaşarak farklı klinik tabloları açabilen bir zoonozdur.

Micrococcus melitensis adı ile David Bruce tarafından 1886'da izole edilen etken, 1920'lerde *Brucella* olarak adlandırılmıştır. Serum agglütinasyon testi 1897 yılında ilk kez Wright tarafından gerçekleştirilmiştir. Malta humması, Akdeniz humması, Cebelitarık humması, dalgalı (ondülan) ateş, koyun hastalığı, mal hastalığı, yavru atma hastalığı isimleriyle de anılmaktadır.

Etiyoloji

Etken; 0.6 µm -1.5 µm ebatlarında, hareketsiz (yerlerinde titreşirler=Braunien hareket) sporsuz, kapsülsüz, tek tek ve bazen de uç uca zincirler oluşturabilen, intrasellüler üreyen gram-negatif aerop kokobasildir. Bazı kökenler izolasyon için CO₂'ye gereksinim duyarlar.

Brusella türleri ve hayvan konakları aşağıda sunulmuştur:

Tür	Rezervuar
<i>B. melitensis</i>	Keçi, koyun, deve
<i>B. abortus</i>	Sığır, at, bizon, deve
<i>B. suis</i>	Domuz, sığır, ren geyiği, kemiriciler
<i>B. canis</i>	Köpek
<i>B. neotomae</i>	Kemiriciler
<i>B. ovis</i>	Koyun
<i>B. ceti</i>	Yunus, balina, köpek balığı
<i>B. pinnipedialis</i>	Fok balığı
<i>B. microti</i>	Tilki, tarla faresi
<i>B. inopinata</i>	Bilinmiyor

Brusella cinsi bakteriler kanlı ve çikolatamsı agarda yavaş olarak üremektedir. Brain-Heart infüzyon-agar, serumlu dekstrozu agar, triptikaz soy agar gibi zenginleştirilmiş besiyerleri ile primer olarak *Legionella* izolasyonu için kullanılan Charcoal-Yeast Extract Agar'da da üretilmektedir. Bifazik ekimler üreme şansını arttırmaktadır.

Brusella Lipopolisakkarit (LPS)'i serolojik tanı testlerinin temelini oluşturmaktadır. Ancak *Escherichia coli* O116, *E. coli* O157, *Francisella tularensis*, *Salmonella* O30, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae* O1 ve *Yersinia enterocolitica* O9 LPS'leri ile çapraz antijenisite göstermektedir.

Brusella cinsi mikroorganizmalar 60°C'da 10 dk'da, % 0,1 fenolde 15 dk'da tahrip olur. Normal mide asidi mikroorganizmayı öldürmeye yeterlidir. Ahır tozlarında 6 hafta, suda 10 hafta, toprakta 10 hafta, gübrede 2 yıl, 4-8°C'da saklanan keçi peynirinde ise 6 ay ve daha uzun süre yaşadığı gösterilmiştir. Düşük materyalinde 75 gün, dondurmada 30 gün, krema yağında 142 gün, %10 tuz içeren salamura peynirde 45 gün yaşayabilir. Isı ve pastörizasyona ise oldukça duyarlıdır.

Epidemiyoloji

Bruselloz tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup, sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeyi ters orantılıdır. Hastalığın kontrolünde hayvanların aşılması önemli bir değere sahiptir. İnsanlara bulaşmada üç önemli yol bilinmektedir; 1. Kontamine et veya süt-süt ürünlerinin sindirim yolu ile alınması

2. Enfekte hayvan dokuları, kanı veya lenfasının, bütünlüğü bozulmuş deri veya konjonktivaya direkt teması,
3. Enfeksiyöz aerosollerin inhalasyonu.

İnsandan insana cinsel yolla bulaşabileceği yönünde görüşler olsa da, bulaşın söz konusu olmadığı kabul edilmektedir.

Patogenez

B. melitensis en virülan ve ağır hastalık tablolarından sorumlu olan türdür. İnkübasyon süresi, bakteri sayısına ve alım yoluna göre (1-5 hafta) değişmektedir. Organizmaya girdikten sonra fagosite edilen bakteri lökositler tarafından öldürülemez, bölgesel lenf bezlerinde çoğalıp lenf yolu ile genel dolaşıma karışır. Tüm vücutta fagositlerde yaşayan bakteriler antikor tehdidinden ve antimikrobiyal ajanlardan korunarak hücre içi üremelerini sürdürürler. Doku ve organlarda *B. abortus* granülom, *B. suis* apse, *B. melitensis* ise yaygın mikroapseler ve kazeifikasyon gösteren granülomlar oluşturur.

Etken hayvanlarda eritritol desteği ile plasentada üremekte, sıklıkla düşüklere yol açmaktadır. İnsan plasentasında eritritol bulunmadığından abortus pek beklenmemektedir.

İlk haftada gelişen spesifik IgM yanıtı üçüncü ayda maksimum düzeye ulaşır, tedavi edilmiş olgularda dahi uzun süre kanda varlığını korur. IgG ise üçüncü haftada belirir ve maksimum düzeylerine ikinci ayda ulaşır. Hastalığın iyileşmesinden sonra antikorlar birkaç ay içinde azalır. IgG titresinin yüksek kalması veya daha sonra tekrar artması, kronik enfeksiyonu veya relapsı gösterir.

Klinik

İnkübasyon periyodunun (6-21 gün) sonunda dört farklı tablo ortaya çıkabilir.

1. **Asemptomatik taşıyıcılık (ambulan tip);** hayvanlarla sık temasta bulunan bağımsızlığı güçlü kişilerde serolojik tarama ile saptanır. Yakınma ve bulgu bulunmamaktadır.
2. **Akut enfeksiyon;** hastalığın tipik, klasik formudur. Sinsi başlar. Öğleden sonra üşüme ve titreme ile yükselen ateş, geceleri bol terlemeyle düşer. Her gün yarım derecelik bir ar-

tışla 39-40 °C'a kadar yükselir. Yedi-on günde en üst düzeye yükselen ateş, sonraki günlerde, yarım derece azalarak, normale iner. Üç-beş günlük ateşsiz dönemden sonra tablo tekrarlanır (ondulan ateş). Ateş ile birlikte kas ve eklem ağrıları da görülür. Tüm eklemler tutulabilmekle birlikte daha çok sakroiliak, kalça, omuz, diz, el ve ayak bilekleri tutulur. Olguların %60'ında tek eklem tutulumu gözlenir. Ayrıca hastalarda diğer sistem tutulumlarına ait belirtiler olabilir. Olguların 2/3'ünde hepatomegali, 1/2'sinde splenomegali, 1/5'inde lenfadenopati saptanır.

3. **Subakut enfeksiyon;** pek çok klinik tabloyu taklit edebildiğinden tanısal yanılgılara yol açar. İnfluenza benzeri klinik tablolar şeklinde ortaya çıkabilir.
4. **Kronik bruselloz;** semptomların en az 1 yıl sürdüğü olgulardır. Çoğunluğunu, başlangıçta uygun tedavi edilmemiş veya kemik, eklem, karaciğer ve dalakta fokal süperatif tutulumlu hastalar oluşturmaktadır. Başağrısı ve yorgunluk sıktır.

Komplikasyonlar

Erken tanı konmuş ve uygun tedavi uygulanmış brusella enfeksiyonlarında komplikasyon riski % 1'in altındadır. Brusellozda pek çok organ tutulabilir.

Tanı ve Ayırıcı Tanı

Anamnez önemlidir. Meslek, hayvanlarla temas ve riskli gıda tüketimi sorgulanmalıdır.

Rutin Tetkikler

Önce hafif lökositoz, sonra lökopeni, sola kayma ve lenfomonositoz gelişir. Hafif normokrom-normositer anemi görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı fokal tutulumu olan hastalarda 40 mm/saatten yüksektir. Böbrek tutulumunda; idrar dansitesi düşebilir, proteinüri, idrar sedimentinde eritrosit, lökosit ve silendir görülebilir.

Spesifik Tetkikler

Spesifik izolasyon: Kesin tanı etkenin üretilmesi ile konulur. Ateşli dönemde alınan kan, iyi bir kültür materyalidir. Bakterinin üretilme-

sinde en çok kan ve kemik iliği kullanılmaktadır. Kanda üretilme sıklığı %70, kemik iliğinden ise % 90'dır. Castaneda yöntemi ile en az iki adet 5 ml. kanın biri % 10 CO₂ li ortamda, 37 °C'de inkübe edilecek şekilde ekilmelidir. Kültürler, bakterinin yavaş üreme yeteneği nedeniyle, 30 gün gibi uzun sürelerle izlenmelidir. Otomatize kan kültür sistemlerinde de üreyebilmekle birlikte, çoğunlukla yedi günlük süre yeterli olmaktadır.

Serolojik Testler

Rose Bengal, B. abortus 99 S kökeninin kullanıldığı bu lam aglütinasyon testinin duyarlılığı çok yüksek olmakla birlikte (>99%), özgüllüğü düşüktür, negatif prediktif değeri yüksek olduğundan olumsuz bir sonuç ile bruselloz dışlanabilir. Tam kan kullanılarak yapılan lam aglütinasyon testi (**Spot test**) kitle taramalarında kullanılmaktadır.

Wright testi, tanısal testlerden en çok kullanılanıdır. *B. abortus*'un 99 S ve 19 kökenleri kullanılmaktadır. Aktif enfeksiyonda titresini genellikle 1/160 veya üzerindedir. Tularemi, *Y. enterocolitica* enfeksiyonu geçirenlerde, kolera aşısı yapılanlarda ve nadiren de tüberküloz ve lenfoma olgularında yalancı pozitif sonuçlar alınabilir. Klinik olarak şüphelenilen olgularda test negatif sonuçlanırsa aglütinasyon vermeyen tüplerdeki bakteriler, serum fizyolojik ile üç kez yıkanıp üzerine bir damla Coombs serumu (anti insan serum globülini) damlatılır. Etüve kaldırılarak 24 saat sonra tekrar değerlendirilir.

Kronik bir enfeksiyonun akut alevlenmesinden şüphe ediliyorsa; total titrenin IgM'e ait kısmı, **2-merkaptetanol veya rivanol** ile parçalanır. Hala yüksek titrenin saptanması (IgG) ile alevlenme tanısı konabilir.

Klasik testlerden daha duyarlı spesifik antikorlar araştırılmadıkça bruselloz tanısı dışlanmamalıdır. Spesifik IgM'in saptanması için geliştirilen dipstick testinin duyarlılığı klasik yöntemlere yakındır.

PCR, özellikle nüks ve tedavi sonrası izlem değerlendirmesinde çok değerlidir.

3) Alerji testleri:

Kültür filtratlarından hazırlanan antijenlerin olarak kullanıldığı cilt testinde 24 saat içerisinde eritem, ödem ve endurasyon oluşumu gözlenir.

4)Biyokimyasal Testler:

Tutulan organa yönelik değerlerde değişiklikler saptanabilir.

5)Radyolojik Tetkikler:

Radyolojik değişiklikler en çok vertebra korpuslarının kenarlarında dikkat çekicidir. Vertebra korpusunun ön üst köşesinde güve yeniği manzarası (Pedro-Pons arazi) şeklinde osteoporoz saptanır. Sakroiliak eklem tutulumunda eklem aralığında daralma saptanır. Vertebralarda yoğun skleroz ve sindesmofitlerin oluşturduğu "Papağan Gagası" görünümü de tipik bir bulgudur.

Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve sintigrafik yöntemler kemik tutulumunun gösterilmesinde direk grafiye bariz üstündür. Organ ve eklem tutulumu belirlenmesinde sintigrafik tetkikler daha duyarlı ve konvansiyonel radyografiden daha erken dönemde pozitif bulgu vermektedir.

Ayırıcı Tanı

Sinsi, uzun süren, ondulan ateşle seyredilen diğer hastalıklarla (tüberküloz, malarya, kolajen doku hastalıkları, lenfomalar, tifo, enfektif endokardit) karıştırılabilir.

Tedavi

Dünya Sağlık Örgütü 1986 yılında, 6 hafta süreyle doksisisiklin (2x100 mg/gün, P.O.) ve rifampisin (tek doz, sabah aç, 600-900 mg/gün, P.O.) kullanılmasını önermiştir. Tedavide tetrasiklin, doksisisiklin, rifampisin, streptomisin yaygın olarak kullanılmakla birlikte gentamisin, kotrimoksazol, kinolonlar ve seftriakson da kullanılabilir.

Bazı özel durumlarda (çocuklar, osteoartiküler tutulum, nörobruselloz, endokardit, kronik olgular) klasik tedavi protokollerinde değişiklikler yapılması gereklidir. Streptomisin tedavisi verilecek hastalara tedavi başlamadan önce ototoksikite araştırılmalıdır.

Aşularla cilt temasında 21 gün, konjonktival temasta 4-6 hafta süreyle standart tedavi önerilmektedir.

Uygun tedavi verilen hastalarda tedavide başarısızlık ya da relaps sıklığı çok düşüktür. Brusella bakterilerinde direnç gelişimi nadirdir, başlangıç tedavi rejimiyle ikinci bir kür tedavi etkili olabilmektedir.

Korunma

İnsan bağışıklaması için güvenli, efektif bir aşı bulunmamaktadır. Hayvanlarda brusellozun kontrolü ve eradikasyonu için hayvanların (*B. melitensis* Rev-1 veya *B. abortus* 19 suşu) aşılması önem taşımaktadır.

Koruyucu önlemler çerçevesinde; halk eğitilmelidir. Süt pastörize edilerek, peynirler sa-

lamura yapıp iki ay sonrasında tüketilmelidir. Enfeksiyonun epidemik olduğu bölgelerde kaşar ve tulum peynirinin tüketilmesi önerilir. Çiftçiler, mezbaha çalışanları, et işleme tesislerinde çalışanlar, kasaplar eğitilmeli, eldiven giymeleri sağlanmalıdır. Enfekte hayvanların çıkartıları ve ölüleri ile temas edilmemelidir.

TULAREMİ (TAVŞAN ATEŞİ)

108

Oğuz KARABAY

Tanım

Tularemi, aerop, hareketsiz, sporsuz, gram-negatif bir basil olan *Francisella tularensis*'in neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. İnsanlara, enfekte bir hayvanın işlenmesi, enfekte hayvanın vücut sıvılarıyla temas, kontamine su veya besinlerin yenmesi, içilmesi aerosollerin solunması ya da kene ısırığı ile bulaşır. Kültür işlemi sırasında kolayca bulaşmasına rağmen, insandan insana bulaşmaz.

Etken

F. tularensis, doğada tavşan, sincap, sıçan gibi 100'den fazla hayvanda bulunur. Suda ve nemli ortamlarda haftalarca yaşar. Bakterinin virülansı oldukça yüksektir. Hastalık meydana gelmesi için 10-50 adet bakteri yeterlidir.

F. tularensis'in iki ana biyovarı vardır.

- *F. tularensis* biovar *tularensis* (tip A) çok virülandır, biyokimyasal özellikleri farklıdır (gliserolden asid üretir, sitrülün üreidaz aktivitesi vardır) ve Kuzey Amerika'da yaygındır.
- *F. tularensis* biovar *holarctica* (tip B)'nin virülansı daha düşüktür, Avrupa ve Asya'da yaygındır.

Epidemiyoloji

Tularemi, kuzey yarım kürenin (30 ve 71'inci enlemler arasında) hastalığıdır. Avrupa'da başta Bulgaristan, Macaristan, Avusturya ve Almanya olmak üzere Kuzey Avrupa ülkelerinden bildirimler yapılmaktadır.

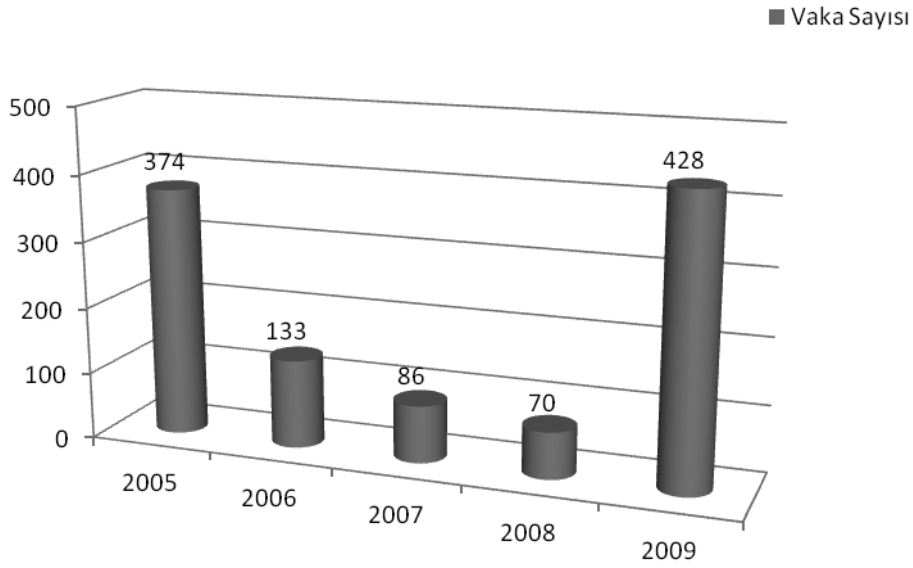
Etkenin çevre koşullarına dayanıklı olması, çoğu insanın hastalığa duyarlı olması, hastalandırıcılık gücünün yüksekliği nedeniyle biyolojik

silah olarak kabul edilmektedir. Virülan haldeki 50 kg *Francisella* tozu, aerosol formda 5 milyon nüfuslu bir kente havadan salınırsa 250.000 kişinin etkileneceği ve 19.000 kişinin öleceği tahmin edilmektedir.

Hastalık, tüm yaş gruplarında görülmele birlikte 30 yaş üstü erkeklerde daha siktir. Batı Avrupa ve Amerika'da gözlenen olguların çoğu avcıdır. Oysa Doğru Avrupa ve ülkemizde su kaynaklı salgınlar bildirilmiştir. Bakteriyolojik işlemler esnasında laboratuvar çalışanlarına bulaşabilir. Bakteri su, saman veya çamurda haftalar, aylarca canlı kalır. Doğal çimler veya içme suyu *F. tularensis*'le kontamine olabilir.

Tularemi'nin sıklığı sosyoekonomik koşullarla ilgilidir. Genel olarak kırsal bölgelerde daha siktir. Savaşlar sırasında, genel koşulların kötüleşmesi, hijyenik şartlarının bozulması, kemirgen, kene, tavşanlarla temasın artması nedeniyle sıklığı artar. Örneğin, savaşın hüküm sürdüğü 1999-2000 yıllarında, Kosova'da 327 olguluk bir salgın bildirilmiştir.

Ülkemizde 1936 (Trakya) yılından beri tularemi bildirimleri mevcuttur. Ancak, 1988 yılından itibaren Bursa ve yöresinden ve son yıllarda Trakya, Marmara ve Batı Karadeniz bölgesinden detaylı bildirimler yapılmıştır. Sonrasında Bolu Gerede, Çanakkale, Bilecik, Zonguldak, Samsun, Düzce, Gölcük, Sinop, Amasya, Zonguldak, Kastamonu, Bartın'da tularemi olguları raporlanmıştır (Şekil 108.1). 2009 yılından itibaren, Çorum, Yozgat, Ankara ve çevresinden çok sayıda hasta bildirilmektedir. Üstelik ülkemizden yapılan bildirimlerin çoğunluğu su kaynaklarının kontaminasyonuna bağlıdır.



Şekil 108.1. Ülkemizde 2005-2009 yılları arasında bildirilen tularemi olgu sayıları.

Klinik Özellikler

Tularemi, semptomsuz veya hafif semptomlarla seyredebileceği gibi pnömoni, ağır sepsis ya da ölümlü sonuçlanabilir. Tulareminin başlıca klinik formları; orofarenjeal, ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, tifoid ve pnömonik tularemidir. Birçok hastada bu klinik formlar iç içe girmiştir. Hastalığın hangi klinik tabloyla seyredeceği etkenin giriş yerine, sistemik tutulumun olup olmamasına, bakterinin virülansına göre değişir.

Hastalığın kuluçka süresi 2-10 gün (1-21 gün) kadardır. Boğaz ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, sırt ağrısı, baş ağrısı, titreme ile yükselen ateş ve terleme ile ani başlar. Kas ağrıları, kusma, boğaz ağrısı ve karın ağrısı görülebilir. Hastaların neredeyse yarısında nabız ateş diskordinansı saptanır.

Semptomlar hastalığın lokalizasyonuna göre değişir. Ateş birkaç gün içinde kendiliğinden düşer. Ama diğer semptomlar (kilo kaybı, yorgunluk ve lenfadenomegali) haftalarca sürer.

Ülsere Glandüler Tularemi

ABD ve Avrupa ülkelerinde en sık görülen klinik şekil ülsere glandüler formudur. Klinik olarak ateş, inokülasyon yerinde ülser, bölgesel lenfadenopatilerle karakterize olur (Şekil 108.2). Bakterinin ilk inokülasyon yerinde küçük, hassas, ağrılı bir papül, hızla pistülleşerek, nekroze keskin kenarlı ülsere döner. Ateşle birlikte, lezyonun olduğu bölgenin lenf nodlarında hassasiyet söz konusudur. Genellikle koltuk altı, kasık bölgesi lenf düğümleri şiş ve hassastır. Tedavi edilmeyen ülseler haftalar içinde skarla iyileşir.



Şekil 108.2. Tularemi hastasında boyunda lenfadenopati.

Glandüler Tularemi

Tüm tularemi formları içinde glandüler hastalık sıklığı %3-20 arasındadır. Glandüler hastalıkta lokal lezyon olmaksızın sadece lenfadenopati vardır. Bakterinin giriş yeri tarif edilemez. Hastalarda ateş, halsizlik, yorgunluk vardır.

Tifoidal Tularemi

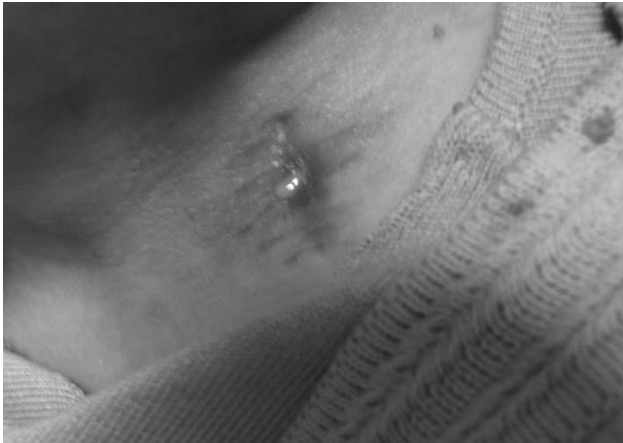
Tifoidal tularemili hasta genellikle sebebi bilinmeyen ateş tablosu ile başvurur. Hastalar toksik görünümündedir. Lenfadenopati olmaksızın baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve ateş vardır. Çoklu organ tutulumu (pnömoni, menenjit, hepatit, kardit ve rölatif bradikardi, nefropati v.b) bulguları oluşur. Kene ısırığı öyküsü ya da epidemiyolojik bir bilgi yok ise tanısı oldukça zordur. Kan kültürü pozitifliği sıktır.

Oküloglandüler Tularemi

Bakteri kontamine parmaklar, kontamine su, aerosoller vasıtasıyla konjonktival keseden girer. Çoğunlukla tek taraflıdır. Göz kapakları şiş ve ağrılıdır. Konjonktivada sarı nodül ve ülser neden olur. Etkilenen lenf nodları genellikle baş ve boyundadır. Tüm tularemi formları içindeki sıklığı %5'den azdır.

Orofarenjeal hastalık

Ülkemizde en sık karşılaşılan klinik formdur. Bakteri ağız ve farenks mukozasından girer. Kaynak çoğunlukla kontamine su ya da besinlerdir. Ateş, boğaz ağrısı, eksüdatif farenjit, farenjeal ülserler ve lenf nodlarında şişlik gözlenir. Tonsil



Şekil 108.3. Orofarenjeal hastalıkta süpüre lenf nodu.

etrafında hiperemi veya sarı-beyaz renkli pseudomembranlar olur. Hastalar çoğunlukla kriptomatik anjin tanısı ile β -laktam bir antibiyotik ile tedavi edilmeye çalışılır. Orofarenjeal formda en sık görülen komplikasyon lenf nodlarında oluşan süpürasyondur (Şekil 108.3).

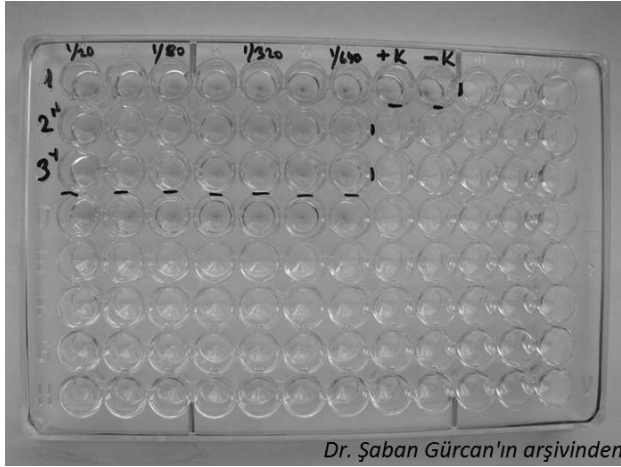
Pnömonik Form

Tüm tularemi olgularının %10'u pnömonik formdadır. Etken inhalasyonla alınır. Hastalarda ateş, halsizlik, kuru öksürük, substernal ve plevral ağrı, dispne ve boğaz ağrısı vardır. Hemoptizi görülebilir. Görüntüleme ile akciğerde konsolidasyon ve plevral effüzyon saptanabilir. Olguların 1/3'ünde hiler lenfadenopati olur. Balgam incelemesi ve balgamın gram boyaması genellikle tanı için faydasızdır. Bronkoskopide saptanan patolojik bulgular, tüberküloz veya sarkoidozdan ayırt edilemez. Plevra biyopside çoğunlukla granülomatöz enflamasyon saptanır ki bu durum genellikle tüberküloz lehine yorumlanır. Biyoterörizm kaynaklı tularemi de çoğu zaman pnömoniyle başvurur.

Tanı

Rutin laboratuvar testleri çoğunlukla normaldir. Lökositoz, trombositopeni ve karaciğer enzim artışı gözlenir. *F. tularensis* deri, mukoza, solunum sistemi ve gastrointestinal sistemi etkiler. Bakterinin makrofaj içinde yaşama kabiliyeti sayesinde granülamatöz enflamasyona neden olur. Enfeksiyon, lenf nodlarına, dalağa, akciğere, plevraya yayılır. Biyopsi örneklerinin histopatolojik bulguları tüberkülozla çok benzer.

Tulareminin laboratuvar tanısında kültür altın standart olmasına rağmen aşırı bulaşıcı karakteri nedeniyle özel güvenlik önlemlerine (biyogüvenlik düzey 3) sahip laboratuvar ortamı gereklidir. *F. tularensis* hastalardan erken evrede izole edilebilir. Bu nedenle olgu tanımına uyan şüpheli hasta ile karşılaşıldığında uygun örnekler alınmalıdır. Alınan örnekler uygun taşıma besiyeri (aktif kömürlü Amies, Stuart ve Carry-Blair gibi) ile laboratuvara ulaştırılmalıdır. Sistemli besiyerlerinde bakterinin izolasyon şansı artar. Son yıllarda klinik örneklerde bakteriye ait spesifik gen bölgelerinin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile gösterilmesi önem kazanmıştır.



Şekil 108.4. Tularemi mikroagglutinasyon testi.

Tulareminin tanısında sıklıkla seroloji (tüp aglütinasyon testi veya mikroagglütinasyon testi) kullanılmaktadır (Şekil 108.4). Semptomların başlangıcından sonraki iki hafta içinde hastaların %89-95'ünde antikor oluşur. Antikor titresinin 1:160 ve üzerindeki olması tanı için yeterlidir. Tularemi hastalığına yönelik ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 108.3'de sunulmuştur.

Tedavi

Tedaviye erken başlanması önemlidir. Tedaviye geç başlanan hastalarda iyileşme süresi uzar. Hastalığın ikinci, üçüncü haftasından sonra başlanan tedavilerde lenf bezlerinde süpürasyon riski fazladır.

Tablo 108.3. Tulareminin ayırıcı Tanı.

Ülseroglandüler form	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Mycobacterium marinum</i> enfeksiyonu • Kedi tırnağı hastalığı, • Herpes simpleks virüs lezyonları • Sifiliz • Lenfo granülom venorum • Şarbon
Pnömonik form	<ul style="list-style-type: none"> • Toplum kaynaklı pnömoni • Psitakoz • Lejyonelloz • Q ateşi
Glandular ve Tifoidal form	<ul style="list-style-type: none"> • Tifo • Bruselloz • Erlihioz
Orofarenjeal form	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoviral farenjit • Enfeksiyöz Mono Nükleoz • Streptokoksik farenjit • Difteri

Tedavide ilk seçenek antibiyotikler, aminoglikozidlerdir. Hastalara 10 gün süreyle streptomisin (2x1 g IM) veya gentamisin (5 mg/kg 1x1, IM veya IV) verilmelidir. Kloramfenikol, tetrasiklin ve kinolonlar alternatif antibiyotikler olmasına rağmen bunların kullanıldığı hastada relaps sıklığı aminoglikozidlere göre fazladır.

Ağır seyirli olgularda (menenjit, perikardit, pnömonik ve tifoidal form vb.) ve immünsüpresiflerde aminoglikozid ve doksisisiklin kombinasyonları önerilmektedir.

Tedavide, penisilin, sefalosporin, rifampisin, kotrimaksazol ve klindamisin kullanılmaz. Uygun süre ve dozda tedavi verilen hastalarda bile lenf nodu süpürasyonu olabilir. Lenf bezlerinin küçülmesi uzun zaman alabilir. Bu durum yeni bir antibiyotik tedavisi başlamayı gerektirmez.

Korunma ve Kontrol

Kene ve vahşi hayvanlarla direkt, indirekt temas minimal olmalıdır. Avcılıktan elde edilen tavşan ve benzeri hayvanlar işlenirken eldiven giyilmelidir. Suların klorlanması orofarenjeal bulaşmayı engellemek için en ideal önlemlerden biridir. Tularemi insandan insana bulaşmadığı için hastanın izolasyonu gerekmez. Akut dönemde hastalardan örnek alınmasında ve hasta çıkartılarının bertaraf edilmesinde standart kişisel koruyucu önlemler yeterlidir. Bu işlemler esnasında aerosolizasyon riski var ise maske ve gözlük gibi kişisel koruyucu ekipmanlar kullanılmadığıdır.

Pnömonik ve tifoidal form tedavi edilmezse mortalite %30 kadardır. Uygun şekilde tedavi edilenlerde bugün mortalite %1'in altındadır. Ülkemizde tularemi, C grubu bildirim zorunlu hastalıklar içinde yer alır. Olgu tespit edildiğinde Form 014 ile bildirim yapılmalıdır.

ŞARBON 109

Mehmet DOĞANAY

Şarbon hastalığı, ot yiyen hayvanlardan insanlara bulaşan bir zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Batı literatüründe “anthrax”, Türkçe kaynaklarda “şarbon” olarak geçmektedir.

Etiyoloji

Bacillus anthracis, Bacillus grubu içerisinde yer alan ve gram-pozitif, aerop veya fakültatif anaerop, endospor oluşturan, 1.2-10 µm uzunluğunda ve 0.5-2.5 µm kalınlığında olabilen bir basildir. *B. anthracis*, kanlı agar, nutrient agar gibi besi yerlerinde, 37°C de 24 saat içinde ürer.

Basil, canlı organizmada (insan veya hayvan) vejetatif halde bulunur ve kapsül oluşturur. Bakteri, serbest oksijen varlığında spor oluşturur. Bu sporlar soğuk, ultraviyole, kuruluk, yüksek ve düşük pH ve kimyasal dezenfektanlara son derece dayanıklıdır. *B. anthracis* sporları 140°C’de 30 dk’da, 180°C’de iki dk’da inaktive olur. Pratikte kullanılan dezenfektanlara dirençlidirler. Ancak yüksek konsantrasyonlarda formaldehid (%5-10), glutraldehid (%2-4), hidrojen peroksit ve perasetik asit etkilidir. Toprakta sporlar canlılığını uzun süre (60 yıldan fazla) devam ettirir.

B. anthracis’in üç ayrı antijenik yapısı vardır; polipeptid (poly-γ-D-glutamic acid) yapısında kapsülü, polisakkarid yapısında somatik antijeni ve kompleks protein yapısında toksini. Bunlardan ikisi, kapsül ve toksini, bakterinin virülansında rol oynar. Toksin protein yapısında olup, üç komponenti vardır; ödem faktörü (EF), protektif antijen (PA) ve letal faktör (LF). Hastalık patogenezinde rol oynayan iki toksini var-

dır; ödem toksini (EF+PA) ve öldürücü (letal) toksin (LF+PA). Bakteri, iki plazmidi (pXO1 ve pXO2) vardır ve bu virülans faktörlerini kodlar. Bu plazmidlerden birine kaybeden suşların virülansları azalır veya kaybolur.

Epidemiyoloji

Şarbon, dünyada gittikçe azalan bir enfeksiyondür. Endüstriyel ülkelerde insan şarbonu artık görülmemektedir, fakat *B. anthracis*, potansiyel biyoterör etkeni olarak ön plana çıkmaktadır. Ülkemizde ise şarbon endemik bir hastalıktır. Enfeksiyon, insanlara enfekte hayvanlardan doğrudan temas veya dolaylı temas yoluyla bulaşır.

Bulaşma kaynaklarına göre bu enfeksiyon;

1. Endüstriyel,
2. Tarımsal,
3. Laboratuvar kaynaklı olabilir.

Endüstriyel kökenli şarbon, sporlar ile kontamine keçi kılı, koyun yünü, deri, post ve kemik gibi hayvansal maddelerin sanayide işlenmesi esnasında oluşur. Sporların deriye bulaşması ile deri şarbonu veya sporların solunması ile akciğer şarbonu gelişir. Tarımsal kökenli şarbon, enfekte hayvanlarla doğrudan temas sonucu gelişir. Ölen hasta hayvanların kesilmesi, derisinin yüzülmesi, etinin kıyılması sonucu doğrudan temasla deri şarbonu veya enfekte etlerin yenilmesi ile sindirim sistemi şarbonu gelişir.

Ülkemizde görülen şarbon olgularının tamamı yakını tarımsal kökenlidir.

Risk grupları;

- Hayvancılıkla uğraşanlar,
- Çobanlar
- Kasaplar
- Mezbaha çalışanları
- Yün eğirenler

İnsan şarbonu her yaş ve cinste görülebilir. Tarım kesiminde çalışan orta yaş grubu bu enfeksiyona daha sık yakalanmaktadır. Şarbon, endemik ülkelerde her mevsimde görülebilir. Ülkemizde olgu sayısı yaz ve sonbahar mevsimlerinde en fazla görülmektedir.

Klinik Özellikler

B. anthracis sporları insan vücuduna; deri yolu, solunum yolu veya sindirim sistemi yolu ile girer. Sporlarının giriş kapısına göre; 1-*Deri şarbonu*, 2- *Akciğer şarbonu*, 3- *Sindirim sistemi şarbonu* görülmektedir. Giriş yerinden bakterinin dolaşıma yayılımı sonucu sepsis ve menenjit gibi ağır, öldürücü klinik tablolar gelişebilir. İnsan şarbonunun %95'inden fazlasını deri şarbonu oluşturmaktadır.

Deri Şarbonu

B. anthracis sporları insan vücuduna kaşıma, çizik, kesik gibi küçük travmalarla girer. İnkübasyon süresi ortalama 3 -7 gündür (1-19 gün olabilir). Lezyon sporların giriş yerinde kaşınma ve yanma ile başlar. Kırmızı bir makül, kısa sürede papül görünümünü alır. Bir-iki gün içinde lezyon genişler, üzerinde vezikül oluşur. Vezikülün ortası çökük, içi sıvı ile doludur. Bu lezyonun etrafı ödemli ve eritemli bir alan ile çevrili olup ağrısızdır. Birkaç gün içinde vezikül içindeki sıvı bulanır, koyu bir renk alır. Mavi-siyah renge dönüşür. Vezikül patlar ve keskin kenarlı, ortası çökük siyah bir ülser oluşur. Bu lezyona şarbon püstülü (eski adı ile püstülo malign) adı verilir. Püstüler lezyonu çevreleyen doku, geniş ödemli ve kırmızıdır. Bu kızarıklık bazen bölgesel lenf bezlerine kadar ilerler. Lenf düğümü şiş ve ağrılıdır. Sistemik belirtiler hastalığın şiddetine göre değişir. Yüksek ateş, bölgesel lenfanjit ve lenfadenit vardır. Deride nekroz yerinde ağrı ve apseleşme olmaz. Ancak sekonder enfeksiyon gelişirse ağrı ve apseleşme

olur. Hastalık, bazen ağır toksemi ve sepsis gelişerek ölümlle sonuçlanabilir. Tipik eskar 7-10 gün içinde gelişir. Genellikle 1-3 cm çapındadır, bazen 10 cm veya daha geniş olabilir. Nekroz tamamlandıktan sonra siyah bir kabuk oluşur. Etrafındaki ödemin azalması ile kabuk ayrılmaya başlar ve 2-3 haftada düşer. Altında nedbe dokusu bırakır.

Periorbital bölgede yerleşen lezyonlarda ödem fazladır ve yayılma eğilimi gösterir. Ödem yüze, boyuna ve göğüs ön duvarına yayılır. Trakeaya baskı yaparak solunum sıkıntısına yol açar. Boyunda ağrılı lenfadenit gelişir. Boyun ve göğüs ön duvarında yerleşen lezyonlarda da çevre dokularında aşırı ödem gelişir. Aşırı ödem, büller, endurasyon gibi şiddetli lokal reaksiyonlarla karakterize, ağır toksemiye yol açan genel enfeksiyon belirtileri ile seyreden deri şarbonu, şarbon ödemi (eski adı ile ödema malign) olarak isimlendirilir. İnokulasyon yeri genellikle boyun, göğüs ve göz kapaklarıdır. Şarbon sporlarının girdiği deri çevresinde hafif bir kızarıklık ve ödem ile başlar. Ağrılı değildir. Basmakla iz bırakmaz. Primer lezyon ilk günlerde dikkati çekmez. Küçük bir veziküldür. Ödem yayılarak gelişimini tamamlar. Şarbon ödemi, püstüler forma göre daha ciddi ve tehlikelidir. Göz kapaklarını tutan lezyonlarda tedaviden sonra derin skar ve şekil bozukluğu kalabilir. Bu lezyonlar cerrahi olarak düzeltilmelidir. Deri şarbon lezyonları, genellikle yüz, boyun, eller ve kollar gibi vücudun açık yerlerinde yerleşir. Aynı hastada bazen birden fazla lezyon olabilir. Ayrıca lezyonlar seyrek de olsa vücudun diğer anatomik bölgelerine yerleşebilir.

Akciğer Şarbonu

B. anthracis sporlarının solunması sonucu akciğer şarbonu gelişir. Semptomlar, 2-5 gün içinde hafif ateş, kırgınlık ve yorgunluk şikayetleri ile başlar. Başlangıç belirtileri hafiftir, iki-üç gün sürer. Bunu akut hastalık belirtileri takip eder. Hastanın ateşi yükselir, nabızı süratlenir, öksürük, dispne ve siyanoz gelişir. Dinlemekle akciğerlerde yaş raller duyulabilir. Hastada toksemi, şuur bulanıklığı ve koma gelişerek ölümlle sonuçlanır. Akciğer şarbonu hemorajik mediastinal lenfadenit ile karakterizedir. Akciğer

filminde, mediastinal genişleme görülür. Mediasten gölgesi homojen ve kenarları düzgündür.

Akciğer şarbonu, deri ve bağırsak şarbonuna bağlı gelişen sepsislerde de görülebilir. Bu olgularda basillerin embolizasyonuna bağlı hemorojik pnömoni ve bronkopnömoni gelişir. Hastalarda yüksek ateş ve öksürük vardır. Kanlı balgam çıkarırlar. Balgamda şarbon basillerini izole etmek mümkündür. Akciğer filmlerinde ise pnömoni ve bronkopnömoninin bulguları vardır.

Sindirim Sistemi Şarbonu

B.anthraxis sporları ile kontamine et, diğer gıdalar veya içeceklerin alınmasından sonra sindirim sistemi mukozasında şarbon lezyonları oluşur. Semptomlar genellikle kontamine gıdaların yenilmesinden 2-5 gün sonra ortaya çıkar. Şarbon lezyonları, gastrointestinal kanalın her yerinde görülebilir. Gastrointestinal şarbonunda iki klinik form tanımlanmaktadır; orofarenjeal şarbon ve bağırsak şarbonu.

Orofarenjeal şarbon: Lezyon, ağız mukozası, dil, tonsil, farenks arka duvarında yerleşebilir. Klinik tablo, yutma güçlüğü, boğaz ağrısı, boyunda ağrılı lenfadenit, yüksek ateş ve toksemi ile karakterizedir. Orofarinksteki lezyon, ülser ve üzeri beyaz-gri membranla kaplıdır. Ağır bir klinik tablodur. Sepsis ve toksemi sonucu hastalar kaybedilir. Tedaviye rağmen ölüm oranı % 50'dir.

Bağırsak şarbonu: Lezyon, bağırsakta en sık terminal ileum veya çekum bölgesinde yerleşir. Mide, duodenum ve proksimal ileumda daha az oranda yerleşir. Hastalarda bulantı, kusma, karın ağrısı, hematemez, kanlı ishal vardır. Semptomlar başladıktan iki-dört gün sonra süratle asid gelişir. Asid sıvısının rengi açık veya pürülan olabilir. Klinik tablo gittikçe kötüleşir. Ağır toksemi, sepsis ve septik şok gelişerek hastalar kaybedilir.

Tanı

Deri şarbonu, lezyonun tipik görünümü ile kolayca tanınır. Ayırıcı tanıda, erizipel, selülit, primer sifiliz şankırı, orf, tularemi ve tropikal ülser düşünülmelidir.

Kesin tanı lezyondan yapılan direk preparatta gram-pozitif basillerin görülmesi ve kültürde *B. anthracis*'in üretilmesi ile konur. Direk preparat ve kültür için uygun materyal erken şarbon lezyonlarında vezikül sıvısından alınır. Eski lezyonlarda ise eskar bir forseps ile kaldırılır ve kapiller tüp ile materyel alınır. Materyalden yapılan yayma polikrom metilen mavisi ile boyanır ve mikroskopta kapsülü pembe boyanan basillerin varlığı araştırılır (M'Fadyean reaksiyonu). Enfekte kan ve dokudan yapılan preparatlarda basiller mikroskop altında zincir oluştururlar. Tanıda PCR, serolojik yöntemler (ELISA, mikrohemaglutinasyon) kullanılabilir.

Tedavi

Şarbon hastalığı ihbarı zorunlu bir hastalıktır. Hafif deri şarbonu olguları ayaktan tedavi verilebilir. Ağır deri şarbonu ve iç organ şarbonu olguları mutlaka yataklı tedavi kurumlarında tedavi edilmelidir.

Penisilinler tedavide ilk seçenektir. Doksisisiklin ve siprofloksasin en önemli alternatif seçenektir. Penisilin alerjisi olanlarda, doksisisiklin veya siprofloksasin kullanılabilir. Yukarıdaki antibiyotiklerin kullanılmasının sakıncalı olduğu durumlarda; eritromisin, tetrasiklinler ve birinci kuşak sefalosporinler alternatif olarak seçilebilecek antibiyotiklerdir.

Tedaviye başlamadan önce mutlaka kültür alınmalıdır. Hafif deri şarbonu olgularında oral amoksisilin (2 g/gün dozda), geniş lezyonu olanlarda prokain penisilin G IM yoldan, 12-24 saat ara ile 800.000 veya 1.600.000 ünite, 5-7 gün verilmesi yeterlidir. Ağır deri şarbonu olgularında ise kristalize penisilin, İV yoldan, 20-24 milyon ünite/gün, 5-7 gün verilmesi yeterlidir. Daha uzun süre antibiyotik verilmesi gereksizdir. Deri lezyonlarında krut ancak 2-3 haftadan sonra kendiliğinden düşer. Geniş krutlar, bazen cerrahi olarak kaldırılması gerekebilir.

İç organ şarbonu olgularında, *B. anthracis*'in duyarlı olduğu iki veya üç antibiyotik beraber verilmesi önerilmektedir. Tedavi süresi 10-14 gündür. Trakea ve larenkse bası yapan ödem varlığında tedaviye steroid ilave edilebilir.

Deri şarbonunda cerrahi insizyon yapılmamalıdır. Semptomların artmasına ve lezyonun

genişlemesine yol açar. Antibiyotikli merhemlerin hiçbir yararı yoktur. Deri lezyonunun pansumanının yapılması ve steril gazlı bezle kapatılması yeterlidir. Bu işlemler yapılırken çevre ve sağlık personeli enfekte edilmemelidir

Korunma ve Kontrol

Hayvanlarda enfeksiyon kontrol programı, şarbon yönünden risk gruplarının eğitimi, kontamine materyallerin dekontaminasyonu, endüstriyel alanda hayvansal ürünleri işleyen, *B.anthraxis* sporları ile bulaş olasılığı olan ekip-

manların düzenli temizliğinin sağlanması, işçilerin iş elbisesi kullanmaları ve el yıkama alışkanlığının yerleştirilmesini kapsamalıdır. Ayrıca hastalıktan ölen hayvanların, kesilmemesi, yüzülmemesi, etinin yenilmemesi ve çevreyi yeniden enfekte etmemesi içinde karkasın derin gömülmesi sağlanması gerekir.

Şarbon hastalığı için iki tip aşı geliştirilmiştir; hayvanları bağışıklamak için spor aşısı ve insanlar için ise aselüler aşı (protektif antijenden hazırlanan). İnsanlar için hazırlanan aşı askeri amaçlarla kullanılmaktadır.

KİST HİDATİK HASTALIĞI

110

İlyas DÖKMEŞ

Echinococcus türlerine ait larva şekillerinin insan ve hayvanlarda oluşturduğu bildirimi zoonotik (C grubu), zoonotik bir hastalıktır. Kist hidatik veya hidatidosis olarak da isimlendirilmektedir. *E. granulosus*' un neden olduğu kistik ekinokokkoz, *E. multilocularis*'in neden olduğu alveolar ekinokokkoz ile *E. vogeli* ve *E. oligoarthrus*'un neden olduğu polikistik ekinokokkoz önemli ölçüde sağlık sorunu ve ekonomik kayıplara neden olur.

Epidemiyoloji

Hastalık Akdeniz ülkeleri, Güney Amerika, Orta Asya ve Rusya gibi hayvancılıkla uğraşan ülkelerde endemik olmak üzere tüm dünyada görülmektedir. Ülkemizde ise İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde daha sık görülmektedir. Et oburlar kesin konak, insanlar ve bazı memeliler (koyun, keçi, deve, at) *E. granulosus* için ara konaklardır. Etken genellikle çocukluk çağında alınır, hastalık 20-40 yaşları arasında daha sık olmak üzere her yaş ve her cinste görülür. Hastalık avcılar, çiftçiler, çobanlar, köpek sahibi olanlar, mezbaha ve tabakhane çalışanları ile veteriner hekimlerde daha sık görülmektedir.

Bulaş sıklıkla enfekte hayvanların (köpek, kurt, çakal, tilki) dışkısı ile atılan yumurtalarla kontamine olmuş gıdaların pişirilmeden yenilmesi, suyun içilmesi ve solunum yoluyla olmaktadır.

Patogenez

Ekinokokların yumurtaları oral olarak alındığında mide asiditesini geçer ve duodenumda al-

kali ortamda pankreatik sıvıların etkisiyle parçalanır. Onkosfer serbest hale geçerek bağırsak mukozasına tutunur. Portal ven yoluyla karaciğere gider. Onkosfer burada tutunamazsa akciğerlere ve kalbe gider; akciğer kist hidatiğine neden olur, burada da tutunamazsa sistemik dolaşım ile diğer organlara (böbrek, dalak, beyin, tiroid, göz.) giderek o organlarda hastalığa neden olur. Yerleştiği organda ekzokist, endokist ve içinde berrak sıvı olan kist haline dönüşür, organizmada oluşan fibroz kapsülle (perikist) sarılır ve kist hidatiğe sebep olur. Ekinokokkal kistler sıklıkla karaciğer (% 50-75) ve akciğere (%10-25) yerleşir.

Akciğer dokusunun süngerimsi yapısı nedeniyle kist, akciğerde diğer organlara göre daha büyük boyutlara ulaşır ve daha erken belirti ve bulgu verebilir. Primer kist çeperinin yırtılması veya başarısız cerrahi operasyon sonucu yavru veziküllerin veya skolekslerin dağılması ile sekonder kistler oluşabilir.

Klinik

E. granulosus, *E. multilocularis* ve *E. vogeli* etkiledikleri bölgelere ve oluşturdukları basıya bağlı olarak (göz ve beyin tutulumunda kısa sürede, akciğer ve karaciğer tutulumunda uzun süre sonra) klinik bulgular görülür.

Karaciğer tutulumu; 20-30 yıl içinde yavaş yavaş büyüyen ve çevreye bası yapmaya başlayan kist, sağ hipokondrium bölgesinde ağrı, bulantı, kusma, sarılık gibi belirti ve bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Eğer kist biliyer sistemi veya bir bronşu erezyona uğratırsa, kist içeriği lümen içerisine geçebilir, obstrüksiyona veya postobstrüktif enfeksiyona neden olabilir.

Kist rüptürü sonucu parazit antijenlerine karşı allerjik reaksiyon, çok nadir olarak da anafilaktik reaksiyon oluşabilir. Fizik muayenede karaciğerde büyüme tespit edilebilir; biliyer siroz, portal hipertansiyon, asid, karaciğerde apse, reaktif hepatit, kolanjit ve kolestaz gelişebilir. Akciğerdeki kist rüptürü, içeriğin tamamen bronşa dökülmesine ve bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar için zemin oluşturur.

Diğer organ tutulumlarında yerleşim yerine ve kistin büyüklüğüne göre klinik bulgular ortaya çıkar. *E. multilokularis*'in neden olduğu alveolar ekinokokkoz daha az görülür ve ölümcül seyreder.

Tanı

Hastalığın erken evrelerinde enfeksiyonun çoğunlukla asemptomatik olması nedeni ile tanı tesadüfi olarak ultrasonografi (USG) ile konulmaktadır. Tanı klinik bulgular, mikrobiyolojik inceleme, görüntüleme yöntemleri (direk grafi, USG, BT, MR, sintigrafi..), ince iğne aspirasyon biyopsisi ve serolojik yöntemlerle (ELISA, IHA, IFAT, PCR) konulmaktadır. Abdominal USG kistlerin sayısını, yerleşimini, boyutlarını ve canlılığını tanımlamada altın standart olarak kabul edilmektedir.

Kistin özelliğine ve yerleştiği yere göre ayırıcı tanıda birçok hastalık düşünülür. Metastatik karsinom, hemanjiyom, piyojenik veya amip apsesi, tüberküloz, fungal enfeksiyonlar ayırıcı tanıda akla getirilmelidir.

Tedavi

Kist hidatik hastalığı tedavisinde amaç parazitin tamamen eliminasyonu, rekürrenslerin ön-

lenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. En iyi, en etkili tedavi ulaşılabilecek bölgede ise kistin cerrahi olarak (kistektomi, perikistektomi, rezeksiyon) çıkarılmasıdır. Cerrahi tekniğe ve kistin özelliğine göre % 12-30 oranında komplikasyon (fistül oluşumu, kanama, sepsis ve rekürrens) gelişebilir. Perkütan ince iğne aspirasyon yönteminde ise (PİA yöntemi) USG eşliğinde kiste ponksiyon yapılır, kist içeriği aspire edilir, protoskolekslere etkili %95 etanol veya %20 NaCl enjekte edilir ve tekrar içerik aspire edilir. Perkütan drenaj cerrahi girişime bir alternatiftir. Beyin, kalp, vertebradaki kistlerle; safra yolları ve abdominal kavitede serbest kist yayılımı varlığında PİA uygulanamaz. Pre-operatif ve post-operatif kemoterapinin protokoleksleri inaktive ederek nüks riskini azaltır. Ayrıca kist içi basıncı azaltarak kistin daha kolay çıkarılmasına yardımcı olduğu için rutin olarak kullanılması önerilmektedir. Kemoterapiye cerrahi işlemden dört gün önce başlanmalı; albendazol veya mebendazol verilmelidir.

Kist hidatikte hastanın genel durumu cerrahi işlem için uygun değilse (ileri yaş, genel durum bozukluğu, eşlik eden kontrolde olmayan kronik hastalık varlığı), komplike olmayan kist varsa, yerleşim yerinin zorluğu nedeniyle cerrahi işlem yapılamıyorsa, perkütan tedavi öncesi ve sonrası, bileteral ve multipl tutulum söz konusuysa, cerrahi işlem sonrasında yayılım veya tekrarlama olmuşsa veya hasta operasyonu kabul etmiyorsa medikal tedavi endikasyonu vardır. Tedavide albendazol veya mebendazol kullanılır.

KUDUZ 111

Mustafa ERTEK

İnsanlarda bilinen en yüksek fatalite oranına sahip viral enfeksiyondur. *Rhabdoviridae* ailesinden nörotropik bir virüs olan *Lyssavirus* tarafından oluşturulan progresif ensefalomiyelittir. Esas itibarı ile kurt, çakal, tilki, köpek gibi etobur hayvanlarda görülür. İnsanlara enfekte hayvanın ısırması ile veya virüsle enfekte salgıların mukoza ile teması sonucu bulaşır. Nadiren de olsa ısırık veya mukoza teması olmadan enfekte yarasaların yaşadığı mağaralardan ve virüs kültürü yapılan laboratuvar ortamından aerosol yoluyla da bulaşabilir. Kuduzdan ölen hastalardan yapılan organ nakillerinden de bulaş bildirilmiştir.

Epidemiyoloji

Dünyada her yıl 50-55 bin insan kuduzdan ölmektedir. Bu olguların 20-25 bini Hindistan'da görülmektedir. 100 den fazla ülkede 3 milyar insan kuduz riski altındadır. Asya ve Afrika'da bulunan ülkelerde olguların %95 den fazlası kuduz köpeğin ısırması sonucu oluşmaktadır. Gelişmiş ülkelerde köpek kuduzu kontrol altına alındığından bu ülkelerde çakal, kurt gibi vahşi hayvanlar ve yarasalar aracılığı ile bulaş bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde köpeklerin %70 inin aşılması kuduz kontrolünde ulaşılması gereken orandır ve bu aşılama maliyet etkin bulunmuştur.

Etken

Rhabdovirüs ailesi içinde yer alan RNA virüsüdür. Virüs, 75-80 nanometre çapında 80-180 nanometre uzunluğunda kurşuna benzer bir morfolojiye sahiptir. Lipoprotein ihtiva eden bir

zarfı vardır ve lipit solventlere duyarlıdır. Virüs, 0-4 derecede birkaç gün -70 derecede birkaç yıl yaşar. Ultraviyole, formalin, kuvvetli asid ve bazı virüsü öldürür. Fenol ve thiomersole dirençlidir. Enfekte beyin dokusunda uzun süre canlı kalır. Virüs santral sinir sistemi, salya, beyin omurilik sıvısı, idrar, lenf mayi, göz yaşı, süt ve nadiren kandan izole edilir. Virüsün en fazla bulunduğu yer çene altı tükrük bezleridir.

Patogenez

Virüs sinir snaps yerlerinden retrograd aksoplazmik yolla beyin dokusuna ulaşır, günde 8-10 mikron ilerler bu nedenle kuluçka süresi ısırılan dokunun sinirden zengin olmasına (el, yüz), baş boyun bölgesi gibi beyine yakın olmasına, inkülümdeki virüsün yoğunluğuna, nikotinik asetil kolin reseptörlerinin çokluğuna ve vahşi hayvan ısırıklarına bağlı olarak değişir. Histopatolojik olarak bazal ganglionlar, pons, ve kortekste hiperemi ve demiyelinizasyon, nöron harabiyeti, akson ve myelin dejenerasyonu vardır. Sinir hücresi sitoplazmasında çoğalan kuduz virüsleri Sellers boyası ile eozinofilik boyanan inklüzyon cisimlerinin oluşumuna neden olur (Negri cisimleri). Bu inklüzyon cisimleri kuduz için patognomoniktir. Negri cisimleri lokalizasyon olarak hipokampus-taki ammon boynuzu piramidal hücreleri ile beyinciğin purkinje hücrelerinde sık görülür. Negri cisimleri Sellers boyası ile pembe boyanır.

Klinik

Kuluçka süresi ortalama 1-12 haftadır. Başlangıç semptomları nonspesifiktir; ateş, iştah-

sızlık, öksürük, baş ağrısı, kusma, yorgunluk, myalji, boğaz ağrısı, anksiyete, ajitasyon, endişe, ısırık yerinin yakınındaki bölgede fasikülasyon, hiperestezi ve parestezi görülür. Bu dönem sonuna doğru ateş 38-39 dereceye kadar yükselir. Prodromal dönemden sonra nörolojik belirtilerin görüldüğü eksitasyon dönemi başlar, bu dönemde hiperaktivite, halüsinasyon, davranış değişiklikleri, ense sertliği, paraliziler görülür. Paraliziler ayakta başlar, parapleji şeklinde ve flastiktir. Mani ve melankoli dönemleri şeklinde kendini gösteren nöbetler görülür. Farenks ve larenkste spazmlar meydana gelir. Bu nedenle su içme ve yemek yemeğe karşı refleks kasılmalar meydana gelir. Hidrofobi (su korkusu), aerofobi (hava esintisi korkusu) kuduz hastalarında görülen önemli belirtilerdir. Solunum ve yutak kaslarında kasılma buna bağlı solunum güçlüğü ve hiperventilasyon, hipersalivasyon, konvüzyon görülür. Pupillerde genişleme veya daralma, nistagmus, kornea refleksinin kaybı görülebilir.

Bilinç son döneme kadar açıktır, solunumun durması ile hastalığın başlangıcından 4-10 gün sonra koma meydana gelir. Yoğun bakım desteği ile koma süresi uzatılabilir ve sonunda ölüm meydana gelir. Literatürde yoğun bakım desteği ile yaşatılan üç olgudan bahsedilmektedir.

Tanı

Anamnezde kuduz şüpheli ısırık öyküsü ile birlikte mevcut klinik bulgular tanı koydurucudur. Klinik tanının konulamadığı durumlarda laboratuvar testlerine ihtiyaç duyulur.

Histopatolojik incelemede (Sellers, Giemza, Mann Boyama); biyopsi ve otopsi materyalinde Negri cisimlerinin görülmesi,

Floresan Antikor Tekniği (FAT) ile; beyin, tükrük bezi, kornea, boyun ense kısmı derisinden alınan biopsi materyalinden viral antijenlerin saptanması,

Virüs izolasyonu, moleküler yöntemlerle (PCR) viral nükleik asitlerin gösterilmesi ve hayvan denegi ile tanının doğrulanması mümkündür.

Ayırıcı Tanı

Guillain Barre, sitriknin zehirlenmesi, tetanoz, polyomiyelit, kuduz histerisi ile klinik özellikleri bakımından karışabilir.

Tedavi

Spesifik tedavisi yoktur. Destek tedavisi yapılır. Hasta barbitürat ve fenotiazin gibi sedatiflerle sakinleştirilmeye çalışılır.

Korunma

Kuduz hastalığı bulunduğumuz coğrafyada %95 ten fazla köpekler aracılığı ile bulaştığından köpeklerin aşılması, yaban hayatta ise tilkilerin aşılması mücadelede önem arzeder. Öteyandan mesleki açıdan risk altında olanlara (avcılar, kuduzun endemik olduğu yerlere seyahat edenlere, kuduz virüsü ile çalışan laboratuvar personeline, veteriner hekimlere) preekspozur profilaksi uygulanmalıdır. Maruziyet öncesi profilakside 0.,7.,21. veya 28. gün olmak üzere üç doz aşı yapılır ve gerekirse iki yılda bir booster doz uygulanır. Kuduz şüpheli ısırık sonrası mümkünse ısırılan hayvan 10 gün süreyle karantinaya alınır, hayvanın aşı olduğu biliniyor ve kuduz belirtileri göstermiyorsa olgu aşı programına alınmaz, ancak hayvan aşısız ise hasta hemen aşılarmaya başlanır ve 10. gün sonunda hayvan ölmez veya kuduz belirtileri göstermezse aşılarmaya son verilir. Küçük kemirgenler tarafından ısırılma veya tırmalanma durumunda yerel veteriner teşkilatının özel bir tespiti ve uyarısı olmadığı sürece kuduz profilaksisine ihtiyaç yoktur.

Kuduz şüpheli ısırıkta yapılacak ilk işlem ısırık bölgesinin bol su ve sabunla yıkandıktan sonra iyodürler veya amonyumlu preparatlarla antisepsi sağlanmasıdır. Daha önce herhangi bir nedenle kuduz profilaksisi yapılmamış olan hastalara kuduz antiserumu homolog rabies immünglobülini 20 IU/kg veya heterolog at serumundan 40 IU/kg yarısı yara çevresine diğer yarısı IM olarak uygulanır. Yaraya sütür atılmaz mutlaka gerekliyse antiserum enjeksiyonundan sonra sütür atılır. İmmun serum ile birlikte aşı programına başlanır. Bugün birçok farklı hücre kültürü aşısı kullanılmaktadır. Ülkemizde tercih edilen aşı Human Diploid Cell Vaccine (HDCV) dir. Klinik kullanımda etkinliği HDCV ile karşılaştırılabilecek kadar saflaştırılmış olan Fetal Bovine Kidney Cell (FBKC), Primary Chick Embryo Cell (PCEC), Vero Cell (PVRV), Embryonated Duck Eggs (PDEV) aşıları da mevcuttur.

HDCV aşısı immün serum uygulamasının yapıldığı bölgenin aksi bölgesine deltoid adaleye 0., 3., 7., 14. ve 28. günlerde olacak şekilde beş doz olarak yapılır. Daha önce aşılanmış olanlara 0., ve 3. günlerde olmak üzere iki doz aşı uygulanır, bu olgularda immün seruma gerek yoktur.

İmmün serum bulunmadığı taktirde 2-1-1. (0. gün 2 doz, 7 ve 21. günlerde birer doz olmak üzere toplam dört doz) şeması uygulanır. İmmün serum temin edildiği takdirde ilk bir hafta içinde uygulanabilir. Hayvanın kuduz olduğu tanısı konmuşsa gecikilen süreye bakılmaksızın

immün serum uygulaması yapılır. Zira hastalığın kuluçka süresi oldukça uzun olabilir. Aşının yan etkisi olarak enjeksiyon yerinde ağrı, eritem, ödem ve kaşıntı gibi lokal yan etkiler baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, sersemlik hissi, kas ağrıları ve nadiren Guillain-Barre Sendromu gibi sistemik yan etkiler görülür. Aşı uygulaması sırasında klorokin ve diğer sıtma ilaçları ile çok zorunlu olmadıkça steroidler gibi immünsupressif ilaçlar kullanılmamalıdır. Kuduz şüpheli ısırıklarda hastanın tetanoz immünizasyon durumuna da bakılarak uygun profilaksi yapılmalıdır.

112 VEBA

Ömer COŞKUN

Veba ortaçağdan beri bilinen, pire ile bulaşan “Kara Ölüm” diye de adlandırılan son derece ölümcül bir hastalıktır. Etkeni, *Yersinia pestis*, *Enterobacteriaceae* familyasına ait bir gram-negatif kokobasildir.

Etiyoloji

Y. pestis, mikroaerofilik, hareketsiz sporsuz, fakültatif hücre içi yaşayabilen bipolar boyanan, gram-negatif bir bakteridir. *Antiqua*, *mediavalis*, *orientalis* diye üç klasik biyovary vardır. Kültürde 4-40°C ler arasında 24-48 saat içinde üreyebilir. Virülan suşlar plazmid tarafından kodlanan V ve W antijenlerini taşırlar. Diğer virülans faktörleri yine plazmidlerin kodladığı antifagositik fraksiyon (F1) ve ısıya bağlı koagülaz aktivitesinden sorumlu plazminojen aktivatör protein (P1a proteaz)’dır. Gerçek bir kapsülü yoktur.

Epidemiyoloji

Dünya sağlık örgütü 1987-2009 yılları arasında çoğu az gelişmiş ülkelerden olmak üzere yılda ortalama 2000-5000 veba olgusu bildirmiştir. Görülme sıklığı savaşlar, kötü yaşam koşulları, fakirlikle doğru orantılı olarak artar. En önemli rezervuarı farelerdir. Nadiren kedi, tavşan, deve, çayır köpeği çizgili sincap bulaşta rol oynar. İnsanlara genelde enfekte pirelerin ısırmasıyla bulaşmaktadır. Enfekte hayvanların dokuları ile temas, etlerinin yenmesi veya solunum sekresyonlarının inhale edilmesi ile de bulaşabilir. İnsandan insana öksürük ile yayılan damlacıklarla bulaşır.

Klinik Özellikler

Bubonik, septisemik ve pnömonik diye üç klinik formda görülür. Nadiren menenjit ve farengit olarak da karşımıza çıkabilir.

Bubonik Veba

En sık görülen formudur. 2-5 günlük inkübasyonu takiben ani başlayan üşüme titreme ile yükselen 40°C’ye ulaşan ateş, baş ağrısı, kas ağrısı ve halsizlik olur. Bu bulgulara bakterinin giriş yeri ile ilgili lenf nodlarında gelişen büyüklüğü 1-10 cm civarında ağrılı, etrafı eritemli lenfadenopati (LAP) (bubo) eşlik eder. Bubonun etrafı ödemli ve gergindir. Hasta bunu azaltmak için pozisyon alır. Bubolar batın içerisine de yerleşim gösterebilir. Buboların perfore olmasıyla bakteriyemi gerçekleşir. Bu yolla akciğer tutulumu ve sekonder pnömonik veba gelişimine neden olabilir. Tedavi edilmeyen olgularda ateş kalıcı hale gelir. Taşikardi, ajitasyon, konfüzyon, deliryum ve konvüzyonlar görülür.

Septisemik Veba

Belirgin LAP olmayabilir. Genelde gastrointestinal sistemle ilgili şikâyetler ön plandadır. Mortalitesi çok yüksektir. Enfekte dokularda biriken fibrin nekroz ve kanamaya neden olur. Kulak, burun, parmak gibi uç organlarda nekroz gelişebilir. Geç dönemde şok bulguları ve akut respiratuvar distres sendromu gelişir.

Primer Pnömonik Veba

Enfekte hayvan veya insan sekresyonlarının inhalasyonu ile gelişir. Bir-iki günlük inkübasyonu takiben öksürük, göğüs ağrısı nefes darlığı, pürülan ve/veya kanlı balgam çıkarma, ateş, baş ve

kas ağrıları kliniğe eşlik eder. Önce tek daha sonra iki lobuda tutan bronkopnömoni gelişir. Hasta bir günde septik şok ve solunum yetmezliğinden kaybedilir.

Tanı

Mortalite genelde geç tanı konulması ve tedavinin geç başlamış olması ile ilişkilidir. Endemik bölgede yaşayan veya buralara seyahat edenlerde ani başlangıçlı ateş vebayı akla getirmelidir. Lökositoz bazen görülür. Yirmibin'in üzerine hatta 100 binlere kadar çıkabilir. Periferik yaymada lökositlerde vakualizasyon ve toksik granülasyon tespit edilir. DIC'e bağlı trombositopeni, aminotransferaz ve bilirubin artışı görülür. Hipovolemiye bağlı renal fonksiyon testleri bozulur. Pnömonik tip veba varsa radyolojik bulgulara rastlanır. Kesin tanı etkenin izolasyonu (Mc Conkey, kanlı ve CIN agar) ile konur. Aspiratın boyanması ile etken aranabilir. Pasif hemaglutinasyon testinde 2-4 hafta içerisinde F1 kapsül antijenine karşı oluşan antikör titrelerinde dört kat artış tespit edilmesi tanıyı destekler. Tanıda ELISA ve PCR yöntemlerinden de yararlanılabilir. Salgın araştırmasında PFGE ve RFLP yöntemlerinden yararlanılır. Son zamanlarda endemik bölgelerde kullanılmak üzere geliştirilmiş immüno kromatografik yöntemlere dayalı hızlı tanı testleri de mevcuttur.

Komplikasyonlar

Bubolar çok büyükse şişlik kalabilir. İskemik nekroza bağlı parmak ampütasyonları gerçekleşebilir.

Tedavi

Komplike olmamış veba uygun tedaviye 2-5 gün içinde hızla cevap vererek düzelir. Veba tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları tabloda özetlenmiştir (Tablo 112.1).

Korunma ve Kontrol

Etkin ve ticari olarak kullanılan bir aşısı yoktur. Hastayla son yedi gün içinde yakın teması olan kişilere kemoprofilaksi uygulanır (Tablo 112.2). Laboratuvar kazası veya biyolojik saldırı sonrası aerosolize bakteri inhale edenler yedi gün gözetim altına alınmalı ve profilaksi uygulanmalıdır.

Tablo 112.1. Veba tedavisi.

HASTA	TEDAVİ (Hastanın durumu düzelene kadar devam edilmelidir)
Erişkin	İlk tercih:
	Streptomisin 12 saatte bir, 1 gr İM veya
	Gentamisin 5 mg/kg günde bir kez İM/İV veya 2 mg/kg yükleme dozunu takiben 1.7 mg/kg İM/İV günde 3 kez
	Alternatif tedavi:
	Doksisiklin PO ilk gün 12 saatte bir iki kez 200 mg yükleme dozunu takiben günde iki kez 100 mg PO veya
	Siprofloksasin 400 mg İV günde iki kez veya
	Kloramfenikol 25 mg/kg İV günde 4 kez
Çocuk	İlk tercih:
	Streptomisin 15 mg/kg İM günde 2 kez (maksimum doz günlük 2 gr) veya
	Gentamisin 2.5 mg/kg İM/İV günde 3 kez
	Alternatif tedavi:
	Siprofloksasin 15 mg/kg İV günde 2 kez veya
	Kloramfenikol 25 mg/kg İV günde 4 kez
Hamile	İlk tercih:
	Gentamisin 5 mg/kg İM/İV günde 1 kez veya 2 mg/kg yükleme dozunu takiben 1.7 mg/kg İM/İV günde 3 kez
	Alternatif tedavi:
	Siprofloksasin 400 mg İV günde 2 kez

Endemik bölgeye gidenlerde profilaksi uygulanmalıdır. Ölü hayvanlar ve kemirgenlerden uzak durması önerilir. Hastanede yatan şüphelilere solunum izolasyonu uygulanmalı ve bu önlemlere tedavi başladıktan 48 saat sonrasına ve kültür negatifleşene kadar devam edilmelidir.

Tablo 112.2. Temas sonrası profilaksi.

MARUZİYET SONRASI Profilaksi (on gün verilmelidir)	
Erişkin	İlk tercih:
	Doksisiklin 100 mg PO günde 2 kez veya
	Siprofloksasin 500 mg PO günde 2 kez
	Alternatif tedavi:
	Kloramfenikol 25 mg/kg PO günde 4 kez
Çocuk	İlk tercih:
	Doksisiklin ≥ 45 kg ise erişkin dozu, < 45 kg ise 2.2 mg/kg PO günde 2 kez veya
	Siprofloksasin 20 mg/kg İV günde 2 kez
	Alternatif tedavi:
	Kloramfenikol 25 mg/kg İV günde 4 kez
Hamile	Alternatif tedavi:
	Doksisiklin 100 mg PO günde 2 kez veya
	Siprofloksasin 500 mg PO günde 2 kez
	Alternatif tedavi:
	Kloramfenikol 25 mg/kg PO günde 4 kez

113

VİRAL KANAMALI ATEŞLER

Bircan KAYAASLAN ÜNAL, Hürrem BODUR

Viral kanamalı ateşler (VKA) nonspesifik semptom ve bulgularla başlayan, kanama ve ateşin eşlik ettiği akut bir hastalıktır.

Etiyoloji

Filoviridae, *Arenaviridae*, *Bunyaviridae* ve *Flaviviridae* olmak üzere dört taksonomik aileye ait 25'den fazla virüs hastalığa neden olur. Hepsi küçük genoma sahip tek sarmallı RNA virüsüdür. *Filoviridae* ailesinden Ebola ve Marburg, *Arenaviridae* ailesinden Eski Dünya (*Lassa*, *Lujo*) ve Yeni Dünya virüsleri (*Junin*, *Macupo*, *Guanarito*, *Sabiá*, *Chapara*), *Bunyaviridae* ailesinden Eski Dünya Hantavirüsleri (*Hantaan*, *Seoul*, *Puumala*, *Dobrava*, *Belgrade*) ve Yeni Dünya Hantavirüsleri (*Sin nombre*, *Andes*, *Laguna negra*) ile Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) virüsüdür *Flaviviridae* ailesinden Sarıhumma, Dang, Kyasanur orman hastalığı, Omsk kanamalı ateşi virüsü VKA'ya neden olan virüslerdir. Ülkemizde KKKA ve hantavirüs enfeksiyonları görülmektedir. Ege Bölgesinde 1930'dan önce doğanlarda Dang ateşine ait nötralizan antikorların bulunduğu gösterilmiştir.

Epidemiyoloji

Dang hariç viral kanamalı ateşler zoonotik hastalıklardır ve rezervuarı memelilerdir. İnsanlara rezervuar ile direk temas sonucu, flavivirüsler ve bunyavirüslerin çoğunda ise kene ve sivrisinekler aracılığı ile bulaşır. VKA tüm dünyada görülebilmesine rağmen bir kanamalı ateş virüsünün endemik bölgesi, onun doğal rezervuarı veya vektörünün yaşam alanı ile sınırlanmaktadır.

Aerosol yoluyla bulaşma, Dang hariç VKA virüslerinin ortak özelliklerindedir. VKA biyoterrorizm açısından A kategorisinde değerlendirilirken, KKKA C kategorisinde sınıflandırılmıştır.

Marburg ve Ebola tüm kanamalı ateş virüsleri içerisinde en ölümcül olanıdır, insanlara yarasa salgıları ve tükürüğü ile bulaşır. Arenavirüsler ve hantavirüsler kemiricilerde kronik asemptomatik enfeksiyona yaparak doğada varlıklarını sürdürürler. Kemirici idrarının aerosol yoluyla alınması veya mukoz membranlara direk teması ile bulaşır. Rift Vadisi ateşi ve Sarı hummanın vektörü sivrisinektir. Kyasanur, KKKA ve Omsk kanamalı ateşi kemiriciler, tavşanlar ve kirpiller gibi küçük memelilerde varlığını sürdürür ve kenelerle yayılır. İnsanlara bulaş kene tutunması veya rezervuar hayvanların kontamine kan ve çıkartılarına maruziyet sonucudur.

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, dünyada en yaygın VKA'dır. Afrika, Doğu Avrupa, Orta Doğu ve Orta Asya hastalığın görüldüğü bölgelerdir. KKKA Türkiye'de ilk kez 2002 yılında Tokat ve çevresinde başlayan salgın ile dikkati çekmiştir. Doğu ve Orta Karadeniz'in güneyi ile İç Anadolu ve Doğu Anadolu'nun kuzey bölgelerinde yaygındır. Ülkemizdeki olguların %90'ı kırsal alanda yaşayan çiftçilerdir ve hastaların %70'inde kene ile temas öyküsü mevcuttur. Sağlık çalışanları KKKA'dan etkilenen ikinci gruptur.

KKKA virüsü *Bunyaviridae* ailesinden *Nairovirus* türünden bir RNA virüsüdür. Sekiz farklı genetik grubu bulunmaktadır. Türkiye'den izole edilen KKKA virüs izolatları filogenetik olarak Güneydoğu Rusya ve Kosova suşları ile

benzerdir. KKKA, *H. marginatum* cinsi kenelerle taşınmaktadır. Keneler hem vektör hem de rezervuar özelliğindedir. Hayvanlarda hastalık oluşturmazlar ve geçici viremiye yol açarlar.

Hantavirüs insanlarda, hantavirüs pulmoner sendrom (HPS) ve hantavirüs renal sendrom (HRS) şeklinde görülür. HPS Amerika kıtasında görülür. En önemli etkenler Kuzey Amerika'da Sin Nombre, Güney Amerika'da ise Andes virüsleridir. HRS'a neden olan Hantaan; Kore, Çin, Doğu Rusya'da, Dobrova; Balkanlar ve Eski Sovyetler Birliği'nde, Puumala; Avrupa'da görülmektedir. Türkiye'de 2007 yılında Batı Karadeniz Bölgesinde Puumala suşuna ait salgın yaşanmış, başta Karadeniz Bölgesi olmak üzere sporadik olarak görülmeye devam etmektedir.

Hantavirüslerin doğadaki rezervuarı farelerdir. Virüs kemiricilerde önemli bir hastalığa yol açmaksızın uzun süre kalmakta, insanlara ise enfekte hayvanın ısırması, idrar ve tükürük gibi çıkartılarının deri veya mukozalarla teması ya da aerosolize enfekte çıkartıların solunmasıyla bulaşır. İnsandan insana bulaş sadece Andes virüsünde gösterilmiştir.

VKA'lı hastalar kanama varken en bulaştırıcı dönemde olurlar. İnkübasyon ve asemptomatik dönemde bulaştırıcılık ihmal edilebilir.

İnsandan insana sekonder bulaş birçok VKA virüsünde görülmektedir.

Klinik Özellikler

Viral kanamalı ateşler her iki cinste ve tüm yaş gruplarında görülebilen, asemptomatik enfeksiyondan şok, multiorgan yetmezliği ve ölümle sonuçlanabilen geniş bir spektrumda hastalık yapabilir.

Klinik seyir VKA'lar arasında farklılık gösterir. Ancak tipik olarak ateş, yaygın kas ağrısı, baş ağrısı, artralji ve kırıklığın görüldüğü 3-4 günlük bir prodromal dönemle başlar. Nonspesifik belirti ve bulgularla başladığı için diğer ateşli hastalıklardan ayırmak güçtür. Lassa ateşinde orofarinksin hiperemik olması streptokoksik tonsillofarenjit ile karıştırılabilir.

VKA'lar bulantı, kusma, karın ağrısı, ve ishal gibi gastrointestinal belirti ve bulguların görülmesi nedeniyle bazen akut batın ile karışabilir. Gastrointestinal kanama KKKA, Marburg ve

Ebolada sık karşılaşılan bir durumdur. Makülopapüler, peteşiyal, ekimotik olmak üzere her türlü döküntü görülebilir. KKKA'da damar giriş yerleri başta olmak üzere büyük ekimozlar karakteristikdir. Konjonktival kanama veya kızarıklık görülebilir, ancak tipik olarak kaşıntı, akıntı ve rinit görülmez.

Ciddi olgularda kanama görülür. Vasküler bozukluklar konjonktival hemoraji, ödem, kanama, hipotansiyon, şok ve proteinüriye neden olur. Kanamalar hematemez, melena, hematokezya, vajinal kanama, peteşi, purpura, burun kanaması, dişeti kanaması ve enjeksiyon yerlerinde kanamalar, hemoptizi ve hematüri şeklinde olabilir. Oryantasyon bozukluğu, tremor, yürüme bozuklukları, konvüzyon, hıçkırık gibi santral sinir sistemi bozuklukları hastalığın son dönemlerinde özellikle Kyasanur orman hastalığı, Omsk kanamalı ateşi, Güney Amerika kanamalı ateşinde görülebilir. Kyasanur orman hastalığı, Omsk kanamalı ateşi gibi meningoensefalit bulguları ile seyredenler dışında VKA'larda beyin omurilik sıvısı bulguları normaldir.

Klinik seyir tüm VKA'larda oldukça hızlıdır, ölüm genellikle ilk 2 hafta içinde görülür. Flavivirüs ateşinde tipik olarak bifazik seyir gözlenir. Sarı humma ve Dang ateşinde günler, Kyasanur orman hastalığı ve Omsk kanamalı ateşinde haftalar süren sessiz bir dönemin ardından kanama, şok, böbrek yetmezliği ve meningoensefalit gelişebilir.

KKKA, 2-14 günlük inkübasyon döneminden sonra ateş, baş ağrısı, miyalji, ishal, bulantı-kusma ile başlar. Orta-ağır olgularda hastalık başladıktan sonraki 5-7. günlerde kanamalar gelişir. Hastanede kalma süresi genellikle 9-10 gündür. Relaps görülmez. Trombositopeni (<20.000/ μ L), uzamış aPTT (>60 sn), melena ve somnolansın eşlik etmesi mortalite için bağımsız risk faktörleridir. Viral yük $\geq 1 \times 10^9$ RNA kopya/mL olması mortalite için en önemli belirteçtir.

Trombositopeni, KKKA'nın değişmez bulgusudur. Hastalarda lökopeni, aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktik dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin fosfokinaz (CK) yüksekliği görülür. Protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzamıştır. Fibrinojen düzeyi düşebilir, fibrin yıkım

ürünleri artabilir. Tam kan sayımı ve biyokimyasal testler yaklaşık 5-7 günde normale döner.

Hantavirüslerden Hantaan, Dobrova, Seoul ve Puumala virüsleri ateş, trombositopeni, akut böbrek yetmezliği ile karakterize HRS'ye neden olur. Hastalık febril, hipotansif, oligürik, poliürik ve iyileşme olarak tanımlanan fazlardan oluşmaktadır. Hantaan ve Dobrova virüsleri %5 fatalite ile sonuçlanan ciddi enfeksiyona neden olur. Epidemik nefropati olarak da isimlendirilen Puumala daha hafif seyirli, %90'ı asemptomatik, fatalite hızı %1'in altındadır.

HPS ateş ile başlar. Başlangıç hafif ve nonspesifik semptomlarla olabilir, ancak 24 saat içinde mekanik ventilasyon ve destek ihtiyacı gerektiren tabloya neden olabilir. Hastalığın başlangıcında nefes darlığı şikâyeti varlığında bile göğüs radyografisinin normal olmasına rağmen ARDS ile birlikte bilateral nonkardiyojenik pulmoner ödem görülmesi HPS'nin tipik özelliğidir. Ölüm %40-50 civarındadır.

Tanı

Çoğu VKA'nın nonspesifik semptomlarla seyretmesi özellikle kanamanın olmadığı erken dönemde klinik tanıyı güçleştirir. Uygun klinik bulgular varlığında; endemik bölgede yaşama veya üç hafta içinde endemik bölgeye seyahat, hayvan veya insanın kan veya vücut sıvıları ile temas, kene veya sivrisinek ısırması/tutunması, VKA'nın çalışıldığı bir laboratuvarında çalışma, son 3 ay içinde VKA geçirip iyileşen birisi ile cinsel teması olanlarda VKA düşünülmelidir. Risk faktörlerinin olmadığı durumlarda olgu kümelenmelerinin olması biyoterörizmi akla getirmelidir.

Ayrırcı tanıda; malarya, tifo, basilli dizanteri, meningokoksemi, stafilokoksemi, streptokokkal farengit, tularemi, akut batın, pyelonefrit, poststreptokokkal glomerulonefrit, akciğer/gastrointestinal şarbonu, psittakoz, influenza, viral hepatitler, EBV, CMV, kızamık, rubella, dönek ateşi, leptospiroz, tifüs, Q-ateşi, benekli ateş grubu riketsiyozlar, idiyopatik ve trombotik trombositopenik purpura ve lösemi düşünülmelidir.

Laboratuvar testleri: Sensitivite ve spesivitesi %90'ın üzerinde olan ELISA ana tanı testidir. Flavivirüs enfeksiyonlarının serolojik tanısı çapraz reaksiyonlar nedeniyle güçtür. Ters trans-

kriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) duyarlı bir yöntemdir. En tanımlayıcı test viral kültürdür. Ancak zaman alıcı ve ileri teknolojiye ihtiyaç olduğu için sadece araştırma amacıyla kullanılmaktadır.

KKKA tanısında, hastalığın başlangıcından 7 gün sonra IgM ve IgG antikorları araştırılabilir. IgM enfeksiyondan 4 ay sonra saptanamayacak düzeye iner, IgG 5 yıl boyunca tespit edilebilir. RT-PCR, KKKA tanısında tercih edilmesi gereken yöntemdir.

Hantavirüs enfeksiyonunda kan ve dokularda RT-PCR ile viral RNA'nın gösterilmesi, ELISA ile IgM ve IgG antikorların tespiti veya dokularda immünohistokimyasal boyama ile viral antijenlerin gösterilmesi ile tanı konulur.

Tedavi

Sıklıkla kusma, ishal ve azalmış sıvı alımı nedeniyle komplike hale gelen ciddi mikrovasküler instabilite, dikkatli sıvı replasmanı gerektirmektedir. HRS'de diyaliz ihtiyacı olabilir. Elektrolit değerleri yakından takip edilmelidir. Gerekli durumlarda kristaloidler ve vazopressörler kullanılmalıdır. Volüm fazlalığından kaçınmak ve hematokriti %30'un üzerinde tutmak için tercihen eritrosit olmak üzere transfüzyon gerekir.

DİK ihtimali değerlendirilmeli ve laboratuvar parametreleri uyumlu ve aktif kanaması olanlarda kan ürünleri verilmelidir. Trombosit 50.000/ μ L'nin altında olanlarda kanama varsa, 20.000/ μ L'nin altında ise kanama olmasa bile trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Hasarlı trombosit agregasyonu trombosit sayısı çok düşük olmasına rağmen özellikle Lassa ateşi olmak üzere bazı VKA'da kanamaya yol açabilir. Taze donmuş plazma transfüzyonu (15-20 mL/kg) kanama varlığında ve fibrinojen seviyesinin 100mg/dL'den daha düşük olduğu durumlarda düşünülmelidir. Özellikle alta yatan malnütrisyon ve karaciğer hastalığı bulunanlarda K vitamini (10 mg, ardışık iki gün) verilebilir. HPS dışında barotrauma ve plevral-pulmoner kanama nedeniyle entübasyon ve mekanik ventilasyondan kaçınılmalıdır. HPS'de tanı doğrulanana kadar geniş spektrumlu antibiyotik başlanmalıdır.

Ağrı kontrolü için asetaminofen, tramadol, opioidler kullanılabilir. Salisilat ve nonsteroid

anti-enflamatuvarlar kullanılmamalıdır. Kana ma riski nedeniyle intramusküler ve subkütan enjeksiyondan kaçınılmalıdır. Stres ülseri profilaksisi H2-reseptör blokerleri veya PPI ile yapılmalıdır.

Antiviral Tedavi

Intravenöz ribavirinin Lassa ateşi tedavisinde yararlı olduğu, ilk 6 günde başlanırsa fataliteyi %55'den %5'e indirdiği gösterilmiş ancak bu endikasyon için onayı alamamıştır.

HRS erken dönemde ribavirinin faydalı olduğu belirtilmiş, kullanımı ile ilgili kesin bir öneri yoktur.

KKKA'da ribavirinin etkinliği gösterilememiştir.

VKA tedavisinde etkili antiviral ajan yoktur. Destek tedavisi esastır.

Korunma ve Kontrol

Uygun klinik bulguları olan hastalar tanı konulana kadar enfeksiyöz kabul edilmeli ve izolasyon önlemleri alınmalıdır. Tıbbi bakım, gerekli koruyucu ekipman giyilerek yapılmalıdır. Endotrakeal aspirasyon ve entübasyon gibi aerosol üreten işlemlerde N95 veya FFP3 maskeler kullanılmalıdır. VKA'lı hastaların enfekte çıkartıları %10'luk çamaşır suyu ile dekontamine edilmeli, hastaların eşyaları, buldukları alan ve yüzeyler %1'lik çamaşır suyu ile temizlenmelidir.

VKA hastaya korunmasız direk temas eden kişi en uzun inkübasyon periyodu süresince monitorize edilmeli, cinsel temas, öpüşme ve ortak eşya kullanımı gibi yakın temastan kaçınılmalıdır.

KKKA'dan korunmak için endemik bölgede yaşayanların kapalı giysiler giymesi, vücutlarında günlük kene kontrolü yapması, gerekmektedir. Kene tutunmuşsa parçalanmadan ve patlatılmadan çıkarılmalı, deri alkol veya antiseptiklerle temizlenmeli veya su ve sabunla yıkanmalıdır. Semptomlar açısından iki hafta süre ile takip edilmelidir. Ayrıca ara konak hayvanlarda kene kontrolü korunmada önemlidir.

Hantavirüslerden korunmada en etkili yöntem kemiricilerin kontrolü, kemiriciler ve çıkartıları ile temasın önlenmesidir. İyi havalandırılmayan, kapalı ve az kullanılan alanlarda farelerin girebileceği delikler kapatılmalı, yaşama alanlarının etrafındaki çöplük, çalılık ve atık gibi farelerin yaşayabileceği ortamlar temizlenmeli, temizlik işlemleri sırasında eldiven giyilmeli ve %10'luk çamaşır suyu ile etraf ıslatıldıktan sonra temizlik yapılmalıdır.

VKA'dan korunmada ruhsatlı tek aşı canlı atenüe sarı humma aşısıdır. Oldukça etkilidir, 10 günde %95 koruma sağlar. Ayrıca Arjantin kanamalı ateşine karşı geliştirilen Arjantin'de ruhsatlı aşı, Bolivya kanamalı ateşine karşı da koruyucudur, ancak diğer arenavirüslerden korumaz.

114

HANTAVİRÜS ENFEKSİYONLARI

Güven ÇELEBİ

Hantavirüsler *Bunyaviridea* ailesinde hantavirüs genusunda yer alan, kemirici (rodent) veya böcekçil (insectivore) kaynaklı bir grup zarflı RNA virüsüdür. Bu virüs ilk defa 1978 yılında Kore’de Hantaan nehri civarında bir kemiriciden izole edilmiştir. Günümüze kadar 45 civarında hantavirüs tipi saptanmış ve bunlardan 20 tanesi insanlarda enfeksiyon etkeni olarak gösterilmiştir (Tablo 114.1). Her hantavirüs tipi o tipe özgü bir kemirici türü tarafından taşınmaktadır.

Tablo 114.1. İnsanlarda Hastalık Etkeni Olarak Saptanan Hantavirüs Tipleri*.

Virüsün Adı	Kısaltma	Taşıyıcı Kemirici	Bulunduğu Bölge	Yaptığı Hastalık
Puumala	PUUV	<i>Myodes glareolus</i>	Avrupa	RSKA
Dobrava	DOBV	<i>Apodemus flavicollis</i>	Avrupa	RSKA
Saaremaa	SAAV	<i>Apodemus agrarius</i> (Avrupa tipi)	Avrupa	RSKA
Tula	TULV	<i>Microtus arvalis</i>	Avrupa	RSKA
Seoul	SEOV	<i>Rattus norvegicus</i>	Dünyada yaygın	RSKA
Hantaan	HTNV	<i>Apodemus agrarius</i> (Asya tipi)	Asya	RSKA
Amur	AMRV	<i>Apodemus peninsulae</i>	Asya	RSKA
Sin Nombre	SNV	<i>Peromyscus maniculatus</i>	Kuzey Amerika	HPS
Andes	ANDV	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Güney Amerika	HPS

* Bu tablo Asya ve Avrupa’da saptanan hantavirüs tiplerinin tümünü ve Amerika Kitasi’nda saptanan başlıca hantavirüs tiplerini kapsamaktadır. RSKA: Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş. HPS: Hantavirüs pulmoner sendrom.

Virolojik Özellikler

Hantavirüs 90-160 nanometre büyüklüğünde ve üç segmentten oluşan bir RNA genomu içerir: L segmenti RNA-bağımlı RNA polimeraz enzimini, M segmenti zarf glikoproteinlerini (G_N ve G_C) ve S segmenti ise nükleokapsid proteinini (N) kodlamaktadır.

Tarihçe

Kore Savaşı sırasında 3.000’den fazla askerin etkilendiği “ateş, şok ve böbrek yetmezliği” ile seyreden bir salgın hastalık tanımlanmış ve bu tablo “Kore Kanamalı Ateşi” olarak adlandırılmıştır. Lee isimli araştırmacı 1976-1978 yılları arasında yaptığı çalışmalar ile bu hastalığın kemirici kaynaklı olduğunu ortaya koymuş ve etkeni kemiricilerden izole etmeyi başarmıştır. Sonraki yıllarda Asya ve Avrupa’da birçok ülkede farklı hantavirüs tipleri izole edilmiş ve hastalık 1983 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından “renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş” (RSKA) olarak adlandırılmıştır. Amerika Birleşik Devletlerinde 1993 yılında akut solunum yetmezliği ile karakterize ve yüksek oranda fatal seyreden bir salgın hastalık ortaya çıkmış ve bu hastalığın etkeninin de bir hantavirüs (Sin Nombre virüs) olduğu anlaşılmıştır. Hastalığın bu formu “hantavirüs pulmoner sendrom” (HPS) olarak isimlendirilmiştir.

Epidemiyoloji

Dünyada yılda 60-150 bin arasında RSKA olgusu bildirilmektedir ve bunların %90’ı Çin, Kore ve Rusya kaynaklıdır. Avrupa Birliği’nde

ise hastalık en sık İskandinav ülkelerinde görülmektedir.

Asya kıtasında en sık görülen RSKA etkenleri HTNV, SEOV ve AMRV'dir. Avrupa kıtasında yaygın olarak PUUV enfeksiyonu görülmektedir. Ayrıca Orta ve Doğu Avrupa'da SAAV, Balkanlar'da ise DOBV enfeksiyonu bildirilmektedir. Amerika kıtasındaki hantavirüs enfeksiyonu insidansı Avrasya'dakine göre daha düşüktür. Kuzey Amerika'da başlıca HPS etkeni Sin Nombre virüs, Güney Amerika'da ise Andes virüstür.

Bulaşma

Hantavirüs enfeksiyonu kemiricilerde genellikle asemptomatik fakat kronik bir seyir gösterir. Enfekte kemiriciler idrar ve dışkılarıyla çevreyi hantavirüs ile kontamine ederler. Hantavirüsler çevresel ortamda canlılığını haftalarca sürdürebilir ancak ultraviyole, ısı, deterjan ve hipoklorit gibi dezenfektanlara son derece duyarlıdır. İnsanlara bulaşma virüsün inhalasyon veya mukozal (orofarinks, konjonktiva) yolla vücuda alınmasıyla gerçekleşir.

Patogenez

Vücuda giren hantavirüs önce doku makrofajları tarafından bölgesel lenf bezlerine taşınır ve burada replike olduktan sonra primer viremi ile hedef organlara ulaşır. Hantavirüs vücutta temel olarak; akciğer, kalp, böbrek ve lenfoid organların vasküler endoteline yerleşmektedir. Hantavirüsler enfekte ettiği hücrelere direkt sitopatik etki göstermez. İmmün sistemin aktive olması sonucunda; tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi proenflamatuvar sitokinler salgılanır. Bu sitokinler vasküler permeabilitede artışa ve damar dışına sıvı kaçışına neden olurlar. Hantavirüs enfeksiyonlarında görülen hipotansiyon ve şok bu sitokinlerin etkisi sonucu gelişir.

Hastalığın akut döneminde virüsün N proteinine karşı, geç döneminde ise G_N ve G_C proteinlerine karşı nötralizan antikorlar oluşur. Hastalığın erken döneminde oluşan güçlü antikor yanıtı virüs yayılımını önleyerek hastalığın şiddetini azaltır. Oluşan nötralizan antikorlar serumda yıllarca varlığını sürdürür ve kişiyi aynı hantavirüs tipi ile re-enfeksiyondan korur.

Hantavirüs enfeksiyonunun insanlardaki seyri; hantavirüs tipine ve kişinin immün yanıtına bağlı olarak değişkenlik gösterir. Asemptomatik veya subklinik bir enfeksiyon tablosu görülebildiği gibi hızla hipotansiyon-şok-organ yetmezliğiyle seyreden ve ölümlü sonuçlanan tablolar da gelişebilir.

Klinik

Avrupa ve Asya'da bulunan hantavirüs tipleri RSKA tablosuna yol açarlar. Bunlardan PUUV hafif seyirli bir enfeksiyona neden olurken (fatalite oranı %0.1 civarındadır), HTNV ve DOBV ile oluşan enfeksiyon daha ağır seyirlidir ve %5-10 oranında ölüm görülür. Amerika Kıtası'nda bulunan hantavirüs tipleri HPS tablosuna neden olur ve oluşan enfeksiyonun fatalitesi oldukça yüksektir (%30 civarında).

RSKA formunda; inkübasyon süresi ortalama üç haftadır. Hastalığın seyrinde klasik olarak beş dönem görülür: febril dönem, hipotansif dönem, oligürik dönem, poliürik dönem ve konvelesan dönem. Hastalık yüksek ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, adale ağrısı, karın ağrısı, bulantı-kusma gibi yakınmalar ile başlar. Ateşli dönemin ardından hastaların bir kısmında hipotansiyon ve oligüri gelişir. Hipotansif dönemdeki hastaların yaklaşık üçte birinde şok ve mental konfüzyon görülür. Hastalarda pulmoner tutulumla bağlı solunum sıkıntısı, kardiyak anormallikler ve artrit görülebilir. Ölüm çoğunlukla böbrek yetmezliği, şok veya kanamaya bağlı olarak gelişir.

Olguların yaklaşık üçte birinde konjonktivalarda, gastrointestinal sistemde veya beyinde kanamalar ortaya çıkabilir. PUUV ile enfekte olgularda ciddi kanama nadirdir ancak hipofiz içi kanamaya bağlı çok sayıda hipofiz yetmezliği bildirilmiştir.

Göz tutulumuna bağlı semptom ve bulgular bu hastalık için çok tipiktir. HTNV enfeksiyonunda %60 civarında ve PUUV enfeksiyonunda %20-30 civarında olguda geçici görme kaybı, bulanık görme ve çift görme gibi semptomlar görülür. Nadir olmakla birlikte santral sinir sistemi invazyonu görülebilir.

RSKA formunda hastalığın en belirgin hasarı böbreklerde ortaya çıkar. HTNV ve DOBV

ile oluşan enfeksiyonda böbrek hasarı daha belirgindir ve olguların %30-40'ında hemodiyaliz gereksinimi ortaya çıkar. PUUV enfeksiyonunda hemodiyaliz oranı %5-7 civarındadır.

Laboratuvar incelemelerinde; kan üre ve kreatinin seviyesinde yükselme, proteinüri ve trombositopeni en sık saptanan bulgulardır. Lökositoz, C-reaktif protein (CRP) seviyesinde yükselme, hematüri, karaciğer enzimlerinde hafif yükselme, LDH seviyesinde artış, EKG'de değişiklikler ve akciğer grafisinde infiltratif görünüm saptanabilir.

HPS formunda inkübasyon süresi ortalama 14-17 gün civarındadır. Hastalığın febril/prodromal dönem, pulmoner ödem ve şok dönemi, diürezis dönemi ve konvelesan dönem olmak üzere karakteristik dört dönemi vardır. Febril dönem akut olarak ateş, üşüme titreme, miyalji, bulantı-kusma, karın ağrısı ve baş ağrısı gibi nonspesifik semptomlar ile başlar. Kuru bir öksürük olmakla birlikte üst solunum yolu enfeksiyonunun diğer bulguları (burun akıntısı, farenjit, kulak ağrısı vb) genellikle yoktur. Febril dönem genellikle 3-6 gün sürer. Pulmoner kapiller sitemde permeabilite artışı ve sıvı kaçağı sonucu akciğer ödemi ortaya çıkar. Pulmoner ödem ve şok döneminin başlamasıyla birlikte klinik tablo birden kötüleşir. Ölüm çoğunlukla pulmoner ödem döneminin ilk 24 saati içinde gerçekleşir. Yaşayan olgularda pulmoner ödem ve şok tablosu 3-6 gün içinde düzelir.

Tanı

Tanıda serolojik testler, moleküler testler ve viral hücre kültürü kullanılabilir. Virüsün hücre kültürü ancak biyogüvenlik düzeyi 3 olan referans laboratuvarlarda yapılabilir. Bu nedenle tanıya yaygın olarak serolojik testler ve moleküler testler kullanılmaktadır.

Serolojik Testler

Hantavirüs enfeksiyonunda semptomların başlamasıyla birlikte hasta serumunda IgM ve IgG tipi antikolar saptanabilir düzeylere ulaşır. Ancak PUUV enfeksiyonunda olguların bir kısmında hastalığın ilk 5 günü içerisinde serumda antikor saptanamaz. Hastalığın akut dönemde IgM tipi antikoların serumda

gösterilmesi veya hastalığın akut ve konvelesan döneminde alınan iki ayrı serum örneğinde IgG tiresinde en az 4 kat artış saptanması hantavirüs enfeksiyonu tanısı için yeterlidir.

Moleküler Testler

Hastalığın tanısında virüs genomunun polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanması oldukça değerlidir. Semptomların başladığı andan itibaren serum, idrar, doku biyopsi materyali gibi klinik örneklerde PCR ile hantavirüs saptanabilir.

Ayırıcı Tanı

RSKA ayırıcı tanısında öncelikle "ateş ve böbrek fonksiyon bozukluğu" ile seyreden hastalıklar (leptospiroz gibi) ve "ateş ve kanama" ile seyreden hastalıklar (Kırım-Kongo kanamalı ateşi gibi) düşünülmelidir.

Tedavi

RSKA tedavisinde temel amaç hastanın hipotansiyon ve şoktan korunması için yeterli sıvı desteğinin sağlanmasıdır. Hastaların böbrek fonksiyonları, elektrolit ve trombosit seviyeleri yakın takip edilmelidir. Böbrek yetmezliğinde diyaliz ve ciddi trombositopeni varlığında trombosit transfüzyonu gerekebilir.

Antiviral Tedavi

Günümüzde hantavirüs enfeksiyonu tedavisi için genel kabul gören bir antiviral ilaç henüz mevcut değildir. HTNV virüs ile enfekte edilen deneysel hayvan modellerinde ribavirin tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Çin ve Kore'de yapılan sınırlı sayıda insan çalışması HTNV enfeksiyonlarında ribavirinin etkin olduğunu göstermektedir. Ancak Avrupa'da yaygın olan PUUV ve DOBV enfeksiyonlarında ribavirinin etkinliği konusunda yayınlanmış çalışma yoktur.

İmmünoterapi: Deneysel çalışmalarında pasif olarak verilen nötralizan antikoların kemiricilerde enfeksiyon gelişmesini önlediği gösterilmiştir. Ancak henüz insanlarda bu konuda yapılmış bir çalışma yayınlanmamıştır.

Korunma ve Kontrol

Güney Amerika'da bulunan Andes virüs dışında hantavirüsler insandan insana bulaşmaz. Ancak hantavirüs ile enfekte bir hastanın vücut sıvıları ile mukozal veya perkütan temas sonucu bulaşma gerçekleşebilir. Bu nedenle akut hantavirüs enfeksiyonu düşünülen bir hastaya hizmet veren sağlık personeli uygun koruyucu önlemleri almalıdır.

Hantavirüs insanlara çoğunlukla orman, bahçe gibi doğal ortamlarda ve inhalasyon yoluyla bulaşmaktadır. Bu nedenle hastalıktan korunmada el temizliğine ve temel hijyen kurallarına uymanın çok önemli olduğu unutulmamalıdır. Hantavirüs ile kontamine olduğundan şüphelenilen yerlerin (çatı katı, bodrum, depo gibi) temizliği sırasında maske kullanılması, süpürme yerine yıkama yapılması, temizlik sırasında toz kaldıran yöntemlerden kaçınılması ve el hijyenine dikkat edilmesi korunma önlemlerinin özünü oluşturmaktadır. Ayrıca bina içlerinde kemirici idrar ve dışkıyla kontamine olmuş alanların dezenfeksiyonu için 10 kat sulandırılmış çamaşır suyu kullanılabilir.

Aşı

Hantavirüsler için konvansiyonel yöntemlerle elde edilen aşılardan ciddi yan etkilerinin olması ve koruyucu etkilerinin yetersizliği nedenleriyle batı ülkelerinde tercih edilmemektedir. Moleküler yöntemle üretilen bir hantavirüs aşısı hayvan çalışmalarında başarılı bulunmuş ve gönüllü insanlar üzerinde denenmeye çalışmalarına başlanmıştır.

Türkiye'de Hantavirüs Enfeksiyonları

Ülkemizde hantavirüs enfeksiyonu ile ilgili bilinen en eski kayıtlar Behiç Onul'un Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı'nda (1971 baskısı) yer almaktadır. Bu kitapta Kore Savaşı'na katılan Türk Tugayı'nda "Mançurya Humması" hastalığı görüldüğü ve hastalığa bağlı kayıplar verildiği belirtilmektedir. Bu dönemde hantavirüs enfeksiyonu tanısını doğrulamak amacıyla kullanılan serolojik testler henüz mevcut değildi. Ülkemizde hantavirüs ile ilgili ilk seroprevalans çalışması 1993 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde yapılmıştır. Bu çalışmada Kore gazilerini de içeren 106 askeri personelin kanında hantavirüs-IgG antikörlerinin varlığı araştırılmış ve hepsi de negatif bulunmuştur. 1997 ve 2004 yıllarında İzmir bölgesinde çoğunluğunu kronik böbrek yetmezliği hastalarının oluşturduğu bir popülasyonda hantavirüs-IgG taraması yapılmış ve % 3-4 civarında pozitiflik saptanmıştır. Ankara Numune Hastanesi'nde 2006 yılında Kırım-Kongo kanamalı ateşi ön tanısıyla izlenen 58 hastada hantavirüs-IgG pozitifliği araştırılmış ve hepsinde negatif bulunmuştur.

Doğu Karadeniz ve Ege bölgesinde 2004 yılında yakalanan 330 kemiricinin 4'ünde (% 1.2) hantavirüse karşı antikor varlığı saptanmıştır. Çelebi ve arkadaşları tarafından Zonguldak-Bartın bölgesinde 2009 yılının Şubat ayı içerisinde başlayan bir hantavirüs salgını tespit edilmiştir. Bu salgının tespit edilmesiyle birlikte hantavirüsün ülkemiz coğrafyasında bulunduğu ve insanlarda RSKA tablosuna yol açtığı ilk defa metodolojik olarak gösterilmiştir. Zonguldak-Bartın bölgesinde ortaya çıkan salgında 20 civarında olguda akut hantavirüs enfeksiyonu serolojik olarak doğrulanmıştır. Bu olguların çoğunluğunda etkenin PUUV olduğu saptanmıştır. Hastalık konusunda bilgi ve farkında olma bilincinin artmasıyla birlikte 2009 yılından itibaren ülkemizin birçok bölgesinden hantavirüs olguları bildirilmeye başlanmıştır. Bartın, Giresun gibi bazı illerde yapılan taramalarda toplumda % 3-5 civarında seropozitiflik saptanmıştır. Ayrıca Bartın bölgesindeki kemiricilerden PUUV ve DOBV izole edilmiştir.

Ülkemiz 66 kemirici ve 16 böcekçil türü ile büyük bir biyolojik çeşitliliğe sahiptir. Ülkemizdeki kemirici türleri göz önüne alındığında PUUV ve DOBV dışında SAAV, SEOV, TULV ve SEEV'in de Türkiye'de bulunabileceği söylenebilir.

115 TATARCİK ATEŞİ

Yusuf Ziya DEMİROĞLU

Tatracık ateşi, literatürde “üç gün ateşi” (three day fever), “papatasi ateşi” (papataci fever) adlarıyla da bilinen ateş, retroorbital ağrı, miyalji ve güçsüzlük gibi semptomlara yol açan, bir hafta içinde tamamen iyileşen selim seyirli bir hastalıktır.

Etiyoloji

Tatarcık ateşine yol açan virüsler *Bunyaviridae* ailesinin üyesidir. Bunyavirüs ailesinde yer alan hayvanlarda hastalık yapan 200’den fazla virüs genetik, morfolojik, biyokimyasal ve immünolojik özelliklerine göre beş cinse (*Orthobunyavirus*, *Phlebovirus*, *Nairovirus*, *Hantavirus* ve *Tospovirus*) ayrılır.

Tatarcık ateşine yol açan virüsler flebovirüs cinsi içerisinde yer alır. Flebovirüsler de 40 serotip içeren *Sandfly fever* (SF) grubu ve 13 serotip içeren *Uukuniemi* (UUK) grubu olarak 2 ana kategoride incelenir. Flebovirüsler artropodlarla çoğunlukla tatarcıklarla (phlebotomine sandflies) ile bulaştığından bu adla anılırlar. Ancak sivrisinek ve keneler ile de taşınabilirler. Flebovirüs grubunda insanda hastalık yapan 3 genus vardır. Bunlar *Rift Valley fever virus* (RVFV), *Toscana virus* (TSV), *Sandfly fever virus* (SFV) virüs genuslarıdır. Klasik olarak tatarcık ateşinin etkeni olan Sicilya tipi (*Sandfly fever Sicilian virus*, *SFSV*) ve Napoli tipi (*Sandfly fever Naples virus* *SFNV*) virüsler *SFV* genusunda yer alır.

Flebovirüsler zarflı, negatif polariteli, tek sarmallı, 80-110 nm çapında, her virionunda 200-1500 spike içeren RNA virüsleridir.

Epidemiyoloji

Tatarcık ateşi ilk olarak 1943-1944 yıllarında İtalya’da görev yapan Amerikan askerlerinde *SFSV* ve *SFNV*’lere bağlı salgın olarak tanımlanmıştır. Kıbrıs’ta 1986-1989 yılları arasında tatil yapan İsveçli 37 turistte *SFSV* enfeksiyonu, bir olguya *SFNV* enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Kıbrısta görev yapan 581 Yunan askerinin 256’sında *SFSV*’e bağlı salgın bildirilmiştir. Kıbrıs, Cezayir, Mısır, İran, İsrail, İtalya, Ürdün ve Portekiz’den insan olguları ve virüs izolasyonu bildirilmiştir. Bangladeş, Cibuti, Etopya, Irak, Fas, Suudi Arabistan, Somali, Sudan, Tunus, Orta ve Güney Asya’daki eski Sovyetler Birliği ülkeleri ve eski Yugoslavya’dan virüs izolasyonu olmaksızın serolojik olarak hastalığın görüldüğü bildirilmiştir.

Akdeniz havzasında yer alan ülkemizde de hastalığın varlığı uzun yıllardır bilinmesine karşın etkenin gösterilmesi son yıllarda olmuştur. İlk etken gösterilmiş olgu bildirimini Başkent Üniversitesi Adana Hastanesinden yapılmıştır; 2008 yılında Adana’da Kozan merkezli salgın esnasında Ağustos-Eylül döneminde Adana’da Başkent Üniversitesi hastanesinde izlenen 15 olguda *SFSV* ve Kıbrıs tipi (*Sandfly Fever Cyprusvirus*, *SFCV*) virüse karşı antikorlar saptanmıştır. Bir başka çalışmada İzmir, Ankara ve Adana’dan 106 hastada yapılan bir çalışmada *SFSV* ve *SFCV* tipine antikor saptanmış ve aynı çalışmada Türkiye tipi (*Sandfly fever Turkey virus*, *SFTV*) bir virüs izole edilmiştir.

Vektör

Tatarcıklar, latince adıyla *Phlebotomine sandflies*, *Diptera* takımı, *Nematocera* alt takımında yer alan *Psychodidae* ailesinde ve *Phlebotominae* alt ailesinde sınıflandırılması kabul görmektedir. Tatarcıkların 700'den fazla türü bulunmaktadır. Kan emme sırasında tatarcık ateşi dışında, başta *Leishmania* türleri olmak üzere, flavivirüsler, orbovirüsler ve vezikülovirüsler gibi pek çok patojeni insanlar, kemiriciler ve köpekler arasında taşırlar.

Klinik Bulgular

Genellikle 3-6 günlük bir inkübasyon döneminden sonra 39-40°C'ye ulaşan, 6-74 saat devam eden yüksek ateş, baş ağrısı, iştahsızlık, kas ağrısı, retroorbital ağrı, fotofobi, sırt ağrısı, geçici (1 gün süren) ishal veya kabızlık görülür.

Laboratuvar bulgusu olarak lökopeni, lenfositoz, monositoz ve ılımlı karaciğer enzim yüksekliği görülür. Başkent Üniversitesi Adana hastanesinde izlenen olgularda bu bulgulara ek olarak

ılımlı trombositopeni (ortanca değer 137.000/mm³), kreatinin kinaz enzim yüksekliği (min 33 IU/L) saptanmıştır.

Tanı

SFV'ler verro hücre kültürlerinde üretilebilirler. Ancak viral kültür yöntemi her laboratuvar da yapılamadığından çoğunlukla serolojik yöntemlerle tanı konulur. Bu amaçla indirekt immünflorasans test (IFA), plak redüksiyon nötralizasyon testi, ELISA kullanılır.

Tedavi

Hastalık benign seyir gösterdiğinden ve tamamen iyileştiğinden destek tedavisi dışında spesifik tedavi önerilmez. Ancak ağır klinik seyir gösteren kritik olgular olursa interferon-ribavirin kombinasyonu düşünülebilir.

Korunma

Tatarcık ısırmasından korunmak ve tatarcıkların kontrolü önemlidir.

116 BATI NİL HASTALIĞI

Füsun Zeynep AKÇAM

Batı Nil Hastalığı (West Nile Disease, WND), arthropotlar ile taşınan bir virüs ile oluşturulan, hafif soğuk algınlığı benzeri belirtilerden meningoensefalit tablosuna kadar değişen yelpazede klinik bulgularla seyredabilen bir hastalıktır. Etken virüs, kuşlar ve sivrisinekler arasında geçiş şeklinde bir yaşam siklusuyla doğada varlığını sürdürür. İnsanlar, atlar ve diğer memeliler enfekte olabilir.

Etiyoloji

WND'ye neden olan virüs (West Nile Virüs, WNV) flavivirüs genusunun bir üyesidir ve *Flaviviridae* ailesinin Japon ensefaliti antijen kompleksine aittir. Tek zincirli, pozitif polariteli, 50 nm çapında protein bir kapsid ile çevrilmiş, ikosaedral simetrik ve zarflı bir RNA virüsüdür.

Epidemiyoloji

İlk olarak 1937'de Uganda'nın Batı Nil bölgesinde izole edilen WNV, 1953'te Nil deltası bölgesindeki kuşlarda tanımlanmıştır. İnsan enfeksiyonları ise 50 yıldan daha uzun süredir rapor edilmektedir. Virüs hemen hemen bütün kıtalarda ve farklı iklim koşullarında gözlemlenmiş ve dramatik salgınlara sebep olmuştur. Salgın bölgeleri genellikle kuşların majör göç rotaları üzerindedir. Vektörlerin çokluğu, enfekte kanatlıların yoğunluğu gibi ekolojik faktörler hastalığın oluşumunda ve yayılımında etkilidir.

İnsandaki enfeksiyonlar en sık enfekte sivrisinek ısırıkları sonucudur. Virüs aynı zamanda enfekte hayvanların kanı veya dokularıyla temas sonucu bulaşabilir. Olguların çok küçük bir kısmı

organ nakli, kan transfüzyonu yoluyla meydana gelmiştir. Transplental ve anne sütü ile geçiş riski halen değerlendirilmektedir. Standart kontrol önlemleri alınmak kaydıyla, bugüne kadar sıradan temas yoluyla insandan insana bulaş ve sağlık çalışanlarına bulaş belgelenmemiş ancak laboratuvar çalışanlarına WNV bulaşı bildirilmiştir.

Klinik Özellikler

İnkübasyon periyodu 3-14 gündür. WNV enfeksiyonu %80 asemptomatik seyreder. Semptomatik hastalık Batı Nil ateşi ya da ağır Batı Nil hastalığı şeklinde görülebilir. WNV ile enfekte olan insanların %20'sinde Batı Nil ateşi gelişir. Semptomlar ateş, baş ağrısı, yorgunluk, vücut ağrıları, bulantı, kusma, nadiren gövdede cilt döküntüleri ve büyümüş lenf nodlarını içerir. Nöroinvazif hastalık da denilen ağır Batı Nil hastalığında ise semptomlar, baş ağrısı, yüksek ateş, ense sertliği, stupor, dezoryantasyon, koma, titreme, konvüzyon, kas güçsüzlüğü ve paralizidir.

Aşağı yukarı WNV ile enfekte olan 150 kişiden 1'inde ağır nöroinvazif hastalık gelişeceği tahmin edilmektedir. Ağır hastalık herhangi bir yaşta görülebilir; ancak 50 yaş üzerindeki ve transplant hastaları gibi immün sistemi baskılanmış kişiler WNV ile enfekte olduklarında ağır hastalık gelişme riski yüksektir.

Tanı

Kan ve hedef organlarda virüsün varlığının saptanmasıyla teşhisi mümkündür. Kullanılacak teknikler:

1. ELISA yöntemiyle IgM antikoru saptanması

2. Bir hafta arayla bakılan iki örnekte ELİSA yöntemiyle IgG serokonversiyonu (veya anti-kor titrelerinde anlamlı artış) saptanması
3. Nötralizasyon tayini
4. Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile virüs saptanması
5. Hücre kültüründen virüs izolasyonudur.

Klinik bulgular geliştiğinde alınan serum ve BOS örneklerinin neredeyse tamamında IgM antikoru saptanabilmektedir. Serum IgM antikoru 1 yıldan daha uzun süre saptanabilir.

Tedavi

Nöroinvazif Batı Nil virüsüyle enfekte olan hastalar hastaneye yatırılarak, intravenöz sıvı tedavisi, gerekirse solunum desteği ve sekonder enfeksiyonlardan korunma önlemlerini içeren destek tedavisi uygulanır.

Hastalık genellikle 3-6 gün sürer ve hızla iyileşir. Batı Nil ateşinde prognoz çok iyidir fakat nöroinvazif hastalıkta %10 ve üzerinde mortalite görülmektedir.

Korunma ve Kontrol

İnsanlar için aşı mevcut olmadığından insanlarda enfeksiyonu azaltmanın tek yolu risk faktörleri hakkındaki farkındalığı artırmak ve insanların virüse maruziyetlerini azaltacak aşışıda örneklendirilen davranışları kazanmalarını sağlamaktır.

Sivrisinek bulaş riskini azaltmak. Geçiş önlemek için öncelikle sivrisinek ısırıklarına karşı cibinlik ve böceksavar kullanılmalı, sivrisinek ısırıklarının pik yaptığı dönemlerde açık hava aktivitelerinden kaçınılmalı açık alanlarda bulunmak gerekli ise uzun kollu gömlek ve pantolon giyilmelidir.

Hayvandan insana bulaş riskinin azaltılması. Hasta hayvanlara veya dokularına temas ederken ve/veya itlaf ve kesim prosedürleri boyunca eldiven ve diğer koruyucu giysiler giyilmelidir.

Kan transfüzyonu ve organ nakli yoluyla bulaş riskinin azaltılması. Salgın sırasında etkilenen bölgelerde kan ve organ bağışına yönelik kısıtlama getirilmeli, endemik bölgelerde ise laboratuvar tetkikleri dikkate alınmalıdır.

117

LEPTOSPIROZ

Vedat TURHAN

Tanım

Leptospiroz, spiroketal bir etken olan uzun sarmal mikroorganizmaların (*Leptospira interrogans*) evcil hayvanlarda, insanlarda ve kemirgenlerde neden olduğu vaskülit sonucu gelişen bir enfeksiyon hastalığıdır. Leptospiroz önce bakteriyemik dönem ve ardından gelişen immünojenik dönem (Leptospirürik dönem) olmak üzere iki fazlı seyreden öncelikle üşüme-titretilme ile yükselen ateş, frontal baş ağrısı, myalji, ve konjunktival hiperemi olmak üzere çok farklı klinik bulgularla ortaya çıkabilen bir grup multiorgan hastalığıdır. Genellikle şiddetli olgulara eşlik eden ikter sanıldığı gibi aksine sadece %10 olguda görülür, %90 olgu ise anikterik seyirlidir. İnkübasyon süresi 2-30 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 10 gün kadardır.

Epidemiyoloji

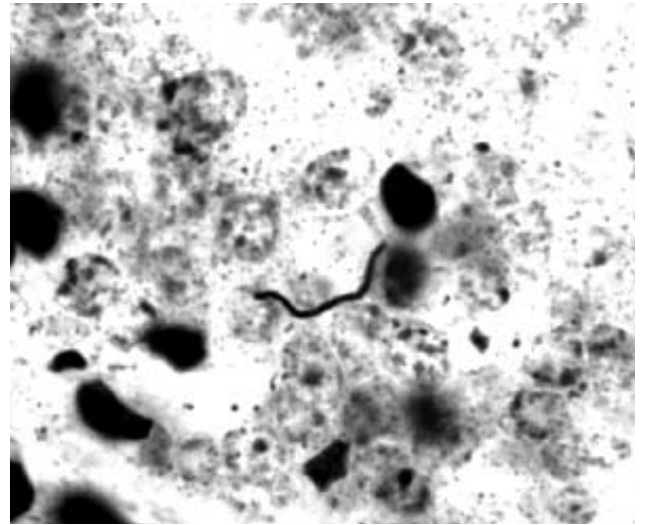
Leptospiroz global iklim değişikliğinin giderek belirginleştiği günümüzde oldukça önemli bir enfeksiyon hastalığı konumundadır. Günümüzde kırsal bölgelerde kontamine su ya da su birikintileri ile temas, özellikle rafting, su kayağı gibi su sporları esnasında ya da sel, siklon, tayfun, toprak kayması gibi tabii afetler sonrasında karşılaşılan ve başta hepato-nefrit olmak üzere multi-organ tutulumu ile seyreden ateşli hastalıklarda akla getirilmelidir. Ciddi leptospiroz bir çok ülkede yaşamı tehdit edebilen bir halk sağlığı problemidir. "Özellikle tropikal bölgelerde nedeni bilinmeyen ateşlerin en sık sebebi leptospirozdur".

Risk faktörlerini taşıyan bireylerde, ateş, kas ağrıları, konjunktival kızarıklık (nonhemorajik

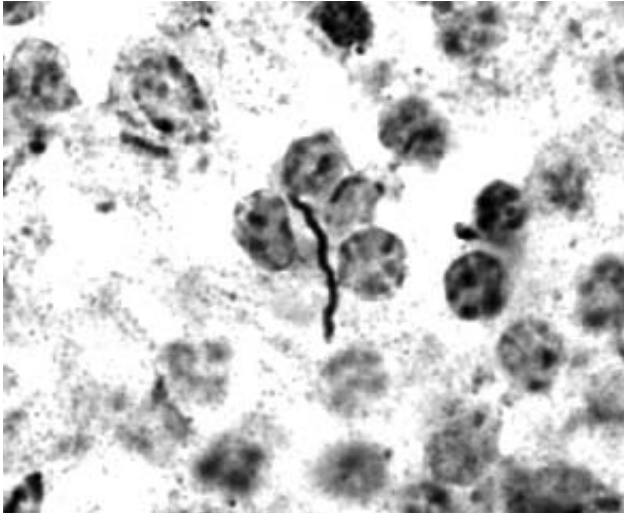
hiperemi), baş ağrıları gibi şikayetleri olan, bozukluğu/renal fonksiyon bozukluğu ve transaminaz yüksekliği ile birlikte trombositopeninin ve/veya CPK yüksekliğinin eşlik ettiği hastalarda hastalığın ayırıcı tanıda leptospiroz dikkate alınmalıdır.

Tanı

Hastalığın ilk haftası içinde leptospira kandan, idrardan ve BOS'dan özel besiyerlerine (EMJH, Korthoff, Fletcher vb.) ekilerek, 30 °C'de enkübe edilirse 5-10 gün sonra üreyen leptospiralar karanlık alan mikroskopunda görülebilir. Nadiren de olsa böbrek, karaciğer vb doku biyopsilerinden elde edilen histopatolojik incelemelerde de saptanabilir (Şekil 117.1, 117. 2). Çok sayıda serolojik yöntemlerle ikinci haftadan iti-



Şekil 117.1. Kanca şeklindeki uçları ile birlikte görülen spiroket; "*Leptospira interrogans*". (Warthin-Starry, immersion yağı, x1000, GATA Haydarpaşa Eğt. Hst. Patoloji Arşivi).



Şekil 117.2. Burgu şeklindeki morfolojiye sahip bir spiroket; *Leptospira*. (Warthin-Starry boyası, immersion yağı x1000, GATA Haydarpaşa Eğt. Hst. Patoloji Arşivi).

baren serolojik tanı mümkündür. Akut leptospirozun ateşli döneminde alınan örneklerde spesifik antikorlar bulunmaz, bundan dolayı beşinci günden itibaren ideal olarak ise 10-14 gün sonra tekrar örnek alınmalıdır. Akut ve nekroz faz serumlarının antikor titrelerinde 4 misli artış, tanı koydurucudur. Leptospiroz tanısında kültür ile izolasyon güç ve oldukça uzun zaman aldığından, canlı leptospiraların antijen olarak kullanıldığı mikroaglutinasyon testi (MAT) standart "referans prosedür" olarak kabul edilir. MAT; özgüllüğü yüksektir ancak akut faz örneklerinde duyarlılığı düşüktür. Lyme hastalığı, sifiliz, lejyonelloz, boreliyoz varlığında çapraz reaksiyonlar oluşabilir. ELISA testi hastalığın birinci haftasında IgM'yi saptama açısından MAT'tan daha duyarlıdır. Gelişmiş laboratuvarlarda moleküler amplifikasyon yöntemleri (PCR vb) kullanılarak mikroorganizmaların DNA'sı kan, BOS ve idrarda hastalığın erken döneminde saptanabilmektedir.

Leptospirozda lökosit sayısı normal olabildiği gibi lökositoz da görülebilir. Lökopeni ise son derece nadirdir. Ciddi olgularda orta şiddette bir anemi ve belirgin bir trombositopeni (%50 olguda) görülebilir. Azotemi, oligüri ve anüri genellikle hastalığın ikinci haftası içerisinde görülür ancak bazen tablonun 3.-4.ncü gününde erkenden ortaya çıkabilir. Leptospiroz olgularının %70-80'inde idrar analizlerinde anormal bulgu-

lar mevcuttur; ilk haftada proteinüri, hyalen ve granüler silendirüriler, piyüri, hematüri vardır.

Transaminazlar (ALT ve AST) normalin 2-5 katı kadar yükselirler 250 IU/L'yi nadiren geçerler, serum bilirubin seviyeleri 50-80 mg/dl ye kadar yükselebilirse de genellikle 20 mg/dl'nin altındadır. İlk haftada serum CPK seviyeleri çok fazla yükselir. Bu artış primer viral hepatitlerde görülmez.

Akciğer grafisinde ya alveolar kanamaya ya da nonkardiyojenik pulmoner ödeme bağlı difüz alveolar dolma bulgusu ve ya bronkopnömoniye düşündürülen lokalize infiltratlara ve plevra effüzyonlarına rastlanabilir.

Menenjitte seyreden formda BOS'da hücre 500-1000/mm³'nin altındadır. Genellikle lenfositöz söz konusudur. Viral menenjitlerin aksine BOS'ta protein 100 mg/dl'yi geçebilir, glukoz değerlerinin ise normal sınırlar içerisinde seyrettiği bilinmektedir.

Tedavi

Doksisisiklin ve penisilin seçenekleri başta gelmekte ve ilk 3-4 gün içinde başladığı takdirde de daha çok etkili olduğu kabul edilmektedir. Bazı hastalarda penisilin tedavisine başlanmasından 4-6 saat sonra Jarish-Herxheimer tipinde reaksiyon görülebilir. Azitromisin, doksisisiklin kadar etkili, uyum sorunu daha az, fakat daha yüksek maliyete sahip bir seçenektir. Tedavide klasik öneriler hafif-orta şiddetli olgularda amoksisilin (4X500 mg/gün) ya da doksisisiklinin (2x100 mg/gün) ağız yolu ile verilmesi iken ağır olgularda kristalize penisilin'in (İV; 6-24 MİÜ/gün) yedi gün süre ile verilmesi şeklindedir. Seftriakson, kinolonlar, piperasilin-tazobaktam ve karbapenem gibi geniş spektrumlu antibiyotiklerin de şiddetli olgularda etkili olarak kullanılabileceği anlaşılmıştır. Destekleyici tedavi klinik duruma göre eklenir. Dehidratasyon, hipotansiyon ve kanamalar ile mücadele edilir. Çoğunlukla geçici olan renal yetmezlikte birkaç kez hemodiyaliz gerekebilir. K vitamini, taze donmuş plazma, trombosit süspansiyon destek tedavilerine ihtiyaç duyulabilir. Şiddetli seyreden ve pulmoner hemoraji şeklinde kanamanın hakim olduğu leptospiroz olgularında kortikosteroid kullanımı (Prednizolon 30-60mg dozunda başlanılır ve

7-10 günlük süre içerisinde azaltılarak kesilir) giderek daha fazla tercih edilmektedir.

Korunma

Genel hijyen kurallarına uyulması ve kemiricilerin kontrolü büyük bir önem taşımaktadır. Leptospiroz açısından risk altındaki gruplar için haftada bir 200 mg doksisisiklinin etkili bir profilaksi olduğu bildirilmiştir. Günümüzde ise bu

husus tartışmalı hale gelmiştir. Veteriner tıbbında ve hayvan yetiştiriciliğinde leptospiroz aşısı yaygın olarak kullanılmakta ve aşılama önerilmektedir. Bununla birlikte taşıyıcılık önlenemekte ve periyodik aşı gerekmektedir. Bir takım aşılar olmasına rağmen, henüz leptospiroz ile ilgili insanlarda güvenli ve başarı ile kullanılabilir standart bir aşı henüz bulunmamaktadır.

Vedat TURHAN

Tanım

Çikungunya Aedes türü sivrisineklerin omurgalılara bulaştırdığı ve daha çok eklem ağrısı ve döküntü ile seyreden bir viral hastalıktır. Çikungunya terimi köken olarak hastalığın etkisiyle; ağrıdan iki büklüm olmayı, kıvrınmayı anlatan “gunya” kelimesinden gelmektedir.

İnkübasyon süresi 1-12 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 3-7 gün kadardır. Çikungunya başlıca Aedes grubu *A. aegypti* (Şekil 118.1) ve *A. albopictus* sivrisinekleri tarafından yayılmaktadır. Bir kez hastalığı geçiren kişinin ömür boyu bir daha Çikungunya'ya yakalanmayacağı (ardışık enfeksiyonlar açısından immün olacağı) düşünülebilir.

Kliniği

Hastalık ani başlangıçlı, 40 °C'ye ulaşan ateş, üşüme-titreme, başağrısı, fotofobi, şiddetli eklem ağrısı ve peteşial ya da makülopapüler döküntü ile karakterizedir. Bununla birlikte en yaygın klinik formunda ateş, döküntü ve artralji söz

konusudur. Bu viral hastalıkta iyileşme beklenen, olağan bir sonuçtur. Asemptomatik enfeksiyonlar olguların %10-15 inde rapor edilmektedir. Akut faz 10 gün kadar sürmektedir. Hastalığın tipik bulgusu poliartralji olmasına rağmen nörolojik, hemorajik ve oküler manifestasyonlar da tanımlanmıştır.

Hastalığın kronik safhasında %30-40 olguda rekürren eklem ağrısı tecrübe edilir. Kimi olgularda bu şiddetli eklem ağrıları yıllarca sürebilir.

Yaşlılarda, artralji kronik romatoid artrit sendromuna dönüşebilir. Meningoensefalit yine önemli bir sekeldir ve öncelikle yenidoğanlarda görülmektedir.

Çikungunya primer olarak ölümcül olmayan bir hastalık olarak değerlendirilmekte birlikte ölümler de rapor edilmiştir. Eski Fransız sömürgelerinden biri olan Reunion adasındaki 2005-2006 Çikungunya salgını sırasında 244.000 kişi etkilenmiş ve salgın dönemindeki mortalite oranı 0.3/1000 olarak saptanmıştır. Yaşla birlikte mortalite oranının arttığı da görülmüştür.

Epidemiyoloji

Çikungunya virüsü ilk kez Tanzanya'da 1953 yılında identifiye edilmiştir. Virüs tek sarmallı ve zarflı bir RNA virüsü olup *Togaviridae* familyasında ve *Alphavirus* genusunda yer almaktadır.

İnsanlar bu virüsün majör rezervuarıdır. Ancak Afrika'da Çikungunya virüsünün doğal konakları vahşi primatlardır. Primatları ısırarak Aedes türü sivrisinekler yarası gibi diğer memelilerin de virüse maruziyetlerini sağlamış olurlar. Virüsün 3 farklı genotipi yer almaktadır. Bu genotipler virüsün aynı zamanda Batı Afrika,



Şekil 118.1. Çikungunya ve SarıHumma için vektör olduğu bilinen sivrisinek türü; *Aedes (Stegomyia) aegypti*.

Orta-Doğu Güney Afrika ve Asya gibi coğrafik dağılımını da belirtmekte idi. Fakat 2006 yılında Doğu Afrika serotipinin Asya'ya yayılması ile birlikte hastalığın epidemiyolojisi de değişmeye başlamıştır. Çikungunya geçmişte endemik olduğu Afrika, Güneydoğu Asya ve Hindistan alt kıtasının ve Hind okyanusunda yer alan adaların yanı sıra 2005 yılından sonra Avrupa ve ABD'de de seyahat enfeksiyonu olarak saptanmaya başlanmıştır. Fakat 2007 yılında İtalya'da çok sayıda ve 2010 yılında ise Fransa'da virüsün otoktan bulaşı (yerli olgular) saptanmıştır. Ayrıca virüsün sadece *Aedes aegypti* (Sarı Humma'nın da vektörüdür) değil de *Aedes albopictus* sivrisinekleri ile de taşınabildiğinin gösterilmesi Çikungunya'nın tüm Avrupa için önemli bir hastalık olabileceğini ciddi olarak gündeme getirmiştir. Çikungunya günümüzde 40'dan fazla ülkede saptanmış durumdadır. İmport olgularla yıl boyunca karşılaşmak olasıdır. Ancak çikungunya bulaşı genellikle sıcak yağışlı sezonlardan hemen sonra görülür.

Tanı

Çikungunya virüsü hastalığın ilk haftası içerisinde RT-PCR kullanılarak ya da virüs izolasyonu ile tanımlanabilir.

Serolojik tanı hastalığın 4.-5.gününden itibaren Çikungunya'ya özgü-(CHIK) IgM antikorlarının saptanması ya da CHIK-Ig G antikorlarının akut ve konvelesan döneme ait serum örnekleri üzerinde çalışıldığında dört katlık bir artışın görülmesi halinde konabilir.

Spesifik IgM antikorları özellikle uzun süreli artralji yakınmaları olan hastalarda aylarca persiste edebilir. Birbirleriyle alakalı alfavirüsler arasında serolojik çapraz reaksiyonlar bildirilmiştir.

Tedavi

Tedavi esas olarak semptomatiktir. Spesifik bir antiviral tedavi henüz mevcut değildir. Klorokin özellikle eklem ağrıları şiddetli olan hastalarda kullanımı tartışılmaktadır.

Korunma

Hastalıktan korunma temel olarak sivrisineklere karşı korunma önlemlerini içerir. Bu yönüyle sıtmadan korunma önlemleri ile benzerdir. Sivrisineklerin yerleşip çoğalabileceği bataklık, su birikintileri, üstü açık su kapları ve bidonları, açıkta bekletilen araba lastikleri vb ile mücadele etmek gereklidir. Cilt üzerine sivrisinek kovucuların sürülmesi, uzun kollu kıyafet ve pantolonların tercih edilmesi, özellikle çocuklar ve risk altındaki hamile vb için sivrisinek ağlarının (insektisidli sivrisinek cibinlikleri tercih sebebidir) kullanılması önerilebilir. Çikungunya hastalığına henüz yakalanmış (viremik) kişilerin ilk birkaç gün içerisinde gün içerisinde dışarı çıkmamaları ve sivrisineklerden korunmaları virüsün sağlıklı kişilere yayılımını engelleme açısından faydalıdır. Henüz güvenilir bir aşı ve kemoprofilaksi mevcut değildir.

Emine ALP

Hastane (nozokomiyal) enfeksiyonları, hasta hastaneye yattığında enfeksiyon hastalığının inkübasyon döneminde değilse veya belirti ve bulguları yoksa, hastaneye yatıştan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlar olarak tanımlanır. Genellikle hastane enfeksiyonları hastaneye yatıştan 48-72 saat sonra veya hastaneden taburcu olduktan sonra 10 gün içerisinde gelişen enfeksiyonlar olarak kabul edilir. Ancak, cerrahi alan enfeksiyonlarında, ameliyattan sonraki 30 gün içinde, yabancı cisim varlığında da ameliyattan sonraki bir yıl içinde gelişen enfeksiyonlar hastane enfeksiyonu kabul edilir. Ancak hastane enfeksiyonları tanımı yapılırken bazı önemli ayrıntılar söz konusudur. Bunlar a) cerrahi alan enfeksiyonlarında, cerrahın veya işlemi yapan klinisyenin gözlemi tanı koydurabilir, b) yenidoğanlarda doğum kanalından kazanılan enfeksiyonlar hastane enfeksiyonu olarak kabul edilir, c) Mevcut enfeksiyonun komplikasyonları veya yayılması ile ilişkili enfeksiyonlar yeni enfeksiyon epizodu olarak değerlendirilmemelidir, d) transplental kazanılmış (herpes simpleks virüs, toksoplazma, rubella, sitomegalovirüs, sifiliz) ve ≤ 48 saat ortaya çıkan enfeksiyonlar hastane enfeksiyonu olarak değerlendirilmemelidir, e) latent enfeksiyonun reaktivasyonu (herpes zoster, herpes simpleks, sifiliz veya tüberküloz) hastane enfeksiyonu olarak değerlendirilmemelidir, f) enfeksiyon-kolonizasyon ayırımı yapılmalı, mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen her materyaldeki üreme, enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmemelidir, g) nonenfeksiyöz (travma, kimyasaller) enflamasyonlar

enfeksiyon kabul edilmemelidir. Son yıllarda, sağlık kuruluşlarına yatmadan tanı ve tedavi alan hasta sayısında ciddi bir artış olmuştur. Bu durumlarda hastanın aldığı sağlık hizmeti sonrasında (örn. endoskopi, biyopsi, kemoterapi, intravenöz tedaviler) gelişen enfeksiyonlar da “sağlık hizmeti ile ilişkili enfeksiyon” olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma, öyküsünde aşağıdakilerden en az birinin varlığında gelişen enfeksiyonlar da dahil edilmiştir:

- Bakımevinde yaşamak,
- Evde intravenöz tedavi veya yara bakımı veya hemşirelik hizmeti almak,
- Son 30 gün içinde hastaneye veya hemodiyaliz ünitesine başvuru veya intravenöz kemoterapi tedavi almak,
- Son 90 gün içinde iki veya daha fazla gün hastanede yatış olması.

Epidemiyoloji

Hastane enfeksiyonu insidansı ülkelere, hastane ve hasta özelliklerine göre değişmekle birlikte hastane genelinde ortalama %3-17'dir. Hastane enfeksiyonları hastalar için önemli morbidite ve mortalite nedeni, ülke için de ciddi ekonomik kayıptır. Hastalarda fonksiyonel bozukluklara, duygusal strese, yaşam kalitesinin düşmesine ve ölüme neden olabilmektedir. Hastane enfeksiyonlarının neden olduğu ek mortalite oranlarının %4-33 arasında değiştiği, 4-33.5 (ortalama 12 gün) gün ek yatış süresi ve 560-3000 dolar ek maliyet ile sonuçlandığı bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise hastanede yatış süresinin ortalama 10 gün uzattığı, %16 mortalite ve ortalama 1500 dolar ek maliyete yol

açığı bildirilmiştir. Hastane enfeksiyonlarının %25'inin yoğun bakım ünitelerinde gelişmesi ve yaklaşık %70'nin pek çok antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalarla gelişmesi mücadeleyi zorlaştırmaktadır.

Hastane enfeksiyonları, hastanede yatan hastaların özelliklerine ve uygulanan girişimlere göre değişmekle beraber; üriner kateter enfeksiyonları, damar içi kateter enfeksiyonları, solunum sistemi enfeksiyonları ve cerrahi alan enfeksiyonları en sık görülen enfeksiyonlardır.

Risk Faktörleri

Hastane enfeksiyonlarının ortaya çıkması için üç faktörün olması gerekir: 1) mikroorganizmalar için bir kaynak, 2) bu mikroorganizma ile kolonize veya enfekte olmaya hazır duyarlı bir konak, 3) kaynaktan konağa mikroorganizmaların taşınmasında rol oynayan bulaş yolları. Dolayısıyla hastane enfeksiyonları gelişiminde değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri vardır. Değiştirilemez risk faktörleri genelde konağa ait risk faktörleridir (yaş, altta yatan hastalık, hastalığın ağırlığı, invazif girişimler v.b.), değiştirilebilir risk faktörleri ise enfeksiyon kontrol kurallarına yeterince uyulmaması nedeniyle hastaneye ve sağlık personeline ait faktörlerdir (hastanelerde alt yapı yetersizliği, yetersiz ve eğitimsiz sağlık personeli, sağlık personelinin el hijyenine uyumunun düşük olması ve yanlış eldiven kullanımı, gereksiz invazif girişim uygulanması vb.). Hastane enfeksiyonları, korunma ve kontrol önlemlerinin yeterli uygulandığı ülkelerde %33 kadar azaltılabilmektedir. Korunma ve kontrol önlemlerinin yeterli uygulanmadığı ülkelerde ise, alınacak enfeksiyon kontrol önlemleri ile %50'den fazla azaltılabilmektedir. Son yıllarda özel eğitimli ekipler kurarak ve enfeksiyon kontrol önlem paketleri oluşturarak bazı hastane enfeksiyonlarının sıfırlanabildiği gösterilmiştir.

Etken Mikroorganizmalar

Hastane enfeksiyonları hastane ortamında bulunan antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalar tarafından oluşturulmaktadır. Çoğul dirençli mikroorganizmalar, bir veya daha

fazla antimikrobiyal ilaç sınıfına dirençli olan mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Bu enfeksiyonların tedavisinde büyük sorunlar yaşanmakta, bazen de başarısız olunmaktadır. Sonuç olarak hastanede yatış süresinde, mortalitede ve tedavi maliyetinde artışa neden olmaktadır. Çoğul dirençli mikroorganizmaların ünite ve hastane içinde yayılımının önlenmesi için, bu mikroorganizmalar ile kolonize veya enfekte hastalarda, temas izolasyonu uygulanmalıdır.

Hastane enfeksiyonlarıda etken olan çoğul dirençli bakteriler

Gram-pozitif bakteriler: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine orta duyarlı ve dirençli *S. aureus* (VISA, VRSA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE).

Gram-negatif bakteriler: Genişlemiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üreten bakteriler (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. vb), nonfermentatif gram-negatif basiller (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, vb.)

Hastane kökenli gram-pozitif bakterilerin epidemiyolojisi

MRSA

- *S. aureus* gerek toplum gerekse hastane kökenli enfeksiyonlarda sık karşılaşılan etkenlerden biridir. Hastane kökenlerindeki metisilin direnci toplumdan kazanılan kökenlere oranla belirgin olarak fazladır. Metisiline dirençli suşların, birçok farklı gruptan antibiyotiğe de dirençli olmaları diğer önemli özellikleridir. Metisiline dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonlarda hiçbir β -laktam antibiyotik kullanılmadığı gibi, genellikle diğer gruptan antibiyotikler de etkisiz kalmaktadır.
- Hastanelerde en önemli MRSA rezervuarını bu mikroorganizma ile kolonize yada enfekte olan hastalar oluşturur. Bilinen en önemli yayılım mekanizması hastane personelinin ellerinde ve burunlarında geçici olarak MRSA taşınmasıdır. Buna ek olarak MRSA ile

kontamine olmuş tıbbi aletlerin, ortam yüzeylerinin ve sağlık çalışanlarının giysilerinin bulaşta rol oynayabileceği bildirilmiştir. Sağlık personelinin kaynaklanan MRSA ile epidemiler (salgınlar) bildirilmiştir. Ortamdaki MRSA kontaminasyonunun yoğun olduğu servislerde yatan hastalarda MRSA enfeksiyonu ve kolonizasyon riski daha fazladır.

Nozokomiyal MRSA enfeksiyonu veya kolonizasyonu için risk faktörleri;

- Uzun süreli hastanede yatış
- Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi
- Hastanede yatış süresi boyunca çok sayıda antibiyotikle tedavi
- Uzun süreli antibiyotik tedavisi
- Yoğun bakım ünitesinde veya yanık ünitesinde yatmak
- Cerrahi bir yaranın bulunması
- MRSA'lı bir hastanın yakınında yatmak (örn. aynı odada)
- MRSA'lı hastaya bakım veren sağlık personelinin bakımı almak
- Hemşirelerin iş yoğunluğu, yetersiz hemşire sayısı

VISA ve VRSA

- Vankomisin 1956 ve teikoplanin 1988 yılında kullanıma girmesinden sonra *S. aureus* bu iki glikopeptide uzun süre direnç geliştirememiştir, fakat 1997 yılında vankomisine orta dirençli *S. aureus* (VISA) ve 2002 yılında vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA) tanımlanmıştır.
- Vankomisin kullanımı son 20 yılda hızla artmıştır. MRSA kökenleri ile oluşan enfeksiyonlarda tedavi seçeneği çoğu kez bu antibiyotiklerdir. *Clostridium difficile* enfeksiyonları, koagülaz negatif stafilokokların (KNS) önem kazanması, bu bakterilerdeki *S. aureus*'lardan daha yüksek metisilin direnci ve MRSA kökenlerinin insidansının artması nedeniyle glikopeptid antibiyotikler yaygın kullanılmaya başlamıştır. *S. aureus* kökenlerinde bu seçici baskının oluşması ile vankomisine direnç gelişeceği endişesi doğurmuştur.

- 1996'da Japonya'da ilk kez vankomisine azalmış duyarlılığı olan *S. aureus* ile insan enfeksiyonu bildirilmiştir. Daha sonra ilk olarak 2002'de ABD'de ve daha sonra Hindistan ve Ürdün'de olmak üzere 5 gerçek VRSA kökeni bildirilmiştir. Türkiye'den de hVISA ve VISA kökenleri rapor edilmiştir.

VISA veya VRSA enfeksiyonları için risk faktörleri;

- Son 2-3 ay içinde glikopeptidlere maruz kalmak
- MRSA enfeksiyonu geçirmek fakat glikopeptidlerle karşılaşmadan da VRSA ile enfekte olmak mümkündür.
- Hastane personeline taşıyıcılık tanımlanmıştır.

VRE

- VRE'nin neden olduğu başlıca enfeksiyonlar bakteriyemi, cerrahi alan enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu ve endokardittir. Sepsis ve endokardit gibi enfeksiyonlarda tek başına etken olurken hepatobiliyer ve diğer karın içi enfeksiyonlarda genellikle polimikrobiyal etiyoloji sözkonusudur. VRE yoğun bakımlarda yüksek oranda saptanmakla birlikte, hastanenin diğer birimlerinde de görülebilmekte, ayrıca sürekli bakım birimlerinde de (huzurevleri, sağlık bakım birimleri) oranları artmaktadır.

VRE epidemiyolojisinde hasta ile ilişkili risk faktörleri;

- AIDS
- Yaş
- Alta yatan hastalığın ağırlığı
- İmmünsüpresyon, nötropeni, hematolojik malignite, organ ve kemik iliği transplantasyonu
- *C. difficile* ishali/koliti
- İshal
- Renal yetmezlik, kronik hemodiyaliz
- Daha önceden hastane enfeksiyonu olması
- Yüksek Apache II skoru
- İntravenöz ilaç kullanımı

VRE epidemiyolojisinde hastane ile ilişkili risk faktörleri

- YBÜ, transplantasyon ünitelerinde yatmak
- VRE taşıyan hasta ile mekan bakımından yakın olmak
- Aynı tıbbi ekibin bakım vermesi
- Hastanede uzun süreli (>72 saat) yatış
- Enteral beslenme
- Hastane içinde transfer edilme
- Antiasid, sükralfat kullanımı
- Yetersiz koruyucu önlemler
- Kontamine cihazlar (termometre, steteskop, klavye)
- Girişimler (cerrahi girişim, santral venöz kateter varlığı, entübasyon, nazogastrik tüpler, endoskopik işlemler)
- Antibiyotik kullanımı (antibiyotik sayısı, tedavi süresi, 3. kuşak sefalosporinler, aztreonam, siprofloksasin, anaerop ilaçlar, aminoglikozidler, ameliyat öncesi bağırsak hazırlığı).

Hastane kökenli gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının epidemiyolojisi

- Gram-negatif bakteriler dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de hastane kökenli enfeksiyonların önde gelen etkenleri arasındadır. Gram-negatif bakterilerin hastane ortamında genetik madde aktarımı ve/veya antibiyotiklerin seçici baskısı ile çoğul direnç özelliği kazanması sorun oluşturmaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde bu sorun daha da belirgindir.
- Gram-negatif bakteriler arasında en sık görülen hastane enfeksiyonu etkenleri; *Klebsiella* spp., *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*,

S. maltophilia, *Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Serratia* spp.'dir.

ESBL taşıyan bakteri enfeksiyonları için risk faktörleri;

- YBÜ'de yatma
- Yakın zamanda geçirilmiş cerrahi
- Invazif işlemlere maruz kalmak
- Hastanede uzun süre yatmak
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Nötropeni.

***P. aeruginosa* enfeksiyonları için risk faktörleri;**

- Hastanede yatış süresi
- Antibiyotik kullanımı
- Cerrahi girişim
- Invazif işlemlere maruz kalmak
- Erkek cinsiyet.

***A. baumannii* enfeksiyonları için risk faktörleri;**

- Yüksek Apache II skoru
- Prematürelilik
- Cerrahi girişim
- İnvazif işlemlere maruz kalmak
- Mekanik ventilasyon uygulanması ve süresi
- Antibiyotik kullanım hikayesi (karbapenem, florokinolon, 3.kuşak sefalosporin, aminoglikozid)
- Kan ürünleri kullanımı, kontamine parenteral solüsyon kullanımı, enteral beslenme
- Hastanede yatış süresi
- Yoğun iş yükü
- Birimdeki enfekte ve kolonize hasta yoğunluğunun fazla olması.

DAMAR İÇİ ve ÜRİNER KATETER İLE İLİŞKİLİ ENFEKSİYONLAR

Tümer GÜVEN, Gül Ruhsar YILMAZ

Damar içi kateter ile (DİK) ilişkili enfeksiyonlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır;

1. Kateter çıkış yeri enfeksiyonu
2. Klinik kateter çıkış yeri enfeksiyonu veya tünel enfeksiyonu
3. Cep enfeksiyonu
4. İnfüzyon sıvısına bağlı bakteriyemi

Katetere Bağlı Kan Dolaşımı Enfeksiyonu

DİK'sı olan bir hastada en az bir periferik kan kültürü pozitifliği ile tanı konan bakteriyemi/fungemi ve eşlik eden klinik enfeksiyon bulgularının (ateş, titreme ve/veya hipotansiyon) saptanması ve kateter dışında başka bir enfeksiyon kaynağının bulunmamasıdır. Aşağıdakilerden en az birinin bulunması gereklidir:

- Periferik kan kültürü ve kateterden alınan semikantitatif (>15 cfu/kateter segmenti) veya kantitatif kültürden ($>10^3$ cfu/kateter segmenti) aynı mikroorganizmanın üretilmesi (aynı türden ve aynı antibiyotik duyarlılık paternine sahip),
- Eş zamanlı kantitatif kan kültürlerinde santral venöz kateter (SVK)/periferik kan kültüründeki üreme oranının $> 5/1$ olması,
- SVK'dan alınan kan kültüründe, eş zamanlı olarak alınan periferik kan kültüründen en az 2 saat erken üreme saptanması.

Burada dikkat edilmesi gereken nokta özellikle ciltten kontamine olabilecek bir mikroorganizmanın (difteroidler, *Bacillus* spp., *Propionibacterium* spp., KNS veya mikrokoklar) farklı

zamanlarda alınmış iki veya daha fazla sayıda kan kültüründe üremesidir.

Santral kateterin, kan dolaşımı enfeksiyonu (KDE) gelişiminden önceki 48 saatlik süre içinde kullanımda bulunması durumunda KDE'nin kateterle ilişkili olduğu düşünülür. KDE, santral kateter kullanımının sonlanmasının üzerinden 48 saatten uzun zaman geçtikten sonra gelişmiş ise santral kateterle ilişkili olduğunu söyleyebilmek için daha güçlü kanıtlara ihtiyaç duyulur.

Etiyoloji

Santral kateteri olan hastalarda primer kan dolaşımı enfeksiyonuna en sık neden olan mikroorganizmalar azalan sıra ile koagülaz-negatif stafilokoklar, enterokoklar, *Candida* türleri, *S. aureus*'tan sonra *K. pneumoniae*, ve *Enterobacter* türleri gibi gram-negatif basillerdir. Koagülaz negatif stafilokoklar bu enfeksiyonlara kesin olarak neden olabilmekle beraber kan kültürlerinde bu mikroorganizmalar ürediğinde genellikle kontaminasyonu gösterir, gerçek enfeksiyon değildir. Aksine *S. aureus* ve *Candida* türleri daha virulandır ve bu mikroorganizmalar izole edildiğinde gerçekten kan dolaşımı enfeksiyonu olma olasılığı daha yüksektir.

Epidemiyoloji

Kan dolaşımı enfeksiyonlarının yaklaşık %80'i primer KDE olup bunların da büyük çoğunluğu damar içi kateter enfeksiyonlarıdır. Hastane kökenli primer KDE'lerin %85'inin kateterlere, özellikle SVK'ya bağlı olduğu bildirilmiştir.

Klinik Özellikler

Kateter çıkış yeri, tünel veya cep enfeksiyonları için tanımlarda yer alan klinik belirtiler geçerlidir. Kateter ilişkili bakteriyemi için en önemli klinik belirti ateş ve titremedir. Laboratuvar incelemesinde beyaz küre, CRP ve prokalsitonin gibi enflamatuvar parametrelerde artış vardır.

Tanı

DİK enfeksiyonundan şüphelenilen hastalardan farklı zamanlarda (en az 15 dk. arayla) ve farklı damarlardan olacak şekilde en az iki kan kültürü alınmalıdır. Kateter lümeninden alınan kan kültüründen elde edilen pozitif sonucun klinik olarak yorumlanması gerekmektedir, ancak sonuç negatif ise kateter ilişkili KDE tanısı ekarte edilebilir. SVK'dan alınan kültürden elde edilen koloni sayısının periferik kan kültüründen 5-10 kat daha fazla olması katetere bağlı enfeksiyon tanısını düşündürür.

Tedavi

Ampirik tedavide öncelikle o hastanede/ünitede KİKDE'de en sık saptanan etkenler dikkate alınmalıdır. Spesifik tedavi, üreyen mikroorganizmaya ve antibiyotik duyarlılığına göre düzenlenmelidir. Kullanılan antibiyotiğin bakterisidal olması gerekmektedir.

Antibiyotik tedavisinin süresi ilk negatif kan kültürünün saptandığı tarihten itibaren hesaplanmalıdır. MRSA prevalansının yüksek olduğu ünitelerde ampirik tedavide vankomisin önerilir. Gram-negatif basillerin ampirik etki spektrumuna alınmasına lokal antibiyotik duyarlılık sonuçları ve hastalık ciddiyetine göre karar verilmelidir. Yoğun bakım hastalarında femoral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu düşünülenlerde tedavi gram-negatif basilleri ve kandida türlerini de kapsamalıdır.

Ciddi sepsis, süperatif tromboflebit, etkin antibiyotik tedavisinin 72 saat ya da daha uzun süredir veriliyor olmasına rağmen kan dolaşımı enfeksiyonunun devam etmesi, etkenin *S. aureus*, *P. aeruginosa*, mantar veya mikobakteri olması durumunda uzun süreli kateterlerin çıkarılması önerilmektedir. Kısa süreli kateterler

gram-negatif basil, *S. aureus*, Enterokok türleri, mantar ve mikobakterilere bağlı enfeksiyonlarda çıkarılmalıdır. *Bacillus* türleri, Mikrokok türleri veya *Propionibacter* gibi virülansı daha düşük ancak eradike edilmesi güç mikroorganizmalarla enfeksiyon durumunda uzun ve kısa süreli kateterlerin genellikle çıkarılması gerekir.

Korunma ve Kontrol

Korunmadaki en önemli basamak sağlık personelinin intravasküler kateter kullanımı, kateterlerin takılması, bakımı ve kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının önlenmesi konusunda eğitimidir. Santral kateterlerin takılması sırasında maksimal bariyer önlemlerine dikkat edilmelidir. Sadece eğitilmiş personelin kateter takması ve bakımını yapması önerilmektedir. Santral kateterlerin femoral bölgeye takılmasından kaçınılmalıdır. Subklavyen bölge, juguler ve femoral bölgeye tercih edilmelidir. Periferik kateterler ise erişkinlerde mümkün olduğunca üst ekstremiteye takılmalıdır. Periferik kateterlerin 72-96 saatte bir değiştirilmesi önerilmektedir. Santral ve periferik kateter giriş yeri günlük olarak kontrol edilmelidir.

Üriner Kateter İle İlişkili Enfeksiyonlar

Gerek hastane içinde gerekse hastane dışında üriner kateterler çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastaların %15-25'ine hastanede yattığı süre içinde en az bir kez üretral kateter uygulandığı bilinmektedir. Hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının (ÜSE) yaklaşık %60-80'i katetere bağlı olarak gelişmektedir.

Tanım

Kateter İle İlişkili Üriner Sistem Enfeksiyonu: Üriner kateteri olan veya son iki gün içinde kateteri çıkarılmış olan hastalarda gelişen üriner sistem enfeksiyonları kateter ile ilişkili olarak değerlendirilir. Üriner kateteri olan hastada, üriner sisteme ait semptom ve bulgularla birlikte anlamlı bakteriyüri varlığı kateterle ilişkili üriner sistem enfeksiyonu olarak tanımlanır.

Etiyoloji

Kateter ile ilişkili ÜSE'de de toplum kaynaklı üriner sistem enfeksiyonlarında olduğu gibi genellikle *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* gibi gram-negatif mikroorganizmalar etken olarak saptanır.

Epidemiyoloji

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir araştırmada, üriner sistem enfeksiyonlarının yaklaşık %65'i üriner kateter ile ilişkili bulunmuştur. Kateter takıldığında günlük bakteriyüri gelişme olasılığı %3-8'dir. Gebelerde, yaşlılarda, beraberinde ciddi hastalığı olanlar ve üriner sistem anomalisi bulunanlarda kateter ile ilişkili bakteriyüri gelişme riski daha fazladır. Katetere bağlı bakteriyüri hastaların %10-30'unda semptomatik üriner sistem enfeksiyonu gelişir.

Klinik Özellikler

Üriner sistem enfeksiyonlarıyla ilişkili semptom ve bulgular; ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), sıkışma hissi, sık idrara çıkma, dizüri, suprapubik duyarlılık ve kostovertebral açısı hassasiyettir. Üriner kateteri olan hastalarda sıkışma hissi, sık idrara çıkma ve dizüri yakınmaları oluşmayacağı için diğer semptom ve bulgular değerlendirilmelidir. Altmış beş yaşın üstündeki olgularda ateş olmayabilir. Bir yaşın altındaki çocuklarda hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$), apne, bradikardi, letarji, kusma semptom ve bulguları da tanı kriterleri içinde değerlendirilmelidir.

Tanı

Kateter ile ilişkili semptomatik ÜSE tanısı için aşağıdaki koşullardan biri bulunmalıdır.

1. Üriner kateteri olan hastada başka bir nedene bağlanamayan 38°C 'nin üzerinde ateş, suprapubik duyarlılık, kostovertebral açısı hassasiyeti veya ağrı; son 48 saat içinde üriner kateteri çıkarılmış olan hastalarda yukarıdakilere ek olarak sıkışma hissi, sık idrara çıkma, dizüri bulgularından en az biri ve

- İdrar kültüründe $\geq 10^5$ koloni/mL (en fazla iki tür mikroorganizma) üreme olması veya
- İdrar incelemelerinde; lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği, piyüri, santrifüj edilmemiş idrarın Gram yaymasında mikroorganizma

görülmesi bulgularından en az biri ve idrar kültüründe $\geq 10^3$ ile $< 10^5$ koloni/mL (en fazla iki tür mikroorganizma) üreme olması.

2. Üriner kateteri olsun veya olmasın bir yaşın altındaki çocuklarda, başka bir nedene bağlanamayan 38°C 'nin üzerinde ateş, hipotermi ($< 36^{\circ}\text{C}$), apne, bradikardi, dizüri, letarji, kusma bulgularından en az biri ve

- İdrar kültüründe $\geq 10^5$ koloni/mL (en fazla iki tür mikroorganizma) üreme olması veya
- İdrar incelemesinde; lökosit esteraz ve/veya nitrit pozitifliği, piyüri, santrifüj edilmemiş idrarın Gram yaymasında mikroorganizma görülmesi bulgularından en az biri ve idrar kültüründe $\geq 10^3$ ile $< 10^5$ koloni/mL (en fazla iki tür mikroorganizma) üreme olması.

Komplikasyonlar

Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu komplikasyonları; ağrı, asemptomatik bakteriyüri, bakteriyemi, böbrek yetmezliği, epididimit, epididimoorşit, hematüri, idrar kaçağı, kateter kırılması, mesane kanseri, mesane perforasyonu, mesane spazmı, obstrüktif hidronefroz, piyelonefrit, prostatit, sepsis, sistit, taş oluşumu, üretral strüktür, uretrit, vezikoureteral reflü şeklinde sıralanabilir.

Tedavi

Tedavi için ideal olanı etken mikroorganizmayı saptamak ve bu mikroorganizmaya karşı antibiyotiklerin etkinliğini belirlemektir. Seçilecek antimikrobiyaller yeterli farmakodinamik ve farmakokinetik özelliklere sahip olmalıdır. Asid ve alkali idrarda antibakteriyel aktivitesi iyi olmalı, böbreklerden aktif halde yüksek konsantrasyonda atılmalıdır. Tedavide kurumun mikrobiyal florası ve antibiyotik direnç durumu dikkate alınmalıdır. Semptomları hızla düzelen hastalarda tedavi yedi günde sonlandırılabilir; tedaviye yanıtı geciken hastalarda tedavi süresi 10-14 gün olmalıdır.

Kontrol Önlemleri

Ülkemizde Türk Hastane Enfeksiyonları ve Kontrolü Derneği tarafından yayınlanan Üriner Kateter Enfeksiyonlarının Önlenmesi Kılavuzu

zunda kontrol önlemleri için ana başlıklar aşağıdaki gibidir.

1. Sadece endikasyon varsa kateter takılmalıdır.
2. Uygulayıcı, kateter takma tekniği ve bakımı konusunda eğitimli olmalıdır.
3. Kateterle ilgili her işlemden önce ve sonra el hijyeni sağlanmalıdır.
4. Kateter aseptik teknik ile steril malzeme kullanılarak takılmalı ve uygun şekilde sabitlenmelidir.
5. Kapalı drenaj sistemi bozulmamalıdır.
6. Kesintisiz idrar akımı sağlanmalıdır.
7. Prostat veya mesane cerrahisi sonrası kanamalar dışında mesane irrigasyonu yapılmamalıdır.
8. Örnek almak için kapalı drenaj sisteminin bütünlüğü bozulmamalıdır.
9. Meatus bakımında su ve sabunla temizlik yeterlidir.
10. Sabit aralıklarla değişim uygun değildir. Tıkanıklık durumunda kateter değiştirilir.
11. Mümkün olan en kısa zamanda kateter çıkarılmalıdır.
12. Yazılı talimatlar oluşturulmalı ve uygulanmalıdır.

CERRAHİ ANTIMİKROBİYAL PROFİLAKSİ

Oğuz Reşat SİPAHİ

Cerrahi profilaksi, cerrahiye bağlı gelişebilecek enfeksiyonları önlemek amacıyla antibiyotik verilmesidir. Profilaktik antimikrobiyaller cerrahi alan enfeksiyonunu (CAE) oranlarının azaltılmasında önemli rol oynasa da, cerrahın deneyimi ve tekniği, işlemin süresi, hastane ve ameliyathane çevresi, araçların sterilizasyon durumu, preoperatif hazırlık (örneğin; cerrahi yıkama, cilt antiseptisi ve traş) ve hastanın altta yatan tıbbi durumu gibi diğer faktörler de önemli etkiye sahiptir. CAE'nun hastayla ilişkili faktörleri arasında, özellikle yaş grupları, beslenme durumu, obezite, diyabet, tütün kullanımı, eşlik eden farklı vücut bölgelerindeki enfeksiyonlar, azalmış immun yanıt, kortikosteroit kullanımı, daha önce geçirilen cerrahi işlemler, uzamış preoperatif hospitalizasyon ve bazı riskli mikroorganizmalarla kolonizasyon yer almaktadır.

National Reserach Council'in modifiye edilmiş cerrahi işlem sınıflaması ve yara enfeksiyon oranları Tablo 121.1'de görülmektedir.

Tablo 121.1. Cerrahi işlem sınıflaması ve yara enfeksiyon oranları.

İşlem tipi	Tanım	Yara enfeksiyonu (%)
Temiz	Atravmatik, aseptik teknikten sapma yok, gastrointestinal, genitoüriner ve solunum sistemi açılmamış	1-2
Temiz-kontamine	Gastrointestinal veya solunum sistemi açılmış ancak yayılım yok Genitoüriner ve gastrointestinal sistem açılmış, aseptik teknikten sapma	2-4
Kontamine	Akut enflamasyon, infekte safra veya idrar, gastrointestinal sistemden belirgin yayılma, aseptik teknikten belirgin sapma	7-10
Kirli	Pürülan enflamasyon (apse vb.) ve perforan organ	10-40

Kirli ve uzamış kontaminasyon sonrası gerçekleştirilen işlemlerde antimikrobiyal kullanımı profilaksi olarak değil enfeksiyonun tedavisi olarak tanımlanmalıdır. Bu nedenle bu bölümde tartışılmamıştır.

Cerrahi Antimikrobiyal Profilaksinin Amaçları

İdeal olarak cerrahi profilakside kullanılan antibakteriyeller aşağıdaki hedefleri sağlamalıdır;

1. CAE'nu önlemeli,
2. CAE ilişkili mortalite ve morbiditeyi önlemeli,
3. Sağlık bakım maliyetini ve süresini azaltmalı (CAE ile ilişkili maliyetler düşünüldüğünde, profilaksinin maliyet etkinliği daha belirgin hale gelir),
4. Yan etki oluşturmamalı,
5. Hastanın veya hastanenin mikrobiyal florasına olumsuz etki etmemeli.

Bu hedeflere ulaşmak için antibakteriyeller aşağıdaki özelliklerde olmalıdır;

1. Yarayı kontamine eden en sık mikroorganizmalara karşı etkin olmalı,
2. Potansiyel kontaminasyon sırasında, uygun doz ve zamanda verildiğinde yeterli doku konsantrasyonuna ulaşmalı
3. Güvenli olmalı
4. Yan etkileri, direnç gelişimi ve maliyeti azaltmak için en kısa etkin sürede verilmeli.

Antibakteriyel Seçimi

Uygun antimikrobiyal seçimi, özellikli hastalar, ideal antibakteriyel özellikleri, antibakteriyellerin karşılaştırmalı antimikrobiyal etkin-

likleri, güvenlik profilleri ve hasta ilaç alerjileri göz önüne alınarak yapılmalıdır. Sefazolin etki süresi, CAE'de en sık rastlanan mikroorganizmalara karşı etkinliği kanıtlanmış, kabul edilebilir güvenliği ve maliyeti bakımından en sık araştırılan, ulusal ve uluslar arası rehberlerde en sık önerilen profilaktik antimikrobiyaldır. Yeni geniş spektrumlu antimikrobiyallerin diğer dar spektrumlu antimikrobiyaller ile karşılaştırıldığında daha düşük oranda postoperatif CAE'na yol açtıklarına ait yeterli kanıt yoktur.

CAE'de Sık Görülen Etkenler

Seçilen antibakteriyelin en sık görülen cerrahi yara patojenlerine karşı etkin olması gerekir. CAE'da ön planda yer alan mikroorganizmalar cilt florasında yer alan gram-olumlu kok, *S. aureus* ve koagülaz-olumsuz stafilokoklar (örn; *S. epidermidis*) yer alır. İntraabdominal girişimler, kalp, böbrek ve karaciğer transplantasyonu ile temiz-kontamine işlemlerde gram-negatif çomaklar ve enterokoklar da enfeksiyona neden olabilir.

Kolonizasyon ve Direnç Biçimi

Profilaktik antimikrobiyaller ülkemizde oldukça sık uygulandığı gibi gereğinden uzun süre kullanıldığında, antimikrobiyal direnç gelişimi gibi riskleri artırmaktadır. Akılcı antibiyotik kullanımı, uygun antibakteriyel seçimi, doz veya dozların zamanlaması ve tedavi süresini içeren bir süreçtir. Uygunsuz vankomisin kullanımı vankomisine dirençli gram-olumlu bakterilerle kolonizasyon ve enfeksiyon için risk faktörüdür. Eldeki veriler, antimikrobiyallerin profilaktik kullanımının bakteriyel florayı azalttığını, buna karşı direnç gelişimine neden olabildiğini göstermektedir. Etkilenen bakteriyel flora *Clostridium difficile*, enterokoklar, *Pseudomonas* türleri ve *Serratia* türlerini içermekte ancak bunlarla sınırlı kalmamaktadır.

Beta-Laktam Alerjisi

Hastalar dikkatli bir şekilde antimikrobiyal ajanlara karşı alerji hikayeleri sorgulanmalı ve gerçek alerji varlığı profilaksi ajanları seçilmeden önce belirlenmelidir. Alternatif antimikrobiyaller

arasında ön planda vankomisin veya klindamisin önerilebilir. Antibiyotik seçiminde hastanın özellikleri, yaşı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları ve alerji öyküleri değerlendirilmelidir. Gentamisin ve vankomisinin profilaksidede birlikte kullanımı böbrek fonksiyon bozukluklarına neden olduğundan özellikle yaşlı ve sınırda böbrek fonksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Uygulama Yolu

Cerrahi profilaksidede kullanılacak antimikrobiyaller intravenöz, oral veya topikal yoldan uygulanabilir. Tercih edilen yol girişimin tipine göre değişmektedir fakat işlemlerin çoğunda intravenöz yol; hızlı, güvenilir, serum ve doku düzeylerinin tahmin edilebilir olması bakımından idealdir.

İlk Dozun Zamanlanması

Profilaksi ilacın dokuda kontaminasyondan önce cerrahi alana ulaştırılmasını ifade eder. Bu nedenle, antibakteriyeller insizyon sırasında ve işlem boyunca, o işlem için en sık görülen mikroorganizmayı kapsayan minimum inhibitör (MIC) konsantrasyon düzeyine serum ve doku düzeyinde ulaşmış olmalıdır. Bu amaçla önerilen antibiyotığın ilk dozu insizyondan 30-60 dakika önce verilmelidir.

Doz

Cerrahi alan enfeksiyonları için yeterli antimikrobiyal konsantrasyonlarına ulaşıldığından emin olmak için antimikrobiyallerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve hastaya ait faktörler göz önüne alınmalıdır. Sefalosporinler için, normal sefalosporin dozunun artırılması veya renal fonksiyonlara göre doz ayarlanmasının yapılması normal ağırlıklı hastalara benzer konsantrasyona ulaşılmasını sağlar. Pediatrik doz genellikle ağırlık-bağımlı olarak verilir, bu açıdan obes ve ağırlık fazlası olan çocuklarda dikkatle değerlendirilmelidir. En çok kullanılan ajanlardan sefazolinin erişkin dozu 2 gr (hastanın ağırlığı >120 kg olması durumunda 3 gr, çocuklarda 30 mg/kg), vankomisin dozu erişkin ve çocuklarda 15 mg/kg, klindamisin dozu ise erişkinde 900 mg, çocuklarda ise 10 mg/kg'dır.

Doz Tekrarı

Kısa etkili ajanlar kullanılması durumunda, üç saati geçen işlemler sırasında doz tekrarı yapılabilir. Doz tekrarı ayrıca uzun süren ve fazla miktarda kanama (>1500 ml, çocuklarda 25 ml/kg'ı geçtiği durumlarda) olan girişimler ile antimikrobiyal yarılanma ömrünü kısaltan durumlarda da (örneğin; yaygın yanıklar) yapılabilir. Antimikrobiyal ajanın yarılanma ömrünün uzadığı durumlarda (örneğin; böbrek yetmezliği ve yetersizliği) doz tekrarına gerek yoktur.

Süre

Birçok girişim için postoperatif antimikrobiyal profilaksiye gerek yoktur. Girişimlerin birçoğunda antimikrobiyal profilaksi 24 saat veya daha az olmalıdır. Oftalmik işlemler (süre tam olarak belirlenmemiştir) bunun dışında yer alır. Drenler varlığı, invazif yolların olması ve kateterlerin çıkarılıncaya kadar antimikrobiyal profilaksinin devam edilmesi konusunda destekleyici veri bulunmamaktadır.

CAE önlemek amacıyla uzamış antimikrobiyal profilaksi hastada dirençli flora elemanları-

nın gelişimine katkıda bulunmakta, hastada aynı antibiyotik tedavi amaçlı kullanılması gerekirse yanıt oranını azaltmakta ve gereksiz maliyetlere neden olmaktadır.

Topikal Antibiyotikler, İrrigasyonlar ve Yıkamalar

Cerrahi profilakside ana uygulama yolu intravenöz ve oral yolun kullanılması olup, topikal yolun ilk tercih edildiği oftalmik işlemler bunun istisnasıdır. Topikal antimikrobiyaller, irrigasyon ve yıkamalar ile ilgili kanıtı veriler sınırlıdır. Topikal antimikrobiyallerin antimikrobiyal profilakside rolünü ve intravenöz profilaksiyle birlikte kullanımının güvenliği ve etkinliğini değerlendiren kanıta dayalı daha iyi verilere ihtiyaç bulunmaktadır. Bununla birlikte gösterilmiş *S. aureus* taşıyıcılığı durumunda intranazal mupirosin ile dekolonizasyon uygulaması, ulusal ve uluslararası rehberlerde CAE önleme amaçlı önerilen standart bir ek yöntem olarak kabul edilmeye başlanmıştır.

122

SAĞLIK BAKIMI İLE İLİŞKİLİ PNÖMONİLERİN ÖNLENMESİ

Zülal ÖZKURT

Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni (SBP) hastaneye yatışta bulunmayan ve inkübasyon döneminde olmayan, yatıştan 48 saat sonra veya taburcu olduktan sonra 48 saat veya içinde ortaya çıkan pnömonidir. Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) ise endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyondan 48 saat sonra başlayan pnömonidir. İlk 96 saat içinde gelişenlere “erken” daha sonraki dönemde gelişenlere “geç başlangıçlı” pnömoni denir. Mekanik ventilasyona bağlı hastalarda VİP gelişim riski %6-30 olup, VİP mortalite, morbidite, maliyet ve hukuksal boyutları yönünden yoğun bakımda yatan hastalardaki en önemli sorunlardandır. VİP gelişiminin önlenmesi için aşağıdaki önlemler sıkıca uygulanmalıdır:

Sağlık Personelinin Eğitimi

Sağlık personelinin eğitimi ve enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumu şarttır. SBP ve VİP’i önlemede gerekli işlemler bir paket halinde uygulanmalı ve uygulamalar kontrol listeleri denetlenmelidir. Ünite çalışanları ve enfeksiyon komitesi sürveyans, dirençli mikroorganizmaların bulaşının önlenmesi, doğru antibiyotik kullanımı gibi pekçok konuda sıkı bir işbirliği içinde çalışılmalıdır. Sürveyans verilerin ve diğer sonuçların geribildirimi yapılarak ünite çalışanlarının motivasyonu artırılmalıdır.

Mikroorganizma Bulaşının Önlenmesi

Alet ve ekipmanın uygun şekilde temizliği, sterilizasyon veya dezenfeksiyonu sağlanmalıdır.

Tek kullanımlık aletler tekrar kullanılmamalıdır. Mekanik ventilatörlerin iç donanımı rutin olarak sterilize veya dezenfekte edilmemelidir. Gözle görülebilir kirlenme veya mekanik fonksiyon bozukluğu olmadığı sürece, solunum devreleri belirli aralıklarla rutin olarak değiştirilmemelidir. Solunum devrelerinde biriken sıvı periyodik olarak boşaltılmalı, bu işlem sırasında temiz eldiven giyilmeli ve uygulamaya hasta tarafından başlanarak devredeki sıvının hastaya geri kaçmaması önlenmelidir. Nemlendirici kaplarda mutlaka steril su kullanılmalı, azalan suyun üzerine ekleme yapılmamalı, temizlenip dezenfekte edilerek tekrar steril su ile doldurulmalıdır.

Hastalar Arasında Bulaşın Önlenmesi

El hijyeni, eldiven kullanımı, ziyaretin kısıtlanması, koruyucu önlük kullanımı gibi standart önlemlere uyulmalıdır. Hastalara dokunmadan önce ve sonra el yıkanmalı veya alkollü el antiseptikleri kullanılmalıdır.

Solunum Sekresyonlarının Aspirasyonu

Orofarenjeal sekresyonların subglottik alan ve trakeal tüp kafının altına akması engellenmelidir. Doğru aspirasyon teknikleri uygulanmalı, mümkünse sekresyonların sürekli emilimini sağlayan cihazlar kullanılmalıdır. Açık aspirasyon uygulanan hastalarda her aspirasyon için yeni bir steril kateter kullanılmalı, aynı kateter tekrar kullanılmamalıdır. Endotrakeal tüp içine sıvı verilmemelidir. Aspirasyon yeterli olmuş ise aynı kateter yıkama solüsyonunda yıkandıktan sonra ağız sekresyonlarının aspirasyonu için kullanılmalı ve yıkanarak atılmalıdır.

Konağa Ait Enfeksiyon Risk Faktörlerinin Düzeltilmesi

Bağışıklama

Endikasyon grubu hastalarda pnömokok ve influenza aşuları yapılmalıdır. Bu hastalara bakım veren sağlık personelinin influenza aşısı yapılmış olmalıdır

Aspirasyonun Önlenmesi

Pozisyon: Aspirasyonun önlenmesi için hastanın başının 30-45 derece yukarıda tutulması gerekmektedir.

Kaf basıncının izlenmesi: Aspirasyonun önlenmesi için kaf dinlendirilmesi veya söndürülmesi gibi işlemler yapılmamalı, kaf basıncı 20-30 cmH₂O arasında tutulmalıdır. Herhangi bir nedenle kafın söndürülmesi gereken durumlarda öncelikle ağız içi ve mümkünse subglottik bölge aspire edilmelidir.

Beslenme: Hastaların mümkün olduğunca erken enteral yoldan beslenmelidir. Beslenme sırasında hastanın başı yukarıda tutulmalı, orogastrik beslenme uygulanmalıdır. Beslenme tüpü postpilorik bölgede yer almalı ve yeri grafi ile gösterilmelidir. Sürekli infüzyon şeklinde beslenme, aralıklı bolus tarzında beslenmeye tercih edilmelidir.

Entübasyon ve Mekanik Ventilasyon Uygulaması, Süresi

Zorunlu kalmadıkça entübasyon yerine non-invazif mekanik ventilasyon (NIMV) uygulanmalıdır. Entübasyon yapılacaksa nazotrakeal değil orotrakeal yol tercih edilmelidir. Pnömoni riskini artırdığından reentübasyondan kaçınılmalıdır. Mekanik ventilasyon süresi kısa tutulmaya çalışılmalı, ara verme denemeleri, T-parça denemesi veya basınç destekli mod ile yapılmalıdır. Koruyucu refleksleri baskılayan kas gevşetici ve derin sedasyon uygulamalarından kaçınılmalı, sedasyon uygulamasına günlük ara verilmelidir. Yeterli sayıda personel hizmet vermelidir.

Kolonizasyonun Önlenmesi

Yoğun bakım hastalarında iyi bir ağız hijyeni sağlanmalı; her mesai döneminde en az bir kez diş, yanak ve dili kapsayacak şekilde klorheksidinle

mekanik temizlik yapılmalıdır. Selektif gastrointestinal sistem (GIS) dekontaminasyonu antibiyotik direncini arttırabileceğinden ülkemizde kullanımı önerilmemektedir. GIS kanaması profilaksisi için sukralfat kullanımı gastrik pH'ı diğerleri kadar etkilemediğinden pnömoni riskini azalttığı gösterilmiştir. Sükralfat direkt mideye uygulanmalıdır.

Post-operatif Pnömoninin Önlenmesi

Operasyondan en az altı-sekiz hafta önce sigara ve alkol kullanımı sonlandırılmalıdır. Post-operatif hastalara derin nefes alma egzersizi yaptırılmalı ve kontrendikasyon yoksa hareketi sağlanmalıdır. Riskli hastalarda zorlu spirometre kullanılmalıdır.

Diğer Uygulamalar

Entübasyon ve beslenme tüpü takılması gibi uygulamalarda sinüzit riski nedeniyle oral yol tercih edilmelidir. Gereksiz transfüzyondan kaçınılmalıdır

Tablo 122.1. SBP ve VIP'in önlenmesi için öneriler.

Genel Önlemler
Sağlık personelinin eğitimi ve sayısal yeterliliği
Cihaz ve aletlerin temizlik ve dezenfeksiyonu
El yıkama ve alkol-bazlı el antiseptiği kullanımı
Eldiven ve giysi kullanımı
Mikrobiyolojik sürveyans
Dirençli mikroorganizmalarla kolonize/enfekte hastaların izolasyonu
Antibiyotik kullanımının azaltılması
İnvazif cihazların erken çıkarılması
Risk faktörlerinin düzeltilmesi
Özel önlemler
Endotrakeal entübasyondan kaçınma
Reentübasyondan kaçınma
Noninvazif ventilasyonun tercih edilmesi
Orotrakeal entübasyon ve orogastrik tüpün nazotrakeal olana tercih edilmesi
Endotrakeal kaf basıncının 20-30 cmH ₂ O civarında tutulması
Biriken sıvıların alt solunum yoluna gitmesinin önlenmesi
Yarıyatar pozisyon
Subglotik sekresyonların sürekli aspirasyonu
Antiseptik/ gümüş kaplı endotrakeal tüp
Isı-nem değiştiricilerin ısıtıcı nemlendiriciler üzerinde olması
Isı ve nem tutucuların 48 saatten sık değiştirilmemesi
Ventilatörlerin rutin olarak değiştirilmemesi
Klorheksidinli ağız bakımı
Enteral beslenme
Sedasyona ara verme ve uyandırma denemeleri
Erken trakeostomi
Hiperglisemi kontrolü
Aşılama
Sigaranın bırakılması

123

İZOLASYON ÖNLEMLERİ

Fatma Şebnem ERDİNÇ

Enfekte ve kolonize hastalardan diğer hastalara, hastane ziyaretçilerine ve sağlık personeline mikroorganizmaların bulaşının engellenmesine izolasyon denir.

Hastanın kendi florası, diğer hastalar, hasta ziyaretçileri, sağlık çalışanları, kronik taşıyıcılar, tıbbi aletler, su, hava gibi çevresel faktörler, yiyecekler ve vektörler enfeksiyon kaynağı olabilir.

İzolasyon önlemleri standart ve bulaşma yoluna yönelik önlemler olarak iki başlık altında sınıflandırılır. Bulaşma yoluna yönelik olarak, temas, damlacık ve hava yolu önlemleri alınabilir.

Standart Önlemler

Hastanın tanısına ve enfeksiyonu olup olmadığına bakılmaksızın bütün hastalara uygulanan önlemlerdir. Kan, tüm vücut sıvıları (semen, vajinal sekresyonlar, serebrospinal, sinoviyal, plevral, peritoneyal, perikardiyal ve amniyotik sıvılar), bütünlüğü bozulmuş deri, müköz membranlar için uygulanır. El hijyeni, eldiven kullanımı, önlük, maske, yüz ve göz koruyucusu kullanımı, güvenli enjeksiyon uygulamaları, kontamine ekipman veya araçların uygun şekilde yönetilmesini içerir. El hijyenine, hastalarla temas etmeden önce; kan, vücut sıvıları, salgılar ve çıkartılar, müköz membranlar, bütünlüğü bozulmuş veya bozulmamış deri, kontamine eşyalarla temastan sonra; eldivenler çıkarıldıktan sonra; aynı hastanın kontamine bölgesinden temiz vücut bölgesine geçilecekse temastan sonra ve hastadan hastaya geçişte mutlaka uyulmalıdır. Kan, vücut sıvıları, salgı-

lar ve çıkartılar, kontamine eşyalar, mukozalar ve bütünlüğü bozulmuş deriye dokunmadan önce eldiven giyilmelidir. Aynı hastada farklı girişimler için eldiven değiştirilmelidir. Kullanımdan sonra hiçbir yere dokunmadan eldivenler çıkarılıp el hijyeni sağlanmalıdır.

Önlük

Kan, vücut sıvıları, salgılar ve çıkartılarla kirlenme ihtimali olan işlemler sırasında veya kirlenmiş cilt veya giysi/örtülerle teması gerektiren işlemler veya hasta bakımı sırasında giyilir. Kirlenen önlük dış yüzüne dokunmadan çıkarılmalı ve eller yıkanmalıdır.

Maske, Yüz-Göz Koruyucu

İşlemler sırasında vücut sıvıları, salgılar, çıkartılar ve kan sıçrama olasılığı olduğunda göz, burun ve ağız mukozasını koruma amaçlı kullanılmalıdır.

Solunumsal Hijyen

Öksürük, konjesyon, burun akıntısı veya solunum sekresyonlarında artış olan her hastaya uygulanır. Semptomatik hastalarda solunum sekresyonlarının enfeksiyöz olabileceği düşünülerek hastanın ilk kabul edildiği yerden itibaren öksürük/hapşırık sırasında ağzının-burunun kağıt mendille kapatılmasının sağlanması, mendilin uygun kaplara atılması, el hijyeni, tolere edilebilirse cerrahi maske uygulanması ve mümkünse mekansal ayırım (en az 1 metre) gerekir.

Güvenli Enjeksiyon Uygulamaları

Her enjeksiyonda steril, tek kullanımlık, disposable iğne ve şırınga kullanılmalı, mümkünse tek kullanımlık vialler tercih edilmelidir.

Hasta bakım malzemeleri, başka hastalar ve çevre kontamine edilmeden eldiven giyilerek uzaklaştırılmalıdır. Çevre kontrolü, özellikle hasta bakımı alanlarında sık temas edilen çevresel yüzeylerin rutin bakımı ve temizlenmesi önem taşır.

İğneler hiçbir zaman yeniden kılıfına geçirilmemeli, ucu bükülmemelidir. Kullandıktan sonra delinmeye dirençli kaplar içinde biriktirilerek uzaklaştırılmalıdır.

Temas Önlemleri

Mikroorganizmaların enfekte ya da kolonize hastalardan direkt temas ya da indirekt temasla (kontamine nesnelere temas) bulaşmasını engellemek için kullanılır. Epidemiyolojik önem taşıyan çoğul dirençli bakteriler: MRSA, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, ESBL-pozitif *Klebsiella*, *E. coli*, veya *C. difficile*, enterohemorajik *E. coli* O157:H7, *Shigella*, hepatit A, rotavirüs, kütanöz difteri, HSV, impetigo, bit, uyuz, zoster (dissemine veya immünsüprese konakçıda), viral hemorajik enfeksiyonlar (Lassa, Ebola, Kırım-Kongo), RSV, PIV veya enteroviral enfeksiyonlarda uygulanır.

Hasta ile veya çevresindeki cansız yüzeylerle temas ederken steril olmayan temiz eldiven giyilmesi, hasta ile veya odasındaki yüzeylerle temasın fazla olmasının beklendiği durumlarda, hastada idrar veya gaita inkontinansı olması, ileostomi, kolostomi veya açık drenaj varlığında odaya girerken eldivene ek olarak steril olmayan temiz bir önlük giyilmesi gerekir. Eldiven ve önlüğün hasta odasını terk etmeden önce veya hasta başından ayrılırken çıkarılması, el hijyeni, sonrasında hastanın yakın çevresindeki yüzeylerle temas edilmemesi gerekir.

Damlacık Önlemleri

Büyük partiküllü (> 5µm) damlacıkların geçişinin önlenmesinde kullanılır. Bulaşmanın olması için kaynak ve duyarlı kişi arasında yakın mesafe (yaklaşık 1 m) gereklidir. Duyarlı kişiye burun-ağız-konjonktiva yoluyla bulaşma olur. Enfekte

hastaların konuşması, öksürmesi ya da burun silmesi, ya da aspirasyon, entübasyon, bronkoskopi gibi işlemler sırasında oluşur. Damlacık yoluyla yayılan ciddi hastalıklar: invazif *H. influenzae* tip B enfeksiyonu (menenjit, pnömoni, epiglottit ve sepsis), invazif *Neisseria meningitidis* enfeksiyonu (menenjit, pnömoni ve sepsis), difteri, *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonu, boğmaca, pnömonik veba, çocuklarda streptokokkal (grup A) farenjit, pnömoni, kızıl, adenovirüs, influenza, kabakulak, parvovirüs B19, kızamıkçık ve viral hemorajik enfeksiyonlardır (Lassa, Ebola, Kırım-Kongo). Odaya girerken cerrahi maske takılmalıdır. Hasta çok gerekmedikçe oda dışına çıkmamalıdır. Oda dışına çıkacaksa cerrahi maske ile çıkarılmalıdır ve solunumsal hijyen/öksürük işaretlemesi uygulanmalıdır.

Hava Yolu Önlemleri

Küçük partiküllerin (<5 µm) geçişinin önlenmesinde kullanılır. Partiküller küçük olduğu için havada asılı kalır, bu asılı partiküller hava akımıyla çok uzak mesafelere kadar gidebilirler. Hava yolu önlemi alınmasını gerektiren hastalıklar, tüberküloz, kızamık, suçiçeği, yaygın zoster enfeksiyonu, ve SARS'dır. Hasta odalarında özel havalandırma ya da ventilasyon sistemi gereklidir. Oda kapısı kapalı tutulmalıdır. Çok geçerli nedenler olmadıkça hasta oda dışına çıkarılmaz. Çıkması gerekiyorsa cerrahi maske takılır.

Kişisel Koruyucu Ekipmanlar

Giyme sırası: önlük, maske, gözlük-yüz koruyucu, eldiven, çıkarma sırası ise eldiven, gözlük-yüz koruyucu, önlük ve maske olarak sıralanmıştır.

El Hijyeni

Antiseptik içeren veya içermeyen sabunlarla el yıkama, el antisepsisi, el dezenfeksiyonu, antiseptik el yıkama veya antiseptik el ovma işlemleri için genel olarak el hijyeni terimi kullanılmaktadır. El hijyeni, hastane enfeksiyonlarını önlemede tek başına en etkili ve önemli bir faktördür.

Şaban ESEN

Sağlık hizmetleri alanında kullanılan tıbbi gereçlerin tekrar kullanılmadan önce mikroorganizmalardan arındırılması gereklidir. Bu işlem uygun temizlik sonrası sterilizasyon veya dezenfeksiyon yöntemlerinden biri ile gerçekleştirilmektedir. Temiz olmayan bir gereç steril veya dezenfekte edilemez. Sağlık alanında kullanılan ve hasta ile temas eden gereçleri ve diğer tıbbi yüzeyler taşıdıkları enfeksiyon riskine göre kritik, yarı kritik ve kritik olmayan malzemeler olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bu sınıflama uzun yıllardır tüm dünyada enfeksiyon kontrol profesyonelleri tarafından başarı ile uygulanmış ve günümüzde halen kabul edilmektedir. Tıbbi gerece uygulanacak sterilizasyon veya dezenfeksiyon yöntemi bu sınıflamaya göre planlanmalıdır.

Kritik gereç: Steril vücut boşluğu veya kan dolaşımı sistemi ile temas eden tıbbi gereç. Cerrahi aletler, damar içi kateterler, steril organ veya boşluklara yerleştirilen direnler, üriner sonda kritik gereçlere birer örnektir. Yukarıda bahsedilen gereçlerin bir kısmı tek kullanımlıktır ve ticari firma tarafından steril olarak kullanıma sunulmaktadır. Tekrar kullanılması gerekli ise gerekli temizlik işlemlerinden sonra geçerli sterilizasyon yöntemlerinden biri ile sterilite sağlanmalıdır.

Yarı kritik gereç: Mukozaya veya bütünlüğü bozulmuş deriye temas eden, ancak vücuda penetre olmayan malzemelerdir. Yarı kritik malzemelerin dezenfeksiyonunda bakteri sporlarının dışında tüm mikroorganizmaların öldürülmesi amaçlanır. Yüksek düzey dezenfeksiyon işlemi sırasında kullanılan dezenfektanın özelliğine

bağlı olarak bakteri sporlarında da azalma görülür. Bir dezenfektanın yüksek düzey dezenfektan olarak kabul edilmesi için mikobakteriler ve zarfsız küçük virüslere etkili olması ve bu etkinlik için tanımlanmış olan etkinlik testlerini geçmesi gereklidir. Yüksek düzey dezenfeksiyon işlemi ısı ile veya dezenfektan olarak ruhsatlandırılmış kimyasal ajanlar kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Kritik olmayan gereç: Hastanın sağlam derisine temas eden stetoskop, tansiyon aleti manşonu, EKG elektrotları gibi tıbbi malzemeler bu gruba girer. Düşük düzey bir dezenfektanla kullanım sıklığı hastane enfeksiyon kontrol komitesince belirlenen aralıklarla dezenfekte edilmelidir. Yer yüzey dezenfeksiyonunda düşük düzey dezenfektanlardan biri temizlik sonrası bir dk'dan fazla temas etmek şartı ile uygulanabilir.

Tanımlar

Temizlik: Tıbbi gereçler üzerindeki kir, organik ve inorganik maddelerin mekanik olarak uzaklaştırılması işlemidir.

Dekontaminasyon: Dezenfeksiyon / sterilizasyon öncesinde, fiziksel ve /veya kimyasal yöntemlerle bir yüzey veya malzemeden organik madde ve patojenleri uzaklaştırarak, sağlık çalışanı tarafında çıplak elle dokunulacak seviyede güvenli hale getirme işlemidir.

Sterilizasyon: Herhangi bir maddenin ya da cismin üzerinde bulunan tüm mikroorganizmaların, sporlar da dahil olmak üzere, yok edilmesi işlemidir.

Sterilite Güvence düzeyi (SGD): Sterilizasyon işlemi sonrasında tek bir canlı mikroorganizma kalma olasılığının $\leq 10^{-6}$ olmasıdır. Diğer bir ifadeyle sterilizasyonun sağlanamama olasılığının bir milyon işlemde birden daha düşük olmasıdır.

Dezenfeksiyon: Cansız maddeler ve yüzeyler üzerinde bulunan mikroorganizmaların (bakteri sporları hariç) yok edilmesi veya üremelerinin durdurulması işlemidir. Bakteri sporları ve mikobakterileri etkileme seviyelerine göre yüksek, orta ve düşük düzey dezenfeksiyon olarak 3 kategoride değerlendirilir.

a. Yüksek düzey dezenfeksiyon: Kullanılan dezenfektanın özelliğine göre kısa sürede (5-20 dk.) uygulanan, bir kısım bakteri sporları dışında tüm mikroorganizmaları inaktive eden dezenfeksiyon şeklidir. Bu işlem sırasında bakteri sporlarında bir miktar azalma sağlanır.

b. Orta düzey dezenfeksiyon: Bakteri sporlarına, *Coccidia*'ya, bazı zarfsız virüslere ve dirençli bazı mikobakteri türlerine etki göstermeyen, fakat *M. tuberculosis* ve diğer mikroorganizmalara (genellikle ≤ 10 dk.) etkili olan dezenfeksiyon şeklidir.

c. Düşük düzey dezenfeksiyon: Bakteri sporu, mikobakteri ve zarfsız virüslere etkisiz olan, ancak vejetatif mikroorganizmalar ve lipid zarflı büyük virüslere (genellikle $>1-10$ dk.) etkili olan dezenfeksiyon şeklidir.

Germisit: Mikroorganizmaları tahrip eden madde (dezenfektan, antiseptik, sanitizer)

Dezenfektan: Cansız ortamda mikroorganizmaları inaktive etmek için kullanılan maddeler.

Antiseptik: Canlı üzerinde kullanılabilen germisit.

Mikroorganizmaların sterilizasyon-dezenfektanlar duyarlılıkları farklılık göstermektedir. Tablo 124.1'de mikroorganizmaların duyarlılıkları ve inaktivasyon için gereken yöntem verilmiştir. Tablo 124.2'de ise dezenfektanların seviyelerine göre sınıflandırılması yer almaktadır.

Sterilizasyon Yöntemleri

A. Isı ile Sterilizasyon

a. Kuru sıcaklık sterilizasyon yöntemi (Pasteur fırını)

Mikrobisidal etki oksidasyon yolu ile hücre proteinlerinin koagüle olmasına bağlıdır.

Kontrol parametrelerinin güvenilir olması, kabin içerisinde homojen ısı dağılımının sağlanamaması, işlemin uzun sürmesi ve yüksek ısının metal aletlere de tekrarlayan maruziyet sonucu uzun sürede zarar vermesi gibi nedenlerle önemi ve değeri azalmış bir sterilizasyon yöntemidir. Bu nedenlerle cerrahi aletlerin sterilizasyonu amacıyla kullanılmamalıdır. Kullanım alanı su ile geçimsiz bazı malzemeler (Tozlar (pudra), vazelin, gliserin) ile sınırlıdır.

Kuru sıcaklık sterilizasyonu sıcaklık dereceleri ve süreleri :

Sıcaklık	Süre
150 °C	2,5 saat
160 °C	2 saat
170 °C	1 saat

Sterilizatörde sıcaklık istenen dereceye kadar yükseldikten sonra süre başlatılır. Sıcaklığın paketlenmiş malzemeye penetrasyonu ve işlem sonunda oda sıcaklığına kadar düşmesi için gerekli süre bunun dışındadır.

Tablo 124.1. Patojenlerin sterilizasyon ve dezenfektanlara duyarlılıkları.

Uygulanması gerek prosedür	Patojen (En dirençliden en duyarlıya doğru sıralanmıştır)
Priyon inaktivasyon işlemi	Priyon
Sterilizasyon	Bakteri sporları <i>Cryptosporidium parvum</i>
Dezenfeksiyon	Yüksek düzey <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium terrae</i> Zarfsız veya küçük virüsler (polio, coxackie)
	Orta düzey Mantarlar (<i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp.)
	Düşük düzey Vejetatif bakteriler (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> vb.) Lipit zarflı veya orta büyüklükte virüsler (HIV, hepatit B, Herpes virüsler.)

Tablo 124.2. Dezenfektanlar ve seviyeleri.

Yüksek Düzey Dezenfektan	Orta Düzey Dezenfektan	Düşük Düzey Dezenfektanlar
Gluteraldehid	Alkol	Fenol
Orto-fitalaldehid (OPA)	İyot	Klor (100 ppm)
Hidrojen peroksit		Dörtlü amonyum bileşikleri
Hidrojen peroksit + perasetik asid		
Hidrojen peroksit + perasetik asid		
Hipoklorit (serbest klorin)		
Gluteraldehid + fenol/fenat		
Gluteraldehid + izopropil alkol		
Süperoksit su		
Kloridioksit		
Perasetik asid		

b. Basınçlı buhar ile sterilizasyon yöntemi

En etkili ve en güvenilir sterilizasyon yöntemidir. Isıya dayanıklı ve basınçlı buhar sterilizasyonuna uygun olan malzemelerde başka bir yöntemin uygulanması önerilmez. Etki mekanizması mikroorganizmaların proteinlerinin hidroliz yoluyla denatürasyonuna bağlıdır. Belli bir sıcaklıktaki doymuş buhar daha soğuk bir malzeme ile karşılaştığında hemen malzeme üzerinde yoğunlaşır. Yoğunlaşma sırasında ergime sıcaklığını malzemeye verir ve malzeme hızla buharın sıcaklığına ulaşır. Bu sırada malzeme üzerinde oluşan ince su tabakası da mikroorganizmalar üzerine öldürücü etkiyi sağlar.

Buhar sterilizasyon uygulama sıcaklık ve süreleri:

- 134 °C'de 3 - 3,5 dk.
(önlümlü otoklavlarda)
- 121 °C'de 15 dk.
(önlümlü otoklavlarda)
- 121 °C'de 30 dk.
(vakumsuz otoklavlarda)

B. Düşük Isıda Sterilizasyon

Tıbbi gereçlerin sterilizasyonunda buhar sterilizasyonu yıllardır güvenle kullanılmaktadır. Buhar ile sterilizasyon en güvenilir, en etkili ve çevreye en az zararı olan yöntemdir. Ancak günümüzde kullanılan birçok tıbbi gereç

121°C veya 134°C ısıda sterilizasyon için uygun değildir. Bu nedenle düşük ısıda sterilizasyon yöntemlerine ihtiyaç vardır. Düşük ısıda sterilizasyon yöntemlerinde formaldehid buhar sterilizasyonu ve etilen oksit sterilizasyonu yıllardır kullanılmaktadır.

a. **Formaldehid Buhar Yöntemi:** Formaldehid normalde sıvı formda olan ve renksiz bir gaz olarak kullanılan bir ajandır. Formaldehid su içinde kolayca çözünebilir ve ticari olarak % 35 konsantrasyonda (formalin) bulunan renksiz fakat keskin kokulu ve mukozalar ile temas ettiğinde yakıcı etkisi olan bir kimyasaldır. Antimikrobiyal etkinliğini proteinlerin amino ve sülfidril gruplarını alkilleyerek gösterir. Formaldehid buhar sterilizasyonunda kazana formalinden buhar şeklinde formaldehid gaz halinde buharlaştırılır. Kazan içindeki ısı 70-75°C'dir. Siklus süresi etilen oksite göre daha kısadır. Maliyeti de daha düşüktür. Ancak penetrasyon gücü daha düşüktür. En etkili sonucu alabilmek için kazan ısısı 50-80 °C, gaz konsantrasyonu en yüksek ve nem oranı da % 75-100 olmalıdır. Formaldehidin en önemli dezavantajı insanlar için mutajen ve potansiyel karsinojen olmasıdır.

b. **Etilen Oksit:** Etilen Oksit (EO) 1950'li yıllardan buyana sterilizasyon amacı ile kullanılan renksiz, kokusuz, havadan biraz daha ağır, yanıcı ve patlayıcı, toksik bir gazdır. Mikroorganizmaların hücre duvarı ile reaksiyona girerek irreversibl alkalileşmeye sebep olan bir sterilandır. Birçok tıbbi malzeme ile uyumlu olup, sıcaklığa duyarlı malzemeler için tercih edilen bir yöntemdir. EO sterilizasyonu düşük sıcaklıkta, nemli ortamda EO gazı ile sterilizasyon işleminin gerçekleştirilmesidir. EO, sterilizasyonu için süre, gaz konsantrasyonu (300-1200mg/L) nem (%40-60) ve sıcaklık (37-55°C) belli seviyelerde tutulması gereken kritik parametrelerdir. EO, gazı kolayca penetre olduğu için steril malzemeler üzerindeki gaz artıklarını uzaklaştırmak amacı ile, sterilizasyon sonunda havalandırmaya ihtiyaç vardır. Sterilizasyon sonrası cihazın kendi kazanı içerisindeki havalandırma süresi doğrultusunda en az 8-10 saatte havalandırma süresi mevcuttur. EO sterilizatörün işlem süreci en az iki

saatte tamamlanır. Steril edilen malzemenin kullanım amacı, lümen inceliği, lümen uzunluğu, vücutta bırakılacak olması gibi kriterler göz önünde bulundurularak ilaveten on iki saatten iki haftaya kadar havalandırılmalıdır. Avantajları; Sıcaklığa duyarlı malzemeler için tercih edilir ve materyal uyumu çok iyidir. Penetrasyon gücü en iyi olan düşük ısı sterilizasyon yöntemi olup lümen sınırlaması yoktur. Dezavantajları; Sterilizasyon ve havalandırma süresi uzun olup çalışan ve hasta ve çevre için toksik zararlı etkileri vardır, kanserojen özelliği vardır, yanıcı, patlayıcı özelliği vardır. Sıvılar bu yöntem ile steril edilemez.

- c. **Hidrojen Peroksit Gaz Plazma:** Hidrojen peroksit geniş bir antimikrobiyal spektruma ve güvenlik profiline sahiptir. Plazma madde nin dördüncü hali olarak da adlandırılmaktadır. İçerisinde eşit konsantrasyonda pozitif ve negatif yüklenmiş iyonlar bulunur. Gaza ısı veya elektromanyetik alanda yeterli enerji yüklenerek plazma oluşturulur. Oluşan radikaller mikroorganizmanın birçok organeli üzerinde yapısal ve fonksiyonel hasar oluşturarak ölüme neden olur. Hidrojen peroksit gaz plazma düşük konsantrasyonlarda (> 0.1 mg/l) sporisidal etki gösterir ve yüzeylere hasarı minimaldir. Çalışma prensibi; hidrojen peroksit kullanıcı tarafından yerleştirilen bir kasetle cihaz içerisine enjekte edilir. Vaporizasyon sırasında peroksit ya ısıtılmış bir yüzeye çarptırılır ya da derin vakum altındaki ortamda hidrojen peroksit buharlaşarak dağılır. Yüklenmiş çekirdek ve serbest elektronlardan oluşan hidrojen peroksit gaz plazma mikroorganizmalar üzerinde öldürücü etki gösterir. Ardından uygulanan radyo frekans (RF) enerjisiyle, mikroorganizmalarla reaksiyona girip onların yaşamsal fonksiyonlarını durduracak olan bir plazma oluşturulur. RF enerjisi kapatıldığında, H₂O₂ esas olarak su buharı ve oksijene dönüşür. Avantajları; özel havalandırma zorunlulukları yoktur, sıcaklığa ve neme duyarlı malzemeler için uygundur, bir sterilizasyon döngüsünü yaklaşık 1 saatte tamamlar, çevreye zararı yoktur. Dezavantajları ise paketleme için selüloz içermeyen polipropilen, tyveck gibi kısmen pahalı sentetik

malzeme kullanılır, sıvılar bu yöntem ile sterilize edilemez.

- d. **Ozon sterilizasyonu:** Ozon içme suyu dezenfeksiyonunda ve koku giderilmesinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Geniş bir antimikrobiyal spektrumu vardır, sudan kolayca elde edilebilir ve çevre için toksik madde bırakmaz. Sporisidal etki için yüksek konsantrasyonu gereklidir. Sterilite güvence düzeyini sağlaması için yüksek nem ve yüksek konsantrasyon gereklidir. Sterilizasyon ve endoskop sterilizasyonu için ruhsat almış farklı formları vardır. Hidrojen peroksit-Ozon kombinasyonu da bunlardan biridir. Bu ticari sistem vakumlu ortamda 40°C'de ortama verilen buharlaştırılmış hidrojen peroksit ve ozon ile sterilizasyon sağlayan bir yöntemdir. İşlemin sonunda katalizör yardımı ile arta kalan ozon oksijene çevrilir. Dolayısı ile çevre ve sağlık çalışanı için zararlı etkisi yoktur.
- e. **Perasetik Asid Sterilizasyonu:** Endoskopların sterilizasyonu amacı ile geliştirilmiş ve otomatize edilmiş bir sistemdir. Aktif maddesi kimyasal sıvı sterilan olan peroksiasetik asiddir. Kurulumu gayet basit masa üstü bir sistemdir. Özellikle endoskopların sterilizasyonu amacı için kullanılır. 50-56°C'de kullanılan sistemler arasında değişiklik göstererek 6-12 dk. temas sonucu sterilizasyon sağlanır. Paketsiz bir sterilizasyon yöntemi olduğu için gerektiği zaman kullanmak üzere aletleri steril edip sarmak veya depolamak mümkün değildir. Otomatik sterilizatörler dışında kimyasal sterilizasyon amaçlı olarak kullanılmamalıdır. Çevre ve sağlık çalışanları için zararlı etkisi yoktur. Çeşitli ticari formları vardır.
- f. **Klor Dioksit:** Klor dioksit gaz sterilizasyon sistemleri ticari olarak yaygın olmasa da düşük ısıda sterilizasyon amacı ile kullanılabilir bir yöntemdir. Klor dioksit (ClO₂) oda ısısında gaz halinde ve inaktif formdadır. Klor dioksitin etkili olması için nem oranı > % 65 olmalıdır. Sterilite güvence düzeyine ulaşabilmesi için çoklu ve tekrarlayan gaz enjeksiyonu gereklidir. Sterilizasyon işlemi 10 mg/litre, 25-30°C'de, % 70-80 nem varlığında yaklaşık 1.5 saat süresinde gerçekleşir. Gazın

hızla parçalanması nedeni ile havalandırma süresi genellikle kısadır. Yüksek konsantrasyonlarda toksik olması, bazı materyal üzerine tekrarlayan kullanımda korozyon yapıcı etkisinin olması ve poroz materyal içinde birikebilmesi en önemli dezavantajdır.

C. Gamma Radyasyonu (Işınlama) ile Sterilizasyon

Mikroorganizmalar üzerine etkili iki radyasyon türü vardır; iyonlaştırıcı ve iyonlaştırıcı olmayan. Gama ışınları, yüksek enerjili elektronlar (e-demeti) ve X-ışınları iyonlaştırıcı radyasyon grubuna (<1 nm dalga boyu) girerken, UV ışınları (240- 280 nm) iyonlaştırıcı olmayan radyasyon türüdür. İyonlaştırıcı radyasyon türlerinden sterilizasyon amacıyla yararlanılırken, UV ışınlarından sahip oldukları büyük dalga boyu ve dolayısıyla düşük enerji seviyesi nedeniyle daha çok dezenfeksiyon amacıyla yararlanır.

Gama ışınlarının sterilizasyon amacıyla kullanımı, yüksek giricilik özellikleri nedeniyle daha yaygındır. Gama ışınları, paket materyalinden geçme özelliğine sahip olduğu için son ürünle-

rin sterilizasyonuna olanak vermektedir. Ayrıca buharla sterilizasyon gibi konvansiyonel tekniklerle sterilize edilemeyen ısıya hassas ürünler üzerinde rahatlıkla uygulanabilen hızlı, etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Hastanelerde uygulanmaz, bu amaçla kurulmuş tesislerde gerçekleştirilir.

D. Süzme İle Sterilizasyon

Süzme (filtrasyon) ile sterilizasyon, fiziksel sterilizasyon yöntemlerinden biridir.

Hava, serum ve diğer kan ürünleri, aşılarda ilaçlar, damar içi sıvılar, enzimler, vitaminler, laboratuvar çözeltileri gibi ısıya dayanıksız sıvıların steril edilmesinde süzme yöntemi tercih edilir. Diğer sterilizasyon yöntemlerinden farklı olarak süzme yönteminde, mikroorganizmalar öldürülmez ancak ortamdan uzaklaştırılır.

Süzme ile sterilizasyon özel süzgeçler kullanılarak yapılır. Süzgeçler süzme mekanizmalarına göre adsorbsiyon mekanizması ile mikroorganizmaları tutan süzgeçler ve mikroorganizmaları mekanik tutma mekanizması ile tutan süzgeçler olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

BİLDİRİMİ ZORUNLU BULAŞICI HASTALIKLAR

Serhat BİRENGEL

Bulaşıcı Hastalık Bildiriminin Önemi

Bulaşıcı hastalıklar, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizin de önemli sağlık sorunlarından. Günümüzde, bulaşıcı hastalıkların bildirim yapılarak, hastalık kaynağının araştırılması, sürekli izlenmesi, önlenmesi için kontrol yöntemlerinin belirlenerek uygulanması, öncelikle toplum sağlığının korunması açısından bir zorunluluktur. Güncel enfeksiyon hastalıklarının yanında, yeni ve yeniden önem kazanan enfeksiyonlar, antimikrobiyal direnç, sağlık hizmetleriyle ilişkili enfeksiyonlar ve uluslararası öneme sahip acil halk sağlığı tehditleri gündemi oluşturmakta, ülkelere hastalık yükü yanında ekonomik açıdan da yük getirmektedir. Bu sebeplerle sağlık politikalarının, ulusal ve uluslararası gündeme göre belirlenerek güncellenmesi de kaçınılmazdır. Bulaşıcı hastalıkların bildirim ve sürveyansı, bu hastalıklarla mücadelede de sağlık politikalarının olmazsa olmaz kavramlarıdır.

Bulaşıcı hastalıkların bildirim, dünya gündemine yaklaşık yarım asır önce oturmuş, ülkemizde de bu yazının hazırlandığı günümüzden yaklaşık 10 yıl öncesine kadar, sadece hastalık adıyla veya uluslararası hastalık kodu (UHK-ICD) ile yapılmaktaydı. Sonuçta, kısıtlı bir veri topluluğu oluşmaktaydı. Çünkü, bulaşıcı hastalık bildirim, hastalık tanısının ne şekilde (semptomatoloji, fizik muayene bulguları, laboratuvar tanı gibi kriterlerle, vd.) konulduğuna bakılmaksızın, hekimin klinik öngörü ve/veya sadece laboratuvar sonucuna göre konulan tanılar şeklinde, hatta sadece semptom belirterek yapılabilmekteydi. Örneğin “Akut hepatit A” bildirim,

sadece “sarılık”, “karaciğer enzim yüksekliği”, “bilirubin yüksekliği”, “karın ağrısı”, “ishal”, “hepatomegali”, vd. şekillerde bildirilebilmekte, sonuçta gerçek hastalığın dağılımına dair yetersiz veriler elde edilmekteydi. Semptom bazında birbirine benzeyen pek çok durum, kayıtlara aynı semptomatik hastalık adıyla (örn. akut, kronik, A, B, C, vb. ayrımı yapmadan viral hepatit) girilebilmekteydi. Ayrıca bulaşıcı hastalığın, hastanın tanı-tedavisinin yapıldığı yer dışında izinin sürülememesi, olası diğer olguların, hastalık filyasyonunda ve kontrol tedbirlerinde yetersizlik olabilmekteydi (Tablo 125.1).

Bulaşıcı hastalıkların bildiriminde standardizasyon sağlamak üzere, 2004 yılında üniversite ve diğer sağlık kurum ve kuruluşlarında görevli, konusunda uzman kişilerin katkılarıyla “Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi (BHİBS)” güncellenmiştir. Yeni sistemde, bildirim esas bulaşıcı hastalıklar listesi güncellenmiş, standart olgu tanımları yapılmış, hastalıkların bildirim gruplandırılmış ve bazı enfeksiyon etkenleri bildirim listesine eklenmiştir; ayrıca mikrobiyoloji laboratuvarlarının bildirim sistemi içinde rol alması sağlanmıştır. Bildirim sistemi düzenlenirken, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) ve Amerika Birleşik Devletleri’ndeki Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (HKKM-CDC) gibi kuruluşların, uluslararası kabul görmüş kılavuzlarından faydalanılmış, ülkemiz gerçeklerine göre düzenlenmiştir.

Standart olgu tanımları, hastalık hakkında detaylı klinik bilgi vermemekte, bildirimde bulunacak kişiye, “hangi semptom ve bulgularla hangi hastalığı düşünmeli?” sorusuna yön-

Tablo 125.1. Tanımlar.

Bulaşıcı hastalık: Bir mikroorganizma veya onun toksik ürünlerine bağlı olarak ortaya çıkan hastalıktır. Etkenin, bir enfekte kişiden, hayvandan veya rezervardan; hayvan konak, vektör veya cansız çevre aracılığıyla, doğrudan veya dolaylı olarak bir duyarlı konağa geçişiyle oluşur.

Bildirimi zorunlu hastalık: Yasal bir gereklilik ile uygun yetkide bir merciye (yerel veya merkezi sağlık otoritesi) rapor edilmesi zorunlu hastalıktır.

Bildirim: Sağlık otoritesinin resmi iletişim kanalları ile olgular veya salgınlardan haberdar edilmesi işlemidir.

İhbar: Bazı bildirim zorunlu hastalıklarda olgu veya salgın söz konusu olduğunda tanı koyan sağlık kurumundan yerel sağlık otoritesine durumun en kısa zamanda iletilmesidir.

Olgu: Sürveyans amaçları veya salgın için yapılmış bir olgu tanımı ile uyumlu bir hastalığa yada sağlık sorununa sahip kişi. Sürveyans veya salgın araştırma amacı için yapılmış bir olgu tanımının geleneksel klinik tanımlamalarla aynı olması bir gereklilik değildir.

Temaslı: Enfekte bir kişiyle, hayvanla veya kontamine çevreyle, o enfeksiyonu edinme olasılığı doğuran bir ilişkisi olmuş kişi veya hayvan.

Olgu tanımı: Belli bir hastalığın sürveyansı veya salgın araştırma amaçları için bir bireyin bir "olgu" olarak tanımlanabilmesinde bir arada bulunması gereken tanınabilir kriterler seti. Olgu tanımları; kişi, yer ve zaman elemanlarıyla birlikte, klinik ve laboratuvar kriterleri veya bunların bir kombinasyonu şeklinde olabilir.

Olgu sınıflaması: Kriterlerin destekleme derecesine göre "olgu" olma olasılığının derecelendirilmesi (örn. olası olgu, kesin olgu...). Bu, özellikle olgunun çok erken bildirilmesi gerekli durumlar (ebola, hemorajik ateş v.b.) için ve kesin tanısının konulmasında güçlük olan (zor laboratuvar testleri gerektiren v.b.) durumlar için kullanışlıdır.

Filyasyon: Bir halk sağlığı sorununun kaynağını bulma çalışmaları.

Sürveyans: Verilerin sistematik ve düzenli olarak toplanması, analizi ve özellikle elde edilen sonuçlara göre harekete geçecek kişiler başta olmak üzere bu sonuçlara ihtiyacı olan birimlere hızla geri bildirimini sağlayacak şekilde verilerin değerlendirilmesi sürecidir.

Sentinel sürveyans: Bir hastalık için olguların erken saptanması veya eğilim hakkında gösterge sayılabilecek bilgiye ulaşılmasında; verilerin, toplumun kalan kısmındaki duruma işaret edecek şekilde, bir örnek popülasyondan toplandığı sürveyans tipidir. (Örn.; influenza virüs yapısının takip edilmesi veya aşının doğru bileşenleri içerip içermediğinin kontrol edilmesinde influenza sürveyansı için bir kaç hastanenin kullanılması ile yapılan sentinel sürveyans. (Örn.; genel popülasyonda sifiliz eğilim için bir indikatör (gösterge) olarak gebe kadınlar arasında sifiliz serolojisinin izlenmesinde olduğu gibi, belirli bir popülasyonun kullanılması ile yapılan sentinel sürveyans.) Toplumda eradike ya da elimine edilmiş olan hastalıklar ile tek bir olgunun görülmesinin önemli olduğu durumlarda sentinel sürveyans yapılmaz.

lendirici bir çerçeve oluşturmaktadır. Doğru ve standartlara uygun bildirim yapılması ile, sağlıklı bir veri tabanı oluşturulması, hastalıkların ulusal ve uluslararası izlenebilmesi, hastalık kaynağının araştırılması ve erken uyarı sistemleri oluşturularak gerekli tedbirlerin alınabilmesi hedeflenmiştir. Klinik olgu tanımı yanında, laboratuvar kriterleri olgunun kesinleştirilmesi bakımından sistemde yer almak du-

rumundadır. Bu da ülkemizdeki mikrobiyoloji laboratuvarlarının sisteme katılması, referans laboratuvarların belirlenmesi/kurulması bakımından bir fırsat oluşturmuştur.

Mevzuat ve Güncel Durum

Laboratuvara dayalı Bulaşıcı Hastalıkların Bildirim Sistemi yönergesi, 24.10.2004 tarihinde bir genelgeyle yayınlanmıştır. Yönerge ekinde yer alan, sistemin tanıtımı ve uygulanması için gerekli olan eğitim materyali; "Bulaşıcı Hastalıkların İhbarı ve Bildirim Sistemi: Standart Tanı, Sürveyans ve Laboratuvar Rehberi-2004" dokümanında toplanmış, bildirim yapacak tüm kurum ve kuruluşlara dağıtılmış ve internet ortamında yayınlanmıştır. BHİBS, 6 Kasım 2004 tarihli 25635 sayılı Resmi Gazete ile tebliğ edilerek 1 Ocak 2005 tarihinde yürürlüğe girmiştir. Bildirim ve ihbar kanunen zorunludur*.

Rehberine göre bildirim zorunlu hastalıklar A, B, C ve D şeklinde gruplandırılmıştır (Şekil 125.1). A grubundaki hastalıkların bildirimini, tüm sağlık kuruluşlarından yapılması istenmektedir. B grubundaki hastalıkların tespit edildiği anda en hızlı şekilde sağlık otoritesine ihbarı yapılması gerekir; bu hastalıklar Sağlık Bakanlığı'nca DSÖ'ye bildirilir. C grubundaki hastalıkların, bütün sağlık kuruluşlarının değil sadece sentinel sürveyans amacıyla, belirlenen kuruluşlar tarafından yapılması istenir. D grubunda, enfeksiyon hastalığına sebep olan mikroorganizmalar yer almaktadır, bildirimden ilgili laboratuvar sorumludur. Sağlık Bakanlığı teşkilat şemasındaki yenilenmeye göre bildirim sistemi akış şemaları Şekil 125.2-125.5'te görülmektedir.

Bildirim sistemi, günün şartlarına ve Avrupa Birliği mevzuatına uygun hale getirmek bakımından, 30 Mayıs 2007 tarih ve 26537 sayılı Resmi gazetede yayınlanan, "Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliği" ile yeniden tanımlanmıştır. Yönetmelik ile sürveyans, erken uyarı sistemleri ve kontrol programlamaları ağırlık kazanmıştır. Sürveyansa dayalı bildirim için hastalık seçimi belirli kriterlere göre yapılmıştır (Tablo 125.2).



Şekil 125.1. Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıklar.

Yönetmelikte yapılan son düzenleme, Resmî Gazetenin 2 Nisan 2011 tarih ve 27893 sayısında yayınlanmıştır. Buna göre, liste altı başlık halinde düzenlenmiştir : 1) aşı ile önlenbilir hastalıklar, 2) cinsel yolla bulaşan hastalıklar 3) viral hepatitler, 4) gıda ve su kaynaklı hastalıklar ve zoonozlar, 5) solunum (hava) yolu ile bulaşan hastalıklar ve 6) diğer hastalıklar/durumlar (Tablo 125.3). Bu değişiklikle olgu tanımları da güncellenmiştir.

Tablo 125.2. Sürveysans sistemi kapsamında bildirim yapılacak bulaşıcı hastalıkların seçimi için kriterler (6).

- Ülke genelinde önemli halk sağlığı sorunu olarak görülen veya görülme potansiyeli bulunan hastalıklar.
- Hastalığın özelliğinden dolayı önlenmesinin, koordinasyon için bölgesel veya küresel bir yaklaşımı gerektirdiği durumlar.
- Ülke genelinde veya bölgesel düzeyde özel program yürütülen hastalıklar.
- Ulusal düzeyde gözden kaçabilecek, ancak, verilerin bir havuz sistemi içinde toplanması ile daha geniş bir veri tabanından hipotez üretmenin mümkün olacağı ve erken uyarı sağlayacak hastalıklar.
- Etkili koruyucu önlemleri bulunan hastalıklar.
- Uluslararası kuruluşlar ve Topluluk ağı ile bilgi paylaşımı sonucu bir karşılaştırma yapıldığı zaman elde edilen sonuçların ulusal veya uluslararası programların değerlendirilmesine katkı sağlayacak hastalıklar.

Olgu Tanımlarının Uygulanması

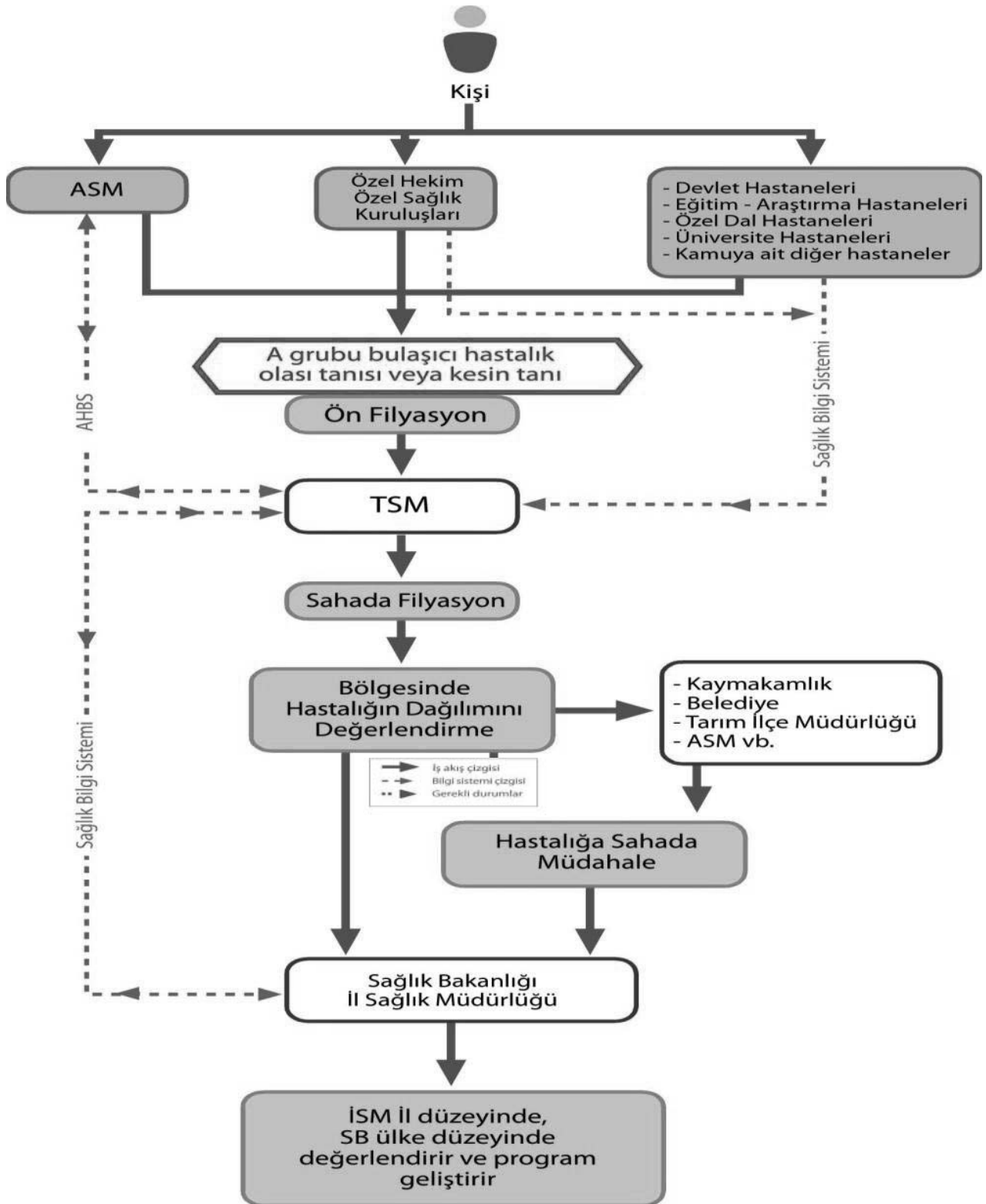
Klinik olgu tanımları, hastalıkların klinik tanısı için gerekli tüm klinik özellikler yerine, o hastalığı/durumu düşündürecek, yol gösterici niteliktedir. Aksi özel olarak belirtilmediği sürece, yalnızca semptomatik olgular rapor edilir. Ancak, eğer enfeksiyon, tedavi gerekleri veya halk sağlığı uygulamaları açısından önem arz ediyorsa asemptomatik enfeksiyonlar da 'olgu' olarak değerlendirilir. 'Epidemiyolojik olarak ilişkili olgu' doğrulanmış bir olgu ile teması olan veya doğrulanmış bir olgu ile aynı duruma maruz kalan olgudur (örneğin aynı gıdanın yenilmesi, aynı otelde kalınması v.s.). Olgu bildiriminde, bakanlık tarafından hazırlanan hastalığa özgü bildirim formları ve Bildirimi Zorunlu Hastalıklar fişi (Form 014) kullanılır (Şekil 125.6) Bildirimi yapan kuruma göre farklı formlar kullanılabilir. Olgular, sınıflandırılarak iki şekilde tanımlanır: 1) Kesin olgu: tanı için laboratuvar kriterlerine uygun laboratuvar incelemeleri ile doğrulanmış olguyu, 2) Olası olgu: net bir klinik tabloya sahip ve/veya destekleyici bir laboratuvar testi sonucu pozitif bulunmuş veya kesin olgu ile epidemiyolojik olarak ilişkili olguyu ifade eder.

Tablo 125.3. Konu başlıklarına göre bildirim esas bulaşıcı hastalıklar listesi.

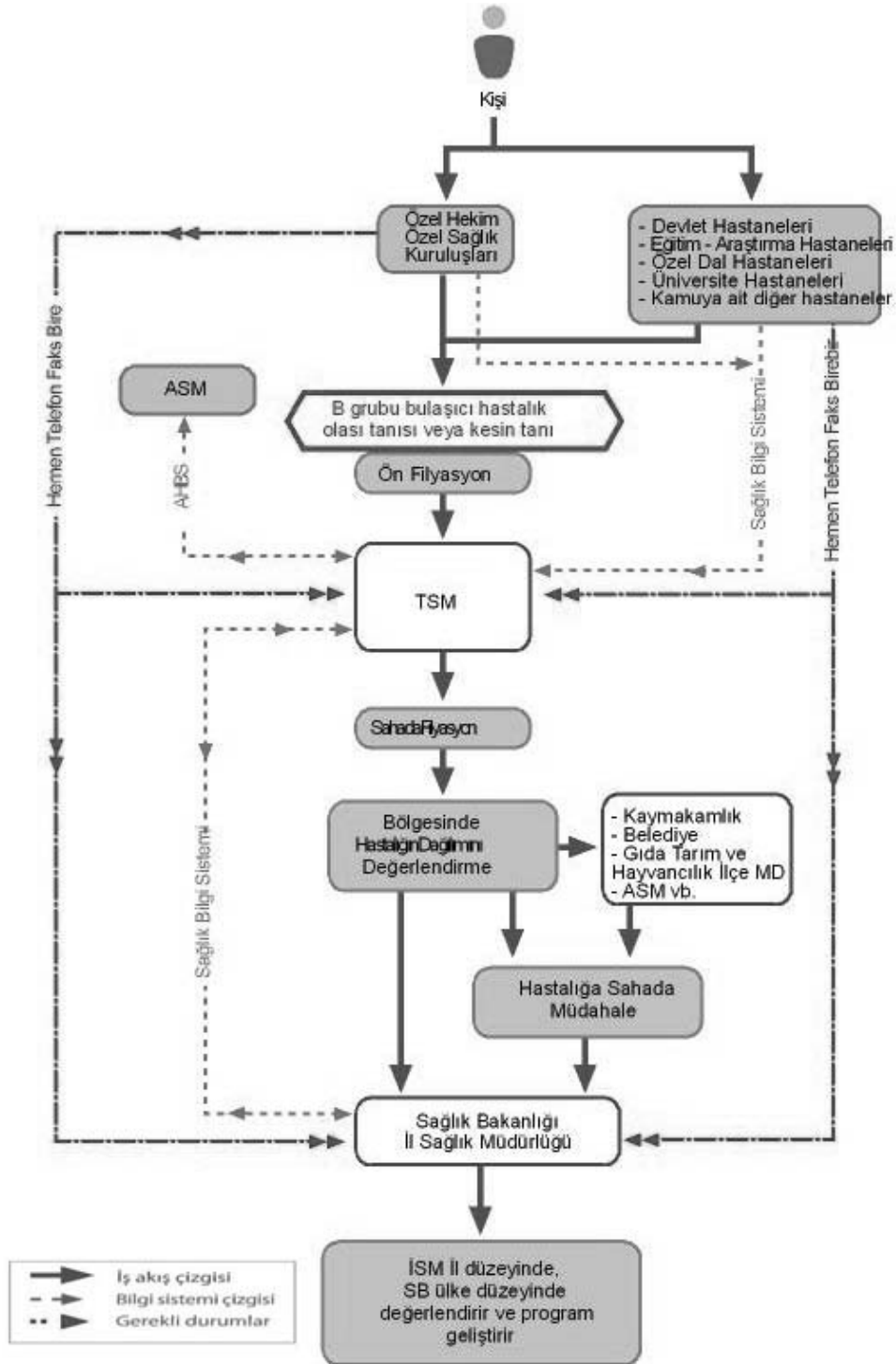
1) Aşı ile önlenebilir hastalıklar ve ICD10 kodları	37. Lyme hastalığı
1. Boğmaca	38. Leptospiroz
2. Difteri	39. <i>Listeria monocytogenes</i> enfeksiyonu
3. Kabakulak	40. <i>Shigella</i> spp. enfeksiyonu
4. Kızamık	41. <i>Salmonella</i> spp. enfeksiyonu [non-tifoidal salmonelloz]
5. Kızamıkçık [Rubella]	42. <i>Salmonella typhi</i> enfeksiyonu [Tifo; enterik ateş]
6. Konjenital rubella	43. Şarbon
7. Tetanoz	44. Tularemi
8. Neonatal tetanoz	45. Veba [Plague]
9. Çocuk felci [Poliomyelitis]	46. <i>Yersinia</i> spp. enfeksiyonu [Yersiniosis]
10. Çiçek	47. Trişinoz
11. Suçiçeği	48. Ekinokokkoz
12. Subakut sklerozan panensefalit [SSPE]	49. <i>Cryptosporidium</i> spp. enfeksiyonu
13. <i>Haemophilus influenza</i> tip b [Hib] menenjitisi	50. Giardia intestinalis enfeksiyonu
14. Influenza	51. <i>Entamoeba histolytica</i> [Amipli dizanteri etkeni olarak]
2) Cinsel yolla bulaşan hastalıklar	52. Kala-azar [Viseral leishmaniasis]
15. <i>Chlamydia trachomatis</i> enfeksiyonları	53. Şark çıbanı [Kütanöz leishmaniasis]
16. Gonore	54. Şistozomiyaz [Üriner]
17. Sifiliz	55. Sıtma [Malarya]
18. AIDS [Kazanılmış immün yetmezlik sendromu]	56. Norovirüs enfeksiyonu
19. HIV enfeksiyonu [İnsan immün-yetmezlik virüsü enfeksiyonu]	57. Rotavirüs enfeksiyonu
3) Viral hepatitler	58. Toksoplazmoz
20. Hepatit A	59. Kuduz ve kuduz riskli temas
21. Hepatit B	60. Viral hemorajik ateş sendromu
22. Hepatit C	61. Sarı humma
23. Hepatit D	62. Epidemik tifüs
24. Hepatit E	63. Q-ateşi
4) Gıda ve su kaynaklı hastalıklar ve zoonozlar	5) Solunum (hava) yolu ile bulaşan hastalıklar
25. Avian influenza	64. Lejyoner hastalığı [Legionellosis]
26. Akut gastroenterit enfeksiyonu	65. Meningokokkal hastalık
27. Batı Nil virüs enfeksiyonu	66. Akut solunum yetmezliği sendromu [SARS]
28. <i>Botulismus</i>	67. Tüberküloz
29. Bruselloz	68. Invazif pnömokokkal hastalık(lar) [<i>Streptococcus pneumoniae</i>]
30. <i>Campylobacter jejuni/coli</i> [<i>Campylobacter</i> spp. enfeksiyonu]	6) Diğer hastalıklar/durumlar
31. Kene kaynaklı ensefalit [Tick borne ensefalitis]	69. Varyant Creutzfeldt-Jakob's hastalığı [nvCJD]
32. Chikungunya ateşi	70. Lepra
33. Enterohemorajik <i>E. coli</i> [EHEC] enfeksiyonu	71. Trahom
34. Kırım Kongo kanamalı ateşi	72. Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar
35. Koler	73. Antimikrobiyal direnç
36. Hantavirüs enfeksiyonu	74. Uluslararası öneme haiz halk sağlığı acil durumları

Ulusal sağlık sistemimizde, bilişim teknolojileri alt yapısının gelişmesi ile, bildirim ağlarından yararlanılmaktadır (Sağlık – Net 2, Aile Hekimliği Bilgi Sistemi, Sağlık-Net, Çekirdek Kaynak Yönetim Sistemi, Karar Destek Sistemi) (Şekil 125.7). Sağlık kuruluşlarında, web tabanlı bilgi sistemleri kullanılmaktadır. Bildirimden tüm sağlık kuruluşları ve görevlendirilen kişiler sorumludur (Bkz. Şekil 125.2-125.5). Başvuruda bulunan hastada düşünülen ön/kesin tanının, sisteme UHK ile girilmesi gerekmektedir (UHK geri ödeme kurumları için de gereklidir). Girilen

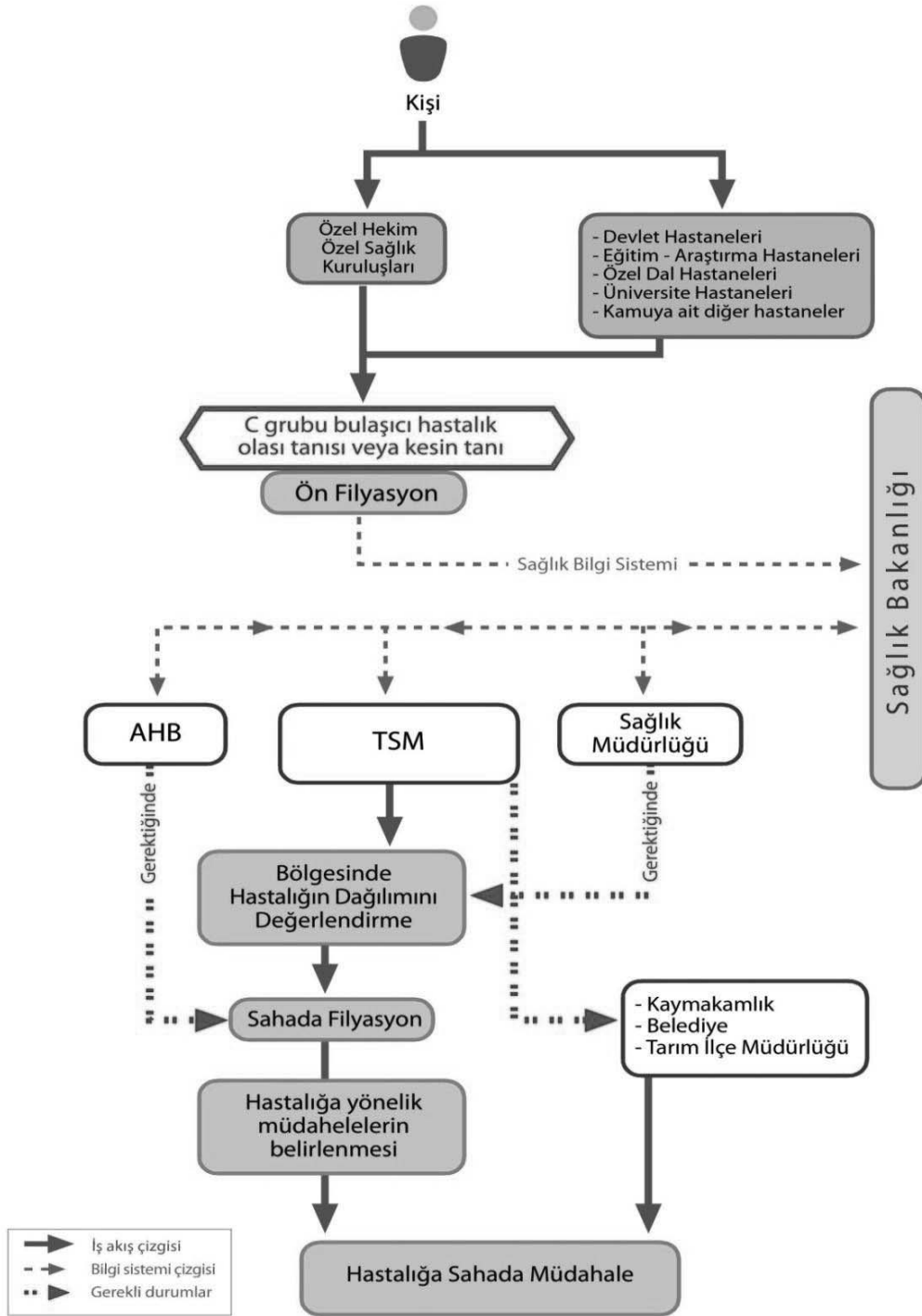
UHK, bildirim zorunlu bulaşıcı hastalıklar listesinde ise, sistem kullanıcıyı “bildirim zorunlu hastalıktır” ibaresi ile uyarılmaktadır. Bu aşama son derece önemlidir. Bildirimi yapan kişinin buna önem vermesi, bildirim doğru bir şekilde yapılabilecektir. Yazının başında belirtildiği gibi, farklı tanı ve semptomların UHK'lerinin girilmesi, mevcut bir salgının fark edilmemesine veya geç fark edilmesine, fiyasyonda ve kontrol önlemlerinde sıkıntılara yol açabilir. Bu bağlamda bildirim yasal bir zorunluluk olduğu da unutulmamalıdır.



Şekil 125.2. Grup A hastalıkların bildirim sistemi akış şeması.



Şekil 125.3. Grup B hastalıkların bildirim sistemi akış şeması*. ASM: Aile Sağlığı Merkezi. TSM: Toplum Sağlığı Merkezi. İSM: İl Sağlık Müdürlüğü. SB: Sağlık Bakanlığı.



Şekil 125.4. Grup C hastalıkların bildirim sistemi akış şeması. AHB: Aile Hekimliği Birimleri. TSM: Toplum Sağlığı Merkezi.

...../...../.....

Form No 014

BİLDİRİMİ ZORUNLU HASTALIKLAR FİŞİ
(U.Hifzıssıhha Kanunu Mad. 57-64)

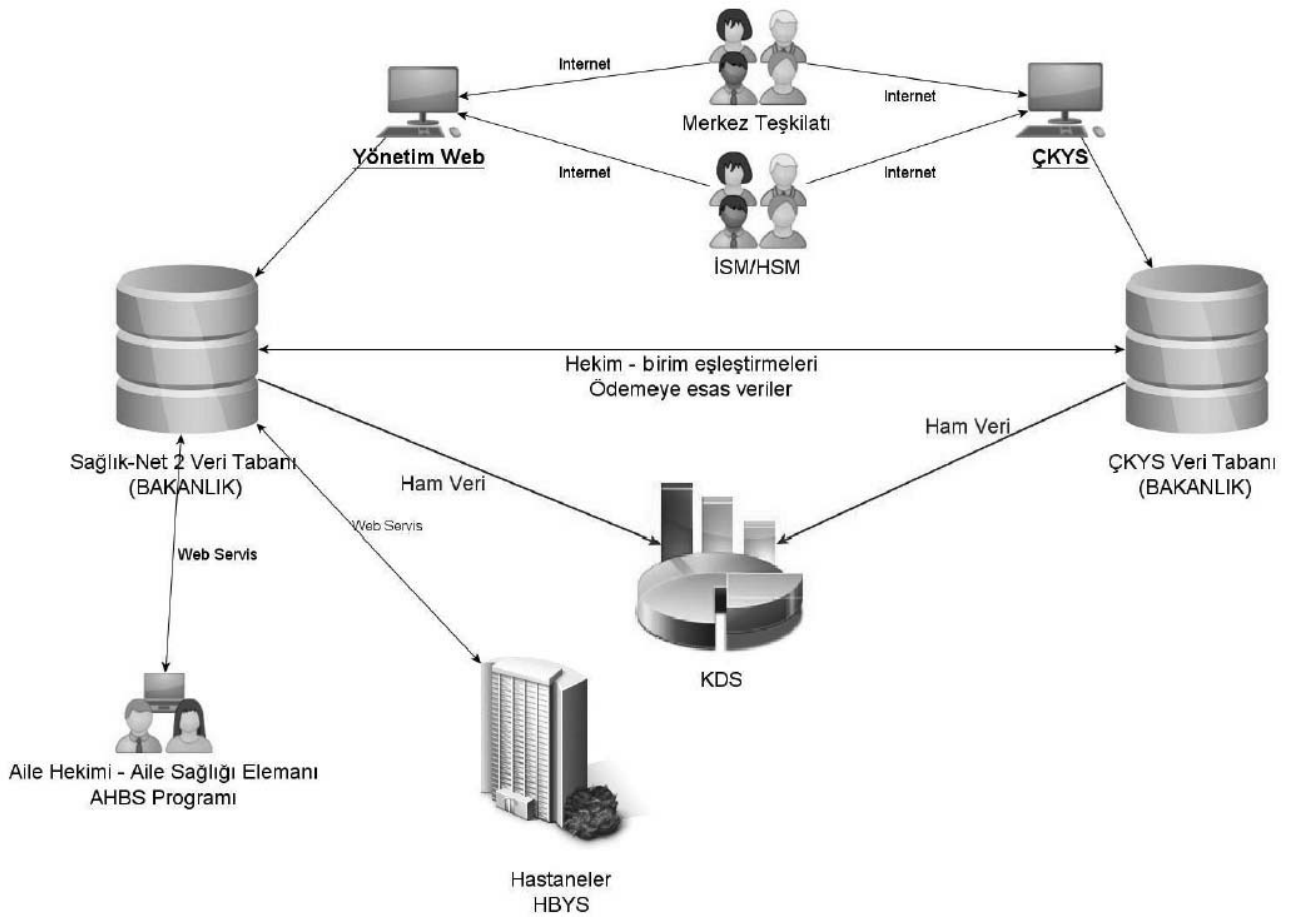
..... İlçe SağlıkGrup Başkanlığına / İl Sağlık Müdürlüğüne

GÖNDERENİN
Adı Soyadı:
Mesleği:
Kurum Adresi:
İş Adresi:

(Form 014 Arka Yüz)

HASTANIN KİMLİK BİLGİLERİ			HASTALIK DURUMU	
Cinsiyeti	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	Hastalığın Adı	
Soyadı				
Adı				
Baba Adı				
Doğum Tarihi				
Mesleği				
ADRESİ:				
İli				
İlçesi				
Muhtarlığı				
Sokağı				
Ev No.				
Ev/Cep Tel:				
			Teşhisi	
			Olası <input type="checkbox"/>	
			Kesin <input type="checkbox"/>	
			Başladığı Tarih	
Halen yattığı yerin adresi				
Ölmüşse tarihi:				
DÜŞÜNCELER:				

Şekil 125.6. Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Fişi (Form 014).

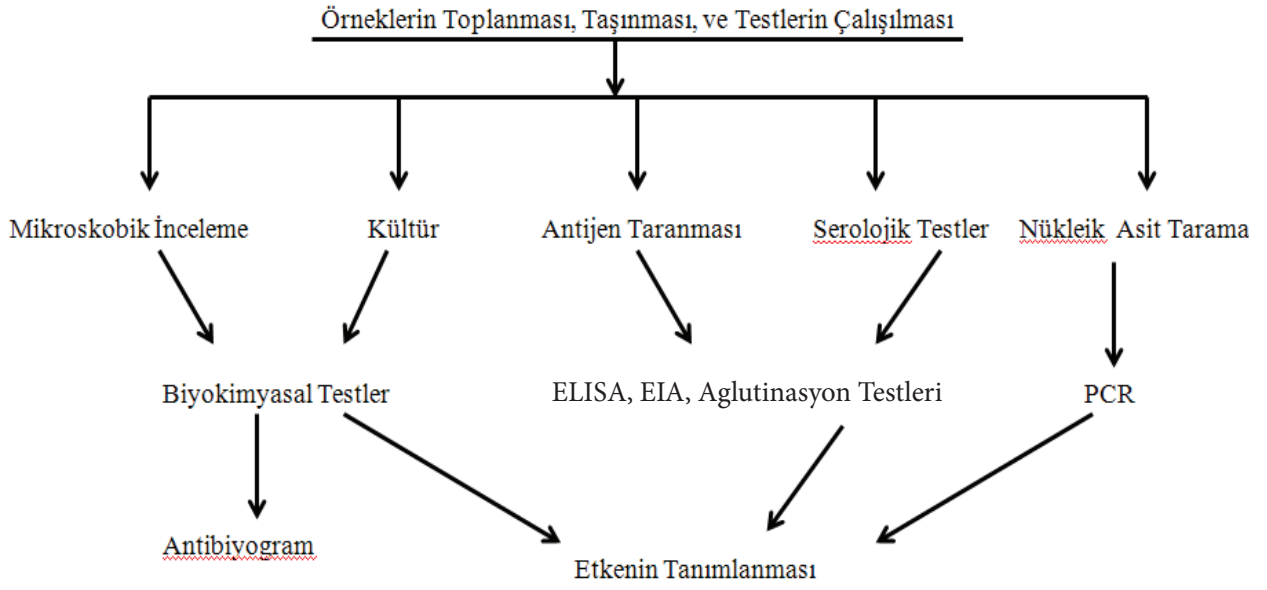


Şekil 125.7. Sağlık sistemi bildirim ağı.

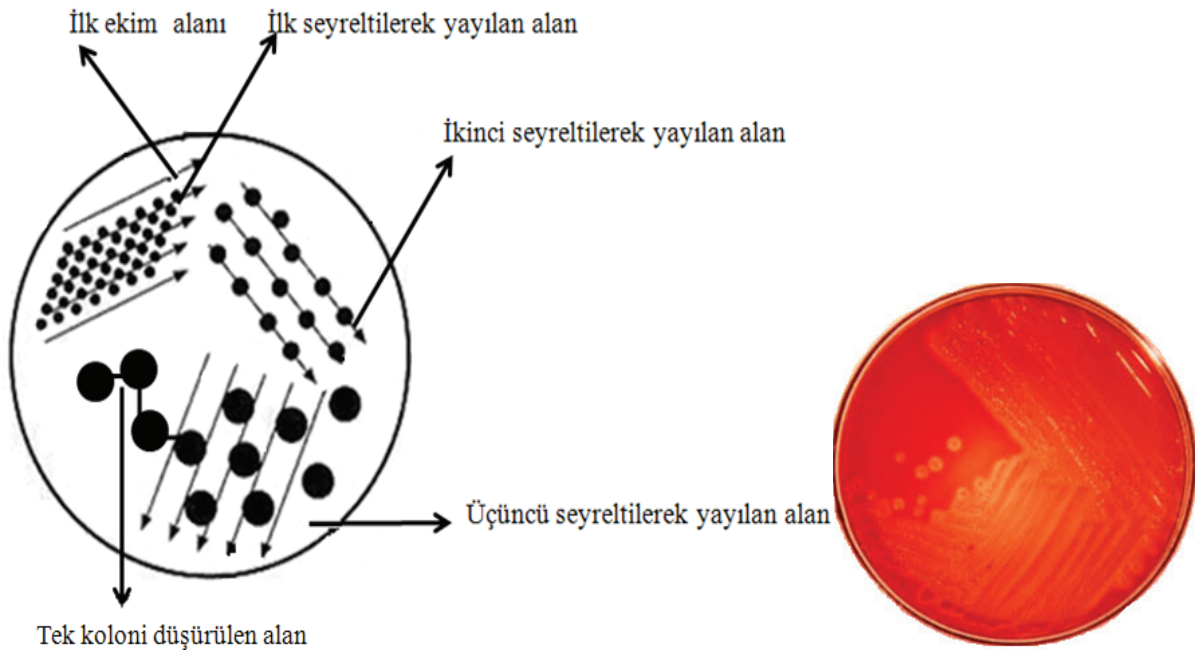
Tablo 125.4. Bulaşıcı hastalıkların bildirim usul ve esasları (6 no.lu kaynaktan aktarılmıştır).

Bildirim Usul ve Esaslarının Belirlenmesi	
•	Bilgi akış sisteminin çalışma esasları MADDE 9 – (1) Bildirime esas bulaşıcı hastalıklarla ilgili bilgi akış sisteminin çalışma esasları Bakanlık tarafından belirlenir.
•	Bildirim sorumluları MADDE 10 – (1) Bildirim sistemi kapsamında bir bulaşıcı hastalığın ihbarı ve bildiriminden, Bakanlığın belirlediği usul ve esaslar çerçevesinde sağlık hizmeti veren bütün kamu kurum ve kuruluşları ile gerçek ve tüzel kişiler sorumludur. (2) Bu kişi ve kuruluşlar; a) Bu Yönetmeliğin ekinde yer alan (EK-1)'deki hastalıklar ve bu hastalıklar için uygulanan kontrol önlemlerine dair bilgilerle beraber bulaşıcı hastalık olgularının görülmesi veya yeniden ortaya çıkışıyla ilgili bilgileri, b) Bir salgının gelişmekte olduğunu düşündüren her türlü bilgiyi, c) Beklenmedik bir epidemiyi veya kaynağı ya da etkeni bilinmeyen yeni bir bulaşıcı hastalık ile ilgili bilgileri, ç) Komşu ülkelerde görülen bulaşıcı hastalıkları, d) Özellikle olağanüstü durumlarda olmak üzere, bulaşıcı hastalıkların kontrolü ve önlenmesine yönelik olarak yapılmış çalışmalara ilişkin bilgi ve belgeleri, e) Uygulanan tüm mücadele önlemleri de dahil olmak üzere, bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve kontrolü için Bakanlığa çalışmaların koordinasyonunda yardımcı olacak ilgili görüşleri, derhal yerel sağlık birimine bildirmekle yükümlüdür. (3) Yerel sağlık birimi 2'nci fıkrada bahsi geçen bilgileri Bakanlığa iletmekle yükümlüdür.
•	Kişisel verilerin işlenmesi MADDE 11 – (1) Epidemiyolojik sürveyans ve bildirim sistemi ile elde edilen bilgilerden kişisel verilerin işlenmesi sırasında kişinin dokunulmazlığı, maddi ve manevi varlığı ile temel hak ve özgürlükleri korunur. Bu bilgi ve verileri toplayan, bildiren ve işleyen gerçek ve tüzel kişiler, bunları kişisel verilerin korunmasını düzenleyen mevzuata aykırı olarak kullanamazlar.

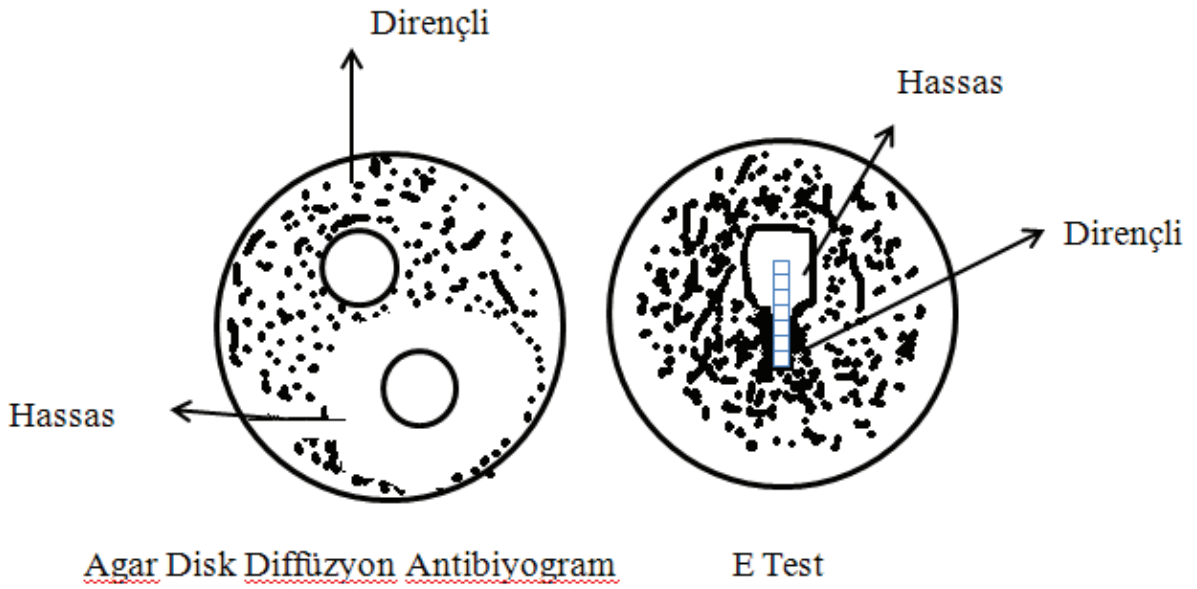
RENKLİ ATLAS



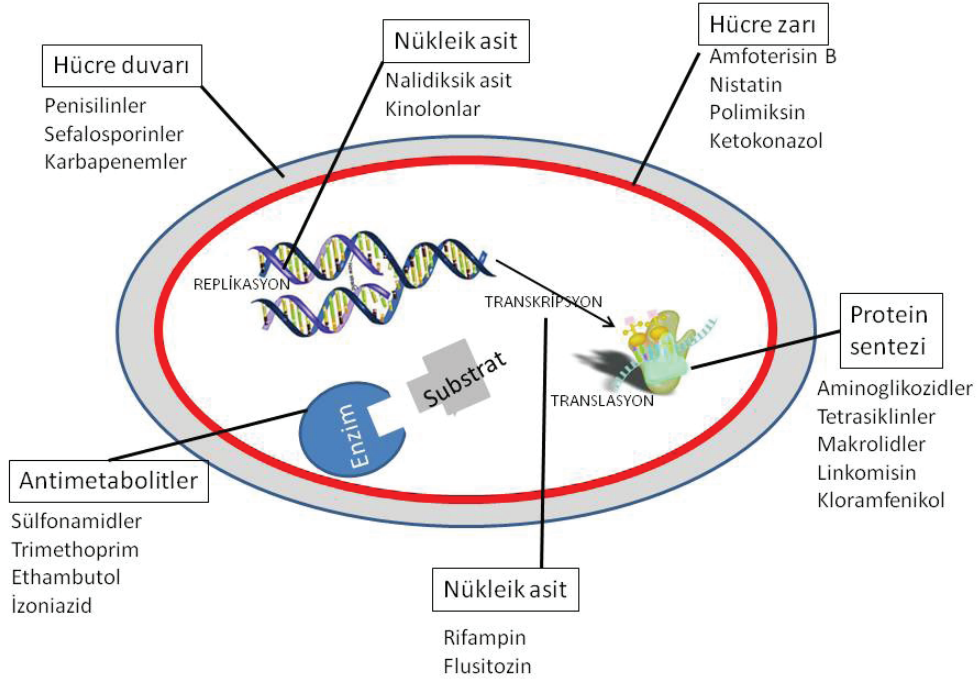
Şekil 3.1. Enfeksiyon Etkeninin Tanımlanması.



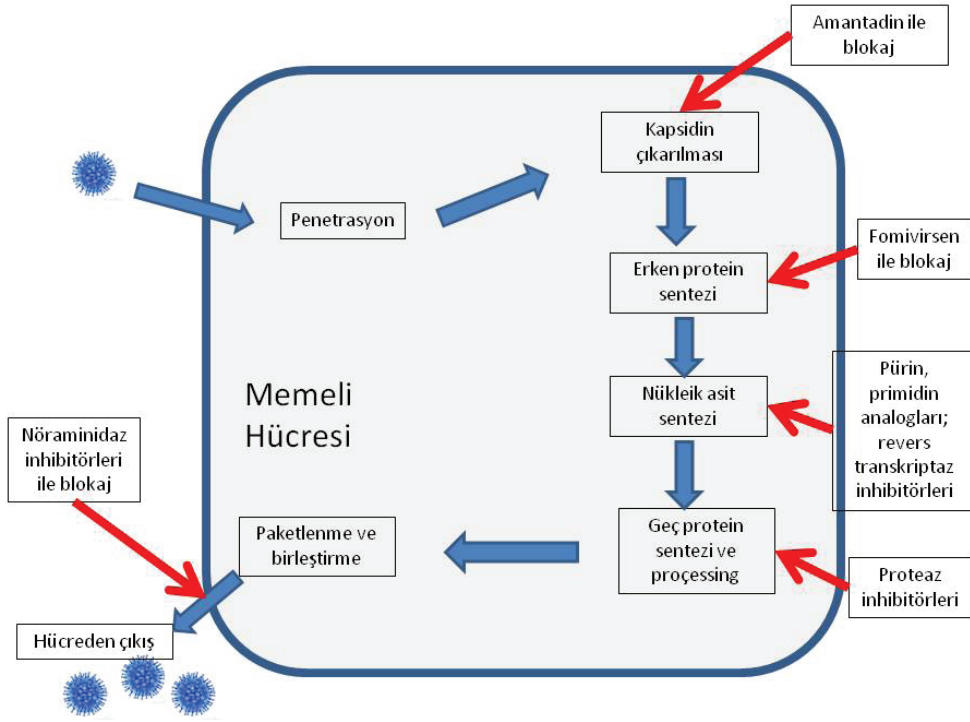
Şekil 3.2. Katı besiyeri tek koloni ekim şeması ve kanlı besiyerinde üreyen bakterilerin görünümü.



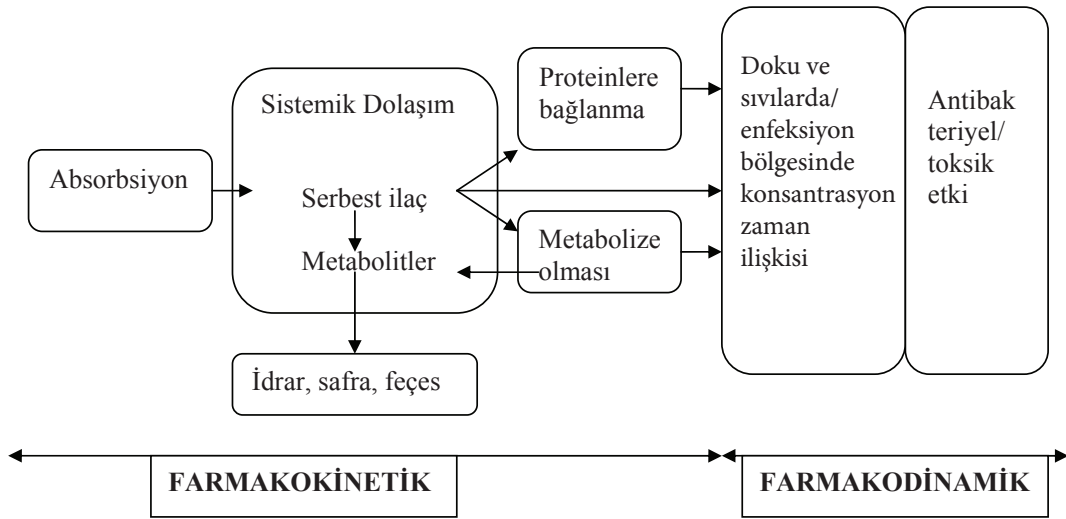
Şekil 3.3. Disk diffüzyon ve E test yöntemi ile yapılan antibiyogramların şematik görünümü.



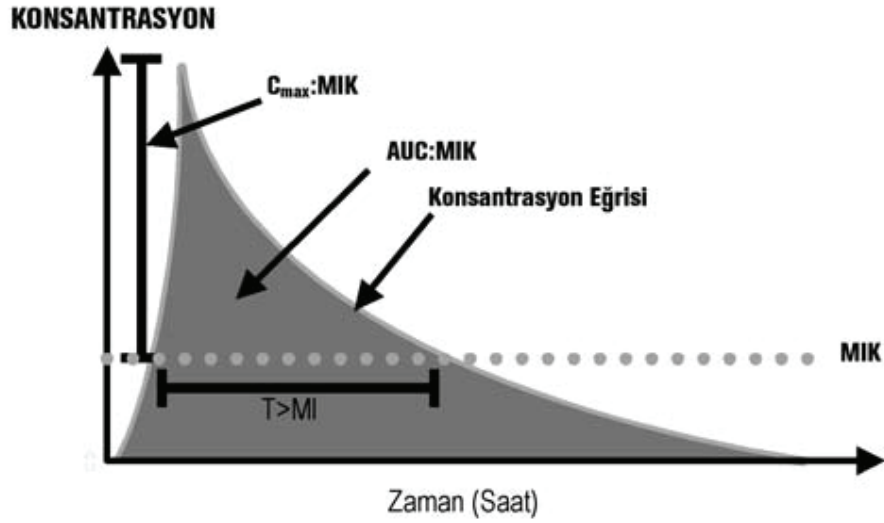
Şekil 8.1. Antimikrobiyal ilaçların etki mekanizmaları.



Şekil 8.2. Antiviral ilaçların etki mekanizmaları.

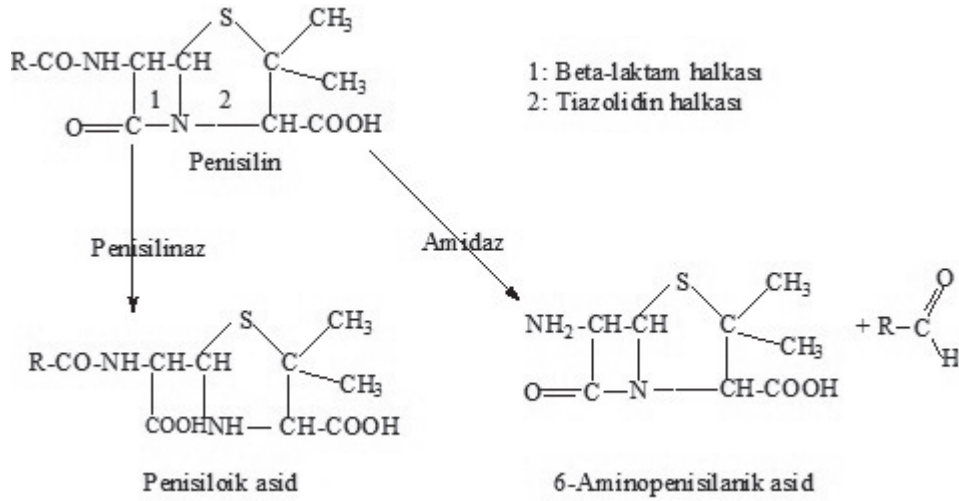


Şekil 9.1. Farmakokinetik ve Farmakodinamik özellikler.

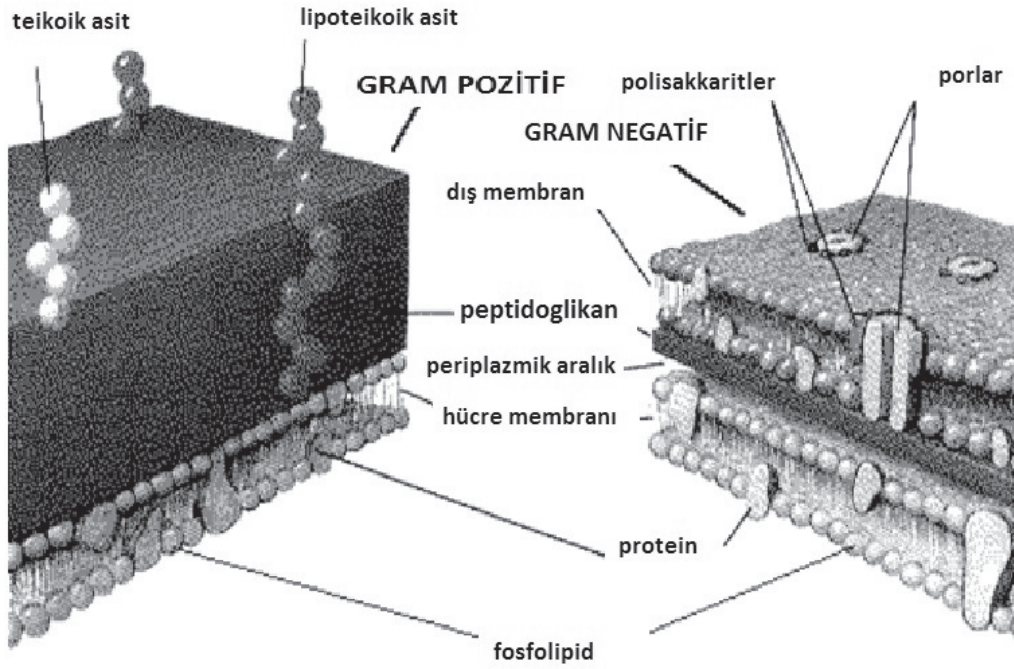


AUC = Eğri altı alan: Zaman-Konsantrasyon eğrisi
C_{max} = Maksimum Plazma Konsantrasyonu

Şekil 9.2. Antibiyotiklerin plazma konsantrasyon eğrisi.



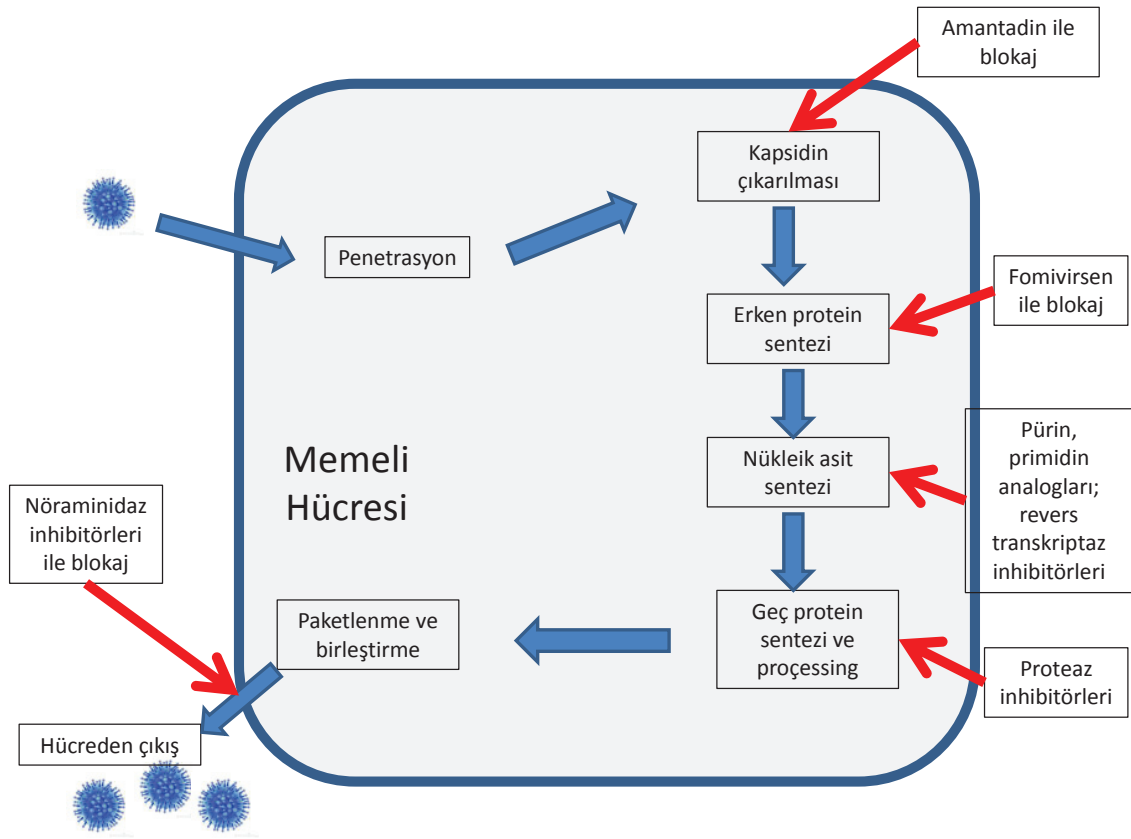
Şekil 13.1. β -laktam ve tiazolidin halkası.



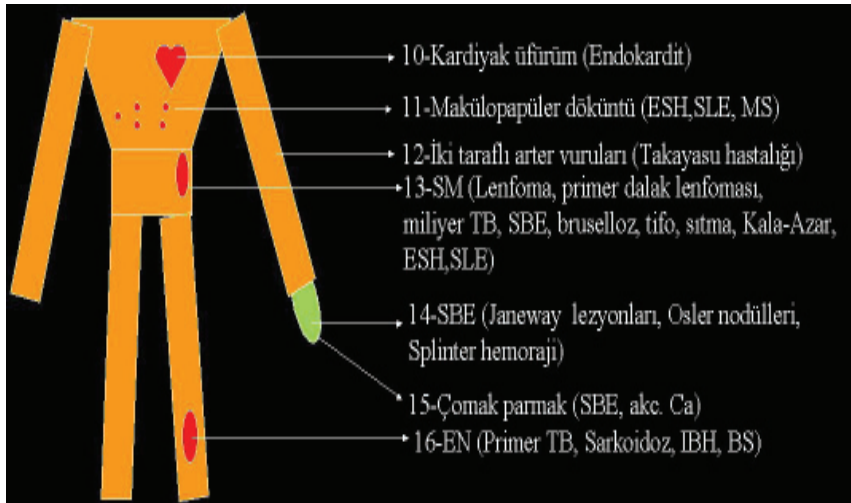
Şekil 13.2. Gram-pozitif ve gram-negatif bakteri duvarı.

*PABA → dihidropteroat sentetaz → Dihidrofolik asid → dihidrofolat reduktaz →
sulfametoksazol trimetoprim
 Tetrahydrofolik asid → Pürin ve diğer öncü maddeler → Bakteriyel DNA

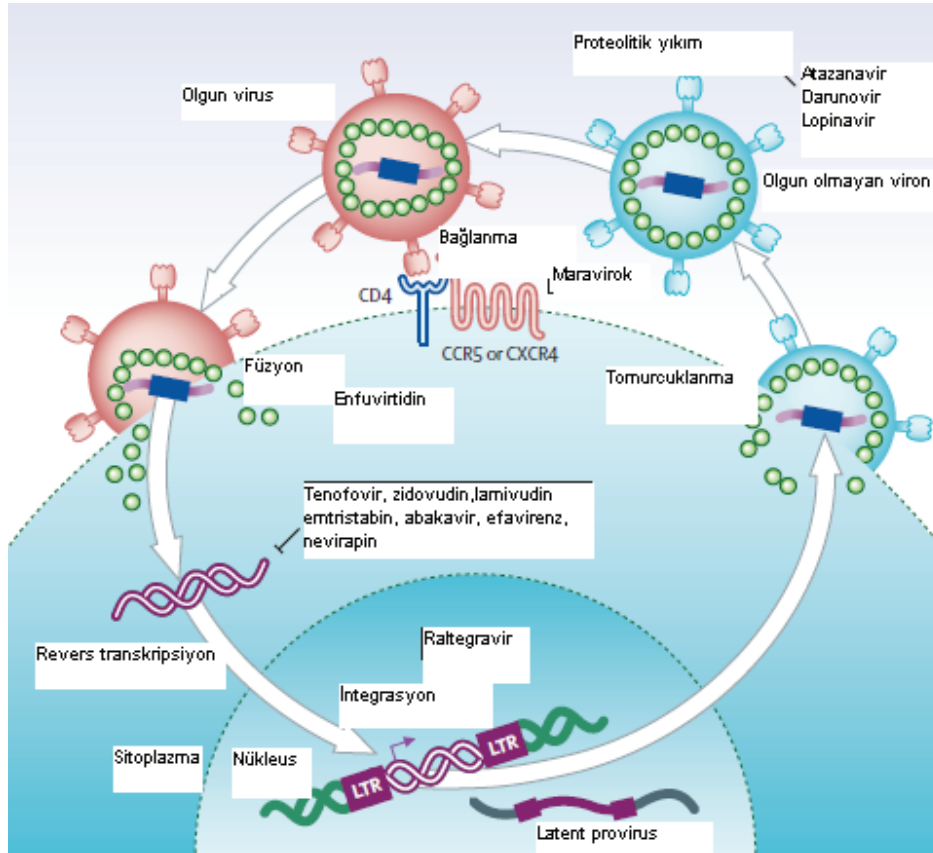
Şekil 25.1. TMP/SMX etki mekanizması. *PABA: Para Amino Benzoik Asid



Şekil 30.1. Antimikrobiyal ilaçların etkilerini gösterdiği yerler.



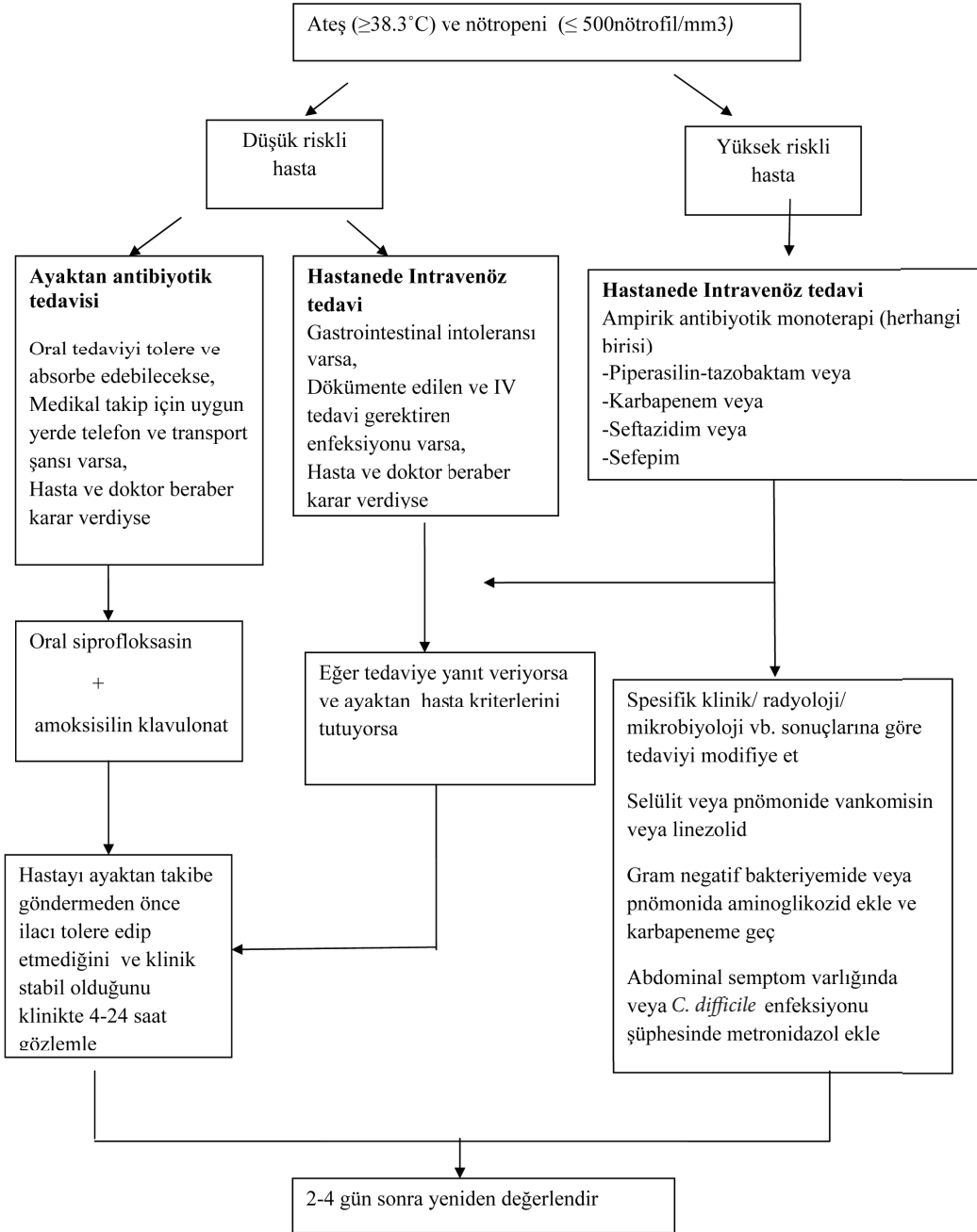
Şekil 32.2. Nedeni bilinmeyen ateş tanısında genel belirti ve bulgular.
 SLE: Sistemik Lupus Eritematozis, İBH: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
 BS: Behçet Sendromu, ESH: Erişkin Still Hastalığı, MS: Mononükleoz Sendromu,
 SBE: Subakut Bakteriyl Endokardit



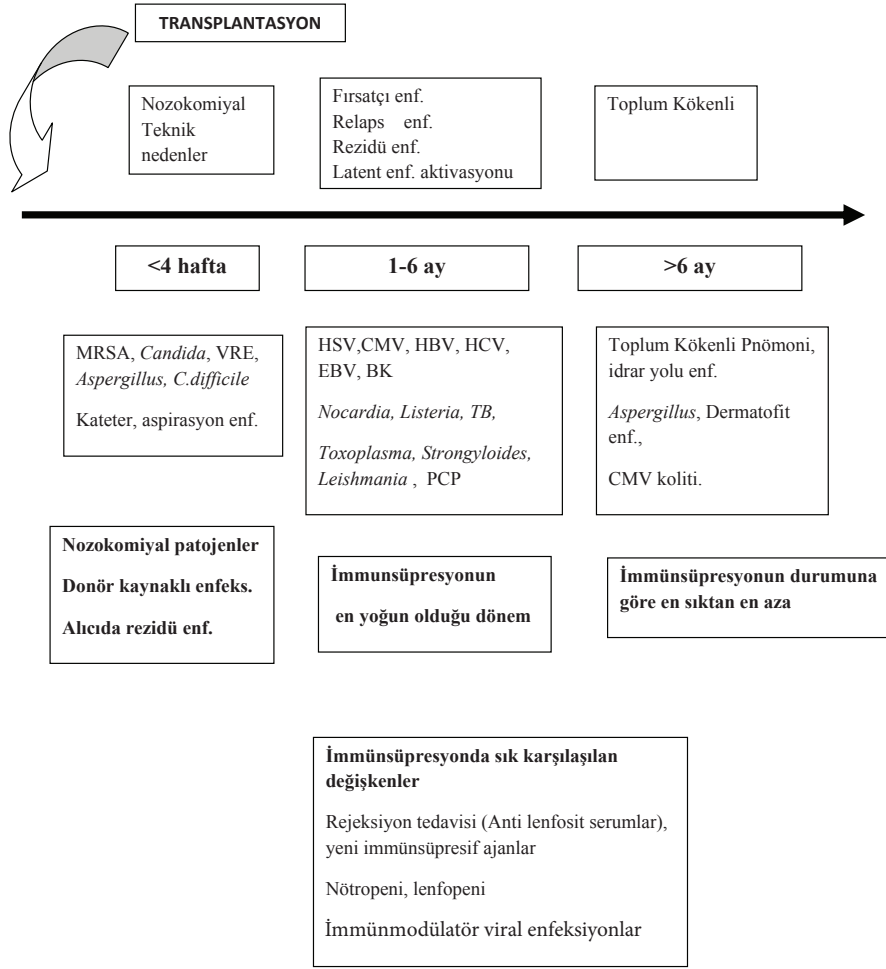
Şekil 31.1. HIV'in yaşam döngüsü ve antiretroviral ilaçların etki yerleri (Kaynak 2'den alınmıştır). Mevcut ARV ilaçlar HIV'in yaşam döngüsü içerisinde altı basamağa etki etmektedirler (bağlanma, füzyon, ters transkriptaz enzimine, integrasyona, ve proteolitik yıkım). Hücre dışında bulunan virüs hedef hücre içerisine girişi üç basamaklıdır; 1- CD4 reseptörü ile birleşme, 2-CCR5 veya CXCR4 koreseptörlerinin biri veya herikisine bağlanma, 3- Füzyon. Maravirok CCR5 koreseptörüne bağlanmayı, enfuvirtidin füzyonu engellemektedir. HIV ters transkriptaz enzimi viral RNA'dan HIV DNA sentezini sağlamaktadır. Ters transkriptaz enzimi nükleozid analogları ve non-nükleozid analogu ters transkriptazlar tarafından inhibe edilmektedir. HIV integraz enzimi HIV DNA'sının konakçı kromozomu-na integrasyonunu sağlamaktadır. Raltegravir ve diğer integraz inhibitörleri bu enzimi inhibe etmektedirler. HIV DNA'dı konakçı DNA'sına bağlandıktan sonra HIV genomunun transkripsiyon ve translasyonu olmakta ve olgun olmayan virüsler oluşmaktadır ve hücre yüzeyinden dışarı tomurcuklanma yolu ile çıkmaktadır. HIV proteaz enzimi bu aşamada fazla polipeptidleri temizleyerek olgun virüs haline gelişimi sağlarlar. Bu son basamakta proteaz inhibitörü ilaçlar tarafından engellenmektedir.



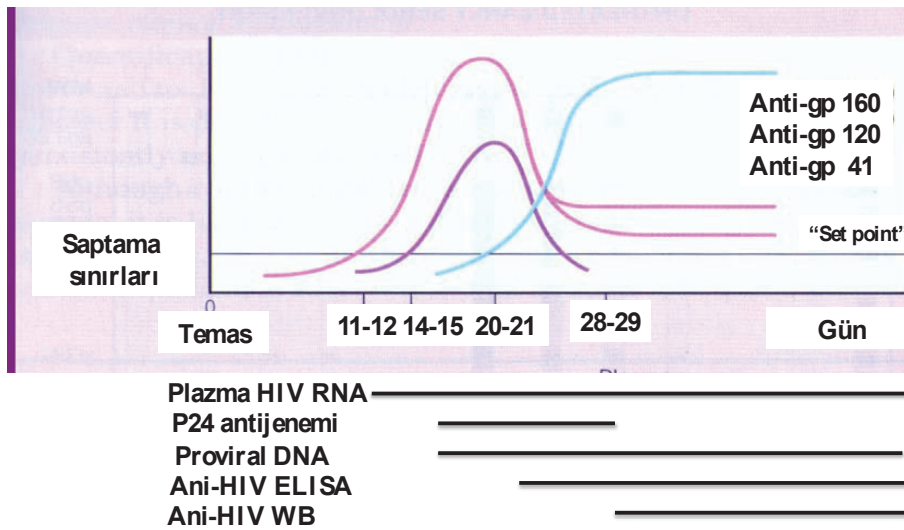
Şekil 32.1. NBA tanısında baş-boyun bölgesine ait belirti ve bulgular.



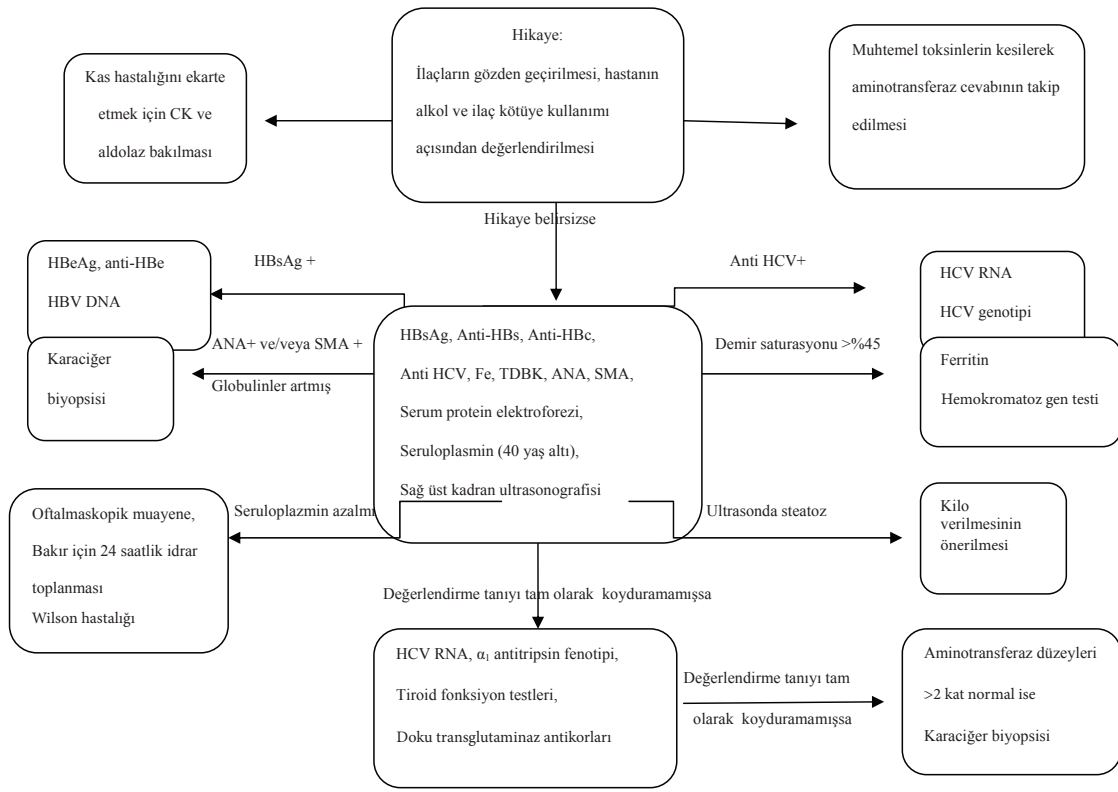
Şekil 33.1. Ateşli nötrojenik hastaya ilk yaklaşım.



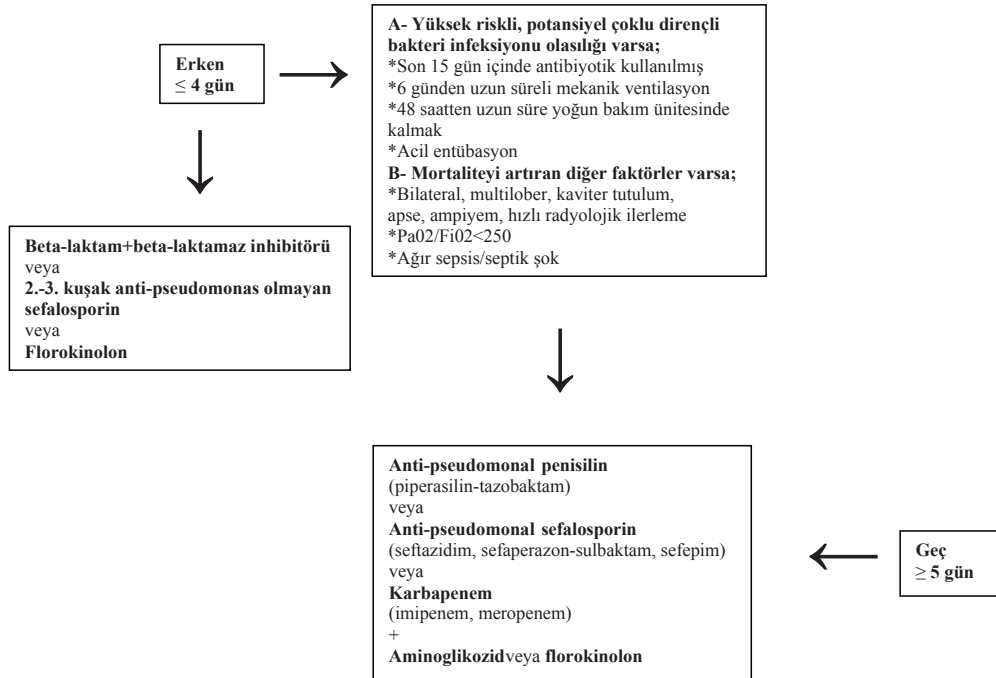
Şekil 33.2. Posttransplant enfeksiyonların zaman çizelgesi.



Şekil 43.1. Primer HIV enfeksiyonu sırasında viral göstergeler.



Şekil 49.1. Aminotransferaz düzeyleri yüksek saptanan hastalarda değerlendirme basamakları.



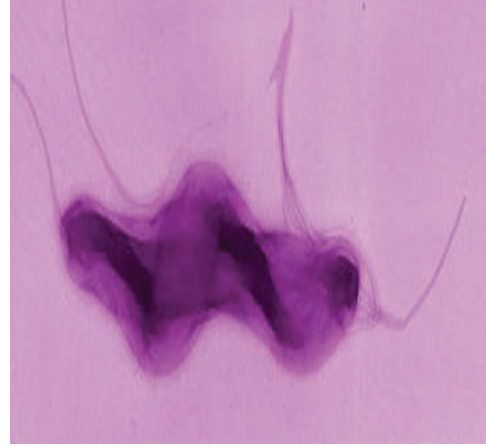
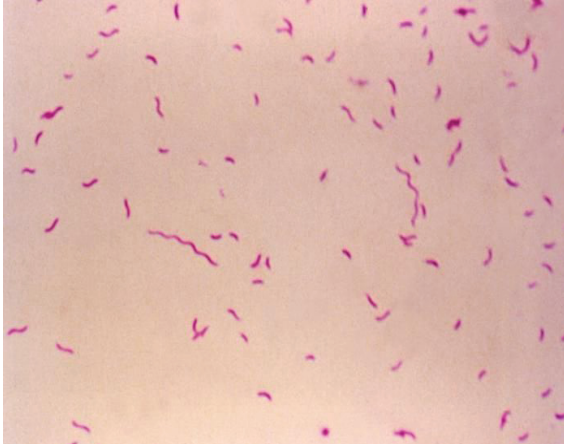
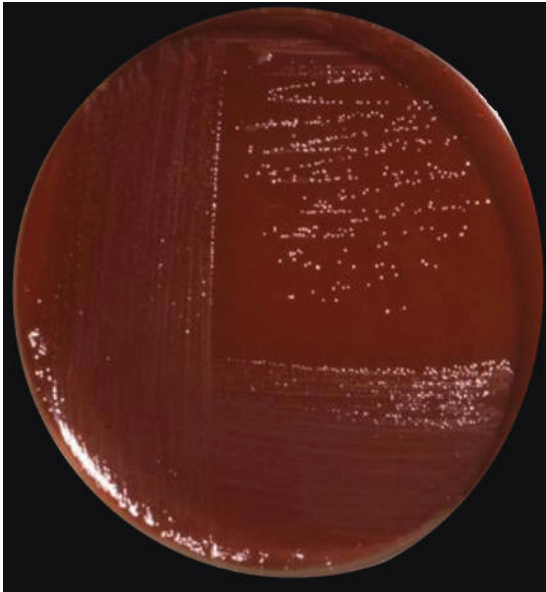
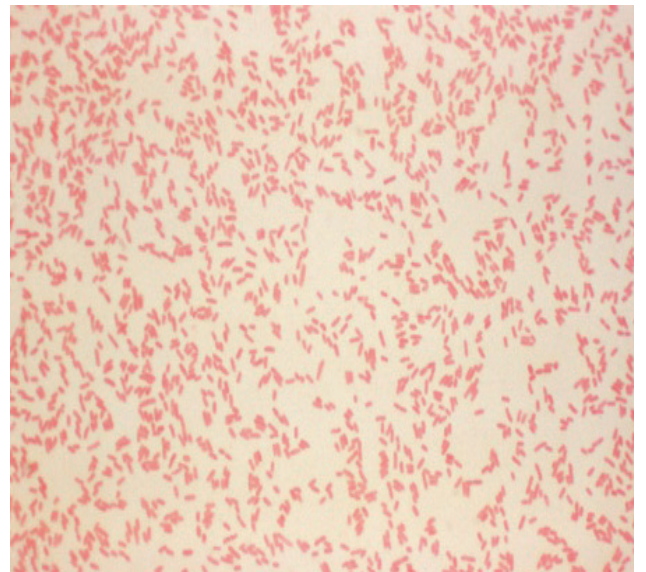
Şekil 58.1. Hastane Kökenli Pnömonilerde Ampirik Tedavi Yaklaşımı.



Şekil 60.1.

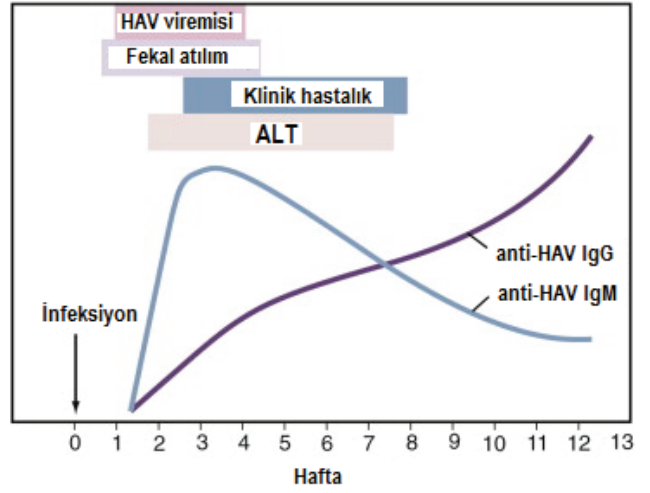


Şekil 60.2.

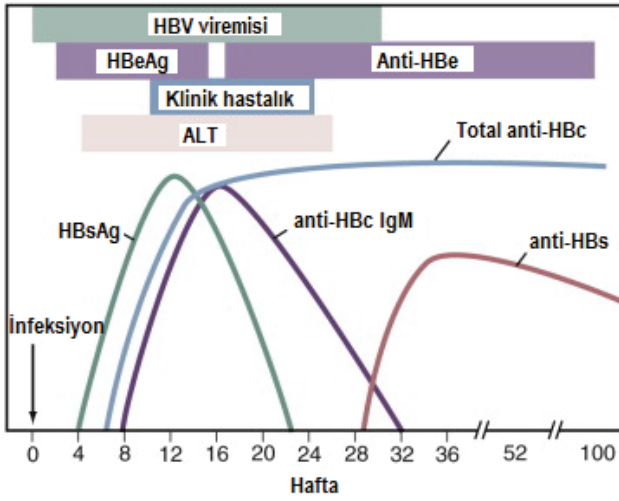
Şekil 76.1. Gram boyamada *Campylobacter jejuni* (solda), sağda flajella yapısı.Şekil 76.2. Campy-BAP besiyerinde üreyen *Campylobacter jejuni* kolonileri.Şekil 76.3. Gram boyamada *Yersinia enterocolitica*.



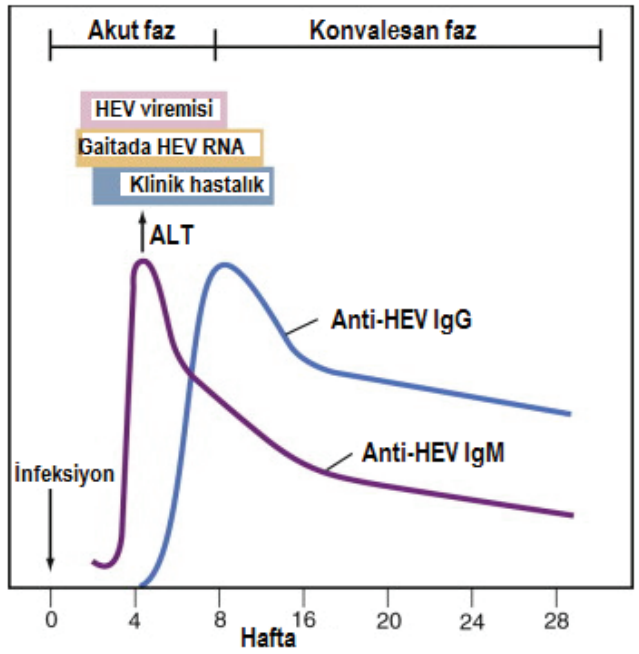
Şekil 76.4. CIN agar (*Y. enterocolitica* selektif agar) besiyerinde *Y. enterocolitica* kolonileri.



Şekil 80.1. HAV enfeksiyonunun klinik, virolojik ve serolojik seyri.



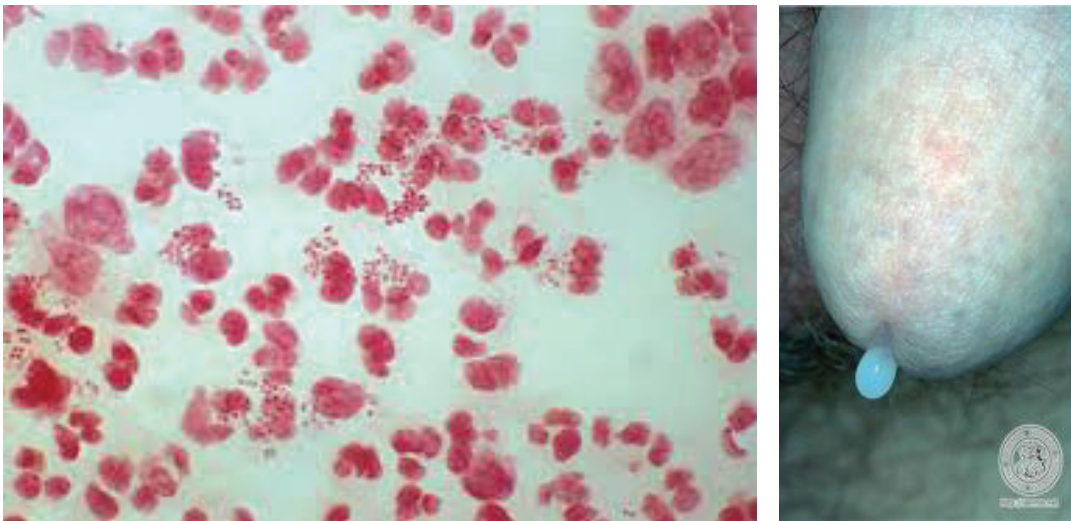
Şekil 80.2. HBV enfeksiyonunun klinik, virolojik ve serolojik seyri.



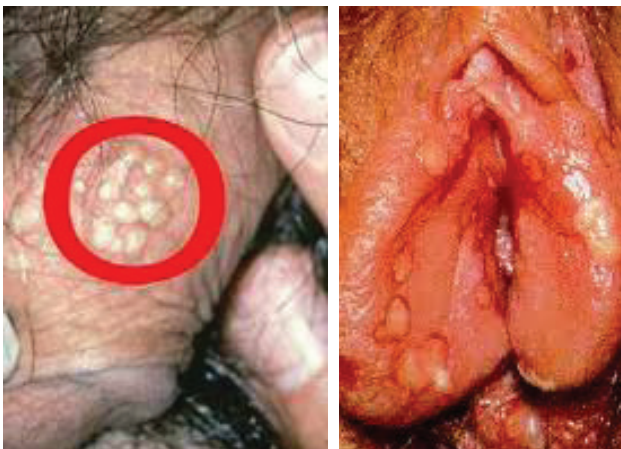
Şekil 80.3. HEV enfeksiyonunun klinik, virolojik ve serolojik seyri.

İmmün tolerans	İmmün klirens	Düşük replikatif faz	Reaktivasyon fazı
HBeAg (+)		HBeAg (-), anti-HBe (+)	
HBV DNA 2x10 ⁸⁻¹¹ IU/ml	10 ⁴ -2x10 ⁹ IU/ml	< 2.000 IU/ml	
ALT		≥ 2.000 IU/ml	
Karaciğerde minimal histolojik aktivite	Aktif nekroinflamatuvar aktivite ≥4	İnaktif, nekroinflamatuvar aktivite <4	Aktif, nekroinflamatuvar aktivite ≥4, fibroz mevcut
HBeAg (+) Kronik Hepatit B		İnaktif taşıyıcılık	HBeAg (-) Kronik hepatit B

Şekil 81.1. Kronik Hepatit B Fazları.



Şekil 90.1. Üretral Akıntı ve Gram Boyaması.



Şekil 90.2. Genital Herpes.



Şekil 90.3. Şankroid



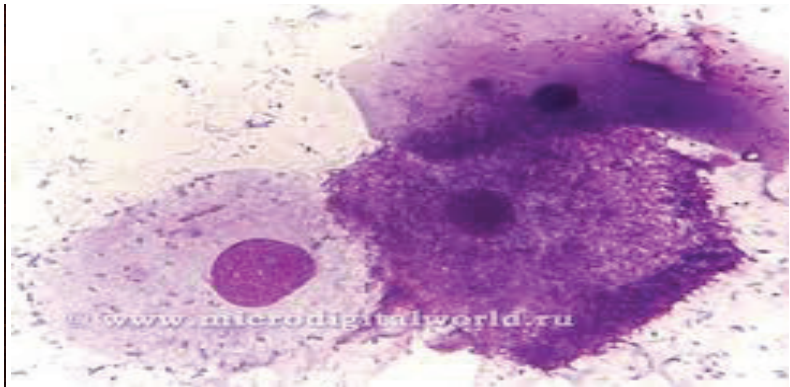
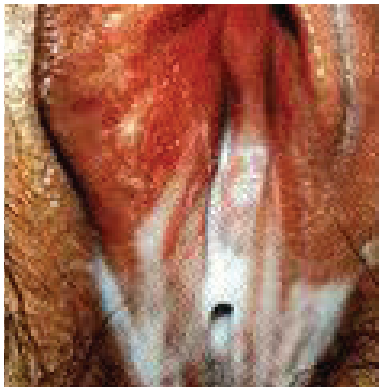
Şekil 90.4. Primer Enfeksiyon (Şankr).



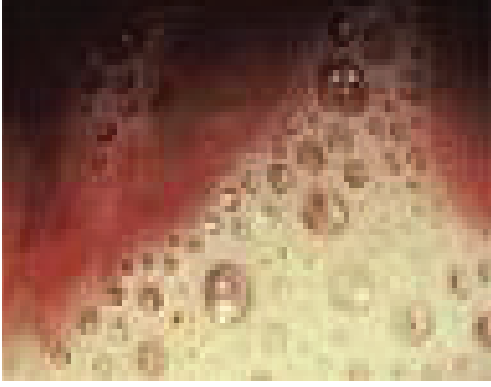
Şekil 90.6. Genital Sıgıl.



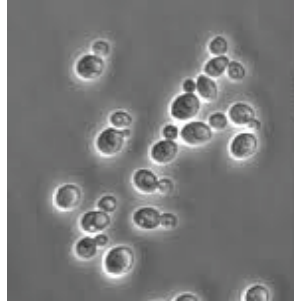
Şekil 90.5. Sekonder Enfeksiyon Deri Döküntüsü.



Şekil 90.7. Bakteriyel Vajinoz, Clue Cell.



Şekil 90.8. Trikomanyoz, *T. vaginalis*.



Şekil 90.9. Vulvovajinal Kandidiyaz, %10 KOH'li preparat



Şekil 91.1. Alt ekstremitede selülit.



Şekil 91.2. Alt ekstremitede sınırları belirgin Erizipel.



Şekil 91.3. İmpetigo.



Şekil 91.4. Folikülit.



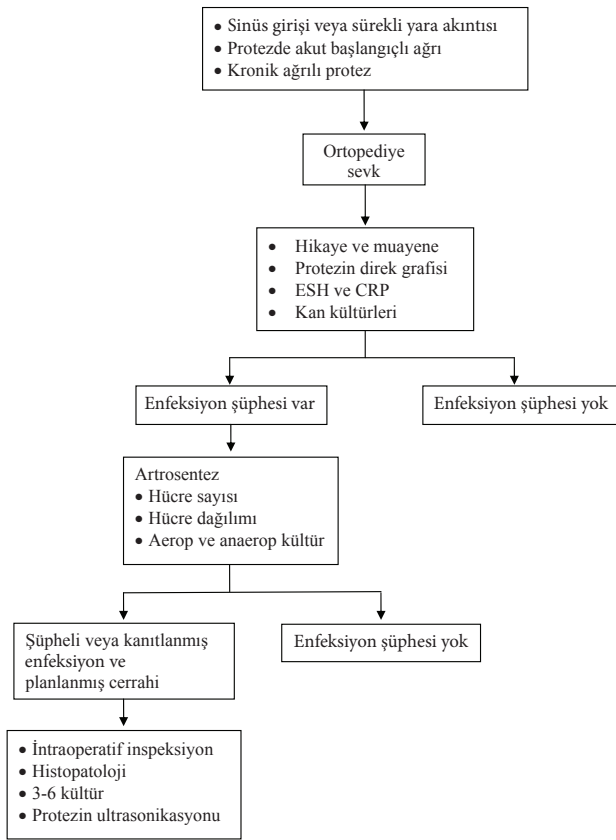
Şekil 91.5. Fronkül.



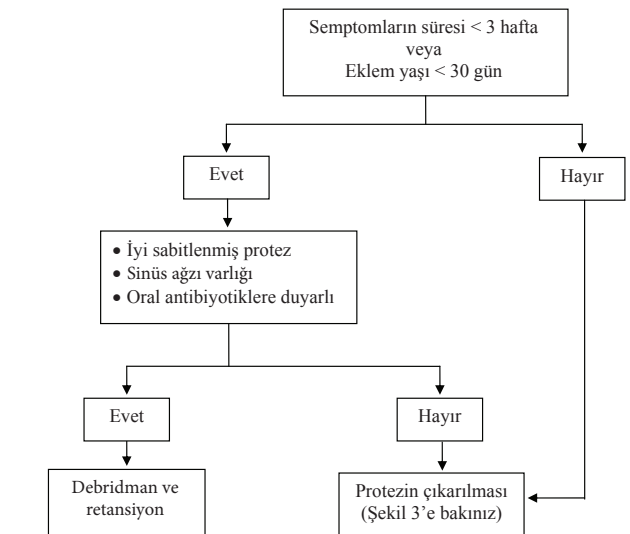
Şekil 91.6. Karbonkül.



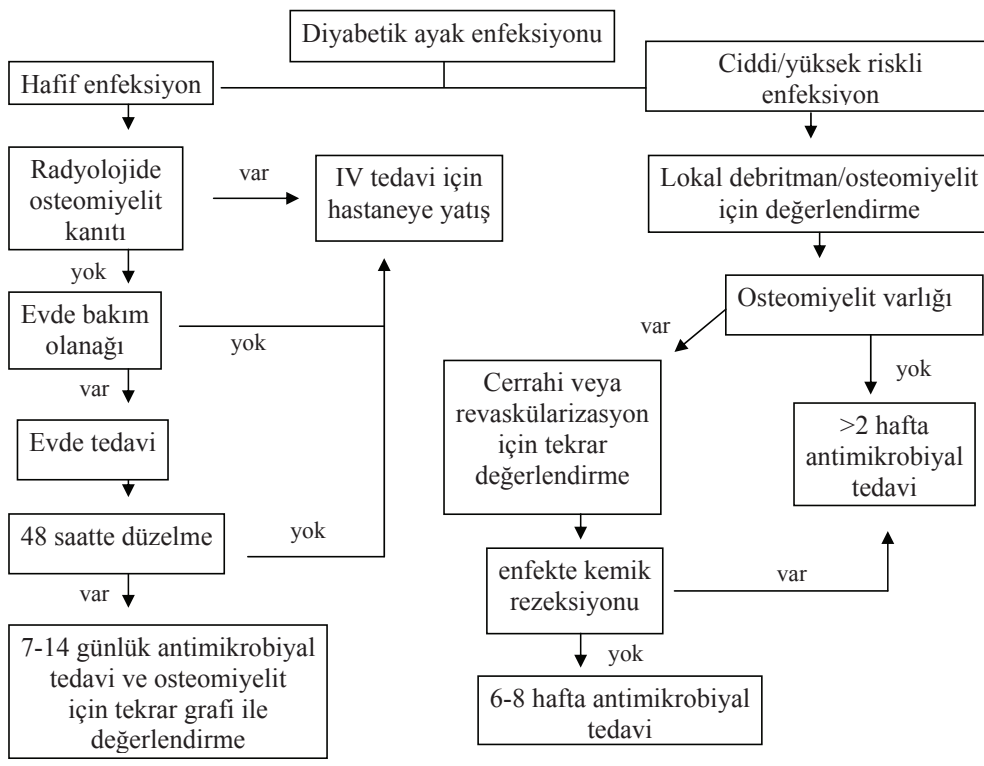
Şekil 91.7. Ektima.



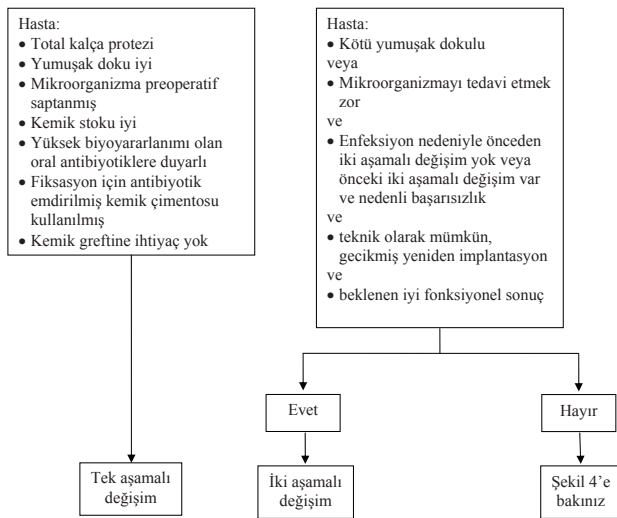
Şekil 98.1. Protez enfeksiyonlarının pre-operatif ve intra-operatif tanısı.



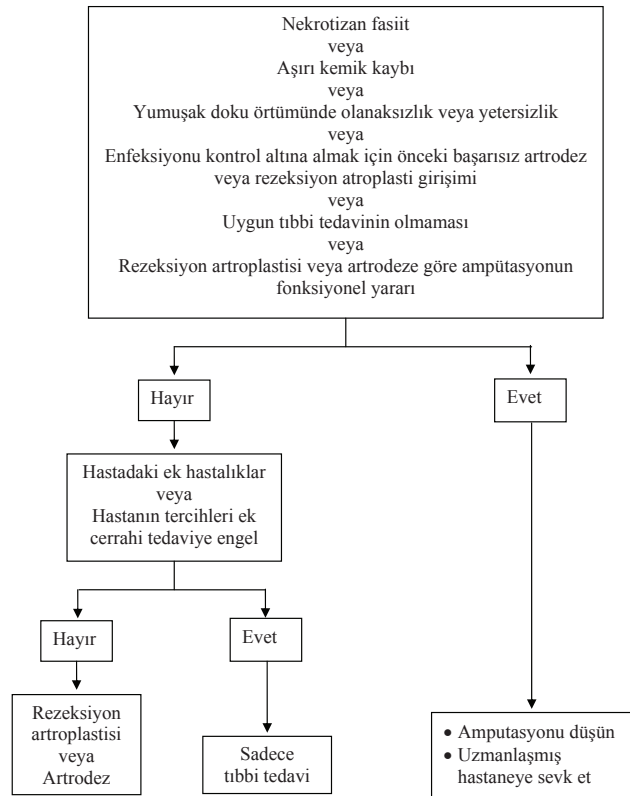
Şekil 98.2. Protez enfeksiyonlarına yaklaşım.



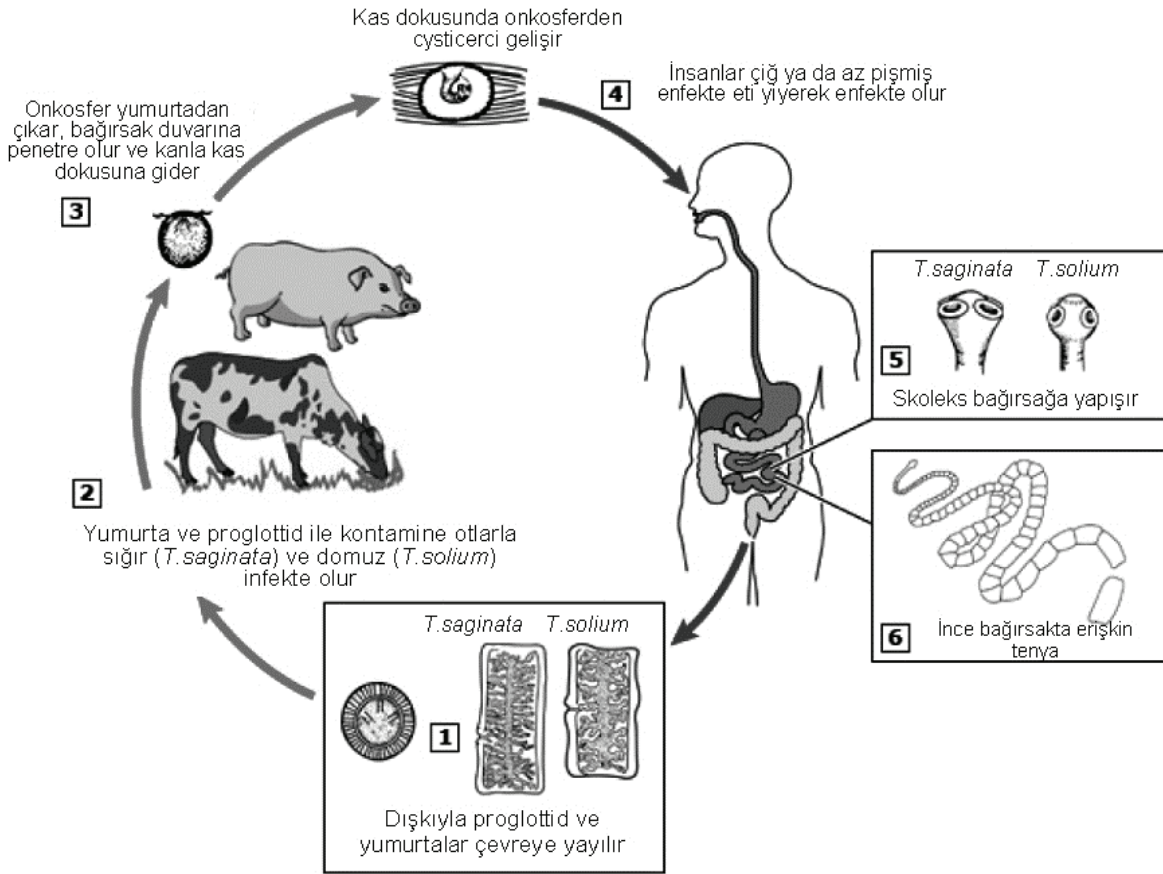
Şekil 95.1. Diyabetik ayak enfeksiyonuna yaklaşım.



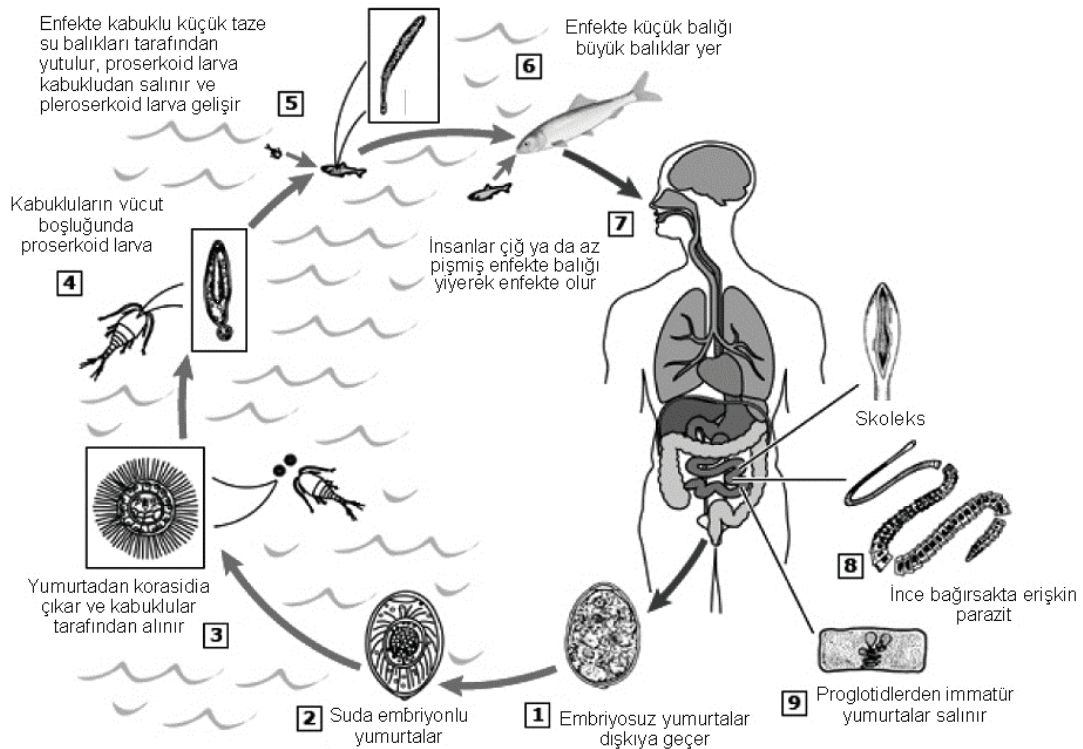
Şekil 98.3. Protezin çıkarılmasında izlenecek yollar.



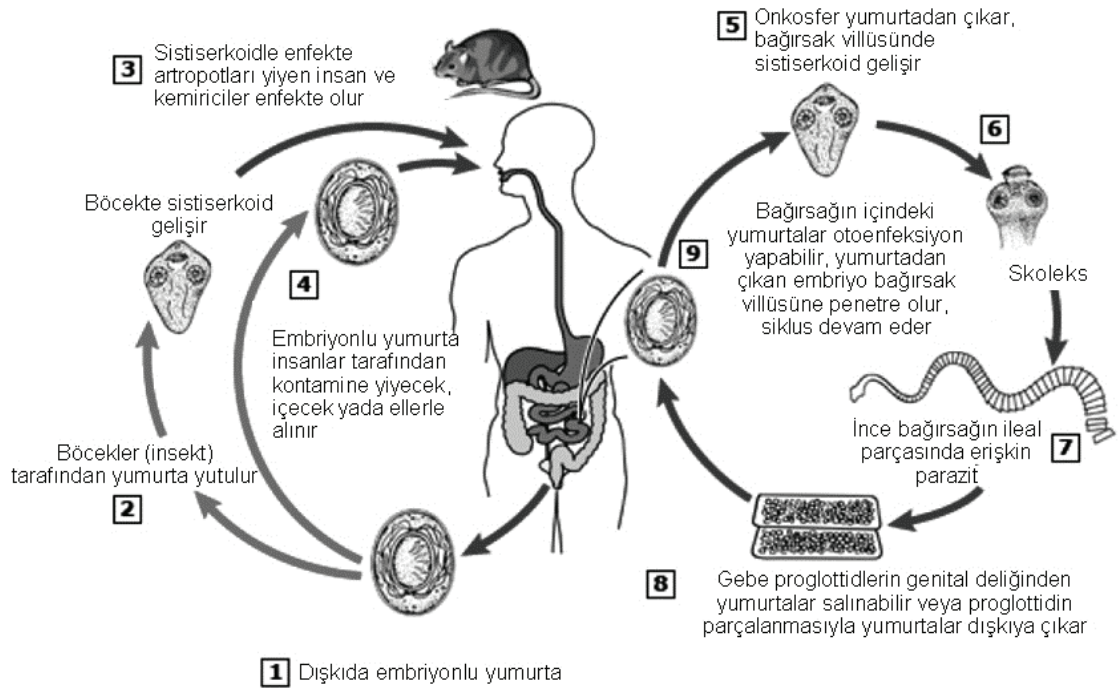
Şekil 98.4. Yeni protez uygulanamayacak hastalardaki protez enfeksiyonlarına yaklaşım.



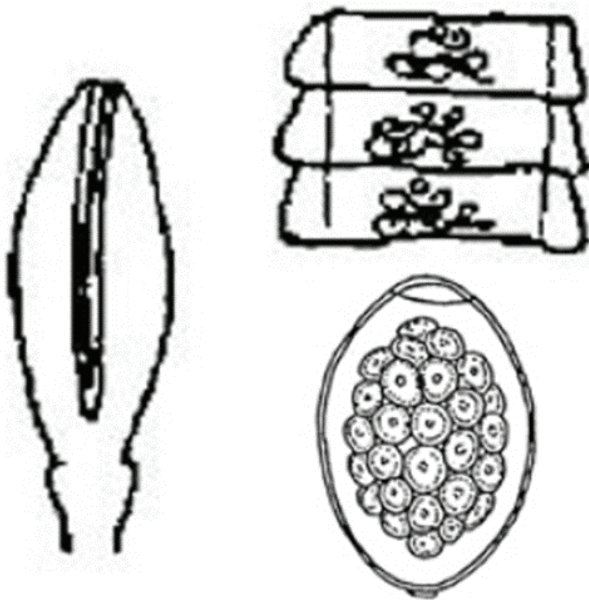
Şekil 99.1. *Taenia saginata* ve *T. solium*'un yaşam döngüsü.



Şekil 99.2. *Diphyllbothrium latum*'un yaşam döngüsü.



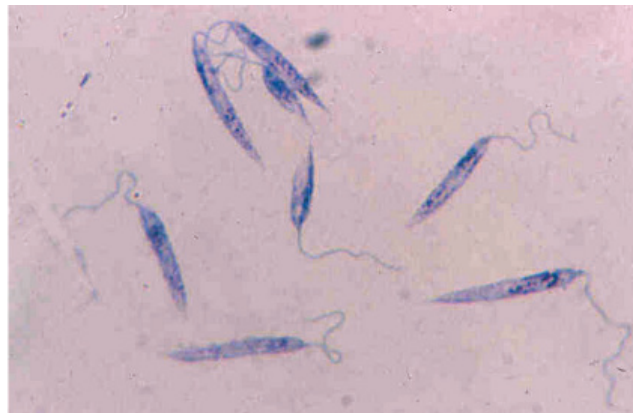
Şekil 99.4. *Hymenolepis nana*'nın yaşam döngüsü.



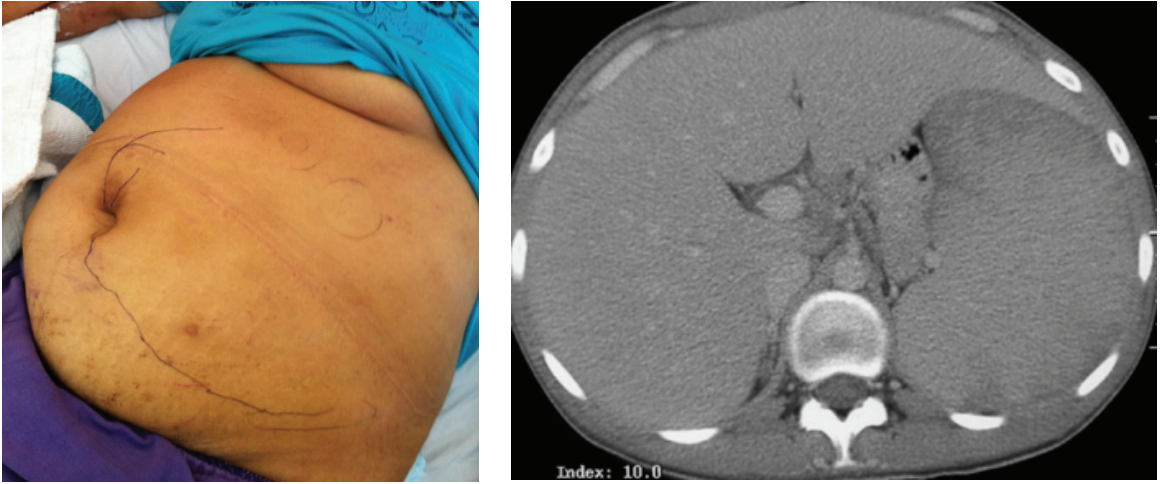
Şekil 99.3. *Diphyllbothrium latum*'un scolexi (solda), proglottidi (sağ üstte) ve yumurtası (sağ altta)*
* Şekil, "<http://pathmicro.med.sc.edu/2009-parapdf/30BrowerCestodes2009.pdf>" adresinden alınmıştır.



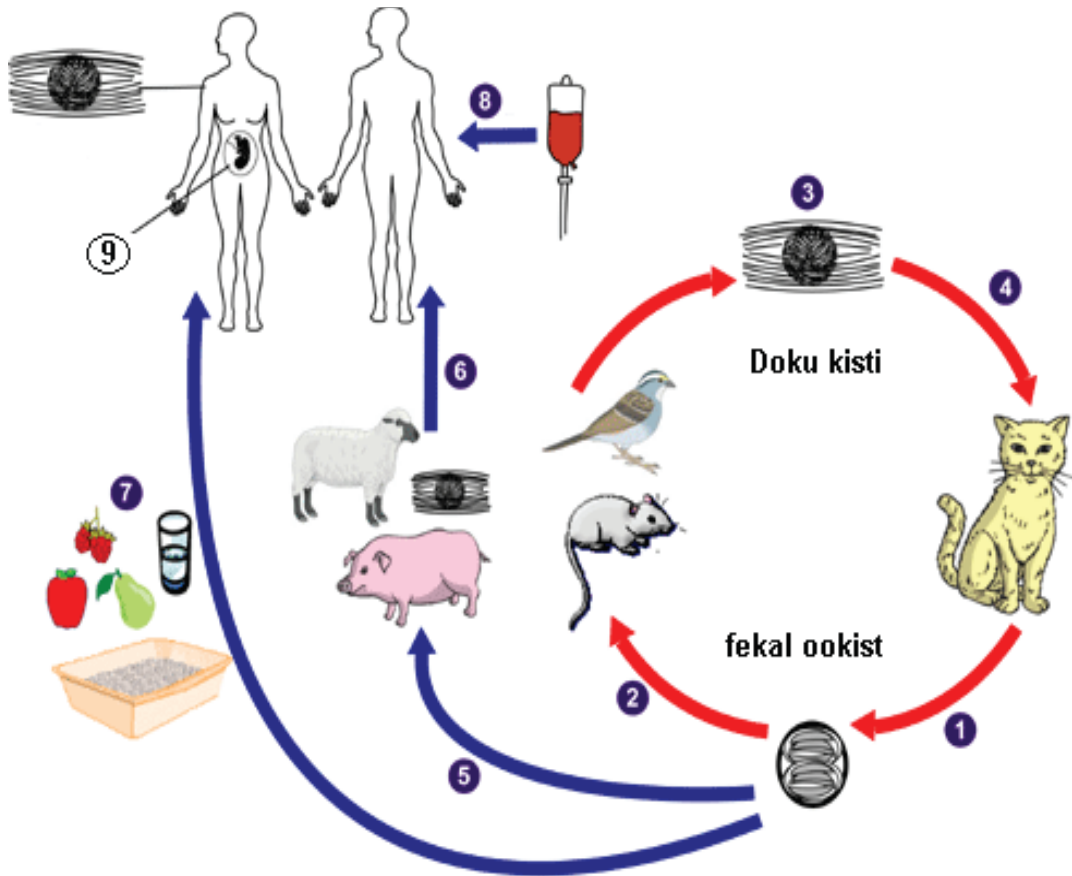
Şekil 102.1. Layşmanyazlı bir köpek (rezervuar).



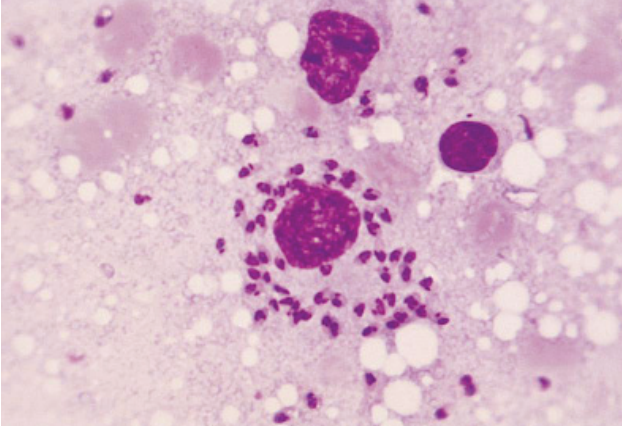
Şekil 102.2. Promastigotlar (boyalı preparat)



Şekil 102.3. Kalazarlı hastada dalak büyüklüğü (Hasta Adana Yumurtalık çevresinde yaşıyor).



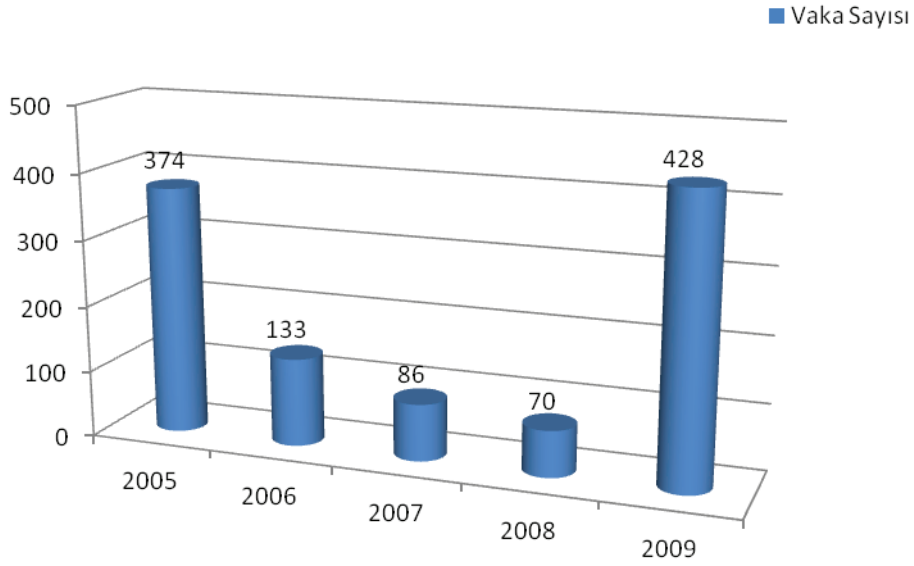
Şekil 103.1. *T. gondii*'nin yaşam döngüsü [Center for Disease Control and prevention (www.cdc.gov/toxoplasmosis)'ten uyarlanmıştır]



Şekil 102.4. Kemik iliğinde hücre içinde ve dışında yerleşmiş *Leishmania* parazitleri.



Şekil 106.1. Eritema migrans.



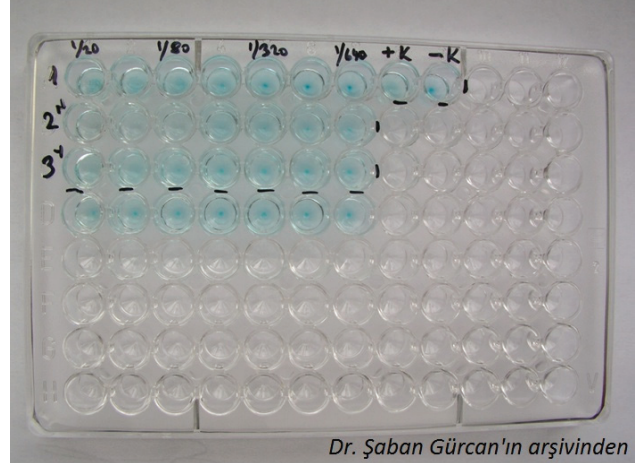
Şekil 108.1. Ülkemizde 2005-2009 yılları arasında bildirilen tularemi olgu sayıları.



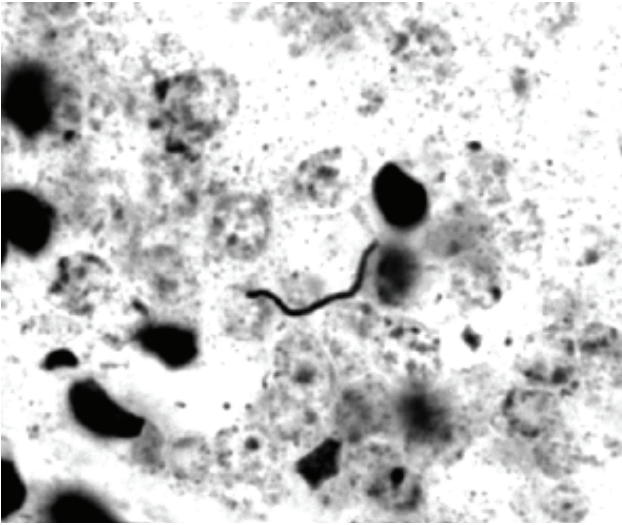
Şekil 108.2. Tularemi hastasında boyunda lenfadenopati.



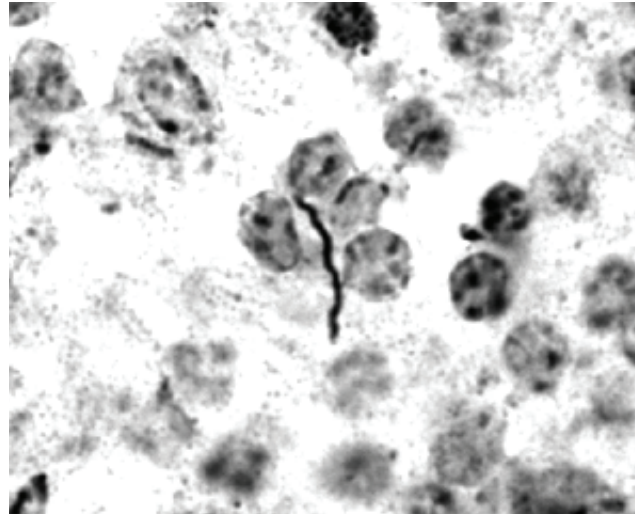
Şekil 108.3. Orofarenjeal hastalıkta süpüre lenf nodu.



Şekil 108.4. Tularemi mikroagglutinasyon testi.



Şekil 117.1. Kanca şeklindeki uçları ile birlikte görülen spiroket; *Leptospira interrogans*. (Warthin-Starry, immersion yağı, x1000, GATA Haydarpaşa Eğt. Hst. Patoloji Arşivi).

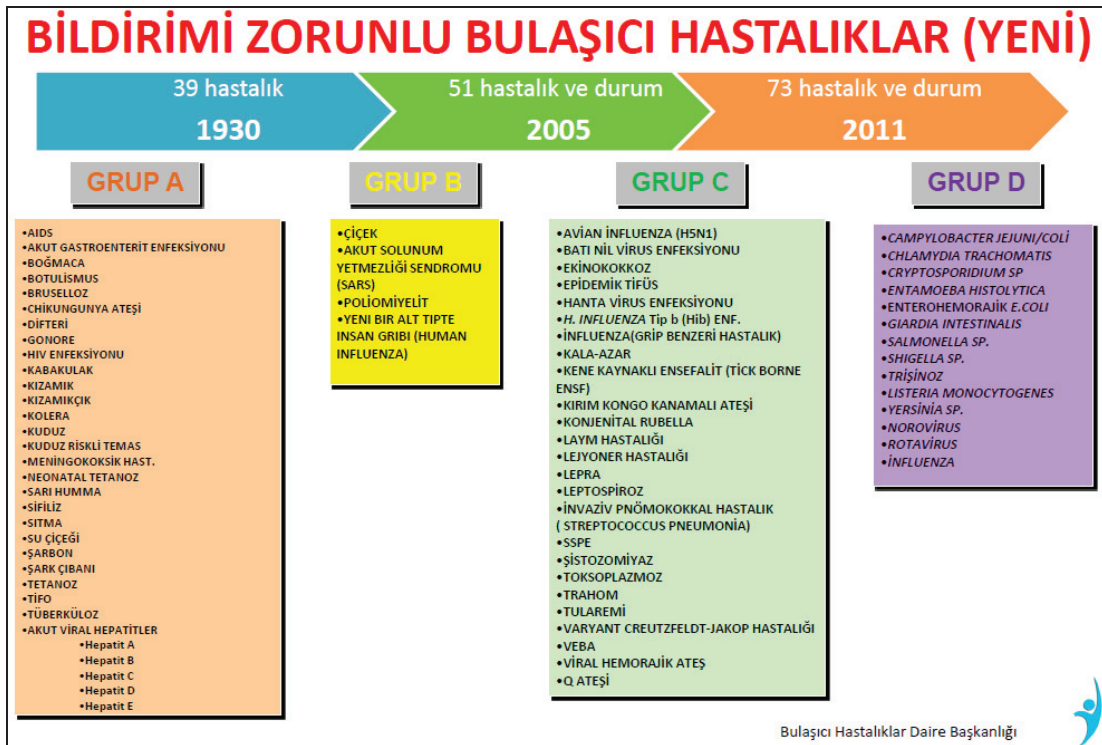


Şekil 117.2. Burgu şeklindeki morfolojiye sahip bir spiroket; *Leptospira*. (Warthin-Starry boyası, immersion yağı x1000, GATA Haydarpaşa Eğt. Hst. Patoloji Arşivi).

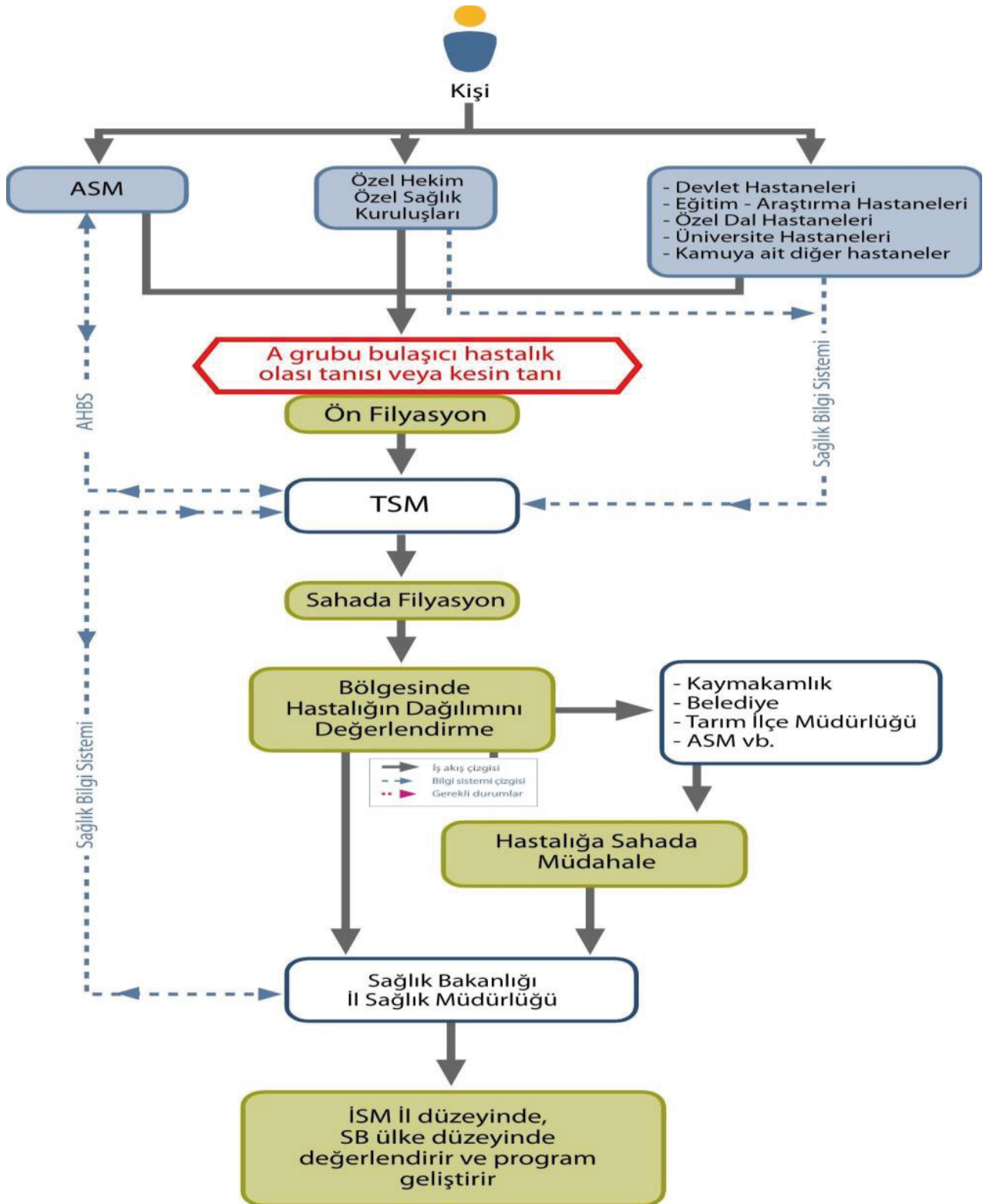
Dr. Şaban Gürçan'ın arşivinden



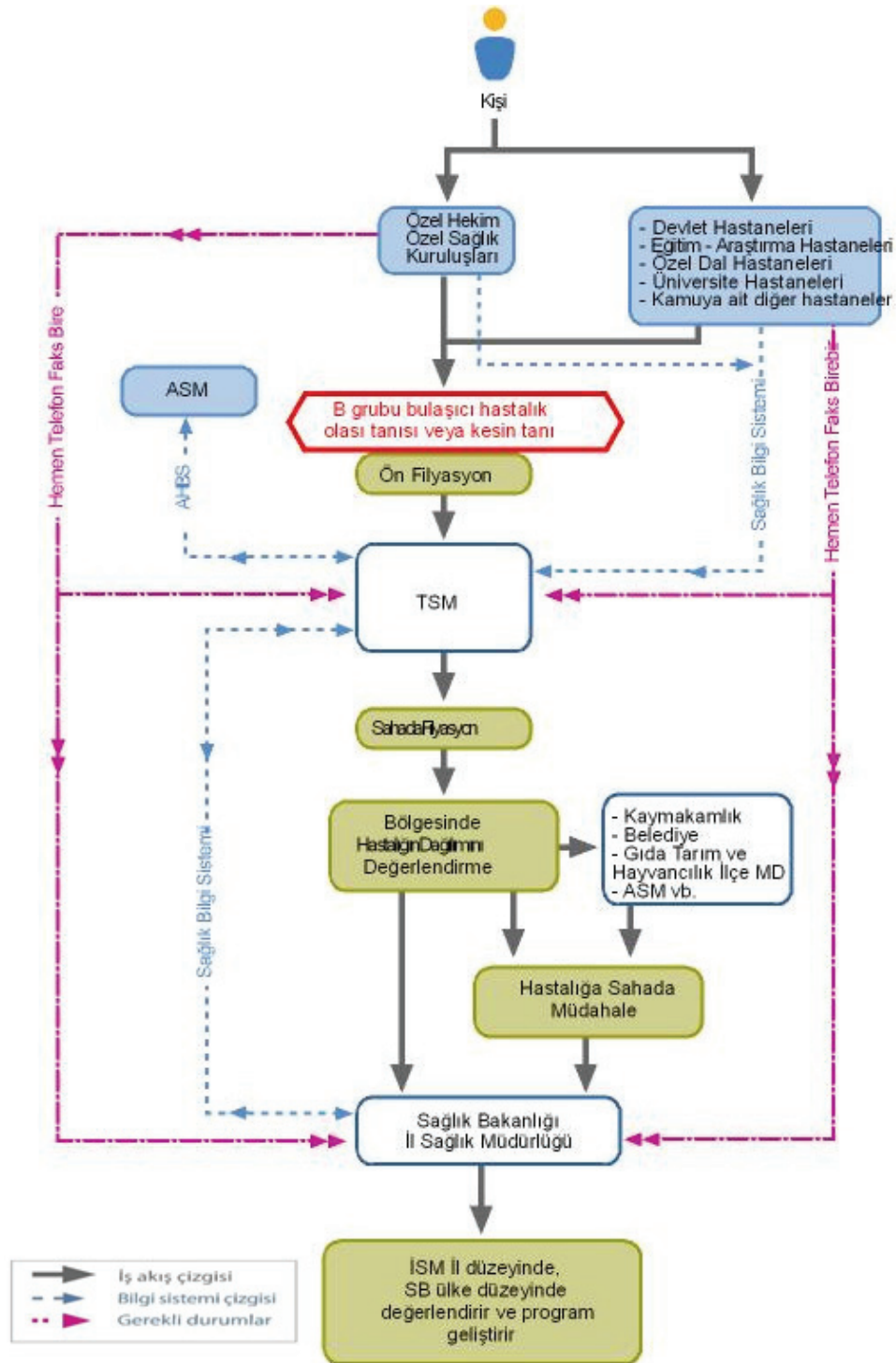
Şekil 118.1. Çikungunya ve SarıHumma için vektör olduğu bilinen sivrisinek türü; *Aedes (Stegomyia) aegypti*.



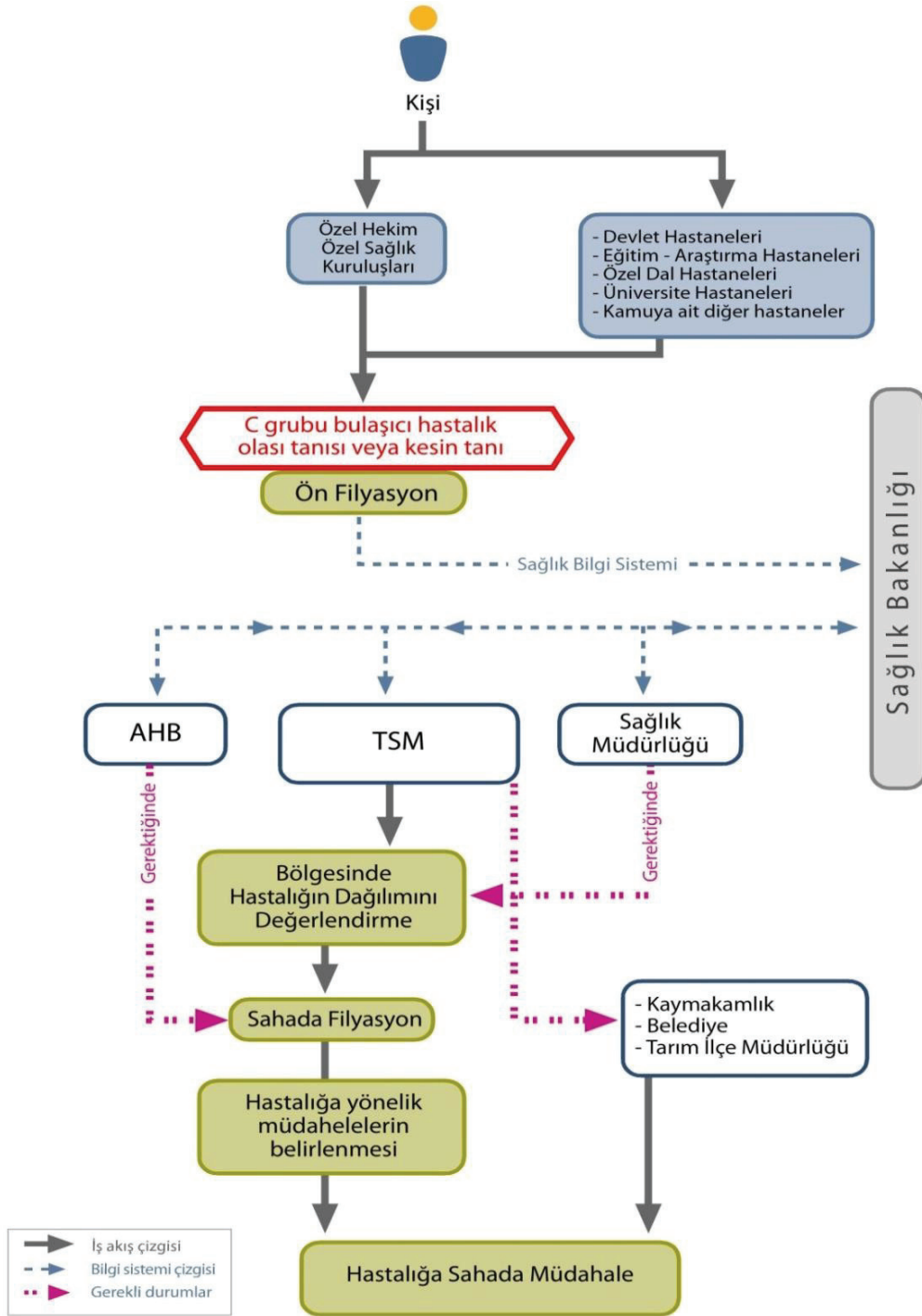
Şekil 125.1. Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıklar.



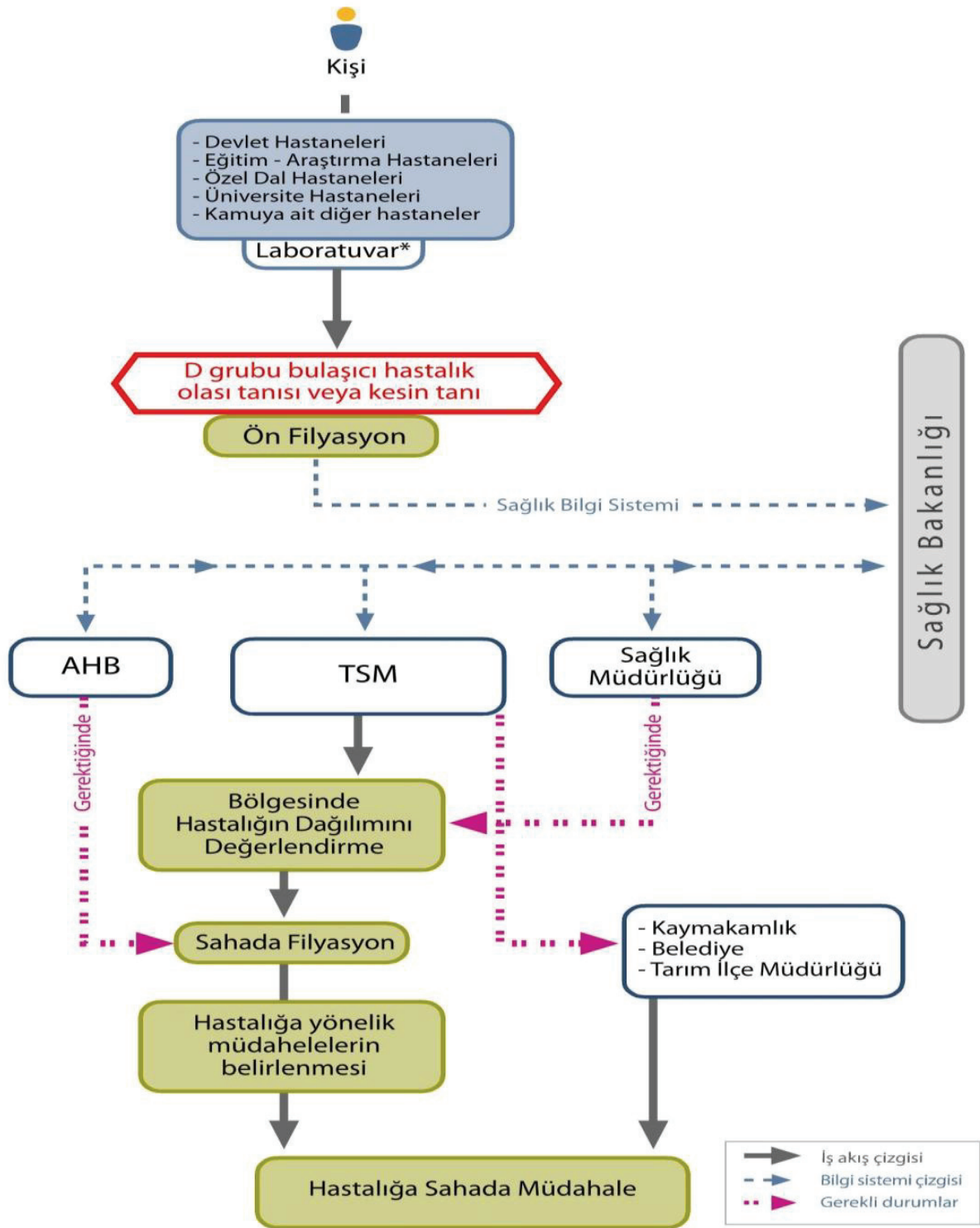
Şekil 125.2. Grup A hastalıkların bildirim sistemi akış şeması.



Şekil 125.3. Grup B hastalıkların bildirim sistemi akış şeması*. ASM: Aile Sağlığı Merkezi. TSM: Toplum Sağlığı Merkezi. İSM: İl Sağlık Müdürlüğü. SB: Sağlık Bakanlığı.



Şekil 125.4. Grup C hastalıkların bildirim sistemi akış şeması. AHB: Aile Hekimliği Birimleri. TSM: Toplum Sağlığı Merkezi.



Şekil 125.5.

Grup D bulaşıcı hastalık enfeksiyon etkenleri bildirim sistemi akış şeması. AHB: Aile Hekimliği Birimleri. TSM: Toplum Sağlığı Merkezi.

Form No 014

BİLDİRİMİ ZORUNLU HASTALIKLAR FİŞİ
(U.Hifzıssıhha Kanunu Mad. 57-64)

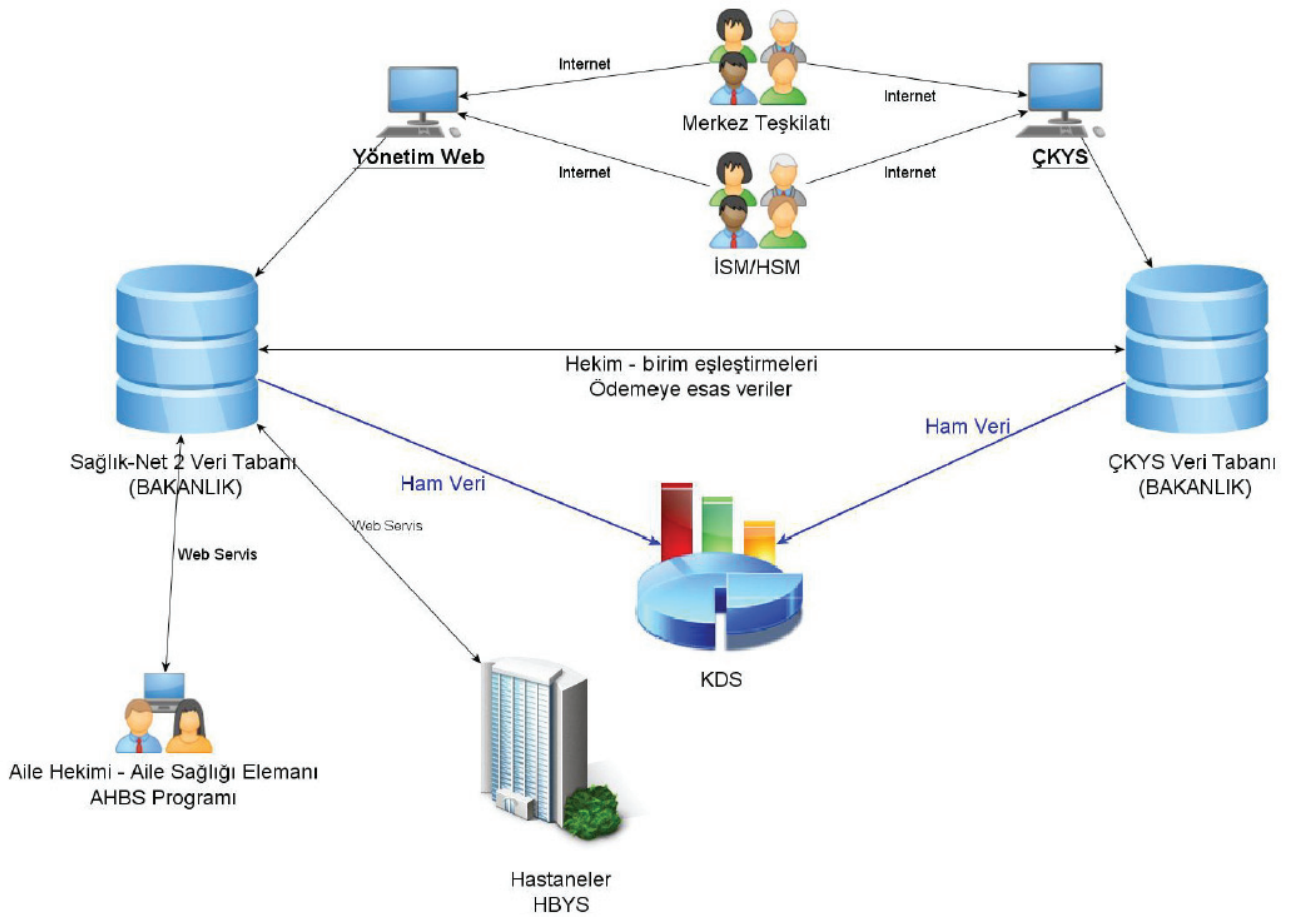
..... İlçe SağlıkGrup Başkanlığına / İl Sağlık Müdürlüğüne

GÖNDERENİN
Adı Soyadı:
Mesleği:
Kurum Adresi:
İş Adresi

(Form 014 Arka Yüz)

HASTANIN KİMLİK BİLGİLERİ			HASTALIK DURUMU	
Cinsiyeti	E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	Hastalığın Adı	
Soyadı			Teşhisi	
Adı			Olası <input type="checkbox"/>	Kesin <input type="checkbox"/>
Baba Adı			Başladığı Tarih	
Doğum Tarihi			Halen yattığı yerin adresi	
Mesleği			Ölmüşse tarihi: DÜŞÜNCELER:	
ADRESİ:				
İli				
İlçesi				
Muhtarlığı				
Sokağı				
Ev No.				
Ew/Cep Tel:				

Şekil 125.6. Bulaşıcı Hastalıklar Bildirim Fişi (Form 014).



Şekil 125.7. Sağlık sistemi bildirim ağı.

KAYNAKLAR

- Aberg JA, Kaplan JE, Libman H et al. Primary Care Guidelines for the Management of Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus: 2009 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases 2009; 49:651–681.
- Abubakar SA, Bakari AG. Incidence of dog bite injuries and clinical rabies in a tertiary health care institution: a 10-year retrospective study. Ann Afr Med. 2012;11(2):108-111.
- Acar A, Öncül O. Toplum kökenli pnömoniler. KLİMİK Dergisi 2007; 20(1): 3 - 16.
- Akarca US. Karaciğer Hastalıklarında Laboratuvar Testleri. İç Hastalıkları (Yazarlar; İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S). 3. baskı. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara; 2012: 1482-1490.
- Akdağ R. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 1. Baskı. Ankara:Başak matbaacılık, 2011
- Akdeniz H: Akut ishallere tanı ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Cerrahi Tıp Bilimleri Acil Tıp Dergisi* 2006; 2(15): 64-72.
- Akgün Y. *Vibrio cholerae* ve diğer *Vibrio* türleri. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (Yazarlar; Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M) 3.baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul; 2008:2201-2212.
- Akısü Ç, Korkmaz M. Tıbbi Parazitolojide Tedavi. (Yazarlar; Akısü Ç, Korkmaz M) 1. baskı. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını, META Basım, İzmir; 2005.
- Aksamit AJ. Acute Viral Encephalitis. In: Goldman's Cecil Medicine (Ed. Lee Goldman and Andrew I. Schafer), 24th Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia; 2012.
- Akyıldız A.N. Otitis Media Komplikasyonları. In: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. (Yazarlar; Akyıldız AN). 1.baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara; 1998: 419-448.
- Aladağ M. Anormal karaciğer fonksiyon testlerine sahip hastalara yaklaşım. In: Karaciğer hastalıklarına klinik yaklaşım. (Yazarlar; Değertekin H, Yalçın K). 1. Baskı. Talat Matbaacılık, İstanbul; 2009: 78-87
- Allison DC, Holtom PD, Patzakis MJ, et al. Microbiology of bone and joint infections in injecting drug abusers. Clin Orthop Relat Res. 2010;468(8):2107-12.
- Alp E, Doganay M. Monobaktam antibiyotikler. Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler (Yazarlar; Leblebicioğlu H, Usuer G, Ulusoy S). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara: 2008:323-9.
- Alper Tünger, Cengiz Çavuşoğlu, Metin Korkmaz. Asya Mikrobiyoloji Kitabı. (Yazarlar; Tünger A, Çavuşoğlu C, Korkmaz M). Asya Tıp Kitabevi İzmir; 2005. S:450-454.
- Altintas N. Past to present: Echinococcosis in Turkey. Acta Trop. 2003; 85: 105–112.
- Ameen M, Arenas R, Vasquez del Mercado E.: Efficacy of imipenem therapy for Nocardia actinomycetomas refractory to sulfonamides. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:239-246.
- American Academy of Pediatrics. Tetanus (lockjaw). In: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases (Eds; Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS). 28th edition. Elk Grove Village, IL; 2009.p. 655-660.
- Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS, Kashuba ADM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. In: Principles and Practice of Infectious Diseases (Eds; Mandell GL, Bennett JE, Dolin R). 7nd edition, Churchill Livingstone, Philadelphia; 2010.
- Andersson MI, MacGowan AP. Development of the quinolones. *J Antimicrob Chemother*, 2003; 51, Suppl S1: 1–11.
- Andes D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Current Opinion in Infect Dis* 2001;14:165-172.
- Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365:363.
- Anthony J. Trevor, Bertram G. Katzung, Susan B. Katzung-Trevor's Pharmacology (Eds; Anthony J. Trevor, Bertram G. Katzung, Susan B. Masters). 7th edition. Mc Graw Hill, San Francisco; 2004.
- Antiviral drugs for influenza 2012-2013. *Med Lett Drugs Ther*. 2012; 54: 97-98.
- Approach to the patient with liver disease. In: Harrison's Principles and Internal Medicine (Eds; Longo D, Fauci A, Kasper D et al). 18th edition. NewYork; 2011.
- Arda B, Atefl K, Bakır M, Güven M, Karakoç E, Özinel MA, ve ark. Üriner Kateter İnfeksiyonlarının Önlenmesi Kılavuzu. *Türk Hastane İnfeksiyonları Derneği Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2012;16:Ek 1.
- Arda B. Diyabetik Ayak İnfeksiyonları: Etkenler ve Mikrobiyolojik Tanı. In: Diyabetik Ayak ve Tedavisi (Yazarlar; Tüzün M). 2.baskı. Grafmat Basım, İzmir; 2005.
- Arman D, Arda B, Cetinkaya Şardan Y, Bal Kayacan C, Esen F, Topeli İskit A, Sayiner A, Kılınc O. Türk Hastane İnfeksiyonları Ve Kontrolü Derneği Sağlık Hizmeti İle İlişkili Pnömoninin Önlenmesi Kılavuzu. 2008;12:2
- Arman D. Herpesvirüsler. Dündar İH (editör). *Current Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi* (Yazarlar; Dündar İH). 1. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.

- Aronson MD, Auwaerter PG, Hirsch M S, Kaplan S L, Thorner AR. Infectious mononucleosis in adults and adolescents. uptodate. com. 31 Mayıs 2012. <http://www.uptodate.com/contents/infectious-monomucleosis-in-adults-and-adolescents>
- Arslan H. Solid Organ Alıcılarında Görülen Enfeksiyonlar. In: Febril Nötropeni (Yazarlar; Akova M). 1. baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara; 2010.
- Aşılama ve Profilaksi El Kitabı. Usluer G, Leblebicioğlu H, Ünal S. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2005.
- Avcı İY, Turhan V, Çınar E. Kan nakli ile bulaşan enfeksiyon hastalıkları. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2000;20:317-324.
- Aygen B, Metan G. Veba. In: Zoonozlar (Yazarlar; Doganay M, Altıntaş N). 1.baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara; 2009.
- Aygun G, Yılmaz M, Yasar H, Aslan M, Polat E, Midilli K, Ozturk R, Altas K.Parasites in nosocomial diarrhoea: are they underestimated? J Hosp Infect. 2005;60:283-285.
- Azak E, Gündeş S. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: sekonder bakteriyemiler", Enfeksiyon hastalıklarında tedavi dizisi, Dolaşım Enfeksiyonları, 71-89, 2012.
- Babji S, Kang G. Rotavirus vaccination in developing countries. Curr Opin Virol. 2012;2(4):443-448.
- Bahadori M, Sadigh G. Occupational Exposure to Blood and Body Fluids. Int J Occup Environ Med 2010;1:1-10.
- Bakker DJ. Clostridial myonecrosis (gas gangrene). Undersea Hyperb Med 2012; 39(3): 731-737.
- Balık İ. Hepatit C'de güncel tedavi. Enfeksiyon dünyası. 2012;1:46-64.
- Bansal RC. Infective endocarditis. Med Clin North America. 1995;79:1205-1240.
- Barroso LF, Pegram PS. Epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations of diphtheria. In: UpToDate (Eds; Sexton DJ, Kaplan SL). Waltham, Massachusetts; 2012.
- Barrow PA, Jones MA, Smith AL, Wigley P. The long view: *Salmonella*-the last forty years. Avian Pathology 2012;41(5): 413-420
- Barry AL, Thornsberry C, Jones RN, Gavan TL. Aztreonam: Antibacterial activity. Rev Infect Dis 1985; 7(suppl 4):594-604.
- Bartlett JG, Calderwood SB, Thorner AR. Anaerobic bacterial infections. UpToDate. 5 Nisan 2012. <http://www.uptodate.com>.
- Bartlett JG: Antibiotics-associated diarrhea, N Eng J med 202;346:334.
- Bashore TM, Cabell C, Fowler V. Update on infective endocarditis. Curr Probl Cardiol 2006;31:274-352.
- Baylan O. Fosfomisin: Dünü, bugünü ve geleceği. Mikrobiyol Bul 2010; 44: 311-321.
- Becker B, Cooper MA. Aminoglycoside Antibiotics in the 21st Century. *dx.doi.org/10. 1021/cb3005116 | ACS Chem. Biol.
- Bedir, O., Kilic, A., Atabek, E., Kuskucu, A.M., Turhan, V., Basustaoglu, A.C. 2010. Simultaneous detection and differentiation of pathogenic and nonpathogenic *Leptospira* spp. by multiplex real-time PCR (TaqMan) assay. Pol J Microbiol. 59(3):167-173.
- Bennish ML. Potentially lethal complications of shigellosis. Rev Infect Dis 1991; 13 Suppl 4:S319.
- Bergen PJ, Landersdorfer CB, Lee HJ, Li J, Nation RL. Old antibiotics for emerging multidrug-resistant bacteria. Curr Opin Infect Dis 2012, 25:626-633.
- Berkiten R. Türkiye'de streptococcus pyogenes'de makrolid direnç fenotipleri ve direnç genleri (1999-2005). ANKEM Derg 2007;21(2):108-112.
- Bhimraj A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: An evidence based review. Cleveland Clin J Med 2012; 79 (6): 393-400.
- Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları. Onuncu Baskı. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 2000.
- Bilgiç H, Karadağ M. Tüberküloz. 1.Baskı. İstanbul:Aves, Türk Toraks Derneği Yayınları,2010
- Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Gaubert MR, Rolain JM. Colistin: An Update on the Antibiotic of the 21st Century. Nov 09, 2012 Expert Rev Anti Infect Ther. 2012;10(8):917-934.
- Blasi F, Tarsia P, Aliberti S. *Chlamydomphila pneumoniae*. Clin Microbiol Infect. 2009; 15(1):29-35.
- Bonfiglio G, Russo G, Nicoletti G. recent developments in carbapenems. Expert Opin Invest Drugs 2002;11:529-544.
- Boothby LA, Doering PL. FDA labeling system for drugs in pregnancy. Ann Pharmacother. 2001;35(11):1485-1789.
- Bozkurt GY, Kutlu H, Memikoğlu O. Yeni Bir Antibakteriyel ajan: Daptomisin. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2010; 63:85-88.
- Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN,Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm. 2013;70(3):195-283.
- Bravender T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis. Adolesc Med State Art Rev 2010; 2: 251-262.
- Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2006 Mar 24;55(RR-3):1-34.
- Brodsky JW, Schneider C. Diabetic foot infections. Orthop Clin North Am 1991; 22:473-489.
- Brook I, Frazier EH. Microbiology of cervical lymphadenitis in adults. Acta Otolaryngol. 1998; 118(3):443-446.
- Brouwer MC, Tunkel AR, Van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. Clin Microbiol Rev. 2010; 23: 467-492.
- Bryant AE, Stevens DL. Clostridial myonecrosis: new insights in pathogenesis and management. Curr Infect Dis Rep 2010; 12(5): 383-391.
- Buke C, Sipahi OR, Basoglu MT, Bascemes E, Posacioglu H, Uluşoy S. Effects of prolonged surgical antibacterial prophylaxis on drug acquisition cost, nosocomial infection and mortality in cases performed cardiac surgery. Nobel Medicus 2012; 8:55-58.
- Bush K. Other b-lactam antibiotics. In: Antibiotic and Chemotherapy, Anti-infective agents and their use in therapy. (Eds; Finch RG, Greenwood D, Norrby SR, Whitley RJ). 8th edition. Churchill, Livingstone, Edinburg; 2003.

- Calvet HM, Yoshikawa TT: Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(2):407-421.
- Camacho AI, Irache JM, Gamazo C. Recent progress towards development of a *Shigella* vaccine. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12: 43-55.
- Campylobacter jejuni* and related species. Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, Seventh Edition, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds), Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010, p. 2793-2798.
- Carapetis JR, McDonald M, Wilse NJ. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2005;366:155-165.
- Carek PJ, Dickerson LM and Sack JL. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am family Physician* 2001; 63:2413-2421.
- Carhan A, Uyar Y, Ozkaya E, Ertek M, et al. Characterization of a sandfly fever Sicilian virus isolated during a sandfly fever epidemic in Turkey. *J Clin Virol.* 2010;48(4):264-9.
- Cataldo MA, Petrosillo N, Cipriani M, Cauda R, Tacconelli E. Prosthetic joint infection: recent developments in diagnosis and management. *J Infect* 2010;61:443-448.
- CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Jan 14;60(1):13-15.
- Centers for Disease Control (CDC). Leishmaniasis (online). CDC; Available at: <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Leishmaniasis.htm>. Accessed 9 Jan 2013.
- Centers for Disease Control and Prevention. Influenza, pneumococcal and tetanus toxoid vaccination of adults — United States, 1993-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49(SS-9):39.
- Centers for Disease Control and Prevention. Workowski KA, Berman S: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR* 2010;59(RR12);1-110
- Centers for Disease Control and Prevention: Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MMWR* 2007; 56:332-336.
- Cetti RJ, Venn S, Woodhouse CRJ. The risks of long-term nitrofurantoin prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infection: A recent medico-legal case. *BJU Int* 2008; 103: 567-570.
- Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Eren SS, Akinci E, Sener K, et al. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis.* 2007 Oct 1;45(7): 96-100.
- Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Gülderen E, Baştuğ A, Kubar A, Akinci E. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. *Int J Infect Dis.* 2008 Jul;12(4):374-379.
- Choi MH, Hong DG, Seong WJ, et al: Pelvic actinomycosis confirmed after surgery: single center experience. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281:651-656.
- Cholerae: Rehydration therapy. CDC Home. 15 Ekim 2012. <http://www.cdc.gov/cholera/treatment/rehydration-therapy.html>
- Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. *BMJ* 2006;333:1153-1156.
- Clemens J, Shin S, Sur D, Nair GB, Holmgren J. New-generation vaccines against cholera. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:701-710.
- Clinical approach to initial choice of antimicrobial therapy, Foot infection. In: The Sanford guide to antimicrobial therapy (Eds; Gilbert DN, Moellring RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS). 42nd edition. Antimicrobial Therapy, VA; 2012.
- Clinical Infectious Disease (Ed; David Schlossberg). 1st Edition, Cambridge University Press, 2008.
- Clotet B, Bellos N, Molina JM, et al. Sande's HIV/AIDS Medicine Global Care. (Eds; Volberding P. A., Greene W. C., Lange J. M. A., Gallant J. E., Sewankambo N. (eds). 1st edition. Elsevier Saunders, China;2012.
- Coffey S, Volberding PA. Overview of antiviral therapy. In: Sande's HIV/AIDS Medicine Global Care. (Eds; Volberding P. A., Greene W. C., Lange J. M. A., Gallant J. E., Sewankambo N. (eds). 1st edition. Elsevier Saunders, China; 2012.
- Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med* 2000; 17: 481-92.
- Conn's Current Therapy 2012 (Eds: Edward T. Bope and Rick D. Kellerman.), 1st Edition, Elsevier Saunders; 2012.
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al: Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44:1289-1297.
- Cottagnoud P. Daptomycin: a new treatment for insidious infections due to gram-positive pathogens. *Swiss Med Wkly.* 2008;138:93-99.
- Craig WA, Gudmundsson S. Post-antibiotic effect. In: Antibiotics in laboratory medicine (Eds; Lorian V). 4th edition. Williams and Wilkins, Baltimore; 1996.
- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
- Cunha BA. Fever of unknown origin: focused diagnostic approach based on clinical clues from the history, physical examination, and laboratory tests. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21:1137-1187.
- Cunha BA. *Infectious Mononucleosis*. eMedicine.com. 19 Ekim 2009. <http://emedicine.medscape.com/article/222040-overview>
- Cunha BA. Legionnaires' disease: clinical differentiation from typical and other atypical pneumonias. *Infect Dis Clin North Am.* 2010;24(1):73-105.
- Cunha BA. Septic arthritis <http://emedicine.medscape.com/article/236299-overview> erişim tarihi 29.06.2012
- Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance *Clin Microbiol Infect.* 2006;3:12-24.
- Çelebi G, Sözen M. Türkiye'de Hantavirüs enfeksiyonları. *Flora* 2009; 14 (4): 145-52.
- Çelebi G. Hantavirüs İnfeksiyonları. *Klinik Dergisi* 2011; 24(3): 139-49.
- Çelik İ. Ateşli Hastanın Değerlendirilmesi. *ANKEM Derg,* 2004;18(Ek2):128-132.
- Dal T, Dal MS. Bir yıllık sürede dışkı örneklerinde ELISA ile Entamoeba histolytica Araştırılması. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi* 2011; 2 (1): 50-54.

- Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7:329.
- Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35:410.
- Dayan GH, Rubin S. Mumps outbreaks in vaccinated populations: Are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks?. *Clin Infect Dis* 2008; 47:1458.
- Decroos FC, Garg P, Reddy AK: Optimizing diagnosis and management of Nocardia keratitis, scleritis, and endophthalmitis: 11-year microbial and clinical overview. *Ophthalmology* 2011;118(6):1193-1199.
- Dede T, Kocabaş E. Dünyada ve Ülkemizde Henüz Çözülmemiş Bir Halk Sağlığı Sorunu: Kuduz . *Çocuk Enf Derg* 2008; 3: 109-16.
- Dezemadi G, Sakellariou I, Kolinioti A, Lazaridis P, Anagnostou E. *Clostridium septicum myonecrosis*: a destructive and lethal condition. *Am Surg* 2011; 77(6): e101-102.
- Demirdal T. *Francisella tularensis ve Tularemi* (Yazarlar; Gurcan Ş.). Nobel Tıp Kitap Evi, İstanbul; 2009.
- Dennehy PH. Viral gastroenteritis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(1):63-64.
- Depaquit J, Grandadam M, Fouque F, Andry PE, Peyrefitte C. Arthropod-borne viruses transmitted by Phlebotomine sandflies in Europe: a review. *Euro Surveill*. 2010;11;15(10):19507.
- Dewan P, Gupta P. Burden of Congenital Rubella Syndrome (CRS) in India: a systematic review. *Indian Pediatr*. 2012;49(5):377-99.
- Dezenfeksiyon Sterilizasyon Rehberi (DAS) 2013. www.das.org.tr.
- Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, Fontenille D. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60 (2):281-286.
- Dilek Yeşim Metin. Antifungal İlaçlar. Tıbbi Mikrobiyoloji (Yazarlar; Ahmet C. Başustaoglu). Atlas Kitapçılık, Ankara; 2010.
- Dimie Ogoina. Fever, fever patterns and diseases called 'fever': A review. *Journal of Infection and Public Health*. 2011, 4:108-124.
- Dionisio D, Esperti F, Vivarelli A, Valassina M. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of sandfly fever. *Curr Opin Infect Dis*. 2003 Oct;16(5):383-8.
- Doganay M. Anthrax. In: *Infectious Diseases* (Eds; Cohen J, Opal SM, Powderly WG). 3rd edition. Mosby&Elsevier, China; 2010.
- Doğanay M, Ünal S. Hastane enfeksiyonları. Hastane enfeksiyonları (Yazarlar; Doğanay M, Ünal S). 1. Baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara; 2003.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1244.
- Drew WL. Herpesviruses. In: *Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases*. (Eds; Wilson WR, Sande MA). Lange Medical Books/McGraw-Hill, USA; 2001.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK, et al. New criteria for diagnosis of infective endocarditis. *Am J Med* 1994;96:200-209.
- Dündar D, Sayan M, Sönmez Taner G. Macrolide and tetracycline resistance and *emm* type distribution of *Streptococcus pyogenes* isolates recovered from Turkish patients. *Microb Drug Resist*. 2010;16(4):279.
- Eckardt AJ, Baumgart DC. Viral gastroenteritis in adults. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2011;6(1):54-63.
- Edmiston CE, Krepel CJ, Seabrook GR et al. In Vitro Activities of Moxifloxacin against 900 Aerobic and Anaerobic Surgical Isolates from Patients with Intra-Abdominal and Diabetic Foot Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(3): 1012-1016.
- Efstratiou A, Engler KH, Dawes CS, Sesardic D. Comparison of phenotypic and genotypic methods for detection of diphtheria toxin among isolates of pathogenic corynebacteria. *J Clin Microbiol* 1998; 36(11):3173-3177.
- Ely JW, Stone MS. The Generalized Rash: Part I. Differential Diagnosis. *Am Fam Physician* 2010;81(6):726-734.
- Ely JW, Stone MS. The Generalized Rash: Part II. Diagnostic Approach. *Am Fam Physician* 2010;81(6):735-739.
- Emin Tekeli. "Enfeksiyon hastalıklarının dünü, bugünü, yarını". XI. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 30 Mart - 3 Nisan 2003, İstanbul.
- Enzler MJ, Berbari E, Osmon DR. Antimicrobial prophylaxis in adults. *Mayo Clin Proc* 2011; 86(7): 686-701.
- Erdem H, Pahsa A. Değişen dünya ve enfeksiyon hastalıkları. *KLİMİK dergisi*, 2003;16:8-10.
- Erdem H. Kronik menenjitlerde yaklaşım /Management of chronic meningitis. 4. Türkiye EKMUD Kongresi. 9 -12 Mayıs 2012, İstanbul, Türkiye.
- Erdogan H, Arslan H. Colonization of *Legionella* species in hotel water systems in Turkey. *J Travel Med* 2007; 14(6):369-373.
- Erdogan H, Arslan H. Yeni bir otel açıldı ve hoş geldin *Legionella*: Yanlış olan nedir? *Mikrobiyol Bult* (Baskıda).
- Erdogan H, Can F, Demirbilek M, Timurkaynak F, Arslan H. In vitro activity of antimicrobial agents against *Legionella* isolated from environmental water systems: first results from Turkey. *Environ Monit Assess*. 2010; 171(1-4):487-91. Erratum in: *Environ Monit Assess*. 2010;17(1-4):689.
- Erdogan H, Erdogan A, Lakamdayalı H, Yılmaz A, Arslan H. Travel-associated Legionnaires disease: clinical features of 17 cases and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010; 68(3):297-303.
- Ernst AA, Weiss SJ, Tracy LA, Weiss NR. Usefulness of CRP and ESR in predicting septic joints. *South Med J*. 2010;103(6):522-526.
- Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA: Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1108-1111.
- Eron Jr, J, Yeni P, Gathe Jr J, et al. The KLEAN study of fosamprevir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368 (9534):476-82.
- Esen Ş. Dezenfeksiyon ve dezenfektan seçimi. *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):309-313.
- Esen, S., Sunbul, M., Leblebicioglu, H., Eroglu, C., Turan, D. 2004. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med Wkly*. 12;134 (23-24): 347-352.
- Espósito S, Leone S. Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:287-393.

- Estes L. Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1114-22.
- European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167-185.
- Eyigün CP. (Ed) Türkiye Klinikleri Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi, Bruselloz Özel Sayısı 2012; 5(1):1-106.
- Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin. Infect. Dis.* 2005;40(9):1333-1341.
- Farizo KM, Strebel PM, Chen RT, Kimbler A, Cleary TJ, Cuchi SL. Fatal respiratory disease due to *Corynebacterium diphtheriae*: case report and review of guidelines for management, investigation, and control. *Clin Infect Dis* 1993; 16(1):59-68.
- Fekete T, Hooton TM, Approach to the adult with asymptomatic bacteriuria. uptodate. 01 Eylül 2012. www.uptodate.com.
- Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J.* 1997;10:942-947.
- Fishman JA. Infections in Immunocompromised Hosts and Organ Transplant Recipients: Essentials. *Liver Transplant* 2011;17:34-37.
- Florin TA, Zaoutis TE, Zaoutis LB. Beyond cat scratch disease: widening spectrum of *Bartonella henselae* infection. *Pediatrics* 2008;121(5):1413-25.
- 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.
- Frazer BW, Fee C, Lambert L. How common is MRSA in adult septic arthritis? *Ann Emerg Med* 2009;54:695-700
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckj MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical Practice Guideline For The Use Of Antimicrobial Agents In Neutropenic Patients With Cancer:2010 Update By The Infectious Diseases Society Of America. *Clin Infect Dis*; 2011;52:56-93
- French G, Safety and tolerability of linezolid. *J. Antimicrob. Chemother* 2003; 51 (Suppl 2): ii45-53.
- Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al. Diabetic Foot Disorders: A Clinical Practice Guideline. *The journal of foot & ankle surgery.* 2006;45(5):1-68
- Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006-09). *J. Antimicrob. Chemother* 2011;66(9):2070-2074.
- Garau J. Other antimicrobials of interest in the era of extended-spectrum β -lactamases: fosfomicin, nitrofurantoin and tigecycline. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 198-202.
- Gavet F, Tournadre A, Subrier M, et al. Septic arthritis in patients aged 80 and older: a comparison with younger adults. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1210-1213.
- Gazzard BG. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1 infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med*, 2008;9:563-608.
- Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433-1444.
- Giamarellou H. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:50-54.
- Gibofsky A, Zabriskie JB. Acute rheumatic fever and poststreptococcal arthritis. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology.* (Eds;Haris ED, Bedd RC). Elsevier and Saunders,USA; 2005.
- Gilbert B, Robbins P, Livornese LL Jr. Use of antibacterial agents in renal failure. *Med Clin N Am* 2011; 95:677-702.
- Giordano P, Song J, Pertel P, Herrington J, Kowalsky S: Sequential intravenous/oral moxifloxacin versus intravenous piperacillin-tazobactam followed by oral amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated skin and skin structure infection. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2005;5:357-365.
- Gish RG. Diagnosis of chronic hepatitis B and the implications of viral variants and mutations. *Am J Med* 2008; 121 (12A): S12-S21.
- Glenn G. F, Dennis J. M. Otitis Media. In: *Ferri's Clinical Advisor* 2013. (Eds; Ferri FF). 1st edition. Elsevier Mosby, USA; 2012.
- Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis. Murray CJ, Rosenfeld LC, Lim SS, Andrews KG, Foreman KJ, Haring D, Fullman N, Naghavi M, Lozano R, Lopez AD. *Lancet* 2012; 4:379 (9814):413-431.
- Gnann JW, Jr. Varicella-Zoster Virus: Prevention through vaccination. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55:560-570.
- Goto H, Lindoso JA. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:419-433.
- Gotuzzo E, Carillo C. *Brucella* In: *Infectious Diseases* (Eds; Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR). 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2004.
- Gould JM, Rodgers GL. Topical Antimicrobial Agents. In: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* (Eds; Long SS). 4th edition. Elsevier Saunders, New York; 2012.
- Gönül Tanır *Döküntülü Hastalıklara Yaklaşım. Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı1): 48-53
- Gram- pozitif bakteri enfeksiyonları. (Yazarlar; Ulusoy S, Usluer G, Ünal S). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara; 2012.
- Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008. http://www.cdc.gov/hicpac/Disinfection_Sterilization/13_10otherSterilizationMethods.html
- Gupta AK, Berliner N. Granulocytopenia, eosinophilia and monocytopenia. In: *Hematology Basic Principles and Practice.* (Eds; Hoffman R, Benz EJ, Shattin SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H eds). 15th edition. Churchill Livingstone, Philadelphia; 2009.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:103-120.
- Gurcan S, Karabay O, Karadenizli A, Karagol C, Kantardjiev T, Ivanov IN. Characteristics of the Turkish isolates of *Francisella tularensis*. *Jpn j infect dis.* 2008;61:-223-235.
- Guss J, Kazahaya K. Antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired pediatric neck abscesses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71(6):943-948.

- Gündeş S, "Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları": Tedavi seçenekleri ve Tigesiklin'in tedavideki yeri (Yazarlar; Ulusoy S). Bilimsel Tıp Kitabevleri, Ankara; basımda.
- Gündeş S, "Nekrotizan Fasiyit", in, Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: Yeni perspektifler. (Yazarlar; Ulusoy S). Bilimsel Tıp Kitabevleri, Ankara; 2009
- Gündeş S, "Nekrotizan fasiyit", in: Güncel bilgiler ışığında antimikrobiyal tedavi. (Yazarlar; Leblebicioğlu H, Usluer G, Sercan Ulusoy). Bilimsel Tıp Kitabevleri, Ankara; 2011.
- Gündeş S, "Yoğun bakım ünitesinde hayatı tehdit eden nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları", in: "Yoğun Bakım Sorunları ve tedavileri", ed. Dilek Ahmet, 2010.
- Gündeş S., "Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına tanısallık yaklaşım", in: Yara bakım ilkeleri ve kronik yara bakımı. (Yazarlar; Gündeş S). Bilimsel Tıp Kitabevleri, Ankara; 2011.
- Gündeş S., "Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları", in: Gebelik ve enfeksiyon. (Yazarlar; Arman D). Bilimsel Tıp Kitabevleri, Ankara; 2011.
- Gündeş S., "Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları", in: Yaşlılıkta enfeksiyonlar ve antimikrobiyal tedavi. (Yazarlar; Ünal S, Ulusoy S). Bilimsel Tıp Kitabevleri, Ankara; 2011.
- Gürel MS, Yeşilova Y, Ölgen MK, ve ark. Türliye'de Kültür Leishmaniasis'in Durumu. Türkiye Parazit Derg, 2102;36:121-129.
- Gürüz Y, Özcel MA. "Toxoplasmosis", Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları, Özcel MA (ed). İzmir Parazitoloji Derneği, Metabası, İzmir, 2007, sayfa: 141-189.
- Hariharan P, Kabrhel C. Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein for the exclusion of septic arthritis in emergency department patients. J Emerg Med. 2011;40(4):428-431.
- Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholerae. Lancet 2012; 379:2466-2476.
- Hazar S, Yarkin F, Akan E. Kuduz ve Önemi. Flora 2000;5(3):159-167.
- Helbok R, Broessner G, Pfausler B, Schmutzhard E. Chronic meningitis. J Neurol 2009; 256:168.
- Hemmer JD, Drews MJ, LaBerge M, Matthews MA. Sterilization of Bacterial Spores by Using Supercritical Carbon Dioxide and Hydrogen Peroxide. J Biomed Mater Res Part B:Appl Biomater 2007; 80B: 511-518.
- Henry M. Feder JR and Jane M. Grant-Kels. Classic viral exanthems. In: *Clinical Infectious Disease*. (Eds; Schlossberg D). Cambridge University press, New-York; 2008.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347:408-415.
- Heyman P, Vaheri A, Lundkvist A, Avsic-Zupanc T. Hantavirüs enfeksiyonları in Europe: from virüs taşıyıcıları a major public-health problem. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009; 7(2): 205-217.
- Hızel K. Lyme Hastalığı. *Klinik Derg*.1997; 10(1); 7-11.
- Hicks CB, Cahn P, Cooper DA. Et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1 infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. Lancet 2006;368:466-475.
- Hicks CW, Sweeney DA, Cui X, Li Y, Eichacker PQ. An overview of anthrax infection including the recently identified form of disease in injection drug users. Intensive Care Med. 2012;38(7):1092-104.
- Hildebrand J, Aoun M. Chronic meningitis: still a diagnostic challenge. J Neurol 2003; 250:653.
- Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD, et al. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006; 43(12): 1499-1539.
- Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. N Eng J Med 2000; 343(14):992-997.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008;36:309-332.
- Horiuchi M, Kimura M, Tokumura M, et al. Absence of convulsive liability of doripenem, a new carbapenem antibiotic, in comparison with beta-lactam antibiotics. Toxicology 2006;222:114-124.
- Hosoglu S, Sunbul M, Erol S, et al. A national survey of surgical antibiotic prophylaxis in Turkey. Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24: 758-761.
- House HR, Ehlers JP. Travel-related infections. Emerg Med Clin North Am. 2008;26:499-516
- Hsu SS, Groleau G. Tetanus in the emergency department: a current review. J Emerg Med 2001;20(4):357-365.
- <http://www.ilactr.com/> (Ocak 2013).
- http://www.corumhsm.gov.tr/tr/dosya/bulasici/ihbar_bildirim.pdf (erişim tarihi: 18.10.2012)
- <http://www.hisam.hacettepe.edu.tr/chbhastalik/sunum/AhmetOzlu.pdf> (erişim tarihi 11.02.2013)
- <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2004/11/20041106.htm#7>. (erişim tarihi 03.01.2013)
- <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110402-3.htm> (erişim tarihi 04.02.2013)
- <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110402-3-1.doc>. (erişim tarihi 04.02.2013)
- <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-3416/sitma-savas-daire-baskanliginin-sitma-ile-ilgili-istati.html>
- <http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-26727/h/bulasiciyonemelik.doc> (erişim tarihi: 03.01.2013)
- http://www.teb.org.tr/ithal_ilac_.php (Erişim tarihi; 01.03.2013)
- <http://www.thsk.gov.tr/tr/dosya/TSBS/bulasici-ve-salgin-hastaliklara-yonelik-hizmetler.doc> (erişim tarihi 11.02.2013)
- Ilki A, Sağıroğlu P, Elgörmüş N, Söyletir G. Trends in antibiotic susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* isolates: four years follow up. Mikrobiyol Bul. 2010;44(2):169-175.
- International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases IDSA Clinical Practice Guidelines Clinical Infectious Diseases 2011;52(5):e103-e120.)

- İdrar Yolları. In: İnfeksiyon Hastalıklarında Klinik Problemler El Kitabı. (Yazarlar; Gantz NM, Brown RB, Berk SL). 4. Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara; 2001.
- İnan D. İzolasyon önlemleri. <http://www.rshm.gov.tr/enfeksiyon/dosya/izolasyon.pdf> Erişim tarihi: 04.01.2013.
- Jaffe WA, Schroeter AL, Reynolds GH, Zaidi AA, Martin Jr. , JE, Thayer JD. Pharmacokinetic Determinants of Penicillin Cure of Gonococcal Urethritis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979 April; 15(4): 587-591.
- John DT, Petri WA, Jr (eds). Markell and Voge's Medical Parasitology. (Eds; John DT, Petri WA, Jr). 9th edition. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri; 2006.
- Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, et al. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39:1859.
- Jones RN, Jenkins SG, Hoban DJ, et al. In vitro activity of selected cephalosporins and erythromycin against staphylococci and pneumococci isolated at 38 North American Medical Centers participating in the SENTRY, Antimicrobial Surveillance Programm, 1997-1998. *Diagn Microbial Infect Dis* 2000; 37: 93-98.
- Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirüs ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23(2): 412-441.
- Jonsson IM, Pietrocola G, Speziale P, et al. Role of fibrinogen-binding adhesin expression in septic arthritis and septicemia caused by *Streptococcus agalactiae*. *J Infect Dis*. 2005;192(8):1456-1464.
- Jorge LS, Chueire AG and Rossit ARB. Osteomyelitis: a current challenge. *Braz J Infect Dis* 2010;14:310-315
- Kallio-Kokko H, Uzcategui N, Vapalahti O, Vaheri A. Viral zoonoses in Europe. *FEMS Microbiol Rev*. 2005;29(5):1051-77.
- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-2488.
- Kamath S. Fever in General Practice. *Quarterly Medical Review*. 2008;59(2):1-38 http://www.raptakos.com/QMR_Apr_Jun_2008.pdf
- Kara A, Özkaya Parlakay A, Gür D ve ark. Grup A Beta Hemolitik Streptokok Türkiye Makrolid Direnç Değerlendirmesi Pilot Çalışma Sonuçları. *J Pediatr Inf* 2011;5:96-99.
- Karabay O, Özdemir D, Güçlü E ve ark. Aile Hekimlerinin Antibiyotik Kullanımı Konusundaki Tutumları. *J Microbiol Infect Dis*. 2011; 1: 53-57.
- Karakaş, A., Turhan, V. 2010. Leptospiroz; "Tufan sonrası humma". ("Leptospirosis; Fever Aftermath of Deluge"). *TAF Prev Med Bull*. 9(6): 651-654.
- Kart Yaşar K., F.Pehlivanoglu, Şengöz G. Alternatif tedavi seçeneği olarak fosfomisinün ürüne sitem enfeksiyonlarından izole edilen ESBL pozitif *E. coli* suşlarına etkinliği ANKEM Derg 2011;25(1):12-16.
- Katti MK. Pathogenesis, diagnosis, treatment, and outcome aspects of cerebral tuberculosis. *Med Sci Monit* 2004;10:215-229.
- Keddy KH, Sooka A, Crowther-Gibson P, et al. Systemic shigellosis in South Africa. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1448.
- Khan WA, Seas C, Dhar U, et al. Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin: A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1997;126: 697-703.
- Kılıçturgay, K. Leptospiroz. In: İç Hastalıkları. (Yazarlar; Öbek A). 4. baskı. Güneş Kitabevi; Bursa; 1990.
- Klein JD. Mumps. In: *Conn's Current Therapy* 2011. (Eds; Bope ET, Kellerman R. Rakel RE). Elsevier-Saunders, Philadelphia; 2011.
- Kneen R, Pham NG, Solomon T, et al. Penicillin vs. erythromycin in the treatment of diphtheria. *Clin Infect Dis* 1998; 27(4):845-850.
- Knobel B, Rudman M, Smetana S. Acute renal failure as a complication of cholera. *Harefuah* 1995;129:552-555.
- Kohanski MA, Dwyer DJ, Hayete B, et al. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell* 2007;130:797-810.
- Korkmaz M.: Bağırsak Helminthleri ANKEM Derg 2006;20 (Ek 2): 170-176.
- Kosek M, Yori PP, Olortegui MP. Shigellosis update: advancing antibiotic resistance, investment empowered vaccine development, and green bananas. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 475-480.
- Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2010;89:779-795.
- Köksal İ (Çeviren), Yao JDC, Moellering RC. Antibakteriyel Ajanlar. Başustaoğlu A. (Çeviri Editörü), Murray PR. *Klinik Mikrobiyoloji Kitabı*, 9. Baskı, Atlas Kitapçılık, 2010, 1077-1112.
- Köse Ş, Ersan G, Akkoçlu G, Gözaydın A, Ulu Y. Transaminaz Enzim Yüksekliği Olan Olgulara Sistemik Yaklaşım. *Viral Hepatit Derg* 2011; 17(2): 41-46.
- Krishna BV, Patil AB, Chandrasekhar MR. Fluoroquinolone-resistant *Vibrio cholerae* isolated during a cholera outbreak in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100:224-226.
- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al: Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for Candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005;366:1435-1442.
- Küçükbasmacı Ö. Ketolid grubu ilk antibiyotik: Telitromisin. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008;38 (3-4):156-561
- Labelle A, Juang P, Reichley R, et al. The determinants of hospital mortality among patients with septic shock receiving appropriate initial antibiotic treatment*. *Crit Care Med* 2012; 40:2016.
- Laferriere CI, Marks MI. Chloramphenicol: properties and clinical use. *Pediatr Infect Dis* 1982; 6: 257-264.
- Lagoy CT, Joshi N, Cragan JD, Rasmussen SA. Medication use during pregnancy and lactation: an urgent call for public health action. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14(2):104-9.
- LaRocque R, Pietroni M. Approach to the adult with acute diarrhea in developing countries, 2013 UpToDate, Inc. (http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-acute-diarrhea-in-developing-countries?source=search_result&search=acute+diarrhea&selectedTitle=2%7E94) (erişim tarihi: 7 Ocak 2013)
- Leblebicioğlu H. Güncel Rehberler Işığında Kronik Hepatit B'de Tedavi. *Flora* 2010;15 (Ek 2):10-18.
- Leblebicioğlu H. Makrolidler. www.oocities.org/hakanomu/makrolidler.pdf

- Leblebicioğlu H. Telitromisin. ANKEM Derg 2004;18 (Ek 2):170-173.
- Leblebicioğlu H: Diyabetik ayak enfeksiyonu. In: Birol Gülman (Ed) Diyabetik Ayak. 2.Baskı, Samsun, Otak Form Ofset Basım San ve Tic AŞ. 2001;143-156.
- Leblecioğlu H, Usluer G, Ulusoy S. In: Güncel bilgiler ışığında antibiyotikler. (Yazarlar; Leblecioğlu H, Usluer G, Ulusoy S). Bilimsel Tip Yayınevi, Ankara; 2007.
- Leclerc R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: natures of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis 2002; 34:482-492.
- Leder K, Weller PF. Intestinal tapeworms. www.uptodate.com. 08 Ekim 2012. www.uptodate.com/contents/intestinal-tape-worms
- Leith J, Piliero P, Storfer S. et al. Appropriate use of nevirapine for long term therapy. J Infect Dis, 2005;192:545-546.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2003; 31:1250.
- Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet 2004;364:369-79.
- Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke Criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis 2000;30:633-638.
- Li SF, Cassidy C, Chang C, Grarib S, Torres J. Diagnostic utility of laboratory test in septic arthritis. Emerg Med 2007;24:75-77.
- Lievano F, Galea SA, Thornton M, Wiedmann RT, Manoff SB, Tran TN, Amin MA, Seminack MM, Vagie KA, Dana A, Plotkin SA. Measles, mumps, and rubella virus vaccine (M-M-R^{II}): A review of 32 years of clinical and postmarketing experience. Vaccine. 2012 6;30(48):6918-26. doi: 10.1016/j.
- Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski A, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics and dosing. Pharmacotherapy 2010;30:1279-1291.
- Lipsky BA, Armstrong DG, Citron DM, Tice AD, Morgenstern DE, Abramson MA: Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections (SIDESTEP): prospective, randomised, controlled, double-blinded, multicentre trial. The Lancet. 2005;366: 1695-1703.
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB et al. 2012 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections Clinical Infectious Diseases; 2012;54:132-173.
- Lipsky BA, Giordano P, Choudhri S, Song J: Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007;60:370-376.
- Lipsky BA, Itani K, Norden C. Treating foot infections in diabetic patients: a randomized, multicenter, open-label trial of linezolid versus ampicillin-sulbactam/co-amoxiclav. Clinical Infectious Diseases. 2004;38: 17-24.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011;52(3):18-55.
- Livermore DM. *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. J Antimicrob Chemother 2001;47:247-50.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: Update 2009. Hepatology. 2009; 50: 661-662.
- Lujan M, Gallego M, Rello J. Healthcare-associated infections. A useful concept?. Curr Opin Crit Care 2009;15:419-424.
- Lujan M, Gallego M, Rello J. Healthcare-associated infections. A useful concept?. Curr Opin Crit Care 2009;15:419-424.
- Mace SE. Acute bacterial meningitis. Emerg Med Clin N Am 2008;26: 281-317.
- Malik S, Choudhary A, Kumar S, Avasthi G. Quinolones: a therapeutic review. J Pharm Res 2010;3:1519-1523.
- Mandal J, Dinooop KP, Parija SC. Increasing antimicrobial resistance of *Vibrio cholera* O1 Biotype El Tor strains isolated in tertiary-care centre in India. J Health Popul Nutr 2012;30:12-16.
- Mandal JVG, Emelde JSM, Parija SC. The recent trends shigellosis: A JIPMER perspective. J Clin Diagn Res 2012; 6: 1474-1477.
- Mandal S, Mandal MD. Human cystic echinococcosis: epidemiologic, zoonotic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Asian Pac J Trop Med 2012;5(4): 253-260.
- Mandell L. Doripenem: a new carbapenem in the treatment of nosocomial infection. Clin Infect Dis 2009;49 Suppl 1:S1-3.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. CID 2007;44:27-72.
- Marano C, Freedman DO. Global health surveillance and travelers' health. Curr Opin Infect Dis 2009; 22:423-429.
- Marano C, Freedman DO. Global health surveillance and travelers' health. Curr Opin Infect Dis 2009; 22:423-429.
- Margaretten ME, Kohlwe J, Moore D, et al. Dose this adult patient have septic arthritis? JAMA 2007;297:1478-1488.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348:1546.
- Martínez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO Jr, Kaplan SL. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *S. aureus* in children. Pediatr Infect Dis J. 2003 ;22(7):593-598.
- Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. Curr Opin Rheumatol 2008;20:457-462.
- Mavros M N, Polyzos K A, Rafailidis P I, Falagas M E. Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 251-259.
- Mayhall CG. Hospital epidemiology and infection control. 4. edition. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia; 2012.
- McCarter-Spaulding DE. Medications in pregnancy and lactation. MCN Am J Matern Child Nurs. 2005;30(1):10-7.
- McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG. Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. Mayo Clin Proc 2011; 86: 480-488.

- McMahon BJ, Block J, Haber B, London T, McHugh JA, Perrillo R, Neubauer R. Internist diagnosis and management of chronic hepatitis B virus infection. *Am J Med* 2012;125(11):1063-1067.
- McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet*. 2003; 362: 1295-1304
- Medical Microbiology. (Eds; Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi G, Pfaller M). 4th edition, Mosby Company, St Louis, 2002.
- Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2007;41 (11): 1859–1866.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009;49(1);1-45.
- Mert A. Erişkinde akut enfeksiyöz ishali hastaya klinik yaklaşım. In: İshal. (Yazarlar; Öztürk R). Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, İstanbul; 1998.
- Mert A. Nedeni bilinmeyen ateşli hastaya klinik yaklaşım.3. Ulusal İç Hastalıkları Kongre Kitabı 2001:128-31.
- Mert A. Toplum Kökenli Akut Ateşli Hastaya Yaklaşım. Sempozyum Dizisi. Şubat 2008;s17-24
- Müstik R. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojisi-Yayınların irdelenmesi. *Viral Hepatit* 2007. (Yazarlar;Tabak F, Balık İ, Tekeli E). 1.baskı, Dora Ajans, İstanbul;2007.
- Midilli K, Demiroğlu YZ, Ergönül Ö. Adana'da Flebovirüs salgını. 14. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (Klimik 2009) , 25-29 Mart 2009, Antalya, Türkiye.
- Miman Ö, Yazar S. Literatür ışığında Türkiye'de Alveolar Ekinokokkozis. *Türkiye Parazit Derg* 2012; 36:116-120
- Mims C A, Nash A, Stephen J. Mims' Pathogenesis of Infectious Diseases. (Eds; Mims C A, Nash A, Stephen J). 15th edition. Academic Press, USA; 2001.
- Mirzaian E, Durham MJ, Hess K, et al: Mosquito-borne illnesses in travelers: a review of risk and prevention. *Pharmacotherapy* 2010; 30:1031-1043.
- MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002 Oct 4; 51(39): 877-878.
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-2029.
- Morillo SG, Timenetsky Mdo C. Norovirus: an overview. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57(4):453-458.
- Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis*. 2009;13(2): 125-133.
- Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *Am Fam Physician* 2007;75:1487-1496.
- Mylonakis E, Paliou M, Hohmann EL, et al. Listeriosis during pregnancy: a case series and review of 222 cases. *Medicine*. 2002; 81: 260-269.
- Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1120-1138.
- Nandi B, Nandy RK, Mukhopadhyay et al. Rapid method for species-specific identification of *Vibrio cholerae* using primers targeted to the gene of outer membrane protein OmpW. *J Clin Microbiol* 2000;38:4145-4151.
- Ness RB, Soper DE, Holley RL, et al: Effectiveness of inpatient and outpatient treatment strategies for women with pelvic inflammatory disease: results from the Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health (PEACH) Randomized Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:929-937.
- Nester EW, Anderson DG, Roberts CE. Nester MT. Microbiology a human perspective (Eds; Nester MT). 6th edition, McGraw-Hill, New York; 2009.
- Nichol ST, Beaty BJ, Eliot RM, Goldbach R, et al. Genus *Phlebovirus*. In: *Virus Taxonomy: Eighth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses* (Eds; Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA). Elsevier Academic Press. San Diego, CA; 2005.
- Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40(5):643-654.
- Nilsson IM, Verdrengh M, Ulrich RG, et al. Protection against *Staphylococcus aureus* sepsis by vaccination with recombinant staphylococcal enterotoxin A devoid of superantigenicity. *J Infect Dis* 1999;180:1370-1373.
- Niyogi SK, Mitra U, Dutta P. Changing pattern of serotypes, antimicrobial susceptibilities of *shigella* species isolated from children in Calcutta. *Jpn J Infect Dis* 2001; 54: 121-122.
- Niyogi SK. Shigellosis. *J microbiol* 2005; 2: 133-143.
- Nseir S, Di Pompeo C, Soubrier S, et al. First-generation fluoroquinolone use and subsequent emergence of multiple drug-resistant bacteria in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2005;33(2):283-288.
- Nusem I, Jabur MK, Playford EG. Arthroscopic treatment of septic arthritis of the hip. *Arthroscopy* 2006;22(8):902.e1-3
- O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-related Infections. *CID* 2011;52(1):1-32.
- Oliphant CM, Green GM. Quinolones: a comprehensive review. *Am Fam Physician* 2002;65(3):455-464.
- Onul B. İnfeksiyon Hastalıkları. 6. baskı. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara; 1980.
- Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2013;56(1):e1-e25.
- Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 2: S144–157.
- Özaras R, Tabak F. Cubicin (Daptomisin). 1. Baskı, İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi Yayıncılık Ltd. Şti. İstanbul;2010.
- Özbelgin A. Parazit Hastalıklarının Türkiye'deki Durumu, Tanısı ve Sorunları. *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2):216-220.
- Özcel MA, Özbel Y, Ak M (editörler). Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları. 1. Baskı. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını, Meta Basım Yayın, İzmir 2007.
- Özgülüş İ, Toplum kökenli enfeksiyonların ilk seçenek tedavisini tehdit eden direnç sorunları, EKMUD Bilimsel Platformu kitabı 2006;s. 63-70.
- Özkara Ş. Tüberkülozda koruyucu tedavi. In: Tüberküloz (Yazarlar; Özkara Ş, Z. Kılıçaslan). Aves Yayıncılık, İstanbul; 2010.
- Öztuna V. Osteomyelit patofizyolojisi ve tedavi prensipleri. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji (TOTBID) Derg*. 2005;4:63-70.

- Öztürk R. Akut ishal. Türkiye'de Sık Karşılaşılan Hastalıklar I (Yazarlar; Hamuryudan V, Öztürk R). İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi, İstanbul; 2007.
- Öztürk R. *Clostridium difficile*: Yeni ve yeniden gündeme gelen enfeksiyonlar (Yazarlar; Arman D, Ünal S). Bilimsel Tıp Yayını, Ankara; 2009.
- Öztürk R. Hastane enfeksiyonları: Hastane Enfeksiyonları: Korunma ve Kontrol. (Yazarlar; Öztürk R, Saltoğlu N, Aygün G). 1. baskı. Aksu Basım Yayın, İstanbul; 2008.
- Öztürk R. İshal. İshal (Yazar; Öztürk R).. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği, İstanbul; 1998.
- Panel on Antiretroviral Guidelines Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>. March 27, 2012;1-139.
- Park H, Copeland C, Henry S, Barbul A. Complex wounds and their management. *Surg Clin North Am* 2010; 90(6): 1181-1194.
- Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:2992-2994.
- Peacock JE, McGinnis MR, Cohen MS: Persistent neutrophilic meningitis. *Medicine* 1984;63:379-395.
- Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C et al. Guideline for the management of acute sore throat. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (suppl 1): 1-27
- Pialoux G, Gauzere BA, Jaureguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:319-327.
- Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, et al. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:817.
- Polat E, Turhan V, Aslan M, Müsellim B, Onem Y, Ertuğrul B. First report of three culture confirmed human lyme cases in Turkey. *Mikrobiyol Bul.*2010; 44:133-139.
- Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomycin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 127-142.
- Popp RL. Echocardiography. *N Engl J Med* 1990;323:165.
- Poutsiaika DD, Davidson LE, Kahn KL, et al. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scand J Infect Dis* 2009; 41:469.
- Pratt DS. Liver chemistry and function tests. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases Pathophysiology. (Eds; Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ). 9th., Pa: Saunders Elsevier, Philadelphia; 2010.
- Prevention CfDCA. Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food-10 states, 2007. *MMWR.* 2008; 57: 366-370.
- Pritt BS, Clark CG. Amebiasis. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(10):1154-9;1159-1160.
- Pullukçu H. Gebelik ve toksoplazma enfeksiyonları. Gebelik ve İnfeksiyonlar (Yazarlar; Taşova Y, Arman D). Baskıda, 2013.
- R.G. Postier, S.L. Green and S.R. Klein *et al.*, A multicenter, randomized, open-label safety and efficacy study of tigecycline dosages for complicated skin and skin structure infections in hospitalized patients, *Clin Ther* 2004;26:704-714.
- Ragnarsdottir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, et al. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 2007; 196:475-484.
- Raz R. Fosfomycin: an old—new antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 4-7.
- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al: Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-2482.
- Recep Öztürk. "Enfeksiyon Hastalıklarında Değişen Epidemiyoloji". II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu (Açılış Konferansı), 27-28 Kasım 2008, Ankara.
- Renault P, Solet JL, Sissoko D, Balleydier E, Larrieu S *at al.* A major epidemic of Chikungunya virus infection on Reunion island, France, 2005-2006. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007;77(4):727-731.
- Replogle ML, Fleming DW, Cieslak PR. Emergence of antimicrobial-resistant shigellosis in Oregon. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 515-9.
- Reynolds JH, McDonald G, Alton H, Gordon SB. Pneumonia in the immunocompetent patient. *Br J Radiol.* 2010;83(996):998-1009.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368.
- Robbins GK, De Gruttola V, Shafer RW, et al. Comparison of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2003;349:2293-2303.
- Roberts MC. Tetracycline therapy:update. *Clin Infect Dis.* 2003;36(4):462-467.
- Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 ;48(6):1921-1933.
- Roper MH, Vandelaer JH, Gasse FL. Maternal and neonatal tetanus. *Lancet.* 2007 Dec 8;370(9603):1947-1959.
- Ross JJ, Hu LT. Septic arthritis of the pubic symphysis: review of 100 cases. *Medicine (Baltimore)* 2003;82(5):340-345.
- Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, et al. Pneumococcal septic arthritis: review of 190 cases. *Clin Infect Dis* 2003;36:319-327.
- Ross JJ, Shamsuddin H. sternoclavicular septic arthritis: review of 180 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83 (3):139-148.
- Rutala WA and DJ Weber. An overview of disinfection and sterilization in health care facilities. In: Disinfection, Sterilization, and Antisepsis: Principles, Practices, Current Issues and New Research (Eds; Rutala WA). Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Washington, DC; 2007.
- Rutala WA and DJ Weber. Clinical effectiveness of low-temperature sterilization technology. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1998;19:798-804.
- Rutala WA, Weber DJ. New disinfection and sterilization methods. *Emerg Infect Dis.* 2001;7(2):348-53.
- Sabina Y, Rahman A, Ray RC, Montet D. *Yersinia enterocolitica*: Mode of transmission, molecular insights of virulence, and pathogenesis of infection. *Journal of Pathogens* 2011; doi:10.4061/2011/429069.

- Saltoğlu N, Balkan İİ. H1N1: Klinik Görünümler. *Ankem Derg* 2010;24:196-200.
- Saltoğlu N. Ventilatör İlişkili Pnömoninin Önlenmesi ve Kontrolü. *Hastane Enfeksiyonları: Korunma Ve Kontrol Sempozyum Dizisi No:60, 2008:89-103.*
- Sansonetti PJ. Shigellosis: An old disease in new clothes? *Plos Med* 2006; 9: 1465-1466.
- Sax P. , Tierney C. , Collier A. et al. ACTG 5202: Shorter time to virologic failure with abacavir/lamivudine than tenofovir/emtricitabine as a part of combination therapy in treatment naive subjects with screening HIV RNA>100 000copy/mL. In: Programs and Abstracts of the 17th International AIDS Conference August 3-8:Mexico City, Mexico. Abstract THAB0303.
- Schöfer H, Simonsen L. Fucidic acid in dermatology. *Eur J Dermatol* 2010; 20:6-15.
- Schuster MG, Edwards Jr JE, Sobel JD, et al: Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:83-90.
- Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nature Reviews Microbiology* 2010;8:491-500.
- Sciortino CV, Johnson JA, Hamad A. Vitek system antimicrobial susceptibility testing of O1, O139, and non-O1 *Vibrio cholerae*. *J Clin Microbiol.* 1996;34:897-900.
- Scott LA, Stone MS. Viral exanthams. *Dermatol Online J.* 2003;9(3):4.
- Sellar RS, Peggs KS. Therapeutic strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection. *Expert Opin Biol Ther* 2012;12:1161-1172.
- Sevtap Arıkan, John H. Rex. Antifungal Ajanlar (Yazar; Başusta- oğlu AC). Atlas Kitapçılık, Ankara; 2009.
- Sexton DJ. Septic arthritis in adults www.UptoDate.com
- Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, December 17, 2010, Vol. 59, No. RR-12, Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)
- Shefelbine SE, Mancuso AA, Gajewski BJ, Ojiri H, Stringer S, Sedwick JD. Pediatric retropharyngeal lymphadenitis: differentiation from retropharyngeal abscess and treatment implications. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 ;136(2):182-188.
- Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:527-544.
- Shorr AF, Tabak YP, Killian AD, et al. Healthcare-associated bloodstream infection: A distinct entity? Insights from a large U. S. database. *Crit Care Med* 2006; 34:2588.
- Shrestha NK, Tomford JW. Fosfomycin: A review. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2001; 10: 255-260.
- 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.
- Sırmatel F, Baydar İ, Namıduru M. 30 tifo olgusunun klinik laboratuvar bulguları ve tedavileri yönünden değerlendirilmesi. *KLİMİK Dergisi* 1992; 5(3): 165-67.
- Sichel JY, Attal P, Hocwald E, Eliashar R. Redefining paropharyngeal space infections. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(2):117-23
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings, June 2007. <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf> Erişim tarihi: 04.01.2013.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Centers for Disease Control and Prevention, Erişim Tarihi:15 Kasım 2012, <http://www.cdc.gov/hicpac/2007IP/2007isolationPrecautions.html>
- Silva NA, Pereira BAF. Acute rheumatic fever:stil a challenge. *Rheum Dis Clin North Amer* 1997;23:545-568.
- Simpson SQ, Spikes L, Patel S, Faruqi I. Hantavirüs pulmonary syndrome. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(1): 159-173.
- Sipahi OR. Economics of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008 Aug;6(4):523-39.
- Sitpriya V. Altered fluid, electrolyte and mineral status in tropical disease, with an emphasis on malaria and leptospirosis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:91-101.
- Skubitz KM. Neutrophilic Leukocytes (Granulocytes and Monocytes) In: Wintrobe's Clinical Hematology (Eds; Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, Means RT). eds. 12th edition. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia; 2009.
- Soil-transmitted helminths WHO. Erişim: 24.10.2012. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_CDS_CPC_SIP_99.1.pdf
- Solmazgul, E., Turhan, V., Unver, S., Demirci, M., Nalbant, S., Danaci, M. 2005. A case of Weil's syndrome developing steroid resistant immune haemolytic anaemia. *Scand J Infect Dis.* 37(9):700-702.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2010; 50 (2):133-164.
- Song JU, Park HY, Jeon Kl: Treatment of thoracic actinomycosis: a retrospective analysis of 40 patients. *Ann Thorac Med.* 2010; 5:80-85.
- Southwick FS, Purich DL. Intracellular pathogenesis of listeriosis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 770-776.
- Spies LA. Diarrhea A to Z: America to Zimbabwe. *J Am Acad Nurse Practitioners* 2009; 21: 307-313.
- Stanek G , Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme Borreliosis. *Lancet* 2012;;379:461-473.
- Steenbergen JN, Alder J, Thorne GM, Tally FP. Daptomycin: a lipopeptide antibiotic for the treatment of serious Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:283-288.
- Steffen R, Amitirigala I, Mutsch M. Health risks among travelers-need for regular updates. *J Travel Med* 2008;15:145-146.
- Steinbach WJ, Dvorak CC. Antifungal agents. In: Long SS (ed). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, New York: Elsevier Saunders, 4th ed. , 2012: 1484-1492.
- Stevens DL, Aldape MJ, Bryant AE. Life-threatening clostridial infections. *Anaerope* 2012; 18(2): 254-259.

- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. (2005). Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1373-1406.
- Stupak HD, Scheuller MC, Schindler DN, Ellison DE. Tularemia of the head and neck: a possible sign of bioterrorism. *Ear Nose Throat J*. 2003;82:263-265.
- Stutz G, Kuster MS, Kleinstück F, et al. Arthroscopic management of septic arthritis: stages of infection and results. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2000;8(5):270-274.
- Sur Dipika, Ramamurthy t, Deen J, Bhattacharya SK. Shigellosis: challenges ve management issues. *Indian J Med Res* 2004; 120: 454-462.
- Susilawathi NM, Darwinata AE, Dwija IB, et al. Epidemiological and clinical features of human rabies cases in Bali 2008-2010. *BMC Infect Dis* 2012;12:81.
- Şenol MG, Turhan V. Is Chikungunya an Emerging Infectious Disease as a Potential Viral Epidemia?. *Anatolian Journal of Clinical Investigation ("AJCI")*, 2007;1(3):205-210.
- Şensoy G. Yeni sefalosporinler, *J Pediatr Inf* 2011; 5 (Suppl 1): 95-8.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Başkanlığı. Erişim tarihi: 10 Eylül 2012. Available from: <http://rshm.gov.tr/enfeksiyon/dosya/rehber.pdf>
- Tabak F. İnfektif endokardit. *Enfeksiyon Hastalıkları Kitabı* (Yazar: Tabak F). 3.baskı. İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul; 2009.
- Tahaoglu K. Tüberküloz tedavisi sırasında gelişen hepatotoksisitede klinik yaklaşım. *ANKEM Derg* 1998; 12:378-383.
- Tarhan MO, Cetin GO, Tipirdamaz H, Mutlu A, Biberoglu K. Cerrahide profi laktik Antibiyotik Kullanımı: Bir anket çalışması ve sonuçları. *İlac ve Tedavi Dergisi* 1996; 9: 307-310 .
- Taşova Y. Tetrasiklinden tigesikline. *ANKEM Derg*. 2010;24 (Ek 2):36-44.
- Taubenberger JK, Morens DM. Influenza: the once and future pandemic. *Public Health Rep*. 2010;125:16-26.
- Tekeli E, Cengiz T, Yavaşoğlu O. Tifonun ilk ve son haftalarında semptom, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1990;24:144-156.
- Temple ME, Nahata MC. Treatment of listeriosis. *Ann Pharmacother*. 2000; 34: 656-661.
- Thwaites GE, Simmons CP, Than HA Quyen N, et al. Pathophysiology and prognosis in Vietnamese adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2003;188:1105-1115.
- Tibazarawa KB, Volmink JA, Mayasi BM. The incidence of acute rheumatic fever in the world: a systemic review of population based study. *Heart* 2008;94(12):1534-1540.
- Tietz A, Heim MH, Eriksson U, Marsch S, Terracciano L, Krähenbühl S. Fulminant liver failure associated with clarithromycin. *Ann Pharmacother* 2003;37(1):57-60
- Topcu AW. Botulizm. In: Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008: 1477-1483.
- Toraks Derneği Erişkinlerde Hastane Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi, 2002.
- Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J; European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*. 2009;35(1):9-29.
- Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly* 2005;135:243-251.
- Trojan TH, Lishnak TS, Heiman D. Epididymitis and orchitis: an overview. *Am Fam Physician*. 2009;79(7):583-587.
- Tularemia Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı Ankara, 2011
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1267-1284.
- Turgut S. Kronik Rinosinüzitler. In: Temel Rinoloji (Yazar; Koç C). 1.baskı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara; 2009.
- Turhan Ö, Yalçın AN. Yüzeysel Deri Enfeksiyonları. In: Deri, Yumuşak Doku, Eklem ve Kemik Enfeksiyonları (Yazar; Gündeş S). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara; 2008.
- Turhan V, Hatipoğlu M. Leptospiroz: "Yeni fark edilen eski bir enfeksiyon hastalığı" (Leptospirosis: "Newly discerning but an ancient infectious disease"). *J. Exp. Clin. Med*. 012. 2012; 29: S163-S168. doi: 10.5835/jecm.omu.29.s3.
- Turhan V, Polat E, Murat Atasoyu E, Ozmen N, Kucukardali Y, Cavuslu S. Leptospirosis in İstanbul, Turkey: A wide spectrum in clinical course and complications. *Scand J Infect Dis* 2006;38:845-52.
- Turhan V. Kliniği akut viral hepatitleri taklit eden enfeksiyon hastalıkları. *Viral Hepatit 2009*. (Yazarlar; Tabak F, Balık İ). 1.baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul; 2009.
- Tutar E, Atalay S, Yılmaz E, Uçar T. Poststreptococcal reactive arthritis in children: is it really a different entity from rheumatic fever? *Rheumatol Int* 2002;22:80-83.
- Tuteja U, Kumar S, Shukla J, Kingston J, Batra HV. Simultaneous direct detection of toxigenic and non-toxigenic *Vibrio cholerae* from rectal swabs and environmental samples by sandwich ELISA. *J Med Microbiol* 2007;56:1340-1345.
- Tüberküloz Raporu, 2012, www.ttb.org.tr/kutuphane/tuberku-lozrpr.pdf
- Türk Hastane İnfeksiyonları ve Kontrolü Derneği. İzolasyon Önlemleri Kılavuzu. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2006;10(Ek 2).
- Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği Cerrahi Antimikrobiyal Profilaksi Rehberi Taslağı, 2013.
- Ulusoy S, Arda B, Bayraktar F ve ark. Diyabetik ayak enfeksiyonları: 179 olgunun değerlendirilmesi. *FLORA* 2000;5(4):220.
- Urassa WK, Mhando YB, Mhalu YS, Mjonga SJ. Antimicrobial susceptibility pattern of *Vibrio cholerae* O1 strains during two cholerae outbreaks in Dar es Salaam, Tanzania. *East African Med J* 2000;77:350-353.
- Urinary tract infection: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in children 2-24 months, *Pediatrics* 2011; 128: 595-610.
- US Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. (<http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1>) (Giriş Aralık 2012).
- Usluer G, Linezolid. *ANKEM Derg* 2010;24(Ek 2): 114-118.
- Usluer G, Ünal S. Linezolid. *Flora Derg* 2005; 10(Ek 4): 1-16.

- Usluer G. Antifungal ilaçlar. In: Fungal İnfeksiyonlar (Yazarlar; Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö). 2. baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara; 2012.
- Uysal A, Taner CE, Cüce M, et al. Cytomegalovirus and rubella seroprevalence in pregnant women in Izmir/Turkey: follow-up and results of pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:605-608.
- Vaara M. Polymyxins and their novel derivatives. *Curr Opin Microbiol* 2010;13:574-581.
- Van Bambeke F, Michot JM, Vn Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:256-280.
- Van Bambeke F, Van Laethem Y, Courvalin P et al. Glycopeptide antibiotics: from conventional molecules to new derivatives. *Drugs*. 2004;64(9):913-936.
- Vedat Turhan. "Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanlık Dalının Tarihiçesi", Ulusal EKMUD Bilimsel Platformu, 1-5 Mart 2011, İstanbul.
- Vilhena C, Bettencourt A. Daptomycin: a review of properties, clinical use, drug delivery and resistance. *Mini Rev Med Chem*. 2012;12:202-209.
- Vinh H, Baker S, Campbell J, et al. Rapid emergence of third generation cephalosporin resistant *Shigella* spp. in southern Vietnam. *J Med Microbiol* 2009; 58: 281-283.
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infection in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology and Risk Stratification. *Clin Infect Dis*; 2005;40(4):240-245.
- Volberding PA, Deeks SG. Antiretroviral therapy and management of HIV infection. *Lancet* 2010; 376: 49-62.
- Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI, Michalopoulos A, Falagas ME. Trimethoprim/sulfamethoxazole: evaluation of the available clinical and pharmacokinetic/pharmacodynamic evidence. *J Antimicrob Agents* 2011; 38:197-216.
- Wagenlehner FME, Wullt B, Perletti G. Antimicrobials in urogenital infections. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 38: 3-10.
- Wagner A, Wiedermann U. Travellers' diarrhoea - pros and cons of different prophylactic measures. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121: 13-18.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999;340:764-771.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-234.
- Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351:1391-1402.
- Wanke CA. Approach to the adult with acute diarrhea in developed countries. 2013 UpToDate, Inc. (http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-acute-diarrhea-in-developed-countries?source=search_result&search=acute+diarrhea&selectedTitle=1%7E94 (erişim tarihi: 7 Ocak 2013))
- Wassilak SGF, Roper MH, Kretsinger K, Orenstein WA. Tetanus toxoid. In: Vaccines (Eds; Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA). 5th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia; 2008.
- Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, et al. Arthritis in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2006;6:64
- West Nile Virus Fact sheet 354 July 2011.who.int. 13 Kasım 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs354/en/>
- West Nile Virus: What You Need To Know.cdc.gov. 13 Kasım 2012. http://www.cdc.gov/ncidod/dvbid/westnile/wnv_fact-sheet.htm
- Weström L, Eschenbach D. Pelvic inflammatory disease. In: Holmes KK, Sparling PF, Mårdh PA, et al. ed. Sexually transmitted diseases, New York: McGraw-Hill; 1999:783-809.
- WHO Global Malaria Programme, World Malaria Report, 2012. http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2012/wmr2012_full_report.pdf
- Williams B. Infectious diseases history: A guide to causes and effects. Urbanrim. for distribution within the Department of Economic and Social History at the University of Hull, England. 1997 <http://www.urbanrim.org.uk/diseases.htm>
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116:1736-1754.
- Wilson W.R,N.K. Henry çev: H.Leblebicioğlu Üriner Sistem İnfeksiyonları. Current Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi (Çeviri Yazarı; Leblebicioğlu H) 2004.
- Wilson ME, Weld LH, Boggild A, et al: Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1560-1568.
- Winter M E. Basic Clinical Pharmacokinetics 15. th edition. Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins. USA; 2010.
- Wong CH, Khin LW, Heng KS,Tan KC, Low CO. (2004) The LRINEC (Laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis) score: A tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med* 2004;32:1535-1541.
- World Health Organization. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation. Geneva. WHO, 20 Oct to 1 Nov 2001. WHO Tech Rep Ser 2001:923.
- Wright SG. Protozoan infections of the gastrointestinal tract. *Infect Dis Clin North Am*. 2012 ;26(2):323-339
- Wullt M, Odenholt I. A double-blind randomized controlled trial of fusidic acid and metronidazole for treatment of an initial episode of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:211-216.
- Yaman M. Control of phlebotomine sandflies and the latest development in this field. *Türkiye Parazitoloj Derg*. 2008;32(3):280-287.
- Yamazhan T, Ulusoy S. Amebiyaz ve giardiyaz. Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının tedavisi (Yazarlar; Arman D, Usluer G). Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2003.
- Yates AB. Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 2008; 121:572-576.
- Yıldırım M, Şahin İ, Gülcan A, et al. Antimicrobial Susceptibility and Uropathogens Isolated from Children and Adults with Community-Acquired Urinary Tract Infections. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30:533-538.
- Yigit N, Colak E, Sozen M, Karatas A. Rodents of Türkiye (Türkiye'nin kemiricileri). In: Rodents of Türkiye (Yazar; Demirsoy A). Meteksan, Ankara; 2006.

- Yilmaz M, Bilir YA, Aygün G, Erzin Y, Ozturk R, Celik AF. Prospective observational study on antibiotic-associated bloody diarrhea: report of 21 cases with a long-term follow-up from Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 ;24:688-694.
- Yousaf MZ, Qasim M, Zia S, Khan Mu, Ashfaq UA, Khan S. Rabies molecular virology, diagnosis, prevention and treatment. *Virology.* 2012; 21:9:50.
- Yu Cy, Ang GY, Chua AL et al. Dry-reagent gold nano-particle based lateral flow biosensor for the simultaneous detection of *Vibrio cholerae* serogroups O1 and O139. *J Microbiol Methods* 2011;86:277-282.
- Yu L, Zhou Y, Wang R et al. Multiple antibiotic resistance of *Vibrio cholerae* serogroup O139 in China from 1993 to 2009. *PloS One* 2012;7:e38633.
- Zahar JR, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:1886.
- Zalmanovici TA, Green H, Paul M, Yaphe J, Leibovici L. Antimicrobial agents for treating uncomplicated urinary tract infection in women (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No: CD007182.
- Zeitler K, Salvas B, Stevens V, Brown J. Aztreonam lysine for inhalation: new formulation of an old antibiotic. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69(2):107-115.
- Zhang JC, Sun L, Nie QH. Botulism, where are we now? *Clinical Toxicology.* 2010; 48, 867-879.
- Zimmerli W. Infection and musculoskeletal conditions: Prosthetic-joint-associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1045-1063.
- Zuckerman JM, Qamar F, Bono BR. Macrolides, ketolides, and glycolcyclines: azithromycin, clarithromycin, telithromycin, tigecycline. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(4):997-1026.