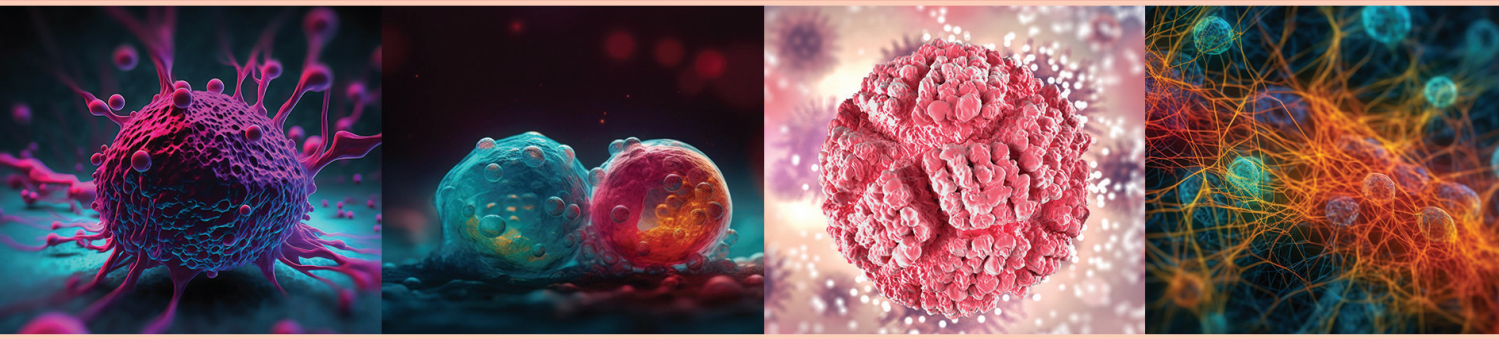
FARKLI YAKLAŞIMLARLA ENFEKSIYON HASTALIKLARI



Editör
Özlem KEMER AYCAN

LIVRE DE LYON
2023

Sağlık Bilimleri

Farklı Yaklaşımlarla
Enfeksiyon Hastalıkları

Editör

Özlem KEMER AYCAN

LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Farklı Yaklaşımlarla
Enfeksiyon Hastalıkları

Editör

Özlem KEMER AYCAN

LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Farklı Yaklaşımlarla Enfeksiyon Hastalıkları

Editor • Asst. Prof. Dr. Özlem KEMER AYCAN
• Orcid: 0000-0002-2462-0939
Cover Design • Motion Graphics
Book Layout • Motion Graphics
First Published • October 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-589-2

copyright © 2023 by Livre de Lyon
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon
Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France
website • http://www.livredelyon.com
e-mail • livredelyon@gmail.com

LIVRE DE LYON

İÇINDEKILER

BÖLÜM 1. KEMİK EKLEM ENFEKSİYONLARI VE TEDAVİSİ 1
1. Septik artrit 1
1.1 Predispozan Faktörler 1
1.2 Patogenez 2
1.3 Etiyoloji 2
1.3.1 Gonokokal 2
1.3.2 Nongonokokal 3
1.3.3 Diğer Efeksiyonlar 3
1.4 Klinik seyir 3
1.5 Sinovyal sıvı 4
1.6 Tedavi 4
2. Osteomiyelit 4
KAYNAKLAR 5

BÖLÜM 2. OSTEOMYELİT 9
1. GİRİŞ 9
1.1 Osteomyelit sınıflaması 9
1.2 Mikrobiyoloji: 10
1.3 Klinik Bulgular: 11
1.4 Tanı: 11
1.5. Osteomyelit-Ayırıcı Tanı 12
1.6 Osteomyelit-Tedavi 13
1.7 Kontamine açık yara sonrası osteomyelit 14
1.8 Vertebral Osteomyelit 14
KAYNAKLAR 15

BÖLÜM 3. İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLAR 19
1. GİRİŞ 19
2. İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLARIN PATOLOJİSİ 20
2.1. Mantarların Patojenik Mekanizmaları ve Hastalığın Gelişimi 20
2.2. İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Etkilenen Organlar ve Dokular 20
3. EN SIK GÖRÜLEN İNVAZİV FUNGAL ETKENLER 21
3.1. Candida Türleri: Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler 21
3.2. Aspergillus Türleri: Özellikler ve Etkileri 21
3.3. Diğer Önemli İnvaziv Fungal Etkenler ve Özellikleri 22

4. RİSK FAKTÖRLERİ VE SAVUNMASIZ GRUPLAR 22
4.1. İmmün Yetmezlik Durumları ve Mantar Enfeksiyonları 22
4.2. Hastane Ortamı ve Yoğun Bakım Ünitelerindeki Riskler 23
4.3. Diğer Risk Faktörleri ve Risk Grupları 23
5. KLİNİK BULGULAR VE TANI 23
5.1. İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Klinik Belirtileri 23
5.2. Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemlerinin Tanıya Katkısı 24
5.3. Diğer Hastalıklardan Ayırıcı Tanı Süreci 24
6. İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLARIN YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ 25
6.1. Antifungal İlaçlar ve Tedavi Protokolleri 25
6.2. Tedaviye Direnç ve Alternatif Yaklaşımlar 25
7. ENFEKSİYON KONTROLÜ VE ÖNLEME 26
7.1. Hastane Ortamında Enfeksiyonların Yayılmasının Önlenmesi 26
7.2. İmmünosupresif Hastalarda Enfeksiyon Riskinin Yönetimi 26
7.3. Halk Sağlığı Önlemleri ve Enfeksiyon Kontrolü 27
8. GELECEKTEKİ GELİŞMELER VE ARAŞTIRMALAR 27
8.1.Yeni Antifungal Ajanların Geliştirilmesi 27
8.2. Mantar Enfeksiyonlarına Yönelik Aşı Çalışmaları 27
8.3. İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarla Mücadelede İlerlemeler 28
9. SONUÇ 28
KAYNAKLAR 29

BÖLÜM 4. BRUSELLOZ 33
1. Giriş 33
1.1. Etiyolojik Ajan: Brucella 34
1.2. Epidemiyoloji 35
1.3. Klinik Bulgular 37
1.4. Tanı 41
1.5. Tedavi 42
KAYNAKLAR 43

BÖLÜM 5. UYUZ 47
1. Klasik Uyuz Hastalığı 47
1.1.Epidemiyoloji 47
1.2.Bulaşma yolları 47
1.3.Klinik bulgular: 47
2. Norveç uyuzu (krutlu uyuz): 48
1.4. Laboratuar incelemeleri: 48

1.5. Komplikasyonlar(8): 48
1.6. Tanı: 49
1.7. Ayırıcı tanı: 49
1.8. Tedavi 50
1.8.1 Enfestasyonun eradikasyonu: 51
1.8.2. Kaşıntının kontrolü 52
1.8.3. Komplikasyonların tedavisi 52
1.8.4. Hasta yakınları ve ortamın tedavisi 53
KAYNAKLAR 53

BÖLÜM 6. SUBAKUT TİROİDİT 55
1. Giriş 55
1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji 55
1.2. Klinik Bulgular 56
1.3. Laboratuvar Bulguları 57
1.4. Tedavi 59
KAYNAKLAR 61

BÖLÜM 7. SFİLİZ 65
1. Giriş 65
1.1. Epidemiyoloji 66
1.2. Anneden çocuğa bulaşma 67
1.3. Klinik Bulgular 68
1.4. Tanı 69
1.5. Tedavi 72
KAYNAKLAR 73

BÖLÜM 8. KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ HASTALIĞINA GENEL YAKLAŞIM 77
1. Giriş: 77
2. Epidemiyoloji ve Etken: 78
3. Patogenez: 79
4. Klinik Bulgular: 80
5. Laboratuvar Bulguları ve Tanı: 81
6. Tedavi: 84
7. Korunma: 85
KAYNAKLAR 85

BÖLÜM 9. ÇOCUKLARDA ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI 89
1. GİRİŞ 89
2. PATOGENEZ VE EPİDEMİYOLOJİ 89
3. KLİNİK BAŞVURU VE RİSK FAKTÖRLERİ 90
4. ENFEKSİYONLAR 90
4.1. Akut Nazofarenjit: 90
4.2. Akut Tonsillofarenjit: 91
4.2.1. Tanı 91
4.2.2. Taşıyıcılık 92
4.3. Akut Rinosinüzit 92
4.4. Akut Otitis Media (AOM) 93
4.5. Krup Sendromları 93
KAYNAKLAR 94

BÖLÜM 10. ÇOCUKLARDA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI 97
1. Giriş 97
2. Tanımlar, Etyoloji ve Patogenez 97
3. Tanı 99
4. Görüntüleme Yöntemleri 100
5. Rekürensin Önlenmesi 101
6. Sonuç 102
KAYNAKLAR 102

BÖLÜM 11. ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU TANI VE TEDAVİSİ 105
1. GİRİŞ 105
1.1. TANIM 106
1.2. PREVALANS 106
1.3. ETİYOLOJİ 106
1.4. PATOGENEZ 106
4.1. Hematojen Yayılım 107
4.2. Asendan Yayılım 107
4.3. Bakterilerde Virülans Faktörleri 107
4.4. İYE Oluşumunu Kolaylaştırıcı Faktörler 107
5. TANIMLAMALAR 108
5.1. Piyüri (Lökositüri): 108

5.2. Steril Piyüri (Steril Lökositüri): 108
5.3. Ateşli İYE: 108
5.4. Komplike İYE: 108
5.5. Non-Komplike İYE: 108
5.6. Tekrarlayan İYE: 108
6. SINIFLAMA 108
6.1. Üst Üriner Sistem Enfeksiyonu (ÜÜSE): 109
6.2. Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu (AÜSE): 109
7. KLİNİK BULGULAR 109
7.1. Pyelonefrit 109
7.2. Sistit 109
7.3. Asemptomatik Bakteriüri (ASBÜ) 109
8. TANI 109
8.1. İYE'dan ŞüphelenilenDurumlar 110
8.2. İdrar Örneği Alma Yöntemleri 110
8.2.1. İdrar Poşeti ile İdrar Alma Yöntemi 110
8.2.2. Temiz Yakalama Yöntemi ile Orta Akım İdrar Örneği Alma 110
8.2.3. Üriner Kateterizasyon 110
8.2.4. Suprapubik Aspirasyon Yöntemi 110
8.3. Tam İdrar Analizi 111
8.3.1. İdrar Mikroskopisi 111
8.3.1.1. Piyüri (Lökositüri) 111
8.3.1.2. Bakteriüri 111
8.3.2. Stick Test (Strip) ile İdrarİncelemesi 112
8.3.2.1. Nitrit Testi 112
8.3.2.2. Lökosit Esteraz Testi 112
8.3. İdrar Kültürü 112
8.3.1. NICE Kılavuzu 2017 Güncellemesine Göre İdrar Kültürü Endikasyonları: 112
8.3.2. İdrar Kültürü Sonuçlarına Göre Eşik Değerler 112
8.4. İYE Tanısında Kan Tetkiki Endikasyonları 113
8.5. İYE'nda Radyolojik Görüntüleme 113
8.5.1. Ultrasonografi (USG) 113
8.5.2. Doppler Ultrasonografi 114
8.5.3. Dimerkaptosüksinik Asit Sintigrafisi (DMSA Sintigrafisi) 114
8.5.4. Dietilen Triamin Penta Asetik Asit Sintigrafisi (DTPA Sintigrafisi) 114

8.5.5. Merkapto Asetil Triglisin Sintigrafisi (MAG-3 Sintigrafisi) 114
8.5.6. Diüretik Renografi 114
8.5.7. Voiding Sisto Üretrografi (VSUG) 114
8.5.8. Radyonüklid Sistografi 115
9. İDRAR YOLU ENFEKSİYONU TEDAVİSİ 115
9.1. ASBÜ Tedavisi 116
10. HASTANEYE YATIŞ ENDİKASYONLARI 116
11. PROFLAKSİ 116
KAYNAKLAR 117

BÖLÜM 12. DİYABETES MELLİTUS VE ENFESİYON 121
1. Giriş 121
2. Diyabetes Mellitus ve Enfesiyona Bağlı Mortaliteyle İlişkisi 121
3. Diyabet ve İdrar Yolu Enfeksiyonları 122
4. Diyabetes Mellitus ve Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları 124
5. Diyabetes Mellitus ve Solunum Yolu Enfeksiyonları 125
6. Diyabetes Mellitus ve Cerrahi Alan Enfeksiyonları 127
Kaynaklar 129

BÖLÜM 1

KEMİK EKLEM ENFEKSİYONLARI VE TEDAVİSİ

Hüseyin Kürüm

(Uzm. Dr.), Diyarbakır Ergani Devlet Hastanesi,
Ortopedi ve Travmatoloji, E-Mail: dr.hsynkrm@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9352-2593

Ortopedistler için kemik ve eklem enfeksiyonları ciddi bir durumdur. Kemik dokuların kanlanmasının yetersiz oluşu ve implant uygulamaları enfeksiyon riskini artırmaktadır. Oropedik cerrahiden sonra izlenen enfeksiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.Kemik yapının düşük kan akımı, intraartiküler kanlanmanın yokluğu, vücudun humoral ve hücresel bağışıklık elemanlarının bu dokulara yeterince ulaşamamasına dolayısıyla bu dokuların enfeksiyona yatkın olmasına nedenolmaktadır.

Bu kitap bölümünde ortopedistlerin sık karşılaştığı durumlardan olan septik artrit ve osteomiyelite yer vereceğiz.

1. Septik artrit

Sinovyal sıvının ve sinovyal zarın viral, fungal ya da bakteriyal nedenlerle iltihabi duruma septik artrit denilir. Sinovyal zar yeterince vazküler bir dokudur ancak koruyucu bazal membranı olmadığından hematojen yol ile gelen mikroorganizmalar rahatça yerleşebilir (1).

Genel nüfusta 6/100.000 oranında izlenir. 55 yaşın üstünde ve 15 yaş altında daha sık görülen bimodal dağılım gösterir (2).

1.1 Predispozan Faktörler

Hastanın altta yatan romatoid artrit, kronik karaciğer yada böbrek rahatsızlıkları, malign tümörler, diyabet kronik alkol alımı gibi kronik hastalıklarının olması; eklem ponksiyonu ya da eklem cerrahisi geçirmiş olması ve bağışıklık sistemini baskılayan tedavi alıyor olması yatkınlık yaratır (3-4).

1.2 Patogenez

Enfeksiyöz bir ajan sinovyuma girdiğinde eklem enfekte olur. Patojenlerin eklemlerde biriktiği ana yollar şunlardır:

(a) hematojen olarak, bunun sonucunda patojen sinoviyal kılcal damarlara yerleşir;
(b) enfekte yakın odaklar;
(c) komşu yumuşak doku sepsisi;
(d) tanısal veya terapötik artrosentez veya eklem cerrahisi gibi travma veya iatrojenik olay nedeniyle doğrudan aşılama yoluyla (5).

Mikroorganizma eklem içine ulaştığında ilk cevap olarak lökositler sinovyal sıvıda birikir. Ortamda pürülan bir sıvı artışı olur. Sinovyanın içindeki lizozomlardan ve lökositlerden sekrete edilenmetalloproteinazlar (kollajenaz, katepsin elastaz), proteolitik enzimlerproteoglikan matriksi hasara uğratır (1,6). Bu durum erken aşamada engellenirse kollagen hasarı önlenebilir. Hasarlanan proteoglikan vücut tarafından tekrar üretilebilir. ancak hasar geri dönüşümsüz olarak ilerlerse kondrosit ve kollogen kaybı oluşur (6). Sinovyal hipertrofi meydana gelir ve biriken fibrinöz ve pürülan materyal eklem yüzeylerini örter. Hipertrofik granülasyon dokusu, pannus meydana getitir ve eklem yüzeylerinde defektlereyol açar. Enfeksiyonun subkondral kemiğe kadar ilerler.Oluşan fibrozis daha sonra ankilozayolaçar. Eklem içi basınç artışı, kemikleşme merkezlerini giden damarlarda basıya ve avasküler nekroza yol açar.

1.3 Etiyoloji

Septik artritte nerdeysetüm mikroorganizmalar neden olabilir. Septik artritin bakteriyel nedenleri arasında stafilokoklar (%40), streptokoklar (%28), gram negatif basiller (%19), mikobakteriler (%8), gram negatif koklar (%3), gram pozitif basiller (%1) bulunur ve anaeroblar (yüzde 1) (7). Klinik olarak genelde üç kategoriye ayrılabilir: gonokokal, gonokokal olmayan ve diğer etkenler (örn., Lyme hastalığı, mikobakteriyel, mantar).

1.3.1 Gonokokal

Dissemine Neisseria gonorrhoeae (N.gonorrhoeae) enfeksiyonu olan hastalar genellikle sağlıklı,gençve aktif cinsel yaşamı olanlardır(7). Dissemine gonokokal enfeksiyon dermatit ile birlikte seyredebilir yada tek başına çeşitli klinik kasiskelet tablolarına neden olabilir. Hastalar tipik olarak gezici bir artralji,

tenosinovyal enflamasyon veya erozif olmayan artrit ile kendini gösterir (7,8,9). Kan kültürlerinde genellikle üreme olmaz ve eklem sıvısı kültürleri pozitif yada negative olabilir. Gonokokal artritli hastalarda yüzde 25-70 aralığında değişen pozitif sonuçlar alınabilir (9,10). Yaygın bir gonokokal enfeksiyondan şüphelenildiğinde, genelde enfekte olmuş mukozal bölgelerden (örn. rektum, üretra, farinks, serviks) kültürler alınmalıdır (7,11). N. gonorrhoeae için PCR testi yüzde 76'lık bir duyarlılığa, yüzde 96'lık bir özgüllüğe sahiptir. Eğer hasta kliniği net değil yada reaktif bir artrit görünümündeyse, kültürü negatif hastalarda PCR testi yapılabilir (12).

1.3.2 Nongonokokal

Septik artrit, hastaların yüzde 80'inden fazlasında gonokokal olmayan mikroorganizmlarmevcuttur (13). Nongonokokal artrit sıklıkla ileri yaştakileri etkiler, doğası gereği akut başlangıçlı ve hastaların yüzde 80'inden fazlasında monoartiküler izlenir (14). Sinovyal sıvı kültürleri, hastaların yarısında pozitif olan kan kültürlerinin aksine, gonokokal olmayan artritli hastaların yüzde 90'ından fazlasında pozitif izlenir (7,14).Gram pozitif stafilokoklar ve streptokoklar, bir organizmanın tanımlandığı bakteriyel artrit vakalarının çoğunda izlenir ve ilaç kötüye kullanımı, abse, selülit, endokardit ve kronik osteomiyelit ile ilişkilidir (15). Staphylococcus aureus, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve diğer gelişmiş ülkelerde septik artritli hastalarda en sık izlenenmikroorganizmadır (16).

1.3.3 Diğer Efeksiyonlar

Mycobacterium türleri, tüberküloz basili(M.tuberculosis daha çok osteomiyelit etkenidir). dışındaki kronik septik artriteyol açan etkenlerdendir. Benzer artriteNocardia türleri ve Actinomyces israeli'de yol açabilir. Brusellöz,lymegibi mikroorganizmalarda enfektif artriteyol açabilir. Brucella'nın klinik seyrinde %54 oranında sakroileit, %7 oranında spondilit izlenir (1). Uzun süre hospitalize olan ve kateter bulunan hastalarda Candida albicans ve diğer funguslar da septik artrite yol açabilir. Virüsler ve parazitler de artrite yol açabilir. Ancak etki mekanizması immünolojik mekanizmalarla oluşan artritlerdir (2).

1.4 Klinik seyir

Halsizlik, yüksek ateş, iştahsızlık, bulantı vb. sistemik bulgular saptanır. Ayrıca eklemde şişlik, sıcaklık artışı, kızarıklık, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı öne çıkan belirtilerdir. Septik artrit, osteomiyelit atağından daha acil bir

durumdur. Yenidoğanlarda psödoparalizi şeklinde kendini gösterebilir (17). Pediatrik hastalarda yüksek ateş, huzursuzluk izlendiği zaman eklemler mutlaka muayene edilmelidir. Daha büyük çocuklarda ekstremite hareketlerinde aksama ve alt ekstremitede ise topallama (artraljik topallama) gibi hatta yürüyüş bozukluğu gibi durumlar izlenebilir (18).

1.5 Sinovyal sıvı

Eklem içi sıvı steril koşullarda aspire edilerek elde edilen sıvının mikroskobik, makroskobik, mikrobiyolojik ve biyokimyasal incelenmesi ile tanı konulur. Eklem sıvısında herhangi bir mikroorganizma izlenmese dahi eklemde septik artrit oluşabilir. Çünkü bazı vakalarda immünolojik reaksiyonlar izlenirken enfeksiyöz reaksiyonlar olmayabilir (19).

1.6 Tedavi

Septik artrit, ortopedi ve travmatoloji kliniklerinde acil müdahale edilmesi gereken durumlardandır. Tanı konulur konulmaz eklem içi pürülan metaryal drene edilmeli ve debrisler, bakteri yükü ve fibrin en erken sürede eredike edilmelidir (20).

2. Osteomiyelit

Osteomiyelit (OM), Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000 kişi/yılda 21.8 insidansı ile hem hastalar hem de doktorlar için en zorlu hastalıklardandır (21). Mikroorganizmaların kemiğin iltihaplanmasına yol açtığı bu durum; trabeküler veya kortikal kemiği, periosteumu, kemik iliğine kadar uzanabilir (22). Osteomiyelit genel olarak dört başlıkta incelebilir: akut, kronik, diyabetik ayakla ilgili ve implantasyon sonrası., ancak birkaç ve daha belirgin sınıflandırmalar geliştirilmiştir. Waldvogel tarafından 1970'lerde enfeksiyon kaynağına dayalı olarak osteomiyelit (OM) için bir sınıflandırma geliştirilmiştir; yayılmanın neden olduğu OM; Vasküler yetmezliğe sekonder gelişen OM (diyabetik ayakta gelişme olasılığı daha yüksektir); ve bir bakteriyemi durumundan türetilen hematojen OM (23). Bu sınıflandırma, hastalığın patolojik tanımı için yararlıdır.

Koagülaz negatif stafilokoklar hastane kaynaklı osteomiyelit etkeni olarak sık izlenen etkenlerdir. Akut hematojen osteomiyelitte s.aureus en sık izlenen etkendir. S.epidermidis ise implantasyon sonrası cerrahiden sonra genellikle tekrarlayan enfestasyonlara yol açar. Erken dönem cerrahi sonrası izlenen enfeksiyonlarda dahi antibiyoterapi, debridman yetersiz kalmakta ve

genellikle implantın eksrakte edilmesi gerekir. Protez sonraı enfeksiyonlarda propionibakteriler de rol alabilir (24,25).

Önceleri osteomiyelit sonrası gelişen kemik harabiyetinde enfeksiyöz ajanların daha etkin rol oynadığı düşünülüyordu. Fakat günümüzde mikroorganizmanın tetiklediği inflamatuar cevabın kemik hasarına neden olduğu bilinmektedir. Bu mekanizmalarda, makrofajlardan ve bakteriyel lipopolisakkarit ile stimüle edilmiş osteoblastlardan üretilen IL-1, IL-6, IL-11, nitrik oksit ve TNF gibi sitokinler rol oynar (26-28).

Osteomiyelitte tedavide amaç radikal bir şekilde nekrotik dokuların debritmanı, oluşan ölü boşlukların replasmasnı ve etkin, uzun süreli antibiyoterapidir (29).

KAYNAKLAR

1. Ross JJ. Septic arthritis. Infect Dis Clin North Am 2005; 19:799-817.

2. Tarkowski A. Infection and musculoskeletal conditions: Infectious arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2006; 20:1029-44.

3. Bowman, E., Siebler, J. (2017). Septic Arthritis. In: Eltorai, A., Eberson, C., Daniels, A. (eds) Orthopedic Surgery Clerkship. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-52567-9_144

4. Mathews CJ, Coakley G. Septic arthritis: current diagnostic and therapeutic algorithm. Curr Opin Rheumatol 2008; 20:457-62.

5. García-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011 Jun;25(3):407-21. doi: 10.1016/j.berh.2011.02.001. PMID: 22100289.

6. Curtiss PH Jr, Klein L. Destruction of articular cartilage in septic arthritis. II. In vivo studies. J Bone Joint Surg [Am] 1965; 47:1595-604.

7. Ryan MJ, Kavanagh R, Wall PG, Hazleman BL. Bacterial joint infections in England and Wales: analysis of bacterial isolates over a four year period. *Br J Rheumatol.* 1997;36(3):370-373.

8.Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis?. JAMA. 2007;297(13):1478-1488.

9.O'Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA. Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. Medicine (Baltimore). 1983;62(6):395-406.

10.Goldenberg DL. Bacterial arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, Kelley WN, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology. 6th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2001:1469–1483.

11.Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. http://www.cdc.gov/std/treatment/2006/urethritis-and-cervicitis.htm. Accessed November 16, 2010.

12. Liebling MR, Arkfeld DG, Michelini GA, et al. Identification of *Neisseria gonorrhoeae* in synovial fluid using the polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum.* 1994;37(5):702-709.

13.Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet.* 1998;351(9097):197-202.

14.Shirtliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15(4):527-544.

15 Deesomchok U, Tumrasvin T. Clinical study of culture-proven cases of non-gonococcal arthritis. *J Med Assoc Thai.* 1990;73(11):615-623

16. Cunningham R, Cockayne A, Humphreys H. Clinical and molecular aspects of the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* bone and joint infections. *J Med Microbiol.* 1996;44(3):157-164.

17. Green EN. Bone and joint infections in children. In: Weinstein SL, Buckwalter JA, editors. Turek's orthopaedics. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1994. p. 127-50.

18. Dlabach JA, Park AL. Infectious arthritis. In: Canale ST, Beaty JH, editors. Campbell's operative orthopaedics. 11th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 723-50

19. Pollard H, Granger S, Tuchin PJ. Bacterial arthritis. A review. Australas Chiropr Osteopathy 1999;8:45-53.

20. Dlabach JA, Park AL. Infectious arthritis. In: Canale ST, Beaty JH, editors. Campbell's operative orthopaedics. 11th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 723-50.

21. Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton 3rd LJ, Huddleston 3rd PM. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009. J Bone Jt Surg Am 2015;97:837e45.

22. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet 2004;364:369e79.

23. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. N Engl J Med 1970;282:198e206.

24. Brause DB: Infections with Prosthesis in Bones and Joints. In: Principles and Practice of Infectious Diseases, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005, s:1332-7.

25. Lazzarini L, Mader JT, Calhoun JH: Osteomyelitis in long bones. J Bone Joint Surg 2004, 86-A(10):2305-18.

26. Millar SJ, Goldstein EG, Levine MJ, Hausmann E: Modulation of bone metabolism by two chemically distinct lipopolysaccharide fractions from Bacteroides gingivalis. Infect Immun 1986, 51(1):302-6.

27. Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, et al.: IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. J Immunol 1990, 145(10):3297-303.

28. Riancho JA, Salas E, Zarrabeitia MT, Olmos JM, Amado JA, Fernandez-Luna JL, Gonzalez-Macias J: Expression and functional role of nitric oxide synthase in osteoblast-like cells. J Bone Miner Res 1995, 10(3):439-46.

29. Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. Lancet 2004, 364(9431):369-79.

BÖLÜM 2

OSTEOMYELİT

Oğuz Evlice

(Uzm. Dr.)i Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar ve Erken Uyarı Dairesi Başkanlığı, oguzevlice@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-6939-0367

1. GİRİŞ

Osteomyelit; kemikte ilerleyici yıkım, nekroz ve yeni kemik oluşumuyla ilerleyen kemik infeksiyonuna verilen isimdir. Eski çağlardan beri bilinen bir hastalık olup insanda ilk kez Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. Hastalığın süresine göre akut ve kronik osteomyelit olarak ikiye ayrılmaktadır. Akut osteomyelitte günler, haftalar gibi kısa sürelerden bahsedilirken; kronik osteomyelit aylar hatta yıllarcadevam edebilir.Ölü kemik ve çevresindeki reaktif granülasyon dokusundan oluşan sekestr akut osteomyelitte bulunmazken, kronik osteomiyelitte eşlik edebilir. Sinüs traktının bulunması da kronik osteomyeliti destekleyen bir bulgudur (1,2)

Osteomyelit, cerrahi ve medikal tedavi olanaklarının artmasına rağmen hala en zor tedavi edilen infeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Bunun yanısıra tedavi maliyetleri de oldukça yüksektir. Her osteomyelit atağının maliyetinin yaklaşık otuzbeş bin dolar olduğu bildirilmektedir (3).

1.1 Osteomyelit sınıflaması

Osteomyelitte iki ana sınıflandırma mevcuttur.

Lew and Waldvogel sınıflaması hastalığı patofizyolojik mekanizmaya ve hastalık süresine göre sınıflandırmaktadır (4).

Patofizyolojik mekanizmaya göre:

- Hematojen osteomyelit
- Komşuluk yoluyla (Travma, cerrahi, protez, yumuşak doku)

- Vasküler yetmezliğe sekonder (Sıklıkla diyabetik hastalarda)

Hastalık süresi

- Akut
- Kronik

Cierny–Mader Sınıflaması: Osteomyelitin anatomik yerleşimi ve konağın fizyolojik durumunu esas alır (4):

Anatomik yerleşim:

- I-Meduller OM
- II-Yüzeysel OM
- III-Lokalize OM
- IV-Diffüz OM

Konağın fizyolojik durumu

- Normal Konak
- İmmunosüprese (lokal, sistemik) konak

• Lokal: Kronik lenfödem, venöz staz, venöz yetmezlik, periferik nöropati, sigara kullanımı

• Sistemik: Malignite, malnutrisyon, Renal ve hepatik yetmezlik, DM, kronik hipoksi,

Anatomik sınıflamada Evre I'de antibiyoterapi yeterliyken, Evre III'de agresif cerrahi debridman gereklidir.

Osteomyelitin patofizyolojsinde bakteriyel endotoksinlerin yaptığı hasar, bakterinin osteoklastik aktiviteyi tetiklemesi ve kemik matriks sentezinin engellenmesi yer almaktadır (5).

1.2 Mikrobiyoloji:

Hematojen osteomyelit: Sıklıkla monomikrobiktir.*S. Aureus* ve koagülaz-negatif stafilokoklar en sık neden olan etkenlerdir. Apse, endokardit, kateter infeksiyonu gibi sekonder bir odaktan yayılımla ortaya çıkar.

Komşuluk yoluyla ya da inokülasyon: Genellikle polimikrobiktir. Anaerobik gram-negatif basiller özellikle polimikrobiyal infeksiyonlara eşlik eder.

Tablo 1. Osteomyelitte sık görülen etkenlerin sınıflandırılması

En sık karşılaşılan etkenler (>%50)	**Daha az sıklıkla karşılaşılan etkenler(>%25)**	**Nadiren karşılaşılan etkenler (<%5**
Staphylococcus aureus	Streptokok	*Mikobakterium avium kompleks*
Koagülaz-negatif stafilokok	Enterokok	Diğer mikobakteriler
	Pseudomonas spp.	Dimorfik mantarlar
	Enterobacter spp.	*Candida spp.*
	Proteus spp.	*Crytococcus*
	E. Coli	*Aspergillus spp*
	Serratia spp.	*Mycoplasma spp*
	Anaeroplar (*Finogoldia spp, Clostridium spp, Bacteriodes fragilis.*)	*Brucella spp*
		Salmonella spp
	M. Tuberculosis	*Actinomyces*

Tüberküloz dışı mikobakteriler travmatik yaralanmalarda ve immunosuprese hastalarda etken olabilir. Candida türleri cerrahi ya da travma sonrası ortaya çıkabilir ve bakteriyel etkenlere yönelik tedaviye yanıt vermeyen kronik infeksiyonlarda akla gelmelidir. Brucella ve tüberküloz özellikle ülkemizde spinal infeksiyonlarda akla gelmesi gereken önemli etkenlerderdir. Salmonella *ve S. Aureus* orak hücreli anemide genellikle çocukluk çağında akut hematojen osteomyelite neden olabilmektedir (Tablo 1) (6).

1.3 Klinik Bulgular:

Hematojen osteomyelit sıklıkla subakut ya da kronik bir ağrıyla ortaya çıkmaktadır. Ateş, üşüme, titreme daha nadirdir. Vertebal osteomyelitte de genellikle ağrı subakut ya da kroniktir. Hastaların %25'inde kord basısına bağlı kas güçsüzlüğü mesane disfonksiyonu gibi bulgular görülebilir.Travma, eklem artroplastisi sonrasında olan osteomyelitlerde ise aylar sonra sinüs traktı görülebilir. Açık fraktürden haftalar, aylar sonra kötü yara iyileşmesi, kaynamama gibi klinik durumlarda osteomyelit olasılığı akla gelmelidir (6,7).

1.4 Tanı:

Klinik şüphetanıdaki ilk adımdır. Alt ekstremitede olan özellikle diyabetik ayak osteomyelitlerinde kemik sondajının (probe to bone) testi osteomyelit tanısında duyarlılığı %38-94, özgüllüğü ise %85-98 arasında değişmektedir. Bu test ucu künt steril bir metal çubukla kemiğe değmek suretiyle yapılmaktadır.

Birçok vakada sedimantasyon hızı ve C-Reaktif Protein (CRP) değerleri yüksektir. Kronik hastalık anemisi özellikle kronik olgularda eşlik edebilir. Direkt grafinin duyarlılığı erken dönemde düşüktür. 10 -14 gün sonra bulgular direkt grafide görülebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MR) tanıda sıklıkla kullanılır. Nükleer görüntüleme yöntemlerinden olan kemik sintigrafisinin duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. Dejeneretif eklem hastalıklarında, kemik tümörlerinde ve geçirilmiş cerrahide yanlış pozitiflikle görülebilmektedir.Tanıda cerrahi örnekleme ya da iğne aspirasyonuyla elde edilen materyalin histopatolojik incelemesi ve aerop ve anaereop kültürü yapılmalıdır. Derin doku kültürleri ile etken elde edilene kadar mümkünse tüm antibiyotikleri kesilmelidir (Komşu yumuşak dokuda infeksiyon ya da sepsis gibi durumlar dışında).

Sürüntü kültürü alınması önerilmemektedir. Derin doku kültürü almak için çaba sarfedilmelidir. Eğer derin doku kültürü alınamadıysa ve sürüntü kültürü alınmışsa bu sonuç üç durumda işe yarayabilir. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) ya da Vankomisine Dirençli Enterokok gibi etkenler saptanırsa temas izolasyonu gibi infeksiyon kontrol önlemi alınır. Sürüntü kültüründe elde edilen *S. Aureus* derin doku kültürüyle yüksek derecede korelasyon göstermektedir ancakbu durum diğer mikroorganizmalar için geçerli değildir. Ardışık olarak alınan iki sürüntü kültüründe aynı etken ürerse derin dokuyu temsil edebilir (6,8-10)

Osteomyelit tanısında gram-boyama hızlı tanı aracı olarak kullanılabilir. Kaynakları kısıtlı ülkeler kültür şansı her zaman bulamamaktadır. Yüz yirmi sekiz diyabetik ayak infeksiyonu tanılı hastadayapılan bir çalışma kültürde üremeyi öngörmede gram boyamanın pozitif prediktif değeri gram-pozitif bakteriler için %75, gram-negatifler bakteriler için ise%82 olarak bulunmuştur (11).

1.5. Osteomyelit-Ayırıcı Tanı

Charcot artropatisi, yumuşak doku infeksiyonu, osteonekroz, gut, fraktür, burşit, yumuşak doku tümörleri, orak hücreli anemisinin vasookluzif krizi, SAPHO sendromu (Nötrofilik dermatoz)ve kompleks rejyonel ağrı sendromu gibi birçok durum ayırıcı tanıda yer almaktadır. Charcot artropatisi periferal nöropatinin sonucu olarak, en sık ayak ve ayak bileği bölgesinde oluşan infektif olmayan destrüktif bir süreçtir. Nörotravmatik teori (mikrotravmalar) ve nörovasküler teori ile açıklanmaktadır. Sinüs traktı, kemik iliği değişiklikleri ve biyopsi osteomyelitle ayırıcı tanısında yol gösterici olmaktadır.

1.6 Osteomyelit-Tedavi

Medikal ve cerrahi tedavi birlikte uygulanmaktadır. Cerrahi prensiplerde tüm infekte dokuların yeterli drenajı, infekte dokuların geniş debridmanı, yabancı cisimlerin çıkarılması, ölü boşluk yönetimi (Flap), yaranın tamamen kapanması ve infekte kırığın stabilizazyonu yer almaktadır.Ampirik tedavide MRSA ve gram-negatif çomakların hedef alınması önerilse de MRSA için lokal veriler dikkate alınmalıdır. MRSA prevelansı yüksekse, yakın zamanda sağlık bakımı almışsa, antibiyotik kullanım öyküsü veya MRSA kolonizasyonu varsa MRSA'ya yönelik tedavi ampirik olarak başlanmalıdır (12).

Metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* tedavisinde nafsilin, oksasilin ya da sefazolin önerilmektedir. İlk iki seçeneğin ülkemizde bulunmaması nedeniyle ampisilin-sulbaktam da bir tedavi alternatifidir.Seftriakson da MSSA'da alternatif tedavide önerilmektedir. (Oksasilin MIK <0.5 mcg/mL, eşlik eden bakteriyemi yoksave ayaktan parenterak tedavi planlanıyorsa) (13). Vankomisin, MRSA osteomyelitinde en az 8 hafta olarak önerilmektedir. Yeterli debridman yapılmışsa 6 haftaya kısaltılabileceği yönünde uzman görüşleri de bulunmaktadır (14).

Linezolid stafilokok, streptokok ve vankomisine dirençli enterekok (VRE) etkinliği olan, biyoyararlınımı iyi bir alternatiftir. Beta-laktam antibiyotiklerin veya vankomisinin kullanılamadığı hastalarda özellikle etken VRE ise kullanılabilir. Pansitopeni, periferik nöropati, optik nörit, laktik asidoz gibi yan etkiler açısından hasta takip edilmelidir. Kinolon ve beta-laktam dirençli stafilokoksik kemik eklem infeksiyonlarında rifampisin-linezolid tedavisiyle rifampisin-kotrimoksazol tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki tedavinin etkinliği benzer bulunumuş olup maliyet etkin kotrimoksazol tedavisi duyarlı suşlarda tedavi seçeeği olarak değerlendirilebilir (15).

Daptomisin osteomyelit tedavisinde 6-10 mg/kg/gün olarak alteratif bir seçenek olarak kullanılabilir. Stafilokok osteomyeliti olan 400 hastada yapılan bir çalışmada tedavi başarısı %80 olarak bildirilmiştir. Daptomisin tedavisi başlanan hastaların kreatin kinaz yüksekliği açısından takip edilmesi önerilmektedir (16).

Oral tedavi seçeneği olarak özellikle gram-negatif etkenlerde kinolonlar iyi bir seçenektir.Siprofloksasinin stafilokoklara minimal etkisinin olduğu, anaerop etkinlik olmadığı akılda tutulmalıdır. Levofloksasinin stafilokok ve streptokok etkinliği daha iyidir ve minimal anaerop etkinlik sağlayabilmektedir. Moksifloksasinin, gram-pozitif ve gram-negatif etkinliğinin yanı sıra anaerop

etkiniği de daha fazladır. Kinolonların kardiak yan etkileri, tendon hasarı ve nöropati gibi riskleri akılda tutulmalıdır (6).

Beş randomize kontrollü, 10 gözlemsel çalışmanın dahil edildiği kısa süreli antibiyoterapiyle (<4-6 hafta) uzun süreli antibiyoterapinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde diyabetik ayak osteomyeliti ve kronik osteomyelitte 4-6 hafta gibi daha kısa süreli tedavi verilebileceği önerilmiş olup, vertebral osteomyelitteyse uzun süreli (en az 6 hafta) tedavi verilmesi önerilmektedir. Etken *S. Aureus* ise, drene edilmemiş apse varlığında ve immunosuprese hastalarda daha uzun süreli tedavi verilmesi önerilmektedir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin rehberinde yabancı cisim yoksa vertebra osteomyelitinde 6 hafta tedavi verilmesi önerilmektedir. Brusella vertebral osteomyelitinde ise bu süre 12 hafta olarak önerilmektedir (16,17).Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği diyabetik ayak çalışma grubu tarafından yayınlanan bir makalede ise diyabetik ayak osteomyelitinde tedavi süresinin 6 hafta olarak önerilmektedir. Tüm infekte kemikler uzaklaştırılmışsa tedavi 1 haftada kesilebilir (12).

1.7 Kontamine açık yara sonrası osteomyelit

Yirmili yaşlardaki genç erkeklerde sıklıkla tibia ve fibulada görülmektedir. Kırık tipi, kontaminasyon miktarı, yumuşak doku hasarının derecesi, profilaktik antibiyotik kullanılıp kullanılmadığı osteomyelit riskini belirlemektedir.Sıklıkla stafilokoklar ve gram-negatif aerop basiller etkendir. Klinik prezantasyonu kötü yara iyileşmesi ve kırığın kaynamaması olup ateş, yarada akıntı, eritem, sıcaklık artışı, ağrı da görülebilmektedir. Fraktürün kaynaması için debridman sonrası fiksasyon uygulanması gerekmektedir.

1.8 Vertebral Osteomyelit

İntervertebral disk ve komşu vertebranın infeksiyonudur. Spondilodiskit ya da vertebral osteomyelit olarak isimlendirilmektedir. Epidural ya da psoas apsesiyle birliktelik gösterebilir.Genelde hematojen orjinli olup; deri ve yumuşak doku infeksiyonu, genitoüriner infeksiyon, infektif endokardit ya da pnömoni gibi sekonder bir odaktan yayılabilmektedir.Müphem bir ağrı ve spinal hassasiyet yaklaşık %90 hastada hastada görülmektedir. Ateş hastaların%50'sinden daha azında görülürken %15'inde motor ya da duyu defisiti saptanabilir. *S. Aureus* ve koagülaz-negatif stafilokoklar en sık etkenlerdir. Mikobakteri ve *Brucella* endemik bölgelerde akılda tutulmalıdır. İmmunosuprese hastalarda postoperatif hastalarda veya intravenöz madde kullanıcılarında gram-negatif çomak ve candida infeksiyonları daha sıktır.

Tanı için klinik şüphe önemlidir. Amaç infeksiyonun yaygınlığını ve etkeni saptamaktır. Sedimantasyon> %90 hastada WBC<%50 hastada yüksek saptanabilmektedir. Özellikle eşlik eden bakteriyemi varsa infektif endokardit açısından değerlendirilmesi gerekir (18.19). Manyetik rezonans görüntüleme (MR) radyolojik görüntülemesi tanıda oldukça yardımcıdır. Tanı konulamazsa bilgisayarlı tomografi ya da sintigrafiden faydalanılabilir. Özellikle Ga-67 sintigrafisinin sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksektir. Sintigrafinin tanıdaki duyarlılığı yüksektir ancak özgüllüğü düşüktür.Bu nedenle yalancı pozitiflik verebileceği unutulmamalıdır. Görüntüleme eşliğinde perkutan biyopsi ya da aspirasyonun duyarlılığı %38-60 arasında değişmektedir. Perkutan biyopsiyle etken elde edilemezse ya da ampirik tedaviye yanıt alınamazsa açık biyopsi düşünülmelidir (20).

Tedavi süresi pyojenik osteomyelitte özel durumlar dışında altı hafta olarak önerilmektedir. Büyük bir paravertebral ya da epidural apse varlığında (>2 cmden büyük), medikal tedavi yeterli olmuyorsa ya da spinal stabiliteyi sağlamak için cerrahi planlanmalıdır (21). MRSA infeksiyonu, drene edilmemiş paravertebral ya da psoas apsesi ve son dönem böbrek yetmezliği yapılan bir çalışmada nüks için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmış olup bu risk faktörleri varsa tedavi süresi 8 hafta veya daha uzun olarak planlanmalıdır. Seri MR takibinin yeri yoktur. Akut faz reaktanlarının yüksekliği devam ediyorsa, ağrı persiste ediyorsave yeni nörolojik semptom varsa görüntüleme planlanabilir. Erken postoperatif dönemdeki spinal yabancı cisimle ilişkili infeksiyonlarda debridman sonrası antibiyoterapi kültür sonucuna göre planlanmalıdır. Spinal cisimlerin erken dönemde çıkarılmaya çalışılması omurga ve spinal kord stabilitesine zarar verebilir. Bu durumda intravenöz antibiyoterapi sonrasında uzun süreli antibiyotik baskısı vertebral füzyon olana kadar devam edilebilir. Kemiğin yeniden şekillenmesi ve vertebra füzyonu için gerekli olan süre iki yılı bulabilmektedir. Geç postoperatif dönemde ortaya çıkan infeksiyonlarda ise yabancı cisimlerin çıkarılması sıklıkla gerekmektedir (22,23).

Kaynaklar

1. Klenerman L. A history of osteomyelitis from the Journal of Bone and Joint Surgery: 1948 to 2006. J Bone Joint Surg [Br] 2007;89:667-70

2. Daniel TM , Bates JH , Downes KA . History of tuberculosis . In: Bloom BR , editor . Tuberculosis: pathogenesis, protection, and control . Washington DC: American Society for Microbiology; 1994. p. 13

3. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The economic impact of Staphylococcus aureus infection in New York City hospitals. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(1):9-17. doi:10.3201/eid0501.990102

4. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet*. 2004;364(9431):369-379. doi:10.1016/S0140-6736(04)16727-5

5. Birt MC, Anderson DW, Bruce Toby E, Wang J. Osteomyelitis: Recent advances in pathophysiology and therapeutic strategies. *J Orthop*. 2016;14(1):45-52. Published 2016 Oct 26. doi:10.1016/j.jor.2016.10.004

6. Bennett, J. Et all. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 9th ed.; Elsevier: Amsterdam, 2019.

7. Nickerson EK, Sinha R. Vertebral osteomyelitis in adults: an update. *Br Med Bull*. 2016;117(1):121-138. doi:10.1093/bmb/ldw003

8. Aragón-Sánchez J, Lipsky BA, Lázaro-Martínez JL. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: is the combination of probe-to-bone test and plain radiography sufficient for high-risk inpatients? Diabet Med. 2011; 28(2): 191-4. [CrossRef]

9. Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, Levin E, Karchmer AW. Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients. JAMA. 1995; 273(9): 721-3.[CrossRef]

10. Lavery LA, Armstrong DG, Peters EJ, Lipsky BA. Probe-to-bone test for diagnosing diabetic foot osteomyelitis: reliable or relic? Diabetes Care. 2007; 30(2): 270-4.[CrossRef]

11. Abbas ZG, Lutale JK, Ilondo MM, Archibald LK. The utility of Gram stains and culture in the management of limb ulcers in persons with diabetes. *Int Wound J*. 2012;9(6):677-682. doi:10.1111/j.1742-481X.2011.00937.x

12. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:45-74. doi:10.1002/dmrr.2699

13. Wieland BW, Marcantoni JR, Bommarito KM, Warren DK, Marschall J. A retrospective comparison of ceftriaxone versus oxacillin for osteoarticular infections due to methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 2012;54(5):585-590. doi:10.1093/cid/cir857

14. 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: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):285-292. doi:10.1093/cid/cir034

15. Nguyen S, Pasquet A, Legout L, et al. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(12):1163-1169. doi:10.1111/j.1469-0691.2009.02761.x

16. Huang CY, Hsieh RW, Yen HT, et al. Short- versus long-course antibiotics in osteomyelitis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(3):246-260. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.01.007

17. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis*. 2015;61(6):e26-e46. doi:10.1093/cid/civ482

18. Fantoni M, Trecarichi EM, Rossi B, et al. Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16 Suppl 2:2-7.

19. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med*. 2010;362(11):1022-1029. doi:10.1056/NEJMcp0910753

20. Kim BJ, Lee JW, Kim SJ, Lee GY, Kang HS. Diagnostic yield of fluoroscopy-guided biopsy for infectious spondylitis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(1):233-238. doi:10.3174/ajnr.A3120

21. Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9971):875-882. doi:10.1016/S0140-6736(14)61233-2

22. Carragee EJ, Kim D, van der Vlugt T, Vittum D. The clinical use of erythrocyte sedimentation rate in pyogenic vertebral osteomyelitis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997;22(18):2089-2093. doi:10.1097/00007632-199709150-00005

23. Kowalski TJ, Berbari EF, Huddleston PM, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Osmon DR. The management and outcome of spinal implant infections: contemporary retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2007;44(7):913-920. doi:10.1086/512194

BÖLÜM 3

İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLAR

Ergin Karacan

(Dr. Araştırmacı), Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi,
Dursun Odabaş Tıp Merkezi, Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi,
E-mail: erginkaracanvan@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0061-3486.

1. GİRİŞ

Mantarlar, Eukarya alanında yer alan mikroskobik organizmalardır ve çoğunlukla nemli ve sıcak ortamlarda bulunurlar. Hücre duvarlarında kitin adı verilen bir polisakkariti içerirler, bu nedenle hayvanlar ve bitkiler arasında bir geçiş formu olarak kabul edilirler. Farklı türlerde ve çeşitli ortamlarda yaşayan mantarlar, doğal ekosistemlerde önemli bir rol oynarlar ve ekolojik denge için hayati bir bileşendir. Ayrıca, gıda üretimi, ilaç endüstrisi ve biyoteknoloji alanında da büyük bir öneme sahiptirler (1,2,3-4).

Son 20 yılda dünya genelinde artış gösteren, yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan invazif fungal enfeksiyon, vücut sıvılarının, kanın ve iç organların etkilenmesiyle karakterize edilen derin yayılım gösteren sistemik bir enfeksiyondur. Bu tür enfeksiyonlar, özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde daha yaygın olarak görülür ve immün yetmezlik durumları mantar enfeksiyonlarına yatkınlığı artırır (5, 6). İnvaziv fungal enfeksiyonlar, özellikle hastane ortamında, yoğun bakım ünitelerinde, santral venöz kateterler ve uzun süreli antibiyotik veya immünosupresif tedaviler alan hastalarda sıkça görülür (6,7).

İnvaziv mantar enfeksiyonlarının epidemiyolojisi, coğrafi ve zaman içinde değişiklik gösterebilir ve farklı mantar türleri arasında farklı dağılım gösterir. İnvaziv mantar enfeksiyonlarının belirli popülasyonlarda ve hastalık durumlarında daha sık görülme eğilimi vardır. En sık tespit edilen invaziv enfeksiyonlar, *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, ve *Pneumocystis* gibi

mantar türleri tarafından oluşturulmaktadır. Ayrıca, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides* ve *Coccidioides* gibi endemik mantar türleri de bulunmaktadır. Bu tür mantarlar, bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda ciddi sistemik enfeksiyonlara neden olabilirler (8, 9- 7).

Son istatistiklere göre, her yıl yaklaşık 1,9 milyon hasta akut invaziv mantar enfeksiyonu (IFE) ile karşılaşmaktadır ve dünya genelinde tahminen 3 milyon kişi kronik ciddi mantar enfeksiyonlarından muzdariptir. Bu mantar enfeksiyonlarının çoğu hayatı tehdit eden hastalıklardır ve yılda 1,6 milyondan fazla ölümün tüm mantar hastalıklarına bağlandığı tahmin edilmektedir. İnvaziv kandidiyazis, dünyadaki tüm İFE'lerin yaklaşık %70'ini oluştururken, kriptokokkoz (%20) ve aspergilloz (%10) bunları takip etmektedir. CDC'nin sürveyans verilerine göre, kandidemi tanısı alan hastalarda hastane içi tüm nedenlere bağlı mortalite oranı %25'in üzerindedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde tespit edilen invaziv aspergilloz (IA) ise %40 ila 90 arasında değişen son derece yüksek bir mortalite oranına sahiptir (7).

2. İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLARIN PATOLOJİSİ

2.1. Mantarların Patojenik Mekanizmaları ve Hastalığın Gelişimi

Mantarlar, patojenik mekanizmaları aracılığıyla enfekte ettikleri konak organizmaların dokularına yerleşerek ve çoğalarak enfeksiyonları oluştururlar. İnvaziv fungal enfeksiyonlar, genellikle immün sistemi zayıflamış olan bireylerde veya ağır hastalıkları olanlarda ortaya çıkar. Mantarlar, çeşitli yollarla vücuda girebilir ve özellikle solunum, dolaşım ve sindirim sistemlerinde yaygın olarak görülür. Solunum yoluyla alınan mantar sporları akciğerlere yerleşebilir ve invaziv enfeksiyonlara yol açabilirken, dolaşım yoluyla mantarlar vücuttaki diğer organlara yayılabilir ve sistemik bir hastalığa neden olabilir (10).

Mantarların patojenik mekanizmaları, bir dizi faktörün bir araya gelmesiyle sağlanır. Bunlar arasında mantarların hücre duvarlarındaki yapışma proteinleri, enzimler ve toksinlerin salınımı, konak hücrelerin içine giriş mekanizmaları ve immün sistem tarafından tanınmamak için maskeleme stratejileri yer alır. Örneğin, *Candida* türleri, hücre duvarında bulunan adhezinler aracılığıyla konak hücrelere yapışarak enfeksiyon sürecini başlatırken, *Aspergillus* türleri ise invaziv yapılar oluşturarak dokulara yayılırlar (11,10).

2.2. İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Etkilenen Organlar ve Dokular

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, farklı organ ve dokularda ortaya çıkabilir ve vücudun çeşitli sistemlerine zarar verebilir. Solunum sistemine giren mantar

sporları, akciğerlerde enfeksiyonlara neden olabilir ve pnömoni gibi ciddi solunum yolu hastalıklarına yol açabilir. Özellikle immün sistemi baskılanmış olan bireylerde, invaziv fungal enfeksiyonlar akciğerlerde hızla yayılarak ciddi komplikasyonlara neden olabilir (12).

Ayrıca, invaziv mantar enfeksiyonları dolaşım sistemi üzerinde de olumsuz etkilere sahip olabilir. Mantarlar, kana geçerek sistemik bir enfeksiyon tablosu oluşturabilir ve organlar arasında yayılarak multiple organ yetmezliğine neden olabilir. Bu tür enfeksiyonlar, özellikle hastane ortamında invaziv tıbbi müdahalelerin yapıldığı yoğun bakım ünitelerinde sıkça görülmektedir (13).

Mantar enfeksiyonlarının etkilediği diğer organlar arasında sindirim sistemi, merkezi sinir sistemi, böbrekler ve cilt yer alır. Mantarların enfekte ettiği organ ve dokuların spesifik özellikleri, hastalığın semptomları ve tedavi yaklaşımları üzerinde etkili olur ve klinik tablonun çeşitliliğine katkıda bulunur (13).

3. EN SIK GÖRÜLEN İNVAZİV FUNGAL ETKENLER

3.1. Candida Türleri: Epidemiyoloji ve Klinik Özellikler

Candida türleri, invaziv fungal enfeksiyonların en sık görülen etkenlerinden biridir. *Candidaalbicans*, *Candida glabrata, Candida tropicalis* ve *Candida parapsilosis* gibi türler, insanlarda yaygın olarak bulunur ve normal koşullarda sindirim sistemi, cilt ve mukozalarda kommensal olarak bulunabilirler. Ancak, bağışıklık sistemi zayıflamış olan bireylerde veya invaziv tıbbi müdahalelerin yapıldığı hastane ortamında, *Candida* türleri ciddi enfeksiyonlara yol açabilirler (5,8- 12).

Candida türlerinin epidemiyolojisi, coğrafi ve zaman içinde değişebilir. Özellikle hastane ortamında yayılma eğilimi gösterirken, yoğun bakım üniteleri, ameliyathaneler ve uzun süreli antibiyotik veya immünosupresif tedavi alan hastalar enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğu alanlardır. *Candida* türleri, invaziv enfeksiyonlara neden olarak sıklıkla kan dolaşımı, akciğer, böbrek, karaciğer ve diğer iç organları etkiler. Semptomlar, enfekte edilen organa bağlı olarak değişebilir ve ateş, titreme, nefes darlığı, hipotansiyon gibi belirtiler görülebilir (14, 15).

3.2. Aspergillus Türleri: Özellikler ve Etkileri

Aspergillus türleri, invaziv fungal enfeksiyonların diğer sık görülen etkenlerindendir. *Aspergillusfumigatus*, *Aspergillusflavus*, *Aspergillusniger* ve diğer türler, doğal olarak toprak ve bitki materyallerinde bulunurlar. Solunum

yoluyla alınan sporları, akciğerlere yerleşebilir ve çoğunlukla solunum yoluyla yayılan enfeksiyonlara neden olurlar. *Aspergillus* enfeksiyonları, özellikle immün sistemi baskılanmış olan hastalarda, astım veya kronik akciğer hastalığı gibi altta yatan solunum yolu rahatsızlığı olanlarda daha ciddi komplikasyonlarla seyreder (16,17).

Aspergillus türleri, özellikle invaziv sinüsit ve invaziv pulmoner aspergilloz gibi ciddi hastalıklara neden olabilir. Enfekte olan organa bağlı olarak semptomlar değişebilir ve nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı, burun tıkanıklığı ve sinüs ağrısı gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Tedavi edilmediğinde, *Aspergillus* enfeksiyonları sistemik yayılarak diğer organları da etkileyebilir ve ölümcül sonuçlara yol açabilir (16, 17).

3.3. Diğer Önemli İnvaziv Fungal Etkenler ve Özellikleri

Candida ve *Aspergillus* türleri, invaziv fungal enfeksiyonların en yaygın etkenleridir, ancak diğer mantarlar da invaziv enfeksiyonlara neden olabilir. Özellikle *Cryptococcus neoformans*, *Pneumocystisjirovecii*, *Fusarium* türleri ve *Mucorales* türleri gibi diğer önemli mantarlar, belirli risk gruplarında ciddi enfeksiyonlara yol açabilirler (18,16).

Cryptococcusneoformans, özellikle bağışıklık sistemi zayıflamış olan hastalarda, özellikle de HIV enfeksiyonu olanlarda menenjit ve sistemik enfeksiyonlara neden olabilir. *Pneumocystis jirovecii*, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda pnömoniye neden olan *Pneumocystis* pnömonisi ile ilişkilidir. *Fusarium* ve *Mucorales* türleri, genellikle immünosupresif tedavi alan veya diyabet gibi bazı altta yatan hastalıkları olan bireylerde ciddi invaziv enfeksiyonlara yol açabilir (18,16- 12).

4. RİSK FAKTÖRLERİ VE SAVUNMASIZ GRUPLAR

4.1. İmmün Yetmezlik Durumları ve Mantar Enfeksiyonları

İmmün yetmezlik durumları, bağışıklık sisteminin normal işlevlerini yerine getiremediği durumları ifade eder ve mantar enfeksiyonlarına karşı savunmayı olumsuz etkileyebilir. Bağışıklık sistemi zayıf olan bireyler, mantarların normalde kontrol altında tutulduğu bölgelerde veya dokularda aşırı çoğalması ve yayılması riski altındadır. Bu durumlar arasında HIV enfeksiyonu, lösemi, lenfoma, kemik iliği nakli sonrası gibi immün yetmezlik durumları sayılabilir. Özellikle AIDS hastalarında, *Candida* türleri gibi mantarların neden olduğu invaziv enfeksiyonlar daha sık görülmektedir (19,5).

4.2. Hastane Ortamı ve Yoğun Bakım Ünitelerindeki Riskler

Hastane ortamı, invaziv mantar enfeksiyonları için önemli bir risk faktörüdür. Yoğun bakım üniteleri, ameliyathaneler ve invaziv tıbbi müdahalelerin yapıldığı alanlar, hastane enfeksiyonlarının yayılmasına ve mantarların bulaşmasına elverişli ortamlardır. Hastane enfeksiyonları, invaziv fungal enfeksiyonların ana kaynağı olarak kabul edilir ve hastane çalışanları ve diğer hastalar arasında hızla yayılabilir. Özellikle ventilatör ile desteklenen hastalar, santral venöz kateter veya üriner kateter kullananlar, hastane enfeksiyonlarına daha yatkın olabilir ve invaziv mantar enfeksiyonları riski artar (16, 18- 13).

4.3. Diğer Risk Faktörleri ve Risk Grupları

Mantar enfeksiyonlarına karşı risk taşıyan diğer faktörler arasında uzun süreli antibiyotik veya immünosupresif tedavi kullanımı, kanser tedavisi alan hastalar, kronik akciğer hastalıkları olanlar (örn. KOAH), diyabet hastaları ve yaşlı bireyler sayılabilir. Antibiyotikler, vücuttaki normal mikrobiyom dengesini bozarak mantarların aşırı büyümesine yol açabilir. Kemoterapi ve radyoterapi gibi kanser tedavileri, bağışıklık sisteminin zayıflamasına neden olabilir ve mantar enfeksiyonlarına karşı direnci azaltabilir. Ayrıca, diyabet hastalarında yüksek kan şeker düzeyleri bağışıklık sistemini etkileyebilir ve mantar enfeksiyonlarına karşı yatkınlığı artırabilir (5,13).

Risk faktörlerine ek olarak, yaşlılık da mantar enfeksiyonları için önemli bir risk faktörüdür. Yaşlı bireylerde bağışıklık sistemi genellikle daha zayıftır ve vücuttaki doğal savunma mekanizmaları azalır. Bu nedenle, yaşlı bireylerde mantar enfeksiyonlarına karşı direnç düşebilir ve enfeksiyonlar daha şiddetli seyredebilir (5, 13).

5. KLİNİK BULGULAR VE TANI

5.1. İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Klinik Belirtileri

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, dokulara yayıldığı ciddi ve potansiyel olarak hayatı tehdit eden enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar, genellikle bağışıklık sistemi zayıflamış olan bireylerde daha sık görülür ve hastane ortamında da yaygınlık gösterir. İnvaziv fungal enfeksiyonların klinik belirtileri, enfekte olan organa veya dokulara bağlı olarak değişebilir (13).

Özellikle solunum yolu mantar enfeksiyonları, *Aspergillus* türleri gibi mantarlarla ilişkilidir ve akciğerlerde pnömoni veya invaziv sinüsit gibi tablolarla kendini gösterebilir. Semptomlar arasında nefes darlığı, öksürük, göğüs ağrısı,

burun tıkanıklığı ve sinüs ağrısı bulunabilir. Bunun yanı sıra, *Candida* türlerine bağlı invaziv enfeksiyonlar, kandidemi olarak adlandırılır ve ateş, titreme, hipotansiyon ve deri döküntüleri gibi belirtilerle ortaya çıkabilir. Ayrıca, sistemik mantar enfeksiyonları, dolaşım yoluyla vücudun diğer bölgelerine yayılarak ciddi komplikasyonlara neden olabilir ve enfekte olan organa bağlı olarak çeşitli semptomlar gösterebilir (5,16, 12-10).

5.2. Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemlerinin Tanıya Katkısı

İnvaziv fungal enfeksiyonların tanısında laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri önemli bir rol oynar. Kan kültürleri, biyopsi örnekleri ve diğer biyolojik materyallerde mantar üremesi, enfeksiyonun tespitinde kullanılan temel laboratuvar yöntemlerindendir. Özellikle *Candida* türleri için yapılan kan kültürleri, invaziv kandidemi tanısında sıkça kullanılırken, doku biyopsileri veya bronkoalveolar lavaj örnekleri, solunum yolu mantar enfeksiyonları için tanısal öneme sahiptir (12, 13- 7).

Görüntüleme yöntemleri de invaziv fungal enfeksiyonların tanısına katkı sağlar. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR), akciğerlerde ve diğer organlarda mantar enfeksiyonlarının yayılımını değerlendirmede ve lezyonların saptanmasında kullanılır. Radyolojik görüntüler, enfeksiyonun yaygınlığı ve şiddeti hakkında bilgi sağlar ve tedavi planlamasına yardımcı olabilir. Son dönemlerde yapay zeka ve makine öğrenimi, tanıya yardımcı olmak ve daha kesin bir tanı sağlamak için yardımcı araçlar olarak ortaya çıkmıştır. Yapay zekâ tabanlı tespit ayrıca yetersiz tanı konmuş, gizli hastaların belirlenmesine olanak sağlayabilir (14, 5, 16- 7).

5.3. Diğer Hastalıklardan Ayırıcı Tanı Süreci

İnvaziv fungal enfeksiyonların tanısında, klinik belirtiler ve laboratuvar sonuçları bazen diğer hastalıklarla benzerlik gösterebilir. Bu nedenle, doğru tanının konulması için ayırıcı tanı süreci önemlidir. Ayırıcı tanı süreci, klinik bulguların ve laboratuvar testlerinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini içerir.Örneğin, invaziv fungal enfeksiyonların solunum yolu belirtileri, bakteriyel pnömoni veya diğer solunum yolu hastalıkları ile karıştırılabilir. Bunun yanı sıra, kandidemiyi andıran ateşli tablolar, bakteriyel enfeksiyonlar veya viral enfeksiyonlarla benzerlik gösterebilir. Bu nedenle, hastanın risk faktörleri, tıbbi geçmişi ve semptomları dikkatlice değerlendirilmeli ve uygun laboratuvar testleriyle desteklenmelidir (13).

Tanıda doğruluk sağlamak amacıyla, enfeksiyonun etkilediği organ veya dokudan alınan biyopsi örneklerinin mikroskopik ve mikrobiyolojik incelemesi önemlidir. Bu incelemelerle mantarların doğrudan tespit edilmesi ve enfeksiyonun türünün belirlenmesi sağlanır. Doğru tanının konulması, hastalara uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesinde ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasında önemlidir (5, 18).

6. İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLARIN YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, zamanında tanı ve etkili tedavi gerektiren ciddi sağlık sorunları arasında yer alır. Tedavi yaklaşımı, enfeksiyonun türüne, hastanın genel sağlık durumuna, enfeksiyonun yayılımına ve direncine bağlı olarak belirlenir. İnvaziv fungal enfeksiyonların yönetimi, antifungal ilaçlar ve tedavi protokolleri, tedaviye direnç ve alternatif yaklaşımlar, tedavi sonrası takip ve rekürrens önleme konularını içerir.

6.1. Antifungal İlaçlar ve Tedavi Protokolleri

İnvaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ana tedavi yöntemi antifungal ilaçlardır. Antifungal ilaçlar, mantarların büyümesini ve çoğalmasını engelleyerek enfeksiyonun kontrol altına alınmasını sağlar. İlaç seçimi, enfeksiyonun türüne ve mantarın duyarlılığına bağlı olarak yapılır. İlaçlar genel olarak azoller (lukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol ve isavukonazol), polienler, pirimidin analogları ve ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin) dahil olmak üzere dört ana sınıfa aittir(5, 13-7).

Kandidemi gibi sistemik enfeksiyonlar için genellikle intravenöz antifungal ilaçlar tercih edilir. Bu ilaçlar arasında flukonazol, vorikonazol, amfoterisin B ve ekinokandinler (anidulafungin, kaspofungin, mikafungin) bulunur. Bazı durumlarda, tedaviye kombinasyon tedavisi de eklenebilir, özellikle tedaviye dirençli durumlarda (5,7).

İnvaziv aspergilloz gibi hastalıklar için ise amfoterisin B, vorikonazol, isavukonazol ve posakonazol gibi antifungal ilaçlar tercih edilir. Tedavi süresi, enfeksiyonun şiddetine ve yaygınlığına bağlı olarak değişebilir ve genellikle uzun dönemli tedavi gerektirebilir (20, 13).

6.2. Tedaviye Direnç ve Alternatif Yaklaşımlar

Ne yazık ki, bazı invaziv fungal enfeksiyonlar antifungal tedaviye dirençli olabilir. Bu durum, enfeksiyonun tedavisini zorlaştırır ve hastanın

durumunu daha da kötüleştirebilir. Tedaviye direnç gelişen hastalarda alternatif tedavi yaklaşımları düşünülmelidir.Alternatif tedavi yaklaşımları arasında tedaviye farklı bir antifungal ilaç eklenmesi, doz değişiklikleri, kombinasyon tedavisi veya cerrahi müdahale yer alabilir. Tedaviye dirençli enfeksiyonlarla mücadelede, enfeksiyonun tipine ve hastanın durumuna özel bireysel tedavi planları oluşturmak önemlidir (21, 18- 22).

İnvaziv fungal enfeksiyonların tedavisi tamamlandıktan sonra, hastaların düzenli takip edilmesi önemlidir. Tedavi sonrası takip, enfeksiyonun tamamen temizlendiğinden ve enfeksiyonun yeniden ortaya çıkma riskinin azaltıldığından emin olmak için gereklidir.Hastaların takip süreci boyunca belirli aralıklarla laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır. Bu testler, mantar yükünün azalmasını ve enfeksiyonun gerilemesini değerlendirmek için kullanılır. (21).

7. ENFEKSİYON KONTROLÜ VE ÖNLEME

7.1. Hastane Ortamında Enfeksiyonların Yayılmasının Önlenmesi

Hastaneler, enfeksiyonların yayılma potansiyeli yüksek ortamlardır ve invaziv fungal enfeksiyonlar gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açabilirler. Hastane ortamında enfeksiyonların yayılmasını önlemek için enfeksiyon kontrolü tedbirleri hayati öneme sahiptir. Bu tedbirler, hastane çalışanlarının ve hasta yakınlarının enfeksiyon bulaşmasını önlemek için dikkatli olmalarını ve uygun hijyen önlemlerini almalarını içerir.

Enfeksiyon kontrolü önlemleri arasında el hijyeni, sterilizasyon ve dezenfeksiyon uygulamaları, hasta izolasyonu ve kişisel koruyucu ekipmanların kullanımı yer alır. Hastane ortamında mantar sporlarının yayılımını engellemek için hava filtreleme sistemleri ve havalandırma sistemlerinin düzenli bakımı da önemlidir. Ayrıca, hastane içi enfeksiyonların izlenmesi ve kontrol altına alınması için enfeksiyon kontrol ekibinin aktif rol oynaması gereklidir (23,24).

7.2. İmmünosupresif Hastalarda Enfeksiyon Riskinin Yönetimi

İmmünosupresif hastalıklara sahip bireyler, enfeksiyonlara karşı daha savunmasızdırlar ve invaziv fungal enfeksiyonlar gibi ciddi komplikasyonlarla karşı karşıya kalabilirler. Bu nedenle, immünosupresif hastalara yönelik enfeksiyon riskinin yönetimi büyük önem taşır. Tedavi edilmekte olan hastalıkların türüne ve tedavi yöntemine bağlı olarak enfeksiyon riski artabilir. İmmünosupresif tedavi alan hastalarda, tedavi öncesinde ve sırasında enfeksiyon önleme stratejileri uygulanmalıdır. Bu stratejiler, enfeksiyon riskini azaltmak için

immünosupresif ilaç dozlarının kontrol altında tutulması, hastanın enfeksiyon belirtileri açısından düzenli olarak izlenmesi ve enfeksiyon profilaksisinin (önleyici tedavi) uygun şekilde uygulanması gibi önemli adımları içerir (18,25).

7.3. Halk Sağlığı Önlemleri ve Enfeksiyon Kontrolü

İnvaziv fungal enfeksiyonların önlenmesi, sadece hastane ortamında değil, aynı zamanda halk sağlığı düzeyinde de önemlidir. Halk sağlığı önlemleri, enfeksiyonların toplumda yayılmasını önlemeye yönelik stratejileri içerir. Bu stratejiler, toplumda enfeksiyonların izlenmesi ve erken tanı ile enfeksiyon kaynaklarının tespit edilmesini hedefler.

Halk sağlığı önlemleri arasında toplum bilincinin artırılması, enfeksiyon kontrolüne yönelik eğitim programlarının düzenlenmesi ve toplumun katılımının sağlanması yer alır. Ayrıca, enfeksiyonların yayılmasını engellemek için toplumda hijyen alışkanlıklarının yaygınlaştırılması ve enfeksiyon riski yüksek gruplara yönelik aşı programlarının uygulanması da önemlidir (26, 4).

8. GELECEKTEKİ GELİŞMELER VE ARAŞTIRMALAR

8.1. Yeni Antifungal Ajanların Geliştirilmesi

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, ciddi sağlık tehditleri oluşturan ve tedavi edilmesi zor olan enfeksiyonlar arasında yer alır. Bu nedenle, yeni ve etkili antifungal ajanların geliştirilmesi büyük önem taşır. Geleneksel antifungal ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve mevcut ilaçların bazı mantar türleri üzerinde etkisiz kalması, yeni tedavi seçeneklerine olan ihtiyacı artırmaktadır.

Son yıllarda, mantarların patojenik mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve mantar hücrelerinin özgül hedeflere yönelik ilaçlarla müdahalesi üzerine yoğunlaşan araştırmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalar, mantarların çeşitli biyokimyasal süreçlerini hedef alan yeni antifungal ilaçların keşfedilmesine yol açabilir. Özellikle, mantar hücre duvarı sentezi, hücre içi sinyal iletimi ve metabolik yollar gibi hedefler, potansiyel yeni ilaç geliştirme alanlarını oluşturabilir.Yeni antifungal ajanların geliştirilmesi, daha etkili ve daha az yan etkili tedavilerin sağlanmasına ve invaziv fungal enfeksiyonlarla mücadelede önemli bir ilerleme kaydedilmesine olanak tanıyabilir (18,27- 28).

8.2. Mantar Enfeksiyonlarına Yönelik Aşı Çalışmaları

Mantar enfeksiyonlarına yönelik aşıların geliştirilmesi, enfeksiyonların önlenmesi ve yayılmasının engellenmesi açısından büyük bir potansiyele sahiptir. Ancak, mantarların karmaşık yapısı ve bağışıklık sisteminin mantarlara

karşı tepkisinin sınırlı olması, mantar enfeksiyonlarına karşı etkili aşıların geliştirilmesini zorlaştırmıştır.

Son yıllarda, mantar enfeksiyonlarına yönelik aşı çalışmalarında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu çalışmalar, mantar hücre yüzeyinde bulunan antijenlerin belirlenmesi ve bunlara karşı bağışıklık tepkisini uyaran aşıların geliştirilmesini içerir. Özellikle, immünosupresif hastalıklara sahip bireyler ve yüksek risk altındaki gruplar için mantar enfeksiyonlarına karşı koruyucu aşıların geliştirilmesi, enfeksiyonların yayılmasının önlenmesine yardımcı olabilir.Mantar enfeksiyonlarına yönelik aşı çalışmaları, gelecekteki invaziv fungal enfeksiyonlarla mücadele stratejilerinde önemli bir yer tutmaktadır ve bu çalışmaların başarıyla sonuçlanması, invaziv fungal enfeksiyonların önlenmesinde ve kontrol altına alınmasında büyük bir adım olacaktır (29,30).

8.3. İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarla Mücadelede İlerlemeler

Gelecekteki araştırmalar ve gelişmeler, invaziv fungal enfeksiyonlarla mücadelede önemli ilerlemelere yol açabilir. Bu ilerlemeler, tanı yöntemlerinde ve tedavi protokollerinde iyileştirmeleri içerebilir. Özellikle, yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi, enfeksiyonların erken dönemde tespitini ve doğru tedavi planlarının oluşturulmasını kolaylaştırabilir.Ayrıca, tedaviye dirençli enfeksiyonların önlenmesi ve kontrol altına alınması için alternatif tedavi yaklaşımlarının araştırılması ve tedavi seçeneklerinin çeşitlendirilmesi de önemlidir. Bu bağlamda, immünosupresif hastalar için spesifik tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve tedavi sonrası takip süreçlerinin iyileştirilmesi de önemli hedefler arasındadır.Gelecekteki gelişmeler ve araştırmalar, invaziv fungal enfeksiyonlarla mücadelede sağlık uzmanlarına daha etkili ve güvenilir stratejiler sunarak, bu ciddi enfeksiyonların etkisini azaltmaya ve hastaların sağlık durumunu iyileştirmeye yardımcı olacaktır (31, 7- 32).

9. SONUÇ

İnvaziv mantar enfeksiyonları, dünya genelinde ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (7). Bu bölümde, mantar enfeksiyonlarının temel bilgilerinden başlayarak, patolojisi, tanı yöntemleri, tedavi seçenekleri ve enfeksiyon kontrolüne yönelik stratejilere kadar birçok önemli konuyu ele aldık.

Mantarlar, doğal ekosistemlerde bulunan önemli organizmalardır ve çoğu zaman insan sağlığı için faydalı olabilirler. Ancak, bağışıklık sistemi zayıflamış bireylerde ve hastane ortamlarında invaziv mantar enfeksiyonlarına yol

açabilirler. Bu enfeksiyonlar, özellikle yoğun bakım üniteleri gibi yüksek riskli alanlarda sık görülür ve yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir (4,13).

İnvaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde antifungal ilaçlar önemli bir rol oynamaktadır. Ancak, tedaviye direnç gelişebilir ve alternatif tedavi seçenekleri gerekebilir. Bu nedenle, yeni antifungal ajanların geliştirilmesi ve mantar enfeksiyonlarına yönelik aşı çalışmaları gelecekteki araştırmaların öncelikli hedeflerinden biridir (29,30).

Enfeksiyon kontrolü ve önleme stratejileri, hastane ortamlarında enfeksiyonların yayılmasını önlemeye yardımcı olabilir ve immünosupresif hastalara yönelik risk yönetiminde önemli bir rol oynar. Ayrıca, özel popülasyonlar ve komplikasyonlar da dikkate alınmalı ve uygun tedavi ve yönetim stratejileri belirlenmelidir

Bu bölümde ele alınan konuların daha da derinlemesine araştırılması ve klinik uygulamalara aktarılması, mantar enfeksiyonlarının etkili bir şekilde yönetilmesine katkı sağlayacaktır. Bu alanda yapılan çalışmalar, gelecekteki sağlık politikaları ve klinik uygulamalar için önemli bir temel oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

1- Watkinson SC, Boddy L, Money NP. The Fungi. (Third Edition), Academic Press, 2016, ISBN 9780123820341.

2- Hawksworth DL, Lücking R. Fungal diversity revisited: 2.2 to 3.8 million species. Microbiol Spectr. 2017 Jul;5(4). doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0052-2016. PMID: 28752818.

3- Treseder KK, Lennon JT. Fungal traits that drive ecosystem dynamics on land. Microbiol Mol Biol Rev. 2015 Jun;79(2):243-62. doi: 10.1128/MMBR.00001-15. PMID: 25971588; PMCID: PMC4429240.

4- Caceres DH, Mohd Tap R, Alastruey-Izquierdo A, Hagen F. Detection and Control of Fungal Outbreaks. Mycopathologia. 2020 Oct;185(5):741-745. doi: 10.1007/s11046-020-00494-1. Epub 2020 Oct 10. PMID: 33037965; PMCID: PMC7588372.

5- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933. Epub 2015 Dec 16. PMID: 26679628; PMCID: PMC4725385.

6- Karakoç ZÇ. Epidemiology of invasive fungal infections. Klimik Derg. 2019; 32(Suppl. 2): 118-23.

7- Fang W, Wu J, Cheng M, Zhu X, Du M, Chen C, Liao W, Zhi K, Pan W. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. J Biomed Sci. 2023 Jun 19;30(1):42. doi: 10.1186/s12929-023-00926-2. PMID: 37337179; PMCID: PMC10278348.

8- Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. J Fungi (Basel). 2017 Oct 18;3(4):57. doi: 10.3390/jof3040057. PMID: 29371573; PMCID: PMC5753159.

9- Chakrabarti A, Chatterjee SH. Invasive aspergillosis in developing countries. Medical Mycology, Volume 49, Issue Supplement_1, April 2011, Pages S35–S47, https://doi.org/10.3109/13693786.2010.505206.

10- Strickland AB, Shi M. Mechanisms of fungal dissemination. Cell Mol Life Sci. 2021 Apr;78(7):3219-3238. doi: 10.1007/s00018-020-03736-z. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33449153; PMCID: PMC8044058.

11- Çerikçioğlu N. Mantarlarda virülans faktörleri. ANKEM Derg 2012;26(Ek 2):261-269.

12- Kelly BT, Pennington KM, Limper AH. Advances in the diagnosis of fungal pneumonias. Expert Rev Respir Med. 2020 Jul;14(7):703-714. doi: 10.1080/17476348.2020.1753506. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32290725; PMCID: PMC7500531.

13- Altun G, Akbaş T, Yekenkurul D. İnvazif kandida enfeksiyonu. Sağlık Bilimlerinde Değer. 2023; 13(1): 156-164.

14- Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, Ketchum PA, Wingard J, Schiff R, Tamura H, Finkelman MA, Rex JH. Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. Clin Infect Dis. 2005 Sep 1;41(5):654-9. doi: 10.1086/432470. Epub 2005 Jul 21. PMID: 16080087.

15- Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections. Methods Mol Biol. 2017;1508:17-65. doi: 10.1007/978-1-4939-6515-1_2. PMID: 27837497.

16- Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. Eur Respir Rev. 2011 Sep 1;20(121):156-74. doi: 10.1183/09059180.00001011. PMID: 21881144; PMCID: PMC9584108.

17- Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun M, Baddley

JW, Giladi M, Heinz WJ, Herbrecht R, Hope W, Karthaus M, Lee DG, Lortholary O, Morrison VA, Oren I, Selleslag D, Shoham S, Thompson GR 3rd, Lee M, Maher RM, Schmitt-Hoffmann AH, Zeiher B, Ullmann AJ. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. Lancet. 2016 Feb 20;387(10020):760-9. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01159-9. Epub 2015 Dec 10. PMID: 26684607.

18- Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SC, Dannaoui E, Hochhegger B, ... & Meis JF. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an Initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. The Lancet Infectious Diseases. 2019, 19(12), e405-e421. doi:10.1016/S1473-3099(19)30312-3.

19- Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A, Pfaller M, Steinbach WJ, Webster KM, Marr KA. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2010 Jun;12(3):220-9. doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00492.x. Epub 2010 Jan 25. PMID: 20113459.

20- von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, Cornely OA, Kurzai O. Invasive Fungal Infection. Dtsch Arztebl Int. 2019 Apr 19;116(16):271-278. doi: 10.3238/arztebl.2019.0271. PMID: 31159914; PMCID: PMC6549129.

21- Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. Respir Med. 2018 Aug;141:121-131. doi: 10.1016/j.rmed.2018.06.029. Epub 2018 Jul 3. PMID: 30053957.

22- Jangir P, Kalra S, Tanwar S, Bari VK. Azole resistance in Candida auris: mechanisms and combinatorial therapy. APMIS. 2023 Aug;131(8):442-462. doi: 10.1111/apm.13336. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37337929.

23- Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, Wilson LE, Kainer MA, Lynfield R, Greissman S, Ray SM, Beldavs Z, Gross C, Bamberg W, Sievers M, Concannon C, Buhr N, Warnke L, Maloney M, Ocampo V, Brooks J, Oyewumi T, Sharmin S, Richards K, Rainbow J, Samper M, Hancock EB, Leaptrot D, Scalise E, Badrun F, Phelps R, Edwards JR; Emerging Infections Program Hospital Prevalence Survey Team. Changes in Prevalence of Health Care-Associated Infections in U.S. Hospitals. N Engl J Med. 2018 Nov 1;379(18):1732-1744. doi: 10.1056/NEJMoa1801550. PMID: 30380384; PMCID: PMC7978499.

24- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. 2021. https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/environmental/index.html.

25- Ahn H, Lee R, Cho SY, Lee DG. Advances in prophylaxis and treatment of invasive fungal infections: perspectives on hematologic diseases. Blood Res. 2022 Apr 30;57(S1):101-111. doi: 10.5045/br.2022.2022036. PMID: 35483934; PMCID: PMC9057668.

26- Brandt ME, Park BJ. Think fungus–prevention and control of fungal infections. Emerg Infect Dis. 2013 Oct;19(10):1688-9. doi: 10.3201/eid1910.131092. PMID: 24180010; PMCID: PMC3810766.

27- Bouz G, Doležal M. Advances in Antifungal Drug Development: An Up-To-Date Mini Review. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Dec 16;14(12):1312. doi: 10.3390/ph14121312. PMID: 34959712; PMCID: PMC8706862.

28- Kim JH, Cheng LW, Land KM. Advances in Antifungal Development: Discovery of New Drugs and Drug Repurposing. Pharmaceuticals (Basel). 2022 Jun 24;15(7):787. doi: 10.3390/ph15070787. PMID: 35890086; PMCID: PMC9318969.

29- Oliveira LVN, Wang R, Specht CA, Levitz SM. Vaccines for human fungal diseases: close but still a long way to go. NPJ Vaccines. 2021 Mar 3;6(1):33. doi: 10.1038/s41541-021-00294-8. PMID: 33658522; PMCID: PMC7930017.

30- Inácio MM, Moreira ALE, Cruz-Leite VRM, Mattos K, Silva LOS, Venturini J, Ruiz OH, Ribeiro-Dias F, Weber SS, Soares CMdA, et al Fungal vaccine development: state of the art and perspectives using ımmunoinformatics. Journal of Fungi. 2023; 9(6):633. https://doi.org/10.3390/jof9060633.

31- Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, Vazquez J, Ostrosky-Zeichner L, Rotstein C, Sobel JD, Herbrecht R, Rahav G, Jaruratanasirikul S, Chetchotisakd P, Van Wijngaerden E, De Waele J, Lademacher C, Engelhardt M, Kovanda L, Croos-Dabrera R, Fredericks C, Thompson GR. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. Clin Infect Dis. 2019 May 30;68(12):1981-1989. doi: 10.1093/cid/ciy827. PMID: 30289478.

32- Zhang Z, Bills GF, An Z. Advances in the treatment of invasive fungal disease. PLoS Pathog. 2023 May 4;19(5):e1011322. doi: 10.1371/journal.ppat.1011322. PMID: 37141208; PMCID: PMC10159104.

BÖLÜM 4

BRUSELLOZ

Esin Doğantekin[1] & Osman Ersin Avcı[2]

[1](Doç.Dr.), Gaziantep Halk Sağlığı Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Gaziantep, Türkiye, esindogantekin23@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-3989-0421

[2](Pratisyen Doktor), Ankara Atatürk Senatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye, Mdea77@gmail.com
ORCID: 0009-0005-4838-3076

1. Giriş

Bruselloz, dünyadaki en yaygın zoonotik hastalıklardan biridir ve bu nedenle insan sağlığı ve hayvancılık için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yoğun hayvan hastalığı kontrol programları, iş güvenliği uygulamaları ve gıda güvenliği çabaları, son yarım yüzyılda brusellozun göreceli etkisini azaltmıştır. En temel düzeyde, insanlarda bruselloz, insanların doğrudan veya dolaylı olarak temas ettiği diğer hayvanlar arasında Brucella türlerinin varlığına bağlıdır. Birçok klasik zoonotik hastalıkta olduğu gibi, brusellozun saptanması ve sürekli önlenmesi ve kontrolünde veteriner hekimlerin rolü kritiktir. Yakın tarihli bir çalışma insan sağlığı uzmanları arasında endemik olmayan bölgelerde insanlarda brusellozu tanıma ve teşhis etmedeki zorluklara bir kez daha dikkat çektiğinden, bu rol hayati olmaya devam etmektedir (1).

Bruselloz, insanlar da dahil olmak üzere çok çeşitli memeli türlerini sistemik olarak etkileyen bakteriyel bir enfeksiyondur. Bruselloz dünyaçapında,hem endemik olarak hem de değişen derecelerde enzootik olarak, özellikle Orta Doğu'da görülür. Bruselloz eski bir hastalık gibi görünmektedir;

kömürleşmiş peynirle ilişkili organizmalar ve Pompeii harabelerindeki iskelet kalıntılarındaki kemik lezyonları sırasıyla Brucella türleri ve bruselloz ile tutarlıdır (2). 1800'lerin sonunda, Brucella organizmaları Malta hummasının nedeni olarak tanımlandı; Brucella melitensis ve Brucella abortus daha sonra 1890'ların sonunda izole edildi. Bulaşıcı sığır brusellozu ile insan brusellozu arasındaki ilişki 1920'de Meyer ve Shaw tarafından doğrulandı ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kültürle doğrulanan en eski insan vakaları 20. yüzyılın başlarında tanımlandı (3).

1.1. Etiyolojik Ajan: Brucella

Brucella, Proteobacteria filumuna, Alphaproteobacteria sınıfına, Rhizobiales takımına, Brucellaceae familyasına ait bir bakteri cinsidir. Alphaproteobacteria çok çeşitli bir gruptur, bu sınıfa hem bitkilerle ilişkili patojenler dahildir: Agrobacterium spp., Sinorhizobium spp., Mesorhizobium spp. ve hayvanlarda tehlikeli enfeksiyonlara neden olan patojenler, örn. Ricketsia türleri, Bartonella türleri, Brucella türleri bulunmaktadır (4). Şiddetli ateşli bir hastalık olan brusellozdan Brucella cinsi sorumludur. Bruselloz, evcil ve yabani hayvanlarda düşük ve kısırlığa neden olan dünya çapında bir sorundur. Enfeksiyon faktörleri aerobik, küçük, gram negatif çubuklardır. 1887 yılında David Bruce tarafından keşfedilen bir cins olan Brucella'da şu türler bulunmaktadır: Brucella suis, Brucella ovis, Brucella abortus, Brucella canis, Brucella melitensis, Brucella neotomae, Brucella ceti, Brucella pinnipedialis, Brucella microti, Brucella inopinata, Brucella papionis, Brucella vulpis ve çevre örneklerini içeren terminolojide yer almayan diğer suşlar (5).

Bazı türler biyovar içerir, örneğin: B. suis beş biyovara sahiptir, B. melitensis üç ve B. abortus – dokuz biyovar içerir. Bu türlerin çoğu, esas olarak belirli konakçıları enfekte eder. B. abortus sığırlarda hastalığa neden olur ve enfeksiyonlar genellikle düşüğe neden olur; B. suis ise domuzlarda üreme sorunlarına yol açan brusellozdan sorumludur. Koyunlar, B. melitensis için konakçıdır; Enfeksiyon doğurganlığın bozulmasına neden olur. B. ovis, koçların kısırlığında etiyolojik bir faktördür (6).

Şu anda, dünya çapında yılda yaklaşık 500.000 insan bruselloz vakası rapor edilmiştir. Bruselloz, ağırlıklı olarak Orta Doğu, Akdeniz kıyısı (Portekiz, İspanya, Yunanistan), Asya, Afrika, Güney ve Orta Amerika'da süt ürünleri alımının yüksek olduğu ve hayvan sağlığının korunmasının yetersiz olduğu bölgelerde görülen enfeksiyonlu endemik bir zoonozdur. Polonya'da bildirilen, ancak mesleki maruziyetle veya Akdeniz ülkelerine seyahatle bağlantılı tek

vakalar vardır. B. abortus ve B. suis, sadece çiftlik hayvanlarından değil, farklı yaban hayatı türlerinden (ayılar, bufalo, bizon, karibu, devegiller, geyik, gelincik, geyik, tilki, kemirgenler, tavşanlar, kurtlar) ve deniz memelilerinden (yunuslar, dugongs, denizayısı, su samuru, deniz domuzbalığı) izole edilmiştir (7).

B. melitensis'e vahşi yaşamda nadiren rastlanır, yine de Alplerde dağ keçisi ve güderilerde bireysel vakalar bildirilmiştir. B. ovis ve B. canis bugüne kadar Avrupa'da vahşi yaşamda tespit edilmemiştir. B. pinnipedialis ve B. ceti, deniz memelilerinde en yaygın enfeksiyonlara neden olur. Kuşlar Brucella enfeksiyonuna karşı dirençliyken, balıklar B. pinnipedialis ve B. ceti enfeksiyonlarına karşı duyarlı görünmektedir. Enfeksiyon yakın temas yoluyla ve ortak bir mera sırasında bulaşır. Bruselloz hayvanlardan insanlara bulaşmaktadır, sıklıkla insandan insana bulaş meydana gelmektedir. İnsanlar için özellikle tehlikeli olanlar: B. melitensis, B. suis ve B. abortus, B. Canis' tir. Bruselloz insanda influenza gibi semptomlarla kendini gösterir: dalgalı ateş, depresyon, kilo kaybı, hepatomegali ve splenomegali. Esas olarak insan vakaları, mesleki risk veya işlenmemiş süt ürünlerinin tüketimi ile bağlantılıdır (8).

Brucella çubukları, konakçı hücreler yoluyla inhalasyon, yutma, cilt aşınması veya mukozal membranlar yoluyla girebilir. Konağa penetrasyondan sonra, çubuklar lenf düğümlerinde çoğalır; daha sonra diğer organlara nüfuz ederler. Brucella, konakçı hücrelerde bağışıklık tepkisini değiştirebilir; belirli dokuların hücrelerine afinitesi vardır, örneğin fetal akciğerde, hamile kadınlarda veya üreme sisteminde plasental trofoblast. Bruselloz lenf nodları, karaciğer ve dalakta genişlemeye neden olur. Brucella'nın patojenitesi, makrofajlar içinde çoğalma ve hayatta kalma yeteneklerine bağlıdır (9).

1.2. Epidemiyoloji

İnsan brusellozu, yıllık ortalama küresel insidansı 500.000›in üzerinde ve bazı endemik ülkelerde 10/100.000›den fazla nüfusla en yaygın zoonotik hastalıklar arasındadır. İnsan brusellozu, gelişmekte olan birçok bölgede, özellikle Akdeniz havzası, Kuzey ve Doğu Afrika, Orta Doğu, Arap Yarımadası, Hindistan Yarımadası ve Güney Amerika'nın bazı bölümleri ve Orta Asya coğrafyasında önemli bir insan sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Buna karşılık, pek çok Kuzey Avrupa ülkesi de dahil olmak üzere birçok gelişmiş ülkede bruselloz azaltılmış veya ortadan kaldırılmıştır. Örneğin, Almanya›da 2010 ile 2015 yılları arasında yalnızca 22-47 yıllık vaka bildirildi. Bu vakaların çoğu, Akdeniz›i çevreleyen bruselloz endemik ülkelere (yani İtalya, İspanya,

Türkiye) yapılan seyahatlerle ilişkilendirilmiştir (10). Tüm yaş grupları ve hem erkekler hem de kadınlar insan brusellozuna duyarlıdır. Ancak endemik bölgelerde brusellozdan etkilenen hastaların yaklaşık %11-56' sı 14 yaşından küçüktür. Gelişmekte olan ülkelerde bruselloz çocuklarda daha yaygın olabilir. Çünkü tarım toplumunda sütün pastörize edilmemesi ve hayvanlara maruz kalma daha sıktır (11).

Brucella türleri, vahşi ve evcil hayvanları (yani sığır, deve, koyun ve keçi) etkileyerek düşük ve kısırlığa neden olduğu bilinen kapsüllenmiş gram-negatif kokobasillerdir. B.abortus, B.melitensis, B.canis ve B.suis başlıca Brucella spp. insanlarda hastalığa neden olabilir. Brucella melitensis esas olarak koyun ve keçileri enfekte eder ve insan brusellozu için en öldürücü ve birincil nedensel ajandır. Enfeksiyon insanlara, enfekte hayvanlarla veya onların salgılarıyla doğrudan temas, çiğ süt ve süt ürünlerinin tüketimi ve aerosollerin solunması yoluyla bulaşabilir (12). Daha az yaygın bulaşma yolları arasında emzirme (anneden çocuğa), pişmemiş et tüketimi ve cinsel temastır. Ek olarak, bruselloz laboratuvar yoluyla bulaşan en yaygın bulaşıcı hastalıklardan biri olarak kabul edilir ve tüm enfeksiyonların %2'sini oluşturur (13).

Türkiye'de laboratuvarca doğrulanmış ilk bruselloz vakası 1915' te belgelenmiştir. Genel olarak Florence Nightingale'in Kırım Savaşı sırasında Türkiye'de bruselloza yakalandığı düşünülse de İlk B. abortus enfeksiyonu vakaları 1932' de teşhis edilmiştir. B. melitensis muhtemelen Türkiye'de insanlarda görülen bruselloz vakalarının çoğundan sorumludur ve B. abortus en sık görülen ikinci türdür. 1949'da Golem, klinik olarak hasta bruselloz hastalarından 22 adet Brucella suşu izole etti; 21 tanesi B. melitensis ve sadece biri B. abortus idi (14).

1970 yılında bildirilen bruselloz insidansı düşüktü ve sadece 37 vaka bildirildi. 2004 yılına gelindiğinde, rapor edilen insidans 18.000 vakaya veya milyonda yaklaşık 257 vakaya yükseldi. Bu dramatik artış, hastalığın gerçek insidansındaki artışı değil, kesinlikle sağlık hizmetleri, teşhis ve bildirimdeki gelişmeleri yansıtmaktadır. Türkiye'de B. suis insidansına ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Domuz yetiştiriciliği yaygın değildir. Yaban domuzu avlamak popüler bir spordur; vahşi domuzlar ve yaban domuzu B. suis bv1, bv2 ve bv3'ü taşıyabilir, ancak bv2'nin insanda yalnızca düşük virülansa sahip olduğu görülmektedir (15).

Köpekler tarafından taşınan B. canis bazen insanlara geçebilir. İstanbulluoğlu ve Diker 134 sağlıklı evcil hayvan ve sokak köpeği serum örneğini B. canis antikorları için rastgele bazda inceledi ve evcil köpekler için %3.5'lik

bir reaktör oranına kıyasla sokak köpekleri arasındaki reaktör oranının %12 olduğunu buldu. Kültür pozitif vaka bildirilmemiş olmasına rağmen, çalışmalar insanda B. canis enfeksiyonunun serolojik kanıtlarını bildirmiştir; Diker ve ark. 123 kişiden rastgele serum örnekleri topladı ve ikisinde seropozitiflik buldu. Köksal ve ark. bruselloz şüphesi olan 514 hastadan serum örnekleri toplamış ve 43'ünde B. canis seropozitifliği saptamıştır. B. ovis insidansı hakkında çok az bilgi vardır (16-18).

1.3. Klinik Bulgular

Bruselloz, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olup, insan sağlığının tüm sosyal ve ekonomik gelişimi için büyük bir tehdit oluşturmaktadır. Klinik semptomları spesifik olmadığı için kolayca yanlış tanı alabilir ve bu da kronik faza yol açar. Ayrıca akut dönemde tedavi edilmezse sakatlık, iskelet bozukluğu ve hatta ölümle sonuçlanan çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkar. Ayrıca bruselloz lokomotor-osteoartiküler sistem, sindirim sistemi, solunum sistemi, genitoüriner sistem, kardiyovasküler sistem, sinir sistemi ve kan komplikasyonlarını bir araya getirerek insan sağlığını, tüm sosyal ve ekonomik gelişimi için büyük bir tehdit oluşturmaktadır.

Kemik ve eklem tutulumu yaklaşık %2-77 prevalansı ile brusellozun en yaygın komplikasyonudur. Brucella osteoartropatisi genellikle spondilit, sakroiliak artrit, periferik artrit ve osteomiyelit şeklinde kendini gösterirken, bursit ve tenosinovit nadirdir. Brusella spondilit prevalansı %2-60, sakroiliak artrit prevalansı %2-45 ve periferik artrit prevalansı %14-26 olarak bildirilmiştir (19).

Brucella spondiliti, osteoartrit sisteminin en yaygın ve şiddetli tezahürüdür, yaşlı hastalarda yaygındır, sıklıkla ateş, sistemik semptomlar ve hastalığın ileri evrelerinde disfonksiyon ve teratojenite ile kronik sırt ağrısı olarak ortaya çıkar. Spondilitte lomber omurganın tutulumu hakimdir, bunu torasik ve servikal omurga izler (lomber omurgada %60, torasik omurgada %19 ve servikal omurgada %12). İnsan omurgasının önemli bir ağırlık taşıyan yapısı olan lomber omurga, oldukça hareketlidir ve birçok süngerimsi kemik ve bakteriyel embolilerin yerleşme olasılığının daha yüksek olduğu zengin bir venöz pleksus içerir. Lomber omurga, ağırlıklı olarak L4 ve L5 omurlarının tutulduğu fokal lezyonlarla kendini gösterir ve süreksiz çok bölgeli vertebral segmental yaralanmalar daha az yaygındır. Spondilodiskit, L3-L4, L4-L5 ve L5-S1 seviyelerinde yaygındır ve ayrıca servikal, torasik ve lomber omurganın birden fazla bölgesinde birikebilir (20).

Kompleks bruselloz spondiliti şiddetlidir ve enfeksiyon omurlardan epidural, prevertebral ve paravertebral dokular, majör lomber kaslar ve sinir kökleri gibi bitişik dokulara yayılabilir. Bu belirtiler spinal stenoza yol açabilir ve kas spazmı, motor zayıflık, duyusal anormallikler ve ciddi vakalarda parapleji gibi nörolojik komplikasyonlar ile omurilik ve sinir sıkışmasını tetikleyebilir. Yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bruselloz spondiliti tanısında daha faydalıdır (21).

Sakroiliak artrit, koyun tohumu bakterisi ile enfekte hastalarda daha yaygındır ve prezentasyonu, ağırlıklı olarak belirgin ağrısı olan genç kişilerde tek taraflı veya çift taraflı olabilir. İnsidans 15-35 yaş grubunda daha yüksek olup yaklaşık %55 dir. Genellikle ateş, bel ağrısı ve kalça ağrısı eşlik eder. Muayene, düz bacak kaldırma manevraları testi ve FABER testinin pozitif olduğunu ortaya çıkardı ve kolayca yanlış teşhise yol açabilir. Kemik taramaları, MRG'ler ve artrosentez yanlış tanıyı önleyebilir (22).

Gastrointestinal semptomlar brusellozlu hastalarda yaygındır ve brusellozlu hastaların yaklaşık %50'sinde iştah azalması, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal ve kabızlık ve hepatosplenomegali şeklinde kendini gösterebilir. Gastrointestinal rahatsızlıklar varsa, gastrointestinal komplikasyonlar düşünülmelidir (23).

Karaciğer vücuttaki en kapsamlı retiküloendotelyal fagositik sistemdir ve patojenik mikroorganizmaların istilasına hızlı ve kontrollü bir yanıt verme yeteneğine sahiptir. Bununla birlikte Brucella, karaciğerin bağışıklık toleransını kullanarak bağışıklık tepkisinden kaçabilir ve konakçıda varlığını sürdürebilir. Brucella, hepatik şekilli hücre aktivasyonunu ve kollajen salgılanmasını uyararak skar dokusu oluşturabilir ve kronik fibroz veya siroza yol açabilir. Karaciğer fonksiyonu, Brucella ile enfekte kişilerde genellikle normaldir ve en yaygın anormallikler, transaminazlarda ve spesifik olmayan alkalin fosfatazda artış olarak ortaya çıkar. Bununla birlikte, karaciğer enzimlerinin yükseldiği tüm vakalar karaciğer tutulumu olarak sınıflandırılamaz ve bruselloza bağlı akut hepatit çok yaygın değildir (24).

Hemoglobin ve trombositlerdeki azalmalar sıklıkla brusellozun neden olduğu sindirim komplikasyonlarına eşlik eder. Hastalar çoğunlukla çiğ süt tüketir ve muayenede ateş, aşırı terleme, bulantı, kusma, karın ağrısı ve sağ kadran hassasiyeti, hepatosplenomegali ve skleranın sararması gibi diğer semptomlarla başvurabilirler. Serolojik testler ve görüntüleme tanıyı doğrulayabilir ve karın bilgisayarlı tomografisi (BT) batın ultrasonografisinden (USG) daha hassastır. Brusellozlu 251 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 21(%8.4) hastada

splenomegali, 15 (%6) hastada hepatomegali, 4 (%1.6) hastada dalak apsesi, 2 (%0.8) hastada dalak kisti, 2 (%0.8) hastada akut apandisit saptandı (25).

Brusellozun solunum yolu enfeksiyonları nadirdir ve çoğu klinik vaka olarak rapor edilmiştir; pnömoni, plörezi, pulmoner nodüller, pulmoner granülom, plevral efüzyon, akciğer apsesi, torasik apse, pnömotoraks, lenf nodu büyümesi ve mediastinal hastalık bildirilmiştir.

Retrospektif bir çalışmada, Georgios Pappas ve ark. brusellozlu 450 hastanın sadece 37'sinde solunum tutulumu bulmuşlardır. Hastalar, lober pnömoni, bronkopnömoni, plevral efüzyon ve hiler lenf nodu büyümesi olarak ortaya çıkan dispne gibi bireysel semptomlarla birlikte başlıca ateş ve öksürük ile başvurmuştur (26).

Pulmoner bruselloz, kontamine aerosollerin solunması ve bakteriyeminin bulaşması ile ilişkili olabilir. Ancak basit bruselloz için konvansiyonel tedavi ile nadiren şiddetli olur. 2002-2012 yılları arasında Türkiye'de brusellozlu hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarını retrospektif olarak incelendiğinde pnömonili hastaların çoğunda çiğ, pastörize edilmemiş süt veya süt ürünleri tüketme öyküsü vardı. Klinik prezentasyon, akciğerlerde işitilebilir ıslak rallerle birlikte ateş ve öksürük idi ve bu, görüntüleme ile daha da doğrulanabilir. Serolojik testler veya kan kültürleri Brucella enfeksiyonunu doğrular ve laboratuvar testlerine yüksek C-reaktif protein, eritrosit sedimantasyon hızı, kalsitonin ve diğer inflamatuar belirteçler eşlik edebilir. Ek olarak, akciğerlerdeki enflamatuvar hücrelerin masif infiltrasyonu, masif pulmoner değişikliklere ve plevral efüzyonlara yol açabilir (27).

Bruselloz vakalarının yaklaşık %2-20'si genitoüriner sistemi tutar ve sıklıkla klinik olarak ateş, epididimde şişlik ve skrotal ağrı ile kendini gösterir. Genitoüriner brusellozun en yaygın komplikasyonları tek taraflı epididimal-orşit ve orşittir, bunu prostatit, sistit, vajinit ve tubo-ovaryan apseler takip eder ve daha az sıklıkla böbrek tutulumu görülür (28).

Akut fazda testiküler enfeksiyonlu bruselloz baskındır. Retrospektif bir çalışmada, Zhou Yan ve ark. 10 yıllık bir süre içinde bruselloz ile başvuran 801 hastanın 22'sinde genitoüriner yaralanma komplikasyonları buldu. Erkek hastalar çoğunlukla orşit, epididimal-orşit, prostatit ve esas olarak ateş, testis şişmesi, ağrı ve idrara çıkma zorluğu ile kendini gösteren üretral darlık ile komplike olmuştur. Yalnızca bir kadın, artan lökore, adet düzensizlikleri ve alt karın şişliği ile kendini gösteren vajinit ve servisit ile komplike hale gelmiştir (29).

Epididimit genellikle epididimal-orşit olarak adlandırılan orşit ile bir arada bulunur ve klinik olarak inatçı ateş, akut skrotal ağrı, şişlik ve tıkanıklık ile

karakterizedir ve nadiren testiküler apseler, atrofi ve oligospermiye eşlik edebilir. Safwat ve ark. önemli ölçüde bozulmuş bir üreme sistemi ve kronik brusellozlu hastalarda daha yüksek bir erektil disfonksiyon (ED) prevalansı bulmuştur; bu, vakaların %70›ini oluşturur ve testis atrofisi ve serumla ilişkili olarak serum testosteron düzeylerini düşürür (30).

Brusellozlu hastalar genellikle değişen derecelerde ventriküler diyastolik disfonksiyon ve miyokard hasarı ile ilişkilidir. Brucella ile tekrarlayan kronik enfeksiyon, vasküler endotel disfonksiyonuna yol açabilir ve aterosklerozu teşvik ederek çeşitli kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir (31).

Enfektif endokardit, insidansı brusellozlu hastalarda <%2'den az olmasına rağmen, kardiyovasküler sistemle birlikte brusellozun en sık görülen komplikasyonudur. Endokardit sıklıkla aortik ve mitral kapakçıkları tutar ve hastalar sıklıkla yüksek C-reaktif protein veya eritrosit sedimantasyon hızı ile birlikte ateş, halsizlik ve göğüs ağrısı ile başvururlar. Enfektif endokardit ölümcül olabilen venöz tromboz, organ embolisi ve kalp yetmezliğine yol açabilir. Brusellozun genel ölüm oranı yaklaşık %1 olmasına rağmen, bruselloz ölümlerinin >%80' i endokarditle ilişkilidir (32).

Çalışmalar, enfektif endokarditli hastaların %22-43›ünde embolik olayların mevcut olduğunu göstermiştir. Brusella enfeksiyonunun neden olduğu endokardite bağlı akut miyokard enfarktüsü ve iskemik inme genellikle septik arter embolisi ile ilişkilidir. Enfekte koroner embolinin en yaygın bölgesi sol ön inen daldır; ancak aktif endokardit sırasında yapılan koroner anjiyografi sistemik emboliye yol açabilmektedir. Brucella enfeksiyonu aort tutulumuna da neden olabilir ve brucella kan kültürü pozitif olan ve ateş, sırt ağrısı veya göğüs ağrısı ile başvuran 50 yaşın üzerindeki hastalarda brucella aort tutulumu ve anevrizma oluşumu için kapsamlı tanı testleri yapılmalıdır (33).

Brusellozdaki hematolojik anormallikler, enfeksiyon, hipersplenizm, fagositoz, miyelosupresyon, yaygın antikoagülasyon ve otoimmün hemoliz nedeniyle değişen demir metabolizması ile ilişkili olabilir.

Bruselloz, hematolojik hastalık ile komplikedir ve en yaygın olarak pediatrik hastalarda akut fazda ortaya çıkar; hastalarda hepatosplenomegali ve lenf nodu büyümesi olabilir. Anemi, çocukların yaklaşık %20-53'ünde ortaya çıkan en yaygın hematolojik komplikasyondur; lökopeni insidansı yaklaşık %8-38'dir; trombositopeni %2-16; ve pansitopeni insidansı genellikle %10'dan azdır. Justman ve ark. 511 bruselloz hastalığında 68 (%13) anemik, 144 (%28) lökopenik, 74 (%14) trombositopenik ve 9 (%2) allositopenik olduğunu bulmuşlardır (34).

Sinir sisteminde bruselloz insidansı yaklaşık %0.5-25 olup, patogenezi hücre içi mikroorganizmaların doğrudan invazyonu veya enfeksiyonun neden olduğu nöropatolojik değişikliklerin immün mekanizması ile ilişkili olabilir (35).

Nörobruselloz (NB), menenjit, kronik periferik hastalık ve yaygın merkezi sinir sistemi hastalığı olmak üzere üç şekilde kendini gösterir. Tanı, hastanın klinik sunumuna, beyin omurilik sıvısı testine, görüntülemeye, serolojik testlere ve bakteri kültürüne bağlıdır. Beyin omurilik sıvısı testi, lenfositozu, artmış protein seviyesini ve azalmış glikoz konsantrasyonunu ortaya çıkarır. Anormal bulguları olan ve bruselloz şüphesi olan hastalarda kranial MRG tercih edilir. Menenjit, nörobrusellozun en yaygın tezahürüdür. Ayrıca meningoensefalit, miyelit, radikülit, kraniyal sinir tutulumu, serebrovasküler hastalık, beyin apsesi, intrakraniyal hipertansiyon, hidrosefali, epidural apse, demiyelinizan hastalık, Guillain-Barre sendromu (GBS), serebral venöz tromboz, parapleji ve afazi bildirilmiştir (36).

1.4. Tanı

İnsan brusellozu herhangi bir organı ve vücut sistemini etkileyebileceğinden, enfeksiyonun ortaya çıkan semptomları patognomonik değildir ve bu nedenle hastalık diğer tıbbi durumlarla kolayca karışabilir. Tersine, brusellozun yanlış olarak pozitif teşhisi, istenmeyen ilaç etkilerine ve daha az önemli olmayan diğer ciddi bulaşıcı veya bulaşıcı olmayan hastalıkların gözden kaçmasına neden olabilir. Brucella enfeksiyonlarının antibiyotik tedavisi de zordur ve diğer enfeksiyöz hastalıklar için rutin olarak reçete edilmeyen antimikrobiyal ilaç kombinasyonlarının uzun süreli uygulanmasını gerektirir. Bu nedenle, insanlarda brusellozun doğru teşhisi, yalnızca erken ve yeterli hasta yönetimi için değil, aynı zamanda hasta hayvanlara maruz kalmayı, kontamine gıda tüketimini (özellikle süt ürünleri), laboratuvar güvenlik uygulamalarının ihlalini ortaya çıkarabileceğinden, halk sağlığı açısından da ciddi bir öneme sahiptir (37).

İnsan brusellozunun mikrobiyolojik tanısı üç farklı modaliteye dayanır: kültür, seroloji ve nükleik asit amplifikasyon testleri. Bu teşhis yaklaşımlarının farklı klinik kullanımları ve bunların göreceli avantaj ve dezavantajları vardır.

Brucella organizmalarının kültür tespiti, cins üyelerinin yavaş büyüyen özellikleri, laboratuvar güvenliği endişeleri ve uzun süreli hastalık ve fokal enfeksiyonlarda azalan duyarlılık nedeniyle engellenmesine rağmen, bakterinin izolasyonu hastalığın tartışılmaz kanıtıdır. Bakterinin kültür geri kazanımı, tür

düzeyinde ve genotiplemede kesin olarak tanımlanmasına izin vererek kaynağın izlenmesini, virülansı yüksek ve aşı brucella suşları arasında ayrım yapılmasını ve antibiyotik duyarlılık testi yapılmasını mümkün kılar (38).

Kan kültürlerinde brusella saptanması, serolojik test sonuçlarının hala negatif olduğu veya düşük veya sınırda antikor titreleri gösterdiği erken evrelerde hastalığın varlığını doğrulamayı da mümkün kılar. Brucella izolasyonunun ek bir faydası, klinik olarak enfeksiyondan şüphelenilmeyen ancak spesifik olmayan bir febril sendromunun rutin çalışmasının bir parçası olarak alınan bir kan kültüründen organizmanın geri kazanıldığı hastalarda sağlam bir tanı koymasıdır. Bu önemli bir husustur çünkü zoonotik kaynaklara önceden maruz kalma öyküsü, hastalığın uzun süreli, yani haftalarca veya aylarca süren inkübasyonu nedeniyle her zaman ortaya çıkarılamaz. Brusellozun klinik özellikleri sıklıkla sistemik ve lokalize enfeksiyonlar ve romatizmal veya hematolojik bozukluklar dahil olmak üzere diğer tıbbi durumları düşündürür (39).

Hastalık olasılığı düşünülmediğinde brucellaya özgü serodiagnostik testler ve nükleik asit amplifikasyon testleri istenmemekte ve bu nedenle tanı atlanabilmektedir. Hong Kong'da bir bruselloz enfeksiyonu salgınında gösterildiği gibi, brusellozun nadir olduğu, hastalık farkındalığının düşük olduğu ve hekimlerin ayırıcı tanıya dahil etmediği ülkelerde bu durum nadir değildir. Bununla birlikte, insan brusellozu "büyük bir taklitçi" olduğundan, endemik bölgelerde bile bu enfeksiyonun olasılığı her zaman göz önünde bulundurulmamaktadır. Örneğin, İsrail'in enfeksiyonun hiperendemik olduğu güney bölgesinde yapılan bir çalışmada, hastalıktan şüphelenilen 21 hastadan alınan 27 kan kültüründe ve enfeksiyonlu 27 kişiden alınan 42 kültürde B. melitensis üredi fakat bu durum dikkate alınmadı. Benzer bir deneyim, bir Türk hastanesinde, hastalığı kanıtlanmış 88 hastanın 52' sinin (%59.1) daha önce bir hekim tarafından muayene edildiği ve yanlış teşhis konulduğu bildirilmiştir (40).

1.5. Tedavi

Bruselloz için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), oral doksisiklin artı rifampin ile altı haftalık kombinasyon tedavisi veya altı hafta doksisiklin artı 21 gün streptomisin önermektedir. Birçok çalışma florokinolonların veya makrolidlerin kullanımını değerlendirmiştir (41).

Bu antibiyotiklerin herhangi bir in vivo üstünlüğünü gösterilmemiştir. Bu ajanların tümüne karşı in vitro duyarlılık hala çok yüksektir. Bruselloz monoterapisi, kabul edilemeyecek kadar yüksek klinik nüks oranları ile ilişkilidir ve önerilmemektedir (42).

Yapılan bir çalışmada tüm yetişkin hastalar için ilaç tedavisi, streptomisin artı iki aylık uzatılmış bir doksisiklin kürünü içermiştir. Bu rejim, karaciğer fonksiyon testlerinin (uzun süreli rifampin tedavisi göz önüne alındığında) uygun şekilde izlenmesini imkansız kılan bölgenin kırsal karakteri nedeniyle ve ayrıca daha basit, tek ilaçlı bir oral rejime daha iyi uyum nedeniyle seçilmiş. Akut enfeksiyonu olan 144 hastanın tümü, uzun vadeli komplikasyonlar olmadan tedaviye olumlu yanıt vermiştir (43).

Kaynaklar

1-Cosgrove SE, Perl TM, Song X, et al. Ability of physicians to diagnose and manage illness due to category A bioterrorism agents. Arch Intern Med 2005;165:2002–2006.

2-Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, et al. The new global map of human brucellosis. Lancet Infect Dis 2006;6:91–99.

3-Evans AC. Brucellosis in the United States. Am J Public Health 1947;37:139–151.

4-Dwight D. and Bowman M.S.. Introduction to the Alphaproteobacteria: Wolbachia and Bartonella, Rickettsia, Brucella, Ehrlichia and Anaplasma. Top. Companion Anim. Med. 2011;26(4): 173–177.

5-Scholz HC et al. Brucella vulpis sp. nov., isolated from mandibular lymph nodes of red foxes (Vulpes vulpes). Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2016;66(5): 2090–2098.

6-Megid J., Mathias L.A. and Robles C.A.. Clinical manifestations of brucellosis in domestic animals and humans. Op. Vet. Sci. J. 2010;4: 119–126.

7-Coelho A.C., Díez J.G. and Coelho A.M.. Risk Factors for Brucella spp. in Domestic and Wild Animals, 2015;2–31. In: Baddour M. (ed.). Updates on Brucellosis. InTech.

8-de Figueiredo P., Ficht T.A., Rice-Ficht A., Rossetti C.A. and Adams L.G.. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis review of Brucellae host interactions. Am. J. Pathol. 2015;185(6): 1505–1517.

9-Christopher S., Umapathy B.L. and Ravikumar K.L.. Brucellosis: Review on the recent trends in pathogenicity and laboratory diagnosis. J. Lab. Physicians. 2010;2(2): 55–60.

10-Norman FF, Monge-Maillo B, Chamorro-Tojeiro S, Pérez-Molina JA, López-Vélez R. Imported brucellosis: A case series and literature review. Travel Med Infect Dis. 2016;14:182–199.

11-Akbayram S, Dogan M, Akgun C, Peker E, Parlak M, Caksen H, et al. An analysis of children with brucellosis associated with pancytopenia. Pediatr Hematol Oncol. 2011;28:203–208.

12-Aypak C, Altunsoy A, Kutta Çelik A. Epidemiological and clinical aspects of human brucellosis in eastern anatolia. J Nippon Med Sch. 2012;79:343–348.

13-Alshaalan MA, Alalola SA, Almuneef MA, Albanyan EA, Balkhy HH, AlShahrani DA, et al. Brucellosis in children: prevention, diagnosis and management guidelines for general pediatricians endorsed by the Saudi Pediatric Infectious Diseases Society (SPIDS) Int J Pediatr Adolesc Med. 2014;1:40–46.

14-Golem S.B. [The situation of brucellosis in Turkey] (in Turkish). Turk Hij Tec Biyol Derg. 1949; 9: 32-63.

15-Godfroid J, Kasbohrer A. Brucellosis in the European Union and Norway at the turn of the twenty-first century. Vet Microbiol. 2002; 90: 135-145.

16-Istanbulluoglu E, Diker S. [Serologic studies on Brucella canis] (in Turkish). Ankara Univ Vet Fak Derg 1983;30:14–8.

17-Diker S, Istanbulluoglu E, Ayhan H, Soysal G. [A serologic study of human Brucella canis infections in the Bursa region] (in Turkish). Mikrobiyol Bul 1984;18:203–7.

18-Koksal F, Akan E, Baslamisli L, Diker S, Yigit S, Ozcan K. [Antibody levels to B. abortus, B. canis and C. burnetti in the sera of patients with brucellosis-like symptoms] (in Turkish). Mikrobiyol Bul 1988;22:132–41.

19-Unuvar G. K., Kilic A. U., Doganay M. Current therapeutic strategy in osteoarticular brucellosis. North Clin. Istanb 2019;6 (4), 415–420.

20-Ma L., Ma J., Chen X., Dong L. A 10-year retrospective comparative analysis of the clinical features of brucellosis in children and adults. J. Infect. Dev. Ctries 2021;15 (8), 1147–1154.

21-Charalambides C., Papademetriou K., Sgouros S., Sakas D. Brucellosis of the spine affecting multiple non-contiguous levels. Br. J. Neurosurg. 2010;24 (5), 589–591.

22-Dayan L., Deyev S., Palma L., Rozen N. Long-standing, neglected sacroiliitis with remarked sacro-iliac degenerative changes as a result of brucella spp.infection. Spine J. 2009;9 (3), e1–e4.

23-Dean A. S., Crump L., Greter H., Hattendorf J., Schelling E., Zinsstag J. Clinical manifestations of human brucellosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS Negl. Trop. Dis. 2012;6 (12), e1929.

24-Giambartolomei G. H., Delpino M. V. Immunopathogenesis of hepatic brucellosis. Front. Cell Infect. Microbiol. 2019;9.

25-Denk A., Ozden M. A case of brucellosis presenting with acute hepatitis and bicytopenia. Infez Med. 2015;23 (2), 178–181.

26-Pappas G., Bosilkovski M., Akritidis N., Mastora M., Krteva L. Tsianos E.Brucellosis and the respiratory system. Clin. Infect. Dis. 2003;37 (7), e95–e99.

27-Xie S., Zhou Y., Zheng R., Zuo W., Zhang Y., Wang Y., et al.. Childhood pneumonia due to brucellosis: A case report. Med. (Baltimore) 2019;98 (27), e16247.

28-Batirel A., Regmi S. K., Singh P., Mert A., Konety B. R., Kumar R. Urological infections in the developing world: an increasing problem in developed countries. World J. Urol 2020;38 (11), 2681–2691.

29-Zhou Y., Xie S., Zheng R., Dai Q., Xu Z., Zuo W., et al.. Brucellar reproductive system injury: A retrospective study of 22 cases and review of the literature. J. Int. Med. Res. 2020;48 (6), 300060520924548.

30-Safwat A. S., Hasanain A. F., Mahran A., Bakkar S., Abdel-Aal S., Nafee A. Erectile dysfunction among patients with chronic brucellosis. Int. J. Impot Res. 2018;30 (5), 230–236.

31-Togan T., Ciftci O., Gunday M., Narci H., Arslan H. Does brucellosis cause arterial stiffness and ventricular remodelling through inflammation? Acta Cardiol. 2015;70 (2), 185–195.

32-Açar G., Ozkok A., Dönmez C., Avcı A., Alizade E., Yanartaş M., et al.. Myocardial infarction due to septic coronary artery embolism in the course of brucella endocarditis. Herz. 2015;40 (2), 335–337.

33-Cascio A., De, Caridi G., Lentini S., Benedetto F., Stilo F., Passari G., et al.. Involvement of the aorta in brucellosis: the forgotten,life-threatening complication. a systematic review. Vector Borne Zoonotic Dis. 2012;12 (10), 827–840.

34-Justman N., Fruchtman Y., Greenberg D., Ben-Shimol S. Hematologic manifestations of brucellosis in children. Pediatr. Infect. Dis. J. 2018;37 (6), 586–591.

35-Kanjo M. A., Ahmed H. M., Alnahari E. A. Unusual presentation of neurobrucellosis in jeddah, kingdom of Saudi Arabia. Neurosci. (Riyadh) 2021;26 (4), 385–388.

36-Maji S., Manjunath N., Bahubali V. H., Shome R., Palaniappan M., Lahiri S., et al.. Chandrashekar n. neurobrucellosis: A neglected entity? an update

from tertiary care neurocentre of south East Asia. J. Neurol. Sci. 2020;411, 116683.

37-Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. Lancet Infect Dis 2007;7:775–786.

38-Tang L, Liu J, Wang Y, Zhang H, Chen C. Evaluation of a hypervariable octameric oligonucleotide fingerprints assay for identification of and discrimination between wild-type and vaccine strains of Brucella melitensis. Am J Vet Res 2017;78:495–499.

39-Lucero NE, Corazza R, Almuzara MN, Reynes E, Escobar GI, Boeri E, Ayala SM. Human Brucella canis outbreak linked to infection in dogs. Epidemiol Infect 2010;138:280–285.

40-Yilmaz B, Ozdemir G, Aktas E, Komur B, Alfidan S, Memisoglu S, Duymuş TM. Brucellosis suspicion is the most important criterion for diagnosis particularly in endemic regions. Open Orthop J 2016;29:10.

41-Agalar C, Usubutun S, Turkyilmaz R. Ciprofloxacin and rifampicin versus doxycycline and rifampicin in the treatment of brucellosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999; 18: 535-538.

42-Rolain JM, Maurin M, Raoult D. Bactericidal effect of antibiotics on Bartonella and Brucella spp: clinical implications. J Antimicrob Chemother. 2000; 46: 811-814.

43-Andriopoulos P et al. Acute brucellosis: presentation, diagnosis, and treatment of 144 cases. Int J Infect Dis. 2007;Jan;11(1):52-7.

BÖLÜM 5

UYUZ

Serap Köran Karadoğan

(Uzm Dr), İzmir Büyükşehir Belediyesi Eşrefpaşa Hastanesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Birimi
E-mail: gafkaradogan@yahoo.com
ORCID: 0009-0004-5302-2542

Uyuz hastalığı Sarcoptes scabiei adı verilen bir parazitin oluşturduğu kaşıntılı bir deri enfestasyonudur. Özellikle el bilek iç yüzleri, el parmak yan yüzleri, el parmak araları, göğüs çevresi, kasıklar, koltuk altları ve genital bölge olmak üzere kıvrımlarda gözlenir. Kalın skuam, krut ve fissürlerin gözlendiği ve daha seyrek bir tür olan krutlu scabies ise immun suprese kişilerde yoğun parazit varlığı ile karakterizedir. Uyuz hastalığında tanı klinik bulgular ve mikroskobik/dermatoskopik incelemede parazitin kendisinin, yumurtasının veya feces kalıntılarının görülmesi ile konulur (1).

1. Klasik Uyuz Hastalığı

1.1.Epidemiyoloji: Her yaş ve sosyoekonomik grupta görülebilir. Dünya çapında prevalansı 200 milyon kişi olarak hesaplanmıştır (2). Okullar, yurtlar, hapishaneler, yaşlı bakım evleri gibi kalabalık yerlerde salgınlar gelişebilmektedir (3).

Genelde bir hastada ilk atakta 10-15 adet parazit bulunur. Bu parazitler deri altında tüneller açarak yumurta bırakırlar. Bir parazitin ömrü yaklaşık 4-6 haftadır (4). Konak dışında 24-36 saat canlı kalırlar. Ortamın nem oranı yüksekse bu süre uzayabilir (5).

1.2. Bulaşma yolları: Genelde aile bireyleri ve seksüel partnerler arasında direk ve uzun süreli temas ile bulaş söz konusudur. Ancak uyuzlu hastanın giysileri, çarşafları ve eşyaları ile de seyrek olarak bulaş bildirilmiştir (6).

1.3. Klinik bulgular: Uyuzun en belirgin semptomu genelde şiddetli ve geceleri artış gösteren kaşıntıdır. Kaşıntıya parazit, parazitin yumurtaları ve

fecesine karşı tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonunun yol açtığı düşünülmektedir. Genelde enfestasyondan sonra 3-6 hafta içinde semptomlar ortaya çıkar. Öte yandan, önceden uyuz geçirmiş kişilerde daha önce duyarlanmaya bağlı olarak enfestasyondan sonraki 1-3 gün içinde semptomlar çıkabilir.

Tipik deri bulguları çoğu kez ekskoriye küçük eritemli papüller şeklindedir. Parazitin yumurta bıraktığı tüneller 2-15 mm'lik ince, gri, kırmızı- kahverengi düzensiz çizgiler şeklinde görülür. Bu yapılar karakteristik olmakla birlikte sekonder enfeksiyon veya ekskoriyasyon nedeniyle her zaman görülmeyebilir. Ayrıca kabarıklık, vezikül, bül ve püstüller de görülebilir. Lezyonlar parmak kenarları, parmak araları, el bilek iç yüzleri, dirsek ekstensör yüzleri, aksillar bölge, kadınlarda periareolar bölge, göbek çevresi, bel bölgesi, erkeklerde glans penis, diz dirsek ekstensör yüzleri, kasıklar ve ayak yanları ve arkasında görülebilir. Sırtta genelde tutulum olmaz. Küçük çocuklarda ve yenidoğanlarda sıklıkla avuç içi ve ayak tabanlarında ve parmaklarda yoğun tutulum görülür. Çocuklarda lezyonlar genelde daha inflamatuardır ve sıklıkla bül ve veziküller görülür (1,6).

Daha seyrek olarak özellikle genital bölge, aksillalar, kalçalar ve kasıklarda nodüller görülebilir. Bunların önceden veya o sırada geçirilen uyuza karşı hipersensitivite reaksiyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (7).

2. Norveç uyuzu (krutlu uyuz): HIV, HTLV-1, lepra, lenfoma gibi hücresel immunitenin bozulduğu durumlarda, Down sendromunda, uzun süre topikal kortikosteroid kullanımında çok sayıda sarkoptun gözlendiği seyrek görülen bir uyuz formudur. Özellikle saçlar, el ve ayaklar olmak üzere her yer tutulabilir. Tırnaklarda kalınlaşma olabilir. Kaşıntı minimaldir veya hiç olmayabilir. Eritemli plaklar halinde başlayıp hızla skuam eklenir. Deri kötü kokulu ve yer yer verrüköz hal alabilir.

1.4. Laboratuar incelemeleri: Eozinofili ve serum immun globülin E düzeylerinde yükseklik gözlenebilir (6).

1.5. Komplikasyonlar(8):

Sekonder streptokokal enfeksiyonlar (impetigo, ektima, paronişi, furonküloz)

Sepsis (immun yetmezlikte özellikle Norveç uyuzunda)

Poststreptokokal glomerulonefrit

Jeneralize ürtiker

Psikososyal sorunlar (depresyon, anksiyete, okul ve sosyal yaşamda dışlanma vb)

1.6. Tanı: Tanı klinik olarak konulur ve parazitin kendisinin, yumurtalarının veya feces kalıntılarının mikroskobik ve/veya dermatoskopik olarak saptanmasıyla doğrulanabilir. Ancak parazit sayısı az olduğunda bunlar görülemeyebilir ve klinik bulgular ve fizik muayeneye göre uyuz ön tanısı konularak tedaviye başlanabilir (9,10). Seyrek olarak deri biyopsisine ihtiyaç duyulabilir.

1.6.1. Öykü ve fizik muayenede geceleri artan görünür deri bulgularına göre abartılı düzeyde yoğun kaşıntı (yenidoğan ve küçük çocuklarda baş bölgesi hariç), karakteristik lezyonlar ve dağılımda kaşıntılı döküntü ve/veya aile bireylerinde benzer şikayetlerin olması uyuz tanısını akla getirmelidir.

Norveç uyuzunda ise kalın kabuklu fissürlü plaklar ve daha ileri yaş veya immun suprese yaş söz konusudur.

1.6.2. Mikroskopik inceleme: Bu yöntemle %46 ila 90 duyarlılık ve %100 spesifisite ile sarkopt veya elemanları görülebilir (11). Bir tünelin üst kısmındaki epidermis hafif yağlanarak bir bistüri yardımıyla kanatmadan hafif kaldırılır ve küretaj yapılır. Bir lam üzerine alınan materyal (krut varsa potasyum hidroksit eklenerek) mikroskopta incelenir. Yapışkan bir selobant da ilgili bölgeye hızla yapıştırılıp lama yapıştırılabilir. Mikroskopide sarkoptun kendisi, yumurtaları ve feces kalıntıları aranır.

1.6.3. Dermoskopide ise tünel içinde parazitin kafasına denk gelen koyu üçgen bir şekil ('delta wing' belirtisi) görülebilir. Norveç uyuzunda 'noodle' benzeri tünel yumakları görülebilir (12).

1.7. Ayırıcı tanı: Uyuzda lezyonlar çok kaşıntılı olduğu için genelde ekskoriyasyonlar gözlenir. Uyuz hastalığının ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 1'de listelenmiştir (1).

Psoriasis, atopik dermatit, kontakt dermatit ve numuler dermatit gibi dermatozlarda lezyonların tipik yerleşim yeri ve aile öyküsünün olmaması önemli ipuçlarıdır.

Dermatitis herpetiformiste ön kollar, dizler, saçlı deri ve kalçalarda çok kaşıntılı inflamatuar papüller ve veziküller gözlenir. Deri biyopsisi ve immun floerasan incelemede dermal papillada granuler immun globülin A birikimi tanı koydurucudur.

Büllöz pemfigoidde genelde yaşlı hastalarda kaşıntılı papüller, egzematöz veya ürtiker benzeri lezyonları takiben eritemli ve ürtikaryal zeminde gergin büller gözlenir. Tanıda deri biyopsisi ve immun floresan incelemede lineer immunglobulin G ve/veya C3 birikimi tanı koydurucudur.

İnfantlarda akropüstülozda özellikle avuç içi ayak tabanında olmak üzere ekstremitelerde kaşıntılı, tekrarlayan vezikülopüstüller gözlenir. Uyuzun tipik yerleşimi olmaması ve tünellerin olmaması ayırıcı tanıya yardımcıdır.

Langerhans hücreli histiyositozda kıvrımlar ve saçlı deride, kalçalarda kırmızı-turuncu veya sarı-kahverengi krutlu papüller, erozyonlar veya peteşiler görülür. Tanı deri biyopsisi ile kesinleştirilebilir.

Delüzyonel parazitozda ise hasta uyuz olmadığı olmadığı halde parazitin varlığına inanır. Bu hastalarda psikiyatriye yönledirme ile tanı netleştirilebilir.

Tablo 1. Uyuz hastalığında ayırıcı tanı

Klasik uyuzda
Atopik dermatit
Kontakt dermatit
Numuler dermatit
Artropod ısırıkları
Dermatitis herpetiformis
Büllöz pemfigoid
Delüzyonal parazitozlar
Infantlarda
Infantil akropüstülozis
Langerhans hücreli histiyositoz

Norveç uyuzunda
Psoriasis vulgaris
Seboreik dermatit
Darier hastalığı
Palmoplantar keratoderma

1.8. Tedavi: Uyuz hastalığında temel yaklaşım enfestasyonun eradikasyonu, kaşıntının kontrol altına alınması, komplikasyonların yönetilmesi, hastanın yakın çevresinin tedavisi ve bulaşın/rekürrensin önlenmesi için çevresel önlemlerin alınması olarak sıralanabilir (4,13).

1.8.1 Enfestasyonun eradikasyonu: Bunun için hem hastanın hem hastanın yakınlarının tedavi edilmesi esastır. Tedavide ilk seçenek topikal permetrin ve oral ivermektindir. Gelişmekte olan ülkelerde %10 veya 25 oranında topikal benzil benzoat da ucuz olması nedeniyle tercih edilmektedir. Bunun dışında kükürt, topikal ivermektin, topikal spinosad, topikal krotamiton ve topikal lindan da kullanılabilir.

Topikal permetrin: Klasik uyuzda 2 aylıktan büyük çocuklarda, gebelerde, laktasyonda ve erişkinlerde güvenlidir. Boyundan aşağı bütün vücuda (tırnak dipleri dahil) tek nokta kalmaksızın sürülmesi önerilir (14). Erişkinlerde tek uygulamada 30 gr krem kullanımı yeterlidir. Daha küçük çocuklarda saç dipleri de tutulabildiği için yüz ve saçlı deriye de sürülmesi önerilmektedir. İlacın uygulandıktan sonra 8-14 saat süreyle deride kalması gereklidir. Geceleri uygulama daha pratiktir. İlk uygulamadan 1-2 hafta sonra tekrar uygulama önerilir. Permetrin genelde iyi tolere edilir. Bazen deride irritasyon yaratabilir.

Oral ivermektin: Topikal permetrine kıyasla uygulama kolaylığı vardır. Özellikle bakım evleri, yurtlar gibi kalabalık yerlerdeki salgınlarda kullanımı yararlıdır. Gebelerde ve 15 kg'dan az çocuklarda güvenilirliği net değildir ve bu yüzden ilk tedavi seçeneği değildir. Sınırlı ovisidal etkinliği nedeniyle uyuz tedavisinde 200 mcg/kg dozunda bir kez uygulama ve 1-2 hafta sonra aynı dozun tekrarlanması şeklinde önerilir. Meta-analizlerde topikal permetrin ile oral ivermektinin etkinliği birbirine yakın bulunmuştur (14,15). Uyuz tedavisinde kullanıldığında belirgin bir yan etki gözlenmemiştir.

Alternatif tedaviler: Diğer tedavi ajanları arasında benzil benzoat, ivermektin, spinosad, krotamiton, malation ve lindan sayılabilir. Bunların permetrin kadar etkili olmadığı gösterilmiştir (1,15).

Benzil benzoat üstüste iki gün geceleri birer kez sürülüp 1 hafta sonra tekrarlanır. Erişkinlerde %25 ve 1 yaşından büyük çocuklarda %10-12.5 oranında önerilmektedir. Lokal irritasyon ve kaşıntıya yol açabilir.

Kükürt yenidoğan ve gebelerde kullanılabilen kötü kokulu ve ucuz bir topikal ilaçtır. Hem keratolitik hem de skabisidal etkilidir. Vazelin içinde %2-10 kükürt şeklinde majistral formül hazırlatılarak kullanılır. İnfantlarda daha %6 veya daha düşük konsantrasyonlar tercih edilmelidir (16). Ardarda 3 gün üstüste geceleri sürülüp sabahları durulama şeklinde önerilebilir. Etkinliği arttırmak için 1-2 hafta sonra uygulamanın tekrar edilmesi önerilir. Yan etkileri olarak deride yanma ve eritem görülebilir.

Topikal ivermektin %1 losyon majistraller içinde hazırlatılabilir. Boyundan aşağıya tüm vücuda sürülerek deride 8-14 saat bekletilmesi önerilir.

Hastanın semptomları devam ediyorsa 1 hafta sonra tekrarlanır. Lokal irritasyon ve yanma hissi oluşturabilir (1,14).

Spinosad %0.9 suspansiyon Amerika'da 2021 yılında erişkinlerde ve 4 yaş ve üzeri çocuklarda uyuz tedavisinde onay almıştır. Kutu çalkalandıktan sonra boyundan aşağıya tüm vücuda sürülen ürünün 10 dakika kadar kuruması beklenmeli ve daha sonra giyinilmelidir. Deride en az 6 saat bekletildikten sonra yıkanılması önerilir. İlaç parazitte fatal nöronal eksitasyona yol açar. Seyrek olarak deride yanma ve kuruluğa yol açabilir (17).

Krotamiton Boyundan aşağı tüm vücuda 24 saat arayla iki uygulama ve 48 saat sonra durulama şeklinde uygulanabilir. Permetrine göre daha az etkilidir.

Malation %0.5 losyon gece uygulanıp 8-12 saat sonra sabah durulanır. Nispeten pahalı ve alev alabilen bir preparattır.

Norveç uyuzunda 1-2 hafta süreyle 2-3 günde bir %5 topikal permetrin ile ardışık olmayan 3,5 veya 7 gün süreyle (1,2 ve 8. günler veya 1,2,8,9,15 günler veya 1,2,8,9,15,22,29. günler) 200 mcg/kg dozunda oral ivermektin kombinasyonu önerilir. Topikal benzil benzoat (erişkinlerde %25 ve çocuklarda %10-12.5 oranında) da alternatif olarak kullanılabilir. Erişkinlerde kalın krutlar için topikal keratolitik kremler (vücuda %12 amonyum laktat veya el ayaklara üre) eklenebilir (18).

1.8.2. Kaşıntının kontrolü

Yoğun kaşıntı için geceleri sedatif gündüzleri non-sedatif bir antihistaminik eklenebilir.

Parazitlerin eradikasyonundan sonra orta veya yüksek potent kortikosteroidli kremler önerilebilir.

Kaşıntının şiddetli olduğu olgularda oral prednizolon (40-60 mg/gün) başlanarak 1-2 haftada doz azaltılabilir.

Tedavinin bitiminden 4-6 hafta sonra hasta tekrar değerlendirilmelidir. Tedavinin bitiminden sonra 1-4 hafta sonra gece kaşıntısı ve yeni lezyon çıkışının durması beklenir. Şikayetlerin artması durumunda yeniden bulaş veya alternatif tanı olasılığı üzerinde durulmalıdır. Postskabietik nodüller, tedaviye bağlı irritasyon da kaşıntının direnmesine yol açabilir (1,14).

1.8.3. Komplikasyonların tedavisi

Sekonder enfeksiyonlar- uygun antibiyoterapi eklenmelidir.

Postskabietik nodüller- İyileşme sonrası da nodüller kalabilir. Dermoskopi ile aktif hastalık olup olmadığı kontrol edilmelidir. Nodüllere 2-3 hafta süreyle günde 1-2 kez topikal potent kortikosteroidli kremler veya intralezyonel

kortikosteroid (triamsinolon asetonid, 5-10 mg/ml) uygulanabilir. Her bir nodüle 0.1 ml enjeksiyon yeterli olacaktır. Olgu sunumları şeklinde topikal kalsinörin inhibitörleri ve kriyoterapi de etkili bulunmuştur (19-20).

1.8.4. Hasta yakınları ve ortamın tedavisi

Semptomlar hemen değil bulaştan birkaç hafta sonra çıkabildiği için yakın temasın olduğu kişilerde aktif uyuz hastalığı bulunabilir. O yüzden çevrede özellikle son 6 haftada yakın temas edilen herkesin –bulgusu olmasa bile- hasta ile eş zamanlı tedavi edilmesi çok önemlidir. Özellikle Norveç uyuzunda kişinin uzun süre temas ettiği eşyalar ve ortamlar iyice temizlenmelidir. Kurumsal yerlerde hasta ile temas eden personel de taranmalı ve tedavi verilmelidir (21).

Ortamda bulunan eşyalardan yıkanabilenler yüksek ısıda yıkanmalı veya kuru temizlemeye verilmelidir. Yıkanamayanlar en az 3 gün dış ortamda bekletilmelidir(1,21).

1.9.Psikososyal etkiler: Hastalarda hem bulgular hem de tedavinin kötü kokulu olması gibi nedenlerle toplumda okul veya iş yerinden dışlanma, güvensizlik, depresyon, anksiyete, yaşam kalitesinde bozulma sık görülmektedir. Bu yönden de değerlendirme ve gerekirse destek uygun olacaktır (8-10).

Kaynaklar:

1. Meinking TL, Burkhart CN, Burkhart CG, Elgart G. Enfestasyonlar. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al (Eds). Dermatoloji 2012 (Nobel-Birinci Baskı):1291-1319.

2. Salavastru CM, Chosidow O, Boffa MJ, et al. European guideline fort he management of scabies. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31:1248.

3.Strong M, Johnstone P. Interventions for treating scabies. Cochrane Database Syst Rev 2007; CD000320.

4. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep 2021;70:1.

5. www.cdc.gov/parasites/scabies/index.html (Accessed on August 21, 2017).

6. Yürekli A. How does Sarcoptes scabiei var. hominis meet its oxygen needs? J Am Acad Dermatol 2023 Jun 2:S0190-9622(23)00994-5. doi:10.1016/jaad.2023.05.055. Epub ahead of print.

7. Thomas C, Coates SJ, Engelman D, et al. Ectoparasites: Scabies. J Am Acad Dermatol 2020;82:533.

8. Özden MG, Ertürk K, Kartal SP, Yaylı S, Göktay F, Doğramacı CA, Bayramgürler D, Özgen Z, Önder S, Kaçar N, Melikoğlu M, Tamer F, Şentürk N, Alpsoy E. An extraordinary outbreak of scabies in Turkey. J Eur Acad Dermatol 2010; 34(12):e818-20. doi:10.1111/JDV16699

9. Seetan K, Khamees A, Abusohyon B, Alrababah HM, Khasawneh F, Albataineh AM, Mahajnah AZ, Al-Schowaiter R. Scabies is associated with more anxiety, depression, and impaired quality of life: a cross-sectional comparative study. J Pharma Neg Results 2022;13(7): 6314-20. doi:10.47750/pnr.2022.13.507.768

10. Ali D. Impact of scabies on quality of life and correlation to depression and anxiety. J Psych 25:509. doi:10.35248/2378-5756.22.509

11.Pourhasan A, Goldust M, Rezaee E. Treatment of scabies, permethrin 5% cream vs crotamiton 10% cream. Ann Parasitol 2013;59:143.

12.Executive Committee of Guideline fort he Diagnosis and Treatment of Scabies. Guideline fort he diagnosis and treatment of scabies in Japan (third edition): Executive Committee of Guideline fort he Diagnosis and Treatment of Scabies. J Dermatol 2017;44:991.

13.Johnstone P, Strong M. Scabies. BMJ Clin Evid 2014;2014.

14.Currie BJ, McCarthy JS. Permethrin and ivermectin for scabies. N Engl J Med 2010;362:717.

15.Thadanipon K, Anothaisintawee T, Rattanasiri S, et al. Efficacy and safety of antiscabietic agents: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Acad Dermatol 2019;80:1435.

16.Pruksachatkunakorn C, Damrongsak M, Sinthupuan S. Sulfur for scabies outbreaks in orphanages. Pediatr Dermatol 2002;19:448.

17.Seiler JC, Keech RC, Aker JL, et al. Spinosad at 0.9% in the treatment of scabies: Efficacy results from 2 multi-center, randomized, double-blind, vehicle controlled studies. J Am Acad Dermatol 2022;86:97.

18. https://www.cdc.gov/parasites/scabies/health_proffessionals/meds.html (Accessed on Seprember 29, 2021).

19. Mittal A, Garg A, Agarwal N, et al. nodular scabies with topical tacrolimus. Indian Dermatol Online 2013;4:52.

20. Zawar V, Pawar M. Liquid nitrogen cryotherapy in the treatment of chronic, unresponsive nodular scabies. J Am Acad Dermatol 2017;77:e43.

21.FitzGerald D, Grainger RJ, Reid A. Interventions for preventing the spread of infestation in close contacts of people with scabies. Cochrane Database Syst Rev 2014; CD009943.

BÖLÜM 6

SUBAKUT TİROİDİT

Akif Doğantekin

(İç Hastalıkları Uzmanı), Özel Gaziantep Emek Hastanesi, Dahiliye Bölümü, Gaziantep, Türkiye, akifdogantekin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-6078-540X

1. Giriş

Tiroidin enflamatuar hastalıkları, toplu olarak en yaygın tiroid hastalığıdır. Bireysel olarak, nadir görülen akut bakteriyel tiroidit vakasından spektrumun diğer ucuna, hatta daha nadir olan Riedel tiroiditine kadar uzanırlar. Nispeten yaygın tiroid enflamatuar hastalıkları, subakut tiroidit sendromlarını içerir. Klinisyenleri özellikle ilgilendiren konu, hem subakut granülomatöz (ağrılı) tiroidit hem de subakut lenfositik (ağrısız) tiroiditin, büyük olasılıkla farklı etiyolojilere sahip olmalarına rağmen, klinik seyir açısından çok benzer olmasıdır. Bununla birlikte, benzerlikleri, sendromlar için etiyolojik heterojenite olabileceğini düşündürmektedir (1).

Klinik açıdan, subakut ağrısız tiroiditi Graves hastalığından (GH) ayırt etmek önemlidir, çünkü bu iki hastalık da birbirini taklit edebilir, ancak yalnızca GH spesifik tedavi gerektirir. Tiroiditlerin en yaygını olan kronik lenfositik (Hashimoto) tiroiditi, guatr ve hipertiroidizm (yaygın olmayan), hipotiroidizm (yaygın) veya ötiroidizm (en yaygın) ile kendini gösterir. Hashimoto tiroiditi tedavisinde levotiroksin (L-T4) tedavisi kullanıldığında, doktor aşırı tiroid hormonu uygulaması olasılığına karşı uyanık olmalıdır. Hassas tiroid uyarıcı hormon (TSH) ölçümleri, bu terapötik tuzaktan kaçınmaya yardımcı olur (2).

1.1. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Granülomatöz tiroidit, dev hücreli tiroidit ve de Quervain tiroiditi olarak da bilinen subakut tiroidit (SAT), tüm klinik tiroid anormalliklerinin %5' inden sorumludur. Pik insidans 30-50 yaşlarında görülür ve kadınlar erkeklere göre

üç kat daha sık etkilenir. Genel olarak SAT oluşumunun viral enfeksiyon veya otoimmün yanıtla ilişkili olduğuna ve duyarlılığın insan lökosit antijeni (HLA) ile ilgili olduğuna inanılır, esas olarak HLA-B*35, HLA-B*18:01, DRB1*01 ve C*04:01 ile ilişkilidir (3).

SAT, genellikle üç fazlı seyreden, kendi kendini sınırlayan inflamatuar bir tiroid hastalığıdır. Akut enflamatuar sürecin ilk aşaması tiroid foliküllerini yok eder ve tiroid hormonlarını dolaşım sistemine salarak tirotoksikoza neden olur. Daha sonra, tiroidde depolanan tiroid hormonu tükenir ve tipik olarak bir hipotiroidizm aşaması meydana gelir. Son olarak tiroid hormonları ve TSH seviyeleri genellikle 12 ay içinde hastalık geriledikçe normale döner. Ancak bazı hastalarda takipte nüks ya da kalıcı hipotiroidizm görülebilir. SAT insidans oranı son yıllarda artış eğilimini sürdürmüştür. Nüks ve uzayan tedavi süresi SAT tedavisi için ciddi problemler haline gelmiştir (4).

Nüks genellikle laboratuvar parametreleri, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) veya C-reaktif protein (CRP) ve ultrasonografik bulguların yükseldiği ağrı ataklarının tekrarlaması olarak tanımlanır. Birçok çalışma nüks oranlarını bildirmiştir, ancak çalışılan popülasyona bağlı olarak, SAT nüks oranındaki tutarsızlıklar, çalışılan gruplar arasında %0'dan %30'un üzerine kadar önemli ölçüde değişmektedir (5).

Tedavi sırasında ve hatta ilk ataktan yıllar sonra bile prednizolon dozu kademeli olarak azaltıldığında nüks oluşur. SAT tekrarı hastaların hayatını ciddi şekilde etkileyebilir ve onlar için psikolojik sıkıntılar yaratabilir. Bu nedenle, tekrarlayan SAT için risk gruplarının belirlenmesi, klinisyenlere nüksün erken önlenmesinde yol gösterici olabilir ve erken tanı ve uygun tedaviyi sağlayabilir. Çalışmalar belirli alanlarda SAT nüksü için risk faktörlerini araştırmış olsa da, klinisyenlerin SAT nüksüne ilişkin bilgi eksikliği giderilmeyi beklemektedir (6).

1.2. Klinik Bulgular

SAT'lı hastaların en yaygın şikayetlerinin, genellikle çene, kulak ve üst mediastene yayılan ön boyun ağrısı ve ayrıca özellikle geceleri yükselen ateş olduğu onlarca yıldır iyi bilinmektedir. Yorgunluk, halsizlik ve kas ağrısı da oluşabilir. Birçok hasta, genellikle düşük ila orta şiddette tirotoksikozun klinik ve/veya biyokimyasal belirtilerini gösterir. Az sayıda vakada, kilo kaybı, titreme ve çarpıntı gibi tirotoksikozun belirti ve semptomları klinik tabloya hakim olabilir. Yukarıda açıklanan semptomlar, SAT'ın ilk aşaması için tipik olarak kabul edilir. Tirotoksikoz fazı, tiroid foliküllerinin yıkımı ve tiroid hormonlarının salınması sonucu oluşur. Tipik seyir ayrıca ağrı ve ateşin düzeldiği ikinci fazı

ve bunu takip eden hipotiroidizm ile üçüncü fazı içerir. Kalıcı hipotiroidizm nadirdir (7).

Hastalığın doğal seyrinin genellikle kendi kendini sınırladığına inanılsa da, hastalar sıklıkla aylarca bile devam eden ve nadiren sadece glukokortikoid tedavisinden sonra düzelmeyen şiddetli semptomlardan muzdariptir.Hastalığın klinik özellikleri son yıllarda önemli ölçüde değişmektedir. Giderek daha fazla ağrısız SAT vakası rapor edilmiştir (8, 9). İkinci gözlem (ağrısız SAT), öncelikle COVID-19 hastalarına analjeziklerin ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçların (NSAID) sıklıkla uygulanmasına atfedilmiştir (10). Ancak ileri analizler, böyle bir tedavi uygulanmayan hastalarda bile ağrısız seyrettiğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, daha önce anahtar tanı kriteri olarak kabul edilen semptom olan boyun ağrısı her zaman mevcut görünmüyordu (11).Ateşin de inanıldığından daha az görüldüğü ve sıklıkla mikrohematüri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak vücut ısısı normal olan bazı hastalarda mikrohematüri de gözlenmiş ve SAT tedavisi ile kendiliğinden düzelmiştir (7).

Daha önce belirtildiği gibi, SAT' lı bazı çocuk vakaları bildirilmiştir. Çok yakın zamanda yayınlanan en dikkat çekici vaka, SAT'ın neden olduğu hava yolu bozukluğu olan 5 yaşındaki erkek çocukla ilgiliydi. Çocuk birkaç hafta ateş, ağrılı boyun şişliği, yutma güçlüğü ve ses kısıklığı şikayetleri yaşadı ve sonunda nefes darlığı nedeniyle hastaneye kaldırıldı. Ultrasonografi (USG) ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) bulguları SAT için tipikti ve manyetik rezonans görüntüleme büyümüş tiroid tarafından trakea basısını doğruladı. Steroid tedavisi semptomların düzelmesine yol açmıştır. Bu nedenle, çocuklarda SAT oluşma olasılığının yanı sıra hava yolu kompresyonu semptomlarının SAT'ın bir tezahürü olabileceği gerçeği de unutulmamalıdır (12).

1.3. Laboratuvar Bulguları

En karakteristik laboratuvar bulgusu, bazen üç basamaklı bir değere bile ulaşan yüksek eritrosit sedimantasyon hızıdır. CRP, daha az tipik bir belirteç olmasına rağmen, birçok durumda yükselir. Beyaz kan sayımı (WBC) da artabilir. Anti-tiroid antikorlarının genellikle normal olduğuna inanılmaktadır. SAT'ın ultrasonografi paterni, renkli dopplerde zayıf vaskülarize olan, bulanık kenarlı hipoekoik ve heterojen alanları içerir (13).Birkaç yıl önce, tiroid antikorlarının yokluğu SAT için tipik olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, tiroid peroksidaz antikorları (aTPO), tiroglobulin antikorları (aTg) ve hatta tirotropin reseptör antikorları (TRAb) dahil olmak üzere yüksek seviyelerde anti-tiroid antikorları daha sıklıkla mevcuttur (14).

Artmış aTPO, aTg ve TRAb düzeylerinin sıklığı yakın zamanda sırasıyla %15.52, %33.33 ve %6.0 olarak bildirilmiştir. Benzer sonuçlar Nishihara ve ark. tarafından da bildirilmiştir. Yazarlar, bazı hastalarda aTg konsantrasyonlarının 4 ay ile 6 yıl arasında azaldığını veya kaybolduğunu gösterdi. Bu gözlem, birçok hastada SAT' da tiroid antikorlarının ortaya çıkmasının, SAT sırasında bez hasarına bağlı olarak tiroid antijenlerinin salınmasının basit bir sonucu olarak kabul edilebileceği şeklindeki hipotezi doğrulamaktadır. Bununla birlikte, artan otoimmün tiroid hastalığı (OİTH) insidansını ve SAT ile OİTH'nin örtüşmesi olgusunu da yansıtabilir. Belirli HLA alellerinin birlikte bulunmasının ve SAT ve Graves hastalığının eşzamanlı varlığının hayati önemi yakın zamanda çalışmalarda bildirilmiştir (15).

Teşhis araçlarının mevcudiyetindeki ilerlemeye rağmen, GH ve SAT'deki tirotoksikoz arasındaki ayırıcı teşhis, özellikle dünyanın gelişmemiş bölgeleri de dahil olmak üzere kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda ve aynı zamanda bazı gelişmiş ülkelerde bile gözlemlenen COVID-19 salgınının neden olduğu teşhis testlerine sınırlı erişilebilirlik nedeniyle zor olabilir. Pek çok yazar, basit kan sayımı analizine dayalı olarak birkaç yardımcı belirteçlerin yararlılığını analiz etti. Trombosit-lenfosit oranı (PLR), serbest tiroksin (sT4) ile serbest triiyodotironin (sT3) ile serbest tiroksin oranı (sT4/sT3) ile birlikte monosit-eozinofil oranı (Mo/Eo), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) gibi parametrelerin potansiyel yararlılığı öne sürülmüştür (16).

Taşkaldıran ve ark. Türk hastalarda SAT' da, PLR ve NLR'nin GH, tiroid adenomları veya sağlıklı kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledi (17). Başka bir çalışma, SAT hastalarında PLR ve NLR değerlerinin sağlıklı kontrol denekleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğuna dair benzer bir gözlem sağlamıştır (18). Hindistan' da yapılan büyük bir kohortta, GD ile karşılaştırıldığında SAT› da PLR değerleri de daha yüksekti, ancak kontrol ötiroid grubundan önemli ölçüde daha düşüktü. Yazarlar, PLR'nin SAT ve GH'yi ayırt etmek için yararlı bir belirteç olduğu sonucuna vardılar ve %86'lık kanıtlanmış duyarlılık ve %74'lük özgüllük ile 70.4'lük bir PLR cut-off değeri önerdiler (19).

Cengiz ve ark. SAT hastalarının takibinde NLR ve PLR'nin yararlılığını değerlendirmeyi amaçladı (16). Hastalığın akut fazında NLR için 2.4 (%80 duyarlılık ve %51 özgüllük) ve PLR için 146.84 (%83 duyarlılık ve %54 özgüllük) cut-off değerleri önerdiler. Elde edilen sonuçlardaki tutarsızlıklar göz önüne alındığında, NLR ve PLR'nin SAT ve GH ayırıcı tanısında ve SAT tedavisinin takibinde yararlı olabileceği sonucuna varabiliriz, ancak şu anda

kesin olarak önerilebilecek evrensel bir cut-off değeri yoktur. Hu ve ark. diğer potansiyel belirteçleri değerlendirdi ve Mo/Eo ve sT4/sT3 oranlarının SAT' da GH'den önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bildirdi (20). Genel popülasyon için önerilen belirteçlerin evrensel eşik değerleri hala tavsiye edilemese de, bu tür yardımcı araçlar, kaynağın sınırlı olduğu ortamlarda SAT'ın ilk ayırıcı tanısında yardımcı olabilir.

1.4. Tedavi

Subakut granülomatöz tiroidit (SAT) veya de Quervain tiroiditi, ağrılı tiroiditin en yaygın nedenidir. Hastalığın viral orijinli olduğu bilinmektedir. Patognomik özelliği, akut inflamatuvar hücrelerin ve yalancı dev hücreler üreten histiyositlerin akınına bağlı olarak tiroid foliküler yapısının harabiyetidir. Erken hastalıkta, serumda sT4 ve sT3 değerlerinin her ikisi de yükselir. Plazma tiroglobulin ve ESH' de yükselme vardır. Tiroid bezinin 24 saatlik iyot veya teknesyum-99 alımı, parankim harabiyeti nedeniyle düşüktür. Tiroid USG'de tiroid lobunda hipoekoik, düzensiz bir lezyon görülür. Birçok hastada hastalığın üç farklı fazı görülür. SAT'ın hipertiroid fazı, bezin önceden oluşturulmuş kolloidi tükenene kadar devam eder. Yeni tiroid hormonunun biyosentezinin olmaması, geçici bir hipotiroid fazına yol açar. İyileşme gerçekleştikçe, tiroid bezinin iyot alımı kademeli olarak artmaya başlar ve sonunda bazı vakalarda kalıcı hipotiroidizm ile tiroid fonksiyonunu normale döndürür (21).

SAT tedavisinin birincil amacı, minimal yan etkilerle birlikte ağrıyı etkili bir şekilde azaltmak, ardından nüks ve kalıcı hipotiroidizm sıklığını azaltmaktır.

NSAID' ler, daha hafif veya orta derecede SAT formları olan hastalarda başarı göstermiştir. Prednizon veya kortikosteroid sınıfındaki benzer bir analog, immünosüpresan özelliklerinden dolayı daha şiddetli SAT vakalarında etkili kabul edilir. Amerikan Tiroid Derneği, orta dereceli subakut tiroidit tedavisi için 40 mg/gün prednizon önermektedir ve bu, ilk semptomların 72 saat içinde iyileşmesine yol açar (22).

Eksojen yüksek doz kortikosteroid kullanımıyla adrenal süpresyon nedeniyle, doz daha sonra 6 haftalık bir süre içinde kademeli olarak azaltılır ve ardından tamamen kesilir. Çin yönergeleri, 1-2 hafta süreyle 20-40 mg/gün prednizon ile başlanmasını ve ardından semptomlara, belirtilere ve ESH seviyelerine göre dozun yavaş bir şekilde azaltılmasını önermektedir. Olağan seyir 6-8 hafta sürer ancak hastaların %20'si semptomların tekrarlaması nedeniyle 8 haftadan daha uzun süreli tedavi gerektirir (23).

SAT, klinik özelliklerden ve tedavi rejiminden etkilenmeden öngörülemeyen bir klinik seyir gösterir. İntratiroidal steroid, etkinlik ve güvenlik ve hastalık süresini sınırlama açısından oral steroidlere göre üstünlük göstermiştir, ancak geçerliliklerini kanıtlamak için geniş bir popülasyon yelpazesi üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. SAT için henüz kesin bir tedavi protokolü mevcut değildir ve izlenen tedavi rejimleri, yayınlanan çeşitli makaleler arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir (24).

Duan ve ark. tarafından yürütülen bir randomize kontrollü çalışmada, uzun süreli steroid tedavisiyle ilişkili ciddi yan etkiler nedeniyle SAT'ın orta ila şiddetli semptomlarını tedavi etmek için kısa süreli ve 6 haftalık prednizon tedavisinin güvenlik ve etkinliğini karşılaştırdı. Deney grubu 1 hafta 30 mg prednizon ile tedavi edildi ve selekoksib tedavisini kesmeden önce 2. haftadan itibaren 7 gün boyunca 400 mg selekoksib aldılar. Kontrol grubu, 6 haftalık tedavi sırasında haftada 5 mg azaltılarak birinci hafta boyunca günde 30 mg prednizon aldı. Birincil son nokta veya etkinlik ve nüks oranları iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi. İkincil uç noktalar, yani iki gruptaki çeşitli laboratuvar parametrelerinin seviyeleri arasındaki farklar da önemli ölçüde farklı değildi. Kısa süreli glukokortikoid tedavisinin SAT için etkili ve güvenli bir alternatif tedavi olabileceğini belirterek çalışmayı sonlandırdılar (25).

Forkert ve ark., amacı SAT hastalarında intratiroidal steroid tedavisinin etkinliğini oral prednizon tedavisiyle karşılaştırmak olan bir randomize kontrollü çalışma yürütmüştür. Bu, iki gruba ayrılan etkisiz NSAID yanıtı olan 32 SAT hastasını içeriyordu. 1. gruba 2 intratiroidal steroid enjeksiyonu yapılırken, 2. gruba sadece oral steroid (prednizon) verildi. Tedavinin farklı haftalarında ESH ve CRP ile birlikte tedavi sonuçlarını değerlendirmek için ultrason kullanıldı. Birinci gruptaki hastalar, kilo alımı, glukoz intoleransı, hipertansiyon ve düzensiz adet görme gibi yan etkiler gösteren ikinci grupla karşılaştırıldığında daha hızlı yanıt, daha kısa hastalık süresi ve daha az yan etki gösterdi. Bununla birlikte, sadece 32 olan küçük örneklem boyutu nedeniyle, vücut ağırlığı için herhangi bir düzeltme yapılmadı ve bu tedavi yöntemini keşfetmek için daha fazla araştırma yapılması gerekiyor (24).

Sencar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kalıcı hipotiroidizm ve nüksetme ile ilişkili olarak SAT' da steroid ve NSAID tedavilerini değerlendirmeye çalıştı. NSAID grubunda yanıt vermeyen birçok hastanın steroidlere kaydırılması gerektiğini, dolayısıyla NSAID'ler için ortalama tedavi süresinin daha kısa olduğunu gözlemlediler. Steroidlerin nüks için bir risk

faktörü olmadığı bulundu. Tiroperoksidaz antikorları ve ibuprofen tedavisinin hipotiroidizm için bağımsız risk faktörleri olduğu bulundu (26).

Mizukoshi ve ark., nüksün genellikle prednizolon dozu düşürülürken meydana geldiğini ve nüks için kırılma noktasının günlük 10 mg/gün prednizolon olduğunu tahmin ettiler. Bu nedenle, 10 mg/gün prednizolon tedavisinin süresinin uzatılmasının nüks oranını azaltacağını öne sürdüler (27). Arao ve arkadaşları tarafından yapılan benzer bir çalışma, prednizolon için nispeten uzun bir azaltma süresinin 5 mg/gün›e düşürülmesinin SAT nüksünü azaltmak için çok önemli olduğunu göstermektedir (28).

Kaynaklar

1-Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. Am Fam Physician. 2000 Feb 15;61(4):1047-52, 1054.

2-Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. Med Clin North Am. 2012 Mar;96(2):223-33.

3-Alfadda AA, Sallam RM, Elawad GE, Aldhukair H, Alyahya MM. Subacute Thyroiditis: Clinical Presentation and Long Term Outcome. Int J Endocrinol (2014) 2014:794943.

4-Saklamaz A. Is There a Drug Effect on the Development of Permanent Hypothyroidism in Subacute Thyroiditis? Acta Endocrinol (Buchar) (2017) 13:119–23.

5-Qari FA, Maimani AA. Subacute Thyroiditis in Western Saudi Arabia. Saudi Med J (2005) 26:630–3.

6-Arao T, Okada Y, Torimoto K, Kurozumi A, Narisawa M, Yamamoto S, et al.. Prednisolone Dosing Regimen for Treatment of Subacute Thyroiditis. J UOEH (2015) 37:103–10.

7-Stasiak M, Michalak R, Stasiak B, Lewiński A. Clinical characteristics of subacute thyroiditis is different than it used to be – current state based on 15 years own material. Neuro Endocrinol Lett. 2019;39:489–495.

8-Al-Tikrity MA, Magdi M, Abou Samra AB, Elzouki AY. Subacute thyroiditis: an unusual presentation of fever of unknown origin following upper respiratory tract infection. Am J Case Rep. 2020;21:e920515.

9-Anyfantakis D, Katsanikaki F, Kastanakis S. An elderly woman with pyrexia of unknown origin. Maedica (Bucur) 2020;15:266–268.

10-Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. J Endocrinol Invest. 2020;43:1171–1172.

11-Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. Lancet Diabet Endocrinol. 2020;8:739–741.

12-Ramineni P, Kamath SP, Joshi J, Rao S. Subacute thyroiditis with airway compromise in a 5-year-old boy. BMJ Case Rep. 2020;13:e236909.

13-Vural Ç, Paksoy N, Gök ND, Yazal K. Subacute granulomatous (De Quervain's) thyroiditis: Fine-needle aspiration cytology and ultrasonographic characteristics of 21 cases. Cytojournal. 2015;12:9.

14-Stasiak M, Lewiński A. Strong correlation between HLA and clinical course of subacute thyroiditis-a report of the three siblings. Genes (Basel) 2020;11:1282.

15-Nishihara E, Amino N, Kudo T, Kohsaka K, Ito M, Fukata S, et al. Moderate Frequency of Anti-Thyroglobulin Antibodies in the Early Phase of Subacute Thyroiditis. Eur Thyroid J. 2019;8:268–272.

16-Cengiz H, Varim C, Demirci T, Cetin S. Hemogram parameters in the patients with subacute thyroiditis. Pak J Med Sci. 2020;36:240–245.

17-Taşkaldiran I, Omma T, Önder ÇE, Firat SN, Koç G, Kiliç MK, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, and platelet-tolymphocyte ratio in different etiological causes of thyrotoxicosis. Turk J Med Sci. 2019;49:1687–1692.

18-Calapkulu M, Sencar ME, Sakiz D, Duger H, Ozturk Unsal I, Ozbek M, et al. The prognostic and diagnostic use of hematological parameters in subacute thyroiditis patients. Endocrine. 2020;68:138–143.

19-Dasgupta R, Atri A, Jebasingh F, Hepzhibah J, Christudoss P, Asha HS, et al. Platelet-lymphocyte ratio (PLR) as a novel surrogate marker to differentiate thyrotoxic patients with Graves' disease (GD) from subacute thyroiditis (SAT): a cross-sectional study from South India. Endocr Pract. 2020;14. 10.4158/EP-2020-0086.

20-Hu Y, Zhou D, Chen J, Shan P. Eosinophil/monocyte ratio combined with serum thyroid hormone for distinguishing Graves' disease and subacute thyroiditis. Front Endocrinol (Lausanne) 2020;11:264.

21-Volpé R. The management of subacute (DeQuervain's) thyroiditis. Thyroid. 1993;3(3):253–255.

22-Brink Y, Louw QA. Clinical instruments: reliability and validity critical appraisal. J Eval Clin Pract. 2012;18(6):1126–1132.

23-Kubota S, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Amino N, Miyauchi A. Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in Japan. Thyroid. 2013;23(3):269–272.

24-Forkert IO, Melekhovets OK, Kalynychenko DO, Melekhovets YV, Kovalenko EL. Painful subacute thyroiditis treatment approach. Wiad Lek. 2021;74(8):1921–1924.

25-Duan L, Feng X, Zhang R, et al. Short-term versus 6-week prednisone in the treatment of subacute thyroiditis: a randomized controlled trial. Endocr Pract. 2020;26(8):900–908.

26-Sencar ME, Calapkulu M, Sakiz D, et al. An evaluation of the results of the steroid and non-steroidal anti-inflammatory drug treatments in subacute thyroiditis in relation to persistent hypothyroidism and recurrence. Sci Rep. 2019;9(1):16899.

27-Mizukoshi T, Noguchi S, Murakami T, Futata T, Yamashita H. Evaluation of recurrence in 36 subacute thyroiditis patients managed with prednisolone. Intern Med. 2001;40(4):292–295.

28-Arao T, Okada Y, Torimoto K, et al. Prednisolone dosing regimen for treatment of subacute thyroiditis. J UOEH. 2015;37(2):103–110.

BÖLÜM 7

SFİLİZ

Esin Doğantekin[1] /Osman Ersin Avcı[2]

[1](Doç. Dr.), Gaziantep Halk Sağlığı Laboratuvarı, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Gaziantep, Türkiye, esindogantekin23@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-3989-0421

[2](Pratisyen Doktor), Ankara Atatürk Senatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye, Mdea77@gmail.com
ORCID: 0009-0005-4838-3076

1. Giriş

Frengi, Spirochaets phylum, Spirochaetales takımı, Spirochaetaceae familyası altında sınıflandırılan bir bakteri olan Treponema Pallidum' un neden olduğu cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır, ancak insanlarda treponemal hastalıklara neden olduğu bilinen en az üç tür daha vardır: Treponema pertenue yaws hastalığına neden olur, Treponema carateum pintaya neden olur. Treponema pallidum endemicum-bejel veya endemik sifilizden sorumludur. Bakteri ailesinin dört üyesi morfolojik, kimyasal veya immünolojik yöntemlerle ayırt edilemez. Yukarıda belirtilen bakterilerden sifiliz, cinsel yolla bulaşan tek treponemal hastalıktır, çünkü diğer koşullar enfekte bir bireyle doğrudan temas yoluyla bulaşır (1).

En başından beri, frengi damgalanmış, utanç verici bir hastalık olmuştur; nüfusu enfeksiyondan etkilenen her ülke, salgından komşu (ve bazen düşman) ülkeleri sorumlu tuttu. Böylece, bugünkü İtalya, Almanya ve Birleşik Krallık' ta yaşayanlar sifilize "Fransız hastalığı", Fransızlar buna "Napoliten hastalığı", Ruslar "Polonya hastalığı", Polonyalılar buna "Alman hastalığı" adını verdiler. Danimarkalılar, Portekizliler ve Kuzey Afrika'da yaşayanlar buna 'İspanyol/ Kastilya hastalığı' adını verdiler ve Türkler 'Hıristiyan hastalığı' terimini icat

ettiler. Dahası, Kuzey Hindistan' da Müslümanlar, hastalığın patlak vermesinden Hinduları sorumlu tuttular. Ancak Hindular Müslümanları suçladı ve sonunda herkes Avrupalıları suçladı (2).

1.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü' nün (DSÖ) en son tahminine göre, 2012' de dünya genelinde 15-49 yaş arası yaklaşık 18 milyon kişi sifilize sahipti ve her yıl tahmini 5.6 milyon yeni vaka eklenmektedir. Sifilizin tahmini prevalansı ve insidansı, bölge veya ülkeye göre önemli ölçüde değişiklik göstermiştir; en yüksek prevalans Afrika' dadır ve yeni vakaların >%60' ı düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmektedir. Maternal sifilizin en büyük yükü, küresel tahminin %60' ından fazlasını temsil eden Afrika' da görülmektedir (3).

Düşük ve orta gelirli ülkelerde, sifilizin heteroseksüel yayılımı genel popülasyonda azalmıştır, ancak kadın seks işçileri ve onların erkek müşterileri gibi bazı yüksek riskli alt popülasyonlarda sorun olmaya devam etmektedir. Güney Afrika' nın Johannesburg kentinde kadın seks işçileri ile ilgili yakın tarihli bir araştırma, katılan kadınların %21' inin geçmişte veya şu an enfeksiyon olduğunu düşündüren antikorlara sahip olduğunu ve %3' ünün aktif (enfeksiyöz) enfeksiyona sahip olduğunu gösterdi (4). Sudan' daki 14 bölgede kadın seks işçileri ile ilgili başka bir çalışma, ülkenin doğu bölgesinde en yüksek değer olan %8.9 ile yüksek seroprevalans göstermiştir (5).

Uganda, Kampala' da 1.000' den fazla kadın seks işçisi üzerinde yapılan geniş bir çalışma, %21' inin sifiliz için seropozitif olduğunu ve %10' unun aktif enfeksiyona sahip olduğunu gösterdi (6). Çin gibi gelişmekte olan ekonomilerde yapılan araştırmalar, frenginin "parası olan hareketli erkekler" arasında arttığını göstermektedir. Çin' deki genel popülasyonda sifiliz vaka oranları düşük olmasına rağmen, seks işçisi kadınlar arasında sifiliz prevalansı yaklaşık %5 ve erkek müşterileri arasında %3' tür. Enfeksiyon riski, farklı mekanlarda çalışan kadın seks işçileri arasında değişiklik gösterir; en yüksek yaygınlık (~%10) sokakta yaşayan kadın seks işçileri arasında ve daha düşük yaygınlık (~%2) mekan bazlı kadın seks işçileri arasında bulunur (7).

Buna karşılık, daha yüksek gelirli ülkelerde heteroseksüel erkekler ve kadınlar arasında sifiliz prevalansı azalmaktadır. Bununla birlikte, homoseksüel erkekleri orantısız bir şekilde etkileyen bir sifiliz artışı kaydedilmiştir. Frengi, yüksek riskli cinsel davranışlar ve önemli ölçüde artan HIV bulaşması ve edinimi ile ilişkilidir. Aslında, Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa' da homoseksüel erkekler arasında bildirilen sifiliz vakalarının sayısı ve oranları

1998' den beri artmaktadır. 2015' te Amerika Birleşik Devletleri' ndeki homoseksüel erkekler arasında birincil ve ikincil sifiliz vaka oranları (100.000' de 309), kadınlardan 221 kat (100.000' de 1.4) ve heteroseksüel erkeklerden 106 kat daha yüksekti (100.000'de 2.9) (8).

Kanada' da, genel erkek popülasyonunda bildirilen vakalarla karşılaştırıldığında, HIV pozitif homoseksüel erkekler arasında sifiliz insidansı >300 kat daha fazladır. Frengi enfeksiyonu, hapsedilme dahil olmak üzere belirli davranışsal ve diğer faktörlerle ilişkilendirilmiştir; çoklu veya isimsiz seks partnerleri; yasadışı uyuşturucu kullanımıyla bağlantılı cinsel aktivite; internet ve diğer yüksek riskli cinsel ağ dinamikleri aracılığıyla seks partneri aramak. Frengi için bu iki hastalığın risk faktörleri sıklıkla örtüşmektedir. Eşzamanlı HIV enfeksiyonu olan hastalarda sifilizin olağandışı sunumları ve hızlı ilerlemesi raporları, HIV enfeksiyonunun veya HIV tedavisinin sifilizin doğal seyrini değiştirdiği hipotezine yol açmıştır (9).

1.2. Anneden çocuğa bulaşma

Fetusun frengiye maruz kalmasının neden olduğu olumsuz doğum sonuçları, gebeliğin ikinci üç aylık dönemi sona ermeden önce kadınların frengi taramasından geçirilmesi ve tedavi edilmesi halinde önlenebilir. Bununla birlikte, sifilizin anneden çocuğa bulaşması o kadar perinatal ve bebek ölümlerine neden olmaya devam etti ki, 2007' de DSÖ ve ortakları, onu bir halk sağlığı sorunu olarak ortadan kaldırmak için küresel bir girişim başlattı. Kampanya başlatıldığı sırada, tahminen 1.4 milyon hamile kadın aktif sifiliz enfeksiyonuna sahipti ve bunların %80' i en az bir antenatal ziyarete gitmişti; bu da test ve tedavi için kaçırılan fırsatları akla getirmektedir. O zamanlar, tedavi edilmemiş maternal sifiliz enfeksiyonunun, 300.000' den fazla perinatal ölüm (ölü doğumlar ve erken neonatal ölümler) dahil olmak üzere >500.000 olumsuz gebelik sonucuyla sonuçlandığı tahmin ediliyordu (10).

Hamilelik sırasında sifiliz testi ve tedavisi oldukça etkilidir ve etkili anne-çocuk sağlığı müdahalelerinin 'Hayat Kurtarılan Araçlarına' dahil edilmiştir. Ayrıca araştırmalar, prenatal sifiliz taramasının, tedavi destek testinin ve gebelik sırasında tedavinin, prevalansa veya kaynakların mevcudiyetine bakılmaksızın çoğu ülkede yüksek oranda maliyet etkin olduğunu ve hatta hamilelerde sifiliz prevalansı ≥%3 olan düşük ve orta gelirli ülkelerde maliyet tasarrufu sağlayabildiğini göstermiştir. Gebe kadınlarda sifiliz ve HIV prevalansının düşük olduğu ancak yükselme trendinde olduğu Çin' de, doğum öncesi sifiliz ve HIV taramasının entegrasyonunun oldukça uygun maliyetli olduğu bilinmektedir (11).

2007' den bu yana, giderek artan sayıda ülke frenginin anneden çocuğa bulaşmasını önlemek için bölgesel ve ulusal girişimler uygulamış, kılavuz belgeleri iyileştirmiş, test ve tedaviye erişimi iyileştirmenin bir yolu olarak bakım noktası testlerini kullanmış ve davranışsal ve tıbbi müdahaleleri HIV önleme ve kontrol programlarına entegre etmiştir (12). Bu çabalar 2012 yılına gelindiğinde, sifilizin anneden çocuğa bulaşmasına bağlı küresel olumsuz gebelik sonuçlarının 210.000 perinatal ölüm dahil olmak üzere 350.000' e düşmesine katkıda bulunmuş ve maternal ve konjenital sifiliz oranlarını sırasıyla %38 ve %39 oranında azaltmıştır (13).

2015 yılında Küba, HIV ve sifilizin anneden çocuğa bulaşmasını ortadan kaldırmayı başardığı onaylanan ilk ülke olmuştur. Daha sonra Tayland, Belarus ve dört Birleşik Krallık Denizaşırı Toprakları (Bermuda, Cayman Adaları, Montserrat ve Antigua) HIV ve frenginin anneden çocuğa bulaşının ortadan kaldırılması, Moldova frenginin anneden çocuğa bulaşının ortadan kaldırılması ve Ermenistan HIV' in anneden çocuğa bulaşının ortadan kaldırıldığını onaylamıştır. Ancak bu kazanımlar çoğunlukla Asya ve Amerika kıtalarında gerçekleşmiştir - Afrika'da anne prevalansı büyük ölçüde değişmeden kalmıştır (14).

1.3. Klinik Bulgular

Sifiliz farklı evrelere ayrılır; erken sifiliz semptomatik primer ve sekonder sifiliz ile erken latent sifilizi içerir ve son bir yıl içinde enfeksiyon olarak sınıflandırılır. Geç sifiliz ise semptomatik tersiyer sifiliz ve geç latent sifilizi kapsar ve enfeksiyon bir yıldan daha uzun bir süre önce meydana gelmiştir. Cinsel yolla bulaşma riskinin (genital, anal veya oral) yalnızca enfeksiyondan sonraki ilk yıl boyunca mevcut olduğu kabul edilir ve bu nedenle erken frengi için bildirim ve izleme zorunludur, ancak geç frengi için zorunlu değildir. Cinsel yolla bulaşmanın aksine, geç sifilizde bile kan ve fetal bulaşma riski vardır (15).

Frengiden şüphelenildiğinde ve tanı konulduğunda, hasta tedavi ve takip için bir dermatoloji veya üroloji uzamnına yönlendirilir. Bunu yapmak kolaydır, ancak zor olan kısım tanıdan şüphelenmektir. Bir hasta, genellikle enfeksiyondan 2-3 hafta sonra ortaya çıkan, hassas olmayan, soliter bir anogenital ülser ile klasik bir primer sifiliz için bir sağlık merkezine, üroloğa veya jinekoloğa gidebilir. Ancak kuluçka süresi 3 aya kadar uzayabilir. Primer ülser, oral seks yoluyla bulaşmışsa oral veya intra-anal veya vajinal de olabilir; ülser nadiren hassas olduğu için hasta bunun farkına varmayabilir. Birincil yara, tedavi verilmese bile 6-8 hafta içinde kendiliğinden iyileşir. Ülser iyileşmeden önce bile, hasta gövdede kırmızımsı kahverengi bir döküntü ile sekonder sifiliz semptomları geliştirebilir,

tipik olarak avuç içlerini ve ayak tabanlarını içerir, bu sekonder sifilizin klasik bir belirtisidir. İkincil aşamada mukozal değişiklikler de görülebilir ve bunlar oldukça bulaşıcıdır. Spiroketler ikincil aşamada hematojen olarak yayılır ve ateş, baş ağrısı ve genel adenopati ile birlikte yaygınlaşma nadir değildir. İzole vakalarda, hematojen yayılım örneğin hepatit veya nefrite de yol açabilir. Erken sifilizde santral sinir sistemi (MSS) tutulumuna bağlı semptomlar nispeten nadirdir, ancak çoğunlukla işitsel veya üveit gibi oküler tutulum şeklinde ortaya çıkabilir. Tedavi edilmezse, ikincil sifiliz semptomları 2-6 hafta sonra düzelir, ancak enfeksiyondan sonra bir yıla kadar tekrarlayabilir (16).

Sekonder sifilizin değişken klinik tablosu multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Sekonder sifilizin semptomları azalsa da, spiroketler latent bir fazda vücutta kalabilir ve daha sonra tersiyer sifilize dönüşebilir. Bu tanı dünya genelinde artık çok nadirdir, ancak bildirilebilir olmadığı için yaygınlığı hakkında güvenilir veri yoktur. Tersiyer sifilizin semptomları tutulan organa bağlı olarak değişebilir ve enfeksiyondan yıllar sonrasına kadar ortaya çıkmaz. Hastada lastiksi lezyonlar, genellikle deri ve kemikleri etkileyen nodüler lezyonlar veya aortit ve aort anevrizması ile kardiyovasküler sifiliz olarak adlandırılan iyi huylu tersiyer sifiliz gelişebilir. Bununla birlikte, tersiyer sifilizin en yaygın belirtisi geç başlangıçlı nörosifiliz olup, ilerleyici bunama ile demans paralizisi veya ataksi ve reflekslerde bozulmaya yol açabilen tabes dorsalis (ilerleyici parankimatöz sinir dejenerasyonu) şeklinde nöropsikiyatrik semptomlara neden olabilir. İnme, geç meningovasküler nörosifilizin bir belirtisi olarak da görülebilir. Bu nadir vakalar, örneğin bir psikiyatri veya nöroloji kliniğine başvurabilir. Çin› de yapılan bir çalışmada 1.968 tersiyer sifiliz vakası incelenmiş ve bunların %82› sinde nörosifiliz, %9› unda iyi huylu tersiyer sifiliz ve %7› sinde kardiyovasküler sifiliz görülmüştür (17).

Latent sifiliz, hiçbir semptomu olmayan ve yeterli sifiliz tedavisi almamış bir kişide pozitif sifiliz serolojisi olarak tanımlanır. Belirtildiği gibi, enfeksiyon da erken ve geç olarak ikiye ayrılır. Enfeksiyon zamanını belirlemek genellikle zor olabilir, ancak bazen sifiliz ile uyumlu olabilecek şüpheli bir primer ülser ve/veya deri döküntüsü öyküsü alınabilir. Hasta daha önce sifiliz için test edilmiş ve negatif sonuç alınmışsa, bu tarih de enfeksiyonun tarihini belirlemeye yardımcı olabilir.

1.4. Tanı

Sifiliz için serolojik testler treponemal ve nontreponemal testlerden oluşur. Bunlar tarama, tanı ve hastalık aktivitesinin izlenmesi için ana yöntem olmuştur (18).

Treponemal testler, çeşitli T. pallidum antijenlerine karşı antikorları (genellikle IgG, ancak bazen IgM) tespit etmek için serum üzerinde yapılan kalitatif testlerdir; bu antikorlar maruziyetten 2 ila 4 hafta sonra tespit edilebilir. Sonuçlar tipik olarak herhangi bir titre olmaksızın reaktif veya nonreaktif olarak rapor edilir. Treponemal testler genel olarak erken enfeksiyonda daha hassastır ve bir kez pozitif olduklarında genellikle süresiz olarak reaktif kalırlar. Hastalık aktivitesi ile zayıf korelasyon nedeniyle tedaviye yanıtı izlemek veya yeniden enfeksiyonu teşhis etmek için kullanılamazlar. Ayrıca, treponemal türlerin çapraz reaksiyonu nedeniyle sifilizi yaws (T. pallidum subsp. pertenue) ve pinta (T. carateum) gibi endemik Treponema enfeksiyonlarından ayırt edemezler (19).

Enzim immunoassay (EIA), genellikle otomatik tarama testi olarak kullanılan bir antitreponemal tahlildir. Birçok ticari tahlil, IgM, IgG veya her ikisini birden tespit etmek için rekombinant treponemal antijenleri (Tp15, Tp17 ve Tp47) kullanır. Hem sandviç yakalama hem de yarışmalı test formatlarında mevcuttur. Genel duyarlılık ve özgüllük, T. pallidum partikül aglütinasyon testi (TPPA) veya floresan antikor-absorpsiyon (FTA-ABS) ile karşılaştırılabilir, ancak yüksek arka plan sinyali yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Kemilüminesans immünoassay (CLIA), EIA' nın bir varyasyonudur. IgM ve/veya IgG' yi yakalamak için rekombinant antijenle kaplanmış paramanyetik partikülleri kullanan ve ardından bağlı antijen-antikor kompleksinin miktarıyla orantılı bir sinyal üretmek için bir kemilüminesans substratı ekleyen hızlı, yüksek verimli otomatik bir testtir. Geri dönüş süresi 1 saatten azdır. Hem EIA hem de CLIA' da otomasyonun mevcut olması, bunları yoğun bir tanı laboratuvarında sifiliz taramasının temel dayanağı haline getirmektedir (20).

İmmünoblot assay; öncelikle diğer treponemal testlerden elde edilen sonuçların yetersizliğini gidermek için yardımcı bir doğrulama testi olarak kullanılır. Bu bir Western blottur, oldukça spesifiktir ve IgM ve IgG› yi ayrı ayrı tespit edebilir. Antijen olarak tüm hücre organizmasını kullanan ve T. pallidum› un ana yüzey antijenlerine (TpN15, TpN17, TpN44.5 ve TpN47) karşı antikorları tespit eden orijinal bir immünoblottur. Zahmetlidir ve spesifik olmayan reaksiyonlar nedeniyle yorumlanması zor olabilir. INNO-LIA Syphilis (Innogenetics NV, Ghent, Belçika), ViraBlot (Viramed Biotech, Planegg, Almanya) ve MarDx testi (Trinity Biotech, Bary, İrlanda) gibi ticari olarak temin edilebilen rekombinant immünoblot testleri ile yer değiştirmiştir (21).

INNO-LIA Syphilis kiti, üç rekombinant antijeni (TpN15, TpN17 ve TpN47) ve bir sentetik peptidi %100' e yaklaşan hassasiyet ve özgüllükle tespit eden bir çizgi immünoassaydır. Bu antijenlere ek olarak, reaktiflerin

performansını değerlendirmek ve sonuçların yarı kantitatif değerlendirmesi için kontrol hatları kullanılır. ViraBlot, INNO-LIA ile benzer rekombinant antijenler ve ek bir Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) spesifik antijen kullanmaktadır. Hem INNO-LIA hem de ViraBlot, tüm T. pallidum lizatını kullanan MarDx testine kıyasla diğer treponemal testlerle (EIA, FTA-ABS ve TPPA) daha iyi performansa ve uyuma sahiptir; INNO-LIA gece boyunca inkübasyon gerektirirken, ViraBlot ve MarDx 2 saat içinde tamamlanabilir (22).

Floresan antikor-absorpsiyon IgG/M (FTA-ABS) serumun genellikle patojenik olmayan Treponema phagedenis özütü olan bir emici madde ile ön işlemden geçirilmesini içeren dolaylı bir immünofloresan testidir. Bu, test serumlarından potansiyel nonspesifik çapraz reaktif antikorları uzaklaştırmak içindir. Test serumlarının dilüsyonları daha sonra bir T. pallidum (Nichols suşu) kültürü ekstraktından elde edilen sabit organizmalarla noktalı lamlara eklenir. Floresan konjuge anti-insan immünoglobülini daha sonra antikorla işaretlenmiş organizmaları görselleştirmek için kullanılır. Testin tamamlanması genellikle 1.5 saat sürer. FTA-ABS, sübjektif yorumlanması, büyük numune sayıları için otomatikleştirilememesi ve floresan mikroskop gereksinimi nedeniyle sifiliz için rutin bir tarama testi olarak önerilmemektedir. Spesifik olmayan reaksiyonlar yine de oluşabilir ve yanlış pozitif sonuç verebilir (23).

T. pallidum için mikrohemaglütinasyon deneyi (MHA-TP) ve T. pallidum hemaglütinasyon deneyi (TPHA), anti-treponemal IgM ve IgG antikorları ile aglütine olan sırasıyla T. pallidum antijeni ile hassaslaştırılmış koyun ve kümes hayvanı eritrositleri kullanılarak mikrotitre plakalarında gerçekleştirilen manuel indirekt hemaglütinasyon deneyleridir. Serum, potansiyel yanlış pozitif reaksiyonları azaltmak için önce patojenik olmayan Reiter treponemlerinden ve diğer emicilerden yapılan emici seyreltici ile karıştırılır. Antikorları içeren serum kırmızı kan hücrelerini çapraz bağlayacak ve kuyunun tabanında pürüzsüz bir mat oluşturacaktır (24).

T. pallidum partikül aglutinasyon assay (TPPA), daha iyi hassasiyete ve FTA-ABS ile karşılaştırılabilir duyarlılığa sahip olduğu için hem MHA-TP hem de TPHA' nın yerini almıştır. Ayrıca mikrotitre plakalarında gerçekleştirilir ve tipik olarak en az 2 saatlik inkübasyon gerektirir. Eritrositler yerine hassaslaştırılmış jelatin partikülleri kullanılarak gerçekleştirilmesi daha kolaydır ve nonspesifik reaksiyona daha az eğilimlidir. Duyarlılaştırılmamış jelatin partikülleri nonspesifik aglütinasyon için kontrol olarak kullanılır. FTA-ABS ile karşılaştırıldığında, benzer duyarlılığa sahiptir ancak daha az pahalı ve karmaşıktır ve sonuçlar çıplak gözle yorumlanabilir (23).

Nontreponemal testler, hasarlı konakçı hücrelerden ve bakterilerden salınan kardiyolipin ve lesitin gibi lipoidal antijenlere karşı yönelen toplam antikorları (IgM ve IgG) tespit etmek için seri olarak seyreltilmiş serum üzerinde gerçekleştirilir. Bu antikorlar spesifik değildir ve genellikle enfeksiyondan birkaç hafta sonrasına kadar tespit edilemez. Nontreponemal testlere örnek olarak Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), rapid plasma reagin (RPR), unheated serum reagin (USR) ve toluidine red unheated serum test (TRUST) yöntemleri verilebilir. Treponemal testlerin aksine, nontreponemal testler kantitatiftir ve titreler halinde rapor edilir (25).

VDRL, hastaların serumlarında reajine, yani kardiyolipin, lesitin ve kolesterol kombinasyonundan oluşan bir antijene karşı antikorları tespit etmek için kullanılan bir mikroflokülasyon testidir. Yorumlama için mikroskopi (×100 büyütme) gerektirir. Bugüne kadar nörosifiliz tanısı için beyin omurilik sıvısı (BOS) üzerinde yapılabilen tek kabul edilebilir nontreponemal testtir. Yorumlanması subjektif olabilir ve antijen süspansiyonunun günlük olarak hazırlanmasını ve komplemanı inaktive etmek için serumun 56°C' de 30 dakika önceden ısıtılmasını gerektirir. BOS için ön ısıtma gerekli değildir. USR, seruma kolin klorür ve EDTA eklenerek stabilize edilmiş antijen kullanan modifiye bir VDRL' dir ve bu nedenle serumun ısıl ön işlemden geçirilmesi gereksizdir (26).

RPR, bir karbon partikülüne bağlı olması ve görselleştirici ajan olarak kömür partiküllerini kullanması dışında VDRL ile aynı antijeni kullanan makroflokülasyon kartı tabanlı bir testtir. Pozitif bir reaksiyon, beyaz bir arka plana karşı siyah bir kümelenme olarak görünür. RPR en yaygın olarak uygulanan nontreponemal testlerden biridir. TRUST, RPR' ye benzer ancak görselleştirici ajan olarak kömür yerine toluidin kırmızısı kullanır. Benzer duyarlılığa ancak biraz daha iyi özgüllüğe sahiptir (27).

1.5. Tedavi

Sfiliz için önerilen güncel antimikrobiyal tedavi kılavuzunda iyi bir şekilde açıklanmıştır. Benzilpenisilin (penisilin G) ilk kez 1943 yılında sifiliz tedavisinde kullanılmıştır ve penisilin halen sifilizin tüm evreleri için ilk basamak tedavidir. Tedavi süresi evreye göre değişir ancak nörolojik tutulum yoksa penisilinin depo parenteral preparatları ilk basamaktır. Alerjisi olan hastalarda doksisiklin ve seftriakson alternatif tedavilerdir. Sifiliz hastaları diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar (CYBE) açısından risk altındadır. Tam bir cinsel öykü alınmalı ve HIV testi de dahil olmak üzere CYBE taraması önerilmelidir (28).

Tedavinin ilk gününde bir RPR titresi gönderilmelidir çünkü titrede dört kat (iki seyreltme) azalma, tedavi başarısının belirlenmiş serolojik ölçütüdür. Hastalar erken sifiliz tedavisini takiben iki hafta boyunca cinsel temastan kaçınmalıdır. Son üç ay içindeki tüm cinsel temaslılarla iletişime geçilmeli ve test edilmelidir. CD4 sayısı <350 hücre/ml ve/veya RPR titresi ≥1:32 olan HIV-1 ile enfekte hastalarda nörolojik tutulum riski artabilir (29).

Semptomatik hastalığı olan hastalar tedavi öncesinde Jarisch-Herxheimer reaksiyonu (JHR) konusunda uyarılmalıdır. JHR, tipik olarak tedaviden 12 saat sonra başlayan ve 12 saat sonra tamamlanan, kendi kendini sınırlayan akut ateşli bir hastalıktır. Hamilelikte ve nörolojik veya kardiyovasküler tutulumu olan hastalarda özellikle endişe vericidir. Nörolojik ve kardiyovasküler sifiliz için tedaviden önce ve tedavinin ilk birkaç günü boyunca steroid verilebilir. Çoğu vakada dinlenme ve parasetamol yeterlidir (30).

70 yılı aşkın süredir kullanılmasına rağmen T pallidum penisiline duyarlı olmaya devam etmektedir. Azitromisinin iki randomize kontrollü çalışmada erken hastalık için etkili bir tedavi olduğu kanıtlanmıştır. Ne yazık ki T. pallidum suşlarının %60-80' i makrolide dirençlidir, bu nedenle güvenilir bir şekilde kullanılamaz. Henüz T. pallidumda tetrasiklin direnci tanımlanmamıştır (31).

Kaynaklar

1-De Melo FL, De Mello JCM, Fraga AM. Syphilis at the Crossroad of Phylogenetics and Paleopathology. PLoS Negl Trop Dis. 2010;4:575.

2-Rothschild BM. History of Syphilis. Clinical Infectious Diseases. 2005;40:1454–1463.

3-Wijesooriya NS, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study. Lancet Glob Heal. 2016;4:e525–e533.

4-Black V, et al. Field evaluation of Standard Diagnostics' Bioline HIV/ Syphilis Duo test among female sex workers in Johannesburg, South Africa. Sex Transm Infect. 2016;92:495–498.

5-Elhadi M, et al. Integrated bio-behavioural HIV surveillance surveys among female sex workers in Sudan, 2011–2012. Sex Transm Infect. 2013;89(Suppl):17–22.

6-Vandepitte J, et al. HIV and other sexually transmitted infections in a cohort of women involved in high-risk sexual behavior in Kampala, Uganda. Sex Transm Dis. 2011;38:316–23.

7-McLaughlin MM, et al. Sexually Transmitted Infections among Heterosexual Male Clients of Female Sex Workers in China: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2013;8:e71394.

8-de Voux A, et al. State-Specific Rates of Primary and Secondary Syphilis Among Men Who Have Sex with Men - United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66:349–354.

9-Rekart ML, et al. A double-edged sword: does highly active antiretroviral therapy contribute to syphilis incidence by impairing immunity to Treponema pallidum? Sex Transm Infect. 2017 doi: 10.1136/sextrans-2016-052870. sextrans-2016-052870.

10-WHO. The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action [online] 2007 http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241595858/en/.

11-Owusu-Edusei K, et al. Cost-effectiveness of Integrated Routine Offering of Prenatal HIV and Syphilis Screening in China. Sex Transm Dis. 2014;41:103–110.

12-Chen X, Yin Y, Wang Q, Wang B. Historical perspective of syphilis in the past 60 years in China: eliminated, forgotten, on the return. Chin Med J (Engl) 2013;126:2774–9.

13-Wijesooriya NS, et al. Global burden of maternal and congenital syphilis in 2008 and 2012: a health systems modelling study. Lancet Glob Heal. 2016;4:e525–e533.

14-Taylor M, et al. Elimination of mother-to-child transmission of HIV and Syphilis (EMTCT): Process, progress, and program integration. PLoS Med. 2017;14:e1002329.

15-Spicknall I, Kreisel K, Weinstock H, et al. STI Prevalence, incidence, and costs in the United States: new estimates, new approach. Sex Transm Dis. 2021;48(4):207.

16-Arando Lasagabaster M, Otero Guerra L. Syphilis. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2019 Jun-Jul;37(6):398-404.

17-Tang W, Huang S, Chen L, et al. Late neurosyphilis and tertiary syphilis in Guangdong province, China: results from a cross-sectional study. Sci Rep. 2017;7:45339.

18-Soreng K, Levy R, Fakile Y. 2014. Serologic testing for syphilis: benefits and challenges of a reverse algorithm. Clin Microbiol Newsl 36:195–202.

19-Forrestel AK, Kovarik CL, Katz KA. Sexually acquired syphilis: laboratory diagnosis, management, and prevention. J Am Acad Dermatol 2020;82:17–28.

20-Aguero-Seña AC, Pillay A, Radolf JD. Treponema and Brachyspira. Human Host-Associated Spirochetes, 2019;1083–1108.

21-Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM, Koneman EW, Schreckenberger PC. 2017. Koneman's color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 7 ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA.

22-Fujirebio Europe. 2017. INNO-LIA syphilis score, v4. Fujirebio Europe, Ghent, Belgium.

23-Morshed MG, Singh AE. Recent trends in the serologic diagnosis of syphilis. Clin Vaccine Immunol 2015;22:137–147.

24-Australian Government Department of Health. 2020. Syphilis Laboratory Case Definition (LCD). https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-phln-syphilis.htm.

25-Peeling RW, Mabey D, Kamb ML, Chen X-S, Radolf JD, Benzaken AS. Syphilis. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17073. 10.1038/nrdp.2017.73.

26-Castro AR, Kikkert SE, Fears MB, Pope V. Defibrination of blood plasma for use in serological tests for syphilis. Clin Diagn Lab Immunol 2002;9:1376–1378.

27-Pillay A. Centers for Disease Control and Prevention syphilis summit-diagnostics and laboratory issues. Sex Transm Dis 2018;45:S13–S16.

28-Kingston M, French P, Goh B, et al. UK National Guidelines on the Management of Syphilis 2008. Int J STD AIDS 2008;19:729–40.

29-Workowski KA, Bolan GA, CfDCa Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep 2015;64:1–137.

30-Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, Wendel GD. The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilotherapy in pregnancy. Obstet Gynecol 1990;75:375–80.

31-Stamm LV. Global challenge of antibiotic-resistant Treponema pallidum. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:583–9.

BÖLÜM 8

KIRIM KONGO KANAMALI ATEŞİ HASTALIĞINA GENEL YAKLAŞIM

Dilek Bulut

(Uzm. Dr.), Ankara Etlik Şehir Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara
Email: dilekerdim@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-5874-174X

1. Giriş:

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) dünyada yaygın görülen viral kanamalı ateşlerdendir (1). Kene kaynaklı bir hastalık olup KKKA'ne neden olan etken Bunyaviridae ailesinden Nairovirus grubundan bir virüstür (2, 3). Hastalık ilk kez 1944-45 yılları arasında Sovyetler Birliği'nde bir salgın sonrasında tanımlanmıştır (3). 1956 yılında Zaire'de yüksek ateş ve halsizlik şikayeti olan bir hastadan izole edilen etken Kongo virüsü olarak adlandırıldı. 1969 yılında Kırım Kanamalı Ateşi virüsü ile aynı olduğunun farkına varılmasıyla hastalığın adı Kırım-Kongo kanamalı ateşi olarak değiştirlmiştir.(4). KKKA olguları, dünya genelinde Güneybatı Asya, Ortadoğu, Güneydoğu Avrupa ve Afrika 'ya uzanan geniş bir coğrafyada görülmektedir (1, 3, 5). Ülkemizde de ilk kez Tokat başta olmak üzere Amasya ve Sivas'ta 2002 yılında mayıs ayından başlayarak temmuz sonuna kadar gribal enfeksiyona benzer semptomlar gösteren hastaların tetkiki referans laboratuarda çalışılmış ve KKKA virüsü olduğu tespit edilmiştir(4).

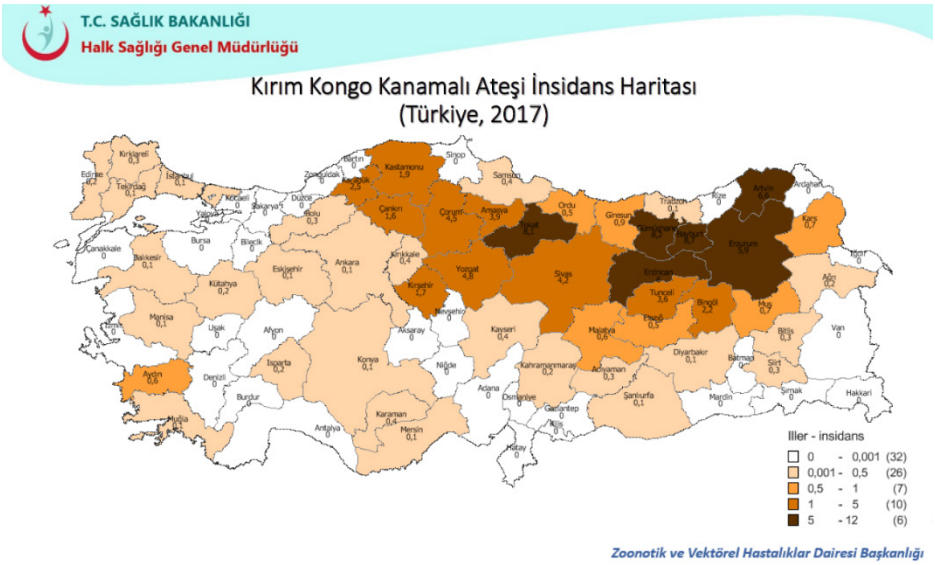
Hastalık insana virüsü taşıyan enfekte Hyalomma cinsi kenelerle bulaşır. Bu keneler hastalığın taşınmasında vevirusun rezervuarı olarak önemli rol oynar (3, 6). Korunma önlemi almadan hastaya temas edilmesiyleayrıca hastaların kan ve diğer vücut sıvılarıyla da geçebilmektedir (7, 8). Hastalığıninkübasyon süresi 3-7 gündür. Bundan sonra non-spesifik viral semptomlarla(ateş, kas ağrısı, halsizlik, ,ishal, eklem ağrısı, bulantı, kusma) kendini gösterir (3, 6).

2. Epidemiyoloji ve Etken:

30'dan fazla ülkede vaka bildirilen KKKA geniş bir küresel dağılıma sahiptir. Afrika'daki Sudan, Nijerya ve Güney Afrika gibi ülkeler ve ayrıca Pakistan, Afganistan, İran, Türkiye dahil olmak üzere Orta Doğu ve Asya'daki ülkeler endemik bölgelerdir(2, 9). Ülkemiz günümüzde hastalığın en çok görüldüğü ülkelerden biridir. Ülkemizde 2002 yılından Kelkit Vadisi'ndeki illerde fark edilmiş ve 2002-2015 yılları arasında 9637 olgu bildirilmiştir. Ülkemizdeki 2017 yılına ait KKKA insidans haritası şekil-1 de verilmiştir. Dünya genelinde %30 olan fatalite hızı, ülkemizde %5-10 civarındadır (4, 6, 10, 11).

Etken Bunyaviridea ailesi Nairovirus grubundan zarflı bir RNA virüsüdür. Virüs genomu 3 adet negatif polariteli tek iplik segmentinden oluşmaktadır (12). Segment analizleri doğrultusunda dünyada 8 farklı türün olduğu tespit edilmiştir(13).

KKKA virüsünün vektörü hyalomma cinsi kenelerdir. Bu cins kenelerden başka 30 tip kene türünün daha vektör olduğu bildirilmiştir (14). Bu virüsü taşıyan kenelerin insana tutunması asıl bulaşyoludur. Kenelerin ısırması ile virüs hayvanları enfekte eder. Hayvanlarda viremi oluşur ancak hastalık tablosu oluşmaz. Bu nedenle etkenin doğadaki rezervuarları çiftliklerde beslenen hayvanlar, vahşi kemirgenler, tilki, kurt, çakal gibi yabani hayvanlardır. Bunun yanında kuşların önemlibir konak olması ve yabani kuşların mevsimsel göç özellikleri nedeniyle virüs kıtalar arası taşınabilmektedir(14). Virüsün insana bulaşı sonucu KKKA olarak adlandırılan hastalık tablosu gelişir(1, 3, 7).Virusun diğer bir taşınma yolu ise hayvanlar aracılığı ile olmaktadır. Yine aktifviremik dönemde olan hastaların kan ve sekresyonlarının bütünlüğü bozulmuş olan deriye teması ile olabilir. (3). En çok etkilenen grup vakaların sık görüldüğü bölgelerdeki çiftçi ve hayvancılar iken ikinci grup sağlık çalışanlarıdır. Bu grup özellikle kanaması olan KKKA hastasının takip ve tedavisi esnasında ciddi risk taşımaktadır. En riskli durumlar gastrointestinal kanaması olan hastaya müdahalede ve KKKA tanısı konulmamış hastalara yapılan acil cerrahi girişimler sonrasında gelişmektedir (1, 7, 15).



Şekil 1. Türkiye 2017 Kırım Kongo Kanamalı Ateşi İnsidans Haritası

Kaynak: T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ, Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) 2020 [Available from: https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-kkka/detay.html.

3. Patogenez:

Kırım Kongo Kanamalı Ateşiesasında vasküler bir hastalıktır.Endotel hücrelerinin aldığı hasar patolojik süreci başlatır (1). Virusın esas hedefi rediküloendotelyal sistemdir, bu sistemde tutunup çoğalır. (16). Endotel hücrelerinde oluşan hasar iki şekilde olmaktadır. Bunlardan ilki doğrudan virüsün etkisiyle oluşan hasardır. Diğer yol ise dolaylı olarak tanımlanan inflamatuar yolların aktivasyonu ile oluşan yoldur(7, 17).

İnflamasyonu tetikleyen sitokinler, başta damar endoteli olmak üzere hedef hücrelerde ve dokularda immün yanıtı uyarır. Proinflamatuar sitokinler olarak adlandırılan Interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktörü-alfanın (TNF-alfa) bu hastalarda yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu proinlamatuar sitokinler aracığı ile gerçekleşen yüksek inflamasyon reaksiyonları endotel hücre aktivasyonunu ve endotel hasarını artırır. Böylecedamar geçirgenliği artar ve intrensek pıhtılaşma sistemini aktive olur. Bunun sonucu olarak da yaygın

damar içi pıhtılaşma (dissemine intravasküler koagülasyon - DİK) oluşumuna görülür.(1).

DİK'in gelişmesi kanamada dahil önemli klinik tabloların oluşmasına neden olur (16, 18, 19). Hastalarda aynı anda meydana gelen trombosit agregasyonu ve degranülasyonu, kanın pıhtılaşma mekanizmasını etkileyerek hemostaz sorunlarına neden olur. Ölümcül seyir gösteren hastalarda, hastalığın erken aşamalarından itibaren koagülasyon sistemi işlevlerinde bozukluklar ortaya çıkar ve bu durum dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) olarak adlandırılan yaygın damar içi pıhtılaşma durumuna yol açabilir. (20).

4. Klinik Bulgular:

KKKA, Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsünün neden olduğu, geniş bir klinik tablo yelpazesi ile karakterize ciddi bir viral hastalıktır. KKKA'nin klinik prezentasyonu hafif grip benzeri semptomlardan çoklu organ tutulumu olan şiddetli hemorajik ateşe kadar değişebilir (21). Hastalığı dört evreye ayırabiliriz: İnkübasyon dönemi, prehemorajik dönem, hemorajik dönem ve iyileşme dönemi (1, 7).

İnkübasyon Dönemi: Hastalığın inkübasyon süresi giriş yolu, alınan virüs yükü ve konağın immun durumu ile ilişkili olup ortalama 3-7 gün arasındadır. Bazen 10 güne kadar uzayabilir. Mortal seyreden olgularda virüs yükü yüksek olup inkübasyon süresi oldukça kısadır (1, 3, 6).

Prehemorajik Dönem: Hastalık genellikle yaygın viral enfeksiyonlara benzeyen ateş, yorgunluk, baş ağrısı ve miyalji gibi spesifik olmayan semptomlarla başlar. Hastalık ilerledikçe, hastalar belirgin klinik belirtilere yol açan daha şiddetli semptomlar geliştirebilir. Ayrıca karın ağrısı, bulantı, kusma ishal de bu dönemde görülebilir. Bu dönemden sonra hastalık büyük oranda iyileşir (1, 22).

Hemorajik Dönem: Hemorajik belirtiler KKKA'nın ayırt edici özelliğidir ve genellikle ateşin başlamasından 3-5 gün sonra ortaya çıkar. Hastalarda en sık epistaksis, peteşi, ekimoz ve mukozal kanama görülebilir. Epistaksis, hematemez, melena ve hematüri yaygındır ve şiddetli vakalarda büyük kanamalar ve melena görülür. Hemoptizi, hematokezya, hematüri, hematemez, vajinal kanma diğer kanama çeşitleridir. Bu bulgular, virüsün neden olduğu endotel hücre hasarı ve işlev bozukluğundan kaynaklanır ve bu da damar geçirgenliğinin artmasına ve trombosit işlev bozukluğuna yol açar (1, 7, 22).

Konvalesan DönemHayatta kalanlarda, hastalık belirtisinden itibaren yaklaşık 10-20 gün içinde görülür. Nabız değişiklikler (taşikardi, bradikardi

veya aritmi), nörit tablosu, amnezi, hipotansiyon gibi belirtiler rapor edilmiştir. Bu hastalığın tekrarlayacı bir özelliği bulunmamaktadır.(23-25).

Sistem tutulumları: Ciddi seyreden vakalarda ve hastalığın son aşamasında, santral sinir sistemi işlev bozukluğuna bağlı olarak bilinç değişiklikleri, ajitasyon ve aşırı uyuma eğilimi görülebilir. Akciğerlerde intraalveolar kanama olabilir ve bu durum oksijen saturasyonun düşmesine ve mekanik ventilasyon ihtiyacı oluşmasına neden olabilir. Nadir olgularda, böbrek yetmezliği gelişerek hemodiyaliz gereksinimi oluşabilir. Ölüm genellikle hastalığın ikinci haftasında meydana gelir ve temel nedenleri kanama, çoklu organ yetmezliği tablosu, şok ve DİK olarak sıralanabilir. Hepatik ve Renal Tutulum: KKKA sıklıkla karaciğer tutulumunu yansıtan hepatomegali ve ALT ve AST dahil karaciğer enzim düzeylerinde yükselme ile sonuçlanır. Hepatik disfonksiyon akut karaciğer yetmezliğine ilerleyerek hastalığın genel şiddetine katkıda bulunabilir. Ek olarak proteinüri, yüksek BUN ve kreatinin düzeyleri gibi böbrek komplikasyonları da ortaya çıkabilir ve bu da böbrek tutulumu ve potansiyel böbrek yetmezliğine işaret eder (1). Nörolojik Belirtiler: KKKA vakalarının bir alt kümesinde merkezi sinir sistemi tutulumu görülür. Hastalar değişmiş mental durum, konfüzyon ve hatta nöbetler sergileyebilir. Beyin ve meninkslerin iltihaplanması ile karakterize edilen meningoensefalit, nörolojik bozukluklara yol açabilir ve prognozu önemli ölçüde kötüleştirebilir.Kardiyovasküler Komplikasyonlar:Taşikardi ve hipotansiyon gibi kardiyovasküler komplikasyonlar sıklıkla sıvı kaybı, elektrolit dengesizlikleri ve sistemik inflamasyon nedeniyle ortaya çıkar. Bu komplikasyonlar şoka ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilir (3, 14).

5. Laboratuvar Bulguları ve Tanı:

Endemik bölgeye seyahat öyküsü olan ve ilgili semptomlara sahip hastalarda, tanı koymak için gerekli, öncelikli testler istenmelidir. (7, 15). Hemogram ve biyokimyasal test sonuçları, KKKA öntanısında önemli ipuçları sunar. KKKA'nın tam kan sayımındaki en önemli labaratuar bulgusu trombositopenidir. Bu trombosit düşüklüğü, trombosit yapımındaki defekt, artmış yıkım veya hemofagositoza bağlı olarak meydana gelebilir. Periferik yaymada baskın hücreler lenfositler olarak tespit edilir.Fibrin yıkım ürünlerinin arttığı, fibrinojen seviyesinin düştüğü gözlenir. Karaciğer etkilenmesi sonucu koagülasyon testlerinde (PT ve aPTT gibi) uzamalar ve INR'de artış tespit edilir. Aynı şekilde, karaciğer etkilenmesine bağlı olarak hepatik eznimlerde (AST,

ALT, LDH) artış ve albümin ile total protein seviyelerinde düşme gözlenebilir. Bazı vakalarda bilirubin seviyeleri yükselir. Kas etkilenmesine bağlı olarak CK ve AST enzimlerinde artış görülebilir. Beslenme yetersizliği ve böbrek etkilenmesi nedeniyle sıvı ve elektrolit imbalansı, prerenal böbrek yetmezliği tabloya eklenebilir(4, 26).

Vaka tanımı yapmak için klinik tanımlama, epidemiyolojik kriterler, laboratuvar kriterleri önem arz etmektedir.

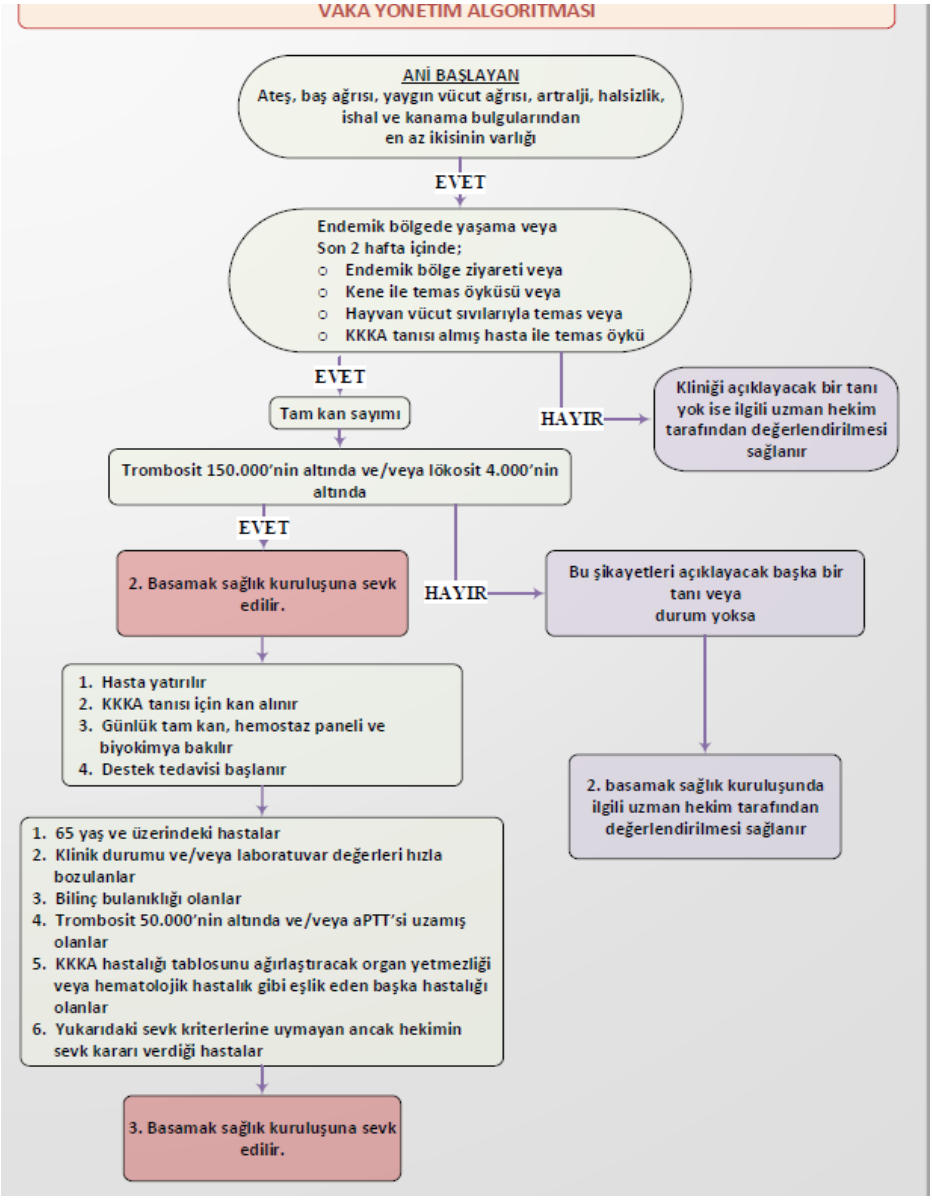
KKKA hastalığının vaka tanımı ise mevcut kriterlere göre şüpheli, olası ve kesin olarak üç sınıfa ayrılmaktadır;

Şüpheli Vaka: Tanımlanmamıştır.

Olası Vaka: Bu ifade, hastalığın klinik belirtilerine uyan ve epidemiyolojik kriterlerden en az birini sağlayan bir hastayı ifade eder. Yani hastanın semptomları hastalığın tanımına uyuyorsa ve aynı zamanda epidemiyolojik faktörlerden en az biriyle ilişkilendiriliyorsa, o kişi bu terimle tanımlanabilir. Kesin Vaka: Laboratuvar kriterlerinden en az birini karşılayan vaka (27).

Moleküler tanı testleri: Hızlı tanı konulmasını sağlar. Tedaviplanlanması yanında izolasyon açısından önemli avantaj sağlar. Bunlardan en sık gen amplifikasyon testleri ve nested polimeraz zincir reaksiyonu testleri tercih edilmektedir. yüksek özgüllük ve duyarlılık ile ön plana çıkmaktadırlar. En yüksek pozitiflik ilk beş günde saptanır ve aynı gün içinde sonuçelde edilebilmektedir(7, 15).

Epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özelliklerin bilinmesi KKKA enfeksiyonu tanısında önemli yer tutmaktadır. Bu özellikler ile KKKA ile uyumlu olgularda hastalık tanısı spesifik tanıyöntemleriyle doğrulanmalıdır (7). Hastalığın vaka yönetim algoritması şekil 2 de ayrıntılı olarak verilmiştir.



Şekil 2. KKKA vaka yönetim algoritması

Kaynak: T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ, Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) 2020 [Available from: https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-kkka/detay.html.

6. Tedavi:

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşisınırlı tedavi alternatiflerine sahiptir.En öncelikli tedavi yaklaşımı destek tedavisidir. Destek tedavisi, uygun sıvı ve elektrolit takip ve tedavisi, elektrolit imbalansının düzeltilmesi, uygun oksijen desteği, geekli kan ürünlerinin replasmanı (trombosit, taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu), ikincil enfeksiyonların tedavisini kapsar(15).

Trombosit replasmanı için genel yaklaşım şu şekildedir: Eğer hastada kanama varsa, trombosit sayısı ne olursa olsun replasman gerekebilir. Kanama olmadığı durumlarda ise trombosit sayısına göre yaklaşım değişebilir. Eğer trombosit sayısı 10,000/mm3'un altındaysa replasman yapılması önerilir. KKKA hastalarında, yüksek trombosit değerleri olmasına rağmen kanamalar olabilir veya trombosit değerleri ani düşebilir. Bunun nedeni trombosit işlev bozukluğudur. Bu nedenle trombosit sayısı yakından izlenmelidir. Hastanın sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması tedavideki önemli basamaklardan biridir. Azotemi gelişmesi halinde hemodiyaliz gerekebilir ve ihtiyaç halinde mekanik ventilasyon ile solunum desteği sağlanmalıdır. Gastrointestinal sistemde kanama varsa, enteral beslenme kesilmeli, mideyi korumak için H2 reseptör blokerleri ve sukralfat gibi tedaviler uygulanmalı ve gerektiğinde parenteral beslenmeye geçilmelidir. (28).

Hastalığın spesifik tedavisi yoktur. Ribavirin hakkında tartışmalar devam etmektedir. KKKA tedavisinde ruhsatlı olmamasına rağmen potansiyel etkisi nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmektedir(14). Mortaliteyi azalttığını bildiren yayınların yanı sıra mortalite üzerinde etkisi olmadığına yönelik de yayınlar mevcuttur (29, 30). Ribavirinin fetüste görülebilecek potansiyel etkilerinden dolayı gebelerde kullanımı yasaklanmıştır. Ribavirinin çocuklar üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ancak kullanımının gerektiği durumlarda tıpkı erişkinlerdeki gibi kiloya göre hesaplanıp uygulanabilir. (31).

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi hastalığının erken dönemlerinde ribavirin tedavisinin daha etkili olduğu belirtilmektedir. Hastalığın ilk 4 günü içinde ribavirin tedavisine başlanırsa ölüm oranının %5, beş günden sonra başlanırsa %10 ve tedavi verilmezse %27 olarak bildirilmiştir.(32). KKKA hastalığının ciddi sonuçlara yol açabilme potansiyeli göz önüne alındığında ve henüz etkili diğer tedavi seçenekleri bulunmadığında, ribavirin tedavisi düşünülmelidir ve mümkünse hastalığın erken aşamalarında başlatılmalıdır. Ancak, her hastanın durumu farklı olabilir ve tedavi kararları dikkatlice bir sağlık profesyoneli tarafından değerlendirilmelidir. Hastanın genel sağlık durumu, diğer tıbbi

durumları ve ribavirin tedavisinin potansiyel faydaları ile riskleri göz önünde bulundurulmalıdır.(1, 15).

7. Korunma:

Kenelerle etkin mücadele korunmadaki en etkili yol olarak görünmektedir. İnsanlarla en yakın temas halinde olan çiftlik hayvanlarının ve barınak hayvanlarının uygun şekilde ilaçlanması ihmal edilmemelidir. (33).

Toplum düzeyinde korunmada kene ile teması en aza indirgeyecek önlemler alınmalıdır. Kenelerin bulunduğu bölgelere gitmekten kaçınmak önemlidir. Riskli bölgeye seyahatte açık renkli giyinmek ve tüm vücudun kapalı olduğundan emin olmak, sonrasında kene açısından ayrıntılı muayene yapmak önemlidir (27).

Uygun önlemler alınması hastaların güvenliğini sağlamak ve enfeksiyon yayılmasını önlemek için oldukça önemlidir. Sağlık kuruluşlarında, KKKA gibi bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önlemek için bazı tedbirler gereklidir. Hasta teması olan her personele uygun eğitim verilmelidir. Enfeksiyon kontrol önlemleri ve kişisel koruyucu ekipman kullanımı konusunda bilgi sahibi olmaları önemlidir. KKKA hastaları izole edilmelidir. Bu, hastaların diğer hastalarla temasını sınırlar ve enfeksiyonun yayılmasını engeller. Her aşamada enfeksiyon kontrol önlemleri titizlikle uygulanmalıdır. Ellerin yıkanması, eldiven giyilmesi, maske ve diğer koruyucu ekipmanların doğru şekilde kullanılması gibi önlemler alınmalıdır. Sağlık çalışanları, hastalarla temas sırasında tek kullanımlık eldiven, önlük, maske ve yüz koruyucu kullanmalıdır. Aerosol üreten işlemler sırasında N95 maske kullanılması önerilir. Hasta odası terk edilirken, tüm koruyucu ekipman hastanın odasında çıkartılmalı, güvenli bir şekilde atılmalı veya dezenfekte edilmelidir.

Bu tedbirler, hem hastaların hem de sağlık çalışanlarının güvenliğini sağlamak ve hastalığın yayılmasını engellemek için hayati öneme sahiptir. (27).

Temas Sonrası Profilaksi: Sağlık personeline tanı konmuş hastanın iğnesinin batması gibi yüksek riskli durumlarda ribavirinle profilaksi önerilir. (34, 35). KKKA ile infekte olan sağlık calışanlarının incelendiği sistematik birderlemede, riskli teması olan ve sonrasında ribavirin başlanan sağlık çalışanların hiç birinde infeksiyon gelişmemiş ve ölüm görülmemiştir. (35).

Kaynaklar:

1. Ergönül Ö. Crimean-Congo haemorrhagic fever. The Lancet infectious diseases. 2006;6(4):203-14.

2. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. Journal of medical entomology. 1979;15(4):307-417.

3. Whitehouse CA. Crimean–Congo hemorrhagic fever. Antiviral research. 2004;64(3):145-60.

4. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. Journal of medical microbiology. 2005;54(4):385-9.

5. Maltezou H, Andonova L, Andraghetti R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness. Eurosurveillance. 2010;15(10):19504.

6. Yilmaz GR, Buzgan T, Irmak H, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007. International Journal of Infectious Diseases. 2009;13(3):380-6.

7. Erbay A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus' in 'Manual of Security Sensitive Microbes and Toxins', Edited by Dongyou Liu. published by CRC Press. Chapter5.

8. Engin A. Kırım-Kongo Kanamalı AteĢi: Etken ve Epidemiyoloji Turkiye Klinikleri. J Inf Dis-Special Topics. 2014;7(2):9-1320.

9. Ergonul O. Crimean–Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. Current opinion in virology. 2012;2(2):215-20.

10. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. Emerging infectious diseases. 2004;10(8):1379.

11. Midilli K, Gargılı A, Ergonul O, et al. The first clinical case due to AP92 like strain of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and a field survey. BMC infectious diseases. 2009;9:1-7.

12. Andersson I, Simon M, Lundkvist Å, et al. Role of actin filaments in targeting of Crimean Congo hemorrhagic fever virus nucleocapsid protein to perinuclear regions of mammalian cells. Journal of medical virology. 2004;72(1):83-93.

13. Tonbak S, Aktas M, Altay K, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: genetic analysis and tick survey in Turkey. Journal of clinical microbiology. 2006;44(11):4120-4.

14. Organization WH. Crimean-Congo haemorrhagic fever.(2013). Online http://www who int/mediacentre/factsheets/fs208/en. 2019.

15. Tülek N. Kırım-kongo kanamalı ateşi: tanı ve tedavi. Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics. 2014;7(2):19-28.

16. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, et al. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)–6, IL-10, and tumor necrosis factor–α in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. The Journal of infectious diseases. 2006;193(7):941-4.

17. Chen J, Cosgriff T. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology. Blood coagulation & fibrinolysis. 2000;11(5):461-83.

18. Akıncı E, Bodur H, Leblebicioglu H. Pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2013;13(7):429-37.

19. Bray M. Comparative pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever and Ebola hemorrhagic fever. Crimean-Congo hemorrhagic fever: A global perspective: Springer; 2007. p. 221-31.

20. Swanepoel R, Leman P, Burt F, et al. Experimental infection of ostriches with Crimean–Congo haemorrhagic fever virus. Epidemiology & Infection. 1998;121(2):427-32.

21. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. Antiviral research. 2013;100(1):159-89.

22. Zivcec M, Safronetz D, Scott D, et al. Lethal Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection in interferon α/β receptor knockout mice is associated with high viral loads, proinflammatory responses, and coagulopathy. The Journal of infectious diseases. 2013;207(12):1909-21.

23. Fisgin NT, Tanyel E, Doganci L, et al. Risk factors for fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever. Tropical doctor. 2009;39(3):158-60.

24. Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, et al. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. Clinical microbiology and infection. 2006;12(6):551-4.

25. Doganci L, Ceyhan M, Tasdeler NF, et al. Crimean Congo hemorrhagic fever and diffuse alveolar haemorrhage. Tropical doctor. 2008;38(4):252-4.

26. Çevik MA, Erbay A, Bodur H, et al. Clinical and laboratory features of Crimean-Congo hemorrhagic fever: predictors of fatality. International journal of infectious diseases. 2008;12(4):374-9.

27. Başkanlığı TSBHSGMzvVHD. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA) 2020 [Available from: https://hsgmdestek.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-kkka/detay.html.

28. ÖNGÖRÜ P, BODUR H. Kırım kongo kanamalı ateşi. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2012;29(3s):175-81.

29. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, et al. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. Clinical infectious diseases. 2003;36(12):1613-8.

30. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al. Crimean–Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. Journal of Infection. 2006;52(3):207-15.

31. Uzun R, Uğurlu M. Kırım-kongo kanamalı ateşinde ribavirin kullanımı. Klimik Derg. 2004;17(2):62-4.

32. Taşdelen Fışgın N. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi: Patogenez ve klinik bulgular. Turkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics. 2014;7(2):14-8.

33. Acar A. CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2006;5.

34. Tarantola A, Ergonul O, Tattevin P. Estimates and prevention of Crimean-Congo hemorrhagic fever risks for health-care workers. Crimean-Congo hemorrhagic fever: a global perspective: Springer; 2007. p. 281-94.

35. Ergonul O, Kara I, Celdir M, et al. Saglik calisanlarinda mesleksel Kirim-Kongo kanamali atesi infeksiyonu: yayinlanmis olgularin sistematik analizi [Ozet]. KLIMIK. 2016;30.

BÖLÜM 9

ÇOCUKLARDA ÜST SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Özlem Kemer Aycan

(Dr.Öğr. Üyesi), Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,Balıkesir, Türkiye
e-mail: ozlemaycan@outlook.com
ORCID: 0000-0002-2462-0939

1. GİRİŞ

Çocuklarda üst solunum yolu hastalıkları hastaneye en sık başvuru sebebi olmakla birlikte başlıca boğazın, hava yolunun, sinüslerin ve akciğerlerin enfeksiyonunu içerir(1). Bu durum özellikle kış aylarında veya kapalı ortamda bulunmak patojen bulaşını artırarak enfeksiyon riskini artırır.(2) Çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada yılda 4-11 kez üst solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği bulunmuştur.(3)Başka bir çalışmada ise alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığı yıllık binde 30 olarak raporlanmıştır(4)

Çocuklarda solunum yolu enfeksiyonu çoğunlukla kendini sınırlar ve komplikasyon riski düşüktür. Ancak küçük bir yüzde hasta grubunda riske yol açabilir. Ancak yine de çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları ölüm sebepleri sırasında maalesef ilk grubu oluştur. O nedenle kötüleşme riski bulunan hastaları ayırt etmek önemlidir.(5)

2. PATOGENEZ VE EPİDEMİYOLOJİ

Solunum yolu enfeksiyonları yerleşim yerine göre farklılıklar gösterir. Üst solunum yolu burun deliklerinden başlayıp ağız, sinüsler, orta kulak ve epiglottisin üstünde kalan alanı ifade eder. Alt solunum yolu enfeksiyonu ise epiglottisten başlayıp bronşlar, bronşioller, akciğer ve alveollerden oluşur. Çocuklarda sıklıkla alt ve üst solunum yolu enfeksiyon tablosu karışıktır.(6) Çocuklar solunum yolu enfeksiyonu açısından erişkinlerden daha risklidir.

Bunun sebebi hava yolunun daha küçük ve rezervinin yetersiz olmasıdır. Bu sebeple solunum yolu enfeksiyonu hızla ilerleyip ölümcül sonuçlar oluşturabilir. Resüsitasyon gerektiren arrest durumu nadir de olsa başvuru şekli olabilmektedir.(5)

3. KLİNİK BAŞVURU VE RİSK FAKTÖRLERİ

Çocuklarda kalp hızı, solunum sayısı ve tansiyon gibi parametreler yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Muayenede normal olan bulguyu patolojik olandan ayırt edebilmek için bu değerleri bilmek önemlidir.(3)

Tablo 1: Çocuklarda yaşa göre solunum sayısı ve kalp hızları(6)

YAŞ	SOLUNUM HIZI	KALP HIZI
Yenidoğan	30-60/dk	100-180/dk
1 ay-12 ay	20-40/dk	75-160/dk
1 yaş-4 yaş	20-30/dk	60-90/dk
5 yaş-8 yaş	20-25/dk	60-90/dk
>8 yaş	12-20/dk	60-90/dk

Risk Faktörleri

- Kreş ve kalabalık ortamlar
- Pasif içicilik
- <3 ay bebekler
- Prematürite (<32 hafta)
- Eksik bağışıklama

Değerlendirme esnasındaki kırmızı bayraklar

- Oksijen seviyesi <%92 olması
- Takipneik ve taşikardik olması
- Solunum iş yükünün arttığını gösteren subkostal,interkostal çekilmelerin olması
- Apne gözlenmesi
- Beslenmenin azalması

4. ENFEKSİYONLAR

4.1. Akut Nazofarenjit:

Çocukluk çağının en sık karşılaşılan hastalığıdır. Çoğunlukla etken damlacık yoluyla bulaşır. İlkbahar ve sonbahar gibi mevsim geçişlerinde daha belirgin

görülür. Etiyolojide çok sayıda virüs etkendir. En sık etken Rinovirüslerdir. Diğerleri koronovirüs, parainflüenza virüslerdir(7). Genellikle kendini sınırlar. Her çocuk yılda 5-6 atak geçirebilir. En sık başvuru nedenleri burun akıntısı, ateş, boğaz ağrısı ve öksürüktür. En çok karşılaşılan komplikasyonu otitdir. Ateş devamlılık gösteriyorsa mutlaka otit açısından değerlendirilmelidir. Tedavi semptomatiktir. Kendiliğinden 7-10 gün içinde iyileşir.

4.2. Akut Tonsillofarenjit:

Farinks ve tonsilleri etkileyen akut inflamasyondur. %50-80 viral kaynaklı, %5-35 arası ise bakteriyeldir. Bakteriyel farenjit daha çok kış aylarında görülür. Streptococcus piyogenes'in sebep olduğu AGBHS (A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu) en sık 5-15 yaş aralığında görülür. Klinik olarak ateş yüksekliği, boğaz ve baş ağrısı, bulantı-kusmanedeni ile başvururlar(8). Tonsil ve farenkste eritem, eksüdasyon, ön servikalde lenf bezlerinde şişlik görülür. Öksürük, ses kısıklığı, konjoktivit olması viral kaynaklı olabileceğini düşündürür. Nadiren yutkunmada ağrı, yutkunamama ve konuşmada zorlanma şikayetleri görülebilir. Böyle durumlarda peritonsiller apse, derin boyun enfeksiyonu, epiglottit gibi durumları düşünmek gerekir. Lökositoz,sola kayma, CRP pozitifliği bakteriyel olma olasılığını güçlendirir.

AGBHS tansında CENTOR Kriterleri

- Ateş
- Öksürük eşlik etmemesi
- Tonsillerin eksudalı olması
- Anterior servikal LAP olması

Yapılan çalışmalarda 3 veya 4 kriterin eşlik etmesi durumunda AGBHS gösterme açısından sensivitesi %40-60 iken,3 kriterden az bulgu olması halinde ise spesifitesi %80 olarak bulunmuştur.(9)

4.2.1. Tanı

Boğaz kültürü:

AGBHS tanısında boğaz kültürü gold standarttır.Boğaz sürüntüsü her iki tonsilla üzerinden ve farinks arka duvarından uygun şekilde alınmalıdır. AGBHS'ların saptanmasında %95 spesifiteye sahiptir.

Hızlı antijen tarama testleri (RADP)

Çok kısa zamanda (5-10 dk) sonuç verir. Bu nedenle kullanımı pratiktir. Sensivitesi %95, spesivitesi ise %80-90 civarındadır (Yalancı negatiflik oranı fazla olması nedeniyle, negatif sonuçların tekrar boğaz kültürü ile doğrulanması önerilmektedir).

Anti-streptolizin antikor testleri

Akut tonsillofarenjittanısında rutin olarak kullanılmaz. Ancak herhangi bir komplikasyondan şüphe edildiği durumlarda, geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu göstermede faydalıdır.

AGBHS enfeksiyonu tedavisinde amaç süpüratif ve non-süpüratif komlikasyonları engellemektir. Tedavide penisilin veya amoksisilin ilk tercihtir. Penisilin alerjisi olan hastalarda sefalosporinler, klindamisin, klaritromisin veya azitromisin kullanılabilir.

Tablo 2: AGBHS enfeksiyonun komplikasyonları

Süpüratif Komplikasyonlar	**Non-süpüratif Komplikasyonlar**
Peritonsiller apse	Akut Romatizmal Ateş
Piyodermi	Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit
Sinüzit	Toksik şok sendromu
Otit	Eritema nodosum
Mastoidit	Kızıl

4.2.2. Taşıyıcılık

Kültürde AGBHS pozitif olan asemptomatik kişilerin tedavi edilmelerine gerek yoktur. Çünkü bu durumun herhangi bir immünolojik reaksiyona neden olmadıkları gösterilmiştir.(10)

4.3. Akut Rinosinüzit

Akut rinosinüzit; genel anlamda paranazal sinüslerin iltihabi durumudur. Çocuklarda üst solunum yolları mukozası nazal mukoza ile birliktelik göstermesi sebebiyle akut rinosinüzit olarak adlandırılır.(11)Paranazal sinüslerin enfeksiyonu sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonları takibinde görülür. Genellikle burun akıntısı, burun tıkanıklığı şeklinde bulgu verir. Altta yatan anatomik farklılıklar, adenoid vejetasyon,immün yetmezlik, burunda yabancı cisim gibi durumların varlığında ise rinosinüzit enfeksiyonu daha sık görülür.

En fazla karşımıza çıkan etkenler, S. Pnemoniae, tiplendirilmeyen H. İnfluenzae ve M. Catarrhalis'tir. Virüslerden en sık rinovirüs, influenza, parainfluenza virüs etkendir.(12)

Klinik olarak postnazal akıntı,baş ağrısı, nazal konuşma, subfebril ateş görülür. Komplikasyon varsa göz hareketlerinde azalma, görmede azalma şeklinde bulgu verebilir. Tanıda; waters grafisi hastaların çok az bir kısmında patolojik bulgu verir. Bilgisayarlı sinüs tomografisi ise komplikasyondan şüphelenildiğinde çekilmelidir. Tedavi olarak ise çoğunlukla semptomatik tedavi yeterlidir. Ağır akut rinosinüzitte 7-10 gün yüksek doz amoksisilin ilk tercihtir. Mukolitik, dekonjestan ve antihistaminikgibi tedaviler rutin önerilmez. Nazal kortikosteroidlerin ise kronik veya tekrarlayan rinosinüzitli çocukların tedavisinde faydalı olabileceği gösterilmiştir.(13)

4.4. Akut Otitis Media (AOM)

Çocukluk çağının en sık görülen enfeksiyonlarından biridir. En sık 6ay ile 2 yaş arasında görülür. 7 yaşına kadar çocukların neredeyse tamamı bir kez otitis media enfeksiyonu geçirmiş, bu çocuklardan 1/3'ünde ise tekrarlayan enfeksiyonlar olmuştur. Östaki borusunun disfonksiyonu bakteriyel kolonizasyonun sebebidir. Çocuklardaki östaki borusu daha kısa ve daha nazofarengeal yerleşimlidir, adenoid vejetasyon ve geçirilen enfeksiyonlar sırasında gelişen nazofarengeal lenfoid hiperplazi östaki borusunun girişini tıkar ve bakteriyel kolonizasyon gelişir.(14)Burada da etkenler, S. Pneumoniae, H. İnfluenzae(5 yaşından küçük çocuklarda), M. Catarrhalis'dir. Klinik olarak ateş, kulak ağrısı, huzursuzluk, İşitmede azalma, kusma, kulak kepçesi ile oynama (bebekte) görülebilir. Tedavide; Akut otitis media enfeksiyonunda kendiliğinden düzelme sıktır ancak komplikasyon önceden bilinemeyeceği için AOM tanısı alan her hastaya antibiyotik önerilir. Risk faktörü olarak öncesinde antibiyotik kullanmış olmak, 2 yaşın altında olmak, kreşe gitmek, immun yetmezlik olmasıgibi durumlarda bir veya daha fazlası var ise 80-90 mg/kg/gün amoksisilin-klavunat başlanır. Tedavi süresi 7-10 gündür.(15)Komplikasyonlar ise akut mastoidit, menenjit, fasiyal paralizi, kronik otitis media görülebilir.

4.5. Krup Sendromları

Çocukluk çağında sık görülen krup sendromları; akut larenjit, akut laringotrakeit, akut laringotrakeobronşit ve akut laringotrakeobronkopnömoni olmak üzere alt başlıklar altında incelenir.(16)Klinik olarak inspiratuvar zorluk, ses kısıklığı ve havlar tarzında öksürük ile başvurabilirler. Etken sıklıkla virüslerdir; parainfluenza virüs, influenza virüs, adenovirus ve RSV'dir.

Krup tanısı öykü ve fizik muayene ile konulmaktadır. Öykü; başlangıç bulgularını, süresini, semptomlarını ve progresyonu içermelidir. Ani başlangıç, hızlı progresyon, daha önceden krup atakları varlığında hastalığın şiddeti artmıştır. Tedavide öncelik destek tedavisidir. Hasta ajite edilmemeli, sakin kalması sağlanmalıdır. Oksijen seviyesinde düşüklük var ise hastaya oksijen desteği sağlanmalıdır. Hidrasyon çok önemlidir. Etken çoğunlukla viraldir, antibiyotik gereksizdir.(17)

Kortikosteroidler, vazokonstriktörveantiinflamatuvar özelliklerinden dolayı krup hastalarında önerilmektedirler. Sıklıkla deksametazon tercih edilmektedir.(18)

KAYNAKLAR

1. Núñez-Samudio V, Landires I. Epidemiology of viral respiratory infections in a pediatric reference hospital in Central Panama. BMC Infect Dis. 2021 Dec 1;21(1).

2. Bex Willans, Monica Desai, Lesley Owen, Gillian Leng, NICE public health guidance update, *Journal of Public Health*, Volume 41, Issue 3, September 2019, Pages 642–644, https://doi.org/10.1093/pubmed/fdz087

3. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy 4th edition 1.

4.An overview on upper respiratory tract infections and bacteriotherapy as innovative therapeutic strategy.

5.Potential_infectious_disease_complications_of.(https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/infectious-complication)

6. Berkowitz CD. Pediatrics A P R I M A R Y C A R E A P P R O A C H 4th Edition.

7. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. Lancet. 2003 Jan 4;361(9351):51-9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12162-9. PMID: 12517470; PMCID: PMC7112468..

8. Schuster Bruce C, Hoare C, Mukherjee A, Paul SP. Managing acute respiratory tract infections in children. Br J Nurs. 2017 Jun 8;26(11):602-609. doi: 10.12968/bjon.2017.26.11.602. PMID: 28594619..

9. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al. Guideline for the management of acute sore throat: ESCMID Sore Throat Guideline Group C. Pelucchi et al. Guideline for management of acute sore throat. Clinical Microbiology and Infection. 2012;18(SUPPL.1):1–28.

10. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Executive summary: Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group a streptococcal pharyngitis: 2012 update by the infectious diseases society of America. Clinical Infectious Diseases. 2012 Nov;55(10):1279–82.

11. Nocon CC, Baroody FM. Acute rhinosinusitis in children. Vol. 14, Current Allergy and Asthma Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2014.

12. Ragab A, Farahat T, Al-Hendawy G, Samaka R, Ragab S, El-Ghobashy A. Nasal saline irrigation with or without systemic antibiotics in treatment of children with acute rhinosinusitis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2015 Dec 1;79(12):2178–86.

13. Runkle K. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. Paediatrics and Child Health (Canada). 2016 Apr 1;21(3):143–4.

14. Rettig EM, Tunkel DE. Acute otitis media in children. In: Infections of the Ears, Nose, Throat, and Sinuses. Springer International Publishing; 2018. p. 45–55.

15. Sakulchit T, Goldman RD. Antibiotic therapy for children with acute otitis media. Can Fam Physician. 2017 Sep;63(9):685-687. PMID: 28904032; PMCID: PMC5597011.

16. Smith DK, Mcdermott AJ, Sullivan JF. Croup: Diagnosis and Management [Internet]. Vol. 97. 2018. Available from: www.aafp.org/afp

17. Esposito S, Rosazza C, Sciarrabba CS, Principi N. Inhaled Antibiotic Therapy for the Treatment of Upper Respiratory Tract Infections. Vol. 30, Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. Mary Ann Liebert Inc.; 2017. p. 14–9.

18. Elwood T, Bailey K. The pediatric patient and upper respiratory infections. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2005 Mar;19(1):35–46.

BÖLÜM 10

ÇOCUKLARDA ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

Özlem Yüksel Aksoy[1]

(Uzm. Dr.) Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
Çocuk Nefroloji Kliniği
ozlem_yurtsever@yahoo.com
ORCID: 0000-0001-7905-3524

1. Giriş

Üriner sistem enfeksiyonları çocuklarda sık görülen enfeksiyonlardan olup altta yatan üriner anomali olasılığı nedeniyle önem arz etmektedir. Başlangıç tanısından sonraki 6-12 ay içinde tekrarlama olasılığı %30'dur (1,2). Üriner sistem enfeksiyonlarının çocuk yaş grubunda yıllık insidansı %3-7.5 olup, yaşamın ilk bir yılı içinde erkeklerde, sonraki dönemlerde ise kızlarda daha sık görülmektedir (3-6). Ateş nedeniyle acile başvuran 5 yaş altı çocukların %3.4'ünde üriner sistem enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir (7). Komplikasyonlara yol açmadan tedavi edilebilmesi için doğru tanının gecikmeden konulması ve uygun tetkiklerin yapılması gerekmektedir. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarının uzun dönemde renal skar oluşturma yoluyla kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyona yol açabileceği bilinse de günümüzde bu etkilerin çoğunun aslında antenatal dönemdeki renal displazi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (3).

2. Tanımlar, Etyoloji ve Patogenez

Üriner sistem enfeksiyonu, ürotelin (üriner sistem epiteli) bakteriyel invazyona göstermiş olduğu yanıttan kaynaklanan ateş, yan ağrısı gibi bulguların

1 Çocuk Nefrolojisi Uzmanı, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, ozlem_yurtsever@yahoo.com ORCID iD: 0000-0001-7905-3524

veya mesane iritasyonu semptomlarının eşlik ettiği, piyüri (lökositüri) ve idrar kültüründe üreme ile karakterize bir tablodur (6,8).

Asemptomatik bakteriüri, üropatojenik bakterilerin konakçı tarafından semptom üretemeyecek şekilde baskılanması veya virülan olmayan bakterilerin mesanede kolonizasyonu olarak tanımlanır (2). Çocuk hastada asemptomatik bakteriürinin tedavi endikasyonu genellikle yoktur.

Alt üriner sistem enfeksiyonlarında enfeksiyon mesane ve üretraya sınırlı olup suprapubik hassasiyet/alt karın ağrısı, idrar yaparken yanma, idrar kaçırma, sık idrara çıkma, idrarda kötü koku gibi belirti ve bulgular eşlik edebilir. En sık akut sistit olarak karşımıza çıkar. Tuvalet eğitimi olan çocuklarda yeni başlayan inkontinans idrar yolu enfeksiyonunun habercisi olabilir.

Piyelonefrit olarak bilinen böbrek parenkim dokusunun inflamasyonu ise daha ciddi bir klinik tablo olup başvuru semptomları enfeksiyonun lokalizasyonuna, hastanın yaşına ve hastalığın şiddetine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Ateş nadiren tek bulgu olabilir. Uzamış sarılık, emmede azalma, kusma, huzursuzluk ve nadiren hipotermi yeni doğanlarda ve süt çocuklarında görülebilen bulgulardır. Daha büyük çocuklarda karın ağrısı/yan ağrısı eşlik edebilir. Üst üriner sistem enfekiyonu sıklıkla vezikoüreteral reflü ile ilişkili olduğundan önem arz eder. Vezikoüreteral reflüsü olan çocukların tedavisi antibiyotik profilaksisi ile izlemden üreter reimplantasyonuna kadar değişkenlik gösterebilmektedir (9,10).

Üriner sistem enfeksiyonlarının en sık sebebi barsak florasında bulunan *Escherichia coli (E. coli)*'dir. *Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas, Proteus* ve *Citrobacter*türleri, *Enterokoklar* üriner sistem enfeksiyonlarına yol açan diğer mikroorganizmalardır. Yenidoğanlarda *Streptococcus agalactiae*, adölesanlarda ise *Staphylococcus saprophyticus* görülebilir.

Candida albicans gibi mantarlar ile görülen üriner sistem enfeksiyonları genellikle antibakteriyel tedavi sonrası, üriner kateterizasyon varlığında veya immunsuprese konakta görülür. Adenovirüsler hemorajik sistit etkenidir (5).

Atipik üriner sistem enfeksiyonu tanımı ise ciddi derecede hasta görünüm, dehidratasyondan bağımsız olarak idrar çıkışının az oluşu, *E. coli* dışında bir mikroorganizma ile enfeksiyon,tedaviye 48 saat içinde yanıt alınamayışı, abdominal veya mesanede kitle bulunması, artmış serum kreatinin düzeyi, septisemi durumlarından bir ya da birkaçının görülmesi durumudur (3).

Üropatojen bakteriler; periüretral alana yayılmadan önce gastrointestinal sistemde uzun süre kalırar ve idrar akışının tersi yönünde üriner sisteme çıkarlar. Üropatojenik *E. coli* suşları yüzey fimbriyaları aracılığıyla üroepitele

tutunurlar; Tip 1 fimbria, sekretuar IgA gibi glikoproteinlere bağlanır. S fimbria siyalize glikoprotein ve glikolipidlere, P fimbria P kan grubu sisteminde antijen olan glikolipidlere bağlanır. P fimbria, akut piyelonefrite sebep olan suşların %80'inden sorumludur. Bakteriyel virülans ilişkili diğer faktörler, flagella-aracılı motilite, lipopolisakkaridler, kapsüler polisakkaritler ve hemolizindir (3,11,12).

Mesane ve barsak disfonksiyonu, kabızlık, daha önce üriner sistem enfeksiyon öyküsü bulunması, antenatal renal anomali varlığı, 1 yaş altı sünnetsiz erkek bebek olmak, ailede vezikoüreteral reflü öyküsü, üreteropelvik ve üreterovezikal bileşke obstrüksiyonları, vezikoüreteral reflü varlığı çocuklarda üriner sistem enfeksiyonları için risk faktörleridir (6).

3. Tanı

Gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından üriner sistem enfeksiyonlarının erken tanı ve tedavisi önemlidir. Orta akım idrar kültüründe 10^5 CFU/mL (koloni forming unit) üreme olması üriner sistem enfeksiyonları için anlamlı kabul edilir. Üriner kateterizasyon yoluyla alınan idrar örneğinde ise 10^4 CFU/mL üreme olması enfeksiyon varlığı açısından anlamlıdır. Ultrason eşliğinde yapılması önerilen suprapubik aspirasyon yöntemi ise üriner sistem enfeksiyonları tanısında altın standart olarak bilinmesine karşın, invazif oluşu nedeniyle günümüzde sık kullanılmamaktadır. Sık idrar yapan küçük bebeklerde temiz yakalama yöntemi orta akım idrarı elde etmede başarılıdır (13). Torba yöntemi idrar tetkiki alınması için kullanılabilecek bir yöntem olup, kültür için güvenilirliği bulunmamaktadır. İdrar tahlilleri, idrar kültür sonucu çıkana kadar hangi hastanın antibiyotik tedavisi alması gerektiğini belirlemek için yararlıdır. Lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği ile piyüri varlığı üriner sistem enfeksiyonu lehine bulgulardır (6).

Alt ve üst üriner sistem enfeksiyonlarının ayrımını sağlayabileceği kanıtlanmış bir test bulunmamakla birlikte c-reaktif protein artışı ve beyaz küre yüksekliği genellikle piyelonefrit lehine yorumlanır. Akut piyelonefritin kesin tanısında altın standart DMSA (dimercaptosuccinic acid) sintigrafisi olup, içerdiği radyasyon dozu sebebiyle akut enfeksiyon tanısında kullanımından uzaklaşılmıştır.

Tedavi

Komplike olmayan alt üriner sistem enfeksiyonlarında kısa süreli oral antibiyotik tedavisinin (3-7 gün) daha uzun süreli (7-10 gün) antibiyotik tedavisi ile benzer sonuçlarının olduğu gösterilmiştir (3,14).

Bebekler ve küçük çocuklardaki ateşli üst üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi ise sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve parenteral tedavi gerektirir. Özellikle 2 ayın altındaki bebekler mümkünse bir çocuk hekimi tarafından değerlendirilmeli ve yatırılarak tedavi edilmelidir. Bunun dışında, toksik görünüm, oral tedavilere yanıtsızlık veya oral ilaçları/sıvıları alamama, dehidratasyon bulguları, ileri evre vezikoüreteral reflü, obstrüktif üropati varlığında hasta yatırılarak parenteral tedavi uygulaması önerilir.

Oral tedavide sefiksim 8 mg/kg/gün (1 veya 2 dozda), sefaleksin 50-100 mg/kg/gün (3-4 dozda), trimetoprim/sulfametoksazol (trimetoprime göre) 6-12 mg/kg/gün (2 dozda), nitrofurantoin 5-7 mg/kg/gün (4 dozda) kullanılabilir. Parenteral tedavide ise sefotaksim 150-180 mg/kg/gün (3 dozda), seftriakson 50-100 mg/kg/gün, amikasin 15-22.5 mg/kg/gün, gentamisin 5-7.5 mg/kg/gün kullanılmaktadır. Dirençli mikroorganizmalar ile ağır enfeksiyonda meropenem veya piperasilin/tazobaktam kullanılabilir. Yenidoğanlarda aminoglikozit ve ampisilin kombinasyonu kullanılabilir. Hastanın kliniğine, tedavi yanıtına ve idrar kültürü sonucuna göre antibiyotik revizyonu yapılabilir(3,5,6).

4. Görüntüleme Yöntemleri

Ultrason; non-invazif oluşu, ulaşım kolaylığı, radyasyon içermemesi nedeniyle ilk yapılacak görüntüleme yöntemidir. Deneyim gerektirir. Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalilerini, üreteropelvik veya üreterovezikal bileşke obstrüksiyonlarını, renal hipoplazi, renal agenezi ve multikistik displastik böbrek varlığını göstermede faydalıdır.

Komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonunda antenatal ikinci ve/veya üçüncü trimester ayrıntılı ultrason incelemesinde böbrekler normal ise kontrol ultrasona gerek olmayabilir. Ancak atipik mikroorganizmayla üreme, antibiyotik tedavisine yanıtsızlık durumlarında mutlaka üriner ultrasonografi incelemesi yapılmalıdır.

Büyük çocuklarda üriner sistem enfeksiyonları işeme bozuklukları ile ilişkili olabildiğinden ultrasonografik incelemede rezidüel idrar miktarı ve mesane kalınlığı açısından mesanenin değerlendirilmesi önem arz eder. Boş mesanenin kalınlığı 5 mm altında, dolu mesanenin kalınlığı 3 mm altında olmalıdır (15).

Voiding sistoüretrografi; vezikoüreteral reflü, posterior üretral valve bağlı obstrüksiyon ve nörojen mesane hastalarındaki mesane bozuklularını saptayabilir. Özellikle ileri evre reflülerin böbrek hasarına yol açtığı ve bu durumun daha çok konjenital olduğu düşünülmektedir (2). Sıklıkla yaşamın

ilk 2-3 yılı içerisinde geçirilen ateşli idrar yolu enfeksiyonlarına vezikoüreteral reflü düşündürecek anormal ultrason bulguları eşlik ediyorsa veya atipik idrar yolu enfeksiyonu saptandıysa voiding sistoüretrografi çekilmelidir. Tekrarlayan ateşli üriner sistem enfeksiyonu varlığında voiding sistoüretrografi endikasyonu bulunmaktadır. Reküren sistit varlığında ise sıklıkla gerekli değildir.

DMSA ise, renal morfolojiyi ve fonksiyonu gösterir. Skar varlığını saptamada önemli rol oynar. Akut piyelonefritten 6-12 ay sonra çekildiğinde oluşan skarı gösterir.

Güncel rehberler incelendiğinde; ilk ateşli üriner sistem enfeksiyonu varlığında NICE (National Institute for Health and Care Excellence-2017) rehberinde yalnızca hasta 6 aydan küçükse ve/veya geçirilen enfeksiyon atipik idrar yolu enfeksiyonu olarak tanımlanıyor ise üriner ultrason önerilirken, AAP (American Academy of Pediatrics-2011) ve ISPN (Italian Society of Pediatric Nephrology) rehberlerinde ultrasonografik incelemenin ilk ateşli idrar yolu enfeksiyonunu geçiren her hastaya önerildiği görülmektedir.

Voiding sistoüretrografi, anormal üriner ultrason bulguları ve atipik idrar yolu enfeksiyonu tanısı varlığında önerilmektedir. NICE rehberi, ilk ateşli idrar yolu enfeksiyonundan 6 ay sonra DMSA önerirken, diğer rehberlerde anormal ultrason bulgusu yoksa sintigrafik inceleme önerilmemektedir. ISPN rehberi ileri evre vezikoüreteral reflü varlığında profilaksi önerirken diğer rehberler ilk ateşli idrar yolu enfeksiyonu sonrası rutin profilaksi önermemektedir(16,17,18).

5. Rekürensin Önlenmesi

Tekrarlayan ateşli üriner sistem enfeksiyonu ve yüksek dereceli reflüsü olan hastalara antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Sıklıkla nitrofurantoin, trimetoprim sulfametoksazol ve yenidoğanlar ile küçük bebeklerde amoksisilin profilaksisi tercih edilmektedir. Antibiyotik direncine yol açabileceğinden rutin profilaksi uygulaması yerine rekürens riski yüksek hastalara profilaksi uygulaması yapılmalıdır (19).

Sünnet uygulamasının idrar yolu enfeksiyonu riskini azalttığı bilinmektedir (20-22). Üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesinde probiyotikler ve cranberry (*vaccinium macrocarpon*-turna yemişi) denenebilir, bu hususlarla ilgili kanıt değeri yüksek öneriler mevcut değildir (23, 24).

Mesane ve barsak disfonksiyonları; gündüz üriner inkontinans, idrar bekletme, çömelme ve diğer idrar tutma manevraları, uzamış veya kesintili işeme, mesanede artmış idrar rezidüsü, kabızlık, fekal soiling (enkoprezis) ile karakterize olup artmış üriner sistem enfeksiyonu riski ile ilişkilidir. Tekrarlayan

alt üriner sistem enfeksiyonlarının önlenmesi için bu hastalarda ikili işeme, düzenli ve saatli işeme, tutma manevralarının önlenmesi, işeme postürünün düzeltilmesi, mesane terapisi ve kabızlık tedavisi uygulanmalıdır.

6. Sonuç

Üriner sistem enfeksiyonları hemen her yaş grubundaki çocukları etkileyebilen enfeksiyonlar olup eşlik eden yapısal üriner anomalilerin ve işeme disfonksiyonunun saptanması önemlidir. Erken tanı ve etkin antibiyotik tedavisi gereklidir. Yeterli süre ve dozda uygun antibiyotik tedavisi hastanın klinik durumuna göre uygulanmalıdır. Çocukların ve ailelerin tedaviye ve üriner sistem enfeksiyonlarının tekrarlamaması için gerekli olan önlemlere uyum sağlamaları önem arz eder. İleri incelemeler, antibiyotik profilaksisi ve diğer önlemler şiddetli ve atipik seyirli piyelonefrit epizotları olan hastalar ve tekrarlayan ateşli üriner sistem enfeksiyonları olan hastalarda uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İdrar yolu enfeksiyonları, pediatri, piyelonefrit, sistit

KAYNAKLAR

1. Nuutinen M, Uhari M. Recurrence and follow-up after urinary tract infection under the age of 1 year. Pediatr Nephrol 2001;16:69–72.

2. Stein R, Dogan HS, Hoebeke P, Kocvara R, Nijman RJ, Radmayr C, et al. Urinary tract infections in children: EAU/ESPU guidelines. Eur Urol. 2015;67(3):546–58.

3. Montini G, Spencer JD, Hewitt IK (2022). Urinary Tract Infections in Children. In: Emma F, Goldstein SL, Bagga A, Bates CM, Shroff R. (eds) Pediatric Nephrology. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-52719-8_49

4. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. Nat Rev Urol. 2010;7(12):653–60.

5. Alsaywid BS, Alyami FA, Alqarni N, et al. Urinary tract infection in children: A narrative review of clinical practice guidelines. *Urol Ann*. 2023;15(2):113-132. doi:10.4103/ua.ua_147_22

6. Shaikh N, Morone NE, Bost JE, Farrell MH. Prevalence of urinary tract infection in childhood: A meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 2008;27:302-8.

7. Craig et al. The accuracy of clinicalsymptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospectivecohort study of 15 781 febrile illnesses. BMJ. (2010) PMID: 20406860

8. Dalghi MG, Montalbetti N, Carattino MD, Apodaca G. The Urothelium: life in a liquid environment. Physiol Rev. 2020;100(4):1621–705.

9. Routh JC, Inman BA, Reinberg Y. Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. Pediatrics. 2010;125(5):1010–9.0.

10. Kutikov A, Guzzo TJ, Canter DJ, Casale P. Initial experience with laparoscopic transvesical ureteral reimplantation at the Children's Hospital of Philadelphia. J Urol. 2006;176(5):2222–5

11. Barber AE, Norton JP, Wiles TJ, Mulvey MA. Strengths and limitations of model Systems for the Study of urinary tract infections and related pathologies. Microbiol Mol Biol Rev. 2016;80(2): 351–67.

12. Martinez JJ, Mulvey MA, Schilling JD, Pinkner JS, Hultgren SJ. Type 1 pilus-mediated bacterial invasion of bladder epithelial cells. EMBO J. 2000;19(12): 2803–12.

13. Herreros Fernandez ML, Gonzalez Merino N, Tagarro Garcia A, Perez Seoane B, de la Serna Martinez M, Contreras Abad MT, et al. A new technique for fast and safe collection of urine in newborns. Arch Dis Child. 2013;98(1):27–9

14. Fitzgerald A, Mori R, Lakhanpaul M, Tullus K. Antibiotics for treating lower urinary tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8: CD006857.

15. McTaggart S, Danchin M, Ditchfield M, Hewitt I, Kausman J, Kennedy S, et al. KHA-CARI guideline: diagnosis and treatment of urinary tract infection in children. Nephrology (Carlton). 2015;20(2):55–60

16. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Urinary tract infection in children. 2007.

17. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics. 2011;128(3):595–61

18. Ammenti A, Alberici I, Brugnara M, Chimenz R, Guarino S, La Manna A, et al. Updated Italian recommendations for the diagnosis, treatment and follow-up of the first febrile urinary tract infection in young children. Acta Paediatr. 2020;109(2):236–247Chan JY, Khondker A, Lee MJ, et al. The role of circumcision in preventing urinary tract infections in children with antenatal hydronephrosis: Systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2023 Aug 2]. *J Pediatr Urol*. 2023;S1477-5131(23)00311-X. doi:10.1016/j.jpurol.2023.07.017

19. Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. N Engl J Med. 2009;361(18):1748–59.

20. Hay AD, Birnie K, Busby J, et al. The Diagnosis of Urinary Tract infection in Young children (DUTY): a diagnostic prospective observational study to derive and validate a clinical algorithm for the diagnosis of urinary tract infection in children presenting to primary care with an acute illness. *Health Technol Assess*. 2016;20(51):1-294. doi:10.3310/hta20510

21. Morris BJ,Wiswell TE. Circumcision and lifetime riskof urinary tract infection: a systematic review and meta-analysis. J Urol. 2013;189(6):2118–24.

22. Chan JY, Khondker A, Lee MJ, et al. The role of circumcision in preventing urinary tract infections in children with antenatal hydronephrosis: Systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2023 Aug 2]. *J Pediatr Urol*. 2023;S1477-5131(23)00311-X. doi:10.1016/j.jpurol.2023.07.017

23. Lee SJ, Cha J, Lee JW. Probiotics prophylaxis in pyelonephritis infants with normal urinary tracts. World J Pediatr. 2016;12(4):425–9.

24. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD001321.

BÖLÜM 11

ÇOCUKLARDA İDRAR YOLU ENFEKSİYONU TANI VE TEDAVİSİ

Nazife Mengi

(Dr.) Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
naz.mengi68@gmail.com
ORCID: 0009 0003 9797 5559

1. GİRİŞ

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), çocuklarda sık görülen enfeksiyon nedenlerinden biridir. Böbrekler, üreterler, mesane ve üretranın enflamasyonu olarak tanımlanır. Tanı ve yönetimi çocuk hekimleri arasında tartışmalı konulardan biri olarak yer almaktadır. Bu durum çocuklarda kendine özgü bulguların olmaması,üriner kateterizasyon ve suprapubik aspirasyon gibi girişimsel yöntemler kullanılmadan steril idrarın alınamaması, idrar yolu görüntüleme yaklaşımındaki farklı görüşlerden kaynaklanmaktadır (1). Bir yaşından sonra spesifik semptomların görülmesi nedeniyle İYE tanısı daha kolay konulmaktadır (2). Anamnez ve fizik muayene bulguları nonspesifik olabileceğinden, tam idrar analizi yapılmalı ve idrar kültürü muhakkak alınmalıdır (3). İdrar kültüründe etken mikroorganizmanın üremesini saptamak için en az on sekiz saat ve mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılığını belirlemek için ise daha uzun bir süre gerekmektedir. Bu nedenle, hekimler klinik şüphe ve idrar tetkiki sonucuna göre ampirik antibiyotik tedavisi başlayıp başlamayacaklarına karar vermelidir (1).

İYE yaklaşık %12-30 kadar çocukta tekrarlamakta ve hipertansiyon, böbrek yetmezliği gibi ciddi problemlere sebep olabilmektedir. Erken tanı konularak, uygun tedavinin başlanılması gelişebilecek komplikasyonları azaltmak açısından önemlidir (4).

Literatürlerde İYE'na yaklaşımda, ülkelerin kendi protokollerini oluşturduğunu görmekteyiz. National İnstitute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzu, çocuklarda ultrasonografi (USG), voiding sistoüretrografi (VSUG) ve renal sintigrafi kullanımını oldukça sınırlandırmıştır (5). American Academy of Pediatrics (AAP) ve Italian Society of Pediatric Nephrology (ISPN) kılavuzları ise görüntüleme yöntemlerinin rutin kullanımını önermemektedir (6,7).

1.1. TANIM

İdrar yolu enfeksiyonu böbrekler, üreterler, mesane ve üretra'nın patojen mikroorganizmalarla inflamasyonudur.

1.2. PREVALANS

Çocuklardaki sıklığı yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterir. İYE ilk iki yaşta görülme sıklığı %3-5'dir. En sık bir yaş altında görülürken, ikinci sıklıkta tuvalet alışkanlığının kazanıldığı yaşlarda ve takiben adölesan dönemde görülür (8,9).

Bir yaş altında üriner sistem anomalilerinin erkeklerde daha fazla görülmesi sebebiyle, bu dönemde İYE erkeklerde daha sık rastlanılır. Bir yaşından sonra ise, üretranın daha kısa olması nedeniyle kızlardadaha sık görülür (10).

1.3. ETİYOLOJİ

İYE'da sorumlu etkenler bakteriyel, viral, parazit ve nadiren fungal mikroorganizmalardır. İdrar yolu enfeksiyonlarının ensık nedeni %85-90 oranında *Escherichia coli (E.coli)* bakterisidir. Diğer bakteriyel etkenler *Klebsiella, Proteus, Enterokok,Enterobakter,Pseudomonas*, *Stafilokoklar* ve *B grubu Streptokoklar'*dır (11,12).

Viral etkenlerden ise *Adenovirüs* daha sık görülür ve çocuklarda hemorajik sistit tablosuna neden olur. Ancak çocuklarda hemorajik sistitin de ensık etkeni *E.coli* olduğu hatırlanmalıdır. Diğer viral etkenler *CMV, HHV-6, polyoma BK virüs, simianvirüs (SV40)*'dir.

Fungal etkenler ise*Kandida*suşlarıdır.

1.4. PATOGENEZ

Üriner sistemde epitel sağlamlılığı ve idrar akımının yeterli olması enfeksiyon gelişimini engelleyen önemli faktörlerdendir. Patogenezde asendan ve hematolojik yol ile yayılım, bakterilerin virülans faktörleri, İYE oluşumunu

kolaylaştırıcı faktörler etkilidir. Çocuğun bağışıklık sistemi de İYE gelişimi ve şiddetinde önemlidir (13).

4.1. Hematojen Yayılım

Yenidoğan bebeklerde en sık hematolojik yol ile idrar yollarına enfeksiyon yayılımı görülür ve sepsis olarak kabul edilir. İmmün yetmezliği yada üriner obstrüksiyonu olan çocuklarda *stafilokok*ve *fungalenfeksiyonlar* hematojen yayılım gösterir.*Stafilokokus aureus* hematojen yol ile yayılarak renal abseye neden olur.

4.2. Asendan Yayılım

Yenidoğan dönemi dışında, enfeksiyon etkenleri asendan yol ile idrar yollarına ulaşırlar. Enfeksiyon üretradan yukarı doğru ilerleyerek asemptomatik bakteriüri, sistit ve piyelonefrit tablosuna neden olur.

4.3. Bakterilerde Virülans Faktörleri

E. Coli bakterisinin virülans faktörleri fimbrialar ve adezindir. Fimbrialar, bakterinin üriner sistem epiteline tutunmasını sağlayarak idrar ile dışarı atılmasını engeller. Fimbria Tip 1: *E.coli*'nin idrar kesesi epiteline tutunmasını sağlar. Fimbria Tip 2 (P-Fimbria): piyelonefrit gelişiminde görev alır (14).

Tutunma özelliği olmayan bakteriler ise renal malformasyonları olan çocuklarda İYE'na neden olurlar (15).

4.4. İYE Oluşumunu Kolaylaştırıcı Faktörler

1. Kız cinsiyet: kızlarda üretranın kısa olması İYE'nun asendan yayılımını kolaylaştırır.
2. İşeme disfonksiyonu (periyodik ve düzenli idrar yapmamak)
3. Anatomik bozukluklar
4. Obstruktif üropati
5. İntrarenal yaralanma yapan durumlar
6. Üreteral kateterizasyon
7. Ürolitiazis: yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak, enfeksiyonun yayılımını kolaylaştırır.
8. Vezikoüretral reflü (VUR) ileri evre olması
9. Ailede başka bireylerde de vezikoüretral reflü öyküsü bulunması
10. Bağırsak ve mesanede fonksiyon bozukluğu
11. Konstipasyon (dışkılama sıklığı azalması, ağrılı ve zor dışkılama)

12. Nörojen idrar kesesi (idrar kesesinin aşırı dilatasyonu)
13. Genetik faktörler
14. Parazitler (*Enterobius vermicularis* enfeksiyonu)
15. Diabetes mellitus
16. Erken seksüel aktivite
17. Gebelik
18. Anne sütü almayan bebek
19. Çok sıkı iç çamaşırı ve elbise
20. Dolu küvette banyo

5. TANIMLAMALAR

5.1. Piyüri (Lökositüri): İdrar mikroskopik büyütmede 5'ten fazla lökosit görülmesidir. Piyüri saptanması destekleyici bulgu olmasına rağmen tanısal değildir. Çünkü enfeksiyon olmadan da piyüri görülebilir.

5.2. Steril Piyüri (Steril Lökositüri): Tam idrar analizinde lökositüri olmasına rağmen, idrar kültüründe mikroorganizma üremesinin olmamasıdır.

5.3. Ateşli İYE: İYE ile beraber, 38°C'nin üzerinde ateş ve üriner semptomların görülmesidir.

5.4. Komplike İYE: Yenidoğanlarda İYE olması, *E.coli* dışı etkenlerle enfeksiyon, ürosepsis, atipik klinik seyir, 72 saat antibiyotik tedavisine rağmen yanıt alınamaması, böbrek ve üriner sistem anomalileriyle birlikte görülen idrar yolu enfeksiyonları komplike olarak tanımlanır.

5.5. Non-Komplike İYE: Üriner anomali ve mesane akım bozukluğu olmadan gelişen İYE'dur.

5.6. Tekrarlayan İYE:İlk İYE'dan üç ay sonra bu risk en yüksektir ve geçen süre arttıkça tekrarlama riski de azalır (16). Tekrarlayan İYE'na bağlı proteinüri, hipertansiyon, renal skar ve böbrek yetmezliği gelişebilir (17).

Tekrarlayan İYE Tanımı:

- Üst üriner sistem enfeksiyonunun ≥2 geçirilmesi
- Üst ve alt üriner sistem enfeksiyonunun ≥ 1 kez geçirilmesi
- Alt üriner sistem enfeksiyonunun ≥ 3 geçirilmesine denir.

6. SINIFLAMA

Enfeksiyonun lokalizasyonuna göre sınıflama tedavi ve prognoz açısından önemlidir.

6.1. Üst Üriner Sistem Enfeksiyonu (ÜÜSE): Böbrek ve üreterlerin enfeksiyonunu ifade eder. Çocuklarda hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, ürosepsis oluşturması bakımından önemlidir (18,19,20).

6.2. Alt Üriner Sistem Enfeksiyonu (AÜSE): Mesane ve üretranın enfeksiyonunu ifade eder.

7. KLİNİK BULGULAR

Klinik bulgular yaşa göre farklılık göstermektedir.

• **<3 ay:** Ateş, beslenme güçlüğü, kusma, karın ağrısı, huzursuzluk, letarji, kötü kokulu idrar, hematüri, hipotermi, sarılık.

• **3 ay -2 yaş arası:** Ateş, beslenme güçlüğü, kusma, karın ağrısı, huzursuzluk, letarji, kötü kokulu idrar, hematüri, kilo alamama.

• **> 2 yaş:** Pollaküri, dizüri, enürezis, yeni gelişen inkontinans, karın ağrısı, ateş yüksekliği, kusma, hematüri, idrarda kötü koku, bulanık idrar.

7.1. Pyelonefrit

Renal parankimin bakteriyel enfeksiyonudur. Ateş, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi şikayetler pyelonefriti düşündürür. Yenidoğan ve infantlarda emmede azalma, gelişme geriliği ve sarılık gibi nonspesifik bulgularla ortaya çıkabilir (21-24). Bazen bakteriyemi, sistemik inflamatuar yanıt sendromu, sepsis tablosugözlenebilir ve pyelonefritik skar ile sonlanabilir (25).

7.2. Sistit

Mesanenin enfeksiyonudur. İdrar yaparken ağrı (dizüri), hematüri, sık idrara çıkma, idrar kaçırma, suprapubik bölgede hassasiyet şikayetleri görülür. Ateş sık rastlanılmayan bulgulardandır (8).

7.3. Asemptomatik Bakteriüri (ASBÜ)

Çocukta İYE semptomları olmamasına rağmen, idrar kültüründe anlamlı sayıda bakteri üremesidir. Kızlarda sık görülür. Gebeler dışında selim bir durum olarak kabul edilir.

8. TANI

İYE'na eşlik eden ürogenital anomaliler (fimozis, labial adezyon vb.) açısından ayrıntılı genital muayene ve ateş odağı, kabızlığa yönelik sistemik muayene yapılmalıdır.

8.1. İYE'dan ŞüphelenilenDurumlar

• Odağı bilinmeyen>38°Cateş

• Üç aydan küçük çocuklarda: ateş yok iken huzursuzluk, beslenememe, uykuya eğilim

• Büyük çocuklarda: idrara sık çıkma, idrar kaçırma, idrarda kötü koku, idrar yaparken yanma ve ağrı, ateş, karın ağrısı

• Fizik muayenede karın ağrısı, suprapubik bölgede hassasiyet, idrar kesesi palpasyonu mevcut ise idrar yolu enfeksiyonundan şüphelenilir (21-24,26).

National İnstitute for Health and Care Excellence rehberi, küçük çocuklarda odağı bilinmeyen, bir günden uzun süren ≥ 38 °C ateş ve büyük çocuklarda ise pollaküri, dizüri, hematüri varlığında idrar yolu enfeksiyonundan şüphelenilmesini vurgulamaktadır (5).

American Academy of Pediatrics rehberi, genel durumu kötü olan ateşli bebeklerde enfeksiyon nedeni bulunamamışsa İYE'ndan şüphelenilmesini ve tam idrar analizi, idrar kültürünün yapılması gerektiğini belirtmiştir (6).

8.2. İdrar Örneği Alma Yöntemleri

İdrar örneği ve idrar kültürü alma yöntemi klinik duruma göre değişkenlik gösterir. Genel durumu iyi ve ateşi olan çocukta temiz yakalama yöntemi ile orta akım idrarı alınır (27). Genel durumu kötü ve ateşi olan çocukta ise üriner kateterizasyon ile idrar alınması tercih edilir (5,27).

8.1.1. İdrar Poşeti ile İdrar Alma Yöntemi

Çocuklarda tam idrar analizinde önerilir. Ancak kontaminasyon riskinden dolayı idrar kültürü için önerilmemektedir.

8.1.2. Temiz Yakalama Yöntemi ile Orta Akım İdrar Örneği Alma

Tam idrar tetkiki ve idrar kültürü almak için tercih edilir.

8.1.3. Üriner Kateterizasyon

Genel durumu kötü ve yatarak tedavi edilen çocuk hastalarda tam idrar tetkiki ve idrar kültürü almak için ilk tercih edilen yöntemdir. Altı aydan küçük infantlarda ve zor kateterizasyon durumunda kontaminasyon riski yüksektir.

8.1.4. Suprapubik Aspirasyon Yöntemi

İYE tanısında altın standart olup kontaminasyon riski düşüktür. Üriner malformasyonu olan çocuklarda bu yöntem ile idrar alınır. Ancak rutinde uygulanması oldukça zordur.

İdrar kültürü alınırken, normal cilt flora bakterileri ile idrar kontaminasyonunu en aza indirmekiçin üriner kateterizasyon ve suprapubik aspirasyon yöntemi tercih edilir (5).

Çalışmalarda, temiz yakalama yöntemi ile orta akım idrardan alınan idrar kültürü sonuçları ve suprapubikaspirasyon yöntemi ile alınan idrar kültürü sonuçları arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir (28).

8.3. Tam İdrar Analizi

İYE tanısında tam idrar analizinin, idrar kültürünün yerini tutması mümkün değildir. Ancak idrar kültür sonucu geç raporlandığı için, İYE şüphesi olan çocuklarda idrar tetkiki ve idrar kültürünün birlikte alınması uygun olacaktır. İdrar analizi sonucunun doğru olması için idrar örneğinin taze olması ve işeme sonrası oda sıcaklığında bir saat içerisinde, buzdolabında saklanıldığında dört saat içerisinde analiz edilmesi önerilmektedir (7).

Tam idrar analizi, idrar mikroskopisi ve stick test (strip) aracılığı ile yapılır. İdrar mikroskobisinde piyüri, bakteriüri mevcut ve stick test (strip) ile lökosit esteraz ve nitrit pozitifliği saptanırsa idrar yolu enfeksiyonu düşünülür.

8.3.1. İdrar Mikroskopisi

8.3.1.1. Piyüri (Lökositüri)

Santrifüje edilmiş idrar numunesi mikroskopta 40'lık objektif alanda incelendiğinde ≥ 5 lökosit olması piyüri (lökositüri)'yi gösterir (29). Gerçek İYE'da piyüri mevcut iken, ASBÜ'de piyüri yoktur (30).

8.3.1.2. Bakteriüri

Santrifuje edilmiş idrar numunesi mikroskopta 40'lık objektif alanda incelendiğinde ≥ 1 bakteri saptanmasıbakteriüri anlamına gelir (29).

- Lökositüri ve bakteriüri ikiside var ise: tanı idrar yolu enfeksiyonudur.
- Lökositüri var ve bakteriüri yok ise: semptomlar mevcut ise tanı idrar yolu enfeksiyonudur.
- Lökositüri yok ve bakteriüri var ise: tanı idrar yolu enfeksiyonudur.
- Lökositüri ve bakteriüri ikiside yok ise: idrar yolu enfeksiyonu ekarte edilir (27).

8.3.2. Stick Test (Strip) ile İdrarİncelemesi

8.3.2.1. Nitrit Testi

Nitrat redüktaz enzim aktivitesine sahip bakteriler tarafından idrardaki nitrat nitrite dönüştürülür. İdrardaki nitrit ise dipstick striplerle ölçülür.İdrar sıklığının arttığı, idrarın çok dilüe olduğu durumlarda nitrit testi yanlış negatif sonuçlanabileceğinden dolayı negatif olması İYE olmadığı anlamına gelmez. İdrarda nitrit pozitif saptanması İYE tanısını destekleyen bir bulgudur (6).

8.3.2.2. Lökosit Esteraz Testi

Lökosit esteraz, nötrofillerde bulunur. İdrarda pozitif saptanması piyüriyi gösterir (6).

• Nitrit testi pozitif ve lökosit esteraz testi pozitif ise: tanı kesin idrar yolu enfeksiyonudur.

• Nitrit testi pozitif ve lökosit esteraz testi negatif ise: tanı kesin idrar yolu enfeksiyonudur.

• Nitrit testi negatif ve lökosit esteraz testi pozitif ise: tanı olası idrar yolu enfeksiyonudur.

• Nitrit testi negatif ve lökosit esteraz testi negatif ise: idrar yolu enfeksiyonu ekarte edilir ve farklı enfeksiyon odakları araştırılması gerekir (5,7).

8.3. İdrar Kültürü

Tam idrar analizinde İYE yönünde bulgu tespit edilirse, idrar kültürü muhakkak alınmalıdır. İdrar kültüründe anlamlı düzeyde mikroorganizma üremesi İYE tanısını destekler.

8.3.1. NICE Kılavuzu 2017 Güncellemesine Göre İdrar Kültürü Endikasyonları: Akut piyelonefrit varlığı, üç ay altı bebekler, lökosit esteraz testi veya nitrit testi pozitif olan çocuklar, tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olanlar, 24-48 saatlik uygun tedaviye cevap alınamayanlar ve semptomlar ile stick test (strip) ölçümleri arasında uyumsuzluk olan hastalardır (5).

8.3.2. İdrar Kültürü Sonuçlarına Göre Eşik Değerler

İdrar kültür sonucu değerlendirilmesi:

• Suprapubik aspirasyon yöntemi ile alınan idrarda: mikroorganizma> 1000 CFU (koloni forming unit)/mL,

• Üriner kateterizasyon ile alınan idrarda: mikroorganizm > 10.000 CFU/mL,

• Temiz yakalama yöntemi ile alınan orta akım idrarında: mikroorganizma > 100.000 CFU/mL,

• İdrar poşeti ile alınan idrarda: mikroorganizma> 100.000 CFU/mL ise idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulur (27).

Ancak son kılavuzlara göre, idrar poşeti ile idrar kültürü alınması İYE tanısında önerilmemektedir.

8.4. İYE Tanısında Kan Tetkiki Endikasyonları

Klinik ve fizik muayene bulguları iyi olan hastalarda rutin kan tetkiki alınması gerekli değildir. Üç ay altındaki bebekler ve yatarak tedavi alan çocuklarda tam kan sayımı, biyokimya tetkikleri, c-reaktif protein, prokalsitonin kan değerleri bakılır. C-reaktif protein ve beyaz küre sayısı yüksekliği özgüllük (seçicilik) oranının düşük olması nedeniyle tanı kriterleri olarak önerilmemektedir. Renal parankim enfeksiyonunu en iyi gösteren parametre ise prokalsitonindir (31).

8.5. İYE'nda Radyolojik Görüntüleme

8.5.1. Ultrasonografi (USG)

İYE tanısı alan çocukta ilk yapılan görüntüleme yöntemi USG'dir. Böbreklerin yeri, büyüklüğü, korteks kalınlığı, renal pelvis çapı, kalikslerinözelliği, yer kaplayan lezyonlar,hidroüreteronefroz, nefrokalsinozis, üreterlerin çapı ve mesane hakkında USG bilgi verebilir (32).

National İnstitute for Health and Care Excellence rehberi ilk kez İYE geçiren altı aydan küçük tüm infantlarda altı hafta içerisinde ve komplike İYE olan tüm çocuklarda enfeksiyon sırasında USG yapılması gerektiğini belirtmektedir (5).

American Academy of Pediatrics rehberiateşli İYE geçiren ve enfeksiyonun şiddetli olup klinik düzelme olmayan çocuklarda tedavinin ilk 48 saatinde üriner USG çekilmesini önermektedir. Klinik düzelmenin görüldüğü infantlarda ise akut enfeksiyon sırasında USG yapılmasının doğru bilgi vermeyeceğini belirtmektedir (6).

Italian Society of Pediatric Nephrology rehberi ise,idrar yolu enfeksiyonundan sonraki iki ay içerisinde renal USG yapılmasını önermektedir (7).

8.5.2. Doppler Ultrasonografi

Renal USG'den farklı olarak böbrek kan akımı, renal arter stenozu ve trombozları göstermektedir.

8.5.3. Dimerkaptosüksinik Asit Sintigrafisi (DMSA Sintigrafisi)

Renal kortekste kitle, renal agenezi, akutpyelonefrit ve renal skarı gösterir. Akut piyelonefrit ve renal skar tanısında en duyarlı ve en değerli görüntüleme DMSA sintigrafisidir.

NICE kılavuzu üç yaşından küçük çocuklarda komplikeve/veya tekrarlayan İYE varlığında, tüm yaş gruplarında ise tekrarlayan İYE'de DMSA yapılmasını önermektedir (5).

İtalyan rehberi ateşli İYE'ndan altı ay sonra ve grade 4-5 VUR olan çocuklarda DMSA yapılmasını önermektedir (7).

AAP rehberi iki ay ila iki yaş arası çocuklarda ilk kez geçirilen ateşli idrar yolu enfeksiyonundan sonra yapılan üriner ultrasonografi normal değil ise DMSA'yı önermektedir (6).

8.5.4. Dietilen Triamin Penta Asetik Asit Sintigrafisi (DTPA Sintigrafisi)

Pelvikaliksler, üreterler, idrar kesesini görüntüler ve böbrek fonksiyonunu değerlendirir. Üreteropelvik darlıkda diüretikli DTPA sintigrafisi ve renovasküler hipertansiyon mevcut ise kaptoprilli DTPA sintigrafisi tercih edilir.

8.5.5. Merkapto Asetil Triglisin Sintigrafisi (MAG-3 Sintigrafisi)

Böbrek nakli yapılmış hastalarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için tercih edilir.

8.5.6. Diüretik Renografi

Böbreklerin kanlanması, idrarı konsantre etme ve süzme fonksiyonunu değerlendirir. Üreter obstrüksiyonu, renovasküler hipertansiyon ve akut anüri sebeplerini araştırmak için de kullanılır.

8.5.7. Voiding Sisto Üretrografi (VSUG)

Dimerkaptosüksinik asitli renal sintigrafide pyelonefrit, böbreklerde skar tespit edilmişse VSUG yapılmalıdır. İdrar kesesi, üretra değerlendirilmesi ve vezikoüreteral reflü saptanmasında önemlidir. VUR tanısında altın standart yöntemdir. Üretral kateterizasyon ile radyoopak madde mesaneye verilerek

dolma ve işeme sırasında seri görüntüleme yapılır. Yüksek radyasyon maruziyeti nedeniyle bazı endikasyonlarda yapılır. Akut pyelonefritde VSUG yapılması kontrendikedir (37).

VSUG Endikasyonları:

• NICE rehberi aile bireylerinde vezikoüreteral reflü öyküsü mevcutsa, *E. coli* dışında mikroorganizma ile gelişen üriner enfeksiyon varsa, üriner ultrasonografi veya renal sintigrafi bulguları anormal ise VSUG yapılmasını önermektedir (5).

• AAP rehberi büyüme ve gelişme geriliği, kan basıncı yüksekliği, kendisinde yada aile bireylerinde üriner sistemde anomalisi tespit edilen çocuklarda ilk ateşli idrar yolu enfeksiyonundan sonra VSUG yapılmasını önermektedir (6).

• İtalya rehberi iki ay ile üç yaş arası çocuklarda ilk kez geçirilen ateşli idrar yolu enfeksiyonu esnasında yapılan üriner ultrasonografide VUR bulguları mevcutsa, risk faktörleri varsa (ailede VUR öyküsü, sepsis, böbrek yetmezliği, kalın mesane duvarı, *E. coli* dışındaki enfeksiyonlar, 6 aydan küçük erkek bebek, uygun antibiyotiğe rağmen 72 saatte klinik düzelme olmaması, tekrarlayan İYE) ve üriner ultrasonografi normal olmasına rağmen ikinci kez ateşli idrar yolu enfeksiyonu geçirilmiş ise VSUG yapılmasını önermektedir (7).

8.5.8. Radyonüklid Sistografi

Daha düşük dozda radyasyon maruziyeti nedeniyle vezikoüreteral reflüsü olan çocukların tanı ve takibinde güvenilir bir yöntemidir. Ancak idrar yollarının anatomik değerlendirilmesinde yeterli bilgi veremez.

9. İDRAR YOLU ENFEKSİYONU TEDAVİSİ

Çocuğun yaş ve semptomlarına göre tedavi farklılık gösterir. İYE'de antibiyotikler, enfeksiyonun renal parankime yerleşmesini engellemektedir (33). Oral tedavide amoksisilin-klavulanik asit ve sefalosporin grubu antibiyotikler kullanılır (5,6). İntravenoz tedavide aminoglikozidler ve sefalosporin grubu antibiyotikler sıklıkla önerilmekte olup, birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı bildirilmiştir (5,6). İYE tedavi süresi 7-14 gündür (5,6).

Son çalışmalarda ateş başladıktan sonraki dört gün içerisinde antibiyotik tedavisi başlanmasının böbrekte skar gelişimi sıklık ve şiddetinde değişiklik yapmadığı, oral ya da parenteral tedavi tercihinin İYE rekürrensi, böbrekte skar gelişimi insidansında farklılık göstermediği bildirilmiştir (34-36).

NICE kılavuzu idrar yolu enfeksiyonu şüphesi olan üç ay altı infantların çocuk doktoru tarafından değerlendirildikten sonra ve üç ay ila üç yaş arası çocuklarda ise idrarda lökosit esteraz testi ve nitrit testinden birisi pozitif saptandığında idrar kültürü alınarak, uygun antibiyotik tedavisinin başlanılmasını önermektedir (17).

9.1. ASBÜ Tedavisi

Hastaların %40-50'sinde iki ila beş yıl içerisinde antibiyotik tedavisi almadan idrar kültürünün negatif olduğu saptanmıştır. İnfant ve çocuklarda semptomatik enfeksiyon veya planlanan ameliyat yoksa antibiyotik tedavisi başlanılmaz.

10. HASTANEYE YATIŞ ENDİKASYONLARI

Üç ayın altındaki infantlar, genel durumu kötü, dehidratasyon, kusma, sepsis şüphesi olan, 72 saat uygun antibiyotik tedavisine rağmen ateşi yüksek seyreden ve tedavi uyumsuzluğu olan çocuklar hastaneye yatırılarak tedavi edilir (27).

AAP rehberi toksik görünümlü, dehidrate ve oral alımı olmayan çocukların hastaneye yatırılarak parenteral tedavi başlanılmasını önermektedir. Çocuk toksik görünmüyorsa, hastanede yatarak tedavi almayı reddediyorsa ayaktan parenteral antibiyotik tedavisi verilmesini ve klinik iyileşme görülmesi durumunda iki gün sonra oral antibiyotiğe geçilmesini önermektedir (6).

11. PROFLAKSİ

İlk ateşli İYE sonrasında antibiyotik profilaksisi önerilmemektedir. Yapılan çalışmalarda antibiyotik profilaksisinin ilaçlara karşı direnç gelişim riskini artırdığı, kalıcı renal hasarı önlemede etkili olmadığı ve sadece ileri evre vezikoüreteral reflüsü olan çocuk hastalarda yararlı olduğu bildirilmiştir.

Profilaksi tedavisinde yenidoğan döneminde amoksisilin, çocukluk döneminde trimetoprim/sülfametoksazol veya nitrofurantoin kullanılır (37).

Yaban mersini (cranberry), üroepitelyal hücrelere bakteri adezyonunu inhibe eder (39). Çocuklarda tekrarlayan İYE'nu azalttığı 2009 yılında yapılan çalışmada gösterilmiştir (40). 2011 yılında yapılan çalışmada ise, propolis ile yaban mersini karıştırılarak elde edilen bileşimin üriner sistemde bakteri adezyonunu engellediği, virülansa karşı koruma sağladığı ve rekürren İYE'yi önlediğibildirilmiştir (41).

NICE ve AAP rehberi iki ay ila iki yaş arası çocuklarda ilk idrar yolu enfeksiyonu sonrasında antibiyotik profilaksisi önermemektedir (5,6).

American Academy of Pediatrics metaanalizinde, iki ay ila iki yaş arası çocuklarda vezikoüreteral reflü yok yada evre 5 hariç vezikoüreteral reflü mevcut ise antibiyotik profilaksisinin İYE tekrarlamasını değiştirmediğini bildirilmiştir (6).

Italian Society of Pediatric Nephrology kılavuzu evre 3-5 vezikoüreteral reflü ve tekrarlayan ateşli idrar yolu enfeksiyonu olan çocuklara bir ila iki yıl boyunca antibiyotik profilaksisi önermektedir (7).

Hewitt ve ark. yaptığı metaanalizde ateşli İYE geçiren ve vezikoüreteral reflüsü olan çocuklarda renal skar gelişimini önlemek için antibiyotik profilaksisinin etkisiz olduğu gösterilmiştir (38).

KAYNAKLAR

1. Korbel L, Howell M, Spencer JD. The clinical diagnosis and management of urinary tract infections in children and adolescents. Paediatr Int Chıld H 2017; 37: 273-279.

2. Buonsenso D, Cataldi L. Urinary tract infections in children: a review. Minerva Pediatr2012;64:145-57.

3. Kaufman J. Temple-Smith M, Sanci L. Urinary tract infections in children: an overview of diagnosis and management. BMJ Paediatr Open 2019;3: e000487.

4. Lambert H, Coulthard M. The child with urinary tract infection. Clinical Paediatric Nephrology Webb NJA, Postlethwaite RJ, eds. third ed. Oxford University Press 2003:197-225.

5. National Institute for Health and Clinical Excellence. Urinary tract infection in children: diagnosis, treatment and longterm management. 2007. (http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/ CG54fullguideline .pdf.)

6. Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and

management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics 2011;128:595-610.

7. Ammenti A, Cataldi L, Chimenz R, Fanos V, La Manna A, Marra G, et al; Italian Society of Pediatric Nephrology. Febril Urinary Tract Infections in young children. Recommendations for the diagnosis, treatment and follow -up. Acta Paediatr 2012;101:451- 7.

8. Becknell B, Schober M, Korbel L, et al. The diagnosis, evaluation and treatment of acute and recurrent pediatric urinary tract infections. Expert Rev Anti Infect Ther 2015;13:81-90

9. Hellerstein S, Linebarger JS. Voiding dysfunction in pediatric patients. Clin Pediatrics (Phila) 2003;42:43–9.

10. Döven, S. S. (2022). Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonlarına güncel yaklaşım. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 15(Özel Sayı-1) 21. Mersin Pediatri Günleri Bildiri Kitabı), 7-12.

11. Jackson EC. Urinary tract infections in children: knowledge updates and a salute to the future. Pediatr Rev 2015;36:153-64.

12. Fisher DJ. Pediatric urinary tract infection. http://emedicine. medscape. com/ article/969643-overview. Accessed March 16, 2016.

13. Schlager TA, Whittam TS, Hendley JO, et al. Comparison of expression of virulance factors by Escherichia coli causing cystitis and E coli colonizing the periurethra of healthy girls. J Infect Dis 1995; 172: 772.

14. Tullus K, Jacobson SH, Katouli M, Brauner A. Relative importance of eight virulence characteristics of pyelonephritogenic Escherichia coli strains assessed by multivariate statistical analysis. J Urol 1991;146:1153-5.

15. Jantunen ME, Siitonen A, Ala-Houhala M, Ashorn P, Fohr A, Koskimies O, et al. Predictive factors associated with significant urinary tract abnormalities in infants with pyelonephritis. Pediatr

Infect Dis J 2001;20:597-601.

16. Biyikli NK, Alpay H, Ozek E, Akman I, Bilgen H. Neonatal urinary tract infections: Analysis of the patients and reccurences. Pediatr Int 2004; 46: 21-25.

17. Pelle G, Vimont S, Levy PP, et al. Acute pyelonephritis represents a risk factor impairing long-term kidney graft function. Am J Transplant 2007;7:899–907.

18. Bachur R, Harper MB. Reliability of the urinalysis for predicting urinary tract infections in young febrile children. Arch Pediatr Adolesc Med 2001; 155: 60–65.

19. Byington CL, Rittichier KK, Bassett KE, Castillo H, Glasgow TS, Daly J, Pavia AT. Serious bacterial infections in febrile infants younger than 90 days of age: the importance of ampicillin resistantpathogens. Pediatrics 2003; 111: 964–68.

20. Spencer JD, Schwaderer A, McHugh K, Hains DS. Pediatric urinary tract infections: an analysis of hospitalizations, charges, andcosts in the USA. Pediatr Nephrol 2010; 25: 2469–75

21. Pashapour N, Nikibahksh AA, Golmohammadlou S. Urinary tract infection in term neonates with prolonged jaundice. Urol J 2007; 4: 91-94

22. Tanaka ST, Brock JW 3rd. Pediatric urologic conditions, including urinary infections. Med Clin North Am 2011; 95: 1–13

23. Bhat RG, Katy TA, Place FC. Pediatric urinary tract infections. Emerg Med Clin North Am 2011; 29: 637–53

24. Afzal N, Qadir M, Qureshi S, Ali R, Ahmed S, Ahmad K. Urinary tract infection presenting as jaundice in neonates. J Pak Med Assoc 2012; 62: 735–37.

25. Bitsori M, Galanakis E. Pediatric urinary tract infections: diagnosis and treatment. Expert Rev Anti Infect Ther 2012; 10: 1153–64.

26. Donna J. Pediatric Urinary Tract Infection. Updated: Aug 01, 2016

27. UTI Guideline Team. Cincinnati Children's Hospital Medical Center: evidence-based care guideline for medical management of first urinary tract infection in children 12 years of age or less. Guideline 7, pages 1–23, November, 2006. Available at: http:// www.cincinnatichildrens.org/svc/dept-div/health-policy/evbased/ uti.htm. (accessed March 14, 2011).

28. Whiting P, Westwood M, Bojke L, Palmer S, Richardson G, Cooper J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and investigation of urinary tract infection in children: a systematic review and economic model. Health Technol Assess 2006;10:1-154.

29. Hoberman A, Wald ER, Penchansky L, Reynolds EA, Young S. Enhanced urinalysis as a screening test for urinary tract infection. Pediatrics 1993;91:1196-99.

30. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomized controlled non-inferiority trial. BMJ 2007;335:86.

31. Pecile P, Romanello C. Procalcitonin and pyelonephritis in children. Curr Opin Infect Dis 2007;20:83-7.

32. Huang HP, Lai YC, Tsai IJ, Chen SY, Tsau YK. Renal ultrasonography should be done routinely in children with first urinary tract infections. Urology 2008;71:439-43.

33. Doganis D, Siafas K, Mavrikou M, Issaris G, Martirosova A, Perperidis G, et al. Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? Pediatrics 2007;120:e922-8.

34. Hewitt IK, Zucchetta P, Rigon L, Maschio F, Molinari PP, Tomasi L, et al. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce

renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. Pediatrics 2008;122:486-90.

35. Hoberman A, Wald ER, Hickey RW, Baskin M, Charron M, Majd M, et al. Oral versus Initial intravenous therapy for urinary tract infections in young febrile children. Pediatrics 1999;104:79-86.

36. Montini G, Toffolo A, Zucchetta P, Dall'Amico R, Gobber D, Calderan A, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomized controlled non-inferiority trial. BMJ 2007;335:86.

37. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Mobius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol 1985;15:105-9.

38. Hewitt IK, Pennesi M, Morello W, Ronfani L, Montini G. Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infection-Related Renal Scarring: A Systematic Review. Pediatrics 2017;139. pii: e20163145.

39. Guay DR. Cranberry and urinary tract infections. Drugs 2009;69:775-807.

40. Ferrara P, Romaniello L, Vitelli O, Gatto A, Serva M, Cataldi L. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in children. Scand J Urol Nephrol 2009;43:1-5.

41. Lavigne JP, Vitrac X, Bernard L, Bruyere F, Sotto A. Propolis can potentialise the anti-adhesion activity of proanthocyanidins on uropathogenic Escherichia coli in the prevention of recurrent urinary

tract infections. BMC Res Notes 2011;4:522.

BÖLÜM 12

DİYABETES MELLİTUS VE ENFESİYON

Akif Doğantekin

(İç Hastalıkları Uzmanı), Özel Gaziantep Emek Hastanesi, Dahiliye Bölümü, Gaziantep, Türkiye, akifdogantekin@gmail.com
ORCID ID: 0000-0001-6078-540X

1. Giriş

Diabetes mellitus, dünya çapında önde gelen morbidite nedenlerinden biridir ve önümüzdeki yıllarda önemli ölçüde artması beklenmektedir. Tip 2 diyabet (T2DM) eskiden esas olarak yaşlıların bir hastalığı iken, sanayileşmiş ülkelerde genç erişkinlerde erken başlangıçlı diyabet giderek daha fazla teşhis edilmektedir. 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri' nde (ABD) diyabet insidansı 65 yaş üstü kişilerde yaklaşık %27, 20 yaş üstü kişilerde ise yaklaık %11 olarak bildirilmiştir (1). Batı diyeti ve obezite dünya çapında hızla yayıldığı için, genç diyabetik bireylerin sayısının yakın gelecekte daha da artması bekleniyor.

Diyabet, vasküler hastalıklar ve böbrek yetmezliği dahil olmak üzere, bu hastaların genel sağkalımını nihai olarak etkileyen çeşitli komplikasyonlarla ilişkilidir. Ayrıca, diyabetli kişilerin genellikle enfeksiyonlara karşı daha duyarlı olduklarına dair yaygın bir inanış vardır. Diyabetik hastalarda gerçek enfeksiyon riskinin tahmin edilmesiyle ilgili zorluklar, esas olarak diyabetin yalnızca glukoz metabolizmasının bir bozukluğu olmayıp bunun yerine lipid profillerinde ve nöropatide ve ayrıca kronik vasküler çok sayıda değişiklikle karakterize kronik bir inflamatuar durum olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, 'diyabet' in mi yoksa diyabetin tüm metabolik ve vasküler komplikasyonlarıyla birlikte mi enfeksiyona yatkınlık yarattığı sorusuna kesin olarak cevap vermek neredeyse imkansız görünmektedir (2).

2. Diyabetes Mellitus ve Enfesiyona Bağlı Mortaliteyle İlişkisi

Birkaç çalışma genel enfeksiyon riskini gerçekten araştırmış olsa da, bunların çoğu diyabetik hastalarda enfeksiyondan ölme riskini değerlendirmeye

odaklanmıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, 800.000' den fazla katılımcının ölüm oranlarını analiz etti ve diyabetin varlığını erken ölüm için önemli bir risk faktörü olarak tanımladı (3).

Yazarlar özellikle, 50 yaşında diyabetik olmayan bir kişiye kıyasla diyabetli 50 yaşındaki bir hastanın ortalama 6 yıl daha erken öldüğünü bildirmektedir. İlgi çekici olan bu makale, diyabetle ilişkili ölüm nedenlerini ayrıntılı olarak tartıştı ve kardiyovasküler nedenler ve kanserin yanı sıra bulaşıcı hastalıkların da diyabetik kişilerin ortalama yaşam süresinin kısalmasına önemli ölçüde katkıda bulunduğunu gösterdi. Bu nedenle, herhangi bir enfeksiyondan ölen diyabetli bir kişi için tehlike oranı 2.39 ve pnömoni için 1.67 idi. Bu, enfeksiyonların diyabetik deneklerde potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyon olduğunu gösterirken, diyabetin kendisinin enfeksiyona yatkınlık oluşturduğunu göstermez. Bertoni ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışma (4) 12 ila 16 yıllık bir takip süresi boyunca yaklaşık 9.000 hastada enfeksiyona bağlı ölüm riskini incelediler ve diyabetin enfeksiyona bağlı ölümlerin bir göstergesi olduğunu doğruladılar. Bununla birlikte, bu aşırı ölüm riskinin, diyabetin kendisinin karakteristiği olan glikoz metabolizmasındaki bozukluklardan ziyade diyabetle ilişkili önceden var olan kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğunu keşfettiler. Aynı fikirde olarak, diabetes mellitus varlığında toplumdan edinilmiş pnömoniye odaklanan iki çok merkezli kohort çalışmasının analizi, muhtemelen önceden var olan vasküler ve renal durumların daha sık kötüleşmesine bağlı olarak, diyabetin daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (5).

Bununla birlikte, enfeksiyona bağlı mortalite için risk faktörlerini belirlemek için yapılan çok sayıda çalışmadan elde edilen sonuçların, diyabete odaklanırken çelişkili olduğu belirtilmelidir. Bazı raporlar diyabeti enfeksiyonla ilişkili mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlarken, diğerleri diyabet ve toplumdan edinilmiş pnömoni veya şiddetli sepsis gibi klasik enfeksiyonlarda mortalite arasında bir ilişki bulamamıştır. Bu farklılıklar, değişken istatistiksel analizlerle açıklanabilir, çünkü bazı çalışmalar komorbiditeleri düzeltirken diğerleri düzeltmemiştir (6).

3. Diyabet ve İdrar Yolu Enfeksiyonları

Diyabetik hastalarda enfeksiyöz hastalık riski yüksektir ve en önemli ve sık enfeksiyon yeri idrar yollarıdır. Genel popülasyonda, en yaygın bakteriyel enfeksiyonlardan biri, yılda 17.5/1000 kişi tahmini insidans oranıyla idrar yolu enfeksiyonlarıdır (7). Amerika' da bir sağlık hizmeti veri tabanında yaklaşık 70.000 tip 2 diyabet hastası ile yapılan çalışmada, yaklaşık %8' ine 1 yıl içinde

idrar yolu enfeksiyonu tanısı konulduğu ve görülme sıklığı yaşla birlikte arttığı saptanmıştır (8).

Başka bir veri tabanı çalışmasında da tip 2 diabetes mellitus olan ve olmayan eşleştirilmiş yaklaşık 90.000 hasta çiftinde idrar yolu enfeksiyonlarının diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre daha yaygın olduğu saptanmıştır (9). DM' li hastalarda akut piyelonefrit, asemptomatik bakteriüri ve idrar yolu enfeksiyonlarının diğer komplikasyonları gelişme riski yüksektir. Semptomatik idrar yolu enfeksiyonları ve asemptomatik bakteriüri gelişimine en sık neden olan etkenler K. pneumoniae ve E. coli' dir (10).

Üriner sistem enfeksiyonlarının, DM' nin tedavisi için yaşam boyu seyri boyunca eşzamanlı veya komplike olan ilk on hastalık arasında yer alacağı bilinmektedir. Kadınların yaklaşık %50' sinin yaşamları boyunca en az bir idrar yolu enfeksiyonu geçirdiği bildirilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonlarının daha şiddetli belirtileri, T2DM ile ilişkili görünmektedir. 12 aylık prospektif bir kohort çalışması, T2DM gibi, tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) hastalarının da idrar yolu enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonu ve deri ve yumuşak doku enfeksiyonları açısından daha yüksek risk altında olduğunu kanıtladı ve bu da hem tip 1 hem de tip 2 diyabette yaygın enfeksiyon risklerinin arttığına işaret etmektedir (11).

T2DM' ye benzer şekilde, T1DM de esas olarak doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemindeki bozulma ile ilişkilidir ve sonuçta enfeksiyon riskinde artışa yol açar. Birkaç kanıt, hipergliseminin bakteriyel enfeksiyonları teşvik eden bir faktör olduğunu ve ayrıca antibiyotik tüketiminin artmasına yol açtığını ileri sürdü. Ek olarak, bu enfeksiyonlar doğrudan patojen veya endotoksin istilası ile böbrek hasarına yol açarak daha fazla komplikasyona neden olabilir (12).

Alt üriner sistem enfeksiyonları, piyelonefrit ve şiddetli ürosepsis için asemptomatik bakteriüri, DM' den muzdarip hastalarda idrar yolu enfeksiyonlarının spektrumudur. Amfizematöz sistit ve piyelonefrit, renal abseler ve renal papiller nekroz idrar yolu enfeksiyonlarında ortaya çıkan ciddi komplikasyonlardır. T2DM' de tüm bu komplikasyonlar genel populasyona göre daha sık görülmektedir (13). Bir çalışmada, 44 yaş altı hastalarda DM durumunda hastane kökenli akut piyelonefrit olasılığının 20 ila 30 kat arttığı, 44 yaş üstü diyabeti olmayan bireylerde bu olasılığın 3-5 kat olduğu tahmin edilmiştir (14). DM' li hastalarda bilateral böbrek enfeksiyonu insidansının da arttığı saptanmıştır. Ek olarak, diyabetik olmayan bireylere kıyasla üriner sistem enfeksiyonuna bağlı diyabetik hastalarda bakteriyemi olasılığı daha fazladır (15).

4. Diyabetes Mellitus ve Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (DYDE), diabetes mellituslu hastalarda önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerindendir ve önemli sağlık bakım maliyetleri ve bozulmuş yaşam kalitesi ile ilişkilidir (16). Doğrudan acil serviste cilt enfeksiyonu tanısı son yıllarda yaklaşık 3 kat artmıştır. Diabetes mellituslu hastalar da dahil olmak üzere belirli populasyonlar, DYDE için daha sık hastaneye yatış ve ileri düzeyde bakım gerektirir ve sistemik komplikasyonlara ve daha kötü sonuçlara sahip olmaya daha yatkındır (17).

Genel olarak, diyabetli hastalardaki DYDE, selülitten derin doku enfeksiyonları ve diyabetik ayak enfeksiyonları gibi daha karmaşık enfeksiyonlara kadar değişen geniş bir heterojen spektrumu içerir. Diyabetik ayak enfeksiyonları genellikle mikrobiyolojik heterojenite ile karakterize edildiğinden ve klinik deneylerde sonucun değerlendirilmesinde kafa karıştırıcı bir faktör olabileceğinden, DYDE diyabetik ayak enfeksiyonlarını içermez (18).

Yeni Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tanımına göre, klinik çalışmalar selülit/erizipeller, yara enfeksiyonları ve majör kutanöz apseler (2013 FDA kılavuzları) dahil olmak üzere DYDE odaklanmalı, diyabetik ayak enfeksiyonları ise ayırt edici bir hastalık antitesi olarak araştırılmalıdır (19).

DYDE' nin diabetes mellituslu hastalarda kendine özgü özellikleri olduğu düşünüldüğünde, bu enfeksiyonların daha iyi bilinmesi gerekmektedir. Birkaç çalışma, diyabetli hastaların diyabeti olmayanlara kıyasla cilt enfeksiyonları geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. 2005-2010 yılları arasında ABD' de yapılan retrospektif bir çalışma, diyabetes mellituslu hastalarda apse, selülit ve diğer deri enfeksiyonlarının daha sık olduğunu göstermiştir. Ayrıca, diabetes mellituslu hastalarda, diyabetik olmayan hastalara kıyasla dört kat daha fazla cilt komplikasyonu riski vardı (20).

Diyabetli yaklaşık 60.000 hastayı ve yaş-cinsiyet-bölge-eşleştirilmiş diyabet dışı kontrolleri içeren yeni bir kohort çalışması, diyabetli hastaların kontrollere kıyasla cilt enfeksiyonları (selülit ve diğerleri) açısından daha yüksek riske sahip olduğunu göstermiştir. Diyabetli hastalarda yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış ve ölüm riski de daha yüksekti. Ayrıca, diyabetik hastalar, özellikle alt ekstremite baypas ameliyatı geçirenler, cerrahi alan enfeksiyonları açısından yüksek risk altındadır (21).

Diyabetli hastalarda artmış DYDE riskinin altında yatan patogenetik mekanizmalar karmaşık ve çok faktörlüdür. Bu riski artırmada önemli bir rol, zayıf glisemik kontrol tarafından oynanır. Yüksek glikoz seviyeleri, proteinlerin geri dönüşümsüz enzimatik olmayan glikasyonu yoluyla doku hasarı ile

ilişkilidir. Bağışıklık yanıtının bozulması ile homeostatik hücresel fonksiyonları düzenlemek için kritik bir fizyolojik rol oynayan reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesi sekteye uğrar (22). Buna rağmen, DYDE' nin spesifik bağlamında hipergliseminin rolüne ilişkin çalışmalar yetersiz kalmaktadır.

Hipergliseminin bir sonucu olarak veya sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörlerinin kullanımına bağlı glukozürinin idrar yolu ve genital enfeksiyonları destekleyebileceği bilinmektedir. Deri dokularının interstisyel boşluğundaki artmış glikoz konsantrasyonunun benzer bir DYDE' ye predispozan risk oluşturup oluşturmadığı şu anda bilinmemektedir. Diyabetli hastalarda gecikmiş ve verimsiz yara iyileşmesi nedensel olarak hipergliseminin neden olduğu hasarla bağlantılıdır. İnterstisyel sıvıdaki yüksek glikoz seviyeleri, deri mikrodamarlarındaki hiyalüronanı değiştirir ve endotelyal hücrelerde glikokaliks kaybını destekleyerek zayıf yara iyileşmesine yol açar (23).

Hayvan modelleri, cilt bariyeri disfonksiyonunun ve keratinositlerin bozulmuş çoğalma/farklılaşma sürecinin doğrudan hiperglisemiye atfedilebileceğini göstermiştir. Yüksek glikoz seviyeleri, diyabetli hastaların cildinde ileri glikasyon sonu (AGE) ürünleri oluşumuna ve birikmesine neden olur. AGE' ler fibroblast aktivitesini etkileyebilir, hücre dışı matriste makromoleküler kollajenin yavaş devir hızını etkileyebilir, oksidan stresi ve doku iltihabını artırabilir (24).

Birkaç çalışma, hem biyopsi hem de cilt otofloresansı ile ölçülen cilt AGE düzeylerinin, diyabetli hastalarda mikrovasküler komplikasyonların ilerlemesini ve kardiyovasküler mortaliteyi tahmin ettiğini göstermiştir, ancak cilt AGE birikiminin cilt enfeksiyonlarını desteklemedeki rolü henüz belirlenmemiştir (25).

5. Diyabetes Mellitus ve Solunum Yolu Enfeksiyonları

Diyabet, yetersiz insülin etkisi veya salgılanması nedeniyle kanda sürekli olarak yüksek glikoz seviyeleri ile karakterize edilen kronik bir durumdur. Uluslararası diyabet federasyonu (IDF), 2045 yılında diyabetli 783 milyon yetişkin olacağını tahmin etmektedir ki bu, 2021' deki vaka sayısına kıyasla %46 daha fazladır. IDF ayrıca T2DM' nin dünya çapındaki tüm vakaların %90›ını oluşturan en yaygın form olduğunu bildirmiştir (26). T2DM, insülin direnci, kusurlu insülin sekresyonu ve β-hücre yıkımı durumudur, bunlar inflamasyon ve metabolik stres ile ilişkilidir. Yaşlanma, yaşam tarzı ve genetik yatkınlık gibi birçok risk faktöründen kaynaklanır (27).

Glisemik homeostazın kaybına bağlı metabolik stres, zararlı mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara ve hepatik komorbiditelere neden olur. Çalışmalar ayrıca, T2DM' nin hastanın ciddi enfeksiyonlara duyarlılığını arttırdığını göstermiştir, bu, bağışıklık tepkilerini bozan mikroçevresel dismetabolizmaya atfedilmektedir. Daha da önemlisi, bu çeşitli enfeksiyon türleri için geçerlidir: artan hastaneye yatış ve ölüm oranlarıyla deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve solunum yolu enfeksiyonları (28).

Solunum yolu enfeksiyonları, diyabetle ilişkili başlıca ciddi enfeksiyonlardan biri olarak kabul edilir. Hiperglisemi ve artmış protein glikozilasyonu, T2DM hastalarının akciğerlerindeki mikroanjiyopatik değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Pnömoni şiddet indeksine göre, diyabetik hastaların diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek bir oranı şiddetli solunum yolu enfeksiyonlarından muzdariptir (29). Ek olarak, sürekli olarak yüksek glikoza maruz kalma, diyabetik vasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynayan, reaktif oksijen türlerini (ROS) indükleyen ve pulmoner fibroz gelişimini sağlayan AGE' ler oluşumuna da yol açar. Akciğerdeki bu etkiler, diyabetli hastaları ciddi şekilde etkileyen yaygın solunum yolu hastalıklarında gözlemlenmiştir. Bunlar arasında astım, pnömoni, tüberküloz, grip ve Koronavirüs Hastalığı (COVID)-19 yer alıyor (30).

Bu gibi durumlarda, bağışıklık tepkileri sıklıkla potansiyel bozulmalar için ve şiddete katkıda bulunan mekanik hedefler olarak incelenir. Normal fizyolojide bağışıklık, patojenlerin saptanmasını, fagositozu, antijen sunumunu ve spesifik antikorların üretimini koordine eder. Diyabette, ciddi enfeksiyona karşı artan duyarlılık, bu işlevlerdeki birçok düzeydeki kusurlarla ilişkilendirilmiştir. Kesitsel bir çalışmanın sonuçları, yetersiz glikoz kontrolü ve tümör nekroz faktör-α (TNF-α), interlökin 6 (IL-6) ve C-Reaktif Protein (CRP) gibi yüksek düzeyde inflamatuar belirteçleri olan kişilerde pulmoner fonksiyonların azaldığını göstermiştir. Bu inflamatuar belirteçler diyabette, enfeksiyöz olmayan koşullarda yükselir ve hiperglisemi ile ilişkilidir (31).

Ayrıca hipergliseminin periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-2, IL-6 ve IL-10' u baskıladığı, ve diyabetli hastalarda hücresel savunma mekanizmasının bozduğu bulunmuştur. Dolaşımdaki bu tür belirteçler, akciğerler gibi belirli bir enfeksiyon bölgesindeki lokalize sorunları yansıtır. Akciğerleri dolduran alveoler makrofajlar, solunum patojenleri ile ilk temas noktaları arasındadır ve bunların disfonksiyonu, ciddi COVID-19 vakalarında karakteristik bir anormalliktir. Bu makrofajlar, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin özel doku yerleşik hücreleridir ve genellikle istilacı yabancı kalıntıları veya patojenleri tespit eder ve ortadan

kaldırır. Ayrıca mikro ortamdaki hücrelere (örn. endotelyal veya dendritik hücreler, T-hücreleri vb.) sinyal göndererek alarm verme kapasitelerini de korurlar (32).

Bağışıklık tepkisinin her aşaması aynı zamanda mikrobesin dengesine veya mevcudiyetine de bağlıdır. Mikrobesinler, bağışıklık efektör fonksiyonlarını kolaylaştıran moleküler mekanizma ile sinerjistik rollere sahiptir. D vitamini, bağışıklık yanıtlarının etkinliğine katkıda bulunan en önemli mikro besinlerden biri olarak dikkat çekmektedir. D vitamini en çok vücuttaki kalsiyum ve fosfat seviyelerinin düzenleyicisi olarak bilinir ve sağlıklı dişler, kemikler ve kaslar için gereklidir. Bununla birlikte, D vitamini ayrıca mukozal bariyerlerde doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinin bütünlüğünü sağlar, bunlar istilacı patojenlere karşı ilk savunma hattıdır (33).

Ayrıca hücre aracılı süreçlerde rol oynar, proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu azaltır ve patojenlere karşı inhibitör etkileri vardır (19). D vitamininin aktif formunun [Kalsitriol (1,25 $(OH)_2D3$)] inhibitör etkisi, kalp, beyin, pankreas adacıkları, bağışıklık hücreleri, kaslar ve yağ dokusunda bulunan D vitamini reseptörleri (VDR' ler) tarafından modüle edilir. . Bunların hepsi diyabet ve komplikasyonlarının gelişiminde ortak hedef organlardır. Tipik olarak, enfeksiyon sırasında bağışıklık hücreleri, D vitaminini kalsitriole dönüştürmek için VDR sinyalini tetikler, ardından Toll benzeri reseptör (TLR) aktivasyonu yoluyla katelisidin (LL-37) gibi antimikrobiyal proteinlerin üretimini indükler (34).

6. Diyabetes Mellitus ve Cerrahi Alan Enfeksiyonları

Ameliyat geçiren hastalar, periferik insülin direncini indükleyen ameliyatla ilgili bir stres tepkisi ile karşı karşıya kalırlar. Bu sözde yaralanma diyabeti, doku hasarının derecesi ile ilişkilidir. Diyabetik bir durum, metabolik düzensizlikleri daha da artıran ek strese neden olabilir. Bu iki stres faktörünün şiddeti sonuçta önemli bir rol oynar ve enfeksiyon majör komplikasyonlardan biridir (35).

Hastaya ameliyat planlandıktan sonra tedavi eden doktor için çıkarımlar nelerdir ve ameliyat öncesi risk değerlendirmesi tedaviye nasıl rehberlik edebilir ve perioperatif zararlardan nasıl koruyabilir? Avrupa Anestezistler Derneği, cerrahiye verilen stres yanıtını kategorize etmek için minör, orta ve majör cerrahi olmak üzere üç şiddet seviyesi tanımlamıştır (36).

Ek olarak, önceki 3 ila 4 ay boyunca kan şekeri kontrolünün yerleşik bir göstergesi olarak hemoglobin A1c (HbA1c) hastanın yemek durumundan bağımsız olarak kolayca değerlendirilebilir ve diyabet öncesi/diyabet teşhisine hizmet eder. Kalp cerrahisi geçiren diyabetik hastalarda HbA1c seviyeleri,

intraoperatif insülin duyarlılığını ve enfeksiyon oranı dahil olmak üzere sonuç parametrelerini tahmin eder. Yetersiz HbA1c seviyeleri (diyabetik olmayanlar için >%6, diyabetik hastalar için >%7), majör cerrahi geçiren hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hastalarda daha yüksek mortalite ile ilişkilidir (37).

Cerrahi alan enfeksiyonu (CAE), tıbbi maliyetler, hastanede kalış süresi ve sonuç üzerinde önemli etkileri olan cerrahi hastalarda en yaygın hastane kaynaklı enfeksiyondur. Tip 2 diabetes mellitus hastaları enfeksiyonlara karşı daha hassastır. T2DM tanısı olmayan preoperatif hiperglisemisi olan hastalar, bilinen diyabeti olan hastalara kıyasla ameliyattan bir yıl sonra daha da yüksek mortalite oranlarından muzdariptir (38).

Yapılan bir çalışmada beklendiği gibi, diyabetik hastalar, ameliyatın türünden bağımsız olarak daha yüksek enfeksiyon oranlarından muzdaripti. Büyük cerrahi stresin enfeksiyon riski üzerindeki etkisi, küçük cerrahiye kıyasla yaklaşık 4 kat daha fazlaydı. Büyük ameliyatlar geçiren teşhis edilmemiş pre-/diyabetik durumdaki hastalarda, cerrahi stresin etkisi, küçük cerrahi için yaklaşık %3' e kıyasla enfeksiyöz olay oranını yaklaşık %39' a yükseltti.

T2DM' nin perioperatif sonucu olumsuz etkilediği gösterilmiştir, daha yüksek enfeksiyon oranları majör komplikasyonların bir nedenidir. Bu nedenle, preoperatif risk değerlendirmesi ve prognostik metabolik biyobelirteçlerin değerlendirilmesi son derece önemlidir. HbA1c seviyeleri, kan şekeri kontrolünün göstergelerini ölçmek kolay olsa da, gerçek insülin direncini veya zararlı kan şekeri değişkenliğini yansıtmayabilir. Bununla birlikte, HbA1c düzeyleri enfeksiyonlar dahil olmak üzere perioperatif mortalite ve morbidite ile koreledirler (39).

Çeşitli büyük kohort çalışmaları, çeşitli cerrahi popülasyonlarda perioperatif insülin direncinin sonuç üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Nispeten az sayıda hasta olmasına rağmen, yapılan bir çalışma, hasta tarafından bildirilen ve yeni teşhis edilen T2DM' nin (HbA1c düzeyi ile tanımlandığı şekilde) farklı derecelerde cerrahi etki ve enfeksiyon riskine verilen stres tepkisi ile etkileşimlerini keşfetmek için oldukça benzersiz bir fırsat sunuyor. Kendileri diyabetik olmadığını bildiren hastaların ilgili bir yüzdesi (yaklaşık %65), HbA1c seviyelerine göre yeni diyabet öncesi/diyabetik olarak teşhis edilmiştir. Bu çalışmada diyabetik olgularda elektif cerrahi sonrası CEA enfeksiyon oranları normal bireylere göre yüksek saptanmıştır (37).

Ayrıca, metabolik durumu değerlendirmek için HbA1c seviyeleri kullanıldığında, hemen hemen tüm enfeksiyöz olaylar prediyabetik/diyabetik hastalardan oluşan birleşik grupta meydana geldi ve bu da diyabetik olmayan

hastalardan yaklaşık 4 kat daha yüksek bir enfeksiyon riskine yol açtı. Hastaları gerçek T2DM' ye ve teşhis edilmemiş T2DM' li hastalar HbA1c seviyelerine göre sınıflandırırken, en dikkate değer iki bulgu, metabolik düzensizliklerinin farkında olmayan hastalarda ortaya çıktı. Enfeksiyon yüzdeleri neredeyse hem kendileri tarafından bildirilen T2DM hastalarının hem de gerçek diyabetik hastaların (yaklaşık %16) enfeksiyon düzeyine ulaştı. Ek olarak ve özellikle ilgi çekici bir şekilde, enfeksiyon olasılıkları çoğunlukla ameliyatın türüne göre belirlendi. Bu bulguların potansiyel bir nedeni, ameliyat geçiren hastaların stres kaynaklı hiperglisemi ve katabolizmadan muzdarip olmaları olabilir. Bu metabolik düzensizlikler T2DM hastalarında belirgindir ve enfeksiyonlar, özellikle CAE dahil olmak üzere daha yüksek perioperatif komplikasyon oranlarına ve hastane içi mortalitede artışa yol açar (40).

Ayrıca, cerrahiye verilen stres yanıtı, her ikisi de postoperatif morbidite ve mortaliteyi etkileyen belirgin hiperglisemi ve katabolizmaya yol açan doku hasarının boyutuyla paralellik gösterir. Birkaç çalışma, strese bağlı hipergliseminin perioperatif sonuç üzerindeki göreceli etkisine odaklanmıştır (41).

Elektif kalp dışı cerrahi geçiren 61.000' den fazla hastadan oluşan bir kohortu içeren retrospektif bir analizde Abdelmalak ve ark. CAE-DM ilişkisi hakkında kilit noktaları bildirdi. Pre-/diyabetik durumda olup postoperatif enfeksiyonlardan muzdarip hastaların görece yüksek sayısı, bu yazarların enfeksiyon riskinin ve muhtemelen diğer olumsuz sonuçların ancak perioperatif hiperglisemi tedavi edilirse azaltılabileceği sonucuna varmasıyla uyumludur. Ayrıca, bu çalışmada, ameliyat öncesi hiperglisemisi olan ancak diyabet tanısı olmayan cerrahi hastalarda ameliyattan bir yıl sonra daha yüksek bir ölüm oranı vardı. Bu nedenle, bu yazarlar, bakımı iyileştirmek için şüpheli diyabetiklerde rutin preoperatif HbA1c ölçümünü de önermektedir (38).

Kaynaklar

1-Centers for Disease Control and Prevention: National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes and Prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.

2-Hirsch GE, Heck TG. Inflammation, oxidative stress and altered heat shock response in type 2 diabetes: the basis for new pharmacological and non-pharmacological interventions. Arch Physiol Biochem. 2022 Apr;128(2):411-425.

3-Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njolstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J: Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011;364:829-841.

4-Bertoni AG, Saydah S, Brancati FL: Diabetes and the risk of infection-related mortality in the U.S. Diabetes Care 2001;24:1044-1049.

5-Yende S, van der Poll T, Lee M, Huang DT, Newman AB, Kong L, Kellum JA, Harris TB, Bauer D, Satterfield S, Angus DC: The influence of pre-existing diabetes mellitus on the host immune response and outcome of pneumonia: analysis of two multicentre cohort studies. Thorax 2010;65:870-877.

6-Stegenga ME, Vincent JL, Vail GM, Xie J, Haney DJ, Williams MD, Bernard GR, van der Poll T: Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. Crit Care Med 2010;38:539-545.

7-Laupland K, Ross T, Pitout J, Church D, Gregson D. Community-onset urinary tract infections: a population-based assessment. Infection. 2007;35:150–153.

8-Yu S, et al. Disease burden of urinary tract infections among type 2 diabetes mellitus patients in the US. J Diabetes Complicat. 2014;28:621–626.

9-Fu AZ, Iglay K, Qiu Y, Engel S, Shankar R, Brodovicz K. Risk characterization for urinary tract infections in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. J Diabetes Complicat. 2014;28:805–810.

10-Ribera M, Pascual R, Orozco D, Barba CP, Pedrera V, Gil V. Incidence and risk factors associated with urinary tract infection in diabetic patients with and without asymptomatic bacteriuria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006;25:389–393.

11-Muller L, et al. Increased risk of common infections in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Clin Infect Dis. 2005;41:281–288.

12-Simonsen JR, et al. Bacterial infections in patients with type 1 diabetes: a 14-year follow-up study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2015;3:e000067.

13-Mnif MF, et al. Complicated urinary tract infections associated with diabetes mellitus: pathogenesis, diagnosis and management. Indian J Endocrinol Metab. 2013;17:442–445.

14-Nicolle L, Friesen D, Harding G, Roos L. Hospitalization for acute pyelonephritis in Manitoba, Canada, during the period from 1989 to 1992: impact of diabetes, pregnancy, and aboriginal origin. Clin Infect Dis. 1996;22:1051–1056.

15-Hakeem LM, Bhattacharyya DN, Lafong C, Janjua KS, Serhan JT, Campbell IW. Diversity and complexity of urinary tract infection in diabetes mellitus. Br J Diabetes Vasc Dis. 2009;9:119–125.

16-Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population-based studies. Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4:148–58.

17-Tiseo G, Mazzone A, Falcone M. Identifying patients with acute bacterial skin and skin structure infection who need blood cultures. Intern Emerg Med 2019;14:203–6.

18-Itani KM, Shorr AF. FDA guidance for ABSSSI trials: implications for conducting and interpreting clinical trials. Clin Infect Dis 2014;58(Suppl 1):S4–9.

19-Kim EJ, Ha KH, Kim DJ, Choi YH. Diabetes and the Risk of Infection: A National Cohort Study. Diabetes Metab J 2019;43:804–14.

20-Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C, Miller LG. Skin and soft tissue infections and associated complications among commercially insured patients aged 0–64 years with and without diabetes in the U.S. PLoS ONE 2013;8:e60057.

21-Martin ET, Kaye KS, Knott C, Nguyen H, Santarossa M, Evans R, et al. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2016;37:88–99.

22-Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. Curr Diabetes Rev 2020;16:442–9.

23-Shakya S, Wang Y, Mack JA, Maytin EV. Hyperglycemia-Induced Changes in Hyaluronan Contribute to Impaired Skin Wound Healing in Diabetes: Review and Perspective. Int J Cell Biol 2015;2015 701738.

24-Niu Y, Cao X, Song F, Xie T, Ji X, Miao M, et al. Reduced dermiş thickness and AGE accumulation in diabetic abdominal skin. Int J Low Extrem Wounds 2012;11:224–30.

25-Bos DC, de Ranitz-Greven WL, de Valk HW. Advanced glycation end products, measured as skin autofluorescence and diabetes complications: a systematic review. Diabetes Technol Ther 2011;13:773–9.

26-International Diabetes Federation . IDF Diabetes Atlas 2021, 10th edition, Belgium: International Diabetes Federation; (2021).

27-American Diabetes Association . Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care (2017) 40:S11–24.

28-Hine JL, de Lusignan S, Burleigh D, Pathirannehelage S, McGovern A, Gatenby P, et al.. Association Between Glycaemic Control and Common Infections in People With Type 2 Diabetes: A Cohort Study. Diabet Med (2017).

29-Vishwakarma P, Usman K, Garg R, Bajpai J, Sethi R, Pradhan A. Clinical and Radiological Presentations of Various Pulmonary Infections in Hospitalized Diabetes Mellitus Patients: A Prospective, Hospital-Based, Comparative, Case Series Study. Pulm Med (2021) 2021:1–8.

30-Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al.. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients With COVID-19 and Pre-Existing Type 2 Diabetes. Cell Metab (2020) 31:1068–1077.e3.

31-Phosat C, Panprathip P, Chumpathat N, Prangthip P, Chantratita N, Soonthornworasiri N, et al.. Elevated C-Reactive Protein, Interleukin 6, Tumor Necrosis Factor Alpha and Glycemic Load Associated With Type 2 Diabetes Mellitus in Rural Thais: A Cross-Sectional Study. BMC Endocr Disord (2017) 17:44.

32-Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, Tan Y, et al.. Alveolar Macrophage Dysfunction and Cytokine Storm in the Pathogenesis of Two Severe COVID-19 Patients. EBioMedicine (2020) 57:102833.

33-Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System–Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. Nutrients (2020) 12:236.

34-Chung C, Silwal P, Kim I, Modlin RL, Jo E-K. Vitamin D-Cathelicidin Axis: At the Crossroads Between Protective Immunity and Pathological Inflammation During Infection. Immune Netw (2020) 20:e12.

35-Sato H, Carvalho G, Sato T, et al. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4338–4344.

36-Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) Eur J Anaesthesiol. 2014;31:517–573.

37-Gustafsson UO, Thorell A, Soop M, et al. Haemoglobin A1c as a predictor of postoperative hyperglycaemia and complications after major colorectal surgery. Br J Surg. 2009;96:1358–1364.

38-Abdelmalak BB, Knittel J, Abdelmalak JB, et al. Preoperative blood glucose concentrations and postoperative outcomes after elective non-cardiac surgery: an observational study. Br J Anaesth. 2014;112:79–88.

39-Perna M, Romagnuolo J, Morgan K, et al. Preoperative hemoglobin A1c and postoperative glucose control in outcomes after gastric bypass for obesity. Surg Obes Relat Dis. 2012;8:685–690.

40-Coursin DB, Connery LE, Ketzler JT. Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. Crit Care Med. 2004;32:S116–125.

41-Soop M, Nygren J, Thorell A, et al. Stress-induced insulin resistance: recent developments. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2007;10:181–186.