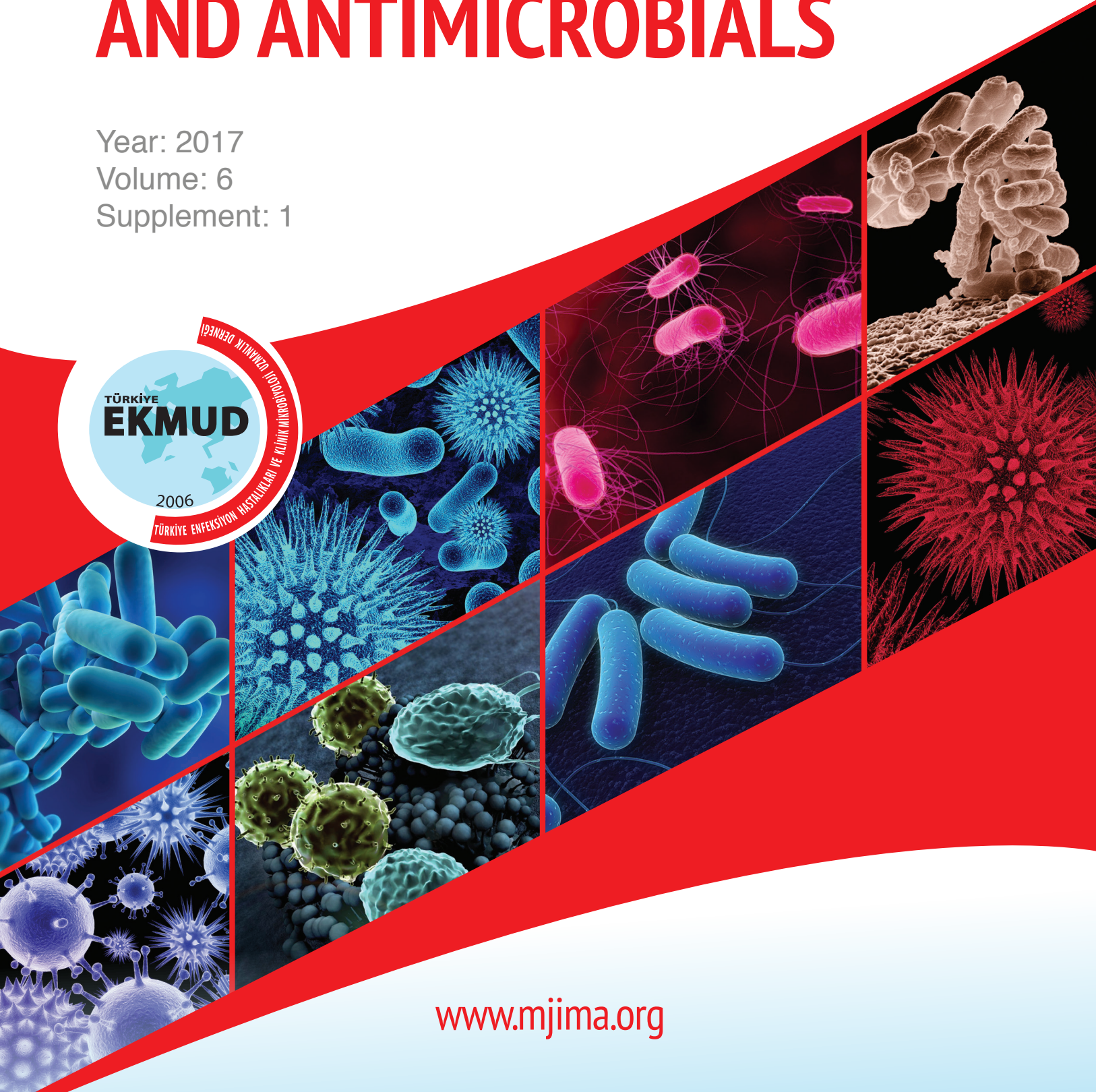


MEDITERRANEAN JOURNAL OF INFECTION, MICROBES AND ANTIMICROBIALS

Year: 2017
Volume: 6
Supplement: 1



2017 EKMUD KONUŞMA ÖZETLERİ

Polyoma Virüs Enfeksiyonları

Dr. Serdar Gül

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

Polyoma virüsler doğada yaygın olarak bulunan küçük (45-nm), zarfsız, çift sarmallı DNA virüsleridir. Polyoma virüs enfeksiyonları genellikle çocukluk çağında asemptomatik olarak geçirilir ve virüs böbrek epitelyum hücrelerinde latent kalır. Bağışıklık sistemi sağlam olan hastalarda genellikle hastalığa yol açmazken bağışıklığı baskılanmış hastalarda virüsün reaktivasyonu sonucu ciddi hastalıklar oluşabilir. Polyoma virüsler tür spesifikdir. Son yıllarda yeni insan Polyoma virüsleri tespit edilmekle birlikte en önemli insan Polyoma virüsleri JC virüs ve BK virüştür.

JC virüs; bağışıklığı baskılanmış hastalarda progresif multifokal lökoensefalopati adı verilen demiyelinizan bir santral sistemi enfeksiyonuna yol açar. Hastalığın görülme sıklığı AIDS hastalığının ortaya çıkmasından sonra artmıştır ve hastaların %80'den fazlasının AIDS hastası olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda bağışıklığı baskılamak için yeni ilaçların kullanılmasıyla birlikte hastalık bu yeni hasta gruplarında da görülmeye başlamıştır.

BK virüs; böbrek nakli yapılan hastalarda nefropatiye ve greft kaybına yol açabilmektedir. Ayrıca hematopoetik kök hücre alıcılarında hemorojik sistite, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ise üreteral stenoza yol açabilmektedir.

Polyoma virüs enfeksiyonlarının tanısında altın standart virüsün dokularda histopatolojik olarak gösterilmesidir. Ancak biyopsi yapılamayan hastalarda uygun klinik ile birlikte virüsün PCR ile serumda, idrarda veya dokularda gösterilmesi de tanıya yardımcı olur.

Polyoma virüslere yönelik spesifik bir antiviral yoktur. Sidofovir, sitarabin, meflokin gibi bazı ajanlar virüse karşı *in vitro* etkinlik gösterebilmesine karşın hastalarda etkili olduklarına dair kesin veriler mevcut değildir. Tedavide kabul edilen en etkili yöntem bağışıklık sitemindeki baskılamamanın azaltılması, özellikle hastalıktan korunmak için çok önemli olan hücrel immünitenin güçlendirilmesidir.

Hastalık için riskli gruplarda kan ve idrar örneklerinin rutin olarak PCR ile taranıp virüs reaktivasyonunun erken tespitiyle immünsüpresyonun azaltılması, Polyoma virüs enfeksiyonlarının önlenmesi için önemlidir.

Enfeksiyon Hastalıkları Tanısında Hızlı Antijen ve Antikor Arama Testleri

Doç. Dr. Özcan Deveci

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

Enfeksiyon hastalıklarının tanısının etkin yönetimi, etken mikroorganizmanın doğru ve hızlı bir şekilde tanımlanmasına bağlıdır. Enfeksiyon ajanının erken tanımlanması uygun tedavinin seçiminde yardımcı olurken, uygunsuz antimikrobiyal kullanımını ve bunun sonucunda antimikrobiyal direnç gelişimini önlemektedir. Doğru ve hızlı tanının konulması da gereksiz inceleme ve gereksiz tedaviyi önlemeye yardımcı olmaktadır. Çağımızda hızla artan tıbbi teknolojik ilerlemelerden en çok etkilenen bilim dalı ise enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolojik anabilim dalı olmuştur. Bu teknolojik ilerlemelerle birlikte enfeksiyon hastalıklarının tanısında yeni testler ve yöntemler geliştirilmiştir. Son yıllarda, gerek polikliniklerde gerekse muayenehanelerde bazı enfeksiyon hastalıklarının tanısında olası etken mikroorganizmanın antijenlerini ya da mikroorganizmaya karşı gelişen özgül antikorları gösteren hızlı testler kullanılmaya başlanılmıştır. Bu testlerde olması gereken en önemli özellik yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına, yüksek olumlu prediktif değere ve olumsuz prediktif değere, yani yüksek tanısal doğruluk oranlarına sahip olması gerekmektedir. Testlerin tekrarlanabilmesi, kolay uygulanabilmesi, maliyet etkin olması ve testi değerlendiren kişilerin de deneyimli olması bu testler için istenen önemli bir özelliktir. Bu sunumda enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılan hızlı antijen ve antikor arama testlerinden bahsedilecektir. Hızlı antikor ve antijen arama testleri belli başlı enfeksiyon hastalıklarının tanısında önemlidir. Bunlarda biri cinsel yolla bulaşan hastalıkların tanısıdır. Bu hastalıklar; sifiliz, klamidy enfeksiyonları, bakteriyel vajinoz ve HIV/AIDS'dir. Solunum yolu enfeksiyonlarında (Grup A beta-hemolitik streptokoklar, pnömokok ve *Legionella* vb.) da bu testler sıklıkla kullanılmaktadır. Hızlı testler ayrıca adenovirüs, rotavirüs, tetanoz, *Clostridium difficile*, *P. falciparum* gibi etkenlerin neden olduğu enfeksiyon hastalıklarında da kullanılmaktadır.

Sonuç olarak; enfeksiyon hastalıkları tanılarında çok sayıda geliştirilmiş hızlı tanı testleri bulunmaktadır. Bu testlerin seçiminde duyarlılık, özgüllük gibi teste ait performans özellikleri yanı sıra hastalık epidemiyolojisi, ülkenin ekonomik koşulları da göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuçlar yorumlanırken hastalığın ciddiyeti ve epidemiyolojik özellikleri dikkate alınırsa avantajları ön plana çıkacaktır.

Sepsis Hastalarında Beslenme; Neleri Yapmalı, Neleri Yapmamalı?

Doç. Dr. Kürşat Gündoğan

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Kayseri

Sepsis hastalarında pro-enflamatuvar metabolik cevap dramatik olarak artmış enerji ihtiyacı, artmış katabolizma ve hiperdinamik dolaşımsal değişiklikler ile karakterizedir. Bu metabolik cevabın devam etmesi halinde vücut kas dokusunda ciddi erime, visseral organ fonksiyonlarında bozulma, immün fonksiyonlarda ve vücudun onarıcı fonksiyonlarında azalma meydana gelir. Bu durumun devam etmesi protein enerji malnütrisyonu, enfeksiyöz morbidite, uzamış ventilatör gün sayısı, daha fazla sürede hastanede kalma ve mortalitede artışa neden olmaktadır.

Sepsis tanısı ile takip edilen hastalar ilk önce detaylı bir şekilde nütrisyonel değerlendirmeden geçirilmelidir. Malnütrisyonu ve malnütrisyon riski olan hastalara ilk 24-48 saat içerisinde beslenme başlanmalıdır. Hastalara verilen besinler makronütrientler (protein, karbonhidrat, lipid) ve mikronütrientler (vitaminler, mineraller, eser elementler) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Enteral nütrisyon (EN), gastrointestinal sistemi (GİS) çalışan tüm hastalara verilmelidir. EN hem gastrik hem de post-pilorik (duodenal) yoldan verilebilir. GİS normal olarak çalışan hastalara ilk olarak standart ürünler kullanılır. EN'ye bağlı osmatik ishal gelişir ise içerisinde belirli yüzdelerde lif bulunan ürünler kullanılır. Eğer hastada sıvı kısıtlanması isteniyorsa düşük volüm, yüksek kalori içeren ürünler verilir.

EN hastalara ilk 24-48 saat içerisinde başlanmalı ve ilk 72 saatte hedef enerji dozuna ulaşılmalıdır. Hastalara ilk katabolik dönemde 20-25 kcal/gün nütrisyon başlanır. EN'nin nütrisyon dışı etkileri yani GİS mukoza bütünlüğünün devamı için yapılan beslenmeye hipokalorik/trofik beslenme denmektedir. Hipokalorik beslenmede hastalara 10-15 kcal/gün nütrisyon başlanır ve hasta tolere ederse tedrici olarak nütrisyon artırılır.

EN'nin komplikasyonları ise; eğer hasta tüp ile besleniyor ise tüpe bağlı mekanik komplikasyonlar ve sinüzittir. Metabolik komplikasyonlar (hiperglisemi, elektrolit anormallikleri) ve ishal de görülebilir.

Parenteral nütrisyon (PN) endikasyonları ise GİS cerrahisi geçiren post-operatif hastalar, yüksek akımlı proksimal fistülü olan hastalar, şiddetli GİS kanaması olanlar ve EN ile yeterli hedef enerjiye ulaşamayan hastalardır.

Malnütrisyon riski olmayan ilk bir hafta içerisinde oral verilebilecek hastalara PN başlanması önerilmemektedir. Fakat hastanın malnütrisyon riski var ise hastaya ilk 24-48 saat içerisinde PN başlanmalıdır. Malnütrisyon riski olmayan ve ilk yedi gün içerisinde oral alamayacak hastalarda da PN başlanmalıdır.

PN, santral ve periferik verilebilir. Santral venden yüksek osmolariteli karışımlar verilmelidir. PN formülasyonunda; karbonhidratlar total enerjinin %60-70'ini, proteinler %15-20'sini, lipidler ise %15-20'sini oluştururlar. PN alan tüm hastalara ilave olarak multivitaminler ve eser elementler verilmelidir.

PN sırasında en sık kateter ile ilişkili enfeksiyonlar görülür. Daha sonra metabolik komplikasyonlar (hiperglisemi, elektrolit imbalansı) ve venöz erişimle ilgili problemler görülür.

Hematolojik Maligniteli Hastalarda İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar

Doç. Dr. Gökhan Metan

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

Bu oturumda sunulacak iki olgu eşliğinde hematolojik maligniteli hastalarda invaziv fungal enfeksiyon açısından risk değerlendirmesi, erken tanı amacı ile yapılacak testlerin etkinliği, hematolojik maligniteli hastada fungemi ve invaziv aspergilloz tedavisi tartışılacaktır.

Aspergillus ve Kandida

Doç. Dr. Gökhan Metan

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

Aspergillus ve kandida enfeksiyonları özellikle immün yetmezlikli hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Geçtiğimiz yıl içerisinde Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America) aspergilloz ve kandida enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberlerini yenilemiştir. Yine bir başka çalışma grubu "The European Conference on Infections in Leukemia" invaziv aspergilloz ve kandida enfeksiyonları ve mukormikoz tedavileri konusundaki önerilerini güncelleyerek yayımlamıştır. Bu oturumda sunulan olgu üzerinde rehberlerdeki bilgilerin günlük tanı ve tedavi pratiğimize nasıl yön verebileceği ülkemiz koşulları ve epidemiyolojik verileri de göz önüne alınarak tartışılacaktır.

Hiperbarik Oksijen Tedavisi ve Ozon Tedavisi

Uzm. Dr. Figen Aydın

Medoks Hiperbarik Oksijen Tedavi Merkezi, İzmir

Tarihçesi 1600'lere dayanan hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) konusunda ülkemizdeki çalışmalar 1970'li yıllarda başlamış, 1989 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde Anabilim Dalı'nın kurulmasıyla akademik bir yapıya kavuşmuştur. Ardından Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) İstanbul ve Ankara Hastaneleri'nde Anabilim Dalları kurulmuş, sonraki yıllarda İstanbul Tıp Fakültesi öncülüğünde uluslararası hiperbarik tıp kongreleri ülkemizde yapılmaya başlanmıştır. Halen beş üniversitede anabilim dalı, 18 kamu hastanesi ve 18 özel merkezle ülke çapında hizmet verilmektedir.

HBOT, basınç odası adı verilen bir kabin içerisinde tamamen basınç altına alınan hastaya, 2-2,5 ATA (mutlak atmosferik basınç) basınçta, maske, başlık, endotrakeal tüp ya da ortamdaki %100 oksijen solutulması esasına dayalı medikal bir tedavi yöntemidir. Tedavi tek ya da çok kişilik basınç odalarında iki saatlik sürelerde gerçekleştirilir. Yara üzerine uygulanan topikal oksijen, HBOT olarak adlandırılmaz.

HBOT etkisini iki yolla gerçekleştirir:

a- Basıncın doğrudan etkisi,

b- Çözünmüş oksijenin etkisi: Bu sayede anti-hipoksik, anti-ödem, anti-toksik, anti-bakteriyel etkilerinin yanı sıra bozulmuş yara iyileşmesi düzeltilmektedir.

Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenen HBOT endikasyonları şunlardır:

- 1- Dekompresyon hastalığı,
- 2- Hava veya gaz embolisi,
- 3- Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu,
- 4- Gazlı gangren,
- 5- Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları,
- 6- Crush yaralanmaları, kompartıman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler,
- 7- Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (diyabetik ve non-diyabetik),
- 8- Kronik refrakter osteomyelit,

- 9- Aşırı kan kaybı,
- 10- Radyasyon nekrozları,
- 11- Tutması şüpheli deri flepleri ve greftleri,
- 12- Termal yanıklar,
- 13- Beyin apsesi,
- 14- Anoksik ansefolapati,
- 15- Ani işitme kaybı,
- 16- Retinal arter oklüzyonu,
- 17- Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomyelitleri.

Hiperbarik oksijen tedavisine bağlı en sık yan etkiler barotravmalardır. Tedavi edilmemiş spontan pnömotoraks, ağır kardiyopulmoner yetmezlik, adriamisin uygulamasını izleyen ilk hafta ve klostridial iskele kontrendikedir.

Ozon tedavisi, ozon-oksijen karışımının lokal ya da sistemik olarak hastaya verildiği bir tedavi yöntemidir. Rensiz, keskin bir kokuya sahip ozon gazı, 1839 yılında keşfedilmiş ve uzun yıllar dezenfektan olarak kullanılmıştır. Tıbbi kullanımı ile ilgili bilimsel çalışmalar ise 1980'lerden sonra artmaya başlamıştır.

Ülkemizde 2014 yılında Sağlık Bakanlığı'nca yayımlanan "Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği" ile yasal zemine kavuşturulan tedavinin uygulama alanları şu şekilde belirlenmiştir:

1. Kas-iskelet yaralanmaları,
2. Nöropatik ağrı, miyofasial ağrı, fibromiyalji,
3. Vertebra disk patolojileri,
4. Revaskülarizasyon şansı olmayan kritik iskemili ekstremitte yaralanmaları,
5. Enfekte diyabetik yaralar,
6. Gingivitis ve peridontit.

Ozonun gaz formu, damar içine enjeksiyonu hava embolisi sonucu ölüme yol açabileceği için kullanılmaz. Ayrıca glukoz 6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği, Basedow-Graves tipi kontrolsüz hipertroidi, masif kanamalı hastalar, malign hipertansiyon ve ağır trombositopeni durumlarında ozon uygulaması kontrendikedir.

Romatizmal Hastalıklarda Biyolojik Ajanlar

Prof. Dr. Hatice Bodur

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara

Moleküler biyoloji, immünoloji ve ilaç yapımındaki gelişmelerle, 1990'ların sonlarından itibaren romatoid artrit (RA) ve diğer sistemik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde pek çok yeni ve önemli ilerleme kaydedilmiştir. Başta metotreksat olmak üzere sentetik hastalık modifiye edici ilaçlar (sDMARD) halen ilk seçenek olmakla birlikte biyolojik DMARD'ların bulunması çok önemli bir gelişmedir. Bu gelişmeye paralel olarak da tedavide hedef remisyon veya düşük hastalık aktivitesi olarak belirlenmiştir. Tedavi edici doz ve sürede sDMARD kullanımına karşın remisyon veya düşük hastalık aktivitesine ulaşamayan hastalarda bDMARD'ların kullanımı gündeme gelir. Biyolojik ajanların uzun ve kısa süreli etkilerine bakıldığında hastalık aktivitesi, radyolojik hasar ve yaşam kalitesine çok dramatik etkileri olduğu görülmüştür.

Klinik kullanımda en yeni yaklaşımlar moleküler biyolojik tekniklerle elde edilen ilaçlar ve küçük moleküllü kinaz inhibitörleridir. Bu ajanlar sitokin yapım ve üretimini etkileyen, T hücre aktivasyonu için gerekli "sekonder sinyal" inhibe eden ve B hücre depresyonu yapan ajanlardır.

Terapötik ajanın isminin sonu yapısı hakkında bilgi verir:

- "-sept" İnsan IgG1'in Fc kısmına karşı füzyon proteinidir.
- "-mab" monoklonal antikoru gösterir (mAb).
- "-ximab" şimerik mAb'yi gösterir.
- "-zumab" humanize mAb'yi gösterir.

Dünyada onaylanmış altı adet TNF inhibitörü mevcuttur; etanersept, infliksimab, adalimumab, golimumab, sertolizumab pegol, infliksimab biyobenzeri CTP 13. Bu ilaçlar pek çok ülkede RA ankilozan spondilit (AS), psoriatik artrit (PsA) ve enflamatuvar barsak hastalığı (EBH) tedavisinde onaylıdır (etanersept EBH'da etkili değildir). Anakinra, kanakinumab ve rilonasept IL-1 inhibitörüdür ve daha çok otoenflamatuvar hasatlıkların tedavisinde etkilidir. Kanakinumab dirençli gut artritinde de yararlıdır. Tosilizumab IgG1 alt sınıfına karşı humanize anti-insan IL-6 reseptör antikordur. RA, juvenil idiyopatik artrit (JIA) etkilidir. Tosilizumabın dev hücreli arteritte de etkili olduğu gösterilmiştir. IL-17 inhibitörü sekunimumab ve iksekizumab psoriasis, PsA ve AS'de kullanılır. IL12/23 inhibitörü ustekinumab psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılır. Abatasept (CTLA-4lg) bir rekombinant füzyon proteinidir ve T hücre kostimülasyonunu bloke eder. RA ve JIA'da etkilidir. Rituximab şimerik mAb'dir. CD20-oluşlu B hücre depresyonu yapar. Kompleman aracılı sitotoksiteyi ve apoptozu indükler. Non-Hodgkin lenfoma ve kronik lenfositik lösemi tedavisine ilaveten RA, Wegener ve diğer bazı vaskülitler, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve sistemik sklerozisde kullanılmaktadır. Belimumab anti-B lenfosit stimülatörü mAb'dir ve SLE'de kullanılmaktadır. Sjögren sendromu gibi diğer bazı hastalıklarda da etkinliği çalışılmaktadır. Biyolojik ajan kullanan olgularda ciddi enfeksiyon insidansının arttığı görülmüştür. Tedaviye başlamadan önce tüberküloz, hepatit B ve C gibi bazı enfeksiyonların taranması, erişkin aşılamaların yapılması ve komorbid durumların değerlendirilmesi gerekir. Bu hasta grubunu izleyen hekimlerin, enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile yakın işbirliği içinde olması gerekir.

Mikrobiyota ve İmmün Sistem İlişkisi

Prof. Dr. Selim Badur

GSK-Vaccine, SAPH Director for EM (GSK-Vaccine, Gelişmekte Olan Ülkeler Aşı Bilimsel Danışmanı)

Memeliler, milyonlarca yıldan beri mikrobiyotaları ile birlikte evrimleşmektedir. Bu nedenle mukozal immünite başta olmak üzere, genel anlamda immün sistemin mikrobiyota ile yakın ilişki içinde olması şaşırtıcı değildir. Nitekim bir dizi deneysel çalışma, hem doğal hem de edinsel bağışıklığın şekillenmesinde vücut boşluklarındaki flora üyeleri ile ilişkilerinin önemli olduğunu göstermiştir. Bu karşılıklı etkileşim durumu, mikroorganizmalardan arınmış (germ-free) farelerde, immün yanıtın erken yapılanma aşamasında, barsak ile ilintili lenfoid dokuların (gut-associated lymphoid tissues; GALT) ortaya çıkmasındaki aksaklıklar ya da uygun olmayan lenfoid popülasyon profillerinin gösterilmesi ile belirlenmiştir. Özellikle Peyer plakları, lenf nodülleri, izole lenfoid foliküller, lamina propriaya yerleşen immünokompetan hücreler ve intraepitelyal lenfositler barsak patojenlerine karşı önemli bir mücadele ortamını oluştururlar. Bu alanlara yerleşmiş olan dendritik hücreler, makrofajlar, B ve T lenfositleri ile bu hücreler arasındaki etkileşim, edinsel yanıtın yapılanmasında rol oynar. Bu nedenle, immünokompetan bölgelerin yeterince gelişmediği ve işlevlerini yerine getiremediği durumda, hücreler arası diyalogun ve sonuçta savunma sürecinin aksaması kaçınılmazdır. Öte yandan, bir dizi patojen-associated molecular pattern (PAMP) moleküllü taşıyan floradaki mikroorganizmalar, immün sistemin hücrelerini, özellikle barsak epitel hücrelerini uyarmaya yetisine sahiptirler. Hücreler yüzeyinde yer alan toll-like receptor (TLR) gibi pattern recognition receptor (PRR) ler aracılığı ile bu hücrelerin uyarılması, NF-κB aktivasyonuna ve enflamasyon yanında çeşitli savunma mekanizmalarını uyaran genlerin indüklenmesine yol açar. Bu aşamada mikrobiyotanın, çeşitli antimikrobiyal proteinlerin ekspresyonunda da etkili olduğunu belirtmek gerekir.

Unutulmaması gereken bir konu, çeşitli mikrobiyal ürünlerin sadece patojenlerce değil, mikrobiyota üyelerince de sentezlendiği ve tümünün PRR'ler üzerinden uyarıya yol açma durumudur. Bu nedenle mikrobiyota üzerinden gerçekleşecek uyarıların bir yandan immün sistemi uyarması, öte yandan oluşacak yanıtı dengede tutacak düzenleyici rolünü üstlenmesi söz konusudur.

Sonuç olarak son yıllarda üzerinde önemle durulan mikrobiyota-konak ilişkisinin, özellikle konağın immün sisteminin gelişim ve işleyişine doğrudan etki ederek insan sağlığını biçimlendirdiğini; mikrobiyotanın çeşitli enfeksiyon etkenlerine karşı konağın duyarlılığını değiştirebildiğini; alerji ve enflamatuvar barsak hastalıklarına zemin hazırlayabildiğini karmaşık ve dinamik özelliğe sahip bu karşılıklı etkileşimin yeni tedavi seçeneklerinin hedefi olduğunu söylemek olasıdır.

Yeni Direnç Genleri

Prof. Dr. Deniz Gür

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Günümüzde bakterilerde antibiyotiklere direncin artışı ve antibiyotiklere çoklu direnç gösteren bakterilerin hızla yayılması, enfeksiyon hastalıklarının tedavisini güçleştirmekte ve hızla yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi ile birlikte yeni stratejilerin belirlenmesini de gerekli kılmaktadır. Artık sadece klinik izolatlardaki direnç genlerinin değil, çevrede bulunabilen ve direnç genleri için kaynak oluşturabilecek tüm bakteriler, hareketli genetik elementler ve bakteriyofajların da önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Horizontal (yatay) gen aktarımı, antibiyotik direncinin kommensal türlerden patojen türlere geçişine yol açmıştır.

Bir bakterinin yapısı nedeniyle antibiyotiklere karşı dirençli oluşu içsel direnç olarak tanımlanmaktadır ve bir türün tüm üyeleri için söz konusudur. Edinsel direnç ise, bakterinin genetik yapısındaki değişiklikler ile ortaya çıkmaktadır.

Bakteriler antibiyotiklere dört mekanizma ile direnç kazanabilir;

1. Hücredeki antibiyotik miktarının azaltılması (dış membran geçirgenliğinde azalma, iç membrandan geçişin engellenmesi veya atım pompası),
2. İlacın hedefinde değişiklik oluşturulması,
3. Sentezlenen enzimle ilacın inaktive edilmesi,
4. Antibiyotikten etkilenmeyen farklı bir metabolik yol kullanılması.

Bir bakteri, bu mekanizmalardan birkaçını aynı anda kullanarak çoklu dirençli hale gelebilir. Üç veya daha çok antibiyotik grubundan en az birer ilaca direnç gösteren izolatlar "çoklu dirençli" olarak tanımlanmaktadır.

Antibiyotiklere dirençli bakterilere karşı geliştirilen her yeni antibiyotiğe bakteriler yeni direnç mekanizmaları ile karşılık vermişlerdir. Üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençte rol oynayan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazlara karşı geliştirilen karbapenem grubu antibiyotiklere yönelik oluşan karbapenemaz enzimleri bunun en tipik örneğidir. Karbapenemler dahil tüm antibiyotiklere dirençli olan *Acinetobacter* spp.'lere karşı yeniden kullanıma sokulan kolistin yaygın kullanımı sonucu, bu antibiyotiğe dirençli bakterilerde de artış gözlenmeye başlamıştır. Vankomisin direnci stafilokoklarda ender olmakla birlikte orta dirençli izolatlar tedavide sorun yaratabilmektedir. Vankomisin direnci *Enterococcus faecium*'da yüksek düzeylere ulaşmıştır. En son geliştirilen beta-laktamaz inhibitörü avibaktam ile kombine edilen seftazidime karşı direnç klinik olgularda bile bildirilmiş durumdadır. Metisiline dirençli stafilokoklara karşı geliştirilmiş olan ve PBP2a'ya bağlanarak etki gösteren seftaroline karşı da PBP'lerdeki değişime bağlı direnç bildirilmeye başlanmıştır.

Bu direnç mekanizmalarından bazıları plazmidlerde, bazıları ise kromozomlarda bulunan genlerce kontrol edilmektedir. Bu konuşmada güncel direnç mekanizmaları, etkili olan genler ve ülkemizdeki durumdan söz edilecektir.

Gebelikte Anti-retroviral Tedavi

Doç. Dr. Selçuk Kaya

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Trabzon

Kadın Cinsiyette HIV Farklı mı?

- Tedavi yanıtı açısından bir fark yok,
- ART yan etki sıklık ve şiddeti farklı olabilir,
- İlaçların PK özelliklerinde değişme olabilir,
- Fetüse olan geçiş riskleri ve ilaçların teratojenik riskleri önemlidir.

UNAIDS 2016 Verileri

- Dünya genelinde 2,1 milyon (1,8-2,4 milyon) insan 2015'de HIV ile yeni enfekte olmuştur.
- Çocuklar arasında yeni enfeksiyon 2010'dan beri %50 azalmıştır.
- 2015 itibarıyla gebelerin %77'si ART alabilmektedir.

Gebede ART'nin Amacı

- Viral süpresyonla:
 - Hastayı iyileştirmek, partner/eşe HIV geçişi önlenmelidir
 - Fetus ve yenidoğana virüs geçişi önlenmelidir.

En azından trimestır (tm) ve doğum esnasında HIV-RNA süpresyonu sağlanmalıdır.

Gebeye Her Durumda Tedavi

- Gebede:
 - Viral, immünolojik ve/veya klinik parametrelere bakılmaksızın tedavi önerilir,
 - Mümkün olduğunca erken tedavi başlanmalıdır.

Gebeye danışmanlık verilmelidir.**Gebede ART seçimini etkileyen faktörler:**

- Fizyolojik değişikliklere bağlı farklı evrelerde ilaç PK'leri ve dozları değişebilir,
- **İlaçların potansiyel yan etkileri ve gebenin ilaca uyumu,**
- Fetüs ve yenidoğana kısa ve uzun vadede ilaçların etkisidir.

DHHS 2017 Rehber Önerileri

- Doğurma çağında gebe olmayan hastaya efavirenz (EFV) başlanacaksa gebelik testi yapılmalıdır.
- EFV almaktayken gebelik düşüncesi varsa danışmanlık verilmelidir (A3).
- Gebelik planı var/seksüel aktif ve efektif kontrasepsiyon yoksa: EFV'li rejimden kaçınılmalıdır (B3).
- Yalnız başlanmış EFV'li rejimle viral süpresyon varsa gebelik boyunca tedaviye devam edilebilir (C3),
- Fetal tüp defekti genellikle ilk tm beş-altı haftada gelişmekte olup birçok gebeliğe dördüncü-altıncı haftada tanı konulmaktadır.
- Ayrıca gebede gereksiz ART değişikliği viral alevlenmeye neden olup fetal transmisyonla sonuçlanabilmektedir.
- EFV sekizinci hafta önce ve sonra kullanımında NTD açısından bir fark yoktur.
 - BHIVA, WHO'ya benzer şekilde DHHS da kullanımında sakınca görmüyor.

İlaçların Gebelikte Kaydı

Anti-retroviral Pregnancy Registry (<http://www.apregistry.com>),

- Tüm hekimlerin kaydetmesi önerilmektedir.
- Bugüne kadar ilk tm. da kullanılan hiçbir ART ilacıyla fetal anomali kaydedilmemiştir.

Direnç Testleri

- Gebe olmayanlardaki gibidir:
 - ART öncesi,
 - ART altında HIV-RNA olumluluğu durumunda (A1),
 - ART test sonuçları çıkana kadar geciktirilmemelidir, sonuca göre modifiye edilebilir (B3).

Doğuma yakın gebede HIV-RNA düzeyi kontrolü önemlidir!

- HIV-RNA >1000 k/mL veya bilinmiyor ise:
 - Annenin aldığı rejim,
 - Direnç profili,
 - Doğum şeklinden bağımsız olarak,
 - Doğum süresince i.v. zidovudin (ZDV) infüzyonu,
 - Doğum sonrası kombine ART'ye devam edilmelidir (A1).
- HIV-RNA ≤1000 k/mL ise:
 - Membran rüptür zamanına bakılmaksızın vajinal doğum önerilmektedir.

İnfant Profilaksisi

Anne gebelikte ART alıp viral süpresyonda: Dört hafta AZT (infant),

Anne gebelikte ART almadı/viral süpresyon olmadıysa altı hafta kombine ART (infant).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Rehberi Önerileri

- HIV-RNA ≥400 k/mL/VY bilinmiyorsa:
 - İV ZDV (mümkün değilse oral),
 - Otuz sekizinci haftada HIV-RNA >1000 k/mL ise elektif sezaryen ve bebeğe altı hafta ZDV.

Antibiyotik Yönetimi

Doç. Dr. Haluk Erdoğan

Başkent Üniversitesi, Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi, Alanya

Hastanelerde antibiyotiklerin yaklaşık %20-50'si uygunsuz kullanılmaktadır. Antibiyotiklerin ihtiyaç olmadan verilmesi, geç verilmesi, yanlış dozda verilmesi, gereğinden uzun kullanılması, duyarlı mikroorganizmaların tedavisinde geniş spektrumlu antibiyotiklerin seçilmesi, yanlış antibiyotiklerin ve gereksiz kombinasyonlar uygunsuz kullanımına verilebilecek örneklerdir. Antibiyotik kullanımı hastaların dirençli bakterilerle kolonizasyonunu ve enfeksiyon riskini artırmaktadır ve *Clostridium difficile* bağlı enfeksiyonlarının gelişmesinde en önemli risk faktörüdür. Uygunsuz antibiyotik kullanımı toplumu da etkilemekte ve antibiyotik kullanmamış kişilerde dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar gelişebilmektedir. Dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların mortalitesi duyarlı mikroorganizmalara göre (Stafilokoklarda metisilin direnci, Gram-olumsuz bakterilerde karbapenem direnci, vb.) daha yüksektir. Dünya Sağlık Örgütü antibiyotik direncini küresel bir tehdit olarak değerlendirmiş ve bazı dirençli bakterilere karşı acilen yeni antibiyotik geliştirilmesi çağrısında bulunmuştur. Yeni antibiyotik geliştirilmesindeki zorluklar elimizdeki antibiyotiklerin ideal kullanılmasını gerektirmektedir. Akılcı antibiyotik yönetimi (antimicrobial stewardship) antibiyotiklerin ideal kullanılması için yapılan tüm müdahalelerin koordine edilmesini ve sistematik olarak ölçülmesini içerir. Ulusal ve hastane düzeyinde olabilir. Çeşitli ülkelerde akılcı antibiyotik kullanımı ile ilgili hastanelerde uygulanmak üzere kılavuzlar yayınlamıştır. Akılcı antibiyotik yönetimde amaç antibiyotik kullanımında hedeflenen klinik başarıyı artırırken istenmeyen etkileri (toksik etki, direnç gelişimi, *C. difficile* enfeksiyonu, vb.) en aza indirmektir. Bunun yanı sıra maliyeti azaltmak ve antibiyotiklere karşı duyarlılığı artırmak ikincil hedeftir. Hastane yönetiminin yer, personel, malzeme sağlayarak aktif desteği, sorumlu bir hekimin olması, antibiyotikler konusunda uzman bir klinik eczacının bulunması, antibiyotik kullanımının ve direncinin takip edilmesi, bu bilgilerin düzenli olarak hastane personeline rapor edilmesi, düzeltici ve eğitici faaliyetlerin yapılması akılcı antibiyotik yönetiminin temelidir. Enfeksiyonların kontrolü ve önlenmesi çalışmaları antibiyotik kullanma ihtiyacını ve baskısını azaltacaktır. Bakteriye enfeksiyon için klinik bulgu yoksa antibiyotik başlanmamalıdır. Antibiyotik başlamadan önce kültürlerin alınmalıdır. Hastanın ilaç alerji öyküsü ve altta yatan hastalıkları sorgulanmalıdır. Hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlarda lokal kılavuzlar göz önünde bulundurularak bir saat içerisinde antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Antibiyotik tedavisine başlarken klinik tanı, önerilen antibiyotik, dozu ve süresi hasta dosyasına yazılmalıdır. Kültürlerin, hızlı testlerin ve moleküler testlerin sonuçları ile 48-72 saat içerisinde hastalar tekrar değerlendirilmelidir. İhtiyaç yoksa antibiyotiğin kesilmesi, devam edilmesi, hedefe yönelik daha dar spektrumlu veya geniş spektrumlu antibiyotiklere geçilmesi, oral tedavi veya ayaktan parenteral antibiyotik tedavi seçenekleri ile antibiyotik tedavisi tekrar gözden geçirilmelidir.

Geriatrik Enfeksiyonlar: Tedavi Yönetimi

Dr. İlnur Erdem

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Tekirdağ

Bindokuzyüzlü yıllarda Dünya nüfusunun yaklaşık %1'i 65 yaş ve üzeri idi, bu oran 1990'lı yıllarda %6 iken, 2050 yılında dünya nüfusunun yaklaşık %20'sinin 65 yaş ve üzeri olacağı tahmin edilmektedir. Genç nüfusa kıyasla yaşlılarda yaşla birlikte immün sistem fonksiyonlarındaki değişiklikler enfeksiyon hastalıklarının görülme sıklığı ve ciddiyetini artırmaktadır.

Pnömoni, menenjit, endokardit, bakteriyemi/sepsis, selülit, üriner sistem enfeksiyonları ve gastrointestinal enfeksiyonlar yaşlılarda sık karşılaşılan enfeksiyon hastalıklarındandır. Yaşlılıkta enfeksiyon hastalıklarının başlıca özellikleri atipik seyir, yüksek mortalite göstermesi kadar diyabet, kronik akciğer hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, malignite, demans ve malnütrisyon gibi komorbid durumların eşlik etmesidir.

Yaşlı hastalarda ateş ve lökositoz gibi klasik belirti ve bulguların bulunmaması enfeksiyon hastalıkları yönetiminde tanı ve uygun tedavinin başlanmasında gecikme, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olabilir. Ayrıca yaşlılar, hastaneye yatış için de daha fazla risk altındadır ve bu da hastane enfeksiyonu gelişimi riski nedeniyle karmaşık hale gelebilir.

Yaşlı bakım merkezlerinde çoğul dirençli bakteriyel enfeksiyon salgınları bildirilmiştir. Yaşlı hastalarda enfeksiyon hastalıklarının yönetimi çoklu komorbid durumlar, çoklu ilaç kullanımı ve işlevsel bozukluklar ile yakından ilişkilidir. Birçok ilacın dağılımı, metabolizması ve atılımı yaşla etkilenir. Yaşla birlikte antibiyotikler de dahil olmak üzere birçok ilacın farmakolojisini değiştiren biyolojik değişikliklerin görülmesi ilaç yan etki riskini artırmaktadır.

Aminoglikozidler (nefrotoksik, ototoksik nöromusküler bloke edici etki), beta-laktam antibiyotikler (konvülsiyon, deri döküntüsü), makrolidler (bulantı, abdominal kramp), vankomisin (renal disfonksiyon) gibi bazı antibiyotiklerin yan etkileri artmaktadır.

Yaşlı hastalarda sıklıkla anti-koagülan, anti-aritmik, anti-hipertansif, anti-depresan gibi ilaçların kullanılması nedeni ile ilaç etkileşimleri de siktir. Uygun antimikrobiyalin erken verilmesi mortalite üzerine oldukça etkilidir. Uygun antibiyotiğin seçiminde enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmesi ve bu kurallara uyumun daha iyi sonuçlar verdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

Ampirik antibiyotik seçiminde en olası odak ve enfeksiyon etkenleri göz önünde bulundurulmalı, hastanın klinik durumu, ilaçların potansiyel olumsuz etkileri ve maliyet değerlendirilmelidir. Ampirik antibiyotik tedavisi mikrobiyolojik veriler elde edildikten sonra izole edilen etkene ve etkenin duyarlılık durumuna göre düzenlenmelidir. Uygun olmayan antibiyotiğin verilmesi ilaç etkileşimi, yaş veya hastalıklarla ilişkili yan etki sıklığının artışı yanı sıra çoğul dirençli bakteriyel enfeksiyon riski ile de birliktedir.

Hematolojik Maligniteler ve KİT Hastalarında Enfeksiyon Yönetimi: Fungal Enfeksiyonların Yönetimi

Dr. Rabin Saba

Özel Medstar Antalya Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Antalya

Hematolojik maligniteli ve kök hücre nakli yapılan hastalarda fungal enfeksiyonlarının yönetiminde ilk adım, hastanın fungal enfeksiyonlar açısından risk durumunu saptamaktır. Remisyon indüksiyon kemoterapisi alan akut miyeloid lösemi (AML) hastaları fungal enfeksiyon gelişim açısından en riskli gruptur. AML gibi remisyon indüksiyon tedavisi verilen miyelodisplastik sendromlu (MDS) ve allojenik kök hücre nakli yapılan hastalar da yüksek risk grubundadır. Graft versus host hastalığı (GVHD) gelişen allojenik nakil hastaları da benzer riski içerir. Otolog kök hücre nakli yapılan hastalar veya idame tedavi alan AML hastaları göreceli olarak daha düşük risk grubundadır. Hastaların risk sınıflamasını yaparken eşlik eden komorbiditeler ve hepafiltre varlığı veya yokluğu gibi çevresel faktörler ve uzun süreli steroid kullanımı gibi uygulanan kemoterapiler dikkate alınmalıdır. Nötropenin derinliği ve süresi de mutlaka hesaba katılmalıdır.

Hastanın risk grubu saptandıktan sonra yapılacak değerlendirmeye göre hastaya antifungal profilaksi uygulanıp uygulanmayacağı, uygulanacak ise küf aktif veya maya aktif profilaksi mi verileceğine karar verilmelidir. *Aspergillus* enfeksiyonu gelişimi açısından yüksek risk grubunda olan remisyon indüksiyon kemoterapisi alan AML veya MDS hastalarına ve GVHD gelişen allojenik kök hücre nakli yapılan hastalara küf etkili profilaksi başlanmalıdır.

Başlangıç veya modifiye edilen antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen febril nötropenik hastalar antifungal tedavi için adaydırlar. Antibakteriyel tedaviye yanıt alınamayan hastalarda dördüncü-yedinci günde ampirik antifungal tedavi eklenmesi bu yaklaşımın temelini oluşturur. Her ne kadar yakın geçmişte fungal enfeksiyon gelişme riski taşıyan hastalarda tanı güdümlü (preemptif) yaklaşım gittikçe daha çok kabul görmekteydi. Bu yaklaşımla daha yüksek mortalite ve invaziv fungal enfeksiyon gelişimi saptanması ampirik antifungal yaklaşım modelinin daha popüler olmasını sağlamıştır. Yalnız ampirik tedavi uygular iken unutulmaması gereken nokta etkeni ve odağı saptamak amaçlı mümkün olan tüm laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin yapılıp, gerekirse girişimsel işlemlerin tamamlanıp, sonuçlar ile hastanın tekrar değerlendirilmesinin sağlanmasıdır. Sağlık uygulama tebliği nedeni ile bu hastalarda ilk tercih amfoterisin b deoksikolat olacaktır. Böbrek veya karaciğer yetmezliği veya ciddi reaksiyon gösteren hastalarda bu konuda onay almış kaspofungin veya lipozomal amfoterisin b tercih edilmelidir.

Etken saptandığında ise güncel kılavuzlara göre etkene uygun tedavi başlanmalı veya tedavi ampirik başlanmış ise buna göre modifiye edilmelidir.

Ülkemizde Ruhsatlı Aşılar, Aşı Güvenliği ve Saklama

Yrd. Doç. Dr. Firdevs Aksoy

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

Enfeksiyon hastalıklarını önleme ve/veya ortadan kaldırmak için geliştirilmiş en önemli uygulama bağışıklamaktır. Aşılar patojenik özelliği yok edilmiş, virüs, bakteri ya da bakteri partiküllerinden oluşan, protein, lipid, karbonhidrat ve nükleik asitten oluşan biyolojik ürünlerdir. Sıcaklık derecesi aşı potensini etkilediğinden, aşilar soğuk zincirde (SZ), özel koşullarda muhafaza edilmeli, nakledilmeli ve uygulanmalıdır. SZ; bir aşının üretildiği andan kişiye uygulanıncaya kadar etkinliğini/güvenliğini kaybetmeyecek şekilde, uygun ekipmanların bulunmasını ve programın her seviyesine yeterli miktarda kaliteli aşiların ve bağışıklamayla ilgili materyallerin temin edilmesini sağlamaktan oluşan, personel (donanımları kullanıp, bakımından sorumlu), donanım (aşiların güvenli korunması ve taşınmasını sağlar) ve prosedürlerden (bağışıklama ve dağıtım için gerekli olan işleyiş kuralları) oluşan bir sistemdir. Genişletilmiş bağışıklık programı (GBP), WHO, CDC ve UNICEF SZ'e maksimum uyumla aşiların etkin ve güvenilir olabileceğini bildirmektedir. Tüm aşilar kümülatif etkiyle ısıya, donmaya, bazıları güneş ışığı gibi ultraviyoleye oldukça hassastır. SZ'de en önemli nokta sürekli ısı kaydeden sistemler kullanılarak, ısı izlemlerinin yapıp kayıt altına alınmasıdır. GBP'da SZ uygulaması bir genelge ile düzenlenmiştir. İl düzeyinde SZ uygulamaları kurallara göre düzenlenmiştir. SZ Sorumlusu yardımcı sağlık personeli olmalıdır; aşıyla ilgili tüm malzemeleri teslim alarak, bunların SZ kurallarına uygun şekilde, buzdolabına girişini, saklanmasını, ısı takibini yapmak ve izlem çizelgesine işlemekle görevlidir. Ayrıca aşı stok kayıtlarını düzenli bir şekilde tutmak, aylık olarak form 013'lerdeki aşı stokları ile ilgili bilgileri izlemek, değerlendirmek, eksilen malzemeleri zamanında istemek ve temin etmekte görevlidir. Aşı sorumlusu, aşılama hizmetlerinin planlanması, izlenmesi, denetlenmesi, değerlendirilmesi ve destek hizmetlerinden sorumlu bir hekimdir. Aşilar, aşı saklama dolabında saklanmalı, dolap olarak buzluk ve alt bölümü ayrı olan çift kapılı no-frost buzdolapları tercih edilmelidir. İl ve kurum düzeyinde SZ sorumluları dolap ısısını kontrol ederek gereken önlemleri almalı, buzdolabının ısısı +2 ile +8 °C (özellikle +4 °C'de) arasında korunmalıdır. Açılan aşı flakonları kullanım talimatlarına uygun tüketilmeli ve kullanılmalıdır. Transfer edilecekse aşı nakil kapları kullanılmalıdır. Etkin ve güvenilir bağışıklama için, uygulanan kişiye zarar vermeyen, sağlık çalışanını herhangi bir riske maruz bırakmayan, toplum için tehlikeli atık olmayan güvenli bir enjeksiyon uygulanmalıdır. Ayrıca aşı sonrası istenmeyen etkiler de (ASİE) izlenmelidir. ASİE; kişide aşılama sonrasında, aşıyla ilişkilendirilen yan etki veya istenmeyen tıbbi olaydır. GBP'de, aşılama hizmetinin kalitesini iyileştirmede ve aşılamanın kabul edilebilirliğini arttırmada, ASİE izleme sistemi oluşturulmuştur. Sistemde bildirim zorunlu ASİE'ler; lokal reaksiyonlar, sinir sistemi ile ilgili istenmeyen etkiler ve diğer istenmeyen etkiler olarak gruplandırılmıştır. Sonuç olarak uygun koşullarda saklama, depolama, transfer, uygulama ve oluşan sorunların kaydedilmesi aşının etkin ve güvenilirliği için, SZ sürekliliğinin sağlanması zorunludur. Düzenli bir sistem bağışıklama yönetiminin esasını teşkil eder. Ülkemizde influenza, hepatit A ve pnömokok aşilarının bazıları ruhsatlı olup, SGK tarafından geri ödeme kapsamında olan preparatları bulunmaktadır.

Herpes Simpleks Virüs (HSV)

Yrd. Doç. Dr. Yasemin Çağ

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

Herpes simpleks virüs'ler (HSV) herpes virüs ailesinin *Alfaherpesvirinae* alt ailesinde yer alan, lineer, çift sarmallı DNA virüsleridir. HSV-1 ve HSV-2 olmak üzere iki alt tipi mevcuttur. Latentlik ve nörovirülans en önemli özellikleridir. Yol açtığı klinik tablolar mukokütanöz, santral sinir sistemi (SSS) ve visceral organ tutulumları başlıkları altında toplanabilir. Yazının bundan sonraki bölümünde sorumlu viral enfeksiyonlar başlığı altında SSS tutulumlarından HSV ensefalitleri (HSE) özetlenecektir.

HSE'de etken %85-90 HSV-1, %10-15 HSV-2'dir. HSE nadir (1/250,000-500,000/yıl) görülen ancak uygun tedavi edilmediğinde %70'lere ulaşan mortalite oranlarıyla seyreden önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Tedaviye rağmen yüksek mortalite (%5-15) ve kalıcı sekel (%43-90) oranlarıyla seyretmektedir. Hızlı tanı ve semptomların başlangıcından sonraki ilk 48 saat içinde uygun anti-viral tedavi başlanması hastalığın prognozunu etkileyen en önemli parametrelerdir. Doğru tanı için öncelikle dikkatli bir anamnez ve fizik muayene gereklidir. Bilinç değişikliği, oryantasyon ve konuşma bozuklukları, kişilik değişikliği, konvülsyon, amnezi HSE'de gözlemlenen başlıca spesifik bulgulardır. Halüsinasyonlar, hemiparezi, bayılma, baş dönmesi ve kranyal sinir felçleri nadir oranda görülmektedir. Ancak immünsüpresif hastalarda ve immün sistemi normal olan hastaların önemli bir kısmında (~%20) ilk başvuru esnasında yukarıda sayılan spesifik bulguların görülmeyebileceği ve hastaların sadece baş ağrısı, ateş ve meningeal irritasyon bulgularıyla atipik bir klinik tabloyla başvurabileceği akılda tutulmalıdır.

HSE kliniği ile başvuran hastada tabloyu açıklayacak diğer nedenler ekarte edilirse en kısa sürede empirik olarak i.v. asiklovir 30 mg/kg/gün (üç eşit dozda) başlanmalıdır. HSE şüphesi olan hastada kontrendikasyon yoksa en kısa sürede LP ve BOS incelemesi yapılmalıdır. BOS'da hafif derece lenfositik pleositoz (5-500/mm³), hafif-orta derece protein artışı ve eritrosit görülebilir. Olguların %10'unda ise BOS bulguları normal olabilir. BOS'da HSV DNA'nın PCR yöntemiyle gösterilmesi tanı koydurucudur (>%95 sensitivite, >%99 spesifite). Ancak hastalığın erken döneminde ve kanlı örneklerde sonuç olumsuz olabileceğinden olası olgularda üç-yedi gün sonra testin tekrarlanması önerilmektedir. Anti-viral tedavinin yedinci gününden sonra hastaların yaklaşık yarısında HSV PCR'ın olumsuzlaşabileceği unutulmamalıdır. Hastalığın yedinci gününden sonra BOS'da saptanabilen HSV IgG antikorlarının da tanısız değeri yüksektir.

Görüntüleme yöntemleri içinde hastalığın saptanmasında en değerli radyolojik tetkik MRG'dir. Hastaların >%90'ında MRG'de özellikle temporal lob'da anormal bulgular görülebilmektedir. Ancak hastalığın erken dönemlerinde MRG normal bulunabilir. Bu dönemde diffüzyon MRG'nin daha üstün olduğu bildirilmiştir. Elektroensefalografi (EEG) HSE olgularının >%80'inde anormal olup tanıda kıymetli bir görüntüleme yöntemidir. Ancak EEG değişiklikleri genellikle non-spesifiktir. Hastalarda MRG ve EEG birlikte uygulandığında ensefalit ile uyumlu bulguların saptanma olasılığı anlamlı oranda artmaktadır.

Sonuç olarak HSE tanısında mevcut zorluklar nedeniyle, SSS enfeksiyonu bulgularıyla başvuran ve etiyolojisi aydınlatılmayan her hastada BOS'da HSV PCR araştırılmalıdır.

Tanı ve Yönetiminde Sorun Yaşanan Enfeksiyonlar: Spondilodiskitler

Prof. Dr. Özlem Kandemir

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

Omurganın enfeksiyonu nadir fakat meydana geldiğinde agresif medikal ve cerrahi tedavi gerektiren önemli bir klinik problemdir.

Etiyolojisine göre piyogen, granülatöz (tüberküloz, Brusella ve mantar) ve parazitik olarak sınıflandırılabilir. Hastalığın prevalansı yılda 2,2/100,000'dir, ancak sıklığı artmaktadır. Nedeni duyarlı popülasyon artışı ve tanı metodlarında iyileşme ile tanınabilirliğin artmasıdır.

Bakteri vertebraya üç yolla gelir:

-Uzak bir enfeksiyon odağından hematogen yolla,

-Direkt inokülasyonla,

-Komşu yumuşak doku enfeksiyonundan bulaş yoluyla.

Genellikle enfeksiyon monomikrobiyaldir ve *S. aureus* en sık patojendir (>%50). Tanı klinik, laboratuvar bulgular ve radyolojik olarak konur.

En önemli klinik bulgu sırt, bel ve boyun ağrısıdır. Ağrı enfekte disk alanına lokalizedir, perküsyonla artar. Ateş piyogen spondilodiskitte (PS) daha yüksek olmakla birlikte %14-%52 oranında bildirilmiştir. Nadiren kifoz gibi deformiteler olabilir. Epidural alan tutulmuşsa radikülopati, motor güçsüzlük, duyu kaybı ve parali olabilir. Servikal spondilodiskitte disfaji ve tortikollis görülebilir.

Laboratuvar olarak eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP genellikle yüksektir. Kan kültürü ve idrar kültürü tanı amaçlı mutlaka istenmelidir. Kan kültür olumluluğu varsa endokardit dışlanmalıdır. Klinik ve radyolojik bulgular mevcutken, kan kültürü olumsuz olanlarda görüntüleme eşliğinde aspirasyon biyopsisi önerilir. Birinci biyopsi kültürü olumsuz ve klinik iyileşme yoksa, açık cerrahi biyopsi önerilebilir. Histoloji kültüre yardımcıdır, piyogen, granülatöz hastalık ve maligniteyi ayırt edebilir. Moleküler metodlardan 16S rDNA-PCR kültürle uyumu yüksek, sensitivitesi iyi bir yöntemdir. Spondilodiskit için moleküler yöntemler iyi standardize edilmemiştir. Endemik alanda subakut seyirli spondilodiskit olgularında Brusella için serolojik testler, fungal enfeksiyon riski olanlarda fungus için kan kültürü, seroloji ve antijen saptama testleri istenmelidir. Tüberkülin deri testi veya IGRA testi subakut ve tbc riski olan olgularda bakılmalıdır. IGRA testinin olumsuz prediktif değeri çok yüksektir.

MRI radyolojik tanıda seçilecek yöntemdir. Tedavide amaç; enfeksiyonu eradike etmek, omurga yapısı ve fonksiyonunu onarmak ve ağrıyı gidermektir.

Antibiyotiklerin uygulama yolu, uygulama süresi ve seçilecek ajanlarla ilişkili randomize çalışmalar yoktur. Başlangıç tedavisi hemen her zaman i.v. yoldan olmalıdır ama süre konusu netleşmemiştir. Oral tedaviye geçilirken biyoyararlanımı yüksek ajanlar seçilmelidir (florokinolonlar, klindamisin, rifampisin veya fusidik asid gibi). Ampirik tedavi nörolojik muayenesi ve hemodinamisi normal olan olgularda mikrobiyolojik sonuçlar gelene kadar ertelenmelidir.

Ampirik tedavi metisiline dirençli stafilokoklar, streptokok ve aerob Gram (-) mikroorganizmaları kapsamalıdır. Ampirik tedavi konak, klinik durum, epidemiyolojik risk ve lokal in vitro duyarlılık verileri temelinde olmalıdır. Optimal tedavi süresi PS'de minimum altı hafta, Brusella spondilodiskitinde genellikle üç-altı ay, tüberküloz spondilodiskitinde dokuz-on iki ay önerilir. Fungal spondilodiskitte tedavi cerrahi debritleme ve sistemik antifungallerle minimum altı hafta-üç ay olmalıdır.

Cerrahi tedavi ilerleyici nörolojik defisiti ve deformitesi olan, yeterli tedaviye rağmen spinal instabilitesi olanlarda önerilir. Mortalite ve morbiditeyi azaltmanın en önemli yolu erken tanı ve tedavidir.

Yaşlılarda Enfeksiyon Farklı mı Seyrediyor?

Dr. Pınar Korkmaz

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Kütahya

Dünya nüfusu hergeçen gün yaşlanmaktadır. Yaşlılık organizmanın biyokimyasal ve fizyolojik işlevlerinde yaşlanma ve bağışıklık sisteminde düşüklük ile seyreden bir süreçtir. Yaşlılıkta enfeksiyonlara karşı duyarlılık artmıştır ve bu dönemde enfeksiyon ölüm nedenlerinin 1/3'ünü oluşturmaktadır. Hastaların çoğunda klinik tabloyu ağırlaştırıcı risk faktörlerinin varlığı mortaliteyi ve morbiditeyi arttıran bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle enfeksiyonların zamanında ve kesin tanısının konulabilmesi önemlidir. Bununla birlikte yaşlı hastalarda semptom ve bulgular genç yaş grubuna göre farklılıklar göstermektedir. Yaşlılarda klinik belirtiler az, non-spesifik ve enfeksiyon odağı ile ilgisiz olabilir. Yaşlı hastalarda ani ortaya çıkan bilinç durumundaki değişiklik ve bilişsel fonksiyon bozuklukları nöropatolojik bir neden dışında enfeksiyonla ilgili olabilir. Mental yetersizlik ve semptomların ifade edilememesi nedeniyle anoreksi, konfüzyon, fonksiyonlarda azalma, takipne ve taşikardi gibi bulgular enfeksiyonun tek işareti olabilir. Yaşlılarda ateş yanıtının olmayabileceği unutulmamalıdır. Değişen ateş yanıtı nedeniyle yaşlı hastalarda oral ölçümde vücut ısısının $\geq 37,2$ °C olması yüksek kabul edilmelidir.

Pnömoni, bakteremi/sepsis, kemik ve eklem enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları, deri/yumuşak doku enfeksiyonları, gastrointestinal enfeksiyonlar, enfektif endokardit, influenza, menenjit, HIV enfeksiyonu ve oküler enfeksiyonlar yaşlılarda görülen önemli enfeksiyon hastalıklarıdır. Tipik olmayan belirtiler ve yaşlıdaki diğer sağlık sorunlarına ait yakınmalar enfeksiyonların diğer hastalıklarla karıştırılmasına neden olabilir. Pnömonide öksürük, pürülan balgam, dispne ve ateş gözlenmeyebilir, takipne ve taşikardi başlıca bulgular olabilir. Tüberküloz atipik seyredebilmekte ve ateş, gece terlemesi, hemoptizi, kaveteli hastalık, tüberkülin deri testi olumluluğu daha az gözlenebilmektedir.

Üriner sistem enfeksiyonlarında klasik bulgular görülmeyebilir veya altta yatan diğer ürolojik problem kaynaklı oldukları düşünülebilir. Mental konfüzyon veya inkontinans üriner sistem enfeksiyonunun tek belirtisi olabilir. Menenjitte bilinç değişikliklerinin demansa, serebrovasküler hastalıklara bağlanması, ense sertliğinin servikal spondiloartroz olarak yorumlanması yanıltıcı olabilir. Kalp üfürümlerinin sıklıkla yaşa bağlı kalsifik lezyonlarla ilişkilendirilmesi enfektif endokardit olgularının tanı almasını güçleştirmektedir. Kilo kaybı, konfüzyon veya halsizlik enfektif endokarditin tek belirtisi olabilir. Bakteremide ateş ve nötrofil gözlenmeyebilir ve hipotermi saptanabilir. Bası yaraları yaşlılarda kolayca enfekte olabilmekte, selülit, osteomyelit ve bakteremi gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Septik artrit yaşlılarda daha mortal seyredebilmekte ve eklem fonksiyonlarında düzelme daha az gözlenmektedir. Aynı zamanda septik artrit olgularında osteomyelit ile beraberlik yaşlılarda daha siktir.

Enfeksiyonların yönetimi de yaşa bağlı organ fonksiyon değişiklikleri nedeniyle karmaşıklaşır. Yaşlı hastalarda altta yatan hastalıklara bağlı çoklu ilaç kullanımı ve glomerül filtrasyon hızında azalma nedeniyle antimikrobiyal tedavi planlanırken ilaç etkileşimleri ve yan etkiler göz önüne alınmalıdır. Sonuç olarak; akılda tutulması gereken, yaşlının genel durumunda bir değişiklik olduğunda bu tabloya enfeksiyonların da neden olabileceğidir. Klinisyenin yaşa bağlı enfeksiyonlarda ve semptomlarında görülebilen değişimleri iyi takip edebilmesi bu grupta mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önem taşımaktadır.

Hızlı Etken Tanımlama

Doç. Dr. İpek Mumcuoğlu

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler bugüne kadar mikrobiyologlara iyi hizmet etmiş olmakla birlikte, sonuç süresinin uzunluğu, sadece kültürde üretilen mikroorganizmalara uygulanabilmesi gibi kısıtlılıkları vardır. Bu nedenle, günümüzde ilerleyen teknolojinin de yardımıyla yeni nesil hızlı ve alternatif mikrobiyolojik yöntemlerin kullanımı yaygınlaşmaktadır. Hızlı mikrobiyolojik yöntemler ve alternatif mikrobiyolojik yöntemler, geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında mikroorganizmaların izole edilmesini, kültürde üreme ve tanımlama hızını veya verimliliğini arttıran teknik veya işlemleri içerir.

Hızlı mikrobiyolojik etken tanımlama yöntem teknolojileri; geleneksel, mikroorganizmanın üretilmesi temeline dayalı yöntemlerle karşılaştırıldığında daha hassas, doğru ve tekrarlanabilir test sonuçları sağlamayı hedeflemektedir. Hızlı yöntemler normalde belirli bir otomasyon yöntemini içerir ve genellikle verileri elektronik olarak işler.

Hızlı Mikrobiyolojik Yöntemlerin Türleri

Hızlı veya alternatif yöntemler kullanılan teknoloji temel alınarak şu şekilde sınıflandırılabilir.

Büyümeye Dayalı Yöntemler

Bu yöntemler genellikle yapılan bir subkültürde mikroorganizmaların büyümesini yansıtan biyokimyasal veya fizyolojik parametrelerin ölçülmesini içerir. Mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılan otomatize identifikasyon ve duyarlılık testi cihazları ve otomatize kan kültürü takip cihazları bunlara örnektir. Bu teknolojiler tanı süresini kısaltmakla birlikte bakterinin üremesine bağlı yöntemler oldukları için diğer teknolojilerden daha uzun sürelerde sonuç vermektedirler.

Doğrudan Ölçüm Yöntemleri

Tek tek hücrelerin ayırt edildiği ve görüntülediği doğrudan ölçüm

yöntemleridir (örneğin; flow cytometry). Bu yöntemler genellikle, mikroorganizmaların hücresel büyümeye ihtiyaç duymadan tespiti ve nicelendirilmesi için boyalar ve lazer okuma yöntemi kullanır.

Hücre Bileşeni Analizi

Hücre bileşeni analizinde, spesifik hücre bileşenlerinin ekspresyonu, mikrobik varlığın dolaylı şekilde ölçülmesini sunar (örneğin; genotipik yöntemler). Bu yöntemler genelde ATP, endotoksin, proteinler ve yüzey makromolekülleri içeren mikrobiyal hücrenin spesifik kısımlarının saptanması ve analizini içerir.

Kütle Spektrometrisi (MALDI-TOF)

Yeni bir tanımlama metodolojisi Matrix Destekli Lazer Desorpsiyon/İyonlaşma - Uçuş Süresi (MALDI-TOF) kütle spektrometresidir. Bu yöntem eş zamanlı olarak moleküler iyonları ve yüklü parçacıkları, kütle/yük oranlarını analiz ederek tarar. Çıkarılan ölçüm paternlerinin, bilinen mikroorganizma paternleri ile kıyaslayarak isimlendirir. Tanımlamalar, klasik yöntemlerle birkaç gün yerine birkaç dakika içinde gerçekleşir.

Optik Spektroskopi

Mikroorganizmaları tespit etmek, saymak ve tanımlamak için optik tekniklerden yararlanır (örneğin; "gerçek zamanlı hava" partikül sayaçları).

Nükleik Asit Çoğaltma Teknolojileri

PCR-DNA amplifikasyonu, RNA bazlı ters transkriptaz amplifikasyonu, 16S rRNA typing, gen dizilimi ve diğer yeni teknikleri içerir. Bu yöntemler yaygın olarak mikrobiyal tanımlama için kullanılmaktadır.

Mikro-Elektrik-Mekanik Sistemler (MEMS)

Minik teknoloji platformları sağlamak için mikrodizileri, biyosensörleri ve nanoteknolojiyi kullanmaktadır.

Hızlı Mikrobiyolojik Yöntemlerin Seçiminde Dikkat Edilecekler

- Ne kadar bütçem var? Yöntem fiyat etkin mi? Maliyet tasarrufu sağlar mı?
- Kültürel bir metodun yapamayacağını tespit etmekte midir?
- Sonuç süresi nedir?
- İnsan hatasını azaltacak mıdır?
- Tekrarlanan test ve araştırmaları azaltacak mıdır?

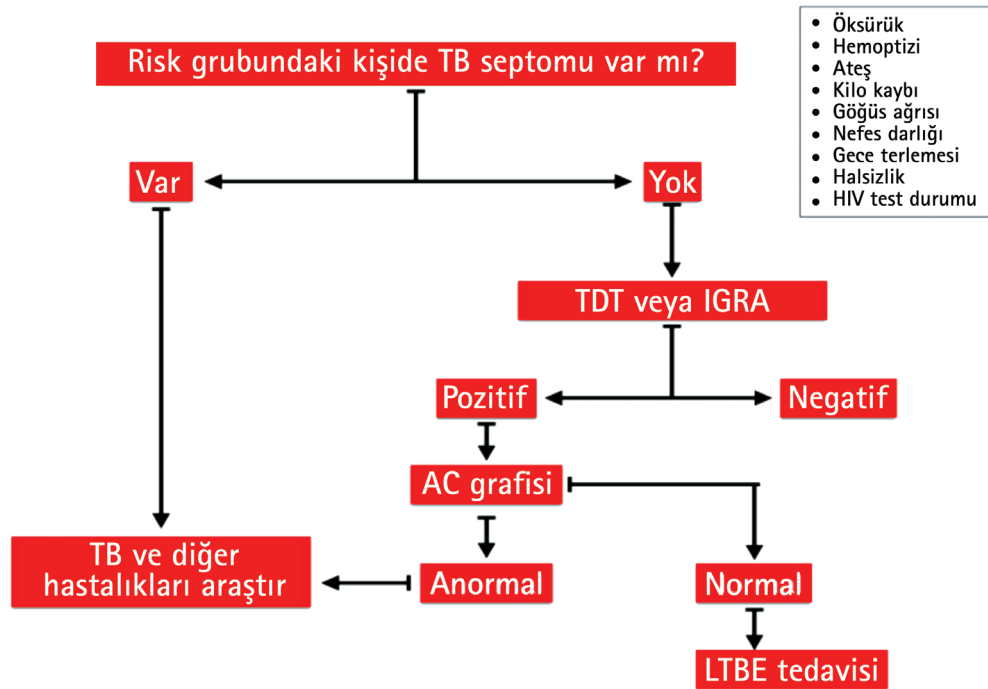
Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

Doç. Dr. Alper Şener

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

Tüberküloz (TB) halen dünya üzerindeki en önemli sağlık problemlerinden birisidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün hem kısa hem de uzun vadede enfeksiyon hastalıkları ile ilgili global sağlık problemi olarak mücadele edilmesi gereken stratejik hedefinde yer almaktadır. Latent TB enfeksiyonu (LTBE) ise TB basilini dünya genelinde eliminasyonu açısından bakıldığında en önemli engeldir. Dünya üzerinde tahminen 1.7 milyon kişi LTBE sahiptir. Bunların da %10'unun herhangi bir dönemde aktif TB enfeksiyonu geçirme riski vardır. Türkiye'de ise LTBE insidansı %10 bandındadır. LTBE her hasta grubunda aranarak tedavi endikasyonu olan bir klinik tablo değildir. Aktif akciğer ve solunum sistemi TB yakın temas öyküsü; aktif TB'li hasta ile rastgele temas

(ilk test olumsuz ise mutlaka ikinci test şarttır); madde bağımlısı; ıslahevi, hapishane, göçmen kampı, kimsesiz ve evsizlerin bakım birimi çalışanları; aktif TB'li tedavi almamış hasta grubuyla temas riski olan sağlık personeline aktif olarak aranmalıdır. Bunların dışında reaktivasyon riski olan gruplarda da LTBE taranmalıdır; yüksek risk grubunda-HIV enfeksiyonu, transplant, kemoterapi veya diğer majör immün baskılanma durumu, lenfoma, lösemi, baş-boyun kanseri, apikal fibronodüler tipik değişim gösteren anormal akciğer grafisi (granülom dışı), silikozis, renal yetmezlik (diyaliz gerektiren), TNF-alfa inhibitörleri ile tedavi bunların arasında sayılabilir. Orta ve hafif artmış risk grubunda yer alan hastalar ise; DM, sistemik KSD (>15 mg/g, >1 ay) alanlar ile zayıflama (ideal kilonun <%85), vücut kitle indeksi <20, sigara içmek (1 paket/g), akciğer grafisinde soliter granülom ve TB insidansı yüksek bir ülke doğumlu olmak (diğer tüm risk faktörlerinden bağımsız) yer alır. LTBE tanısında tüberkülin deri testi (TDT) veya interferon gamma salınım testleri (IGRA) kullanılır. Tanı konulan hasta grubunda aktivasyon riskine göre karar verilir. Algoritm şekil 1'de özetlenmiştir. Tanı konulan hastalarda ise uygulanacak tedavi ise tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. LTBE tanı algoritmi

Tablo 1. Tanı tedavi özet			
Ülke grubu	Riskli popülasyon	Test algoritmi	Tedavi seçeneği
Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler (TB ins <100/100.000)	- HIV (+) - Çocuk/erişkin aktif TB ile temasta bulunan - Yüksek klinik risk (silikozis, TNF-inh, diyaliz, transplant)	- Aktif TB ekarte edilmeli - TDT veya IGRA testi olumluluğu	- INH- 6 ay - INH-9 ay - Haftalık rifapentine + INH - 3 ay - INH+RIF-3-4 ay - RIF-3-4 ay
Kısıtlı kaynaklı ve gelişmemiş ülkeler (TB ins >100/100.000)	- HIV(+) - < 5y aktif TB ile temas	- Aktif TB ekarte edilmeli - LTBE tedavisi için teste gerek yok (HIV hariç) - IGRA değil TDT kullanılmalı	- INH-6 ay

HIV İlişkili Kriptokokkoz

Uzm. Dr. Bülent Durdu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Epidemioloji

En sık nedeni *Cryptococcus neoformans*, nadiren *C. gattii*'dir. Dünyada yaklaşık 1 milyon/yıl menenjit olgusu olduğu tahmin edilmektedir. Anti-retroviral tedavi (ART) sayesinde hastalık insidansı ciddi oranda azalmıştır.

Klinik

Kriptokokklar, HIV olumlu kişilerde genellikle subakut menenjit/meningoensefalite neden olur. En sık semptomlar; ateş, halsizlik ve baş ağrısıdır. Ense sertliği %30'unda görülür. Nadiren letarji, kişilik değişikliği ve hafıza kaybı da görülebilir. Deri lezyonları eşlik edebilir. Pulmoner kriptokokkozda öksürük, dispne ve lobar konsolidasyon görülür. *Pneumocystis* pnömonisini taklit edebilir.

Tanı

Menenjitte beyin omurilik sıvısında (BOS) hafif bir protein artışı, düşük/normal glukoz seviyesi ve lenfositik pleositoz görülür. Çini mürekkebi/Gram boyamada çok sayıda maya görülebilir. Menenjitte kültür olumluluğu kanda %55, BOS'da %95'dir. BOS kriptokok antijen testi (CrAg) olumludur. Serum CrAg hem meningeal hem de non-meningeal enfeksiyonlarda olumlu olabilir. Klinik oluşmadan haftalar aylar öncesinde dahi olumluluk görülebilir.

Hastalığın Önlenmesi

Kriptokok doğada yaygındır. Çalışmalar yaşlı kuş dışı ile maruziyette riskin arttığını göstermiştir. Birleşik Devletler'de CrAg prevalansı, CD4 lenfosit sayısı ≤ 50 hücre/ μ L olanlarda %4,3, CD4 ≤ 100 hücre/ μ L olanlarda %2,9, bildirilmiştir. Uzmanlar, CD4 sayısı $\leq 50/100$ olanlarda rutin serum CrAg çalışmasını önermektedir. Olumlu test varlığında BOS incelemesi de gerekir.

Tedavi

Üç aşamadan oluşur:

İndüksiyon: Kriptokokkal menenjit ve diğer ekstrapulmoner kriptokokkozislerde ≥ 2 hf lipozomal amfoterisin B (3-4 mg/kg/gün IV) + flusitozin (25 mg/kg/gün PO) tercih edilir (AI). Maliyet öncelikli bir konu ise ve renal disfonksiyon riski düşüğe lipozomal form yerine amfoterisin B deoksikolat da (0,7-1 mg/kg/gün IV) kullanılabilir (AI).

Konsolidasyon: İndüksiyon tedavisinden sonra (bariz klinik iyileşme ve BOS kültür sonucu olumsuz ise) ≥ 8 hafta 400 mg flukonazol IV/PO başlanabilir (AI).

İdame: 200 mg flukonazol PO 1 yıla tamamlanmalıdır (AI).

Diğer klinik tablolarda da aynı tedavi uygulanır (BIII). Hafif ılımlı semptomları olan ve fokal pulmoner infiltratı olan hastalarda ART ile birlikte 12 aylık flukonazol 400 mg/gün tedavisi uygundur (BIII).

ART Başlanması ve IRIS Takibi

Kriptokokkal menenjitte erken ART başlananlarda "immune reconstitution inflammatory syndrome" (IRIS) insidansı %30 bildirilmektedir. Bu nedenle kılavuzlarda ART başlama zamanı antifungal başlandıktan iki-10 hafta sonraya ertelenmesi önerilmiştir (BIII). Kriptokokkal IRIS özellikle ART naïve, yüksek HIV RNA seviyesine sahip, kafa içi basınç artışı kanıtlanmış ve başlangıç BOS enflamasyon bulguları hafif hastalarda görülür. Menenjit dışı kriptokok formlarında IRIS riski çok daha azdır. Antifungal başlandıktan sonra ART'nin iki-dört hafta geciktirilmesinin yeterli olacağı bildirilmektedir (BIII).

IRIS özellikle kafa içi basıncında artışa neden olarak klinik bozulmaya da sebep olur. Bu durumda ART ve antifungal tedavi sürdürülmeli, kafa içi basıncı azaltılmalıdır (AII). Şiddetli tabloda kısa süreli glukokortikoid kullanılabileceği bildirilmiştir (CIII).

Sorunlu Viral Enfeksiyonlar

Prof. Dr. Cemal Bulut

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

Sitomegalovirüs

Sitomegalovirüs (CMV) "*Herpesviridae*" ailesinde "*Betaherpesvirinae*" alt grubunda yer alır. İnsanlarda persistan enfeksiyonlara neden olur. Tüm dünyada yaş, coğrafi, kültürel veya sosyo-ekonomik duruma bakmaksızın yaygın olarak görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde daha genç yaşlarda görülmek üzere erişkin yaşlarda toplumun %50-80'i enfekte oluş durumdadır. Primer enfeksiyonu takiben immün sistemi normal kişilerde sıklıkla hafif veya aseptomatik bir enfeksiyon görülür. CMV, CD14+ kan mononükleer hücrelerinde, kemik iliğinde CD34 ve CD33 miyeloid öncül hücrelerde, farklı organ ve mukozal yüzeylerde makrofaj, epitel ve endotel hücreleri (tükrük bezleri, akciğer ve böbrek) olmak üzere immün sistemden kaçarak latent/persistan enfeksiyon oluşturur. Bu bölgelerden virüs aralıklı olarak reaktif olarak ve konakta bir bulgu oluşturmaksızın etrafa yayılabilir. CMV'nin şaşırtıcı derecede genomik farklılık göstermesi heterotipik suşlarla yeniden enfeksiyon ihtimalini de artırır.

Bütün bu özellikleri sonucunda;

- İmmünsüpresif hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olması (retinit, kolit, pnömoni, ensefalit vb.)
- HIV/AIDS hastaları,
- Solid organ nakil hastaları,
- Kemik iliği nakil hastaları,
- Hamilelikte geçirilen enfeksiyonlarda konjenital enfeksiyon riskinin yüksek olması,
- Yaşlı yoğun bakım hastalarında reaktivasyonlara neden olabilmesi,
- Nöronal kanserlerin patogeneğinde yer alabilecek olması (glioblastome multiforme),
- Tanı sorunları (hangi yöntem, nerede, nasıl vb.),
- Tedavi sorunları (hangi ilaç, ne kadar süre, ampirik veya preemtif tedavi vb.),
- Koruyucu bir aşısının bulunmaması,
- Kardiyovasküler hastalıklar, enflamatuvar orijinli hastalıklar, otoimmün hastalıklar, nörolojik dejeneratif hastalıklar ve immün yaşlanmada olabilecek rolleri CMV'yi hala sorunlu bir enfeksiyon haline getirmektedir. Bütün bunlara bağlı olarak CMV giderek artan oranda hayatımızda yer almaya devam edecek gözükmektedir.

MRSA ve VRE Enfeksiyonlarında Tedavi

Doç. Dr. Derya Öztürk Engin

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

MRSA Enfeksiyonlarında Tedavi

S. aureus'ta oksasiline için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri ≥ 4 mcg/mL üzerinde ise metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) olarak tanımlanmaktadır. MRSA kan dolaşımı enfeksiyonları, endokardit, deri-yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit, yabancı cisim enfeksiyonları ve pnömoni gibi birçok enfeksiyona neden olmaktadır.

S. aureus ile tek kan kültür olumluluğunda bile, enfeksiyonun yaygınlığının belirlenmesi, kaynak kontrolünün yapılması, öncelikli olarak antibiyotik tedavisi başlanması gerekmektedir. Komplike olmayan bakteriyemide iki haftalık tedavi yeterlidir. Vankomisin veya daptomisin tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Komplike bakteriyemilerde ise enfeksiyonun yaygınlığına bağlı olarak, tedavi süresi dört-altı haftadır.

S. aureus bakteriyemilerinin en şiddetli komplikasyonlarının birisi enfektif endokardittir. Doğal kapak MRSA endokarditinde vankomisin, alternatif tedavide daptomisin yer almaktadır. MRSA bakteriyemilerinde vankomisin MİK değeri >1 mg/L ise daptomisin tedavisinin üstün olduğu bildirilmektedir. Trimetoprim-sulfametoksazol+klindamisin uygulaması, alternatif tedavide yer almaktadır. Tedavi süresi dört-altı haftadır. Metisilin dirençli stafilokok kaynaklı yapay kapak endokarditinde vankomisin + gentamisin + rifampisin kullanılması önerilmektedir. Tedavi süresi en az altı hafta olmalıdır.

MRSA osteomyelitinin tedavisinde vankomisin, daptomisin, linezolid, klindamisin, trimetoprim-sulfametoksazol+rifampisin kullanılabilir. Tedavi süresi en az sekiz haftadır. Bazı uzmanlar, debride edilmeyen, kronik osteomyelit olgularında bir-üç aylık ek tedavi yapılması gerektiğini, duyarlılık sonucuna göre trimetoprim-sulfametoksazol, florokinolon, klindamisin, doksisisiklinin oral rifampisin ile kombinasyonunu önermektedir. Teikoplanin, kemik konsantrasyonun yüksek olması ve ayakta parenteral tedavi seçeneği açısından kullanışlıdır.

MRSA pnömonisinin tedavisi için vankomisin, uzun yıllar boyunca tek seçenek olarak kullanılmıştır. Ancak vankomisin pnömonide etkili olması için yüksek serum konsantrasyonlarında kullanılması gerekmektedir. Linezolid, pnömoni tedavisi için kullanılabilir iyi bir seçenektir. Duyarlılık test sonuçlarına göre klindamisin de MRSA pnömonisi tedavisinde kullanılabilir.

VRE Tedavisi

Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), ciddi oranda hastanelerde yayılmış olup, bu enfeksiyonların tedavisinde optimal yaklaşım kesinlik kazanmamıştır.

Enterokok bakteriyemisinde, kaynak kateter ise kateteri çıkarmak tek başına tedavi için yeterli olabilmektedir. Buna rağmen, ateşi yüksek hastaların çoğunda enterokok enfeksiyonu tespitinden sonra tedavi başlanması ve ilave kültürlerin alınması gerekmektedir. Semptomlar kaybolduktan sonra, kalp kapak problemi yoksa, genellikle beş-yedi günde tedavi kesilebilir. Kritik olmayan hastalarda, endokardit yoksa monoterapi yeterlidir.

Kateter kaynaklı üriner sistem enfeksiyonu olan bazı olgularda, tek başına kateterin çıkarılması yeterli olabilmektedir. Alt üriner sistem enfeksiyonunda duyarlı ise ampisilin veya amoksisilin kullanılabilir. Alternatif tedavide nitrofurantoin, doksisisiklin ve fosfomisin yer almaktadır. Piyelonefrit, bakteriyemi ve ürosepsis olgularında ampisilin duyarlı ise ampisilin+gentamisin/streptomisin, dirençli ise daptomisin veya linezolid tedavisi önerilmektedir.

VRE endokarditinde daptomisin+ampisilin önerilmektedir. Linezolid IV veya oral olarak ≥ 8 hafta uygulanmalıdır. Daptomisin + ertapenem/seftarolin diğer kombinasyon seçeneğidir.

VRE menenjitinde, optimal tedavi kesin değildir. İntravenöz linezolid, i.v. + intraventriküler kinopristin/dalfopristin tedavi seçenekleri arasındadır. Daptomisin ve kloramfenikol diğer kullanılan ilaçlardır. Gentamisin ve rifampisin, kombinasyon tedavisinde kullanılan ek ilaçlar arasında yer almaktadır.

Gebelerde Viral Hepatit B

Doç. Dr. Ediz Tütüncü

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

Doğurganlık çağındaki kadınlarda kronik hepatit B (HBV) enfeksiyonu tedavi endikasyonları diğer hastalardan farklılık göstermez; HBV DNA düzeyleri, serolojik durum ve karaciğer hasarı dikkate alınarak tedavi kararı verilmektedir. Ancak bu karar verilirken öngörülen tedavi süresi, fetusa olası yan etkiler, ilaç direnci gelişimi olasılığı göz önünde tutulmalı; anne ve fetüsün sağlığı ayrı ayrı dikkate alınmalıdır.

HBV DNA, ALT düzeyleri yüksek olmayan, hastalık aktivitesi düşük ve sirotik olmayan hastalardan yakın zamanda çocuk sahibi olmayı planlayanlarda tedavinin ertelenmesi bir seçenektir. Ancak sirotik hastaların tedavi edilmesi geciktirilmemelidir. Tedavi endikasyonu olan ve yakın zamanda çocuk sahibi olmayı planlamayan hastalarda interferon ya da tenofovir ile tedaviye başlanabilir. Antiviral tedavi endikasyonu olmayan hastaların gebelik dönemi ve sonrasında akut alevlenmeler yönünden yakından izlenmesi gereklidir.

Tedavi altında olan kadınların gebelik planlaması ya da gebe kalması durumunda tedavinin kesilmesi akut alevlenme açısından risk doğururken, tedavinin devamı fetüs açısından riskli olabilir. Tedavi devamının yararı ve riskleri değerlendirilmelidir. Sirotik olmayan gebelerde tedavinin kesilmesi bir seçenektir, alternatif ilaçla tedavinin devamı da söz konusu olabilir. Öte yandan sirotik gebelerde tedavinin kesilmesi tercih edilmemelidir, gerekirse ilaç değişikliğine gidilmelidir.

Günümüzde universal maternal tarama uygulamaları ve infantların pasif/aktif immunizasyonu ile anneden bebeğe bulaş %90-95 olasılıkla engellenmektedir. Maternal HBV DNA düzeyi yenidoğan immünprofilaksisi başarısızlığının en önemli göstergesidir. Yüksek maternal HBV DNA düzeylerinin bulaş için riski arttırdığı; viral yükün yüksek olduğu hastalarda immünprofilaksiye rağmen bulaşın önlenemeyebileceği bilinmektedir. >6 log kopya/mL (>200000 IU/mL) HBV DNA düzeylerinin, profilaksinin etkinliğini azalttığı gösterilmiştir ve bu gebelerde perinatal bulaş riskini azaltmak için ek önlemlere gereksinim vardır.

Kronik HBV enfeksiyonu olan gebelerde lamivudin, telbivudin ve tenofovir kullanımının maternal viral yükü düşürdüğü; doğum sonrası 6.-12. aylarda bebeklerde HBsAg ve HBV DNA olumluluğu %70'in üzerinde azalttığı ve fetal ya da maternal sağlığı olumsuz etkilemediği bilinmektedir. Perinatal bulaş olasılığının azaltılması adına antiviral tedavi başlanması planlanan hastalarda tedavinin gebeliğin 28.-32. haftalarında başlanması ve doğum sonrası 4-12 hafta kadar daha devam edilmesi önerilen yaklaşımdır.

Sezaryen doğum vertikal bulaşın önlenmesinde ek yarar sağlayabilir ancak yararın gerçek derecesi belirsizdir. Perinatal bulaşın önlenmesinde sezaryenin yararı en fazla HBV DNA düzeyleri yüksek HBeAg (+) gebelerde ortaya çıkabilir. Ancak mevcut kanıtlara göre HBV bulaşının önlenmesinde sezaryen lehine ya da aleyhine bir öneride bulunulamaz.

Son olarak, bebeklerin uygun biçimde immunizasyonu durumunda, enfektivitesi yüksek anneler dahil, kronik HBV'li annelerin emzirmesi bebeklerde enfeksiyon açısından ek bir risk oluşturmaz ve emzirme ile bebeğe HBV bulaş riskinin arttığına dair kanıt yoktur. Antivirallerin anne sütüne geçişlerinin minimal olması ve belirgin toksisiteye yol açmaları olasılığının düşük olması nedeniyle emzirme kontrendike kabul edilmemektedir.

Organ Yetmezlikli Hastalarda Antibiyotik Yönetimi

Dr. Ertuğrul Güçlü

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

YBÜ'de takip edilen hastalar kritik hasta olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda kronik böbrek yetmezliği (BY), karaciğer yetmezliği (KY), gibi organ yetmezlikleri sık görüldüğünden kullanılan ilaçların farmakokinetik (FK) ve farmakodinamik (FD) özellikleri değişmektedir. Özellikle sepsis gibi doğru antibiyotik hızı ve etkin dozda verilmesi gereken hastalıklarda, başlanılacak olan antibiyotik FK/FD özelliklerinin bilinmesi hayat kurtarıcıdır. Yetersiz doz verildiğinde enfeksiyonun kontrol altına alınamaması riski varken, fazla doz verildiğinde de ilaç yan etkisi ve toksisite riski artmaktadır.

Karaciğer ilaç metabolizmasının primer organı olup, kritik hastaların yaklaşık yarısında karaciğer fonksiyon bozukluğu görülmektedir. KY'yi derecelendirmek için kullanılan Child-Pugh Sınıflaması'ndaki evreler, ilaç metabolizma bozukluğu ile de doğru orantılıdır. Özellikle lipofilik antibiyotiklerin (florokinolonlar, makrolidler, linkozamidler, tigesiklin, vb.) atılımı karaciğerden olduğundan serum düzeyleri değişir. Genel olarak KY'de ilk doz rehberlerin önerdiği normal dozda verilmeli, idame dozlar karaciğerden eliminasyonuna göre azaltılmalıdır. Ancak asit ve proteine bağlanmadaki değişime bağlı büyük sanal hacim dağılımından (Vd) etkilenen antibiyotikler (ertapenem, daptomisin, vb.) ilk 24-48 saat yüksek dozda verilmelidir. İdame dozlar ileri evre KY'de ölçülen serum düzeyine göre belirlenmeli ve karaciğer fonksiyon testleri ile takip edilmelidir. Ancak ideal olan bu hastalarda karaciğerden atılan antibiyotiklerin kullanılmamasıdır çünkü istenmeyen etkiler sağlıklılara göre çok daha fazla görülmektedir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta kullanılan antibiyotiklerin karaciğer dışı toksik etkileridir. Örneğin; aminoglikozitlerin nefrotoksik etkisi KY'de artmaktadır. Kloramfenikol, eritromisin, tetrasiklin ve nitrofurantoin kullanılmaması gereken antibiyotiklerdir.

Hipoalbuminemi antibiyotik dozunu etkileyen ve antibiyotik dozunu planlarken dikkat edilmesi gereken bir diğer önemli parametredir. Hipalbuminemi varlığında ilaçların ekstravasküler alana daha fazla ve hızlı geçtiği için intravasküler konsantrasyonu azalır ve klerensi hızlanır. Proteine yüksek oranda bağlanan ve hidrofilik antibiyotikler bu durumdan daha fazla etkilenir. Bu antibiyotiklerin serum ilaç düzeyleri düştüğü için hem ilk dozları hem de idame dozları artırılmalıdır. Örneğin; ertapenemin ilk dozunun 2 gr olarak verilmesi ve 12 saatte bir 1 gr ile devam edilmesi; seftriaksonun 2 gr verildikten sonra sekiz saatte bir 1 gr idame dozlar ile devamı önerilir.

Böbrek yetmezliğinde antibiyotiklerin absorpsiyonu, metabolizasyonu ve klirensi etkilenir. Özellikle klirensi böbrekten olan hidrofilik antibiyotiklerin atılımı azalır, yarılanma zamanı uzadığından yan etkileri ve toksisiteleri normal dozlarda verildiğinde artmaktadır. Onun için böbrek yoluyla atılan antibiyotiklerin ilk dozlarının normal dozda verilmesi ama idame dozların azaltılması önerilir. Konsantrasyona bağlı etki edenlerde iki doz arası zaman uzatılarak, zamana bağlı etki edenlerde de kreatinin klirensine göre azaltılan dozun sık aralıklarla hatta mümkünse sürekli infüzyon şeklinde verilerek idame doz düzenlenmelidir. Hemodiyalize giren hastalarda birçok antibiyotik diyaliz sırasında kaybedilmektedir. Verilen antibiyotik sınıfına göre ya planlanan doz diyaliz sonrasında verilmeli ya da planlanan doza diyaliz sonrasında ek bir doz eklenmelidir.

HIV-AIDS Yönetimi Kursu: Olgularla Komorbiditelerin Yönetimi: Renal Hastalık

Doç. Dr. Figen Kaptan

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir

HIV enfeksiyonunun ilk tanımlanmasını takiben HIV ilişkili fokal segmental glomerüler skleroz ve böbrek yetmezliği saptanan olgular peş peşe yayınlanmıştır. Bu tablo HIV ilişkili nefropati (HIVAN) olarak adlandırılmakta ve günümüzde de HIV enfekte olgularda önemini sürdürmektedir. HIVAN düşünülen hastalara antiretroviral tedavinin (ART) gecikmeden başlanması önerilir. HIV enfekte hastaların yaşam süresinin uzamasına paralel olarak ART ve eşlik eden hastalıklara bağlı böbrek hastalıkları yıllar içinde giderek daha sık görülür olmuştur.

Akut böbrek yetmezliği (ABY), HIV enfekte hastalarda, HIV olumsuz hastalara göre daha yüksek oranda görülmektedir. ART öncesi yapılan bir çalışmada, hastanede yatmakta olan HIV enfekte hastaların %20'sinde, HIV olumsuz hastaların ise %4-5'inde ABY görülmekte iken, ART sonrası yapılan bir başka çalışmada, ABY oranı HIV enfekte olan hastalarda %6, HIV enfeksiyonu olmayan hastalarda %2,7 olarak bildirilmiştir. Ayaktan izlenen HIV enfekte hastalardaki ABY insidansı ise 5,9/100 hasta yılı (%95 GA: 4,9-7,1) olarak belirtilmektedir. ABY'nin en sık nedenleri arasında prerenal azotemi ve nefrotoksik ilaç veya iskemiye sekonder akut tübüler nekroz (ATN) yer almaktadır. Erkek cinsiyet, HCV koenfeksiyonu, AIDS tanımlayan hastalık, ART kullanımı, düşük CD4+ T lenfosit sayısı ve yüksek plazma HIV-RNA düzeyi ABY açısından risk faktörüdür.

Tenofovirin kullanılmaya başlamasını takiben ABY, Fanconi sendromu ve nefrojenik diabetes insipidus gelişen olgular literatürde yer almaya başlamıştır. Tenofovir nefrotoksitesisi nedeniyle gelişen Fanconi sendromu proksimal renal tübülöpati ile karakterizedir. İdrarla bikarbonat, fosfat, glikoz ve aminoasit atılımı görülür. Tenofovirin ön ilacı olan tenofovir alefenalamidin (TAF) renal yan etkileri daha düşüktür. Antiretroviral ilaçlardan dolutegavir, rilpivirin ve ritonavir ile güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri ve farmakokinetik güçlendirici olan kobisistat proksimal tübüler kreatinin transportörlerini inhibe ederek serum kreatinin düzeyinde hafif artışa, eGFR'de ise hafif azalmaya neden olabilir. Tedavi başladıktan bir-iki ay sonraki düzeyler esas alınarak hastaların izlenmesi önerilmektedir.

HIV enfeksiyonunun kronik bir hastalık olması nedeniyle önümüzdeki yıllarda da renal hastalıkların önemini koruyacağı düşünülmektedir.

Enfeksiyon Hastalıkları ve Sepsis Tanısında Yeni Konağı Protein Biyobelirteçleri

Uzm. Dr. Hande Berk Cam

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

Sepsis, enfeksiyona karşı konağın düzensiz yanıtı sonucu oluşan ve hayatı tehdit eden bir organ disfonksiyonu sendromudur. Enfeksiyon ve sepsis tanısında erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisi hayat kurtarıcıdır.

Enfeksiyöz hastalıklar ile beraber travma, doku nekrozu, anafaksi gibi non-enfeksiyöz patolojik durumların da benzer enflamatuvar süreç ile ilişkili olması nedeniyle ayırıcı tanı güçleşmektedir. Enfeksiyöz nedenli hastalıkları non-enfeksiyöz durumlardan ayırmak, enfeksiyöz olaylarda etkeni tahmin etmek, enfeksiyon ciddiyetini ve prognozu ön görmek ve erken dönemde antibiyotik yönetimini düzenlemek amacıyla yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Günümüzde en sık çalışılan ve yaygın kullanılan belirteçler CRP ve prokalsitonindir (PCT). Bu iki belirtecin bakteriyel enfeksiyonları non-bakteriyel, viral veya fungal enfeksiyonlardan ayırt etmek için duyarlılığı sırasıyla %61-100 ve %38-97; özgüllüğü ise sırasıyla %26-100 ve %31-100 arasında değişmektedir. 2012-2016 yılları arasında PCT kullanım endikasyonları ve antibiyotik yönetimi açısından yapılmış çalışmaların irdelendiği bir derlemede acil servise pulmoner enfeksiyon şüphesiyle başvuran ve yoğun bakım ünitesine sepsis ön tanısı ile yatırılan hastalarda antibiyotik başlama, antibiyotik kesme ve tedavi yanıtı değerlendirme için eşik PCT değerlerine göre PCT algoritması yayınlanmıştır.

Umut vaat eden diğer belirteçler arasında presepsin, sTREM-1, pentraksin, nCD34, heparin bağlayıcı protein gibi diğer biyobelirteçler ve kombine biyobelirteç panelleri bulunmaktadır. Bunlardan nCD34, presepsin ve sTREM-1'in sepsis hastaları için tanısallık değeri non-enfeksiyöz nedenli sistemik enflamatuvar yanıt sendromlu (SIRS) hastaların kontrol grubu olarak seçildiği çalışmaları içeren bir meta-analizde araştırılmış ve sırasıyla duyarlılığın %87, %84, %78; özgüllüğün %93, %77, %78 ve AUC ROC değerlerinin %96, %88 ve %85 olduğu bildirilmiştir.

Bakteriyel enfeksiyonları non-bakteriyel enfeksiyonlardan ayırmak için yapılan çalışmalarda PCT, sTREM-1, CD64 ve CRP, TRAIL, IP10 gibi kombine biyobelirteç panelleri kullanılmış; bu panellerin toplam tanısallık değerinin her bir belirteç için saptanan tanısallık değerden istatistiksel olarak daha üstün olduğu ($p<0,001$) ve CRP-TRAIL-IP10 kombine biyobelirteç için duyarlılığının %95, özgüllüğün %91 olduğu belirtilmiştir.

Günümüzde enfeksiyon hastalıkları ve sepsis ayırıcı tanısı için bazı biyobelirteçler umut vadetmek ile beraber tek başına enfeksiyon hastalıkları tanısındaki rolleri tartışmalıdır. Sepsis immünpatogenezinin tüm yönleriyle aydınlatılarak tanısallık ve prognostik değeri yüksek, antibiyotik yönetimine olanak veren yeni biyobelirteçlerin saptanması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

"Antimikrobiyal Direnç Global Bakış ve Türkiye" Oturumu Ulusal Antimikrobiyal Direnç Verileri

Uzm. Dr. Hüsnüye Şimşek

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire Başkanlığı, Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Birimi, Ankara

Antimikrobiyal direnç, dünyanın karşı karşıya olduğu en ciddi halk sağlığı sorunlarından birisidir. Direncin son yıllarda giderek artması, özellikle sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlar başta olmak üzere, tedavisi zor hatta imkansız enfeksiyonlarla karşılaşmamıza yol açmaktadır. Antibiyotiklerin hem insan sağlığı hem de tarım ve hayvancılık sektörlerinde gereksiz yere ve uygunsuz kullanılması, turizm, göçler, uluslararası yolculuklar, hijyen eksikliği gibi birçok konu bu sorunun artık küresel bir sorun haline gelmesine neden olmaktadır. Bu nedenle DSÖ antimikrobiyal direnç sorununun ele alınmasında dünya çapında farkındalık ve tek sağlık yaklaşımı içerisinde çok sektörlü işbirliği çağrısında bulunmaktadır. Direnç sorunuyla mücadelede en önemli unsurlardan birisi ulusal düzeyde sürveyans çalışmaları yürütülmesidir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından dirençle ilgili yürütülen sürveyans ağları: Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı, Ulusal Antibiyotik Tüketim Sürveyans Ağı ve Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı'dır.

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi

Ülkemizin, kıyaslanabilir ve güvenilir antimikrobiyal direnç verilerinin toplanması amacıyla Türkiye Halk Sağlığı Kurumu koordinasyonunda "Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi" (UAMDS) kurulmuş olup, 2011 yılından itibaren veriler toplanmakta ve bir bilimsel komisyon danışmanlığında çalışmalar yürütülmektedir. Sentinel bir sürveyanstır. Şu anda toplam 57 ilden, 65'i kamu hastanesi, 54'ü üniversite hastanesi ve biri özel hastane olmak üzere toplam 120 merkez sürveyansa dahildir.

Sürveyans kapsamında kan ve beyin omurilik sıvısı klinik örneklerinden etken olarak izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium/faecalis*, *Acinetobacter baumannii* izolatları ve bu izolatların antibiyotik duyarlılık test sonuçları izlenmektedir. Veriler, UAMDS birimi tarafından elektronik ortamda toplanarak, veri kontrolü sonrasında DSÖ'nün WHONET programına aktarılmakta ve analiz edilmektedir. Veriler analiz edilirken her hastanın ilk izolatu dahil edilmekte, hasta başına mükerrer kayıtlar hariç tutulmaktadır. Analiz sonuçları yıllık raporlar halinde sunulmaktadır.

UAMDS Ağı, 2013 yılından itibaren DSÖ avrupa ofisi tarafından yürütülmekte olan CAESAR (Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı) Ağına dahil olmuştur. CAESAR ağı ile Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı'na (EARSS-Net) dahil edilmeyen (AB üyesi olmayan) diğer Avrupa ve Orta Asya ülkelerinin direnç verilerinin toplanması planlanmaktadır. UAMDS'nin metodolojisi EARSS-Net ve CAESAR Ağı metodolojisi ile uyumludur. Bu sayede uluslararası düzeyde direnç verilerimizin kıyaslanabilmesi mümkün olmaktadır. Türkiye verileri CAESAR raporunda, hedef nüfusun temsiliyeti, ülkedeki direnç eğilimlerinin yeterli değerlendirilmesi ve güvenilirlik açısından uygun anlamına gelen "Level A" kategorisinde kabul edilerek yayınlanmıştır (Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance. Annual report 2016- <http://www.euro.who.int>).

Ülkemizde antibiyotik direnç oranları oldukça yüksek olup, durum Akdeniz ülkelerine benzer, Kuzey Avrupa ülkelerine göre kıyaslanamayacak kadar yüksektir.

Sistemik Fungal Enfeksiyonlarda Radyolojik Tanı

Doç. Dr. Naim Ceylan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Sistemik fungal enfeksiyonlar bağımsızlığı baskılanmış hastalarda önemli bir mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle son yıllarda organ transplantasyonlarında ve kemoteropetik ilaçlardaki hızlı gelişmeler ile beraber bu hasta grubunda sıklıkları giderek artmaktadır. Hemopoetik kök hücre ve solid organ transplantasyonu olan nötropenik hastalar, yoğun kemoterapi altındaki hastalar ve HIV+ olgular bu enfeksiyonlara yatkındır. Radyolojik olarak invaziv mantar enfeksiyonlarının erken tanısı hızlı tedavi ve sağkalm açısından hayati öneme sahiptir.

Akciğer tutulumu: Mantar enfeksiyonlarında en sık tutulan organ akciğerdir. *Aspergillus* en önemli etken olarak karşımıza çıkmaktadır. *Aspergillus* akciğerde dört formda görülebilir:

1. Aspergilloma: İmmün sistemi normal hastalarda görülen invaziv olmayan kronik formdur. Tüberküloz kavitesi, sarkoidoz ya da genişlemiş bronş alanında yerleşen mantar topu şeklinde karşımıza çıkmaktadır. AC grafisi ve BT'de kavite içerisinde pozisyonel olarak yer değiştiren çevresinde hilal şeklinde hava izlenen görünüm oluşturur. Buna Monad işareti denmektedir.

2. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA): Kronik astimilarda izlenen kanda eozinofili ve IgE yüksekliği ile karakterize *aspergillus* formudur. BT'de akciğerde sentrilobuler nodüller, opasiteler, santral bronşektaziler ve dilate bronşlar içerisinde eldiven parmağı şeklinde bronkosel formasyonu oluşturan mukus tıkaçları en tipik bulgularıdır.

3. Semi-invaziv aspergillozis: Diyabet, alkolizm, uzun süreli steroid tedavisi ve KOAH gibi immün sistemi orta derece baskılanmış durumlarda görülen *aspergillus* formudur. İçinde aspergilloma olan ve doku invazyonu oluşturan kalın duvarlı kaviter konsolidasyon ve bronkopnömonik infiltrasyon şeklinde görülür.

4. İnvaziv aspergillozis: En sık görülen fırsatçı mantar enfeksiyonu olup mortalitesi yüksektir. AC grafisi erken dönemde normal olabilir ya da nonspesifik nodül ve konsolidasyon şeklinde görüntü olabilir. HRCT erken dönem tanıda önemli yer tutmaktadır. Santralinde infarkt ve periferinde hemorajiden oluşan halo işareti buzlu camın çevrelediği nodül olarak anjiioinvaziv form aspergillozis erken dönemi için oldukça önemli bir bulgudur. Bunun zaman içerisinde kaviteleşerek içerisinde hilal şeklinde hava oluşması iyi prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

5. Kandidiyazis: *Aspergillus* gibi invaziv tutulum oluşturur. Akciğer tutulumu buzlu cam, halo işareti ve yama tarzı konsolidasyon şeklinde olup invaziv *aspergillus* benzer. Çoğunlukla kandidemi ile hepatosplenik, üriner sistem ve santral sinir sistemi gibi multi organ tutulumu gösterir.

Pnömosistis jerovici pnömonisi: Özellikle HIV+ hastalarda görülür. HRCT'de santral ağırlıklı yaygın buzlu cam ve kaldırım taşı görünümü en sık görülen bulgularıdır. Hava kistleri gelişebilir.

Rhinocerebral invaziv fungal enfeksiyonlar: Paranasal sinüs bölgesinin invaziv fungal enfeksiyonları çok hızlı serebral yayılım göstermesi ve yüksek mortalite nedeniyle radyolojik erken tanısı hayati öneme sahip olan enfeksiyonlardır. Sinüs alanından orbitaya, kavernöz sinüslere, karotid arterlere ve serebral alana invazyon oluşturma eğilimindedir.

Tedavi Rehberlerine Bakış (Olgular Eşliğinde) Intra-abdominal Enfeksiyonlar

Prof. Dr. Nurcan Baykam

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çorum

Komplike olmamış apandisitten fekal peritonite kadar değişen farklı klinik tabloları kapsayan intra-abdominal enfeksiyonlar (İAE), gastrointestinal kanalda intramural bir enfeksiyonla sınırlı kalır ise 'komplike olmayan', ancak kaynaklandığı içi boş organdan periton boşluğuna uzanıp apse oluşumuna veya peritonite neden olursa 'komplike' İAE olarak tanımlanmaktadır.

Komplike İAE'lerde etkin tedavi zamanında uygulanan cerrahi kaynak kontrolü ve uygun ajanların kullanıldığı antimikrobiyal tedavi ile mümkündür. Komplike İAE tanısı konduğunda veya şüphesi olduğunda, olası mikroorganizmaları kapsayacak genişlikte spektruma sahip antimikrobiyal ajanlar, özellikle ciddi olgularda en kısa zamanda başlamak üzere, uygun doz ve süre ile uygulanmalıdır. Tedavinin ivedilikle başlanma gereği ve mikrobiyolojik sonuçların 24 saatten sonra sonuçlanması nedeniyle başlangıçtaki antibiyotik seçimi genellikle empirik olmak zorundadır. Empirik antibiyotik kararında en önemli komponentler lokal mikrobiyolojik direnç verilerinin bilinmesi ve çoklu ilaca dirençli (ÇİD) mikroorganizmalar için risk faktörlerinin değerlendirilmesi olmalıdır. Lokal verilerin oluşması, gerek toplumdan gelen gerekse hastane kaynaklı İAE olgularından operasyon sırasında kültür alınması ve üreyen etken ve direnç durumlarının bildirilmesi ile mümkündür.

İAE olgularının yönetimi ile ilgili çok sayıda kılavuz yayınlanmıştır. Bu rehberlerin antimikrobiyal tedavi önerileri sırasında güvenli ve etkili olanı öncelikle aynı zamanda antibiyotiklerin korunması prensibini de göz önünde bulundurmaları beklenen hedeflerdir.

Antimikrobiyal tedaviye başlamadan önce İAE olan olgunun toplum kaynaklı mı (TK-İAE) yoksa hasta bakımı ilişkili (HK-İAE) mi olduğunun, enfeksiyon ciddiyetinin, dirençli patojenler için gereken risk faktörleri varlığının ve lokal direnç verilerinin değerlendirilmesi gerekir. TK-İAE olgularında muhtemel etkenlere yönelik daha dar spektrumlu antibiyotikler kullanılabilir. Ancak ESBL enfeksiyonu açısından risk faktörleri olan ve hemodinamik parametreleri bozuk olan hastalarda ESBL üreten etkenleri kapsayan empirik tedavi başlanıp kültür sonucuna göre gerekirse de-eskalasyon yapılabilir. TK-İAE'lerde etkenler başta *E. coli* ve *Klebsiella* türleri olmak üzere *Enterobacteriaceae*, viridans grubu streptokoklar ve anaeroblar (özellikle *B. fragilis*) gibi genellikle hastanın kendi florasıdır. ESBL için risk faktörleri ise İAE gelişmesinden önceki 90 gün içinde antibiyotik kullanımı (özellikle beta-laktam veya kinolonlar) veya ESBL üreten *Enterobacteriaceae* ile kolonizasyondur. Diğer bir risk faktörü olarak da yakın zamanda ÇİD *Enterobacteriaceae*'nin yaygın olduğu bölgelere seyahat olarak tanımlanmaktadır.

HK-İAE olgularında ÇİD enfeksiyon riski yüksek olduğundan empirik antibiyotik tedavisinde daha geniş spektrumlu ajanlar kullanılmalıdır. Kültür ve duyarlılık testi sonuçlarına göre, klinik durum da değerlendirilerek de-eskalasyon yapılabilir.

İAE yönetiminde intra-operatif kültür alınması hem hastanın antibiyotik tedavisinin uygun şekilde devam ettirilmesi hem de lokal mikrobiyolojik veri oluşması açısından önemlidir. HK-İAE olgularının hepsinde, TK-İAE olgularında ise dirençli etken sorunu olan toplumlardaki ve direnç risk faktörü olan olgularda intra-operatif kültür mutlaka alınmalıdır. Hedefe yönelik tedavi ise kültür ve duyarlılık testlerinin sonuçlandığı olgularda uygundur.

Antifungal Profilaksi: Kime? Ne Zaman? Ne Kadar Süreyle?

Prof. Dr. Nurettin Erben

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

Antifungal profilaksi kime verilmelidir?

Akut miyeloblastik lösemi (AML), akut lenfoblastik lösemi ve allojenik kök hücre nakli (KHN) hastalarında İFE oranları yüksektir ve bu hastalar antifungal profilaksiye adaydırlar. Kronik miyelositer lösemi, kronik lenfositer lösemi, otolog KHN, lenfoma ve multipl miyelomda İFE oranları belirgin olarak düşüktür ve bu hastalarda antifungal profilaksiye gerek yoktur.

Solid organ transplantasyon alıcılarında profilaksi planlanırken transplantasyon yapılan organ göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Solid tümörlerde ise uygulanan kemoterapi ile ciddi miyelosüpresyon sık gelişmediğinden bu grupta İFE insidansı düşüktür ve profilaksi önerilmez.

Antifungal profilaksi ne zaman verilmelidir?

Miyelosüpresif kemoterapi alan hastalarda en önemli risk nötropeni olduğu için nötropenik atak süresince uygulanabilir. İndüksiyon tedavisi sonrası uzamış nötropeni gelişen AML hastaları antifungal profilaksi almalıdırlar. Akut lösemide uygulanan remisyon sonrası konsolidasyon tedavisinde uzamış nötropeni gelişmediğinden antifungal profilaksi kullanım endikasyonu yoktur. İleri evre miyelodisplastik sendrom için yoğun tedavi alan hastalarda antifungal profilaksi verilmelidir. Antifungal profilaksi beklenen nötropeni süresinin yedi günden kısa olan hastalar için önerilmemektedir.

Allojenik KHN'den sonra, İFE için iki farklı risk dönemi bulunmaktadır. Birincisi nötropenik engrafman öncesi dönem, ikincisi ise GVHD gelişmesidir. Profilaksi, hazırlık başlangıcından itibaren başlayıp, nötropeni süresi boyunca verilmelidir. Transplantasyon işleminden sonra en az 75 gün sonrasına kadar verilmelidir.

Antifungal profilaksi süresi, hastanın klinik durumuna ve önceki mantar enfeksiyonları öyküsüne göre bireyselleştirilmiş olmalıdır.

Antifungal profilaksidede hangi ajanlar kullanılmalıdır?

Küf-aktif profilaksi ile flukonazolün karşılaştırıldığı 20 randomize kontrolü çalışmanın meta-analizinde; küf-aktif profilaksi ile flukonazol profilaksisi karşılaştırıldığında:

1. Kesin veya yüksek olasılıklı İFE sayısını azalttığı,
2. İA riskini azalttığı,
3. İFE ile ilişkili ölüm riskini azalttığı,
4. Hastalar arasında genel mortalite açısından fark olmadığı,
5. Küf-aktif profilaksi grubunda yan etki sıklığı ve buna bağlı tedavi sonlandırma oranının yüksek olduğu görülmüştür.

Flukonazolün avantajı, düşük yan etki profili ve yüksek hasta uyumudur. Buna karşın spektrumunun dar olması, küf mantarlarına etkisiz olması kullanımını kısıtlar. İtrakonazol, mayaların yanı sıra küflere karşı da etkinliği olup, oral kapsül, süspansiyon veya i.v. formları mevcuttur. Fakat kapsül formunda emilim sorunu nedeniyle profilaksidede önerilmemektedir. Vorikonazolün oral ve i.v. formunun olması gastrointestinal intolerans veya yoğun mukozit durumunda da kullanılabilir olma avantajı vardır. Posakonazol 2013 yılına kadar sadece oral süspansiyon şeklindeyken, şu an yurtdışında tablet ve formu i.v. formu mevcuttur. Amfoterisin B preparatları i.v. kullanımda yüksek yan etki profili nedeniyle iyi tolere edilemezler. Bu yüzden profilaksi için iyi seçenek değildirler.

Sonuç olarak antifungal profilaksi seçilmiş hasta grubunda gereklidir. Hasta özelliklerine ek olarak antifungallerin spektrumu, yan etki profili ve maliyeti, maliyeti göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmiş antifungal profilaksi uygulanmalıdır. Gereksiz antifungal kullanımından kaçınılmalıdır.

Dirençli Gram-Olumlu Bakteriyel Enfeksiyonlarda Tedavi

Doç. Dr. Öznur Ak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Penisilin Dirençli *Streptococcus pneumoniae* İnvaziv Enfeksiyonları

Streptococcus pneumoniae otitis media, sinüzit, pnömoni gibi enfeksiyonlardan, bakteriyemi, menenjit, septik artrit, endokardit gibi invaziv enfeksiyonlara kadar birçok farklı kliniğe yol açar. İnvaziv pnömokok enfeksiyonları steril vücut bölgelerinden *S. pneumoniae*'nin izole edilmesi olarak tanımlanmakta iken, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi kültür dışı yöntemlerin tanıda yaygın kullanılması sebebi ile 2017'de CDC "invaziv pnömokok enfeksiyon" tanımını güncellemiştir. Bu tanıma göre;

Olası olgu: İnvaziv enfeksiyon kliniği olan olguda kültür dışı yöntemlerle (PCR gibi) *S. pneumoniae*'nin gösterilmesidir.

Doğrulanmış olgu: Klinik bulgularla birlikte *S. pneumoniae*'nin steril bölgelerden izole edilmesi olarak tanımlanmıştır.

İnvaziv pnömokokal hastalık (İPH) insidansı, coğrafik bölge, hastanın yaşı, eşlik eden hastalıklar ve aşı durumu gibi faktörlere göre değişir. İnvaziv hastalık <2 yaş, ≥65 yaş, KOAH, KBY, karaciğer hastalığı, DM, immün yetmezlik, alkalizm, fonksiyonel ya da anatomik aspleni gibi eşlik eden hastalıkların varlığında ve bazı serotiplerle (1,3, 5, 7F, 19A, 19F, 23 F, vb.) daha sık gelişmektedir. Konjuge pnömokok aşarının kullanıma girmesi sonrası İPH insidansı azalmıştır. 1998'de 100,000'de 100 iken, 2015'de 100,000'de dokuza inmiştir.

İPH en sık görülen klinik formu bakteriyemik pnömokok pnömonisi, primer odak olmaksızın bakteriyemi ve menenjittir. Endokardit, septik artrit, ampiyem ve perikardit gibi diğer steril bölge enfeksiyonları daha az görülmektedir.

S. pneumoniae'de penisilin ve diğer antibiyotiklere direnç tüm dünyada artmaktadır. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2008'de menenjit, menenjit dışı ve penisilin oral veya i.v. kullanımına göre penisilin direnç tanımını değiştirmiştir. Menenjit olgularında penisilin MİK ≤0,06 µg/mL duyarlı, MİK ≥0,12 µg/mL dirençli, menenjit dışı izolatlarda i.v. kullanım için MİK ≤2 µg/mL duyarlı, MİK=4 µg/mL orta direnç, MİK ≥8 µg/mL direnç, oral kullanımda ise penisilin MİK ≤0,06 µg/mL duyarlı, 0,12-1 µg/mL orta duyarlı, ≥2 µg/mL dirençli olarak tanımlanmıştır. Sefalosporin duyarlılığı da (sefotaksim ve seftriakson) menenjitte MİK ≤0,5 µg/ml duyarlı, 1 µg/mL orta düzey direnç, ≥2 µg/mL dirençli, menenjit dışı izolatlarda da sırası ile MİK ≤1 µg/mL duyarlı, 2 µg/mL orta düzey direnç ve ≥4 µg/mL direnç olarak tanımlanmıştır.

Menenjitte penisilin duyarlı izolatlarda yüksek doz penisilin veya ampisilin tedavide yeterlidir. Penisilin dirençli, sefalosporin duyarlı (MİK <2 µg/mL) ise primer tedavide seftriakson veya sefotaksim, alternatif olarak meropenem, sefepim ve moksifloksasin önerilmektedir. Penisilin ve sefalosporin dirençli ise (MİK ≥2 µg/mL) primer tedavi seftriakson/sefotaksim + vankomisin veya rifampisin ya da vankomisin ve rifampisin kombinasyonu, alternatif olarak vankomisin ve moksifloksasin kombinasyonu veya linezolid olarak önerilmektedir. Linezolid deneyimi olgu serilerine dayanmaktadır. Ayrıca daptomisin ve seftriakson kombinasyonu da bazı hayvan çalışmalarında denenmiştir.

Penisilin dirençli pnömokok bakteriyemilerinde sefalosporin duyarlı ise yüksek doz sefalosporin veya diğer beta-laktam antibiyotikler, pnömoniyeye sekonder gelişen bakteriyemi ise pnömoni gibi tedavi edilmelidir.

Toksoplazma Ensefaliti

Doç. Dr. Pınar Öngürü

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

Toksoplazmoz AIDS'li hastalarda fokal SSS hastalığına neden olan paraziter bir hastalıktır. İntrasellüler *Toxoplasma gondii* tarafından oluşturulan toksoplazma ensefaliti (TE); genellikle SSS lezyonlarının reaktivasyonu, daha nadiren primer enfeksiyon sonucu karşımıza çıkmaktadır.

TE özellikle CD4 <200 hücre/ μ L iken görülmekte olup en yüksek risk, CD4 <50 hücre/ μ L olan hastalardadır. ART almayan, CD4 <100 hücre/ μ L olan seropozitif AIDS hastalarında toksoplazma reaktivasyon oranı %30'lara kadar çıkabilmektedir.

Klinik genellikle konstitüsyonel semptomlar ve baş ağrısı ile başlamakta; bunu konfüzyon, uyku hali, nöbet, fokal güçsüzlük ve konuşma problemleri izleyebilmektedir. Tedavisiz hastalarda günler veya haftalar sonra koma gelişir.

Fizik muayenede kişilik ve mental durum değişikliği görülebilir, nöbet, hemiparezi, hemianopsi, afazi, ataksi ve kraniyal sinir felçleri de eşlik edebilir.

Ayrıntı tanıda SSS lenfoması, mikobakteri enfeksiyonları, fungal enfeksiyonlar (kriptokok ve kandida), bakteriyel apseler, nörosifiliz, tromboemboli, CMV enfeksiyonu ve progresif multifokal lökoensefalopati (PMLE) öncelikle akla gelmesi gereken hastalıklardır. PMLE'de HIV'e benzer olarak mental durum değişiklikleri ve fokal nörolojik belirtiler görülebilmekle birlikte PMLE'de baş ağrısı ve nöbet daha nadir olup lezyonları kitle etkisi yapmazlar.

Tanıda serum toksoplazma IgG titrelerindeki artış saptanabilmekle birlikte IgM antikorları yeni kazanılmış enfeksiyonlarda saptanabilmektedir. Anti-*Toxoplasma gondii* IgG, HIV enfekte hastalarda immünsüpresyonun derecesine bağlı olarak olumsuz saptanabileceği için çok güvenilir değildir.

Kesin tanı için; uyumlu klinik bulgular, görüntüleme yöntemlerinde bir veya birden fazla kitle lezyonu ile klinik örneklerde *T. gondii* saptanması gerekmektedir.

Alınabilir ise BOS'ta *T. gondii* DNA'nın PCR ile saptanması (sensivite %83), AIDS hastalarında tanı ve takibi kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle TE tanısında klinik ve radyolojik bulgular tanıyı destekliyor ise, tedavi genelde ampirik başlanmaktadır. Ampirik tedaviye yanıtız olgularda beyin biyopsisi gerekebilmektedir.

Mental durum değişikliği, baş ağrısı, nöbet ve fokal nörolojik belirtileri olan tüm hastalara BT veya MRG çekilmelidir. Beyaz cevher ve bazal gangliyalarda yerleşen; tek veya multipl; çevresel tarzla kontrast tutan hipodens veya hipointens lezyonlar saptanabilmektedir. Diffüz toksoplazmozda görüntüleme normal de bulunabilir.

Tek kitle lezyonu olan, seroloji sonuçları olumsuz olan ve ampirik tedaviye 14 gün yanıt vermeyen hastalarda beyin biyopsisi endikasyonu vardır. Beyin biyopsisinde multipl lezyonu olan hastalara, serolojik sonuçlardan bağımsız olarak ampirik toksoplazmoz tedavisi başlanmalıdır. Standart tedavi primetamin, sulfadiazin ve folinik asit kombinasyonundan oluşmaktadır. Her ne kadar etkinliği daha düşük olsa da, ilaçlar temin edilene kadar trimetoprim-sulfametoksozol da alternatif olarak kullanılabilir. Sulfa allerjisi durumunda klindamisin diğer bir seçenek olabilir.

Anti-tokso tedavisi ile hastaların %90'ında ilk 14 günde iyileşme görülmektedir. Hasta takibinde; lezyonlar kaybolana kadar her 4-6 haftada bir görüntüleme yöntemi yapılmalıdır. Tedavinin ilk altı haftası primer tedavi olup bunu, CD4 sayısı >200 olana ve lezyonlar tamamen kaybolana kadar devam edecek olan süpresif tedavi izlemektedir.

Bakteriyel Enfeksiyonların Yönetimi

Yrd. Doç. Dr. Uluhan Sili

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

Hematolojik maligniteli hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri bakteriyel enfeksiyonlardır. Hem primer hastalığın hem de tedavi için kullanılan sitotoksik kemoterapinin immün sistemi zayıflatması, kemoterapinin gastrointestinal sistemin mukozal bütünlüğünü bozarak flora bakterilerinin translokasyon yoluyla bakteremiye yol açmasını sağlaması ve sık hastaneye yatış sebebiyle çoğul dirençli patojenlerle kolonizasyon, kemoterapi alan hastaların bakteriyel enfeksiyonları sık ve ağır geçirmesine katkıda bulunmaktadır.

Ciddi nötropeni, nötrofil sayısının 500/ μ L'nin altında olması veya 48 saatte incek olması olarak tanımlanmıştır. Febril nötropeni (FEN) ciddi nötropeni hastada oral sıcaklığın tek seferde >38,3 °C veya >1 saat süre ile >38,0 °C ölçülmesi olarak kabul edilir. FEN enfeksiyon acilerindedir ve erken tanınip empirik antibiyotik tedavinin zamanında başlanması sepsisi durdurmak ve mortaliteyi önlemek açısından önemlidir.

FEN hastası enfeksiyon komplikasyonları ve sepsis geliştirme riski açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmeye göre yatırılarak i.v. yolla antibiyotik tedavisi gerekliliğine karar verilir. Düşük riskli hasta 500/ μ L altında nötropeni süresi \leq 7 gün süreceği beklenen, komorbiditesi veya hepatik/renal fonksiyon bozukluğu olmayan hasta olarak tanımlanmıştır. Solid tümör için kemoterapi alarak FEN'e giren hastalar genelde düşük riskli kabul edilir ve ayakta tedavileri uygun olabilir. Buna karşı 500/ μ L'nin altındaki nötrofil sayısının >7 gün sürmesi beklenen hastalar, komorbiditesi veya ciddi hepatik/renal yetmezliği olan hastalar yüksek riskli kabul edilir. Yüksek riskli hastaların yatırılarak i.v. antibiyotik tedavi almaları gerekir.

FEN ataklarının sadece %20-30'unda enfeksiyon odağı saptanır. Bakteremi hastaların %10-25'inde gösterilebilir. Gram-olumlu bakterilerle enfeksiyon daha sık olmakla birlikte Gram-olumsuz bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar daha ciddi seyredir. FEN hastasında hemen kültürlerin alınip empirik antibiyotik tedavisinin 30-60 dakika içerisinde başlanması gerekir.

FEN'de en önemli karar empirik antibiyotik tedavisinin ne kadar geniş olacağıdır. Tedavi yetersiz kalırsa sepsise bağlı mortalite artacaktır; çok geniş olduğunda ise çoğul dirençli patojenlerle kolonizasyon riski artacak ve gelecekteki antibiyotik seçenekleri kısıtlanacaktır.

Empirik antibiyotik rejimi piperasilin-tazobaktam, sefepim, meropenem veya imipenem gibi bir anti-pseudomonal beta-laktam içermelidir. Karbapenem başlanmasına ya da empirik rejime aminoglikozid veya glikopeptid eklenmesine hastanın klinik özelliklerine göre karar verilir. Hastanın genişletme veya daraltma stratejilerinden hangisine uygun olduğuna karar verilmelidir. Ağır sepsis veya septik şok, bilinen dirençli patojenle kolonizasyon, ciddi mukozit/ishal, kateter ilişkili enfeksiyon veya pnömoni şüphesinde daraltma stratejisi seçilmelidir. Daraltma stratejisinin iyi işleyebilmesi için antibiyotik öncesi kan ve diğer kültürlerin usulüne uygun alınması çok önemlidir.

Ayaktan tedaviye uygun, düşük riskli hastada amoksisilin-klavulonat ve siprofloksasin kombinasyonu verilebilir; ancak bu hastaların klinik kötüleşme halinde kısa sürede hastaneye ulaşabilecek olmaları gerekir.

Günümüzde nötropenik hastaların çoğul dirençli patojenlerle artan oranlarda kolonize olmaları etkin antibiyotik seçimini zorlaştırmaktadır.

Naif Hastada Anti-Retroviral Tedavi

Yrd. Doç. Dr. Uluhan Sili

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

İstanbul, Türkiye Anti-retroviral tedavinin (ART) temel hedefi viral replikasyonu baskılayarak immün iyileşmeyi sağlamaktır. Böylece hastalığının ilerlemesi ve HIV ile ilişkili morbidite ve mortalitenin ortaya çıkması önlenir. ART başlanan hastada virolojik hedef tedavinin altıncı ayında viral yükü <50 kopya/mL'nin altına indirmektedir.

Günümüzde CD4 düzeyinin belli bir değer altına inmesi beklenmeden, tüm HIV ile enfekte viremik hastalara ART önerilmektedir. Erken başlanan ART HIV enfeksiyonunun yayılımını da önler.

ART'nin başarısında en önemli etmen hasta uyumudur. Hasta ilaç tedavisi almaya niyetli ve ilaç alımı konusunda düzenli olmalıdır. Diğer bir etmen ART kombinasyonunda kullanılan ilaçların antiviral etkinliğidir. Naif hastada tedavi başlamadan önce genotipik direnç analizi yapılarak aktarılmış ilaç direncine bakılmalıdır. HIV genomunun reverse transkriptaz ve proteaz genleri dizi analizi yapılarak ilaç ilişkili mutasyon varlığı açısından araştırılır ve sonuca göre ilaçlar seçilir. Bir ya da iki mutasyon ile etkinliğini yitiren ilaçlar düşük genetik bariyerli, üç ya da dört mutasyon ile etkinliğini yitirenler ise yüksek genetik bariyerli sayılmaktadır. Düşük genetik bariyerli ilaçlar arasında nükleos(t)id reverse transkriptaz inhibitörleri (NRTI); efavirenz, nevirapin gibi non-nükleos(t)id reverse transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) ve elvitegravir, raltegravir gibi integras inhibitörleri (InSTI) vardır. Yüksek genetik bariyerli ilaçlar ise InSTI grubundan dolutegravir ile ritonavir ile güçlendirilmiş lopinavir ve darunavir gibi proteaz inhibitörleridir (PI). Aktarılmış ilaç direnci en çok NNRTI'li kombinasyonların virolojik başarısını etkiler.

ART kombinasyonu olarak en az iki anti-retroviral ilaç sınıfından, en az iki tercihen üç tam aktif ilaç seçilir. Bunun için iki NRTI ile bir InSTI, PI, veya NNRTI kombinasyonu önerilmektedir. Son yıllarda hem virolojik etkinliğinin güçlü oluşu hem de yan etki potansiyelinin azlığı sebebiyle InSTI'lı tek tablet kombinasyonları sıkça kullanılmaya başlanmıştır.

Rehberlerde birinci seçenekler arasında olan ve ülkemizde de bulunup sık kullanılan ART kombinasyonları öncelik sırası olmaksızın aşağıda sıralanmıştır:

- Tenofovir disoproksil fumarat (DF)/emtrisitabin + efavirenz,
- Tenofovir DF/emtrisitabin + darunavir/ritonavir,
- Tenofovir DF/emtrisitabin + raltegravir,
- Tenofovir DF/emtrisitabin + dolutegravir,
- Tenofovir DF/emtrisitabin/elvitegravir/kobistat,
- Abakavir/lamivudine/dolutegravir.

En iyi kombinasyon hastaya göre değişir: virolojik etkinlik, toksisite, hap yükü, doz aralığı, ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleri, en son ve önceki ilaç direnci sonuçları, komorbid durumlar ve maliyet/sigorta durumu dikkate alınmalıdır. Tedaviye başlamadan önce düzenli ilaç alımının önemi ve olası besin/ilaç etkileşimleri hastaya dikkatle anlatılmalıdır.

Önümüzdeki yıllarda tenofovir DF'nin yerini aynı virolojik etkinliğe sahip ancak yan etki profili iyileştirilmiş tenofovir adefenamidin alması beklenmektedir. Daha basit rejimlerle, örneğin; 1 NRTI + 1 INSTI, 1 NNRTI + 1 INSTI, PI/r monoterapi veya enjekte edilebilen uzun etkili antivirallerle klinik çalışmalar devam etmektedir.

Dirençli Kolonizasyonda Mikrobiyotanın Yeri

Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Antibiyotiklerin insanlarda enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve tarım/hayvancılıkta büyümeyi hızlandırmak için kullanımının artması sonucu antibiyotiğe dirençli suşların seçilmesi hızlanmış ve dirençli suşlarla gelişen enfeksiyon hastalıkları önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir.

Günümüzde klinik kullanımı olan antibiyotiklerin çoğu doğal kaynaklardan izole edilen bileşiklerin türevleridir. Doğada bakteriler, kendi varlıklarını tehlikeye atacak biyolojik/kimyasal tehditleri tespit etmek, karşı koymak ve ortadan kaldırmak zorunda olduğundan kullanıma hazır bir direnç donanımına sahiptirler. İlk olarak toprak mikrobiyotasında tanımlanan bu direnç determinantlarının tamamına "rezistom" adı verilmiştir. Toprakta, antibiyotiğe dirençli organizmaların çoğu patojenik olmayan türler olsa da, toprak rezistomunun, klinik birçok patojen için önemli bir direnç mekanizması kaynağı olduğu gösterilmiştir.

Her bireyin sindirim sisteminde birey için neredeyse parmak izi kadar eşsiz özellikte olan ve birbiri ile bir denge içerisinde yaşamını sürdüren ve çoğunluğu *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* filumlarında yer alan yaklaşık 200-1000 farklı bakteri türü içerisinde 100 trilyon bakteri bulunur. Bu bakterilerin de toprak rezistomuna benzer şekilde bir direnç kaynağı olabileceği son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

Metagenomik fonksiyonel analizlerle sağlıklı bireylerin mikrobiyomu içerisinde yüzlerce direnç geni bulunduğu ortaya konmuştur. Bunlar arasında, kültürü yapılamayan bakterilerden kaynaklanan direnç genlerinin çoğu, patojenik izolatlarda tespit edilen direnç genlerinden farklıdır (nükleotid düzeyinde %60,7 benzer). Öte yandan, kültürü yapılabilen aerobik bakterilerin taşıdıkları antibiyotik direnç genleri, daha önce patojenik bakterilerde tanımlanmış direnç genleriyle yüksek oranda benzerlik göstermektedir (nükleotid düzeyinde >%90 benzer) bulunmuştur. İnsan vücudunda bakteriyel enfeksiyon esnasında çoğalan patojenlerin enfeksiyon alanında bulunan kommensal mikroflora ile etkileşime girmesi kaçınılmazdır ve bu etkileşim sonucunda bu patojenler ve kommensal bakteriler arasında lateral gen transferi yolu ile antibiyotik direnç genleri aktarılabilmektedir.

Sonuç olarak, insan mikrobiyomu çoğu henüz keşfedilmemiş çok sayıda direnç determinantı barındırmaktadır. Barsak mikrobiyomu ile patojenler arasında direnç determinantlarının aktarımı mümkündür. İnsan mikrobiyomu hareketli antibiyotik direnç genlerinin bir rezervuarı olarak görev yapabilir ve vücuda giren patojenik bakteriler tarafından bu genler kullanılabilir. İnsan mikrobiyomunun antibiyotiğe dirençli bir üyesi, patojenlerden virülans genlerini alarak patojenik hale gelebilir. Hatta bu dirençli elemanlar, uyuyan patojenler olarak insan mikrobiyomunda varlıklarını sürdürüyor olabilir. Her koşulda çoklu ilaca dirençli bir insan mikrobiyomu, ister antibiyotik direnç genleri için bir verici isterse alıcı olsun, ya da uyuyan patojenler için uygun bir çevre oluştursun, önemli bir direnç kaynağı olarak görev yapabilir.

Enfeksiyon Hastalıkları Tanısında Yenilikler

Prof. Dr. Emine Sönmez

*Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı, Rize*

Enfeksiyon hastalıkları tanısının hızlı ve doğru bir şekilde yapılması ve uygun tedavinin başlatılması gerek kişinin gerekse toplumun sağlığının korunması açısından oldukça önem arz etmektedir. Enfeksiyon hastalıklarına yaklaşımda anamnez, fizik muayene ve laboratuvarın birlikte değerlendirilmesi ve mikrobiyolojik etkenin ortaya konulması önemlidir. Ancak konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler zaman alıcı ve etkenin doğru tanımlanmasında bazen yetersiz kalabilmektedir. Özellikle pandemilerde konvansiyonel yöntemlerin hızlı tanıya cevap veremediği bilinmektedir. Modern tıptaki gelişmeler; hızlı, doğru, ucuz, kolay ulaşılabilir yeni tanı yöntemlerinin gelişmesine olanak sağlamıştır. Böylece enfeksiyon hastalıklarının yönetiminde ve toplum sağlığını korumada daha başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır.

Enfeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılan yeni yöntemler üç ana başlıkta toplanabilir:

- 1) Hızlı antijen ve antikor belirleme yöntemleri,
- 2) Konakçı protein biyomarkerlarının belirlenmesi,
- 3) Hızlı etken tanımlama.

Bu yöntemlerle örnekten etkeni tanımlama, antibiyotik direncini tanımlama, mikobakteri tiplendirme, klon çalışmaları ve protein dışı yapıların saptanması gibi işlemler yapılabilmektedir. Yeni tanımlanan ve kullanıma sunulan bu yöntemler; yüksek sensitiviteli, hızlı tanı koyduran ve kolay yöntemlerdir. Fakat yeni ürün geliştirilmesi, onay süreci, klinik kullanımda standardizasyon problemleri ve benzeri zorlukları da içermektedir. Ayrıca ampirik antibiyotik kullanımı ve antibiyotik direnci de hala çok yaygın ve önemli bir sorun olarak devam etmektedir.

Enfeksiyon hastalıkları tanısında temel yenilikler çeşitli laboratuvar yöntemlerinde uygulanmaktadır.

1. Kültür yöntemleri:

- Kromojenik besiyerleri,

- *Archaea* kültürleri,
- Protozoa ve hücre içinde yaşayan bakteriler için hücre içi bakteri kültürleri.

2. Moleküler biyolojide yenilikler:

- İzotermal PCR-LAMP (Loop-Mediated Amplification),
- İzotermal PCR-HDA (helicase-dependent amplification),TMA (transcription mediated amplification),
- Multiplex PCR,
- Microarray teknolojiler,
- Sekans metodları (genomik, proteomik, metabolik).

3. MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Time of Flight),

4. MS (Mass Spectrometry),

5. Yeni immünolojik testler,

6. Yeni otomatizasyon sistemleri,

7. Mikrobiyota.

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarının yeni testlerden spesifik patojeni hızlı ve doğru olarak tanımlaması, kolay uygulanması, bir saat içinde sonuç verebilmesi vb. beklentileri mevcuttur. En azından bakteriyel-viral ayrımını yapıp antimikrobiyallere duyarlılık hakkında ön bilgi vermesi beklenir. Yeni tanı yöntemlerinin uygulanmasında klinisyenin de sorumlulukları vardır. Hastalardan alınacak kültür örneklerinin zamanında ve uygun alınması, laboratuvara transportunun uygun yapılması, konvansiyonel yöntemlerle yeni yöntemlerin karşılaştırmalı çalışmasında laboratuvar çalışanı ile birlikte ekip çalışması yürütülmesi faydalı olur. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları yeni yöntemler hakkında güncel çalışmaları takip etmeli; o yöntemle ilgili duyarlılık-özellik-standardizasyon-tanı zorlukları vb. bilgilere sahip olmalıdır.

Sonuç olarak yeni tanımlanmış yöntemler ihtiyaç duyulan alanlarda uygulanmalı ve hasta tanı-tedavisinde kullanılmalıdır. Bu çalışmalarda enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı, laboratuvar çalışanları, yeni tanı yöntemini geliştiren ekip, çalışmayı destekleyen kuruluş uyumlu bir çalışma yürütmeli ve güvenilir-hızlı-kolay testler geliştirilmelidir. Böylece enfeksiyon hastalıklarında tanı ve tedaviler kolaylaşır, morbidite ve mortaliteler azalır.

Yeni Tedavi Rehberlerine Bakış: Hastanede Gelişen Pnömoni

Prof. Dr. Meliha Meriç Koç

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

Hastalıkların tanı ve tedavisinde başvurduğumuz rehberler, güncel bilimsel makalelerin ışığında belli aralıklarla yenilenmektedir. Bu rehberlerden 2016 yılında güncellenen, Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Amerika Göğüs Hastalıkları Derneği'nin (ATS) ortak hazırladıkları, "Hastanede Gelişen Pnömoni ve Ventilator İlişkili Pnömoni Rehberi" ilk bakışta bazı göze çarpan değişiklikler içermektedir. 2005 yılında yayınlanan ve 11 yıl sonra 2016 yılında güncellenen bu rehberde, güncel kanıtların değerlendirilmesinde 'Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (GRADE) metodunun kullanılması ve yeni bakteri direnci ile ilgili son kanıtları içermesi ilk bakışta göze çarpmaktadır.

2016 IDSA/ATS rehberinin en dikkat çekici farkı, "Sağlık hizmetiyle ilişkili pnömoni" (SHİP) tanımının ve önerilerinin rehberden çıkarılmasıdır. 2005 rehberinde SHİP tanımına uyan hastalar çoklu dirençli mikroorganizmalar açısından yüksek riskli hasta grubu olarak kabul edilmekte ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri önerilmekteydi. Yapılan son çalışmalar ve bu çalışmaların irdelendiği meta-analizlerde, SHİP tanımına uyan hastaların çoklu ilaç direnci taşıyan mikroorganizmalar için risk oluşturmadığı yönündeki bilgiler ışığında 2016 rehberinden SHİP önerileri çıkarılmış gibi görünmektedir.

2016 rehberindeki bir başka dikkat çekici nokta, ampirik antibiyotik seçiminde hastanelerin kendi sürveyans verilerinin dikkate alınması önerisidir. Bu öneri ile hem gereksiz antibiyotik kullanımının ve dolayısıyla direnç oranlarındaki artışın önüne geçilmesi hem de ilaçların hasta üzerindeki olumsuz etkilerinin en aza indirilmesi amaçlanmıştır. Bu öneri doğrultusunda; MRSA oranı düşük ünitelerde MRSA'ya etkili ilaç kullanımının önüne geçilmesi, aynı şekilde dirençli Gram-olumsuz bakteri oranlarının düşük olduğu hastanelerde geniş spektrumlu ilaç kullanımının azaltılmasının sağlanması planlanmıştır.

IDSA/ATS 2016 hastanede gelişen pnömoni (HKP) ve ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) rehberinde diğer bazı dikkat çekici öneriler:

1. HKP/VİP şüphelenilen hastalarda, prokalsitonin ve CRP bakılmaksızın, sadece klinik kriterlerle ampirik tedavi başlama kararının verilmesi (kuvvetli öneri, orta düzey kanıt),
2. Ampirik tedavi devamında kültür antibiyogram sonucuna göre de-eskalasyon yapılması (zayıf öneri, düşük düzey kanıt),
3. HKP/VİP tedavisinde yedi günlük kısa tedaviler önerilmektedir (kuvvetli öneri, orta düzey kanıt),
4. Kültür sonucunda duyarlı *P. aeruginosa* üremesi olan ve septik şok gibi ölüm riski yüksek bir durum söz konusu olmadığı VAP tanılı hastalarda tedavide monoterapi önerilmektedir (kuvvetli öneri, düşük düzeyde kanıt).

Bu öneriler de rehberin geneline yayılmış olan ilaç direncini önleme ve ilaç yan etkilerini en aza indirme temeline dayanmaktadır.

Hematolojik Maligniteli Hastalarda İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar

Yrd. Doç. Dr. Nevin İnce

*Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Düzce***Risk faktörleri, hangi hastalar daha önemli?**

Hematolojik maligniteler; lösemi, lenfoma ve miyelom gibi birçok farklı hastalık tablosunu içermektedir. Riskli grupların başında özellikle yüksek doz yoğun kemoterapi alan akut lösemi hastaları olmak üzere hematolojik maligniteler ve allojenik kök hücre nakli hastaları gelmektedir. İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE) ağır immünyetmezlikli hastalarda mortalite ve morbidite nedenlerinden birini oluşturmaktadır. Risk faktörlerinin erken tanınması ayrıca profilaktik antifungal tedavinin de başlanmasını mümkün kılacaktır.

Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen İFE'ler açısından risk faktörleri başlıca fungal etken, çevre ve hastalığın kendisi ile ilgili faktörler olarak üç ana başlıkta sunulabilir. Tüm bu faktörler ile birlikte hastanın yaşı, komorbid hastalıklarının olması, önceki geçirdiği fungal enfeksiyonlar da riski artırıcı faktörlerdendir. Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen başlıca İFE'ler arasında, invaziv aspergillozis, invaziv kandidiyazis ve daha düşük prevalansta olan fakat daha mortal seyreden mukormikozis yer almaktadır. Akut lösemiler içinde dirençli veya nüks nedeniyle kurtarma tedavisi alanlar, yeni tanı olup ilk tedavisini alan hasta grubuna göre daha riskli kategoridedir. Aspergillozis enfeksiyonu gelişimi için çevredeki yapım-onarım ve inşaat çalışmaları önemli bir risk faktördür.

Hematolojik maligniteli hastalarda kateter kullanımı, kemoterapiye bağlı gastrointestinal mukoza bütünlüğünün bozulması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve nötropeni gibi faktörler varlığında deri ve mukozalarda kolonize olarak bulunan kandidalar hematojen yolla yayılarak kandidemi ve derin doku enfeksiyonlarına yol açmaktadır. Akut lösemi hastaları özellikle remisyon-indüksiyon kemoterapi sonrası invaziv kandidoz riski taşırlar. Mukormikozis ise, hastalardaki fagositoz kusuru ile birlikte steroid kullanımı, diyabet ve metabolik asidoz gibi risk faktörleri varlığında göz önünde bulundurulmalıdır.

Hematolojik maligniteler risk açısından birbirinden farklı özelliktedirler. Akut lösemi, özellikle indüksiyon-remisyon tedavisi alan AML hastaları yüksek risk kategorisinde yer alır. Benzer biyolojik davranışları nedeniyle indüksiyon-remisyon tedavisi alan MDS hastaları da fungal enfeksiyon açısından yüksek riskli kabul edilir. Kök hücre nakli yapılan hasta gruplarına bakıldığında otolog nakil olan hastalar, allojenik nakil hastalarına göre daha düşük risktedir. Allojenik kök hücre alıcılarında uzun dönem steroid tedavisi alan ve Greft versus host hastalığı olanlarda risk belirgin olarak yüksektir. Yeni monoklonal ajanlar gibi tedavilerin eklenmesi de zamanla risk profilini değiştirebilir.

İFE gelişiminde en önemli risk faktörü, nötropenidir. Hem derinliği hem de süresi riski belirlemektedir. Allojenik transplantasyonda, nötropeniye ek olarak uzun süreli lenfopeni de, invaziv aspergillozis riskini getirmektedir. Bazı çalışmalarda akra dışı vericiden nakil, nüks hastalığa nakil, lenfopeni, monositopeni, CMV, RSV enfeksiyonları, artmış bazı sitokin ve ferritin düzeyleri İFE riskiyle ilişkili bulunmuştur. Özetle; hematolojik malignitelerdeki risk faktörleri karmaşık olup en önemlisi nötropeni, derinliği ve süresidir. Risk belirleme çalışmaları daha çok nakil hastalarında yapılmıştır. Hematolojik maligniteler ile ilgili daha çok çalışma verisine gerek duyulmaktadır.