

ENFEKSİYON HASTALIKLARI TANI VE TEDAVİ EL KİTABI

Prof. Dr. Saim DAYAN

Hipokrat
Yayıncılık

© 2022 ENFEKSİYON HASTALIKLARI
TANI VE TEDAVİ EL KİTABI

ISBN: 978-625-7399-52-4

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği; bu kitabın basım, yayın ve satış hakları Hipokrat Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kâğıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bölümler içinde kullanılan resim ve bilgilerin sorumluluğu o bölümün yazar(lar)ına aittir.

Yazar

Prof. Dr. Saim DAYAN

Yayıncı

Hipokrat Yayınevi

Grafik-Tasarım

Hipokrat Grafik Tasarım

Baskı - Cilt

Vadi Grafik Tasarım ve Reklamcılık Ltd. Şti.

İvedik Org. San. 1420. Cad. No: 58/1 Yenimahalle/Ankara

Tel: 0312 395 85 71 • Sertifika No: 47479

Hipokrat
Yayıncılık

Süleyman Sırrı Cad. No:16/2 Sıhhiye
Tel: (0312) 433 03 05 - 15 ANKARA
www.hipokratkitabevi.com



Önsöz

Bu kitap, klasik ve alışkın olduğumuz yöntemlerle yazılmış bir Enfeksiyon Hastalıkları kitabı değildir. Mesleğimi icra ederken, önem attığım konuları baz alarak tutmuş olduğum notlardan ve güncel rehber bilgilerinden oluşmaktadır. Aslında çok iddialı ve ciddi bir iş olan kitap yazma fikrim yoktu. Ancak tuttuğum notlardan haberdar olan dostlarımla teşvikiyle özellikle genç uzmanlık öğrencilerine ve meslektaşlarıma yararı dokunur düşüncesi ile yazdım. Bu bağlamda etkenlerin mikrobiyolojik özelliklerine daha az, pratiğe yönelik olarak tanı ve tedavi kısmına daha fazla yer verdim.

Tuttuğum bu notlarda zaman içinde çok hızlı değişiklikler olduğundan sürekli güncelleme ihtiyacı doğdu; özellikle de HCV’de. Kitabı yazmağa başladığım bir yıllık süre içinde bile bazı güncellemeler yapma ihtiyacı doğdu.

Kaynak olarak daha çok güncel ulusal rehberleri esas aldım ve bu rehberlerdeki bilgileri özetlemeye çalışarak meslektaşlarıma zaman açısından yardımcı olmaya çalıştım (Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017 VHSD, Hepatit C Tedavi Kılavuzu Güncellemesi 2019 VHSD, Hepatit C Tedavi Kılavuzu Güncellemesi 2019 VHSD, T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi 2019, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2019, T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kuduz Profilaksi Rehberi 2019, Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019 EKMUD, Sepsis Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2016, Türkiye Acil Tıp Derneği-TATD, Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaş Raporu. 2020).

Kitabı yazdığım dönem COVID-19 pandemisine denk gelmesine rağmen bu hastalıkla ilgili bir bölüme kitapta yer vermedim. Çünkü COVID-19 gerçekten çok atipik bir hastalık. Pandeminin başlangıcından bugüne kadar hastalıkla ilgili bilgiler o kadar çok değişkenlik gösterdi ki, zaman içinde doğru bildiklerimizin bir kısmının yanlış olduğuna tanık olduk. COVID-19 ile birlikte yaşarken hastalık hakkında her gün yeni şeyler öğreniyoruz.

Tedavide ülkemizde ruhsatlanmış ve geri ödemesi olan ilaçların kullanımına öncelik verdim. Tedavide kullanılan antimikrobiyaller ile bunların doz ve süreleri çoğunlukla Sanford Guide esas alınarak yazılmıştır.

Yazdığım bu kitabı sevgili eşim Zübeyde ile sevgili çocuklarım Ahmet Aybars ve Akın Buğra’ya ithaf ediyorum.

Yazar Hakkında

Prof. Dr. Saim Dayan

Prof.Dr. Saim Dayan, 1960 yılında Bitlis'te doğdu. İlköğrenimini Bitlis Yükseliş İlkokulu ve Bitlis Ortaokulunda tamamladıktan sonra 1975-1978 yılları arasında Bursa Işıklar Askeri Lisesinde öğrenim gördü. 1978-1983 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesinde öğrenimine devam etti. 1984 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Askeri Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1987-1992 yılları arasında GATA Askeri Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında tıpta uzmanlık eğitimini tamamladı. Aynı hastanede 1993 yılında Yardımcı Doçent, 1996 yılında da Doçent ünvanını aldı. 2006 yılında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinden Doçent Tbp. Kd. Alb. rütbesinde kendi isteği ile emekli oldu. 2010 yılında Dicle Üniversitesi (D.Ü.) Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. profesör kadrosuna atandı. D.Ü. Tıp Fakültesinde; Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Başkanı, Tıp Eğitimi A.D. Başkanı ve D.Ü. Hastaneleri Bölge Kan Merkezi Müdürü görevlerinde bulundu. Halen D.Ü. Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır.

İçindekiler

vii

1. Viral Hepatitler	1
Hepatit B Virüs Enfeksiyonu	1
HBV patogenezi:	1
Kronik HBV enfeksiyonunun (HBeAg pozitif) doğal seyri:	2
Kronik HBV enfeksiyonunun (HBeAg negatif) doğal seyri:	2
Akut Hepatit B'de tedavi:	2
Kronik Hepatit B'de tedavi kararı:	3
Siroz olmayan hastalarda tedavi kararı	3
Siroz olan hastalarda tedavi kararı	4
Kronik Hepatit B de non-invaziv biyokimyasal belirteçler:	4
AST to Platelet Ratio Index (APRI):	4
Fibrosis 4 Index (FIB4):	5
HBV tedavisinde kullanılan güncel ilaçlar:	5
KHB'de tedavide kullanılacak ajanlar:	5
Siroz olmayan hastalar	5
Siroz olan hastalar	5
Kompanse Siroz	5
Dekompense Siroz	6
Tedavi Süresi	6
Hemodiyalize giren KHB'li hastalarda tedavi:	6
Karaciğer naklinden sonra Hepatit B enfeksiyonu profilaksisi:	6
Yüksek risk grubu	6
Düşük risk grubu	7
Karaciğer nakli sonrasında KHB tedavisi:	7
Transplantasyon dışı immünsüpresif tedavi alan KHB'li hastalarda tedavi-profilaksi:	7
Hamilelik ve kronik hepatit B:	8
İzole anti-HBc IgG pozitifliğinde	8
Okült HBV Enfeksiyonu:	9
Fulminant Hepatit B	9
HBV'de ekstrahepatik tutulumlar (%10-20 oranında görülür):	9
MELD skoru:	10
İkter çeşitleri	10
AASLD, EASL ve APASL açılımları:	10

Hepatit C Virüs Enfeksiyonu	11
HCV'de hastalığın prognozunu olumsuz etkileyen faktörler:	12
HCV'de tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan tanımlar;	12
HCV tedavisinde kullanılan güncel DEA'lar:	13
Maviret kullanımı:	13
Tedavi naife hastalar	13
Tedavi deneyimli hastalar	13
Viekirax + Exviera	13
Harvoni:	13
Sovaldi:	14
Epclusa:	14
Vosevi:	14
Copegus:	14
HCV/HIV koenfeksiyonu:	14
HCV/HBV koenfeksiyonu:	15
HCV/Kronik böbrek hastaları:	15
Akut Hepatit C tanısı:	15
Akut HCV tedavisi:	16
HCV'de ekstrahepatik tutulumlar:	16
Hepatit D Virüs Enfeksiyonu	16
Delta hepatitinde laboratuvar tanı	17
KDH'de tedavi yanıtının değerlendirilmesi:	17
Biyokimyasal yanıt	17
Virolojik yanıt	17
Histolojik yanıt	17
Kompanse sirozlularda KHD enfeksiyon tedavisi ve izlemi:	17
Hepatit E Virüs Enfeksiyonu	18
Hepatit E enfeksiyonu tanısında kullanılacak testler:	18
Hepatit E enfeksiyonu tedavisi:	19
2. HIV/AIDS	19
HIV'in önemli genleri ve kodladıkları proteinler:	19
90-90-90 hedefi;	20
Olası bulaş yollarına göre HIV olgularının Türkiye'deki dağılımı (1985-15 Kasım 2021):	20
Temas sonrası HIV bulaş risk oranları:	20
Tedavi edilmemiş HIV'in klinik evreleri:	21
AIDS belirleyici tümörler:	21
AIDS belirleyici enfeksiyonlar:	21
HIV tanı testleri için DSÖ-5C kuralı:	22
Zaman ilişkili HIV seolojisi:	22
HIV ELISA yalancı pozitiflik nedenleri:	22
ART'de kullanılan ilaçların sınıflaması:	23
HIV tedavisinden sonra olası durumlar:	24
ART başarısızlık nedenleri:	25
HIV'de kullanılan ART'ye bağlı başlıca yan etkiler:	25

Gebelik ve HIV:	25
ART alırken gebelik planlayan ve gebe kalan kadınlar:	25
Sezaryene alınan HIV pozitif gebeye:	26
Yenidoğan HIV profilaksi protokolü:	26
Perinatal HIV geçişinde düşük risk	26
Perinatal HIV geçişinde yüksek risk	26
HIV ve TB:	27
ART ve anti TB tedavi önerileri özeti:	27
HIV'de bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yangı sendromu (Immune reconstitution inflammatory syndrome -IRIS):	28
HIV ve hepatitler:	29
HIV/HBV koenfeksiyonu:	30
HIV/HCV koenfeksiyonu:	30
HIV ve CMV:	30
HIV ve Pneumocystis jirovecii:	30
HIV/AIDS'de Pneumocystis jirovecii pnömonisi tedavisi:	31
HIV ve Toksoplazmoz:	31
HIV/AIDS'de görülen "Nörokognitif Bozukluk" nedir?	32
HIV ilişkili nefropati (HIVAN):	32
HIV pozitif hastada istenen tetkikler:	32
HIV'de Profilaksi:	32
Temas öncesi profilaksi	32
Temas sonrası profilaksi	32
HBV, HCV ve HIV pozitif sağlık personeli için ABD ve AB'deki uygulama:	33
HIV/AIDS'de halen üzerinde çalışılan tedavi yaklaşımları:	33
Uzun etkili ilaçlar	33
Gen tedavileri	33
İmmünoterapi	33
Yeni ilaçlar ve arayışlar:	34
AIDS Klinik Tanımlama:	34
HIV/AIDS bildirimi:	34
HIV/AIDS hasta kodlaması:	34
HIV pozitifliğinin hasta yakınları ile paylaşılması:	35

3. Tüberküloz 35

Akciğer tüberküloz (TB) tanısında:	35
Mikrobiyolojik yöntemler:	35
Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST):	36
Daha ayrıntılı değerlendirmede PPD:	37
İnterferon Gamma Releasing Assay (IGRA):	37
1. ELISA temelli test:	37
2. ELISPOT temelli test:	38
T-SPOT TB'nin QuantiFERON-TB Gold PLUS'a üstünlükleri:	38
Transbronşiyal ya da diğer akciğer biyopsisi:	38
Lenf nodu eksizyonel biyopsi:	38

Akciğer dışı TB başlığı altında yer alan hastalıkların ülkemizde, en sık görülen en az görülene doğru sıralaması:	38
Granülomatöz enflamasyon yapan diğer hastalıklar:	39
İmmünsüpresiflerde Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) tedavi endikasyonları:	39
LTBE tedavi rejimleri:	39
Birinci seçenek TB ilaçlarının günlük erişkin dozları:	39
Anti TB ilaçlara bağlı hepatotoksisitede yaklaşım:	40
Anti TB ilaçlarda direnç durumu:	40
Minör anti TB ilaçlar:	40
Dirençli TB hastalarının referans tedavi merkezleri:	40
Doğrudan gözetimli tedavi (DGT):	40
TB'de bulaştırıcılığın sona ermesi:	41
TB tedavi süreleri:	42
Anti-TB tedavi esnasında görülen "Paradoksal Ekspansiyon":	42
TB'de özel tedavi grupları:	42
Gebeler	42
Yeni olgu TB tanısı olan gebelerde önerilen tedavi rejimi	42
Karaciğer hastalığı olanlar	42
Böbrek yetmezliği olanlar	42
Mesane kanserlerinde intraveziküler uygulanan BCG'nin komplikasyonları ve tedavisi	43
Tüberküloz kliniğinde asepsi amacıyla ultraviyole (UV) kullanımı:	43
4. Sağlık Hizmetleri ile İlişkili Enfeksiyonlar	44
Kateter yerine göre kateterlerdeki enfeksiyon riski:	44
Kateter günlerine göre rutin değişimi:	44
Kateterle ilişkili enfeksiyonlarda etkenler:	45
S. aureus enfeksiyonuna zemin hazırlayan durumlar:	45
S. aureus kolonizasyonu ve MRSA burun portörlüğü:	45
Yoğun bakımlarda enfeksiyonları önlemek için:	46
Kateter enfeksiyonlarında tedavi yaklaşımları:	46
Ampirik antibiyotik tedavisi	46
Kültür sonucuna göre	46
Kateter enfeksiyonlarında antibiyotik kilidinin hazırlanması:	46
Vankomisin 5mg/ml + Heparin 2500 U/ml kilidinin hazırlanması:	46
Gentamisin 1mg/ml + Heparin 2500 U/ml kilidinin hazırlanması:	46
Amikasin 1mg/ml kilidinin hazırlanması:	47
Daptomisin kilidinin hazırlanması:	47
Hastanelerde sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesi için:	47
Enfeksiyon Kontrol Komitesinin (EKK) teşkili:	47
Enfeksiyon Kontrol Ekibi:	48
Hastane enfeksiyon hızları hesaplanırken kullanılan formüller:	48
Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon (SHİE) değerlendirilmesinde standardize enfeksiyon oranı (SIR) ve yorumlanması:	48

5. Dezenfeksiyon Antisepsi Sterilizasyon 49

Mikroorganizmalar ve dezenfektanlara duyarlılıkları:	49
Sterilizasyon, dezenfeksiyon, asepsi ve antisepsi tanımı:.....	49
Sterilizasyon yöntemleri:.....	49
Sterilizasyon işlem aşamaları:.....	50
Steril malzemelerin kullanım süreleri:.....	51
Sterilizasyon sürecinin fiziksel, kimyasal ve biyolojik kontrolü (indikatörler):	51
1. Fiziksel kontrol	51
2. Kimyasal kontrol (EN 867, ISO 11140):	51
3. Biyolojik kontrol (EN 866, ISO 11138):	51
Otoklav ile sterilizasyon:.....	52
Gaz Plazma (H2O2-hidrojen peroksit) sterilizasyonu:.....	52
Flash/Hızlı sterilizasyon:.....	52
Etilen oksit ile sterilizasyon:.....	53
Formaldehit ile sterilizasyon:	53
Spalding şeması:	53
Kritik aletler	53
Yarı kritik aletler	53
Kritik olmayan alet ve yüzeyler	53
Etkilerine göre dezenfektanlar:	53
Düşük düzey dezenfektanlar:	53
Orta düzey dezenfektanlar:.....	54
Yüksek düzey dezenfektanlar:.....	54
El antiseptiklerinin antimikrobiyal spektrum ve etki süreleri:	54

6. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları..... 54

DA enfeksiyonlarında patogeneze:	54
Diyabetik nöropati	54
Diyabetik anjiyopati	55
Hiperglisemi	55
DA'da kültür için örnek alımı:	55
DA'da Wagner Sınıflaması:.....	55
DA'da PEDİS sınıflaması:.....	55
DA'ta osteomyelit tanı kriterleri:.....	56
DA tedavisi	56
1. Antibiyoterapi:.....	56
2. Debridman:	57
3. Granülasyon:.....	57
4. Epitelizasyon:.....	57
5. Hiperbarik oksijen	57
6. Ozon	57
7. Yüzeysel oksijen	57

7. Protez Enfeksiyonları.....	58
Protez enfeksiyonlarının zaman açısından sınıflandırılması:.....	58
Protez enfeksiyonlarında tedavi yöntemleri:	58
Protez enfeksiyonu tedavisinde DAİR kavramı:	58
Tek aşamalı replasman artroplastisi:	58
İki aşamalı replasman artroplastisi:.....	58
Protez enfeksiyonlarında etken açısından kesin kanıt:	59
Protez enfeksiyonlarında antibiyoterapi:	59
Ampirik antimikrobiyal tedavi:.....	59
Sonikasyon:	59
8. Antibiyotikler	60
Antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri:	60
Antibiyotiklerin zamana ve konsantrasyona bağlı etkinlikleri:	60
Antibiyotiklerin etki mekanizması:	61
Bakterisid ve bakteriyostatik etkili antibiyotikler:	62
Beta laktam antibiyotikler:	62
Antipsödomonal antibiyotikler:.....	62
Anaerob etkinliği iyi olan antibiyotikler:	62
MRSA etkili antibiyotikler:	62
Majör etkililer	62
Minör etkililer	62
Doğal penisilinler:.....	63
5. kuşak sefalosporinler:	63
Kinolonların sınıflaması:	63
Bazı kinolonların ticari isimleri ve dozları:.....	63
4. Kuşak kinolon endikasyonları:.....	63
Kinolon yan etkileri:.....	64
Kinolon notları:.....	64
Periferik nöropati yapan antibiyotikler:	64
Karbapenemaz etkili antibiyotikler:.....	64
KRE tedavisinde farklı uygulamalar:.....	64
Antibiyotik Direnç Mekanizmaları:.....	65
Edinsel direnç mekanizmaları:	65
Antibiyotik direnç şekilleri:.....	65
Karbapenemazlar (karbapenemleri hidrolize eden β -laktamazlardır)	66
Biyofilm etkili antibiyotikler ve tedaviler:	66
Antibiyotik kombinasyon endikasyonları:	66
Akılcı antibiyotik kullanımı:	66
Hastane antibiyotik kontrol programı:	67
Eskalasyon:	67
De-Eskalasyon:	67
Prokalsitonin düzeyine göre antibiyotik kullanımı:.....	67
Antibiyotiklerle ilgili kısa notlar:	68

Sık kullanılan antimikrobiyaller ve dozları:.....	68
Renal doz ayarı gerekmeyen antibiyotikler:	70
Ağır hepatik yetmezlikte kullanılmaması veya düşük doz kullanılması gereken antibiyotikler:	71
9. Sık Kullanılan Antibiyotik, Antiviral ve Antifungal'lerin Kısa Ürün Bilgileri (KÜB)'nden Alınan Özet Bilgiler	71
Kaspofungin (Cancidas):.....	71
Daptomisin (Cubicin):	72
Ertapenem (İnvanz):.....	73
Kolistin, Polymyxin E (Colymycin):.....	74
Polymyxin B:.....	74
Seftazidim/Avibactam (Avycaz ve Zavicefta):.....	75
Entecavir (Baraclude):	75
Anidulafungin (Eraxis):.....	76
Posakonazol (Noxafil):	76
Vorikonazol (Vfend):.....	77
Fusidik asit (Stafin):.....	78
Fosfomisin (Fosit):	78
Oral Fosfomisin (Monurol):	79
Sık kullanılan antiviral ilaçlar:	79
10. Aşılar	80
Aşılarla ilgili genel özellikler ve uygulamalar:	81
Attenüe (zayıflatılmış) canlı viral aşılar:	83
İnaktif aşılar:	83
Subunit bakteri aşıları:	83
Konjuge polisakkarit aşılar:	83
Pasif bağışıklama:	84
Difteri, Tetanoz, Boğmaca aşıları:	84
Koza projesi:	84
Doğurganlık çağı (15-49 yaş) ve / veya gebe kadınlardaki tetanoz aşı takvimi	85
Tetanoz profilaksisi için yara sınıflaması:.....	85
Tetanoz şüpheli yaralanmalarda temas sonrası profilaksi	85
Mevsimsel grip (influenza) aşısı:.....	86
Pnömonokok aşısı:	86
Hepatit A aşısı:.....	87
Hepatit B aşısı:	88
Suçiçeği (Varicella Zoster) aşısı:.....	88
Herpes Zoster (Zona) aşısı:.....	89
Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak aşıları:	89
Meningokok aşıları:	89
Polisakkarit aşılar:.....	90
Konjuge aşılar:.....	90

Human Papilloma Virüs (HPV) aşısı:.....	90
Haemophilus influenzae tip b (Hib) aşısı:	91
Kuduz aşısı:	91
Polio aşısı:	91
Hematolojik hastalıklarda ve immün sistemi baskılanmış hastalarda aşılama:.....	91
Erişkinlerde risk gruplarına göre aşı önerileri:	91
Kanser hastaları aşı uygulama önerileri:.....	92
Splenektomi yapılmış hastada aşılama:.....	92
İmmünsüprese hastayla teması olanlara canlı aşı uygulamasında dikkat edilecekler:.....	92
Allojenik ve olog KHN sonrası aşı önerileri.....	93
Aşılar ile ilgili bazı notlar:	93
Aşı uygulandıktan sonra geç dönemde (1-2 ay sonra) gelişen yan etkiler:.....	93
Sağlık personeline erişkin aşılama:.....	93
Postexposure uygulaması olan aşılar:.....	93

11. Menenjitler 94

Lumbal ponksiyon (LP) endikasyonları:.....	94
Lumbal ponksiyon mutlak kontrendikasyonları:.....	94
Lumbal ponksiyon relatif kontrendikasyonları:.....	94
Menenjit şüphesi olan hastalarda LP öncesinde beyin BT endikasyonları:	95
Travmatize LP'de BOS değerlendirilmesi:.....	95
Bakteriyel menenjitte ampirik tedavi:.....	96
Beyin tutulumu yapan enfeksiyonlar:	96
Tüberküloz menenjit:.....	97
Tüberküloz menenjitte kortikosteroid kullanım endikasyonları:.....	97
Herpes simplex virüs (HSV) ensefaliti:.....	97
Kriptokok menenjit tedavisi:.....	97
Progressif Multifokal Lokoensefalopati (PML):	98
BOS IgG indeksi:.....	98
Serebral tutulum nedeniyle menenjit-ensefalit ayırıcı tanısında düşünülmesi	
gereken hastalıklar:.....	98
ADEM (Akut Dissemine Ensefalomyelit)	98
Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)	99
SSS Paraneoplastik Sendromları.....	99
Nöro-Behçet	99
PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)	100
Guillain-Barré Sendromu (GBS)	100
Ensefalopatiler:.....	100
Sıcak çarpması:.....	101
İntrakraniyal enfeksiyonların tanısında görüntülemelerin yeri:	101

12. Sepsis 102

Sepsiste tedavi basamakları:	102
Sepsiste hastaya neler yapılmamalı:.....	103
SIRS kriterleri:	104

13. Üriner Sistem Enfeksiyonları 104

Akut komplike olmayan pyelonefrit:	104
Toplum kökenli ÜSE'de en sık karşılaşılan etkenler:	104
Hangi hastalarda ÜSE'yi komplike olarak değerlendirelim:	105
Aseptomatik bakteriüri:	105
Aseptomatik bakteriüriyi ne zaman tedavi edelim:	105
Aseptomatik kandidüriyi ne zaman tedavi edelim:	105
Tekrarlayan ÜSE:	105
Relaps:	105
Reenfeksiyon:	105
Steril piyüri:	106
Fungal ÜSE tedavisinde;	106

14. Febril Nötropeni 106

FEN hastalarında enfeksiyöz etkenler:	107
Hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastada enfeksiyon kaynağı:	107
FEN hastalarına yaklaşım:	107
MASCC skoru ile mortalite arasındaki ilişki:	107
Düşük riskli hastalar:	107
Düşük riskli FEN hastasında ampirik tedavi:	108
Yüksek riskli hastalar:	108
Yüksek riskli FEN hastasında ampirik tedavi:	108
Santral venöz kateter (SVK) enfeksiyonları:	109
SVK'nin çıkarılabileceği durumlar:	109
Mümkünse kateterin çıkarılması gereken durumlar	109
Febril nötropenide pnömoni tedavisi:	110
Febril nötropenide intraabdominal / pelvik sepsis tedavisi:	110
İnvazif fungal enfeksiyon-Tanımlar:	110

15. İmmünsüpresif Hasta, Transplantasyon Yapılmış Hasta ve Biyolojik Ajan Kullanımı ... 110

Doğal immünite komponentleri	110
Yüksek düzey bağışıklık baskılanması yapan durumlar:	110
Düşük düzey bağışıklık baskılanması yapan durumlar:	110
Enfeksiyon esnasında immünsüpresif tedavinin yönetimi:	111
Bakteriyel enfeksiyonlar esnasında immünsüpresif tedavinin yönetiminde genel yaklaşım:	111
Sık kullanılan biyolojik ajanların etki mekanizmaları:	111
Biyolojik ajanların adlandırılma yöntemi:	111
Biyolojik ajan ve aşılama:	111
İmmünsüpresif kabul edilen durumlar:	112
IRIS	112
Solid organ transplantasyonundan önce alıcı ve vericide çalışılması gereken enfeksiyon ilişkili testler:	113

Solid organ transplantasyonunda aşılar:.....	113
Hematolojik maligniteli ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmış olan hastalarda antibiyotik profilaksisi:.....	113
Tiflit (Nötropenik Enterokolit):.....	114
16. Sitomegalovirüs	115
CMV Tanımlar.....	115
Günümüzde CMV enfeksiyonlarının tanısı;	115
CMV enfeksiyonu gelişimi için risk değerlendirmesi ve gansiklovir profilaksi süresi:	117
CMV tedavisinde kullanılan ilaçlar:.....	117
Preemptif tedavi dozu ve süresi:	117
CMV enfeksiyonu monitorizasyonu:.....	118
Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) hastalarında CMV'ye karşı profilaksi:.....	118
HKHN hastalarında CMV tedavisi:.....	118
CMV'de antiviral direnç:.....	119
Hematolojik maligniteli hastalarda CMV yönetimi:.....	119
Spesifik immünsüpresyon:	119
CMV enfeksiyonu ve HIV:.....	120
CMV kolitinde tedavi.....	120
17. İnfektif Endokardit ve Hemokültür	120
İnfektif endokarditin sınıflaması:.....	120
İE tanısında Duke kriterleri:	121
Major (mikrobiyolojik).....	121
Major (kapak ilişkili).....	121
Minor	122
Tedaviyi yönlendirmede ve izlemde ekokardiyografi:	122
İnfektif endokarditli hemodiyaliz hastasında ampirik antibiyoterapi (örnek tedavi):.....	122
Prostetik kapak endokarditi ampirik tedavi:.....	123
Doğal kapak endokarditi ampirik tedavi:.....	123
İnfektif endokardit ile ilgili notlar:.....	123
İnfektif endokarditte hemokültür:.....	123
Hemokültür alımı ile ilgili bazı bilgiler:	124
18. İnfluenza	125
Tarihsel süreçte yaşanmış influenza pandemileri:	125
A/California/8/2009/pH1N1 ile tanımlanan bir influenza virüsünün açılımı;	125
Belli başlı grip etkenleri:.....	125
İnfluenzada oseltamivir kullanma endikasyonları:	126
İnfluenza benzeri hastalık (İBH) yapan viral etkenler:	126
19. Malarya	127
P. falciparum sıtmasının diğerlerinden farkı:.....	127
Endemik bölgelere seyahatlerde sıtma profilaksisi:.....	128
En çok insan öldüren hayvanlar:.....	128

20. Sifiliz.....	128
Sifilizin klinik evreleri:	129
Sifilizde tedavi:	129
Evrelere göre sifiliz tedavisi:.....	130
Nörosifiliz ve oküler sifiliz tedavisi	130
Post-exposure profilaksi	130
Kanıtlanmış veya yüksek olasılıklı konjenital sifiliz ve tedavisi:.....	130
21. Dirençli Bakteri Enfeksiyonları.....	131
ESCAPE (MDR özelliği olan bakteriler) ve direnç türleri:.....	131
Vankomisine Dirençli Enterokoklar (VRE)	131
VRE direnç profili:	131
VRE besiyeri:	132
VRE kolonizasyon ve enfeksiyon risk faktörleri:.....	132
VRE kolonize ve enfekte hasta takip önerileri:	132
Acinetobacter baumannii	132
22. Mikrobiyata	133
Helicobacter pylori	134
Probiyotik:	134
Prebiyotik:	134
Prebiyotik besinler:.....	135
Probiyotik endikasyonları:	135
23. Pnömoniler	135
Pnömoni etkenleri	135
Tipik pnömoni etkenleri:	135
Atipik pnömoni etkenleri:	135
İnterstisyel pnömoni etkenleri:.....	135
CURB 65 Skorlaması.....	136
Akciğerde nodüler görünüm:.....	136
Toplum kökenli pnömonilerde tedavi süreleri:.....	136
Antibiyotik tedavisine yanıtın değerlendirilmesi:.....	136
Plevral efüzyon Light kriterleri:.....	137
Viral pnömoni radyolojisi:	137
Psödomonas pnömonisinde inhaler kolistin kullanımı:	137
Arteriyel kan gazı normal değerleri:	137
24. Fungal Enfeksiyonlar	138
Mantarların sınıflandırması:	138
Aspergillus:.....	139
Antifungal ilaçlar:	139
Candida:.....	139
Candida türlerinde antifungal direnç:.....	139
İnvaziv kandidiyazisde hızlı tanı testleri:	139

Germ tüp (çimlenme borusu) testi:	139
İnvazif kandidiyazis risk faktörleri:.....	140
Kandida skoru:.....	140
Kandida kolonizasyon indeksi (KKİ):.....	140
Kandidemili hasta yönetimi:	141
İnvazif kandida enfeksiyonları ile ilgili bazı notlar:.....	141
İnvazif pulmoner Aspergillus:	142
Aspergillus tanı yöntemleri.....	142
Görüntülemeler.....	142
Galaktomannan	142
Beta-D-Glukan	142
PCR.....	142
Derin doku kültürü ve histopatolojik inceleme	142
Aspergillus tedavisi:	142
Profilaktik başlanan antifungal tedavilerin süresi:	143
Fungal karaciğer apseleri:.....	143
Yeni geliştirilmekte olan antifungaller:.....	143
Sık kullanılan antifungal ilaçlar ve dozları:.....	144

25. Gastroenteritler 144

İnvazif diyare etkenleri:	145
Non invazif diyare etkenleri:	145
İshal nedeniyle gelişen dehidratasyon bulguları:	145
Amebiyazis:	146
Pseudomembranöz enterokolit:.....	147
C. difficile tanı yöntemleri:.....	147
C. Difficile'de klinik evreler:.....	148
Zar Skoru:.....	148
Pseudomembranöz enterokolit tedavisi:	148
Tekrarlayan CDE tedavisi:.....	148
Nörovirüs Gastroenteriti:	149
Blastocystis hominis ve tedavisi:.....	149
Campylobacter spp ve tedavisi:.....	149
Salmonella kronik taşıyıcılığı ve tedavisi:.....	150

26. Mikrobiyoloji-Laboratuvar 150

Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN)-Aside rezistant basil (ARB) boyama:	150
Örneklerin homojenizasyon ve dekontaminasyonu:	150
Yaymanın hazırlanması:	150
EZN boyama prosedürü:	151
Balgamda EZN sonucunu raporlama:	151
Balgam kalitesini değerlendirme (Barlett).....	151
Murray ve Washington değerlendirmesi (x10).....	151
Bazı mikrobiyolojik testlerin kısaltmaları:	152
Polymerase Chain Reaction (PCR):	152

MALDI-TOF (Matriks assisted laser desorption ionization time of flight) Mass Spectrometry:.....	152
Mikroarray yönteminin mikrobiyolojik tanıda kullanımı:	152
Gaita Kültürü:.....	153
Taşıma besiyerleri	153
Seçici besiyerleri	153
Ayırt edici besiyeri	153
Hem seçici hem ayırt edici besiyeri	153
Zenginleştirici besiyeri	153
Antibiyotik duyarlılık testleri:.....	153
Disk difüzyon yönteminde kullanılan Mcfarland bulanıklık indexi:.....	154
Bazı bakterilerin tarihsel sinonimleri:.....	154
Simbiyoz:.....	154
Helmintler (Solucanlar):.....	154
Anti helmintler ve dozları:.....	155
Bakteriyel vajinozis:.....	155
İmmün Floresan Antikor (İFA) testi:	155
27. Profilaksi Verilen Enfeksiyonlar	156
Akut romatizmal ateş:	156
Rekürren selülit:	157
Sıtma:	157
Endokardit:	157
Tetanoz:	157
Kuduz:.....	157
Bakteriyel menenjit (H. influenzae, N. Meningitidis):.....	157
Tbc:.....	158
Kızamık:.....	158
Suçiçeği:.....	158
Şarbon:	158
28. Cerrahi Alan Enfeksiyonları-Profilaksi	158
Yaralar veya cerrahi kesiler:.....	158
Temiz yaralar:	159
Temiz-kontamine yaralar:.....	159
Kontamine yaralar:	159
Kirli yaralar:	159
Cerrahi yaraların sınıflaması:.....	159
29. İzolasyon Önlemleri	160
Solunum izolasyonu:	160
Damlacık izolasyonu:.....	161
Temas izolasyonu:	161
Sıkı temas izolasyonu gerektiren enfeksiyonlar:.....	162

30. Ateş	162
Ateş patogenezi:.....	162
Hiperpireksi:	163
Hipertermi:.....	163
Ateş çeşitleri:.....	163
Ateşin fizyolojik etkileri:	164
31. Kuduz	164
Kuduzda bulaş riskini artırıcı faktörler:	165
Temas sonrası yaklaşım:	166
Kimlere aşı yapılmaz:	167
32. Şarbon	168
Toksinler:.....	168
Şarbonun klinik formları:.....	168
Tedavi:	168
33. Brusella Serolojisi ve Tedavisi.....	169
34. Toksoplazmoz	171
Toksoplazma ile ilgili ELISA test sonuçlarının yorumlanması;.....	172
Serebral toksoplazmozis gelişmiş immünsüpresif hastaların tedavisi:.....	173
İmmünsüpresif hastalarda (AIDS) primer profilaksi:.....	173
Gebelikte toksoplazmoz serolojisi ile ilgili farklı durumlar ve yaklaşımlar:.....	173
35. Tularemi	174
Erişkinde primer tularemi tedavisi:	175
Alternatif tedavi:.....	175
36. Lyme Hastalığı	175
Erken lokalize dönem;	175
Erken yaygın (sistemik) dönem;	175
Geç (kronik) dönem;	175
Tanı;	176
Lyme hastalığında tedavi:.....	176
37. Kalaazar	177
Tanı:.....	177
Mukokutanöz Layşmanyaz	177
Viseral layşmanyaz	177
Tedavi:	177
Kutanöz layşmanyaz:	177
Viseral layşmanyaz:	177
Dünya Sağlık Örgütü'nün visceral layşmanyaz tedavi önerisi:.....	177

38. Kist Hidatik.....	178
WHO USG ile kist morfolojisi sınıflaması	178
Tedavi:	178
39. Fasciola Hepatica.....	179
40. Kedi Tırmalama (Tırnığı) Hastalığı	179
41. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi.....	180
Anamnez ve fizik muayene bulguları:.....	180
Laboratuvar bulguları:	180
Kötü Prognostik Faktörler:.....	180
Olası vaka:	180
Kesin vaka:	181
Tedavi:	181
Ribavirinin KKKA tedavisindeki dozu (DSÖ önerisi):	181
KKKA temas sonrası yönetimi:.....	181
42. Aktinomikoz	181
43. Nokardiyoz	182
Tedavi:	182
Primer rejim:.....	183
Beyin absesi veya pnömoni	183
Alternatif rejim:.....	183
Beyin absesi	183
Pnömoni	183
Lenfadenit ve/veya deri apseleri	183
44. Parvovirüs B19.....	183
45. Ateşle Seyreden ve Enfeksiyon Hastalıkları Ayırıcı Tanısında Yer Alan Hastalıklar....	183
Dressler sendromu:	183
Dress sendromu:	183
Steven-Jhonson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz:	184
PFAPA sendromu:	184
Periyodik ateş sendromları:.....	184
IgG4 ilişkili hastalık:	184
46. Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV):	185
MERS-CoV'da klinik bulgular:	185
MERS-CoV olası vaka tanımı:	185
47. Varicella ve Herpes Zoster.....	186
Suçiçeği bulaşma şekli:.....	186
Suçiçeği tedavisi:	186

İmmünpresif hasta tedavisi:	186
Herpes zoster:	187
Zona tedavisi:	187
Hafif orta vakalar	187
Şiddetli vakalar	187
Alternatif tedavi	187
48. Q Ateşi	188
Akut Q ateşi:	188
Kronik Q ateşi:	188
Q ateşi endokarditi özellikleri:	189
Q ateşi tedavisi:	189
49. Leptospirozis	189
50. Nedeni Bilinmeyen Ateş	191
Klasik NBA:	191
Sağlık hizmetleri ile ilişkili NBA:	192
Febril nötropeni ile ilişkili NBA:	192
HIV ile ilişkili NBA:	192
NBA nedenleri ve görülme oranları:	192
Enfeksiyon hastalıkları yaygın nedenler:	192
Enfeksiyon hastalıkları nadir nedenler:	192
Kollajen-vasküler hastalıklar yaygın nedenler:	193
Kollajen-vasküler hastalıklar nadir nedenler:	193
Neoplazmalar-maligniteler yaygın nedenler:	193
Neoplazmalar-maligniteler nadir nedenler:	193
Değişik yaygın nedenler:	193
Değişik nadir nedenler:	193
Tanı:	193
Tedavi:	194
Prognoz:	194
NBA için önemli notlar:	194
51. Ebola	194
Araştırma aşamasında olan tedaviler:	195
Vaka Tanımı:	196
52. Batı Nil Virüsü	196
Klinik formlar:	196
1. Asemptomatik (%60-80)	196
2. Batı Nil ateşi (%20-40)	196
3. Nöroinvasif hastalık (%1)	196
53. Sandfly Fever	197
54. Zika Virüs	197

55. Akdeniz Benekli Ateşi.....	198
56. Peritonit.....	198
Asit sıvısının değerlendirilmesi:.....	198
Primer peritonit:	199
1. Spontan bakteriyel peritonit (SBP):.....	199
2. TB peritonit	199
3. Sürekli ayaktan periton diyalizi ile ilişkili peritonit.....	199
Sekonder bakteriyel peritonit:	200
57. Septik Artrit.....	200
Septik artrit sınıflandırması.....	200
1. Akut monoartiküler	200
2. Kronik monoartiküler	200
3. Poliartiküler	200
Olası etkenler	201
Akut monoartiküler	201
Kronik monoartiküler	201
Poliartiküler	201
Tedavi	201
Akut monoartiküler.....	201
Kronik monoartiküler.....	202
Poliartiküler	202
58. Gazlı Gangren ve Nekrotizan Fasiit-Fournier Gangreni	202
Gazlı Gangren (Klostridial Miyonekroz):.....	202
Nekrotizan Fasiit-Fournier Gangreni:	202
59. Botulismus	204
60. Mukormikozis	205
61. Transfüzyon Tıbbı ve Transfüzyon Pratiği	206
Kan transfüzyon endikasyonları	207
Tam kan.....	207
Eritrosit (RBC) süspansiyonu	207
Yıkılmış eritrosit süspansiyonu	208
Taze donmuş plazma (TDP)	208
Trombosit süspansiyonu.....	208
Aferez trombosit süspansiyonu avantajları:	208
Aferez trombosit süspansiyonu dezavantajları:.....	209
İki farklı aferez yöntemi söz konudur:	209
Transfüzyon başlama ve uygulama süreleri	209
Kan ürünü ısınlama	209
Otolog transfüzyon	210
Lökosit filtre kullanımı	210

Transfüzyon reaksiyonları.....	210
Kan transfüzyon pratiği ile ilgili bilgiler	211
62. BK Virüs.....	213
Tanı yöntemleri:.....	213
Tedavi:	213
Cidofovir (Vistide):.....	213
63. ORF	213
64. Kompleman Sistemi ve Enfeksiyon İlişkisi	214
Kompleman sisteminin fonksiyonları:	214
Edinsel kompleman yetmezlikleri:.....	214
Hangi durumlarda kompleman eksikliğinden şüphelenelim:	214
65. Hemofagositik Sendrom (Hemofagositik Lenfositik Lenfositik-HLH).....	215
HLH klinik ve laboratuvar bulguları:	215
Splenomegali.....	216
66. Ektima Gangrenozum	217
67. Zoonotik Virüsler.....	217
68. Whipple Hastalığı.....	217
69. HELL (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and A Low Platelet Count)	218
70. Human Herpes Virüsler	218
71. Akut Romatizmal Ateş	218
ARA'nın Major Bulguları:.....	218
ARA'nın minör bulguları:.....	218
Geçirilmiş A grubu streptokoksik enfeksiyon bulgusu:.....	218
Tedavi:	219
72. Enfeksiyon Zinciri	219
Enfeksiyon etkeni	219
Enfeksiyon kaynağı (rezervuar)	219
Kaynaktan çıkış yolu (çıkış kapısı)	220
Yeni konakçıya bulaşma yolu (taşınma)	220
Yeni konakçıya giriş yolları (giriş kapısı)	220
Enfeksiyona duyarlı organizma (duyarlı konakçı).....	220
73. Kesici Delici Alet Yaralanmaları	220
74. Steroid Eşdeğerlik Tablosu	221
75. Vajinal Akıntı Ampirik Tedavisi	221

76. Göz Enfeksiyonları	221
Göz dibi muayenesinde bulgu verebilen enfeksiyonlar:	221
Göz dibi muayenesinde bulgu verebilen otoimmün hastalıklar:	221
Anatomik tutulumu göre göz enfeksiyonları:	221
77. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar ve Etkenleri	222
78. Lejyonella Tanı, Tedavi ve Sürveyansı	222
Lejyonella sürveyansı	222
Lejyonella şüphesi varsa iki türlü eradikasyon yapılır:	223
Su depolarının dezenfeksiyonu ve su analizleri:	223
79. Sürveyans Çeşitleri	223
80. Bakteri ve Virüs Arasındaki Farklar	223
Bakteri:	223
Virüs:	224
81. Endotrakeal Açık Aspirasyon	224
82. Gebelikte İlaç Kategorileri	225
83. Doppler USG Akım Paternleri	225
84. Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi	225
85. Sık Tekrarlayan Herpes Labialis Tedavisi	226
86. Enfeksiyon Hastalıkları Acilleri	226
87. Stenotrophomonas Maltophilia	226
88. Kolanjit	227
89. Atıklar	228
90. ASA Fiziksel Durum Skalası	228
91. Glaskow Koma Skoru	228
92. MASCC Risk İndeksi Skoru	229
93. Eritema Nodosum Nedenleri	229
94. Bakteriyofajlar	229
95. İdiyopatik Granüloamatöz Mastit	230
96. Kemik Dansitometri	230

97. Postoperatif Ateş Nedenleri.....	230
Enfeksiyonlar:.....	230
Enfeksiyon dışı nedenler:	231
98. Otoimmün Hepatit.....	231
99. Quorum Sensing (QS).....	231
100. mikroRNA (miRNA)	232
101. Hidradenitis Süpürativa	233
Evrelendirme	233
Tedavi:	233
102. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Antibiyotik Kullanımı.....	233
103. El Ayak Ağız Hastalığı.....	234
104. Onikomikoz (Tinea Unguium) Tedavisi.....	234
Ayak tırnak mantarında tedavi:	234
Terbinafin tedavisi	234
Itrakonazol tedavisi	234
105. Karaciğer Biyopsisi	234
Karaciğer biyopsisi rölatif kontrendikasyonları:	235
Karaciğer biyopsisi kesin kontrendikasyonları:	235
Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) 4.2.13.F'e göre biyopsi için kontrendikasyon bulunan hastalar:	235
Girişim sonrası takip:.....	235
Komplikasyonlar:.....	235
106. USG Görüntüleme İle Benign (Enfeksiyon) ve Malign Lenf Nodu Ayırımı	235
Görüntülemede (USG, BT) benign ve malign lenf nodu özellikleri	236
107. Kısa Bilgi Notları	236
Kaynaklar	239

İçindekiler

xxvii

A

3TC	Lamivudin
AASLD	The American Association for the Study of Liver Diseases
ABC	Abacavir
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver
APRI	AST to Platelet Ratio Index
ART	Antiretroviral Tedavi
ASA	American Society of Anesthesiologists

B

BIC	Bictegravir
-----	-------------

C

CCR5	Chemokine Receptor Type 5
CDE	Clostridium Difficile Enfeksiyonu
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute

D

DEA	Doğrudan Etkili Antiviral
DHHS U.S.	Department of Health & Human Services
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir

E

EACS	The European AIDS Clinical Society
EASL	The European Association for the Study of Liver
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
ECLIA	Electrochemiluminescence Immunoassay
EFV	Efavirenz

ELFA	Enzyme-linked Fluorescence Assay
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ETA	Endotracheal Aspirat
EUCAST	The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
EVG/c	Elvitegravir/cobisistat

F

FDA	U.S. Food and Drug Administration
FIB4	Fibrosis 4 Index
FTC	Emtricitabine

G

GBP	Geniştirilmiş Bağışıklama Programı
GBS	Guillain-Barré Sendromu

H

HAI	Histolojik Aktivite İndeksi
HBO	Hiperbarik Oksijenin
HCC	Hepatocellular carcinoma
HELLP	Hemolysis Elevated Liverenzymes Low Platelet
HKHN	Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HSCT	Hematopoietic Stem-Cell Transplantation

i

IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFI	Invasive Fungal Infection
IGRA	Interferon Gamma Releasing Assay
INSTI	Integrase Strand Transfer Inhibitor
IRIS	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome
IVIG	İntra Venöz İmmün Globulin

J

JC Virus	John Cunningham Virus
----------	-----------------------

K

KHB	Kronik Hepatit B
KHD	Kronik Hepatit Delta
Kİ-KDE /CRBSI	Kateter İlişkili Kan Dolaşım Enfeksiyonu
KİT	Kemik İliği Transplantasyonu
KRE	Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE)
KVY	Kalıcı Viral Yanıt

L

LAM	lipoarabinomannan
LIA	Line Immunoassay
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir
LTBE	Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

M

MAC	Mycobacterium Avium Complex
MALDI-TOF	Matriks Assisted Laser Desorption Ionization Time of Flight
MASCC	Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC)
MEIA	Microparticle Enzyme Immunoassay
MELD	Skor Model For End-Stage Liver Disease Score
miRNA	mikroRNA
MSÜ	Merkezi Sterilizasyon Ünitesi
MTBC	Mycobacterium Tuberculosis Complex

N

NAAT	Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NNRTI	Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NPV	Negative Predictive Value
NRTI	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor
NÜS	Normalin Üst Sınırı
NVP	Nevirapine

O

OHB	Okült Hepatit B
-----	-----------------

P

PCP	Pneumocystis Pneumonia
PFAPA	Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis, Adenitis
PI	Protease Inhibitor
PML	Progresif multifokal lökoensefalopati
PPD	Pürified Protein Derivative
PPV	Positive Predictive Value
PTZ	Protrombin Zamanı

Q

QS	Quorum Sensing
----	----------------

R

RAL	Raltegravir
RIBA	Recombinant Immunoblot Assay

RPV Rilpivirine
RTV Ritonavir

S

SIR Standardized Infection Ratio
SHİE Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon
SKİ-KDE/CLABSI Santral Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu
SOFA Sepsis-Related Organ Failure Assessment

T

TAF Tenofovir Alafenamide Fumarate
TDF Tenofovir Disoproxil Fumarate
TDM Tüberküloz Dışı Mikobakteriler
TÖP Temas Öncesi Profilaksi
TSP Temas Sonrası Profilaksi

U

UHESA Ulusal Hastane Enfeksiyonları Surveyans Ağı
UNAIDS The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS

Z

ZDV Zidovudine

Primum Non Nocere (Önce Zarar Verme)

1

1. Viral Hepatitler

Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

Hepatit B virüsü (HBV) Hepadnaviridae ailesinden küçük çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Antijenik yapı olarak HBsAg (Hepatit B surface antigen), HBeAg (Hepatit B early antigen), HBcAg (Hepatit B core antigen)'yi içerir. HBV enfeksiyonu küresel çapta bir halk sağlığı sorunudur. **HBsAg ilk tanımlandığında Avustralya antijeni olarak adlandırılmıştır.**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2019 verilerine göre dünyada HBV ile enfekte insan sayısı 296 milyondur. Söz konusu verilere göre her yıl 1,5 milyon yeni enfeksiyonun geliştiği tahmin edilmektedir. 2019'da 820 bin kişi HBV ile ilişkili karaciğer hastalıkları nedeniyle hayatını kaybetmiştir. **HBV'nin dünyadaki prevalansı yaklaşık olarak %3,6 civarındadır. <%2 seroprevalansa sahip coğrafyalar düşük prevalans, %2-7 arası orta prevalans, >%8 yüksek prevalans olarak değerlendirilmektedir. Türkiye %2,3 prevalans ile orta prevalans grubunda yer almaktadır.**

HBV enfeksiyonunda klinik seyir enfeksiyonun alındığı yaşla ilişkilidir. Perinatal dönemde bulaş olmuşsa HBV'de kronikleşme oranı %90, 5 yaş altında %20-50, erişkin yaşta ise %5 civarındadır. Taşıyıcıların; %70'i inaktif taşıyıcı, %30'u kronik hepatit, %1-3'ü siroz ve/veya hepatosellüler karsinoma (HCC)'dir.

HBV'nin coğrafi dağılımları bölgelere göre farklılık gösteren A'dan J'ye kadar harflerle gösterilen 10 civarında genotipi mevcuttur. **Ülkemizde daha çok genotip D'ye rastlanmaktadır.**

HBV patogenezi:

HBV sitopatik bir virüs değildir, inoküle olunca konağın doğal ve immün yanıtının bir çok elemanını harekete geçirir, bunlar da HBV enfeksiyonunun seyrini belirler. CD4 T hücreleri immün yanıtı düzenler iken CD8 T hücreleri karaciğer hasarı ve viral kirensten sorumludurlar. Kronik enfeksiyonlarda doğal immün yanıt ve T hücre fonksiyonlarında yetersizlik vardır. Bu yetersizlik nedeniyle viral kontrol sağlanamaz ama inflamatuvar hücrelerin karaciğerde toplanmasına katkıda bulunurlar. Bu da karaciğer hasarını artırır:

- CD8+ T lenfositlerin sitotoksik etkisi ile enfekte hepatositler sitolize uğrar.
- İnterferon gama, interferon alfa/beta ve TNF alfa ile virüs replikasyonu baskılanır.
- B hücre yanıtı HBV tespiti ve rezolüsyonunda bütünleyici bir rol oynar. HBV'nin yüzey antijenine karşı antikor (anti-HBs) yanıtının virüsü nötralize etme özelliği vardır. Serbest virüs partiküllerine bağlanıp, dolaşımdan kaldırarak veya hepatositlere tutunmasını engelleyerek HBV klirensini sağlar.

Kronik HBV enfeksiyonunun (HBeAg pozitif) doğal seyri:

HBeAg pozitif	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
HBsAg	Yüksek	Yüksek
HBeAg	Pozitif	Pozitif
HBV-DNA	$>10^7$ IU/ml	$10^4 - 10^7$ IU/ml
ALT	Normal	Yüksek
Karaciğer hasarı	Minimal	Orta/Ciddi
Eski tanımlama	İmmün toleran	İmmün reaktif

Kronik HBV enfeksiyonunun (HBeAg negatif) doğal seyri:

HBeAg negatif	Kronik enfeksiyon	Kronik hepatit
HBsAg	Düşük	İntermediate
HBeAg	Negatif	Negatif
HBV-DNA	<2000 IU/ml	>2000 IU/ml
ALT	Normal	Yüksek
Karaciğer hasarı	Yok	Orta/Ciddi
Eski tanımlama	İnaktif taşıyıcı	Reaktif kronik hepatit

İnaktif HBsAg taşıyıcılarında heryıl %1-3 oranında spontan HBsAg serokonversiyonu gelişir.

HBV'de tam kür; HBsAg, cccDNA ve entegre HBV-DNA kaybı anlamına gelir.

İnaktif HBV taşıyıcılığı kriterlerinden birisi de HBsAg kantitasyonunun <1000 U/ml olmasıdır.

2018 AASLD rehberine göre ALT için NÜS değeri erkeklerde 35 U/L, kadınlarda 25 U/L olarak kabul ediliyor.

Serumda HBV-DNA'nın saptanamadığı alt değer; <25 IU/ml'dir.

Akut Hepatit B'de tedavi:

Akut HBV enfeksiyonu semptomatik veya asemptomatik seyredebilir. Genellikle anikterik ve asemptomatik seyrettiği için çoğu kez akut dönemde tanı konamamaktadır. Klinik bulgusu olan olguların büyük kısmı hastaneye yatırılmadan takip edilebilir.

Akut HBV enfeksiyonunda; semptomlara yönelik destek tedavisi ile birlikte hastalara istirahat önerilir. Bu istirahat olabildiğince yatak istirahati şeklinde olmalıdır. Bilindiğinin aksine diyet kısıtlamasına gerek yoktur. Çünkü bu dönemde hasta karaciğere ilave yük getirebilecek türden yiyecekleri iştahsızlığı nedeniyle zaten alamaz.

Klinik ve laboratuvar iyileşme sağlanıncaya kadar alkol ve hepatotoksik ilaç kullanımı-
mından kaçınılmalıdır.

İmmün yetmezliği olmayan, akut hepatit B enfeksiyonlu hastalarda nükleoz (t)id analogları kullanımına hasta bazında karar verilmelidir. Akut hepatit B klinik bulguları ile karşımıza gelen hastaları, kronik hepatit B'nin akut alevlenmesi açısından da değerlendirmemiz ve bu açıdan ayırıcı tanıya gitmemiz gerekir. Akut alevlenme immünsüpresif tedaviye bağlı olarak gelişebileceği gibi özellikle HBeAg negatif kronik HBV hastalarında olduğu gibi kendiliğinden de gelişebilir. Ayrıca HBV/HCV koenfeksiyonu olan hastalarda, HCV'nin direkt etkili antivirallerle tedavisini sonrasında da HBV alevlenmesi görülebilir.

Akut HBV'de antiviral tedavi endikasyonları:

- INR $\geq 1,5$ ve/veya PTZ normalin üst sınırından 4 sn daha uzun olması
- Bilinç değişikliği
- >4 hafta T.bilirubin >10 mg/dl veya > 4 hafta persistan semptomlar
- Fulminan hepatit
- İmmünsüpresyon
- HCV veya HDV ile koenfeksiyon
- PİK ALT ve AST değerlerine ulaşıldığı halde HBV-DNA baskılanması görülmeyen durumlarda nükleoz (t)id analogu tedavisi yapılmalıdır.

Kronik Hepatit B'de tedavi kararı:

Siroz olmayan hastalarda tedavi kararı

HBV-DNA düzeyi ≥ 2000 IU/ml olan hastalar, karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilerek tedavi kararı verilmelidir. Bu kapsamda ALT değeri normalin üstünde olan hastalar ve ALT değeri sürekli normal olan hastalar ile HBeAg pozitif (immüntoleran) hastaların tedavi yaklaşımlarında farklılık vardır:

• 30 yaşın altında olanlar

30 yaşın altında, HBeAg pozitif, ALT değeri normal, HBV-DNA düzeyi yüksek, belirgin karaciğer hasarı olmayan ve ailede hepatosellüler karsinoma veya siroz öyküsü olmayan hastalar 3-6 ay arayla takip edilmelidir.

• 30 yaş ve üzerinde olanlar

30 yaşın üzerinde, HBeAg pozitif, ALT değeri normal, HBV-DNA düzeyi yüksek, ailede hepatosellüler karsinoma ve/veya siroz öyküsü olan veya ekstrahepatik tutulumu olan hastalara karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan testlerle değerlendirilmeden bağımsız olarak tedavi verilmelidir.

EASL 2017 rehberinde; HBV-DNA >20.000 IU/ml ve ALT >2xNÜS olan hastalarda fibroz derecesinden bağımsız olarak tedavi önerilmektedir.

Karaciğer biyopsisinde Ishak skoruna göre Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥ 6 veya Fibrozu ≥ 2 olan hastalara tedavi verilmelidir.

Karaciğer biyopsisine alternatif olarak veya biyopsi yapılamayan durumlarda transiyent elastografi ve serum biyokimyasal belirteçler (APRI, FIB4, FibroTest) kullanılabilir.

Siroz olan hastalarda tedavi kararı

Kompanse siroz ve saptanabilir HBV-DNA'sı olan, HBeAg pozitif/negatif hastalar ALT düzeylerinden bağımsız olarak tedavi edilmelidir. Bu hastalarda siroz tanısı; klinik, laboratuvar, karaciğer biyopsisi veya invazif olmayan fibroz ölçüm yöntemleri ile konulabilir.

Dekompanse siroz ve saptanabilir HBV-DNA'sı olan, HBeAg pozitif veya negatif hastalar veya karaciğer nakli endikasyonu olan hastalar ALT düzeylerinden bağımsız olarak (ALT düzeyleri normal olsa bile) acilen tedavi edilmelidir. Bu hastalara biyopsi gerekmez.

Kronik Hepatit B de non-invaziv biyokimyasal belirteçler:

APRI, FIB4, FibroTest, FibroScan, USG-Elastografi ve MR Elastografi gibi testleri, DSÖ biyopsi ihtiyacını azaltmak ve tedavi ihtiyacı olan hastayı belirlemek için önermektedir. Bu testlerle yanlış pozitif ve negatif değerlendirmeler olabildiğinden bu testlerin yanında yaş, yüksek ALT ve HBV-DNA seviyesi gibi diğer kriterlerin de kullanılması önerilmektedir. Tüm kronik viral hepatitlerde fibroscan yapılması önerilmektedir. **Doku sertliği-elastisitesi kantitatif değeri olarak kiloPascal (kPa) birimi kullanılmaktadır. Transient elastografik uygulamalarda elde edilmiş 7 kPa'nın altındaki değerler karaciğer fibrozisini dışlayıcı özelliktedir. Buna karşılık 9 kPa'nın üstündeki değerler anlamlı fibrozis ($\geq F2$), 12 kPa'nın üstü değerler ise yüksek olasılıkla siroz (F4) anlamına gelmektedir.**

Akut hepatitte, asit varlığında, obezitede ve kalp yetmezliğine bağlı karaciğer konjesyonunda USG-Elastografinin tanı değeri sınırlıdır.

Biyopsi (2000-3000 TL) ile karşılaştırıldığında fibroscan (500-2000 TL) daha maliyet etkindir. Noninvazif yöntemlerle fibröz yok ve ALT düzeyi normal veya $<2 \times \text{NÜS}$ ise biyopsi ile tedavi gerektiren inflamasyon ihtimali $<5\%$ 'tir. Bu nedenle biyopsi önerilmez.

AST to Platelet Ratio Index (APRI):

Hastanın AST değeri (IU/L)

AST normal değer üst sınırı (40) (IU/L)

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST değeri}}{\text{Trombosit sayısı (10}^9\text{/L)}} \times 100$$

APRI skoru $>1,0$; sirozu göstermedeki duyarlılığı %76, özgüllüğü %72

APRI skoru $>0,7$; önemli fibrozisi göstermedeki duyarlılığı %77, özgüllüğü %72

APRI, karaciğer fibrozis değerlendirmesinde HCV ve NAFLD'de kabul edilebilir bir doğruluk gösterse de HBV'de başarısızdır.

Lin at al. Hepatology 2011

Fibrosis 4 Index (FIB4):

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Hastanın yaşı} \times \text{AST değeri}}{\text{Trombosit sayısı (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}}}$$

FIB-4 <1,45= ciddi hepatik fibroz NPV %90

FIB-4 >3,25= %97 özgüllük ile sirozu gösterir. Ciddi hepatik fibroz PPV %65

HBV tedavisinde kullanılan güncel ilaçlar:

Pegile interferon ve oral antiviraller

Oral antiviraller: Lamivudin, Telbuvudin, Adefovir, Entekavir, Tenofovir Disoproxil Fumarate-TDF, Tenofovir Alafenamide Fumarate-TAF

Tenofovir Disoproxil Fumarate-TDF'in en önemli iki yan etkisi, böbrek ve kemik doku üzerinedir.

Nukleoz(t)id analogu kullanılacak ise öncelikle entekavir veya tenofovir tercih edilmelidir. Halen başka bir nukleoz(t)id analogu ile tedavi olan hastalardan, HBV-DNA negatifliği devam ediyorsa ve ilaçla ilgili bir yan etki veya komplikasyon söz konusu değilse tedaviye aynı şekilde devam edilebilir. Ancak hasta sirotik ise diğer nukleoz (t)id analoglardan TAF'a geçiş yapılmalıdır.

Pegile interferon: Naive hastalarda pegile interferon ve nukleoz (t)id analogu arasındaki seçimde, hastanın özellikleri ve kişisel tercihi dikkate alınmalıdır. Kompanse sirozu olan hastalarda pegile interferon tedavisi dekompanasyona yol açabilmektedir. Dekompanse sirozu olan hastalarda ise kullanılmamaktadır.

Genotip D de pegile interferon yanıtı diğer genotiplere göre daha düşüktür. Bu durum göz önünde bulundurularak seçilmiş olgularda pegile interferon kullanılabilir. **HBeAg pozitif, viral yükü düşük olan (HBV-DNA <2x10⁶ IU/ml) ve ALT'si yüksek olan (ALT>2XNÜS) hastalarda pegile interferonların etkisi daha yüksektir.** ALT normal olan veya viral yükü yüksek olan (HBV-DNA > 10⁹ IU/ml) hastalarda pegile nterferon kullanılmamalıdır.

KHB'de tedavide kullanılacak ajanlar:

Siroz olmayan hastalar

HBsAg pozitifliği ile birlikte HBV-DNA düzeyi ≥ 2000 IU/ml saptananlardan karaciğer biyopsisinde Histolojik Aktivite İndeksi (HAI) ≥6 ve/veya Fibroz ≥2 olan veya invazif olmayan fibroz yöntemleri uygulanmış ise transiyent elastografi ile ≥F2 karşılığı olan hastalara pegile-interferon veya oral antiviral ilaçlar başlanmalıdır.

Siroz olan hastalar

Kompanse Siroz

HBsAg ve HBV-DNA pozitifliği olan kompanse evredeki karaciğer sirozlu hastalara potent ve direnç bariyeri yüksek oral antiviral ilaçlardan biri olan entekavir veya tenofovir tedavisi başlanmalıdır. Kompanse siroz tanısı için, invazif olmayan

elastografi ve biyokimyasal göstergelere dayalı testler (APRI, FIB4, FibroTest) de kullanılabilir.

Dekompanse Siroz

Dekompanse sirozda (Asit, Varis kanaması, Hepatik ensefalopati, Total bilirubin ≥ 3 mg) tedavi için tek koşul; saptanabilir HBV-DNA varlığıdır. Bu kapsamda HBV-DNA'nın <2000 olduğu durumlarda da entekavir veya tenofovir tedavisi verilmelidir.

Tedavi Süresi

Nükleoz (t)id analogu için tedavi süresi: Kompanse veya dekompanse sirozlu hastalarda oral antiviral tedaviye koşulsuz ve süresiz olarak devam edilmelidir.

Sirozu olmayan HBeAg (+) KHB'li hastalarda HBeAg serokonversiyonu geliştikten sonra tedaviye bir yıl daha devam edildikten sonra tedavi kesilebilir.

Siroz olmayan HBeAg (-) KHB'li hastalarda HBsAg negatifleşmeden tedavi kesilmez.

HBsAg (+), HBeAg (-) seçilmiş hastalarda ≥ 3 yıl virolojik baskılanma elde edilmişse ve nükleoz (t)id analogu kesilince en az bir yıl takip garantisi sağlanmış ise kesilebilir (EASL 2017).

Hemodiyalize giren KHB'li hastalarda tedavi:

Bu hastalarda yan etkileri nedeniyle interferon tedavisi iyi bir seçenek değildir. İlk seçenek entekavir olabilir. Lamivudin ile direnç sorunu yaşanabileceğinden dolayı, direnç bariyeri yüksek bir antiviral olduğu için renal transplantasyon adaylarında da ilk seçenek entekavir olabilir. Kullanılacak oral antiviral ilaçlar için doz, kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır.

Karaciğer naklinden sonra Hepatit B enfeksiyonu profilaksisi:

Hastaların transplantasyona mümkün olan en düşük HBV-DNA düzeyi ile girmesi için güçlü etkili ve direnç bariyeri yüksek olan tenofovir veya entekavirden birisinin transplantasyondan önce başlanması gerekir. Nükleoz(t)id analogu ile kombine olarak uygulanan **Hepatit B Hiperimmün Globulin (HBIG)'nin transplantasyon sonrası HBV reenfeksiyonunu önlemede etkili, güvenilir ve maliyet etkin olduğu bilinmektedir.**

Yüksek risk grubu

Nakil öncesi HBV-DNA pozitifliği

Nakil öncesi HBeAg pozitifliği

Nakil öncesi HSK varlığı

Antiviral tedaviye düşük uyum

Antiviral ilaç direnci

Eşlik eden HDV ya da HIV enfeksiyonu

Düşük risk grubu

Nakil öncesi HBV-DNA negatifliği
Nakil öncesi HBeAg negatifliği
Nakil öncesi HCC olmaması
Antiviral tedaviye yüksek uyum
Antiviral ilaç direnci olmaması
Eşlik eden HDV ya da HIV enfeksiyonu olmaması

HBV nüksünü önlemek amacıyla düşük risk grubunda bulunan hastalara; anhepatik fazda 5,000 IU, yüksek risk grubunda olanlara ise 10.000 IU IV, HBIG uygulanması önerilmektedir. Karaciğer nakli sonrası ilk 7 günde günlük doz 2.000 IU'yu geçmeyecek şekilde ve HBsAg serokonversiyonu gelişinceye kadar HBIG uygulamasına devam edilmelidir. Yedinci gün sonunda HBsAg ve anti-HBs titresi bakılmalı, HBsAg pozitif ise 7 gün daha günlük 2.000 IU HBIG verilmelidir.

Karaciğer nakli sonrası dönemde HBV nüksünü önlemek için idame HBIG uygulaması olarak, aylık 2.000 IU HBIG uygulanmaktadır. İdame anti-HBs titresinin de 50 IU/L üzerinde olması hedeflenmektedir.

Düşük risk grubunda olan hastalarda HBIG uygulaması nakilden bir yıl sonra kesilebilir. Potent nükleozid analogları tedavisine devam edilir. Yüksek risk grubunda yer alan hastalarda ise nakilden sonra HBV nüksünü engellemek için potent nükleozid analogları ile birlikte HBIG tedavisinin uzun süreli verilmesi önerilmektedir.

Delta hepatiti ve HBV/HIV koenfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli yapılmış olan hastalarda HBV nüksünü önlemek amacıyla antiviral tedaviyle birlikte yaşam boyu HBIG uygulaması önerilmektedir.

Karaciğer nakli sonrasında KHB tedavisi:

Tedavi seçimine, hastanın daha önce almış olduğu profilaktik tedavi ve HBV mutantlarının varlığı göz önünde bulundurularak karar verilir. Naive hastalarda tenofovir veya entekavir tercih edilmelidir. Bu hastalardaki sınırlı etkisi ve ciddi yan etkileri nedeniyle interferon kullanılmamalıdır. Alıcının HBsAg negatif, vericinin anti-HBc pozitif olduğu durumlarda entekavir veya tenofovir ile profilaksi uygulanmalıdır.

Transplantasyon dışı immünsüpresif tedavi alan KHB'li hastalarda tedavi-profilaksi:

İmmünsüpresif tedavi planlanan hastalarda HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs taraması yapılmalıdır. HBsAg ve/veya anti-HBc IgG pozitifliği varsa HBV-DNA çalışılmalıdır. Profilaktik tedavide entekavir veya tenofovir seçilmelidir. HBsAg pozitif hastalarda mümkünse immünsüpresif tedavi başlanmadan bir hafta önce veya eşzamanlı olarak tedavi başlanmalıdır. İmmünsüpresif tedavi bittikten sonra profilaktik tedaviye en az 12 ay daha devam edilmelidir.

HBsAg negatif ve anti-HBc IgG pozitifliği olan hastalarda HBV-DNA pozitifliği varsa profilaktik tedavi verilir. HBsAg negatif, anti-HBc IgG pozitif ve HBV-DNA negatif

olgularda anti-HBs'den bağımsız olarak, HBV reaktivasyon riskinin yüksek olduğu KİT ve Rituximab gibi immunsupresif tedavi alacaklara profilaktik tedavi önerilmektedir. HBV reaktivasyonu yönünden düşük riskli immunsupresif tedavileri alan hastalar ise 3 ayda bir HBV-DNA kontrolü ile izlenmelidir. Ancak HBV-DNA testi yapılamıyorsa ve/veya hastanın kontrollerine düzenli gelemeyeceği düşünülüyorsa bu hastalara da doğrudan profilaktik tedavi başlanabilir. Hepatit B'ye bağlı aktif karaciğer hastalığı var ise, genel hepatit B tedavisi ilkeleri ile hareket edilmelidir.

Hamilelik ve kronik hepatit B:

1. Annede viremi düzeyi yüksek ve HBeAg pozitif ise immunoprofilaksiye rağmen perinatal geçiş olabilir. İmmünoprofilaksiye rağmen (HBV aşısı ve HBIG) genel perinatal bulaşma oranı %3'tür. HBeAg pozitif gebelerde bu oran %7, HBV-DNA pozitif gebelerde %9'dur. KHB'li gebeye 3. trimester sırasında tedavi verilmesi annede viral yükü düşürür. Buna ilave olarak doğumda bebeğe HBIG ve HBV aşılarının da uygulanması ile HBV'nin perinatal geçişi azaltılabilir. KHB'li gebelerde her trimester başında viral yük, ALT, AST düzeyleri bakılmalıdır. **Gebede HBV-DNA >200.000 U/ml ise gebeliğin 24-28. haftasında antiviral tedavi başlanır. HBV-DNA <200.000 U/ml olan gebelerde önceki doğumlarında bebeklerine bulaşma olmuş ise antiviral tedavi önerilir.**

Antiviral tedavi almakta iken gebe kalan hastalarda ilk üç ay için tedavinin kesilmesi hasta bazı değerlendirilir. Yüksek fibröz düzeyi ve sirozu olanlarda kesilmemelidir.

FDA listesinde lamivudin ve entekavirin gebelik kategorisi C, tenofovir ve telbivudinin gebelik güvenlik kategorisi B'dir. Gebelik döneminde tenofovir tedavisi önerilmektedir.

2. **Antiviral tedavi almakta iken gebe kalan KHB'li hastalarda tedaviye tenofovir ile devam edilmelidir.**
3. HBV pozitif gebe kadınlar; genelde immüntoleran (HBeAg ve HBV-DNA'ları pozitif) dönemdeki hastalardır. Bu nedenden dolayı doğumu takip eden 3 ay içinde antiviral tedavi kesilmektedir. Bu hastalar alevlenme açısından 3 ile 6 ayda bir ALT ile takip edilmelidir.
4. Gebelik esnasında tedavi endikasyonu doğan hastalar gebe olmayanlar gibi tedavi edilir.
5. **Perinatal bulaşmayı azaltmak için sezaryen önerilmez.**
6. **Tedavi almayan HBsAg pozitif annelerde veya tenofovir almakta olan annelerde anne sütü ile beslenme kontrendike değildir. Tenofovirin anne sütündeki düzeyleri çok düşüktür.**
7. **İnterferonun gebelikte kullanımı kontrendikedir.**
8. **HBsAg pozitif anne süt verebilir.**

İzole anti-HBc IgG pozitifliğinde

HBsAg negatif, anti-HBs negatif ve anti-HBc IgG pozitifdir. HIV ve HCV koenfeksiyonu olanlarda, intravenöz ilaç kullananlarda, immünsüpresif durumlarda ve gebelik-

te daha sık görülmektedir. Ancak bu durumlar dışında da rastlanabilen bir serolojik profildir.

Okült HBV Enfeksiyonu:

Okült Hepatit B Enfeksiyonu (OHB); HBsAg (-) bir olguda HBV-DNA'nın (<200 IU/ml) pozitif saptanması durumudur.

Seropozitif OHB: Anti-HBc ve/veya anti-HBs varlığı ile karakterizedir.

Seronegatif OHB: Anti-HBc ve anti-HBs'nin olmaması durumudur.

Fulminant Hepatit B

Sarılık ve koagülopatiyile birlikte karaciğer fonksiyonlarının hızla bozulduğu ve hepatik ensefalopatinin geliştiği klinik bir tablodur. Bu tür hastalar, mutlaka yoğun bakım ünitesinde izlenmeli ve en yakın karaciğer transplantasyonu yapılabilecek merkeze sevk planlanmalıdır. Karaciğer transplantasyonu yapılamayan hastalarda mortalite yüksektir.

Akut karaciğer yetmezliği tablosu gelişen her hasta karaciğer nakline adaydır ve bu açıdan değerlendirilmelidir. Antiviral kullanımı, virüs yükünün düşürülmesiyle karaciğer yetmezliği tablosunun ilerlemesinin önlenmesi, özellikle de karaciğer nakli yapılamayacak durumlarda morbidite ve mortalitenin azaltılmasında yararlı olabilir.

Antiviral tedavi başlanması kararı verilirken, karaciğer fonksiyon bozukluğunun ve protrombin aktivitesinin değerlendirilmesi önemlidir. INR ≥ 2 ya da protrombin aktivitesi <40 ise antiviral tedaviye gecikmeden başlanmalıdır. Kronik Hepatit B'nin akut alevlenmesine bağlı yetmezliklerde ETV ve TDF gibi yüksek genetik bariyerli antiviraller kullanılmaktadır.

Fulminant HBV'ye bağlı karaciğer yetmezliğinde ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın, PTZ >100 saniye ve INR $>6,5$ olması veya aşağıdaki beş ölçütten üçünün olması, kötü prognozla ilişkilidir ve **transplantasyon ölçütleri** olarak kabul edilir:

- Olgunun <10 ya da >40 yaşında olması;
- Etiyolojik nedenin ilaç toksisitesi olması;
- Ensefalopati gelişmeden önceki sarılık süresinin 7 günden uzun olması;
- PTZ >50 saniye (INR $>3,5$) olması;
- Serum bilirübin düzeyinin $>17,6$ mg/dl olması

HBV'de ekstrahepatik tutulumlar (%10-20 oranında görülür):

1. Poliarteritis nodoza
2. Dermatit
3. Artrit
4. Kriyoglobulinemi
5. Glomerulonefrit

Child Pugh skorlama sistemi:

	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Şiddetli
Bilirubin mg/dl	<2	2-3	>3
Albumin mg/dl	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Protrombin zamanı(sn)	<4	4-6	>6
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4

Child A: 5-6 (İyi kompanse hastalık) Child B: 7-9 (Ciddi fonksiyonel bozukluk) Child C: 10-15 (Dekompanse siroz)

Karaciğer nakli için child skoru en az 7 olmalı (Child B),

MELD skoru:

6-40 arası değerler söz konusudur. Meld skoru; kreatinin, bilirubin ve PTZ (INR) değerleri girilerek hesaplanır. **Örnek web: www.mayoclinic.org/meld/** Kreatinin, bilirubin ve PTZ (INR) değerlerine ek olarak serum sodyum ve hasta yaşını da içeren MELD skoru hesaplamaları da mevcuttur.

Karaciğer nakli için, MELD skoru >14 olmalıdır.

İkter çeşitleri:

(eski lüzumlu propedötik, şimdinin lüzumsuz bilgisi mi? Asistanlık yıllarıma ait 1987-1991):

1. Flavin ikter: Saman sarısı – hemolitik nedenler
2. Rubin ikter: Kırmızımsı – akut viral hepatitte
3. Verdin ikter: Yeşilimsi – uzamış hepatosellüler hepatitte
4. Melas ikter: Siyahımsı – uzun süren mekanik tıkanıklıklarda

AASLD, EASL ve APASL açılımları:

AASLD: The American Association for the Study of Liver Diseases

EASL: European Association for the Study of the Liver

APASL: Asian Pacific Association for the Study of the Liver

HBV kısa notlar:

- Kronik hepatit B tedavisi ile:
 1. Siroz ve dekompanse siroz önlenabilir.
 2. Karaciğerdeki fibrozisin ilerlemesi durdurulabilir.
 3. HCC gelişimi önlenabilir.
 4. HBV-DNA negatifleşebilir.
- Hepatit B veya Hepatit C hastalarında Anti-HAV IgG negatif ise mutlaka HAV aşısı yapılmalıdır.
- HBV'de cccDNA aktivitesini, HCC gelişme riskini ve antiviral tedaviyi sonlandırma olasılığını gösteren yeni marker: Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg). Denatüre edilmiş HBeAg, HBcAg ve çekirdek ilişkili protein p22cr'nin antijenik reaktivitesini kombine eder. Yüksek seviyedeki HBcrAg, HCC için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Düşük seviyeler ise inaktif taşıyıcılık durumunu gösterebilir.

- HBV DNA düzeyini ve takibini içeren HBV DNA kantitatif-zaman indeksinin (HBV DNA quantitation-time index-HDQTI), HBV ile ilişkili HCC prognozunu belirlemede kullanılabileceği bilinmektedir (cut off değeri: 34). **HDQTI** ile kötü prognoz saptanan bireylerin fibroscan veya USG-elastografi ile sık aralıklarla takibi önerilmektedir.
- Gelecekte klinik kullanım için uygulamaya girebilecek bir başka potansiyel yeni viral belirteç; viral replikasyon aktivitesini gösteren ve antiviral tedavi yanıtının izlenmesini sağlayan **HBV pregenomik RNA**'dır.
- Günümüzde HBV'ye yönelik tarama, izleme veya tedaviye başlama süreçlerini yönetmek amacıyla geliştirilen **yapay zeka uygulamaları** da mevcuttur.

Hepatit C Virüs Enfeksiyonu

HCV tek zincirli bir RNA virüsüdür. DSÖ'nün 2019 yılı için yaptığı tahminlere göre dünyada 58 milyon insan kronik hepatit C virüsü enfeksiyonuna sahiptir ve her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni enfeksiyon meydana gelmektedir. 2019 yılında, Hepatit C kaynaklı siroz ve hepatoselüler karsinomadan yaklaşık 290.000 kişinin hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir.

HCV'nin dünyadaki prevalansı yaklaşık olarak %1 civarındadır. HCV açısından <%1 seroprevalansa sahip coğrafyalar düşük prevalans, %1-2 arası orta prevalans, >%2 yüksek prevalans olarak değerlendirilmektedir. **Türkiye %0,6-0,8 arası prevalans ile düşük prevalans grubunda yer almaktadır.** HCV bulaştıktan sonra %80 asemptomatik, %20 semptomatik olarak seyreder. Olguların %85'i kronikleşir. %15'i iyileşir. Tedavi edilmediği takdirde 20-30 yıl sonra kronik HCV olgularının %20'sinde siroz gelişir. Bunların da her yıl %3'ünde dekompanseasyon, %1-4'ünde de HCC gelişir. Karaciğer transplantasyonu geçiren tüm hastaların %40'nın nedeni HCV'dir.

Kronik hemodiyaliz hastalarında HCV prevalansı yüksektir. 2004 yılında yapılan geniş çaplı bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında HCV sıklığı %13,5 bulunmuştur (DOPPS Study). Aynı çalışma 2013 yılında tekrar yapılmış ve prevalansın %9,5'e düştüğü gösterilmiştir. 2010 tarihli diyaliz merkezleri yönetmeliğinde HBsAg (+) hastalar için ayrı bölüm, HCV (+) hastalar için ise ayrı cihaz zorunluluğu getirilmiştir. **Anti-HCV ve HCV-RNA pozitif olup doğrudan etkili antiviral (DEA) ile tedavi edildikten sonra kalıcı viral yanıt elde edilen hastalar seronegatif cihazda diyaliz tedavisine alınmalıdır.**

HCV'nin tanısında Anti-HCV ve HCV-RNA testleri kullanılmaktadır. Tek başına anti-HCV'nin pozitif olması HCV enfeksiyonunun varlığını göstermez. Enfeksiyon tanısı için altın standart test HCV-RNA'dır. Tedaviden beklenen veya tedavide kür değişimimiz olay, kalıcı HCV-RNA negatifliğini sağlamaktır. Anti-HCV hayat boyu pozitif olarak kalır. HCV kor antijen testi de HCV viremisinin saptanması amacıyla kullanılan bir başka testtir.

Kronik HCV tanısı konmuş tüm hastalar tedavi endikasyonu kapsamındadır. Tedavi, hastanın genotip ve fibröz durumuna göre belirlenir. **HCV'nin bilinen 8 genotipi bulunmaktadır. En son Genotip 7; Demokratik Kongo Cumhuriyeti'ndeki yedi enfekte kişide tanımlandı. Genotip 8; Pencap'tan (Hindistan) dört enfekte kişide**

bulundu. Türkiye’de en yüksek prevalansa sahip olan genotip 1b’dir (%68-94). Tedavide ribavirinli veya ribavirinsiz DEA’lar kullanılır. HCV tedavisinde artık pegile interferon önerilmemektedir.

HCV’de hastalığın prognozunu olumsuz etkileyen faktörler:

1. Obezite 2. Karaciğer yağlanması 3. Alkol kullanımı 4. HIV ve HBV koenfeksiyonu 5. Erkek cinsiyet 6. Siyah ırk 7. Diyabet 8. Enfeksiyonun ileri yaşta edinilmesi 9. Enfeksiyonun süresi.

Assit varlığı, hepatik ensefalopati, sarılık (Total bilirubin >3 mg/dl) ve özofagus varis kanamasının varlığı sirotik hastalarda **dekompanseasyon** belirtileridir.

IL28B polimorfizmi ile tedaviye cevap ve kalıcı virolojik yanıt arasında yakın ilişki mevcuttur.

HCV tedavisine başlamadan önce; genotip-subtip tayini ve karaciğer hastalığının derecesi saptanmalıdır. Karaciğer hastalığının derecesini belirlemede invaziv olmayan yöntem olarak; kan değerlerinin ölçümlerine dayanan APRI ve Fib-4 gibi testler ile görüntülemeye dayanan elastografi yöntemi kullanılmaktadır. İnvazif yöntem olarak da karaciğer biyopsisi yapılabilir. Ayrıca hepatit A ve B araştırılmalı ve gerekiyorsa aşıları yapılmalıdır. Hastalar, HCV’ye eşlik eden karaciğer ve karaciğer dışı hastalıklar yönünden de araştırılmalıdır.

HCV tedavisine başlarken; HCV-RNA, hemogram, ALT, AST ve kreatinin bakılması gerekir. Tedavi altında iken **ribavirin** kullanılıyorsa; 2. haftada Hb, 4. haftada HCV-RNA ve dört haftada bir ALT, bilirubin; **sofosbuvir** kullananlarda kreatinin bakılmalıdır. Tedavi bittiğinde HCV-RNA tekrarı yapılmalıdır. 12-24. haftada kalıcı viral yanıt elde edilmiş ise HCV-RNA takibi sonlandırılabilir. Hastalar başta ribavirin olmak üzere ilaç yan etkileri ve gebelik önlenmesi konusunda bilgilendirilmelidir.

HCV’de tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan tanımlar;

Tedavi sonu yanıt: Tedavi bittiğinde HCV-RNA’nın negatifleşmesidir.

Kalıcı virolojik yanıt: Tedavi bittikten sonraki 12. haftada (KVY12) veya 24. haftada (KVY24) serumda HCV-RNA’nın saptanamaması (<15 IU/ml) durumudur.

Relaps: Tedavi sonu virolojik yanıt alınıp tedavi kesildikten sonra HCV-RNA’nın yeniden pozitifleşmesi durumudur.

HCV’de tedavi rejimini belirlerken karaciğerin fibröz durumunu bilmek gerekir. Bu maksatla yapılacak olan altın standart işlem, karaciğer biyopsisidir. Fibrozis ve siroz durumunu belirlemek için biyopsi dışında noninvazif yöntem olarak fibroscan (elastografi) de yapılabilir. Fibroscan’da elde edilecek >10 kPa sonucu, fibröz 3 ve 4 ile uyumlu olarak değerlendirilir.

HCV tedavisinde kullanılan DEA’lerin isimlendirme yöntemi:

.....previr: Proteaz (NS3-4a) inhibitörü

.....asvir : NS5a inhibitörü

.....buvir : Nükleozid/nonnükleozid (NS5b) inhibitörü

HCV tedavisinde çok sayıda DEA bulunmakla birlikte Türkiye’de halen yaygın olarak kullanılan ve SGK geri ödemesi olan ilaçlar aşağıdadır.

HCV tedavisinde kullanılan güncel DEA'lar:

Maviret: Kombine tablet (Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg) 1x3 tb/gün yemeklerle.

Maviret kullanımı:

Tedavi naife hastalar

Hasta profili	Tedavi süresi	
	Siroz olmayan	Siroz olan
Genotip 1-6	8 hafta	12 hafta

Tedavi deneyimli hastalar

Hasta profili	Tedavi süresi	
	Siroz olmayan	Siroz olan
NS 5A inhibitörü naife* GT 1, 2, 4-6	8 hafta	12 hafta
NS 5A inhibitör deneyimli GT 1, 2, 4-6	16 hafta	16 hafta
Genotip 3 tedavi deneyimi olan		

* PR. SOF + PR. SOF + R. SMV + SOF. SMV + PR. TVR + PR veya BOC + PR almış

Böbrek yetmezliği:

Diyaliz gören hastalar dahil olmak üzere herhangi bir derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda maviret dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh A) derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda Maviret dozunun ayarlanması gerekli değildir. Maviret, orta şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh-B) olan hastalarda önerilmemekte olup, şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda kontrendikedir.

Gebelik:

Ribavirin ve DEA'ların gebelikte kullanılması kontrendikedir. Ribavirin kullanımından 6 ay sonrasına kadar gebe kalınmasına izin verilmemelidir.

Viekirax + Exviera

Kombine tablet (Paritaprevir 12,5 mg-Ritonavir 75 mg-Ombitasvir 50 mg) + Dasabuvir 250 mg (PROD rejimi). Viekirax 1x2 tb/gün yemekle. Exviera 2x1 tb/gün yemeklerle.

Viekirax/ Exviera ± RBV kompanse sirotik hastalar da dahil GT1b hastalarında endikedir.		
Hasta profili	Rejim	Süre
GT1b siroz olmayan	Viekirax/ Exviera	12 hafta
GT1b siroz olan	Viekirax/ Exviera + RBV	12 hafta

Harvoni:

Kombine tablet (Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg) 1x1 tb/gün 1,4,5,6 genotipler:

Nonsirotik, siyahi değil, HIV enfekte değil ve HCV-RNA < 6 milyon kopya ise. 8 hafta süre ile.

Sirotik, siyahi, HIV enfekte ve HCV-RNA > 6 milyon kopya ise. 12 hafta süre ile.

Dekompanse siroz: 12 hafta + ribavirin (Ribavirin 600 mg başlanması, tolere edildikçe yükseltilmesi tavsiye edilir.)

Dekompanse siroz: Ribavirinsiz 24 hafta.

Sovaldi:

Sofosbuvir. Sofosbuvir kombinasyon tedavisi için peginterferon alfa ve ribavirin ile birlikte kullanılmaktadır. Önerilen doz günde bir kez yemekle veya aç karnına oral yoldan alınan 400 mg'lık bir tablettir.

Epclusa:

Sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg

Genotip 1, 2, 4, 5 veya 6:

Sofosbuvir /velpatasvir; 12 hafta

Dekompanse sirozda:

Genotip 1-6: Sofosbuvir /velpatasvir; 12 hafta

Ribavirin kullanılamayan hastalarda 24 haftaya uzatılmalıdır.

Vosevi:

Sofosbuvir 400 mg + velpatasvir 100 mg + voksilaprevir 100 mg

Copegus:

200 mg tb. Ribavirin <75 kg olan hastada 1000mg/gün, >75 kg olan hastada 1200mg/gün yemeklerle. Ribavirinin düşük dozlu tedavisi: 600mg/gün. Hb <10 g/dl veya tedavi sırasında <8,5 g/dl olursa ribavirin kullanılmamalıdır.

HCV/HIV koenfeksiyonu:

HCV/HIV koenfeksiyonu olan hastalarda karaciğer hastalığı ile ilişkili morbidite ve mortalite, HCV ile monoenfekte hastalara göre daha fazladır. Bu tür riskleri ortadan kaldırmak için HCV tedavisine öncelik verilmelidir. HCV/HIV koenfekte hastalarda tedavi önerileri, tedavinin etkinliği ve yan etki oranları, HCV monoenfekte hastalardan farklı değildir. Burada dikkat edilmesi gereken DEA'lar ile antiretroviral ilaçlar arasındaki etkileşimdir.

Genelde CD4 hücre sayısından bağımsız olarak HIV ve HCV tedavisinin birlikte başlanması önerilmekle beraber;

- CD4 hücre sayısı <200/mm³ olanlara öncelikli olarak ART başlanır.

ART naive hastalarda ART'ye bağlı potansiyel ilaç toksisitesinin değerlendirilmesi, ART ile sağlanan immün restorasyon ve HIV-RNA süpresyonunun teorik olarak HCV üzerindeki olumlu etkilerini artırma etkilerinden dolayı, genellikle ART başlandıktan 4-6 hafta sonra HCV'ye yönelik tedavi başlanması önerilmektedir.

- CD4 hücre sayısı $>200/\text{mm}^3$ olan olgularda öncelikle DEA ile HCV tedavisi başlanır.
- CD4 hücre sayısı $>500/\text{mm}^3$ olan hastalarda ART, HCV tedavisi tamamlanana kadar ertelenebilir.
- SOF/LDV ve GLE/PIB tedavi süresi 12 haftaya uzatılmalıdır.

HCV/HBV koenfeksiyonu:

Dünyada 15 milyon kişide HCV/HBV koenfeksiyonu mevcuttur. İnterferens kapsamında bu iki virüs birbirini baskılama özelliğine sahiptir. HCV tedavi edildiğinde HBV alevlenebilir. Bu nedenle Kronik hepatit B tedavi kriterlerini karşılayanlarda HCV ve HBV tedavileri birlikte başlanır.

HBV tedavi endikasyonu olmayan HBsAg pozitif hastalarda HCV tedavisi sırasında ve tedavi bitiminden 3 ay sonrasına kadar HBV reaktivasyonu olabilir. Bu nedenle HBV-DNA takibi yapılmalıdır. Yakından takip edilemeyecek hastalarda entekavir veya tenofovir başlanması ve bu tedaviye hepatit C tedavisi bittikten 3 ay sonrasına kadar devam edilmesi uygundur.

HBsAg negatif olan ve anti-HBs ve/veya anti-HBc IgG pozitif olan hastalarda HBV reaktivasyonu nadir olup DEA tedavi sırasında aralıklı olarak serum ALT takibi yapılması yeterlidir.

HBsAg (+) hastadan, HBsAg (+) veya Anti-HBs (+) hastaya rızası alınarak böbrek nakli yapılabilir. Böbrek nakli yapılacak hastada ayrıca HBV'ye bağlı siroz mevcut ise tek başına böbrek nakli uygun değildir. Bu tür hastalarda böbrek + karaciğer transplantasyonu birlikte düşünülmelidir.

HCV/Kronik böbrek hastaları:

G1, 2, 3, 4, 5,6 ile enfekte hastalarda: Glecaprevir + Pibrentasvir 8-12 hafta

G1b ile enfekte hastalarda : Paritaprevir+Ritonavir+Ombitasvir+Dasabuvir 12 hafta

Akut Hepatit C tanısı:

- İmmün kompetan hastalarda
 - Anti-HCV'nin negatif, HCV-RNA'nın pozitif olması,
 - Daha önce negatif olduğu bilinen kişide anti-HCV'nin pozitifleşmesi.
- Şüpheli teması olan kişilerde 48 saat içinde anti-HCV ve HCV-RNA düzeyi tayin edilmelidir.
 - Anti-HCV ve HCV-RNA negatif ise erken tedavi planlanıyorsa iki hafta sonra HCV-RNA bakılır, negatif ise 6 aya kadar 4 haftada bir anti-HCV, HCV-RNA bakılır.
 - Anti-HCV pozitif ve HCV-RNA negatif olanlarda yeniden enfeksiyon ihtimaline karşılık iki hafta sonra HCV-RNA bakılır, negatif ise 6 aya kadar 4 haftada bir HCV-RNA ölçümü yapılır.
 - Akut hepatitle uyumlu klinik ve laboratuvar bulgularının (10 katın üzerinde ALT seviyesi ve/veya sarılık) olması tanıyı destekler.

- Şüpheli temas hikayesi olmayanlarda, hastalık genellikle asemptomatik seyreder. Bu nedenle akut hepatit C tanısının konması zordur.
 - ALT yüksekliği saptanan bir hastada diğer bütün sebepler ekarte edildiğinde HCV-RNA pozitifliği varsa akut hepatit C'den kuşulanılabilir. Bu tür durumlarda;
- >1 log'dan fazla dalgalanan HCV-RNA düzeyi şiddetle akut hepatit C'yi tanımlar.
- Anti-HCV düşük titrede olup HCV-RNA pozitif olduğunda da akut hepatit C ihtimali yüksektir. (Hepatit C klavuzu 2019)

Akut HCV tedavisi:

Akut HCV tanısı konduğunda hemen DEA tedavisi başlanmalıdır.

- Genotip 1, 4, 5, 6 ile enfekte olanlarda Sofosbuvir + Ledipasvir 8 hafta
 - Genotip 1b ile enfekte olanlarda Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir 8 hafta kullanılabilir veya bütün genotiplerde;
 - Glecaprevir + Pibrentasvir 8 hafta veya
 - Sofosbuvir + Velpatasvir 8 hafta kullanılır.
- <https://www.vhds.org/tr/files/download/p1df3g9ba81mitg1g2bh3i25qm4.pdf>

HCV'de ekstrahepatik tutulumlar:

1. Esansiyel mix kriyoglobulinemi
2. Vaskülit
3. Membranoproliferatif glomerulonefrit
4. Monoklonal gamopati
5. Sjögren sendromu
6. Porfiriya kutanea tarda, liken planus
7. Kollajenozlar

Hepatit D Virüs Enfeksiyonu

Hepatit delta virüsü (HDV), yalnızca hepatit B virüsü ile enfekte olan bireylerde enfeksiyon yapabilen küçük, defektif bir RNA virüsüdür. HDV'nin kendi zarf proteini yoktur ve hepatit B yüzey antijenini (HBsAg) kendi zarf proteini olarak kullanır. HDV'nin 8 genotipi mevcut; Türkiye'de daha çok genotip 1 görülüyor. HDV enfeksiyonu, koenfeksiyon veya süperenfeksiyon olarak tanımlanan iki ayrı klinik formda ortaya çıkabilir. HDV; Akut Hepatit B virüsü ile birlikte koenfeksiyona neden olur. HBsAg taşıyıcısı olan veya kronik hepatitlilerde ise sonradan eklenerek süperenfeksiyona neden olabilir. **Koenfeksiyonda transaminazlarda 2-5 hafta arayla iki kez artış olur. Genellikle ilk yükselme HBV, ikinci yükselme HDV enfeksiyonuna bağlıdır.** Fulminan hepatit gelişme riski tek başına HBV enfeksiyonuna göre daha fazladır. Kronikleşme oranı, HDV koenfeksiyonunda %2-7, HDV süperenfeksiyonunda ise %90 civarındadır.

Delta hepatitinde laboratuvar tanı

Tanı göstergeleri	AkutHBV/HDV Koenfeksiyonu	HDV Süperenfeksiyonu	KronikHDV Enfeksiyonu
HBsAg	Pozitif	Pozitif	Pozitif
Anti-HBc IgM	Pozitif	Negatif	Negatif
Serum HDV-RNA	Erken, geçici	Erken, sürekli	Genellikle pozitif
Anti-HDV, total	Geç düşük titre	Hızlıca yükselen titreler	Yüksek titreler
Anti-HDV, IgM	Geçici tek gösterge	Hızlıca yükselen kalıcı titreler	Genellikle yüksek titreler
Karaciğer HDAg	Endike değil	Pozitif	Genellikle pozitif

Akut fulminant hepatit D enfeksiyonunda mortalite oranı çok yüksektir. Özgün antiviral tedavi söz konusu değildir. Akut fulminant hepatitlerde uygulanan klasik destek tedavileri uygulanmalıdır. Bu kapsamda enfeksiyon, hepatik ensefalopati ve koagulopati ile mücadele edilmelidir. Olgular transplant merkezlerinde takip edilmeli ve gerekirse karaciğer transplantasyonu uygulanmalıdır.

ALT'nin normal olduğu HDV-RNA pozitif hastalarda HDV-RNA testi tekrarlanmalıdır. Çünkü HDV-RNA testi halen standardize edilememiş, yalancı pozitifliği ve negatifliği yüksek bir testtir.

Kronik Hepatit Delta (KHD) tedavisi 80'li yıllardan günümüze kadar değişmemiştir. **Mevcut durumda tek etkin tedavi interferon tedavisidir. Günümüzde klasik interferonlar yerine pegile interferon alfa 2a veya 2b kullanılmaktadır. Tedavi genel olarak hepatit B'nin Peg IFN tedavisi gibidir ve bir yıl sürelidir. Tedavinin 6. ayında HDV-RNA'da 1 log'dan fazla düşüş görülmeyen hastaların tedaviye hiç cevap verme olasılığı yüksektir.**

KDH'de tedavi yanıtının değerlendirilmesi:

Biyokimyasal yanıt

Tam yanıt: Serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin normalleşmesi

Virolojik yanıt

Tam yanıt: HDV-RNA'nın saptanamayacak düzeye inmesi

Kısmi yanıt: HDV-RNA'nın bazal seviyesine göre en az bir log azalma

Histolojik yanıt

İnflamasyon ve fibrozda azalma, nekro-inflamatuvar skorda iki ve üzerinde azalma.

Tedavide öncelikle biyokimyasal ve virolojik yanıtlar değerlendirilmelidir. Başarılı Kronik hepatit D tedavisinde beklenen sonuç; HDV-RNA ve HBsAg kaybı ile birlikte anti-HBs'nin pozitifleşmesidir.

Kompanse sirozlularda KHD enfeksiyon tedavisi ve izlemi:

Yakın izlem ile pegile interferon tedavisi denenebilir. Yan etki ve dekompanseasyon riski fazladır. Gerekğinde doz düzenlemesi ile bu durum önlenabilir. Kompanse

sirozlu ve KHD'li vakalarda interferon alfa tedavisi ile karaciğer histolojisinde düzelme saptanan olgular bildirilmiştir. Dekompanse sirozlularda interferon tedavisi kontrendikedir.

- ALT yüksek ve HDV-RNA (+) kompanse evrede karaciğer hastalığı olan tüm hastalar tedavi edilmelidir. Bu hastalarda tedavi kararı için karaciğer biyopsisine gerek yoktur.
- ALT yüksekliğine rağmen HDV-RNA (-) olan durumlarda HDV-RNA tekrarlanmalıdır, yine negatif ise, enzim yüksekliğinin başka nedenleri araştırılmalıdır (ilaç, alkol, NASH, otoimmün hepatit gibi)
- HBV replikasyonu ön planda olan ve kompanse evrede karaciğer hastalığı olan delta hepatitli hastalarda nukleoz(t)id analogları kullanılabilir.
- Delta hepatitine bağlı dekompanse karaciğer sirozunda interferon tedavisi kontrendikedir. Bu hastalarda nukleoz(t)id analogları kullanılabilir ve karaciğer transplantasyonu da düşünülmelidir.
- KDH'de son yıllarda henüz faz çalışmaları devam eden; prenilasyon inhibitörleri, hepatosit giriş inhibitörleri ve nükleik asit polimerleri ümit vaat etmektedir.

İnaktif hepatit B'de hepatit Delta virüs süper enfeksiyon oranı: %12

Kronik aktif hepatit B'de hepatit Delta virüs süper enfeksiyon oranı: %27

Dekompanse sirotik hepatit B'de hepatit Delta virüs süper enfeksiyon oranı: %47

Hepatit E Virüs Enfeksiyonu

Hepatit E virüs (HEV); hepeviridae ailesinden zarfsız bir RNA virüsüdür. 4 genotipi var; Türkiye'de HEV1 ve HEV2 genotipleri daha yaygındır. Bulaşma esas olarak fekal-oral yolla; kişiden kişiye temas veya kontamine yiyecek ve içecek tüketilmesi ile gerçekleşir. Transfüzyon ve vertikal bulaş gibi diğer bulaş yolları da bildirilmektedir.

Türkiye'de akut hepatit E enfeksiyonu sporadik olarak görülmektedir. Akut HEV enfeksiyonu nadiren kronikleşse de immünsüpressif bireylerde genotip 3 ile %67 gibi yüksek oranda kronikleşmektedir. Başta organ transplantasyonu yapılan kişiler olmak üzere immünsüpresif tedavi alanlarda ve gebelerde ikinci ve üçüncü trimesterde HEV enfeksiyonuna bağlı fulminant hepatit gelişimi ve komplikasyon riski yüksektir.

Ülkemizde HEV prevalansı bölgelere göre değişkenlik göstermekle birlikte, genel seroprevalansı %6,3 olarak saptanmıştır

Dünya genelinde 20 milyon HEV ile enfekte birey olduğu tahmin edilmektedir. DSÖ verilerine göre HEV enfeksiyonu 2015'te viral hepatit ölümlerinin %3,3'üne; yani 44.000 ölüme yol açmıştır.

Hepatit E enfeksiyonu tanısında kullanılacak testler:

Hepatit E enfeksiyonu tanısında Anti-HEV IgM, IgG ve HEV-RNA testleri kullanılmaktadır.

Hepatit E enfeksiyonu tedavisi:

Akut hepatit E genellikle tedavi gerektirmez. İmmün yeterli bireylerde akut hepatit E için yalnızca semptomatik tedavi verilir, çoğu kendiliğinden düzelir. **Ciddi akut hepatit E olgularında 21 gün ribavirin kullanımının karaciğer fonksiyonlarında hızlı düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ancak gebe kadınlarda ribavirin kontrendike olduğu için kullanılamaz.**

Kronik Hepatit E, immünsüpresif hastalarda tedavi edilir. Burada en önemli nokta mümkün olabiliyorsa immünsüpresyon derecesinin azaltılmasıdır. İnterferonlar tedavide oldukça yararlı olmalarına karşın yan etkileri kullanımda güçlükler yol açmaktadır. İmmünsüpresif hastalarda ribavirin iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.

2. HIV/AIDS

Human immunodeficiency virüs; retroviridae ailesinin orthoretrovirinae alt familyasında yer alan lentivirusun bir üyesidir. HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki subtipi mevcuttur. HIV-1'in 9 (A-I), HIV-2'nin ise 5 (A-E) alt tipi vardır. HIV-1 ve HIV-2'nin genom benzerliği %40 civarındadır.

HIV'in önemli genleri ve kodladıkları proteinler:

GAG: Matris (MA; p17), Kapsid (CA; p24), Nükleokapsid (NC; p7)

Pol: Proteaz (PR; p10), Polimeraz (Revers Transkriptaz-RT; p55/51), İntegraz (IN; p32)

ENV: gp120, gp41

HIV, CD4 reseptörlerine (CCR5, CXCR4) gp120 ve gp41 adezinleri ile tutunur.

HIV/AIDS epidemisi, bugün küresel ölçekte önemli bir boyuta ulaşmıştır. Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı (UNAIDS) 2021 yılı raporuna göre; dünyada HIV epidemisinin başlangıcından bu yana 79,3 milyon kişi HIV ile enfekte olmuş, 36,3 milyon kişi ise AIDS ile ilişkili hastalıklar nedeni ile hayatını kaybetmiştir. 2020 sonu itibarıyla HIV enfekte insan sayısı 37,7 milyon, 2020'de yeni enfekte olan sayısı 1,5 milyon, 2020 yılında AIDS ilişkili hastalık nedeniyle ölen sayısı 680 bin, 30 Haziran 2021 yılına kadar ART'ye ulaşan hasta sayısı 28,2 milyondur.

Ülkemizde 1985 yılından 15 Kasım 2021 tarihine kadar doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirimi yapılan 29,284 HIV (+) kişi ve 2052 AIDS vakası mevcuttur. Vakaların %81,2'si erkek, %18,8'i kadın olup %16'sı yabancı uyruklu kişilerden oluşmaktadır. Vakaların en fazla görüldüğü yaş grubu; 25-29 ve 30-34 yaş grubudur.

Ülkemizde 01 Ocak - 15 Kasım 2021 tarihleri arasında 2021 HIV (+) kişi ve 53 AIDS vakası olmak üzere toplam 2074 vaka bildirilmiştir.

2020 yılında bildirimi yapılan vakalardan 25-29 yaş grubu, diğer yaş gruplarına göre daha fazla sayıdadır.

90-90-90 hedefi;

UNAIDS'in salgınla mücadele için 2015 yılında kabul ettiği ve 2020 hedefi olarak belirlendiği son küresel stratejisi, 90-90-90 olarak bilinen iddialı hedeflerdi. Bu kapsamda;

- HIV ile yaşayan tüm insanların %90'ının saptanması,
- HIV enfeksiyonu teşhisi konan tüm insanların %90'ının antiretroviral tedavi alması,
- Antiretroviral tedavi gören tüm insanların %90'ında viral baskılama olması planlanmıştır.

UNAIDS 2021 raporuna göre, dünya'da bu hedeflere ulaşım oranları ilk 90'da %84, ikinci 90'da %87 ve üçüncü 90'da %90 şeklindedir.

Ülke olarak UNAIDS'in 2020 yılı için koyduğu küresel hedef olan 90-90-90'ın bir hayli uzağında 41-88-96 düzeyindeyiz.

UNAIDS son dönemde 90-90-90 hedefine **dördüncü 90'**ı da eklemeyi önermektedir. Dördüncü 90; viral baskılananların yüzde 90'ının sağlıkla ilgili iyi bir yaşam kalitesine sahip olması anlamına gelmektedir.

UNAIDS, HIV'e karşı 2030 yılında ulaşılması gereken yeni hedefleri 95-95-95-95 olarak yeniden revize etmiştir.

Olası bulaş yollarına göre HIV olgularının Türkiye'deki dağılımı (1985-15 Kasım 2021):

Bilinmiyor	: 16472 (%52,57)
Heteroseksüel cinsel ilişki	: 9905 (%31,61)
Homoseksüel /Biseksüel cinsel ilişki	: 4531 (%14,46)
Damar içi madde kullanımı	: 314 (%1)
Çoklu bulaş	: 297 (%0,95)
Anneden bebeğe geçiş	: 200 (%0,64)
Enfekte kan transfüzyonu	: 108 (%0,34)
Nazokomiyal geçiş	: 80 (%0,26)
Hemofili hastası	: 23 (%0,07)

Tüm HIV bulaşmalarının %80-85'i korunmasız cinsel ilişki yoluyla olmaktadır. **Gebelikte yenidoğana; antiretroviral tedavi olmaksızın kümülatif HIV bulaş riski %25-30'dur. Emzirme, bulaşı %5-20 arttırmaktadır.** Gebelikte yenidoğana bulaş Avrupa ülkelerinde %13, ABD'de %14-33, Afrika'da %60 ve üzerinde gözlenirken, **antiretroviral tedavi kullanımı, elektif sezaryen uygulamaları ve bebeğin hazır mamayla beslenmesinin sağlanmasıyla özellikle gelişmiş ülkelerdeki bulaşma hızı %1-2'ye kadar inmiştir.**

Temas sonrası HIV bulaş risk oranları:

Temas tipi	HIV bulaş riski Her 10.000 temasta
Kan transfüzyonu	9.250
Mesleki temas	
• Perkütanöz yaralanma (HIV pozitif olduğu bilinen hastadan)	23
• Müköz membrana sıçrama (HIV pozitif hastadan)	9

Mesleki olmayan temas	
• Enjektör paylaşımı	63
• Cinsel yolla bulaş	
Korunmasız reseptif anal temas	138
Korunmasız reseptif vajinal temas	4
Korunmasız insertif anal temas	11
Korunmasız insertif vajinal temas	8
Oral temasta maruz kalan	İhmal edilebilir
Oral temasta uygulayan	İhmal edilebilir

Tedavi edilmemiş HIV'in klinik evreleri:

1. Akut HIV Enfeksiyonu: Virüsün edinilmesini takiben birkaç gün ile birkaç hafta (sıklıkla 2-4 hafta) arasında değişebilen, mononükleoz benzeri belirtiler.
2. Kronik HIV Enfeksiyonu:
 - a. Asemptomatik enfeksiyon: Bazı hastalarda persistan jeneralize lenfadenopati (PJA) görülmektedir.
 - b. Erken semptomatik HIV enfeksiyonu: Bunlar çoğu zaman deri ve mukozaları tutan durumlardır.
 - c. AIDS: CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ ve/veya AIDS tanımlayan hastalık
 - d. İleri evre HIV enfeksiyonu: CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³
3. Uzun Dönem İlerleme Göstermeyenler: Az sayıdaki HIV pozitif bir grup birey; elit kontrol sağlayanlar olarak adlandırılır. Bunlar tedavi almadıkları halde CD4 T lenfosit seviyesi uzun süre >500 /mm³ olan ve plazmada viral yükü 50 kopya/ml altında olan kişilerdir. HIV replikasyonunu kontrol altında tutabilen bu grup üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Bu kişiler bir süre tedavi başlanmaksızın takip edilebilir.

AIDS belirleyici tümörler:

- İnvazif serviks CA
- Non-Hodgkin lenfoma
- Kaposi sarkomu

AIDS belirleyici enfeksiyonlar:

- Mycobacterium tuberculosis (pulmoner veya ekstrapulmoner)
- Mycobacterium avium kompleks (MAC)
- CMV
- Yineleyen salmonella septisemisi
- Herpes simpleks
- Serebral toksoplazmoz
- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
- Kriptosporidiyoz diyaresi >1 ay
- Pneumocystis jirovecii pnömonisi
- Kandidiyaz (özofageal, bronşiyal, trakeal, akciğerler)

- Kriptokokkoz (ekstrapulmoner)
- Histoplazmoz (dissemine, ekstrapulmoner)

HIV tanı testleri için DSÖ-5C kuralı:

Consent (rıza): HIV testi yaptıracak bireylere test ve danışmanlık için sözlü onam yeterlidir. Test yapılacak bireyin kabul etmeme hakkı olduğunu bilmeleri gereklidir.

Confidentiality (mahremiyet): Güvenilir aile bireyi veya eş ile paylaşılan gizlilik sıklıkla yararlıdır. Ancak bunun için de testi yaptıranın onayı olması DSÖ tarafından önerilmektedir.

Correct test result (doğru test sonucu)

Connection (bağlantı): Önleme, tedavi ve bakım servislerine bağlantı

Councelling (danışmanlık)

HIV/AIDS de stigma (damgalanma) endişesi önemlidir. Bu konuda hasta mahremiyetine daha fazla özen gösterilmelidir.

Zaman ilişkili HIV seolojisi:

HIV-RNA: HIV bulaşmasından 10-14 gün sonra pozitifleşir.

p24 antijeni: HIV bulaşmasından yaklaşık 2 hafta sonra pozitifleşir 1,5 ay sonra kaybolur. 4. kuşak EIA (p24 antijeni + antikor) testidir.

Anti-HIV: HIV bulaşmasından yaklaşık 3 hafta sonra pozitifleşir. 3. kuşak EIA (sadece antikor) testidir.

Western Blot: HIV bulaşmasından yaklaşık 50-55 gün sonra pozitifleşir. Öncesinde WB testi çalışılmaz.

Risk altında olan veya AIDS tanımlayıcı hastalığı olan kişilerde rızası dahilinde HIV testi yapılır. Bu kişilerde tarama testleri negatif sonuçlanırsa yılda bir kez tekrarı önerilir. Erkeklerle seks yapan erkek veya damar içi ilaç kullanıcısı gibi yüksek risk grubunda olanlarda, 3-6 ay gibi daha kısa aralıklarla HIV testi tekrarlanabilir.

- Serolojik testler, kullanım amacına göre birinci aşama (tarama) ve ikinci aşama (destekleyici/ doğrulama testleri) olarak sınıflandırılmaktadır.
- Tarama testlerinin duyarlılığının, doğrulama testlerinin ise özgüllüğünün yüksek olması beklenmektedir.
- ELISA testleri tarama amacıyla, Western Blot, Line-immunoassay (LIA), indirekt immunfloresan antikor testi (IFA) ise doğrulama amacıyla kullanılmaktadır.

HIV ELISA yalancı pozitiflik nedenleri:

- Otoimmün hastalıklar (SLE, RA, anti-lenfosit antikor, antikollajen antikor, HLA pozitifliği)
- Gebelik (özellikle multiparite)
- Çoklu kan transfüzyonu
- Hipergamaglobulinemi
- Pasif immünizasyon, yakın zamanda aşılama (Hepatit B, tetanoz, influenza)
- Hemodiyaliz, renal transplantasyon, organ transplantasyonu

Bir ilaca karşı virüsün direnç geliştirebilme gücüne genetik bariyer denir. **3TC, EFV ve RPV** (Rilpivirin) gibi tek mutasyonla direnç gelişen ilaçların genetik bariyeri düşük kabul edilir. Halbuki, proteaz inhibitörlerine direnç, proteaz genindeki birden fazla mutasyon sonucunda ortaya çıkar. Tek bir mutasyon ilaca dirence neden olmaz. Bu nedenle proteaz inhibitörleri ve **DTG ve Bictegravir (BIC)** gibi yeni nesil integraz inhibitörleri genetik bariyeri yüksek ilaçlardır.

Genotipik ilaç direnç testi yapılabilmesi için HIV-RNA düzeyinin >1000 kopya/ml (> 2000IU/ml) olması gerekir. HIV-RNA 500-1000 kopya/ml düzeyinde ise genotipik direnç testi yapılmaya çalışılabilir. Fakat bu düzeyde viral yükte tatminkar sonuç alınamayabilir. (HIV-RNA'nın sayısal tanımlamasında kopya/ml sayısını IU/ml'ye çevirmek için 2 ile çarpmak gerekir. Örneğin; 1000 kopya/ml: 2000 IU/ml). İlaç direnç testleri ile ilgili genel yaklaşım, hızlı ve acil ART başlanacak durumlarda direnç test sonuçları beklenmeden direnç bariyeri yüksek ART (DTG veya BIC ile TDF veya TAF kombinasyonu) başlanması şeklindedir. Test sonuçları geldikten sonra gerekiyorsa tedavi rejimi değiştirilebilir.

ART başlandıktan sonra HIV RNA ölçümünün 6 ay içerisinde <50 kopya/ml düzeyine inmesi gerekir. Tedaviye rağmen tekrarlayan ölçümlerde HIV-RNA >200 kopya/ml ise tedavi rejimi en kısa sürede değiştirilmelidir. Bu değişiklikte ilaç direnç sonuçları göz önünde bulundurulur. İlaç direnci saptanmamış ise etkili olabileceği düşünülen farklı bir rejim başlanır.

ART başlandıktan sonra CD4 T lenfosit sayısı ilk üç ayda en hızlı olmak üzere yükselmeye başlar. Enfekte kişilerin %80-85'inde tedavi başlandıktan sonra CD4 T lenfosit sayısı yükselerek >500 hücre/mm³ düzeylerine ulaşır. Ancak olguların %15-20'sinde CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ düzeyinde kalabilir.

Antiretroviral tedavi ile virolojik başarı elde edilen ancak CD4 T lenfosit düzeyleri yükselmeyen olgularda, mevcut tedavi rejimine yeni bir ilaç **eklenmesi** ve/veya antiretroviral tedavi rejiminin **değiştirilmesi** önerilmemektedir.

ART'de kullanılan ilaçların sınıflaması:

ART ilaç sınıfı	ART ilaç ve ilaç miktarı	Ticari preparat
NRTI	3TC 150 mg	Epivir tb
	TDF/FTC 300/200 mg	Hivent tb
		Truvada tb
		Sidatria tb
	ABC 300 mg	Ziagen tb
	ZDV 250 mg	Retrovir tb
NNRTI	ZDV 200 mg	Retrovir flk
	RPV 25 mg	Eduvant tb
	EFV 600 mg	Stocrin tb
	NVP 200 mg	Viramune tb
PI	DRV 400 mg ve 600 mg	Prezista tb
	RTV 100 mg	Norvir tb
	LPV/r 200/50 mg	Kaletra tb

INSTI	RAL 400 mg	Isentress tb
	DTG 50 mg	Tivicay tb
	TDF/FTC/EVG/c 300mg/200mg/150mg/150mg	Stribild tb
	TAF/FTC/EVG/c 10mg/200mg/150mg/150mg	Genvoya
	ABC/3TC/DTG 600mg/300mg/50mg	Triumeq

HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı. Kasım 2018 <https://www.ekmud.org.tr/files/uploads/files/HIV-ADIS-el-kitabi.pdf>

İlk kez ART başlanacak kişilerde ART rejimi, iki NRTI'dan (TDF veya TAF + FTC veya ABC+3TC) oluşan omurgaya INSTI veya NNRTI grubundan bir ilacın eklenmesi ile **üçlü** veya DTG + 3TC içeren **ikili rejim** şeklinde olabilir.

Tek tablet rejimlerinden birisi de Biktarvy'dir. 2 NRTI ve INSTI içerir.

Biktarvy: Bictgravir (INSTI), emtricitabine (NRTI) ve tenofovir alafenamide fumarate (NRTI)

BIC 50 mg, FTC 200 mg, TAF 25mg

Bir diğer tek tablet tedavi rejimi:

Dovato: Dolutegravir (DTG) 50 mg / lamivudine (3TC) 300 mg. Hızlı test ve tedavide önemli ve etkili bir kombinasyon.

Celsentri: Maraviroc 150/300 mg tb. CCR5 koreseptör antagonistidir. Aynı zamanda bir füzyon inhibitörü olarak da sınıflandırılır. Daha önce en az üç farklı anti-retroviral sınıfı ilaç ile tedavi görmüş olan dirençli ve yalnızca CCR5-tropik HIV-1 ile enfekte olduğu tropizm testi ile saptanmış hastalarda kullanılır.

HIV tedavisinden sonra olası durumlar:

HIV tedavisinde virolojik hedef, viral yükü saptama eşiğinin altına indirmek ve orada tutmaktır. HIV'de alt saptama eşiği 20-75 kopya/ml'dir. Pratik kullanımda <50 kopya/ml olarak kabul edilir.

1. Virolojik baskılama (suppression): **Antiretroviral tedaviye başlandıktan sonra 6 ay içinde olgunun HIV-RNA ölçümünün 50 kopya/ml altına inmesi ve bu düzeyde kalmasıdır.**
2. Virolojik kaçış (rebound): Antiretroviral tedavi ile 50 kopya/ml altına inen HIV-RNA düzeyinin bir süre sonra tekrar yüksek düzeylere dönmesidir.
3. Eksik virolojik cevap (Incomplete virologic response): Antiretroviral tedavi ile HIV-RNA düzeyinin 50 kopya/ml altına inmeyip 200-1000 kopya/ml arasında seyretmesidir.
4. Virolojik sıçrama (blip): Antiretroviral tedavi ile 50 kopya/ml altına inen HIV-RNA düzeyinin bir süre sonra birkaç haftalık süre ile 200-1000 kopya/ml arasında seyrederip tekrar 50 kopya/ml altına inmesidir.
5. Düşük düzey viremi (low-level viremia): Antiretroviral tedavi ile 50 kopya/ml altına inen HIV-RNA düzeyinin bir süre sonra 50 kopya/ml üzerine çıkıp 50-200 kopya/ml arasında sabit seyretmesidir. Burada viral replikasyondan değil de proviral

ekspresyondan bahsetmek daha doğrudur. Düşük düzey viremide daha güçlü ART'ye geçmeye veya ART'yi değiştirmeye gerek yoktur.

ART başarısızlık nedenleri:

1. Hasta tedavi uyumsuzluğu,
2. Dirençli virüs,
3. Yanlış veya zayıf ART seçimi,
4. Zayıf emilim ve ilaç kan düzeyinin düşük olması,
5. İlaç ilaç etkileşimi,
6. İlaç besin etkileşimi.

HIV'de kullanılan ART'ye bağlı başlıca yan etkiler:

- Diyabet,
- Hiperlipidemi,
- Lipodistrofi,
- Osteoporoz,
- GİS semptomları

Gebelik ve HIV:

Gebelerde Anti-HIV testi önerilmelidir. Çiftlerden HIV pozitif olan, ART'ye başlayıp HIV- RNA ölçümü saptanamaz seviyeye ulaştığında hamile kalmak denenmelidir.

Kadının HIV pozitif olduğu konsepsiyonda en güvenli yöntem, periovuluar dönemde eşin semeni ile evde veya hastanede inseminasyondur.

Ancak HIV pozitif eşte, HIV-RNA'nın negatifleşmemesine rağmen gebelik planlayan çiftlerde HIV negatif eşe TDF/FTC ile temas öncesi profilaksi uygulanabilir. Temas öncesi profilaksiye konsepsiyondan bir ay önce başlanması ve hamilelik gerçekleştikten sonra bir ay daha devam edilmesi önerilmektedir.

ART hiç kullanmamış iken gebe kalan kadında tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır.

Eşi HIV pozitif olan birisinin HIV testi yılda bir kez tekrarlanır.

Gebelerde ART başlamak için direnç sonucu beklenmez. Bulantı, kusma gibi nedenler ile ilk trimesterde tedavi alamayan gebelerde tedaviye, ikinci trimesterde mümkün olan en erken zamanda başlanmalıdır.

HIV pozitif gebelerde, gebeliğin en geç 24. haftasına kadar ART başlanmalıdır. Viral yükün $>100\ 000$ kopya/ml ve CD4 T lenfosit sayısının <200 hücre/mm³ olması durumunda tedaviye mutlaka ilk trimesterde başlanmalıdır.

ART alırken gebelik planlayan ve gebe kalan kadınlar:

Herhangi bir kontrendikasyon yoksa mevcut ART rejimine devam edilir. Gebelikte kontrendike ilaç-rejim kullanılıyorsa değiştirilir. Gebelikte raltegravir tercih edilen, dolutegravir ise ilk 6 haftada sakınılan INSTI'dır (Amerika rehberlerinde (DHHS) dolutegravirin ilk 6 hafta kullanılmaması ile ilgili uyarı kaldırılmıştır).

Yeterli veri olmadığından şimdilik gebeliğin ilk 14 haftasında TAF/FTC önerilmiyor. Proteaz inhibitörleri plasentadan geçemez.

ART uygulanmasından bağımsız olarak, HIV-RNA düzeyi >50 kopya/ml olan veya viral yükü bilinmeyen kadınlarda, HIV'in perinatal bulaşma olasılığını azaltmak amacıyla, gebeliğin 38. haftasında planlı sezaryen uygulanması önerilmektedir. Viral yükü <50 kopya/ml olanlarda sezaryenin vajinal doğuma göre bir üstünlüğü gösterilmemiştir.

Doğuma yakın gebede anti-HIV pozitif saptanırsa doğrulama testi sonucu beklenmeden, travayda anneye IV zidovudin verilir. Doğumdan sonra bebeğe de kombin ARV ile profilaksi başlatılır. Eğer annede HIV doğrulama testi pozitif ise veya HIV-RNA akut enfeksiyona işaret ediyorsa, bebeğin ARV ilaçlarına devam edilir.

HIV ile perinatal teması olan ve anne sütü almayan çocukların kan örneklerinde anneden geçen HIV antikorları 18-24. aya kadar tespit edilebilir. Bu nedenle HIV antikor pozitif olan çocuklarda HIV enfeksiyonunun kesin tanısı veya dışlanması için ilk 48 saat içinde HIV nükleik asit testleri (**proviral DNA**) yapılmalıdır. Yenidoğanda HIV PCR pozitif saptandığında test tekrarlanır.

Sezaryene alınan HIV pozitif gebeye:

- Cerrahiden 3 saat önce 2 mg/kg IV Zidovudin 1 saatte yükleme yapılır.
- Sezaryen ile birlikte 1 mg/kg/saat idame dozuna başlanır, uygulama postop 2 saate kadar devam edilir.

IV Zidovudin temin edilemeyen durumlarda oral Zidovudin verilebilir. Oral 600 mg yükleme, sonrasında her 3 saatte bir 400 mg şeklinde devam edilir. Ancak bu uygulamanın yararı tartışmalıdır.

Yenidoğan HIV profilaksi protokolü:

Perinatal HIV geçişinde düşük risk

- Annenin hamileliği boyunca standart antiretroviral tedavi alması,
 - Viral baskılanmanın sağlanmış olması ve devamlılık göstermesi,
 - Annenin rejime uyumlu olduğundan emin olunması
- Bebeğe 6 hafta ZDV verilir.**

Perinatal HIV geçişinde yüksek risk

- Annenin antepartum veya intrapartum antiretroviral ilaç almaması,
- Annenin sadece intrapartum antiretroviral ilaç alması,
- Annenin doğumdan önce antiretroviral ilaç almasına rağmen viral baskılanmanın olmaması (özellikle vajinal yol ile doğumda daha yüksek risk),
- Annenin hamilelik sırasında akut HIV enfeksiyonu tanısı alması,
- Annenin emzirirken akut HIV enfeksiyonu tanısı alması.

Bebeğe 6 hafta ZDV ve 3 doz NVP verilir. Nevirapinin ilk dozu doğumdan sonra en kısa sürede olmak üzere, en geç 48 saat içinde; ikinci dozu ilk dozdan 48 saat

sonra ve üçüncü dozu ikinci dozdan 96 saat sonra olmak üzere verilir. Bu tür durumlarda bazen tedavi dozunda olmak üzere ZDV + 3TC + NVP ile **ampirik HIV tedavisi** de verilebilir.

Yüksek riskli yenidoğanlarda, ampirik HIV tedavisinin optimal süresi tartışmalıdır. Ağırlıklı görüş kombinasyon tedavisinin 6 haftaya tamamlanması şeklindedir. Bir diğer görüş ise yenidoğandan alınan testlerde negatif sonuç gelince NVP ve/veya 3TC ilaçlarının kesilmesini önermektedir. Zidovudin tedavisi ise 6 haftaya tamamlanmalıdır.

Yenidoğanda HIV takibi moleküler testler ile yapılır. HIV pozitif anneden doğan bebekte takip süresi 4-6 aydır.

HIV pozitif annenin bebeğini emzirmesi önerilmiyor.

HIV ve TB:

Pulmoner tüberküloz hastalarının yarısından fazlasında CD4 T lenfosit sayısı, 200/mm³'ün üzerindedir. **Yaygın tüberküloz** insidansı ise immün yetmezliğin ileri evresinde daha yüksektir. Etkin ART ve anti-TB tedaviye rağmen, TB tüm dünyada AIDS ile ilişkili ölümlerin en önemli nedenidir.

ART ve anti TB tedavi önerileri özeti:

	Anti TB	ART	Açıklama
Önerilen Tedavi	INH + Rifampisin + Pirazinamid + Etambutol	Tenofovir + Emtrisitabin+ Raltegravir	Piridoksin eklenmeli Raltegravir dozu 2x400/800 mg/gün
	INH + Rifampisin + Pirazinamid + Etambutol	Tenofovir + Emtrisitabin+ Efavirenz	Piridoksin eklenmeli
Alternatif Tedavi	INH + Rifabutin + Pirazinamid + Etambutol	Tenofovir + Emtrisitabin + Lopinavir/r	Piridoksin eklenmeli Rifabutin dozu 150 mg/gün veya haftada 3 kez 300 mg
	INH + Rifampisin + Pirazinamid + Etambutol	Tenofovir + Emtrisitabin + Dolutegravir	Piridoksin eklenmeli Dolutegravir dozu 2x50 mg/gün

https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani-Tedavi_Rehberi/HIV_AIDS_Tani_Tedavi_Rehberi_Yeni.pdf

ELISA veya “lateral flow” (strip test) yöntemiyle idrarda M. tuberculosis hücre duvarı antijeni olan **lipoarabinomannan (LAM)** tespiti de tanıda kullanılmaktadır. Bu antijen sadece aktif TB olan olgularda pozitif saptanmaktadır. Duyarlılığı CD4 T lenfosit sayısı <100 hücre/mm³ olan olgularda yüksektir; **Xpert MTB/RIF veya Xpert MTB/RIF Ultra** testleri ve ARB gibi diğer yöntemler ile kombine kullanıldığında TB tanı şansını arttırmaktadır.

Tüberküloz menenjitte; BOS'da glikoz düzeyi düşük, protein düzeyi ise yüksektir. **TB plörezi** ise plevra sıvısının **eksuda** karakterinde olması, adenoazin deaminaz (ADA) düzeyinin artmış olması anlamlıdır. BOS'da ADA düzeyinin henüz standar-

dize edilmiş bir değeri olmadığı için, tüberküloz menenjit tanısında rutinde kullanılmamaktadır.

Konağın savunması sonucunda *M. tuberculosis* enfeksiyonu ya silinir ya da latent kalır. Aktif tüberküloz olmaksızın immünsüpresif kişilerde PPD testinin ≥ 5 mm olması veya IGRA testi pozitifliği gibi *M. tuberculosis*'e özgül immün yanıtın olması **latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE)** olarak tanımlanmaktadır.

CD4 T lenfosit sayısı $<200/\text{mm}^3$ olanlarda latent tüberküloz saptanmayabilir. ART başlandıktan sonra, CD4 T lenfosit sayısı $>200/\text{mm}^3$ 'e yükseldiğinde LTBE tekrar test edilip, ilk testin gerçek negatifliği doğrulanmalıdır.

HIV'e bağlı *Mycobacterium avium complex* (MAC) enfeksiyonunda;

- Klaritromisin 2x500 mg/gün +
- Rifampisin 1x600mg /gün +
- Etambutol 25 mg/kg/gün kombinasyonu öneriliyor. Süreye enfeksiyon belirtilerinin kaybına ve tedavi cevabına göre karar verilir (yaklaşık 12-18 ay).

HIV'de bağışıklığın yeniden yapılanmasına bağlı yeni sendromu (Immune reconstitution inflammatory syndrome -IRIS):

HIV pozitif hastalarda ART'nin başlanmasıyla birlikte immün sistemin yeniden yapılanması ve vücudun tüberküloz basiline karşı verdiği immün yanıt sonucunda ortaya çıkan klinik bir durumdur. Önemli derecede mortalite ve morbidite nedenidir. Görülme sıklığı %8-40 civarındadır. Sıklıkla ART başlandıktan sonraki ilk 3 hafta içinde ortaya çıkar.

- CD4 T lenfosit sayısının $<50/\text{mm}^3$ olması,
- Viral yükün yüksek olması,
- Tüberküloz kliniğinin şiddetli olması,
- Antitüberküloz tedavi ve ART arasında 30 günden az zaman olması, bu sendromun ortaya çıkmasını sağlayan faktörlerdir.

Görülme sıklığı %8-40 civarındadır. Genellikle ART başlandıktan 3 hafta sonra ortaya çıkar. İki farklı klinik formu vardır:

1. TB'ü olan ancak tanı almamış olgularda ART başlanması ile ortaya çıkan IRIS tablosu.
2. TB tanısı almış ve tedavi başlandıktan sonra TB açısından klinik iyileşme sağlanmış olmasına rağmen ART başlandıktan sonra gelişen IRIS tablosu.

IRIS tedavisinde antienflamatuvar ilaçlar ilk basamakta tercih edilmekle birlikte olgunun ciddiyetine göre steroid tedavisi (prednizolon 1,5 mg/kg 14 gün süreyle, devamında 0,75 mg/kg 14 gün olacak şekilde, klinik cevaba göre azaltılarak) verilebilir.

IRIS gelişme riskinin CD4 T lenfosit sayısı düşük olgularda daha belirgin olması nedeniyle, ART'nin başlama zamanının immün yetmezlik düzeyine göre planlanması önerilmektedir.

Antiretroviral tedavi deneyimi olmayan olgularda; CD4 T lenfosit sayısı $<50/\text{mm}^3$ ise (gün içerisinde CD4 T lenfosit sayısının değişimi nedeniyle bu değerin $100/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmesi önerilmektedir) TB tedavisi başlandıktan sonra iki hafta içerisinde ve TB tedavisi tolere edilir edilmez ART başlanmalıdır.

CD4 T lenfosit sayısı $\geq 50/\text{mm}^3$ ise TB tedavisi başlandıktan sonra 8-12 hafta içerisinde ART başlanması önerilmektedir.

HIV/TB koenfeksiyonunda birinci seçenek ART: TDF/FTC + EFV ve TDF/FTC + RAL olabilir. Rifampisin ile ART ilaç etkileşiminin olduğu dikkate alınmalıdır.

Benzer şekilde IRIS gelişme riskine karşılık HIV pozitif hastada Kriptokok menenjitisi varsa ART 2-8 hafta geciktirilebilir. ART alan HIV pozitif hastada kriptokok menenjitisi gelişirse ART kesilir. Kriptokok menenjitisi tedavisi başlanır. ART, 2-8 hafta sonra tekrar başlanır

ART alan HIV pozitif hastada tüberküloz gelişirse IRIS riskine karşı ART kesilir; anti-TB tedavisi başlanır. Anti-TB tedavisinin 8. haftasında ART tekrar başlanır. ART alan HIV pozitif hastada tüberküloz gelişirse IRIS riskine karşı ART kesilmeden Anti-TB tedavisine başlanmasını öneren görüşler de vardır.

IRIS gelişen olgularda; SSS IRIS tutulumu dışında steroid tedavisi önerilmemektedir.

HIV ve hepatitler:

Dünyada, HIV enfekte bireylerin %5-10'unda HBV, yaklaşık %25-30'unda HCV koenfeksiyonu gözlenmektedir. Damar içi madde kullanan kişilerde HIV/HCV koenfeksiyonu oranı %75'lere varabilmektedir. Ülkemizde ise, HIV pozitif kişilerde HCV koenfeksiyon prevalansı %0,9 gibi son derece düşük düzeydedir.

Ülkemizde HIV ile enfekte bireylerin %40'ının HBV ile karşılaştığı ve bunların da %4'ünde kronik HBV enfeksiyonu olduğu saptanmış olup, bu oran genel toplumdaki ile aynıdır. Bazen HIV ile enfekte kişilerde **izole anti-HBc pozitifliği**, HBV enfeksiyonunun tek göstergesidir. Gizli HBV enfeksiyon oranları %0-45 arasında değişmektedir.

HIV enfeksiyonu nedeniyle ciddi immünsüpresyon gelişmiş olanlarda anti-HBs serokonversiyonu oluşmuş olsa bile bazen hepatit B reaktivasyonu gelişebilmektedir. Bazı olgularda antiretroviral tedavinin başlanmasının ardından IRIS'e bağlı olarak da hepatit B reaktivasyonu gelişebilmektedir.

CD4 T lenfosit sayısı $<200/\text{mm}^3$ olan HIV ile enfekte bireylerin %36'sında Hepatit B aşısına yanıt olmakta iken, CD4 T lenfosit sayıları $\geq 200/\text{mm}^3$ olanlarda bu oran %86'ya kadar çıkmaktadır. Bu nedenle CD4 T lenfosit sayıları $<200/\text{mm}^3$ olan kişilerde önce ART başlanmalı, HBV aşılması daha sonra planlanmalıdır.

HIV pozitiflerde HBV aşı yanıtı yetersiz olduğunda tekrar aşılanma önerilmektedir. İkinci kez aşılanma 3 veya 4 kez (0, 1, 6. ve 12. aylarda) çift doz (40 µg) şeklinde uygulandığında daha etkin olabilmektedir. Alternatif uygulama programı: 0, 1, 2 ve 6. aylarda çift doz (40 µg) şeklindedir.

Tenofovir dışında her iki virüse (HIV, HBV) de etkili diğer ilaçlar lamivudin, emtrisitabin ve entekavirdir. Adefovir ve telbivudin ise yalnızca HBV'ye etkili diğer anti-viral ilaçlardır.

HIV/HBV koenfeksiyonunda;

ART rejimi HBV'ye etkili ilaç içeriyorsa tedaviye ömür boyu devam edilmesi önerilmektedir.

Şayet ART değiştirilecekse, HBV'ye etkili ilaç, HBeAg pozitif olanlarda HBeAg sero konversiyonundan sonra en az bir yıl süreyle devam edildikten sonra, HBeAg negatif olgularda ise HBsAg serokonversiyonu geliştikten sonra kesilebilir.

HBV/HDV/HIV koenfeksiyonu varlığında uzun süreli (>18 ay) pegile interferon (Peg-IFN) tedavisi, tenofovir temelli bir ART ile birlikte düşünülebilir. Takipte HBV-DNA, HDV-RNA ve yapılabilirse HBsAg kantitasyonu yapılmalıdır. Tedavideki amaç, kalıcı olarak HDV-RNA'nın negatifleşmesini sağlamaktır. HBV/HDV/HIV enfekte kişilerde gerektiğinde karaciğer nakli başarılı olarak uygulanabilir.

HIV/HCV koenfeksiyonunda;

CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre/mm³ olan hastalarda antikor üretiminin yetersiz olması nedeniyle HCV açısından %5 oranında yalancı negatiflik görülebilir. Bu yüzden, HCV enfeksiyon riski yüksek olan hastalardan, özellikle ALT değerinde nedeni açıklanamayan yükseklik bulunan, anti-HCV negatif, HIV pozitif olgularda HCV-RNA testi yapılmalıdır.

HIV/HCV enfekte hastaların tedavisinde seçilecek kombinasyonlar HCV monoenfekte hastalardaki gibi olup tedaviye yanıtı ya da nüks olgular da monoenfekte hastalar gibi tedavi edilmelidir. İlaç seçiminde ilaç erişimi ve ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır.

ART ile HCV tedavisinin CD4 T hücre sayısından bağımsız olarak birlikte başlanmasında sakınca yoktur.

HIV ve CMV:

CMV retinitinde bağışıklığın düzelmesiyle ortaya çıkan üveiti önlemek için ART geciktirilebilir. CMV için tedavi başladıktan sonraki 1-2 hafta içinde CMV replikasyonunu kontrol altına alınır. Ancak, CMV için tedavi başladıktan sonra ART'nin iki hafta içinde başlanması önerilmektedir.

HIV ve Pneumocystis jirovecii:

Serum LDH düzeyinin, Pneumocystis jirovecii'nin tanı ve izleminde sınırlı da olsa kullanım alanı vardır. Özgüllüğü düşük olmakla birlikte, serum LDH düzeyi, PCP'li hastaların yaklaşık %90'ında yüksektir. PCP tanısıyla tedavi uygulanan hastalarda LDH düzeylerinin yükselmesi, kötü prognoz belirtisi olabilir.

Profilakside ilk tercih ilaç TMP-SMX'tir. Profilakside önerilen doz günde bir fort tablet veya haftada 3 kez fort tablettir. Fort tablet yerine günde 1 tablet kullanımı da profilakside etkili olup daha iyi tolere edilmektedir.

Ancak günde bir fort tablet, PCP dışında aynı zamanda toksoplazmoz ve birçok bakteriyel solunum yolu enfeksiyonuna karşı da koruyuculuk sağlamaktadır.

CD4 >200/mm³ saptandıktan 3 ay sonrasında primer profilaksi kesilebilir.

CD4 >100/mm³ ve HIV-RNA >3 ay negatif ise primer profilaksi kesilebilir (EACS önerisi).

21 günlük standart PCP tedavisinden sonra TMP-SMX ile sekonder profilaksi başlanır.

CD4 >200/mm³ ve HIV-RNA >3 ay negatif ise sekonder profilaksi kesilebilir (EACS önerisi).

HIV/AIDS'de Pneumocystis jirovecii pnömonisi tedavisi:

P. jirovecii pnömonisinde O₂ saturasyonu <93%, PaO₂ <70 mmHg veya alveolararteriel oksijen gradienti >35 mmHg ise antibiyotik tedavisine başlamadan 15-30 dakika önce Prednizon başlanmalıdır:

40 mg PO 2x1 (5 gün),

40 mg PO 1x1 (5 gün),

20 mg PO 1x1 (11 gün)

Örnek antibiyotik tedavisi:

Trimetoprim-sulfametoksazol: 3x4 ampul veya 3x3 ampul IV (TMP:15 mg/kg/gün, 3-4 doza bölünür). Standart tedavi 21 gündür.

Hafif-orta olgularda (PaO₂ >70 mmHg) 3x2 fort (DS) tb/gün verilebilir.

HIV ve Toksoplazmoz:

Toksoplazmoz Akut Enfeksiyon Tedavisi:

Pyrimethamine 200 mg/gün oral bir kez yükleme dozu, sonrasında hasta vücut ağırlık bazlı tedavi ile idame:

Eğer hasta <60 kg ise; pyrimethamine 50 mg oral günde bir kez + sulfadiazine 1000 mg oral günde dört kez + leucovorin 10-25 mg oral günde bir kez.

Eğer ≥60 kg ise pyrimethamine 75 mg günde bir kez oral + sulfadiazine 1500 mg oral günde dört kez + leucovorin 10-25 mg oral günde bir kez

HIV enfeksiyonunda CD4 sayılarına göre profilaksi:

Normal kişilerde CD4 hücre sayısı, mm³ de 600- 1500'dür.

CD4 %14-29, CD4 sayısı 200-500'e karşılık gelir.

Sağlıklı insanlarda CD4/CD8 oranı tam olarak tanımlanmamıştır. 1-3 arasındaki oranlar genellikle normal kabul edilir. HIV'de 1'in üzerinde olması iyi kabul edilir; 0.60'ın altına düşmesi kötü prognostik bulgudur.

<200 PCP.....TMP-SMX 1x160/800 mg/gün

<100 Toxo.....TMP-SMX 1x160/800 mg/gün

<100 CMV Retinitis..... (Rutin göz muayenesi -Valgansiklovir)

<50 MAC.....Azitromisin 1200 mg haftada bir kez veya klaritromisin 2x500mg/gün. Hemen ART başlanacaksa önerilmiyor. ART'ye rağmen viral süpresyon sağlanamayan ve CD4 < 50 olarak devam eden olgularda öneriliyor.

PPD> 5 mm.....M. tuberculosis için INH 1x300mg/gün. 9 ay

HIV/AIDS’de görülen “Nörokognitif Bozukluk” nedir?

- Unutkanlık, konfüzyon
- Konsantrasyonda azalma
- Düşünce yavaşlama

HIV ilişkili nefropati (HIVAN):

İlk olarak 1984’te tanımlanmıştır. Siyah ırkta daha yaygındır. Progressif böbrek yetersizliği ve proteinüri ile karakterizedir. Histopatolojik incelemede; fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) saptanır. HIVAN, HIV’in direkt etkisi ile oluşur. ART kullanımı ile insidansı azalmıştır. Hastaların kreatinin, GFR, albümin/kreatinin ve protein/kreatinin değerleri ile takip edilmesi gerekir.

HIV pozitif hastada istenen tetkikler:

CD4 lenfosit sayısı, HIV-RNA, HIV direnç testi, hemogram, KCFT, üre, kreatinin, TİT, VDRL, viral hepatit serolojisi, PPD ve tokso IgG.

HIV’de Profilaksi:

Temas öncesi profilaksi

Temas öncesi profilaksi (TÖP); **TDF ve FTC** kombinasyonunun riskli cinsel ilişkisi olan kişiler (erkeklerle seks yapan erkekler ve heteroseksüel kadın ve erkekler) tarafından kullanılması ile HIV bulaşmasının önlenmesi olarak tanımlanmıştır.

Food and Drug Administration (FDA), 2012 yılında TDF+FTC karma preparatının TÖP amacıyla kullanımını onaylamıştır.

TÖP de etkinliği kanıtlanmış iki rejim uygulanmaktadır:

1. Günlük TDF+FTC kullanımı: Cinsel aktivite devam ettiği sürece kullanılmalıdır. Kullanım şekli: Bu rejimde her gün ağız yoluyla bir tablet alınır.
2. TÖP de cinsel eylemle bağlantılı TDF+FTC kullanımı: Sadece erkeklerle seks yapan erkekler ve anal seks yapan trans kadınlarda kullanılması önerilir. Cinsel eylem sıklığı fazla olmayanların uyguladığı bir rejimdir. Bu rejimi kullananların haftada 7 tableti aşmamaları gerekir.

Kullanım şekli:

Cinsel ilişkiden 2-24 saat önce 2 tablet

Cinsel ilişkiden 24 saat sonra bir tablet

İlk kullanımdan 48 saat sonra bir tablet

TDF+FTC dışında **Dapivirin** vajinal halka ve **kabotegravir** TÖP için önerilmektedir. Ayrıca FDA, 2019 yılında böbrek ve kemik etkileri Truvada’dan daha iyi bir güvenlik profiline sahip olan Descovy (200 mg FTC ve 25 mg TAF)’yi TÖP için onayladı.

Temas sonrası profilaksi

Temas sonrası profilaksi (TSP); HIV ile enfekte olma riskini azaltmak amacıyla kısa süreli antiretroviral kullanılmasıdır. TSP ideal olarak temas sonrası en kısa sürede

(mümkünse ilk 4 saatte) başlanmalıdır, 48-72 saatten daha uzun süre ertelenmemelidir.

TSP'de üçlü ilaç kombinasyonları kullanılır. Tenofovir / Emtrisitabin (1x1 tb) + Raltegravir (2x400 mg) veya Dolutegravir (1x50 mg). TSP süresi 4 haftadır.

HIV açısından şüpheli cinsel ilişkisi olan kadınlar, temastan sonraki üç ay boyunca bebeklerini emzirmemelidir.

HBV, HCV ve HIV pozitif sağlık personeli için ABD ve AB'deki uygulama:

HBV, HCV ve HIV pozitif hekimler (cerrahlar, diş hekimleri) veya hekim dışı personel girişim gerektiren bir işlem yapıyorsa yılda iki kez viral yükün negatif olduğuna dair belge sunmak zorundadır. Aksi takdirde çalışamaz.

HIV/AIDS'de halen üzerinde çalışılan tedavi yaklaşımları 4 başlık altında incelenebilir:

1. Kesin etkili tedavi
2. Uzun etkili ilaçlar
3. Gen tedavileri
4. İmmünoterapi

Uzun etkili ilaçlar

a. **Rilpivirin LA** → aylık infüzyon veya

b. **Cabotegravir LA** → aylık infüzyon

+

VRC01LS isimli nötralize antikor → aylık infüzyon

Geniş spektrumlu nötralize edici antikorların uzun etkili ART ile birlikte kullanılması daha etkilidir. Antikorum tek başına kullanımında direnç gelişebiliyor.

Gen tedavileri

- a. CCR5 geninde mutasyon olanlardan alınan kök hücrenin verildiği HIV pozitif hastalarda kür sağlandığını artık biliyoruz.
- b. CRISPR-CAS9 gen teknolojisi ile CD4 lenfositlerdeki DNA diziliminde CCR5 prekürsörü kodlayan kısım kesilip dizilimden çıkarılıyor. Bu şekilde hazırlanan CD4 lenfositler embriyoya veriliyor. Doğan bebeklerin CD4 lenfositlerinde CCR5 prekürsörü olmadığından HIV'e dirençli oluyorlar; HIV enfeksiyonu gelişmiyor. Çin'de bu şekilde işlem yapılmış Nana ve Lulu isminde iki bebek dünyaya gelmiş; bu bebekler HIV'e dirençli durumdadır.

İmmünoterapi

- a. Geniş spektrumlu nötralize edici antikorlar

Geniş spektrumlu nötralize edici antikorların etki mekanizması:

- Virüse bağlanıp hücreye girmesini önlemek ve öldürmek
- HIV ile enfekte hücreye bağlanarak enfekte hücrenin ölmesini sağlamak
- HIV'in anahtar bir parçasına bağlanarak kompleks oluşturup bağışıklık hücrelerinin uyarılmasını sağlamak

b. Aşı çalışmaları:

Aşı çalışmaları kapsamında **Terapötik HIV aşı** çalışmaları da var. Bu aşılar HIV'i önlemeye yönelik değildir. HIV enfekte kişilere verilen bu aşılar ile HIV üzerinde uzun vadeli kontrol sağlamak ve HIV taşıyan hücre rezervuarını azaltmak amaçlanıyor.

Yeni ilaçlar ve arayışlar:

- **Fostemsavir:** Bir viral kapsid inhibitörüdür. gp120 proteinine bağlanarak HIV'in bağışıklık hücrelerini enfekte etmesini önler.
- ART + **Vestilimod** (bağışıklık aktive edici ilaç)
- **Elit Kontrol grubu** üzerinde çalışılıyor.

AIDS Klinik Tanımlama:

Laborauvar tarafından doğrulanmış HIV enfeksiyonu bulgusu ile birlikte;

“Kesin” tanısı konmuş indikatör hastalık:

Kaposi sarkomu (herhangi bir yaşta), Non hodgkin lenfoma, HIV ensefalopatisi vb tanımlanmış hastalıklar.

“Muhtemel” tanısı konmuş indikatör hastalık:

Pneumocystis carinii pnömonisi, CMV retinitisi vb tanımlanmış hastalıklar

“Ek kriterler”

- CD4+ T lenfosit sayımı $< 200/\text{mm}^3$ (veya CD4+ düzeyi $< \%14$)
- Servikal kanser
- Tekrarlayan pnömoni (bir yılda birden fazla)

T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar Sürveyansı 2019

T.C. Sağlık Bakanlığı Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol esasları Yönetmeliği, EK III

HIV/AIDS bildirimi:

Referans laboratuvarlarda doğrulanmış hasta bildirimleri D86 formu ile yapılır.

- D86 A: AIDS olguları için
- D86 B: HIV enfeksiyonu için.

HIV/AIDS hasta kodlaması:

Örnek:

Ad: **SEDAT**.....Adının ilk iki harfi

Soyad: **TAŞDEMİR**.....Soyadının ilk iki harfi

Baba adı: **HASAN**.....Baba adının ilk iki harfi
 Doğum yılı: **1992**.....Doğum tarihinin son iki rakamı
SETAHA92

HIV pozitifliğinin hasta yakınları ile paylaşılması:

Umumi Hıfzıssıhha Kanunu, Evlilik Nizamnamesine göre HIV/AIDS, HBV ve HCV evlenmeye engel teşkil etmemektedir. Ancak “eş adaylarınca bulaşıcı bir hastalığının olduğunu bilmesine rağmen hastalığını karşı tarafa bulaştırması durumunda Türk Ceza Kanununun kasten adam öldürme, kasten yaralama suçlarından cezalandırılması sonucunu doğurabilecek adli takibata maruz kalacağı” konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

- Hekimin görevi gerekli danışmanlığı vererek eşe söylemeye cesaretlendirmek olmalıdır.
- Hastanın rızası olmadan hastalık durumu eşe, eş adayına veya üçüncü şahıslara söylenmemelidir.
- Ancak hekim sorumluluğunu yerine getirdiğine dair, kişinin durumunun açıklanmasını istemediğine dair beyanını bir tebliğ tebellüğ belgesi/tutanak ile belgelenmiştir.

Evlilik Öncesi Muayene ve Danışmanlık Rehberi, THSK, 2013

3. Tüberküloz

Akciğer tüberküloz (TB) tanısında;

Anamnez: İki hafta ya da daha uzun süren öksürük, balgam, hemoptizi, plevral tutulumla bağlı yan ağrısı, halsizlik, çabuk yorulma, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş ve gece terlemesi.

Öykü: Önceden TB geçirmiş olma, ailesinde TB geçiren birinin olması, bulaştırıcı bir TB hastasının yakın teması, coğrafi olarak yüksek prevalanslı bölgeden gelmek, akciğer grafisinde fibronodüler lezyonların varlığı ve immünsüpresif hastalık olması veya immünsüpresif ilaç kullanımı.

Akciğer grafisinde TB bulguları: Basilin giriş yerinde parankimde bir lezyon ile birlikte drene olduğu lenf bezinde kalsifikasyon (**Ranke kompleksi**), ateletazi (lenf bezi basısı ile ya da endobronşiyal tutulum ile), hilus ve mediasten lenf bezi büyümesi, konsolidasyon, plörezi, miliyer tutulum, üst zonlarda infiltrasyon, kavite, fibrozis ve hacim kaybı görülebilir. Genellikle üst lob apikal, posterior ve alt lob apikal segment tutulumu söz konusudur.

Bilgisayarlı tomografi ile akciğer parankimindeki sınırlı infiltrasyonlar, buzlu cam alanları, mediasten ve hilus yapıları, kaviteler ve plevraya komşu yapılar daha iyi değerlendirilebilir.

Mikrobiyolojik yöntemler:

Mikroskopik inceleme (balgamda veya BAL'da ARB; üç gün sabah kalkar kalkmaz çıkarılan ilk balgam). Balgamda **ARB**, olguların sadece %25'inde pozitifdir.

Kültür: Mikroskopi yapılan her örneğin kültürünün yapılması zorunludur. **BACTEC 460TB** sıvı kültür sistemi ile Löwenstein Jensen katı besiyeri (42 güne kadar bekletilir. Ortalama üreme zamanı 21 gün) bu amaçla kullanılır. Sıvı kültür sistemleri arasında çok daha kısa zamanda sonuç veren **Mycobacteria Growth Indicator Tube (Bactec MGIT 960)** olarak tanımlanan sistemler de kullanımdadır. Çoğunlukla ilk iki hafta içinde üreme olmakla birlikte en az 42 gün en çok 56 gün bekletilir. TB'nin hızlı tanısında sıvı kültür sistemlerinin önemli bir gereksinim olduğu, ancak en yüksek izolasyon oranına ulaşabilmek için hem sıvı hem de katı kültür sistemlerinin birlikte kullanılması gerekir.

TB PCR: Moleküler yöntemlerdeki gelişmeler, TB tanısında önemli bir gelişmeye yol açmıştır. Günümüzde Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri (NAAT), TB tanısında, mikobakterilerin tür belirlenmesinde, ilaç direncinin saptanmasında ve TB moleküler epidemiyolojisinde kullanılmaktadır.

Aynı örnekte yayma pozitif, NAAT negatif bulunursa TB dışı aside dirençli etkenler düşünülür. İkinci bir örnekte bu tetkikler tekrarlanır veya yeni bir örnekte moleküler olarak tür belirlenir (GeneXpert için geçerlidir).

- TB şüpheli hastada yayma negatif iken NAAT pozitif bulunursa TB hastalığını düşündürür (GeneXpert için geçerlidir).
- NAAT'ın negatif olması TB tanısını dışlamaz.
- Tedavi görmüş hastada, ölü basiller de NAAT pozitifliğine neden olabileceğinden dolayı aktif hastalık anlamına gelmez.

DSÖ tarafından önerilen **Xpert MTB/RIF** testi, tanı amaçlı kullanılan ve moleküler laboratuvar gerektirmeyen bir testtir. TB basili için duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Her hastadan üreyen ilk kültürde ilaç duyarlılık testi (İDT) yapılır. Tedavinin üçüncü ayından sonra yeni kültür üremesi olursa, yeniden İDT yapılmalıdır.

Serolojik test: Son zamanlarda HIV pozitif ve CD4 T lenfositleri düşük olanlarda TB tanısı için kullanılan idrarda bakılan lipoarabinomannan (LAM) serolojik testi geliştirilmiştir.

Adenozin deaminaz (ADA): TB'de nonspesifik bir testtir. Akciğer dışı TB tanısında, plevra, beyin omurilik, asit ve eklem sıvılarından alınan örneklerde hücre sayımları ve biyokimyasal testlere ek olarak ADA ölçümü de yapılmalıdır.

Tüberkülin Deri Testi (TDT) ve İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST):

TDT ve İGST, erişkinlerdeki aktif TB tanısında önerilmez. Bu testler hem latent TB enfeksiyonunda hem de TB hastalığında pozitifdir. Daha çok latent enfeksiyon tanısında kullanılır. Bu nedenle hastalık tanısındaki değeri sınırlıdır. Negatif İGST sonucu, aktif TB hastalığını dışlatmaz. Bu testler, TB basiline bağlı geç tip aşırı duyarlılık sonucu pozitif olur.

PPD (Purified Protein Derivative) de bir tüberkülin deri testidir. Enjektöre çekildikten sonra en kısa sürede uygulanmalıdır. Buzdolabında +2 ila +8 °C'de saklanır ve dondurulmaz. Karanlıkta tutulmalı, ışık almamalıdır. Sol önkolun 2/3 üst kısmında

iç yüzüne, deri içine yapılır. PPD'nin 5 TÜ'den 0,1 ml deri içine verilmesi **Mantoux yöntemi** olarak bilinir.

Tüberkülin deri testi 1 ml'lik dizyem taksimatlı ve 27 gauge iğne kalınlığı olan enjektör ile uygulanır. Enjeksiyon ile 6-10 mm çapında bir kabarcık oluşmalıdır. Bu oluşmamış ise aynı anda ikinci bir test dozu, birkaç cm uzak bir yere yapılır ve yeri kaydedilir. Tüberkülin uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez. Açılan PPD solüsyonu uygun saklama koşullarında 3 gün süreyle kullanılabilir.

Test yapıldıktan 48-72 saat sonra endurasyon çapı cetvelle ölçülür. Ön kolun doğrultusuna dik olan çap okunur. Endurasyon yokluğu "negatif" değil "0 mm" olarak kaydedilir. Aktif tüberküloz hastalarında tüberkülin deri testi %25'e varan oranlarda yalancı negatif olabilir.

İkili TDT uygulaması: Erişkinlerde bağışıklık yanıtının sönmesi söz konusu olabileceğinden negatif bulunan TDT durumunda 1-4 hafta içinde ikinci TDT yapılır. Sönmüş olan bağışıklık yanıtının tekrar hatırlanması nedeniyle bu ikinci test güçlendirici (booster) etki yapar. İkinci test sonucu esas alınır ve kaydedilir. Bir başka anlamıyla, ilk TDT pozitif ise kişi pozitif kabul edilir; ilk TDT negatif ise 1-4 hafta sonra 2. test uygulanır. Eğer 2. TDT pozitif ise kişi pozitif, 2. TDT negatif ise kişi negatif kabul edilir. Pürifiye Protein Derivesi (PPD) cilt testi kütanöz allerji nedeniyle %50'den az olguda pozitifdir.

Genel anlamda PPD'yi basitçe değerlendirirken kolay ve akılda kalıcı olsun diye 5, 10, 15 kuralından bahsedilir. PPD > 5 mm: immünsüpresiflerde pozitif, PPD > 10 mm: BCG aşısı olmayanlarda pozitif, PPD > 15 mm: BCG aşısı olanlarda pozitif olarak kabul edilir.

Daha ayrıntılı değerlendirmede PPD;

BCG'lilerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
6-14 mm	Negatif kabul edilir (BCG'ye veya TDM'lere bağlı olabilir)
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
BCG'sizlerde	
0-5 mm	Negatif kabul edilir
6-9 mm	Negatif kabul edilir (TDM'lere bağlı olabilir)
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir	

Sağlık çalışanlarının tüberküloz riski toplumun 3 katı, göğüs çalışanlarının tüberküloz riski ise toplumun 6 katıdır.

Interferon Gamma Releasing Assay (IGRA)

1. ELISA temelli test:

MTBC'ye özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı T-hücrelerden salınan IFN- γ düzeyini ölçen bir testtir. Günümüzde testin dördüncü sürümü olan QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT-GP) kullanımdadır. **Quantiferon testi prednizolon kullanımından etkilenir, belirsiz sonuç verir.**

2. ELISPOT temelli test:

Periferik mononükleer hücreler, in vitro koşullarda MTBC'ye özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerle uyarıldığında IFN- γ üreten T-hücrelerinin sayısını ölçen bir testtir (T-SPOT TB).

T-SPOT TB'nin QuantiFERON-TB Gold PLUS'a üstünlükleri:

- Tek tek ve günlük çalışmaya uygun
- Tek tüp kanla çalışılıyor
- İndetermine sonuç oranı düşük
- Daha ekonomik

IGRA testlerinin özgüllüğü %92-97, PPD'nin özgüllüğü ise %56-95'tir. **IGRA testlerinin BCG ve atipik mikobakterilerle çapraz reaksiyonu daha azdır.** IGRA testleri tüberkülozu dışlamada PPD'den daha anlamlıdır. Pozitif sonuç varsa tüberküloz üzerinde daha güçlü durulmalıdır.

Latent TB tanısında duyarlılığı daha yüksek olan ve IGRA ile TDT'yi birleştiren "C-Tb skin test" olarak anılan yeni bir test uygulamaya girmiştir.

Latent TB ile TB ayırımında ateş, gece terlemesi, öksürük ve kilo kaybının olması latent TB lehinedir. NPV %97'dir.

Transbronşiyal ya da diğer akciğer biyopsisi:

Alınan biyopsi örneğinde histopatolojik (granülomatöz inflamasyon) incelemenin yanı sıra ARB, kültür ve TB PCR de yapılmalıdır.

Lenf nodu eksizyonel biyopsi:

Alınan eksizyonel biyopsi örneğinde de histopatolojik (granülomatöz inflamasyon) incelemenin yanı sıra ARB, kültür ve TB PCR de yapılmalıdır. Alınan biyopsi materyalinde granülomatöz inflamasyon görülmesi ve özellikle nekroz içermesi TB ile uyumlu histopatolojik bulgudur. Tüberküloz için nekroz olması şart değildir. TB varlığı açısından önemli olan "granülomatöz reaksiyon" varlığıdır. Ancak granülomatöz reaksiyonun nekrotizan olması ve granülom yapılarında Langhans tipinde dev hücrelerin yer alması TB'yi kuvvetle destekleyen histopatolojik bulgulardır.

Akciğer dışı TB başlığı altında yer alan hastalıkların ülkemizde, en sık görüldenden en az görülene doğru sıralaması aşağıdaki gibidir:

- Plevra (Plörezi) TB
- Toraks dışı lenfadenit TB
- Toraks içi lenfadenit TB
- Periton-gastrointestinal sistem TB
- Genitoüriner TB
- Omurga dışı kemik-eklem TB

- Omurgayı tutan kemik-eklem TB
- Miliyer TB
- Menenjit TB
- Menenjit dışı santral sinir sistemi TB

Granülomatöz enflamasyon yapan diğer hastalıklar:

Sarkoidoz, tularemi, bruselloz, sifiliz, lepra, lenfogranüloma inguinale ve kedi tırmalama hastalığıdır.

İmmünsüpresiflerde Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) tedavi endikasyonları:

(5 mm ve üzeri PPD pozitifliği veya IGRA pozitifliği)

- HIV pozitif kişiler
- Kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun süre) kullanmış hastalar
- Anti-TNF ilaç başlanacaklar
- Organ ya da hematolojik transplant alıcı ve verici adayları
- Diyalize giren kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- Silikoza hastalar

LTBE tedavi rejimleri:

- İNH 6 ay
- İNH 9 ay
- RİF 4 ay
- İNH ve RİF 3 ay
- İNH ve rifapentin (15-30 mg/kg, maksimum 900 mg, haftada bir doz). 3 ay, 12 doz

Diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, alkolizm, malnütrisyon, diyaliz, gebelik, piridoksin eksikliğine bağlı epileptik nöbeti olanlarda İNH ile birlikte piridoksin (vitamin B6) kullanımı endikasyonu vardır; günde 10 mg verilir.

Birinci seçenek TB ilaçlarının günlük erişkin dozları:

	mg/kg	Maksimum doz, mg
H (İzoniyazid)	5 (4-6)	300
R (Rifampisin)	10 (8-15)	600
Z (Pirazinamid)	25 (20-30)	2000
E (Etambutol)	20 (15-20)	1500
RBT (Rifabutin)	5	300
SM (Streptomisin)	15 (12-18)	1000

Erişkinler için akılda kalacak bir doz şeması: H:5, R:10, S:15, E:20, ve Z:25 mg/kg

Yani normal kilodaki bir erişkinin ilk iki aylık başlangıç tedavisinde, günlük anti-tüberküloz ilaç tedavisi; Rifampisin 600 mg (2 tb), Etambutol 1500 mg (3 tb), Pirazinamid 2000 mg (4 tb), İNH 300 mg (1 tb) olmak üzere toplam 10 tablet şeklindedir.

Anti TB ilaçlara bağlı hepatotoksistide yaklaşım:

Hastaların %20'sinde asemptomatik ALT yüksekliği olabilir; tedavi kesilmez. Bilirubin (değerin 1,5 mg/dl üzerine çıkması) ve/veya ALP yüksekliğinde rifampisin toksisitesi düşünülmelidir.

ALT $\geq 3N$ + hepatik semptom ya da ALT $\geq 5N$ ise ilaçlar kesilir. ALT $< 2N$ düşünce tedavi yeniden başlanır. Önce RIF başlanır, bir hafta sonra ALT yükselmez ise İNH eklenir, bir hafta daha takiplerde ALT yükselmez ise PZA tedavie eklenir.

Anti TB ilaçlarda direnç durumu:

RD: Rifampisin Direnci

ÇİD-TB: Çok İlaça Dirençli Tüberküloz (İNH ve R direnci için kullanılır)

YİD-TB: Yaygın İlaç Direnci olan Tüberküloz: İzonyazid ve rifampisin direncine ek bir kinolon ve bir parenteral ilaca (Amikasin, Kanamisin, Kapreomisin) direnç olması (Extensive Drug Resistant Tuberculosis, XDR-TB).

İlaç direnci varsa, uygun tedavi verilir. Hızlı moleküler ilaç duyarlılık testi yapılmazsa, 2 ay HRZES/ 1 ay HRZE/ 5 ay HRE tedavisi verilir (toplam 8 ay).

ÇİD-TB veya XDR-TB'de en az 5 duyarlı minör anti-TB ilaç başlanır. Tedavi süresi 22 aydır. Başlangıç tedavisi: en az 4 ay (balgam kültürleri sürekli negatif oluncaya kadar ve en az biri parenteral olmalıdır), idame tedavisi: 18 ay (sadece oral ilaçlar).

Ülkemizde İNH direncinin yüksek olması nedeniyle İNH, HRZE içeren rejimden çıkarılmaz. 6 aylık tedavi yeterlidir. Eğer Z kullanılamazsa HRE ile 9 ay tedavi yapılır. İzonyazid alan gebelerin günde 10 mg piridoksin (B6 vitamini) kullanmaları önerilir.

Minör anti TB ilaçlar:

Amikasin, kapreomisin, kanamisin, etyonamid, protionamid, para-amino salisilik asit, sikloserin, terizidon, ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, rifabutin, klofazimin, linezolid

Dirençli TB hastalarının referans tedavi merkezleri:

İstanbul Süreyya Paşa, İstanbul Yedikule Ankara Atatürk, İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleri.

Doğrudan gözetimli tedavi (DGT):

Hastalara bir günlük ilaçların tümü bir defada ve tercihen aç karnına verilmelidir. Böylece hem bütün ilaçların içilmesi sağlanır hem de unutma önlenir. Bir günlük ilaçların bölünerek birkaç defada içilmesinden kaçınılmalıdır. İlaçlara bağlı mide yakınmaları olursa, yemekle birlikte verilebilir. İlaçları bir defada içmek gerçekten rahatsızlık veriyorsa, bu hastalara günlük dozlar ikiye ya da üçe bölünerek verilebilir.

HIV pozitiflerde kullanılan ART ile RİF etkileşimi olabileceği gibi organ transplan-tasyonu yapılan hastalarda kullanılan ilaçlarla RİF etkileşimi de olabilmektedir. İlaç etkileşimi nedeniyle RİF kullanılamadığı durumlarda rifabutin kullanılabilir.

Hastanede **doğrudan gözetimli tedavi (DGT)** uygulaması zorunludur. Tedavi-yi uygulayan gözetmen hastanın bütün TB ilaçlarını içmesini gözler, hasta içerken başında durarak ilaçları içtiğinden bizzat emin olur. Hasta ilacı içince, hasta ve gö-zetmen DGT formunu imzalar. Klinik sorumlu hekimi, DGT uygulamasının kaliteli şekilde yürütülmesini sağlar ve denetler.

Video gözetimli tedavi (VGT): Hastanın ilaç alırken sağlık çalışanına görüntülü bağlanması veya ilaç kullandığını kaydedip sağlık kuruluşuna video yollamasıdır. Ai-leden bir kişinin DGT uygulayıcısı olması genellikle başarısız olmaktadır, bu nedenle aile dışından birinin gözetimi tercih edilmelidir.

Anti-TB tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri:

En sık, gastrointestinal sisteme (bulantı, kusma) ve deriye ait yan etkilerdir. Daha az sıklıkla vestibüler sisteme ve hepatite özgü yan etkiler görülmüştür. Yan etkiler genellikle tedavinin ilk üç ayında görülmektedir.

Rifampisin: Hepatotoksisite (İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, halsizlik, sarılık ve transaminazlarda artış tarzında toksisite bulguları görülebilir), grip-benze-ri tablo, deri reaksiyonları, hipersensitivite, vücut sıvılarının kırmızı/turuncu renge boyanması, hemolitik anemi, akut böbrek yetmezliği, şok ve trombositopenik pur-puraya bağlı peteşiyal döküntü.

INH: Deri reaksiyonları, periferik nöropati (ayaklarda yanma hissi, çorap ve eldi-ven tarzı uyuşukluk şeklinde görülebilen nörolojik reaksiyonlar. Günde 10-50 mg B6 vitamininin tedaviye eklenmesi ile önlenir) ve hepatotoksisite.

Pirazinamid: Hepatotoksisite, hipersensitivite, artralji, kanda ürik asit düzeyi yükselmesi,

Etambutol: Optik nörit yapabilir. Tedaviye başlamadan önce periferik görme ala-nı bakılmalıdır.

Streptomisin: Nefrotoksisite ve ototoksisite (vertigo, nistagmus ve işitme kaybı streptomisine bağlı vestibüler hasar ile olabilir). **Tedaviye başlamadan önce odyog-ram yapılmalıdır.** Ayrıca **peroral (ağız çevresi) uyuşukluk** ve hipersensitivite.

TB'de bulaştırcılığın sona ermesi:

- Etkili tedaviyi en az 3 hafta almış olması
- Semptomlarda azalma olması
- Yayma pozitifler için en az 8 saat ara ile ve en az biri sabah olmak üzere alınan 3 ayrı balgamın peş peşe negatif olması gerekir. Hastanın toplu yaşam alanlarına girebilmesi için balgam veremiyorsa, başka yöntemle örnek alınması gerekir.

Yayma negatifler için (a) ve (b), yayma pozitifler için (a), (b) ve (c) maddelerinin birlikte gerçekleşmesi halinde bulaştırcılığın sona erdiği kabul edilir.

TB tedavi süreleri:

- Akciğer tüberkülozu: 6 ay
- Akciğer tüberkülozu: Kaviter veya kültür pozitifliğinin 8 haftaya kadar devam etmesi; 9 ay
- Tüberküloz menenjit ve yaygın enfeksiyon: 9-12 ay
- Kemik-eklem tüberkülozu: 9 ay
- Diğer ekstrapulmoner tutulumlar: 6-9 ay

TB tanısı konan her hastada HIV, HIV pozitif her hastada da TB aranmalıdır.

Anti-TB tedavi esnasında görülen “Paradoksal Ekspansiyon”:

Antitüberküloz kemoterapi esnasında %25 olguda lenf nodlarında büyüme görülebilir. Bu fenomenin parçalanmış mikobakterilerden salınan proteinlere karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu olduğu kabul edilmektedir. Zaman içinde geriler. Kültür negatiftir.

TB’de özel tedavi grupları:

Gebeler

TB tanısı alan gebelere en kısa sürede tedavi başlanmalıdır. Gebelerde streptomisin kullanılması kontrendikedir. Pirazinamidin bebeğe etkilerinin iyi bilinmediği belirtiliyorsa da Dünya Sağlık Örgütü tedavide pirazinamidi de güvenli bir ilaç olarak önermektedir. Ülkemizde INH direnci olasılığının yüksek olması nedeniyle HRZE içeren rejimle 6 aylık tedavi yeterlidir. Eğer Z kullanılmazsa HRE ile 9 ay tedavi yapılır. İzoniiazid alan gebelerin günde 10 mg piridoksin (B6 vitamini) kullanmaları önerilir.

Yeni olgu TB tanısı olan gebelerde önerilen tedavi rejimi

2 ay HRZE / 4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün.

Doğumdan sonra bebeğe BCG aşısı yapılmalı ve INH profilaksisi başlanmalıdır.

Emziren kadınlarda HRZE ilaçları emniyetli bir şekilde kullanılabilir.

Karaciğer hastalığı olanlar

Karaciğer rezervi yetersiz ya da aktif karaciğer hastalığı olanlarda alternatif tedavi rejimleri:

- 2 hepatotoksik ilaçla; 2 ay HRE / 7 ay HR ya da 2 ay HRES / 6 ay HR ya da 6-9 ay RZE
- 1 hepatotoksik ilaçla; 2 ay HES / 10 ay HE
- Hepatotoksik ilaç olmadan; 18-24 ay ES + kinolon + sikloserin

Böbrek yetmezliği olanlar

Hemodiyalize giren ve kreatinin klirensi <30ml/dk olan yeni olgularda önerilen tedavi;

2ay HRZ3E3 (2 ay günlük HR, haftada 3 gün ZE) / 4 ay HR, piridoksin 10 mg/gün ilaçlar diyaliz günleri diyalizden sonra verilir.

TB menenjitte steroid dozu ve süresi: 3 hafta tam doz verilir. Sonrasında doz azaltılarak 2 ay sonunda kesilir.

Mesane kanserlerinde intraveziküler uygulanan BCG'nin komplikasyonları ve tedavisi

Mesane kanseri immünoterapisi için BCG (Bacillus Calmette-Guerin)'nin intraveziküler uygulamasının yüzeysel mesane kanserlerinde rekürrensleri önlediği bilinmektedir. Uygulama sonucunda lokal veya hayatı tehdit eden sistemik komplikasyonlar görülebilir.

İntravezikal BCG uygulamasından sonra %57-91 oranında sistit, %26-55 oranında hematüri ve %28-73 oranında ateş görülür. Sistit, intraveziküler uygulanan BCG'nin neden olduğu enflamatuvar reaksiyon ile ilişkilidir ve genellikle üçüncü instilasyondan sonra görülür. BCG uygulaması sonrasında yüksek ateş ve sistit dışında hepatit, pnömoni, artrit, renal apse, pansitopeni, sistemik hastalık ve sepsis gibi komplikasyonlar da gelişebilir.

İntravezikal BCG uygulaması sırasında tekrarlayan transüretal kateterizasyonlar, nonspesifik bakteriyel enfeksiyonlara neden olabilir. Anti TB etkinliği olan florokinolonların bu maksatla kullanımı BCG immünoterapisinin başarısını azaltabileceğinden antibiyoterapide tercih edilmemelidir.

Tedavi:

BCG, Mycobacterium bovis suşundan hazırlanır ve pirazinamide dirençlidir. Bu nedenle tedavi protokollerinde pirazinamid yer almaz.

BCG sonrası en az 3 hafta sistit semptomları devam eden hastalar, 6 ay süreyle günlük 300 mg izoniazid ve 600 mg rifampisin ile tedavi edilmelidir.

Sistemik yan etki geliştiğinde BCG instilasyonu ertelenmeli veya yarıda kesilmelidir. Nadir ve ölümcül seyredebilen bir komplikasyon olan yaygın BCG enfeksiyonu (BCGitis) özellikle immünsupresif hastalarda BCG uygulaması sonrasında birkaç hafta içinde gelişebilir. Sistemik BCG enfeksiyonu için önerilen tedavi günlük 300 mg izoniazid, 600 mg rifampisin ve 1200 mg etambutol ile 6 aylık tedavidir.

BCG sonrası organ tutulumlarında farklı tedavi protokolleri denenmektedir. Örneğin TB peritonit gelişmiş ise izoniazid, rifampisin ve etambutol ile 2 aylık tedaviyi takiben izoniazid, ve rifampisin ile tedavi 9 aya tamamlanır.

Tüberküloz kliniğinde asepsi amacıyla ultraviyole (UV) kullanımı:

- UV lambalarının yerden yüksekliği en az 2 metre olmalı, doğrudan göze veya cilde gelmeyecek tarzda dizayn edilmelidir. Gece gündüz sürekli açık olabilir.
- 20 metrekaare alana 2 adet 15 wattlık UV lambası gerekir. Temizlik ve miad takibi yapılmalıdır.
- UV'ye alternatif sistem hepafiltredir. Hepafiltreler, saatte 6-12 döngü ile çalıştırılmalıdır.

- Tüberküloz hastalarının yattığı odalarda en ideal olanı negatif basınçtır. (Ameliyathanelerde ve KİT odalarında pozitif basınç gerekir)
- Hasta odasına girerken personel N95 maske takmalıdır. Hasta dışarı çıkarılacak ise cerrahi maske takmalıdır.

4. Sağlık Hizmetleri İle İlişkili Enfeksiyonlar

“3. Yüzyıl Roma şiiri. Bir hastanın Dr. Simmakus’a seslenişi

Hasta oluyordum ve sen hemen geldin
Yanında yüz öğrenciyle, oh Simmakus
Yüz soğuk el bana dokundu
Hiç ateşim yoktu, oh Simmakus, şimdi var
(Kurtuluş Töreci, Hastane Enfeksiyonları Kitabı 2003)”

Başvuru anında veya hastaneye yatışta mevcut olmayan, başvuru anında veya hastaneye yatışta inkübasyon döneminde olmayan, hastaneye yattıktan 48-72 saat sonra ortaya çıkan veya hasta taburcu olduktan sonra ortaya çıkan enfeksiyonun ku-lu-çka süresinin hastanede yattığı dönemi kapsayan enfeksiyonlardır. Ayrıca hasta-lardan sağlık çalışanlarına bulaşan enfeksiyonlar da bu kapsamdadır.

İntravasküler kateter ilişkili kan dolaşım enfeksiyonlarında 1980’li yıllarda gr (-) ler daha yaygın etken iken sonrasında gram (+) aerob bakteriler ön plana çıkmış du-rumdur. Örneğin ABD’de 2011-2014 yılları arasındaki dağılım bunu göstermekte-dir.

• Koagulaz negative stafilokok	%16,4
• S. aureus	%13,2
• Enterokok	%15,2
• Kandida türleri	%13,3
• Klebsiella	%8,4
• Escherichia coli	%5,4
• Enterobakter	%4,4
• Pseudomonas	%4

Kateter yerine göre kateterlerdeki enfeksiyon riski:

- Santral venöz kateter> periferik venöz kateter
- Alt ekstremit kateteri> üst ekstremit kateteri
- Femoral> juguler> subklavyen

Kullandığımız antiseptiklerin oranları: %2 klorheksidin, %10 povidon-iyot ya da % 70’lik alkol

Kateter günlerine göre rutin değişimi:

Periferik intravenöz kateterler: >3-4 günden
SVK: >6 günden sonra değiştirilmelidir.

Kateterle ilişkili enfeksiyonlarda etkenler:

“UHESA 2012 verilerinde en sık Santral Kateter İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyonu (SKİ-KDE/CLABSI) etkeni olan ilk 5 mikroorganizma

- Koagülaz-negatif stafilokoklar %21,6
- A. baumannii %14,1
- Candida türleri %14 (non-albicans %9)
- S. aureus %6,7
- P. aeruginosa %5,2

2014 UHESA verilerine göre Türkiye’de SVK İlişkili Kan Dolaşımı Enfeksiyon Hızı 1.000 kateter gününde ortalama 3,8 olarak görülmektedir.

Sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların %15’ten fazlasının nedeni; kateter kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarıdır.

Kİ-KDE /CRBSI’larının yaklaşık %90’ına da Santral Venöz Kateterler yol açmaktadır.

Hemokültürde üreyen KNS bulaş mı etken mi?

3 SIRS kriteri varsa veya 2 SIRS kriterine ek olarak santral venöz kateter varsa etken olarak kabul edilir.

S. aureus enfeksiyonuna zemin hazırlayan durumlar:

1. Dekübitis ülserleri
2. Damar içi madde kullanımı
3. Santral Venöz Kateter
4. Total parental beslenme
5. Malignite

S. aureus kolonizasyonu ve MRSA burun portörlüğü:

Tüm yetişkinlerin yarısının S. aureus ile kolonize olduğuna inanılıyor. Sağlık çalışanlarında, diyabetlilerde ve diyalize giren hastalarda kolonizasyon oranları %80’e kadar çıkabilmektedir. Ön burun delikleri yetişkinlerde baskın kolonizasyon bölgesidir; Burada taşıyıcılık bakteriyemi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Diğer potansiyel kolonizasyon bölgeleri arasında boğaz, koltuk altı, rektum ve perine bulunur. Sağlık çalışanları arasında MRSA el kolonizasyonu oranının %4’ü aştığı gösterilmiştir.

MRSA varlığında; antibiyogramda duyarlı olsa bile bütün beta laktam antibiyotikler dirençli kabul edilir.

MRSA ile ilişkili şüpheli veya doğrulanmış impetigosu olan hastalarda doksisisiklin, klindamisin veya sülfametoksazol-trimetoprim ile tedavi önerilir.

Penetran travma ile ilişkili selülit olan hastalarda vankomisin önerilir.

Burun portörlüğünde 5 gün süre ile günde iki kez burun deliklerine mupirosin (baktroban) pomad sürülmesi gerekir. 5 günün sonunda burun kültürü tekrarlanır.

Yoğun bakımlarda enfeksiyonları önlemek için:

1. Hasta izolasyonu
2. Ortamın düzenli temizliği (yer yüzey dezenfeksiyonu)
3. Mekanik ventilatörden olabildiğince erken ayırma
4. Sağlık personelinin el hijyeni
5. Akılcı antibiyotik kullanımı
6. ESCAPE patojen surveyansı
7. Yoğun bakımlarda mümkün ise negatif basınçlı havalandırma

Kateter enfeksiyonlarında tedavi yaklaşımları:

Ampirik antibiyotik tedavisi

- Gr (+); vankomisin 20 mg/kg/gün, allerji varsa daptomisin
- Gr (-); gentamisin 1-2 mg/kg/gün veya seftazidim 2 gr

Kültür sonucuna göre

- MRSA ise vankomisin devam
- MSSA ise sefazolin
- Kültür sonucu negatif ise tedavi sonlandırılmalıdır

Kateter enfeksiyonlarında antibiyotik kilidinin hazırlanması:

Vankomisin 5mg/ml + Heparin 2500 U/ml kilidinin hazırlanması:

- 500mg Vankomisin 10ml serum fizyolojik (SF) ile sulandırılır (elde edilen çözelti: 500mg/ 10ml). Bu çözelti 72 saat süreyle stabildir, kullanılabilir.
- 1 ml çekilir ve 4ml SF ile sulandırılarak 5ml'ye tamamlanır (elde edilen çözelti: 50mg/5ml).
- Bu karışımdan 2,5 ml çekilir (elde edilen çözelti: 25 mg/2,5 ml).
- 25000 U/5ml heparin flakonundan 2.5ml heparin çekilir (elde edilen çözelti: 12500 U/2.5ml)
- Heparin ile vanko karışımı birleştirip 5ml karışım elde edilir. Yani 5 ml'lik son çözeltide final konsantrasyonları;
25mg/5ml (5mg/1ml) vankomisin
12500 U/5ml (2500 IU/1ml) heparin
- Bu çözeltiden 2.5ml lümene verilir kilitlenir. 12 saat sonra diğer lümene uygulanır.

Gentamisin 1mg/ml + Heparin 2500 U/ml kilidinin hazırlanması:

- 40mg/ml'lik gentamisin ampulü, SF ile 20ml'ye tamamlanır (elde edilen çözelti: 40mg/20ml). Bu çözelti 72 saat süreyle stabildir, kullanılabilir.
- İçerisinden 2.5ml çekilir. Elde edilen çözelti: 5mg/2.5ml
- 25000 U/5ml heparin flakonundan 2.5ml heparin çekilir (elde edilen çözelti: 12500 U/2.5ml)

- Heparin ile gentamisin karışımı birleştirip 5ml karışım elde edilir. Yani 5 ml'lik son çözeltide final konsantrasyonları;
5mg/5ml (1mg/1ml) gentamisin
12500 U/5ml (2500 U/1ml) heparin
- Bu çözeltiden 2.5ml lümene verilir kilitlenir. 12 saat sonra diğer lümene uygulanır.

Amikasin 1mg/ml kilidinin hazırlanması:

Amikasin kilidi için heparin kullanmaya gerek yoktur.

100mg/2ml ampul amikasin ampulü, SF ile 20 ml'ye tamamlanır (elde edilen çözelti: 100mg/20ml) Bu çözelti 48 saat süreyle stabildir, kullanılabilir.

- Bu çözeltiden 1 ml (5mg) çekilir ve SF ile 5 ml'ye tamamlanır. (elde edilen çözelti: 5mg/5ml)
5 ml'lik son çözeltide final konsantrasyon;
5mg/5ml (1mg/1ml) amikasin
- Bu çözeltiden 2.5ml lümene verilir kilitlenir. 12 saat sonra diğer lümene uygulanır.

Daptomisin kilidinin hazırlanması:

500 mg daptomisin 100 ml ringer laktat (veya 350 mg daptomisin 70 ml ringer laktat) ile sulandırıldıktan sonra bu çözeltiden 5 ml alınarak 5 ml heparin (5000 IU) ile karıştırılıp 10 ml olarak enfekte olduğu düşünülen kateter lümenine verilir ve kateter kullanıma kapatılır. İşlem normal şartlarda günde bir kez tekrarlanır. Kateterin kullanımını zorunlu ise bu işlem günde 2 veya 3 kez tekrarlanabilir. Hazırlanan solüsyonun dayanıklılık süresi 72 saattir.

Antibiyotik kilit tedavisi başladıktan 72 saat sonra halen ateş ve bakteriyemi devam ediyorsa; sepsis ve hemodinamik instabilite bulguları varsa kateter çekilmelidir.

Hastanelerde sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonların önlenmesi için:

- Optimal düzeyde sterilizasyon
- Optimal düzeyde dezenfeksiyon
- El hijyeni
- İzolasyon önlemleri
- EKK sürveyansı gereklidir.

Enfeksiyon Kontrol Komitesinin (EKK) teşkili:

- Başkanlığını Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı yürütür
- Bir başhekim yardımcısı veya dekan yardımcısı komitede görevlendirilir.
- Mikrobiyoloji laboratuvarı temsilcisi bir mikrobiyolog görev alır
- Dahili bölümlerden bir temsilci (İç hastalıkları uzmanı tercih edilir)
- Cerrahi bölümlerden bir temsilci (Genel cerrahi uzmanı tercih edilir)
- Hastane hemşirelik hizmetleri temsilcisi (Başhemşire veya yardımcısı tercih edilir)

- Enfeksiyon kontrol hekimi: Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı (başkanla aynı kişi olabilir)
- Enfeksiyon kontrol hemşiresi
- Hastane Müdürü
- Eczane Sorumlusu
- İhtiyaca göre komitenin uygun göreceği başka kişiler de komitede görevlendirebilir

Enfeksiyon Kontrol Ekibi (EKK alt birimidir):

- Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji klinik temsilcisi
- Klinik mikrobiyoloji laboratuvar temsilcisi
- Enfeksiyon kontrol hekimi
- Enfeksiyon kontrol hemşirelerinden oluşur

Hastane enfeksiyon hızları hesaplanırken kullanılan formüller:

$$\text{Hastane enfeksiyon hızı} = \frac{\text{YBÜ'de gelişen enfeksiyon sayısı}}{\text{YBÜ'de yatan hasta sayısı}} \times 100$$

$$\text{Hastane Enfeksiyon insidans dansitesi} = \frac{\text{YBÜ'de gelişen enfeksiyon sayısı}}{\text{YBÜ'deki hastaların toplam hasta yatış gün sayısı}} \times 1000$$

$$\text{İnvazif araç ilişkili (İAİ) enfeksiyon hızı} = \frac{\text{İAİ enfeksiyon sayısı}}{\text{İnvazif alet günü}} \times 1000$$

$$\text{İnvazif Araç (SVK) Kullanım Oranı} = \frac{\text{İnvazif araç (SVK) günü}}{\text{Hasta günü}}$$

Sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon (SHİE) değerlendirilmesinde standardize enfeksiyon oranı (SIR) ve yorumlanması:

Standardize enfeksiyon oranı (standardized infection ratio; SIR) SHİE'leri izlemek için standardizasyonu ve hastaneler arası kıyaslamayı yapmada önemli bir ölçüttür. SIR ayrıca bir hastanede veya ünitenin zaman içindeki SHİE oranını izlemek için de kullanılabilir. SIR bir hastanedeki, gözlenen SHİE sayısını önceden bilinen standart bir popülasyonu (örneğin benzer yapıdaki hastane/hastanelerdeki SHİE oranını) referans alarak hesaplamaktadır.

SIR= Gözlenen enfeksiyon sayısı/Beklenen (öngörülen) enfeksiyon sayısı olarak hesaplanır. Burada beklenen enfeksiyon sayısı benzer hastane ve benzer enfeksiyon tipinde ortalama olarak hesaplanan bir rakamdır ve ülkemiz için Ulusal Hastane Enfeksiyonları Surveyans Ağı Özet Raporu'nda (UHESA) ilgili yıl için hesaplanarak bildirilmektedir.

SIR'ın yorumlanması:

SIR > 1 ise; gözlenen enfeksiyon sayısı beklenen/öngörülenden fazladır. Bu durum ilgili birimde enfeksiyon kontrol önlemlerinin yetersizliğini düşündürür.

SIR < 1 ise; gözlenen enfeksiyon sayısı, beklenen/öngörülenden azdır ve daha olumlu bir duruma işaret eder.

5. Dezenfeksiyon Antisepsi Sterilizasyon

Mikroorganizmalar ve dezenfektanlara duyarlılıkları:

Sterilizasyon+özel prosedür	Prion (En az duyarlı)
Sterilizasyon - Kimyasal sterilant	Spor
Yüksek düzey dezenfektan	Mycobacteria, Zarfsız virüsler
Orta düzey dezenfektan	Fungus
Düşük düzey dezenfektan	Vejetatif bakteriler, Zarflı virüsler (En duyarlı)

Sterilizasyon, dezenfeksiyon, asepsi ve antisepsi tanımı:

Sterilizasyon: Dirençli bakteri sporları dahil olmak üzere cansız maddeler üzerinde bulunan mikroorganizmaların bütün formlarının ortadan kaldırılması işlemidir.

Dezenfeksiyon: Cansız maddeler üzerinde bulunan patojen mikroorganizmaların ortadan kaldırılmasıdır. Ortam steril olmaz. Bakteri sporları dezenfeksiyon düzeyine göre azalır.

Asepsi: Bir ortamın mikroorganizmalarla kontaminasyonunu önlemek için yapılan işlemlere denir.

Antisepsi: Canlı bir dokunun kimyasal maddeler kullanılarak mikroorganizmalardan temizlenme işlemidir.

Sterilizasyon yöntemleri:

STERİLİZASYON	
Fiziksel	Kimyasal
• Isı ile (kuru ısı, buharlı ısı) – Pastör fırını – Otoklav • Işınlama ile – Alfa – Gama – UV	• Alkileyici ajanlar – Gluteraldehit – Formaldehit – Ortofitaldehit (OPA) – Etilen oksit • Klorindoksit • Gaz plazma • Perasetik asit • Ozon • Ozon-gaz plazma

Gluteraldehit, formaldehitten daha güçlü etkilidir. Yer, yüzey ve alet dezenfeksiyonunda kullanılabilir. **Durulanması oldukça güçtür. Bu nedenle göz içi alet sterilizasyonunda kullanımı önerilmemektedir.**

Sterilizasyon işlem aşamaları:

Sterilizasyon süreci: Temizleme → Bohçalama → Sterilizasyon → Depolama → Kullanım

Sürecin izlenmesi	İşlem sıklığı	Kullanılan ürün
Cihaz kontrol	Her gün	Bow-Dick testi
Maruziyet kontrol	Her bohçada	İnd. Bandı, şeridi
Yük kontrol	Her yükte	Bl/Ci test paketi
Bohça kontrol	Her bohçada	Kimyasal ind.
Kayıt tutma	Her işlemde	Kayıt defterleri

<https://das.org.tr/kitaplar/kitap2005/10-05.pdf>

Sterilizasyon işlemleri hastane Merkezi Sterilizasyon Ünitelerinde (MSÜ) yapılmaktadır. Bu üniteler üç ayrı bölümden oluşur: **Kirli alan, Temiz alan ve Steril alan**. Kirli alan, işlem yapılmak üzere MSÜ'ye getirilen malzemelerin kabulünün yapıldığı, barkotlarının okutulduğu ve fiziksel temizliğinin yapıldığı alandır. Bu alanda sterilize edilecek olan tıbbi aletler kan ve pıhtı gibi organik kirlerden arındırılır.

Fiziksel temizliği yapacak personelin uygun koruyucu ekipman kullanması (maske, gözlük, bone, eldiven, su geçirmez önlük ve çizme) gerekir. Temizlikte; aletlerin birleşme yerlerinden en küçük parçalara kadar ayrılarak kaba kirlerinin temizlenmesi, soğuk su ile durulanması, enzimatik deterjana batırılması, duruma göre **ultra-sonik yıkayıcılar** kullanılması gerekir.

Yıkama işlemi çevreye sıçramayı önleyen derin lavabolarda yapılır ve kullanılan suyun aletlere zarar vermeyecek distile su olması önerilir. Ayrıca lumenli aletlere uygun fırça ve lumeni yıkamaya özgü tazyikli su özelliğinin bulunması gerekir.

Fiziksel temizliği yapılan aletler dezenfektör denilen bulaşık makinesi benzeri cihazlara konur. Bu cihazlarda dezenfektan olarak quaterner amonyum bileşikleri veya benzeri dezenfektanlar kullanılır. Söz konusu dezenfektanların iki kapağı vardır. Birisi aletlerin içine konması için kirli alana bakan, diğeri dezenfektanla yıkama işlemi bittikten sonra aletleri boşaltmak için temiz alana açılan kapaktır.

Dezenfektörden çıkarılarak temiz alana alınan malzemeler ve aletler sterilizasyon için uygun şekilde paketlenir. Steril edilecek her paket için sınıf 4 kimyasal indikatör kullanılır ve maruziyet bantları yapıştırılır. Malzemenin veya aletlerin yapısına uygun olarak otoklav, hidrojen peroksit (gaz plazma), etilen oksit, formaldehit ile sterilizasyona tabi tutulur. Sterilizasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği indikatörler ile takip edilerek kayıt altına alınır.

Sterilize edilen paketlenmiş malzemeler steril malzeme depo alanına alınır. Steril malzeme depolarının sıcaklık ve nem değerleri günlük çizelgelerle takip edilmelidir. Sıcaklık 22 °C'yi, nem %60'ı aşmamalıdır. Steril malzeme rafları yerden 30 cm yukarda ve tavandan 50 cm aşağıda, hava sirkülasyonu için duvardan 5 cm önde yer almalıdır. Malzemelerin depo raf ömürleri göz önünde bulundurularak depoya ilk giren ilk çıkar prensibi ile kullanıma sunulur.

Steril malzemelerin kullanım süreleri:

Buhar otoklavı kumaş paket	: 1 Ay
Buhar otoklavı poşet kağıt	: 6 Ay
Plazma otoklavı tyvek poşet	: 1 Yıl
Buhar otoklavı konteynır	: 1 Ay

Sterilizasyon sürecinin fiziksel, kimyasal ve biyolojik kontrolü (indikatörler):

1. Fiziksel kontrol

Cihaz üzerindeki göstergeler, cihaz çıktıları kontrol edilmeli ve kayıt sisteminin bir parçası olarak kullanılmalıdır. Buhar sterilizatörlerin performansını ve arızalarını saptayabilen, vakum kaçağı ve Bowie-Dick gibi fiziksel parametrelerden bir veya birkaçını elektronik olarak test edebilen ve sonuçların bilgisayar ortamında saklanması olanak veren sistemlerdir.

Bowie-Dick testi ile sterilizatörün hava boşaltım sistemi, **buhar penetrasyonu**, hava tahliyesi, gaz konsantrasyonu ve yüksek ısıya da ıslak buhar gibi birtakım sorunları hakkında bilgi sağlamak mümkündür. Vakumlu buhar sterilizatörlerinde her gün bir kere cihazın fonksiyonlarını test etmek amacı ile uygulanması ve o günkü işlemlere başlamadan önce cihaza ait gösterge olarak kaydının saklanması gereklidir. Pembeden siyaha biçimli ve komple bir renk değişimi olması, buharın yeterince nüfuz ettiğini gösterir.

2. Kimyasal kontrol (EN 867, ISO 11140):

Bu maksatla 6 sınıf indikatör kullanımdadır.

- Sınıf I işlem indikatörleri,
- Sınıf II spesifik testlerde kullanılan indikatörler,
- Sınıf III tek parametrelili indikatörler,
- Sınıf IV çok parametrelili indikatörler,
- Sınıf V entegratörler,
- Sınıf VI emülasyon indikatörleri.

3. Biyolojik kontrol (EN 866, ISO 11138):

Sterilizasyon hatalarını erken dönemde yakalar, sterilizasyon hakkında direkt bilgi alınarak, sterilizasyon işleminin biyolojik ölümü gerçekleştirilmede yeterli olup olmadığını gösterir.

Biyolojik indikatörler

Sterilizan Mikroorganizma	
EO.....	Bacillus atrophaeus (B. subtilis)
Buhar.....	Geobacillus stearothermophilus
Formaldehit.....	Geobacillus stearothermophilus
Kuru ısı.....	Bacillus atrophaeus (B. subtilis)
H2O2.....	Geobacillus stearothermophilus
Radyasyon.....	Bacillus pumilus

Pratik uygulamada:

- Sterilizasyon işlemine girmiş ve girmemiş paketlerin birbirinden ayrılabilmesi için paketlerin üzerinde maruziyet bantları olmalıdır. Maruziyet bantları sterilizasyon işleminin etkinliğini göstermezler, yalnızca bohçanın sterilizasyon işlemine tabi tutulup tutulmadığını gösterirler.
- Bowie&Dick testi her gün bir kez işlemlere başlamadan önce yapılmalı ve sonucu kayıt altına alınmalıdır.
- Vakum kaçak testi; 1 mbar/dakikanın altında olduğunda en az haftada bir kez, 1-1.3 mbar/ dakika arasında olduğunda her gün yapılmalı ve sonuçları kayıt altına alınmalıdır.
- **Biyolojik indikatörler en az haftada bir kez, vücuda implante edilecek cihazların sterilizasyon işleminde ise her yükte kullanılmalıdır.**
- Kimyasal indikatörler her pakette kullanılmalıdır.

Otoklav ile sterilizasyon:

Buhar sterilizasyonu en güvenilir, en ekonomik ve en etkili sterilizasyon yöntemidir. Temel ilke, steril edilecek malzemenin her noktasının belli bir ısıya sahip doymuş su buharı ile yeterli süre temas etmesinin sağlanmasıdır. Temel prensip doymuş ve basınç altındaki su buharında 100°C'nin üzerinde sterilizasyondur. Bu yöntemde; basınçlı su buharının taşıdığı yüksek enerji mikroorganizmaların proteinlerini hidroliz yoluyla denatüre eder ve kısa sürede etki oluşur. Bu amaçla otoklav denilen cihazlar kullanılır. Otoklav ile sterilizasyonda nem, ısı derecesi, uygulama süresi ve basınç sterilizasyon işlemini etkiler. Otoklav içindeki havanın uzaklaştırılması ya ortama direkt doymuş buhar verilip, buharla havanın yer değiştirmesi sağlanarak ya da ön vakumla hava alınarak sağlanır.

Gaz Plazma (H₂O₂-hidrojen peroksit) sterilizasyonu:

Hidrojen peroksitin vakum altında radyo dalgalarıyla iyonize edilerek havaya karıştırılmasıyla elde edilen ortama gaz-plazma adı verilir.

Gaz plazma ile steril edilecek malzemeler üzerinde su bulunmamalıdır. Kağıt ve tekstil malzemeleri ile paketleme yapılmamalıdır. Bu yöntemle sıvılar steril edilemez. Oldukça güvenilir bir yöntemdir.

Gaz plazma sterilizasyonu, düşük basınçlı, toksik olmayan ve 6°C ile 60°C arasındaki düşük sıcaklıkta yapılan bir işlemdir.

Flash/Hızlı sterilizasyon:

Malzemeye ambalaj uygulanmadan buharın erişebileceği ortamın sağlandığı ve sterilizasyon devirlerinin tam olarak uygulanmadığı kısa süreli basınçlı buhar sterilizasyon yöntemidir. Tercih edilen bir sterilizasyon yöntemi değildir. Genel olarak rutin sterilizasyon yöntemi olarak önerilmez. Bu yöntem ile alet setleri ve bohçalar steril edilmemelidir. Ciddi enfeksiyon riskinden dolayı implantlar için kullanılmamalıdır.

Etilen oksit ile sterilizasyon:

Etilen oksit renksiz, kokusuz, yanıcı, parlayıcı ve patlayıcı toksik bir gazdır. Etilen oksit, mikroorganizmaların hücre duvarı ile reaksiyona girerek irreversibl alkalileşmeye sebep olarak etki eder. Birçok tıbbi malzeme ile uyumlu olmakla birlikte özellikle sıcaklığa duyarlı malzemeler için tercih edilmektedir.

Formaldehit ile sterilizasyon:

Düşük sıcaklıkta buhar ve formaldehit kullanılarak yapılan sterilizasyon yöntemidir (LTSF-Low Temperature Steam and Formaldehit). Saf formaldehit, 19 °C'de kaynayan, renksiz, yanıcı, zehirli ve suda yüksek oranda çözülebilen bir gazdır. Formaldehid sterilizasyonu için sıcaklık 50-80 °C, nem %60-80 olmalıdır. Etilen oksitte olduğu gibi formaldehit sterilizatör kullanan kişilerin de düzenli sağlık kontrolleri yapılmalıdır.

Spalding şeması:

Kritik aletler

Steril vücut boşluklarına, dokulara ve vasküler sisteme giren aletler (cerrahi aletler, kardiyak ve üriner kateterler, implantlar vb.) steril olmalıdır. Bakteri sporları dahil tüm mikroorganizmalar öldürülmelidir

Yarı kritik aletler

Mukoza veya bütünlüğü bozulmuş cilt ile teması olan aletler (endoskoplar, laringoskop bladeleri, ventilatör ve anestezi devreleri vb.)

Kritik olmayan alet ve yüzeyler

Bütünlüğü bozulmamış cilt ile temas (sürgüler, yerler, duvarlar, mobilyalar, tansiyon aleti vb.)

Etkilerine göre dezenfektanlar:

1. Düşük düzey dezenfektanlar
2. Orta düzey dezenfektanlar
3. Yüksek düzey dezenfektanlar

Düşük düzey dezenfektanlar:

Dezenfektan	Kullanım konsantrasyonu
Etil ve isopropil alkol	< %50
Fenol ve fenol bileşikleri	%0,4-5
İyodoforlar	30 – 50 ppm serbest iyot
Sodyum hipoklorit	100 ppm serbest klor
Kuaterner amonyum bileşikleri	%0,4 – 1,6

Orta düzey dezenfektanlar:

Dezenfektan	Kullanım konsantrasyonu
Etil ve isopropil alkol	< %60–95 (en sık önerilen %70)
Fenol ve fenol bileşikler	%0,4-5
İyodoforlar	30–50 ppm serbest iyot
Glicoprotamine	%4

Yüksek düzey dezenfektanlar:

Dezenfektan	Kullanım konsantrasyonu
Gluteraldehit	%2–3,2
Formaldehit	%3-8
Sodyum hipoklorit	1000 ppm serbest klor
Perasetik asit	< %1
Hidrojen peroksit	%4

El antiseptiklerinin antimikrobiyal spektrum ve etki süreleri:

Grup	Gram pozitif	Gram negatif	Mikobakteriler	Funguslar	Virüsler	Etki hızı
Alkoller	+++	+++	+++	+++	+++	hızlı
Klorheksidin	+++	++	+	+	+++	orta
İyodin bileşikler	+++	+++	+++	++	+++	orta
Fenol deriveleri	+++	+	+	+	+	orta
Kuaterner amonyum	+	++	-	-	+	yavaş

6. Diyabetik Ayak Enfeksiyonları

Diyabetik Ayak (DA) enfeksiyonları, diyabetes mellitusun yaygın ve önemli komplikasyonlarından birisidir. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabetik ayak nedeniyle bir bacağı ampute olan hastaların üçte birinde 5 yıl içinde diğer bacakta da amputasyon gerçekleşiyor. **Diyabetik ayak tedavisi; debridman (enfekte alanın temizlenmesi), uygun antibiyotik tedavisi, yükten kurtarma, kan şekeri regülasyonu ve gerektiğinde revaskülarizasyonu içermelidir.** Diyabetik ayak enfeksiyonu tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Diyabetik Ayak Konseyinde; kardiyovasküler cerrahi, genel cerrahi, enfeksiyon hastalıkları, endokrinoloji, plastik cerrahi ve ortopedi uzmanları ile diyabetik ayak hemşiresi bulunur.

DA enfeksiyonlarında patogenezi:

DA patogenezinde üç faktör rol oynamaktadır. **Nöropati, anjiyopati ve hiperglisemi.**

Diyabetik nöropati

Motor hasar: Kas tutulumu → pençeleşme → charcot eklemi → callus (nasır) → **ülser**

Duyusal hasar: Duyu kaybı nedeniyle yanık ve travmaya maruz kalma → **ülser**

Otonomik hasar: Terlemede azalma → ciltte çatlaklar → **ülser**

Diyabetik anjiyopati

Mikroanjiyopati: Dolaşım bozukluğu → iskemi → **ülser**

Makroanjiyopati: Damar sertliği (ateroskleroz) → dolaşım bozukluğu → iskemi → **ülser**

Hiperglisemi

Fagosit ve nötrofil fonksiyonlarında bozulma ve kollajen yapımında azalma → yarının kronikleşmesi.

DA'da kültür için örnek alımı:

DA'da sürüntü kültürü uygun değildir.

1. Ülser tabanı kürete edildikten sonra açığa çıkan alandan örnek alınır.
2. Aspire edilen pürülan materyalden kültür yapılabilir.
3. Biyopsi materyalinden kültür yapılabilir.

DA enfeksiyonu tedavisine başlamadan önce aşağıdaki sorulara cevap aranmalıdır:

1. Enfeksiyonun şiddeti (hafif, orta, ağır) ve sistemik bulgunun varlığı.
2. Son bir ay içinde antibiyotik kullanmış mı?
3. MRSA riski var mı?
4. Pseudomonas riski var mı?

DA ülserleri benzeri ülserler: Venöz ülserler, arteryel ülserler, iskemik ülserler ve bası ülserleri.

DA'da Wagner Sınıflaması:

Wagner 0: Risk var (pençeleşme, charcot eklemi, callus) **ülser** yok

Wagner 1: Yüzeyel **ülser**, sellülit

Wagner 2: Derin **ülser**, yağ dokusu, tendon

Wagner 3: Wagner 2 + abse ve/veya osteomyelit

Wagner 4: Ayakta lokal gangren (uç veya topukta)

Wagner 5: Tüm ayağı kapsayan gangren

DA'da PEDİS sınıflaması:

P→ Perfusion

E→ Extend/size

D→ Depth/tissue loss

I→ Infection

S→ Sensation systems

Enfeksiyon Klinik Bulguları	Enfeksiyon Şiddeti	PEDIS
Enfeksiyon bulgusu yok	Enfekte değil	1
Enf. cilt-cilt altında, ülser çevresinde < 2cm eritem, sistemik bulgu yok	Hafif	2
Enf. derin dokularda, ülser çevresinde > 2cm eritem osteomyelit var, sistemik bulgu yok	Orta	3
Ayakta lokal enfeksiyon + SIRS	Şiddetli	4

DA'ta osteomyelit tanı kriterleri:

- Sedimentasyon > 70 mm/saat
- Ülser boyutu > 2 cm çapında ve ülser derinliği > 3 mm ise
- Probe to bone: pozitif
- Kemik örneğinden histopatolojik incelemede osteomyelit bulgusu ve/veya kültür pozitifliği
- Direct grafide demineralizasyon, periost reaksiyonu ve kemik yıkımı, 3 ve /veya 4 fazlı ve ardından işaretli lökosit ile çekilmiş kemik sintigrafisi ve pozitif MR bulgusu.

DA tedavisi

1. Antibiyoterapi:

Akut ve yüzeysel DA enfeksiyonlarında Gr pozitifler; kronik, derin, nekrotize ve gangrene olan DA enfeksiyonlarında da genellikle Gr negatifler etkindir. DA yaralarını hafif, orta ve şiddetli diye ayırabiliriz. **Orta derecedeki DA** tedavisinde kullanılan antibiyotikler: Ampisilin-sulbaktam, levofloksasin, moksifloksasin, sefoksitin, er-tapenem, tigesiklin, moksifloksasin veya levofloksasin + klindamisin. **Şiddetli DA** vakalarında piperasilin-tazobaktam veya imipenem + glikopeptit veya daptomisin veya linezolid.

MRSA seçenekleri: Glikopeptitler (vankomisin, teikoplanin), daptomisin, linezolid.

Ampirik antibiyotik seçiminde aşağıdaki kriterler göz önünde bulundurulmalıdır:

- Hastanın durumu:** Kronik böbrek yetmezliği ve KC hastalığı gibi eş hastalıklar, dirençli mikroorganizma açısından taşıdığı risk faktörleri, gebelik, alerji.
- Etken:** Direnç durumu, yaranın durumuna göre olası etken.
- Enfeksiyon:** Yaranın evresi, yayılımı, kemik tutulumu, sistemik bulgu.
- Antibiyotik:** Farmakolojik özellikleri, veriliş yolu dozu süresi, ilaç etkileşimleri ve yan etkileri.

2. Debridman:

- a. Cerrahi debridman
- b. Enzimatik debridman
 - Kollajen-üre-papain
 - Kollajen-hyaluronik asit
- c. Fiziksel debridman
 - Hidrocerrahi
 - Ultrasonik
- d. Biyolojik debridman
 - Larva tedavisi: Yeşil kurt sineği (*Lucilia sericata*)

3. Granülasyon:

- Platelet Rich Plasma (PRP)
- Platelet Rich Fibrin (PRF)
- Epidermal Growth Factor (EGF)
- Platelet Derived Growth Factor (PDGF)
- Mezenkimal kök hücre
- Kablosuz elektrik stimülatörü
- **Negatif basınç (VAC) tedavisi: İnstilasyonlu içeriye antiseptik solüsyon veya serum fizyolojik vererek veya instilasyonsuz (aşırı akıntı söz konusu ise) uygulamaları vardır.** Nekrotik dokunun debridmanı ve yara kabuğunun tamamen temizlenmesinden sonra VAC kullanılabilir. VAC için varsayılan vakum basıncı, sürekli ayarda 125 mmHg'dir, ancak bu ayarlar hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilebilir (50-150 mmHg basınç). Hastanın kliniği ve laboratuvar değerlerine göre pansumanlar 48-72 saatte bir değiştirilir.

4. Eitelizasyon:

- Pasif silikonlu yara örtüleri
- Eitel tırpanlama
- Flep, greft

5. Hiperbarik oksijen

6. Ozon

7. Yüzeel oksijen

Not: Diyabetik ayak yaralarında bakterilerce oluşturulan biyofilm tabakası önemli sorundur. Piyasada Crystalin R olarak bulunan biyofilme etkili hipokloröz asit bu konuda kullanılabilecek en etkili antiseptiktir.

7. Protez Enfeksiyonları

Protez enfeksiyonlarının zaman açısından sınıflandırılması:

1. Erken Protez Enfeksiyonu: <3 ay
 2. Gecikmiş Protez Enfeksiyonu: 3 ay-12 ay (24 ay)
 3. Geç Protez enfeksiyonu: >12 ay (24 ay)
- 12 ay yerine 24 ayı kabul eden görüşler de var.

Protez enfeksiyonlarında tedavi yöntemleri:

1. DAİR
2. Tek Aşamalı Replasman Artroplastisi (tek aşamalı revizyon)
3. İki Aşamalı Replasman Artroplastisi (iki aşamalı revizyon)
4. Amputasyon

Protez enfeksiyonu tedavisinde DAİR kavramı:

D → Debridman

A → Antibyoterapi

İ, R → İmplant Retansiyonu (implantı yerinde bırakma)

İmplant 3 haftadan kısa süreliyse, protez gevşememişse, dirençli bakteri üremesi olmamışsa, yumuşak dokular iyi ve dışa açılan sinüs yoksa DAİR uygulanır.

Tek aşamalı replasman artroplastisi:

- Enfekte protez çıkarılır
- Debridman yapılır
- Kültür alınır
- Yeni protez konur. Enfeksiyonun tedavi başarı oranı: %83'tür.

İki aşamalı replasman artroplastisi:

- Enfekte protez çıkarılır
- Debridman yapılır
- Kültür alınır
- Spacer (antibiyotikli çimento) yerleştirilir.

İki aşamalı revizyon artroplastisinde kısa ve uzun interval olmak üzere iki farklı uygulama söz konusudur.

1. Dirençli bakteri enfeksiyonu olmayan iki aşamalı **kısa interval** uygulamada enfekte protez çıkarıldıktan sonra debridman yapıp spacer konur. 2-4 hafta sonra yeni protez konur. Antibiyoterapiye IV ve oral olmak üzere 3-6 ay devam edilir.
2. Dirençli bakteri enfeksiyonunun söz konusu olduğu iki aşamalı **uzun interval** uygulamada ise enfekte protez çıkarıldıktan sonra debridman yapıp spacer konur. Antibiyoterapi 6-8 hafta süre ile IV olarak verildikten sonra kesilerek 2 hafta

süreyle antibiyotiksiz takip edilir. Bu iki haftalık antibiyotiksiz sürenin sonunda yeni protez yerine konur. İki haftalık antibiyotiksiz sürenin sonundaki enfeksiyon durumuna göre 3-6 ay süreyle IV ve oral antibiyoterapi verilir veya verilmez.

- İki aşamalı artroplastide yeni protez; dizde 6-8 hafta sonra, kalçada 3 ay sonra konur. Başarı şansı %92'dir.

Spacerde kullanılan antibiyotikler: Teikoplanin, gentamisin, tobramisin. 40 gr toz çimento içine 2 gr teikoplanin konur.

Revizyon ameliyatlarında farklı yerlerden 3-6 (ortalama 5) adet kültür alınır.

Protez enfeksiyonlarında etken açısından kesin kanıt:

- İntraoperatif alınan en az iki kültürde aynı etkenin üremesi.
- Artrosentez ve ameliyatta alınan kültürlerde aynı etkenin üremesi.
- S. aureus tek kültürde de üremiş olsa etken olarak kabul edilebilir.

Büyük ortopedik protez ameliyatları (kalça, diz) öncesi burun portörlüğü bakılmalıdır. MRSA, MSSA için mupirosin pomad 2x1/gün, 5 gün süreyle kullanılır. Ayrıca klorheksidin banyosu önerilmektedir.

Protez enfeksiyonlarında antibiyoterapi:

Protez enfeksiyonlarında antibiyotiklerin uzun kullanımları ile ilgili yapılan çalışmalarda 6 hafta süre ile damar yolundan uygulama sonrası 1,5 yıla kadar oral uygulamaların olduğu bilinmektedir. Ancak günümüzde antibiyotiklerin kullanım süreleri kalça protez enfeksiyonlarında 3 ay, diz protez enfeksiyonlarından sonra ise 6 ay olarak belirlenmiştir.

Bazı araştırmacılar MSSA veya MRSA protez enfeksiyonlarının başlangıç tedavisi olarak rifampisin (2x300 mg oral) ile vankomisini kombine olarak başlayıp (2-6 hafta süreyle) devamında rifampisin ile siprofloksasin veya levofloksasin oral olarak 3 veya 6 aya tamamlamaktadırlar. Rifampisinin kullanılmadığı durumlarda IV tedavi 4-6 haftaya uzatılmalıdır.

Protez enfeksiyonlarında rifampisin, biyofilm etkinliği nedeniyle kombinasyonlarda yer almaktadır. Kinolonlara dirençli MRSA enfeksiyonlarında rifampisin ile trimetoprim, fusidik asit, linezolid, daptomisin kombinasyonları uygulanabilir.

Ampirik antimikrobiyal tedavi:

Eklem protez enfeksiyonlarının ampirik antimikrobiyal tedavisi sırasında kullanılacak antimikrobiyal ilaçlar;

- Stafilokokları (metisilin dirençli) ve
- Aerobik gram negatif bakterileri kapsamalıdır.

Sonikasyon:

Çıkarılan protez veya kemikteki biyofilmi (glikokaliks) ses dalgaları ile parçalayarak kültür pozitifliğini artırmak için yapılan işlemdir.

Sonikasyon basamakları:

- Ameliyatta çıkarılan ve laboratuvara getirilen protezin içinde bulunduğu kaba 400 ml Ringer solüsyonu konur
- 30 saniye süre ile vortekslenir
- Sonikasyon cihazında 5 dakika bekletilir
- Tekrar 30 saniye süre ile vortekslenir
- 0,5 ml aerobik ve anaerobik kültür ortamlarına ekim yapılır.

8. Antibiyotikler

Antibiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri:

Bir antibiyotığın **farmakokinetiği** o antibiyotığın; absorpsiyon, biyoyararlanım, dağılım, proteine bağlanma, metabolizma ve eliminasyon süreçlerini kapsar. Antibiyotığın **farmakodinamiği** ise o antibiyotığın; serum konsantrasyonunu, toksikolojisi, minimum inhibitör konsantrasyonunu (**MİK**), minimum bakterisidal konsantrasyonunu (**MBK**) ve kalıcı etkisini (post antibiyotik etki-**PAE**) ifade eder.

Antibiyotiklerin vücuttaki zaman-konsantrasyon ilişkisini gösteren eğrinin altındaki kalan alan **AUC** (area under curve) olarak adlandırılmaktadır. Bu eğrinin en yüksek ilaç konsantrasyonunu ifade eden noktaya **tepe (Cmax)**, bir sonraki dozdan hemen önceki en düşük konsantrasyonunu ifade eden noktaya da **vadi (Cmin)** denmektedir.

Post antibiyotik etki (PAE); in-vitro ve in-vivo olarak değerlendirilebilir. İn-vivo PAE; antibiyotığın **MİK**'in altındaki konsantrasyonlardaki etkisini ifade eder.

Gram pozitif bakteriler için beta-laktamlar, glikopeptidler, aminoglikozidler, florokinolonlar, rifampisin, makrolidler, tetrasiklin ve klindamisin gibi antibiyotiklerin PAE'si mevcuttur. Gram negatiflerde ise karbapenem dışındaki beta-laktamların PAE'si yoktur. Ancak florokinolonlar, aminoglikozidler, kloramfenikol, tetrasiklinler ve rifampisinin PAE'si vardır.

T > MİK : 24 saatte ilacın **MİK** üzerinde kaldığı sürenin kümülatif yüzdesidir. Zamana bağlı antibiyotik için en az % 40-50 olmalıdır.

AUC / MİK : 24 saatlik periyotta **MİK** üzerinde bulunan toplam ilaç miktarıdır.

Cmax / MİK : İlacın tepe konsantrasyonunun **MİK** 'e oranıdır.

Antibiyotikler zamana ve konsantrasyona bağlı etkinliklerine göre iki gruba ayrılır:

Bazı antibiyotikler zamana bağlı etki göstermektedir; daha yüksek ilaç dozları öldürmede artış **sağlamamaktadır**. Öldürme etkileri **MİK**'lerinin düşük ama sık dozlarında en üst seviyeye ulaşır. Konsantrasyona bağlı olarak etki gösteren antibiyotiklerde ise maksimum öldürme sağlamak için **MİK** üzerinde mümkün olduğunca yüksek bir konsantrasyonun sağlanması gerekir.

Antibiyotiklerin zamana ve konsantrasyona bağlı etkilerine göre sınıflandırılması

Zamana bağlı etki gösterenler	Konsantrasyona bağlı etki gösterenler
Beta-laktamlar	Aminoglikozidler
Makrolidler	Florokinolonlar
Klindamisin	Metronidazol
Glikopeptidler	
Oksazolidinonlar (linezolid)	
Glisilsiklinler (tigesiklin)	

Antibiyotiklerin etki mekanizması:

- Bakteri hücre duvar sentezini inhibe ederek ve otolitik enzimlerini aktive ederek
- Sitoplazma membran permeabilitesini bozarak
- Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek
- DNA ve RNA sentezini (Nükleik asit sentezini) bozarak
- Antimetabolit etki (Folik asit sentezi inhibitörleri)

Antibiyotiklerin etki mekanizmaları:

Hücre duvarı inhibitörleri	Penisilinler Sefalosporinler Karbapenemler Vankomisin Bazitrasin Fosfomisin İsoniazid
Protein sentez inhibitörleri	50S alt birimine etki edenler Eritromisin Klindamisin Kinupristin/Dalfopristin 30S alt birimine etki edenler Aminoglikozidler Tetrasiklinler Tigesiklin 30S ve 50S alt birimine etki edenler Linezolid
Hücre membranını bozanlar	Polimiksinler Daptomisin
Nükleik asit sentezini bozanlar	Kinolonlar Rifampisin
Folik asit sentez inhibitörleri	Sulfonamidler Trimetoprim

Bakterisid ve bakteriyostatik etkili antibiyotikler:

Bakterisidler	Bakteriyostatikler
• Penisilinler • Sefalosporinler • Aminoglikozidler • Vankomisin, Teikoplanin • Rifampisin • Florokinolonlar • Polimiksinler	• Tetrasiklinler • Kloramfenikol • Sülfonamidler • Eritromisin • Klindamisin • Mikonazol • Etambutol

Beta laktam antibiyotikler:

Penisilinler
 Sefalosporinler
 Karbapenemler
 Monobaktamlar (aztreonam)
 Beta laktamaz İnhibitörleri

Antipsödomonal antibiyotikler:

Aminoglikozidler
 Seftazidim
 Sefoperazon
 Sefepim
 Piperasilin tazobaktam
 Karbapenemler (ertapenem hariç)
 Siprofloksasin (tek etkili kinolon)

Anaerob etkinliği iyi olan antibiyotikler:

Metronidazol
 Klindamisin
 Karbapenemler
 Sefepim
 Sefoksitin

MRSA etkili antibiyotikler:

Majör etkililer

Vankomisin
 Teikoplanin
 Linezolid
 Daptomisin

Minör etkililer

Doksisiklin

TMP-SMX
 Klindamisin
 Fusidin
 Mupirosin

Doğal penisilinler:

Penisilin V, PO, 1000 mg

Pensilin G

Kristalize penisilin G, IV, 1.000.000 Ü

Prokain penisilin G, IM, 800.000 Ü

Benzatin penisilin G, IM, 1.200.000 ve 2.400.000 Ü

5. kuşak sefalosporinler:

Seftobiprol ve Seftarolin.

5. kuşak sefalosporinler; gram negatif (dirençliler hariç) ve MRSA dahil, gram pozitif patojenlere etkilidirler. Penisiline dirençli *S.pneumoniae*'ya etkilidirler. VRE'lerden *Enterococcus faecalis*'e etkilidir; ancak *Enterococcus faecium*a etkisizdir. Antip-södomonal etkinlikleri yoktur.

Kinolonların sınıflaması:

Grup	1. kuşak	2. kuşak	3. kuşak	4. kuşak
Antibiyotikler	Nalidiksik asit Oksolinik asit Sinoksasin Pirimidik asit Rosoksasin	Siprofloksasin Ofloksasin Pefloksasin Norfloksasin Enoksasin	Levofloksasin Grepafloksasin Sparfloksasin	Moksifloksasin Gatifloksasin Gemifloksasin Sitafloksasin Travofloksasin
Mikrobiyolojik Etkinlik	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae P. aeruginosa Atipik bakteriler	Enterobacteriaceae S. Pneumoniae Atipik bakteriler P.aeruginosa (+, -)	Enterobacteriaceae S. Pneumoniae Atipik bakteriler Anaeroblar P. aeruginosa (+, -)
Kullanım Alanı	Üriner sistem	Üriner sitem Sistemik	Üriner sitem Sistemik	Üriner sitem Sistemik

Bazı kinolonların ticari isimleri ve dozları:

Ofloksasin (Tarivid 200 mg, 2x1 tb/gün)

Siprofloksasin (Cipro 500 mg, 750 mg, 2x1/gün)

Levofloksasin (Tavanic 500 mg, 750 mg, 1x1/ gün)

Moksifloksasin (Avelox 400 mg, 1x1/gün)

Gemifloksasin (Factive 320 mg, 1x1/gün)

4. Kuşak kinolon endikasyonları:

- Kronik bronşit akut alevlenmesi
- Toplum kökenli pnömoni

- Akut sinüzit
- Komplike olmayan deri yumuşak doku enfeksiyonu

Kinolon yan etkileri:

Disglisemi, tendinit, tendon rüptürü, aort diseksiyonu, aort anevrizması, retina ayrışması, miyastenia graves alevlenmesi, periferik nöropati ve kardiyak ritm problemleri.

Ciddi ve ciddi olmayan yan etki gelişimi açısından karşılaştırıldığında en sık yan etki profiline sahip kinolonlar, pefloksasin ve moksifloksasindir.

Kinolon notları:

- Antipsödomonal etkinliği olan kinolon siprofloksasindir.
- Gemifloksasin'in anti TB etkinliği yoktur. Bu nedenle tüberküloz ayırımı yapılmamış akciğer enfeksiyonlarında öncelikli tercih edilmesi gereken kinolondur.

Periferik nöropati yapan antibiyotikler:

Kinolonlar (siprofloksasin), INH, linezolid, metronidazol, kolistin

Karbapenemaz etkili antibiyotikler:

Kolistin
Tigesiklin
Fosfomisin
Aminoglikozidler
Rifampisin

Dirençli enterobacteriaceae (KRE) enfeksiyonlarının tedavisinde yeni seçenekler:

- Seftazidim/avibaktam
- Meropenem-vaborbaktam
- Sefiderokol
- İmipenem-silastatin/relebactam
- Plazomisin

KRE tedavisinde farklı uygulamalar:

1. Karbapenem MIC <8 mcg/ml olan izolatlarda karbapenemlerin yüksek doz ve uzamış infüzyon ile kullanımı etkili olmaktadır.
2. Ertapenem ve meropenem gibi iki karbapenemin kombinasyonunun yüksek karbapenem direncinde sinerjistik etkinliği gösterilmiştir.
3. Travma veya postop abdominal cerrahi hastalarında gelişen KRE enfeksiyonlarında yüksek doz tigesiklin kullanımının yararlı olabileceği bildirilmektedir.

Antibiyotik Direnç Mekanizmaları:

1. **Doğal (intrensek) direnç:** Bazı antibiyotikler bakterinin genetik özelliği sebebiyle bakteriyi etkileyemez. Çünkü bakteride antibiyotiğin hedefi olan yapı yoktur.
2. **Çevreye bağlı direnç:** Doku oksijenizasyonu, pH değişiklikleri veya enfeksiyon bölgesine ulaşamama nedeniyle antibiyotiğin etkisiz kalması. Bazı antibiyotiklerin kan beyin bariyerini aşamaması gibi.
3. **Edinsel direnç:** Bakterinin genetik yapısında oluşan değişimler nedeniyle antibiyotikten etkilenmemesi durumudur.
Edinsel direnç üç farklı yolla gelişir:
 - **Kromozomal direnç:** Kromozomal DNA'daki genlerde oluşan spontan mutasyonlarla oluşan direnç şeklidir. Örneğin mutasyon sonucu, ilacın bağlandığı reseptörün yapısı değişir.
 - **Ekstra kromozomal direnç:** Üzerlerinde antibiyotiklere karşı direnç genlerini taşıyan plazmidler ve transpozonlar ile oluşturulan dirençtir. Bu tür direnç genlerinin bakteriler arasında aktarım yolları:
 - Transdüksiyon (bakteriyofaj yolu ile)
 - Konjugasyon (F plazmidi ile)
 - Transpozon (çıplak DNA transferi ile)
 - **Çapraz direnç:** Belli bir antibiyotiğe karşı dirençli olan bazı mikroorganizmaların, aynı veya benzer mekanizma ile etki eden diğer antibiyotiklere de dirençli olmasıdır. Beta laktam grubu antibiyotiklerde olduğu gibi.

Edinsel direnç mekanizmaları:

- **İlaç hedefinde değişiklik olması:** Bakterideki penisilin bağlayan proteinlerde, ribozomlarda veya enzimatik hedeflerde değişiklik olması
- **Bakterinin sentezlediği enzimle antibiyotiğin etkisiz hale gelmesi:** Örneğin β -laktamaz, asetilaz, adenilaz, fosforilaz gibi.
- **Alternatif metabolik yolun kullanılması:** TMP-SMX bakterinin kromozomal replikasyonunda rol alan enzimleri inhibe eder. Bakteriler de folat sentezi yerine ortamdaki hazır folatı kullanarak alternatif bir metabolik yol kullanarak replikasyona devam ederler.
- **Hücre zarı geçirgenliğinin azaltılması:** Mutasyonlar ile bakteri dış membran, hücre duvarı ve sitoplazmik membran porinlerindeki değişim sonucu geçirgenlik azalır ve direnç gelişir.
- **Aktif pompalama ile ilacın dışarı atılması:** Aktif pompa proteinleri normalden fazla miktarda sentezlendiklerinde antibiyotikleri hücre dışına atarak direnç gelişimini sağlarlar.
- **Tolerans:** Bakterisid etki gösterebilen dozun bakteriyostatik dozdan çok yüksek hale gelmesi.

Antibiyotik direnç şekilleri:

MDR (Multi drug resistance) : 3 veya daha fazla antibiyotik grubuna direnç

XDR (Extensive drug resistance) : ≤ 2 antibiyotik grubu (kolistin ve tigesiklin) dışında tüm antibiyotiklere direnç

PDR (Pan drug resistance): Tüm antibiyotiklere direnç (kolistin ve tigesiklin dahil)

Direnç tanımlamada kullanılan antibiyotik grupları:

- Antipsödomonal sefalosporinler
- Karbapenemler
- Kinolonlar
- Aminoglikozitler
- Beta laktam/ Beta laktam inhibitörleri

Karbapenemazlar (karbapenemleri hidrolize eden β -laktamazlardır)

Ambler moleküler sınıflama:

A sınıf: KPC (Klebsiella pneumoniae carbapenemase)

B sınıf: Metallobetalaktamazlar, NDM, IMP, VIM, plazmid kökenlidirler

C sınıf: AmpC tipi enzimler (Kromozomal AmpC geni tarafından kodlanırlar)

D sınıf: OXA (Oksasillin hidrolize edebilen serin proteazlar)

Biyofilm etkili antibiyotikler ve tedaviler:

1. Daptomisin, tigesiklin, rifampisin, linezolid, kinolon, fusidik asit
2. Quorum Sensing inhibitörleri: Borik asit
3. Anti adezifler
4. Aspirin, ibuprofen, diklofenak, etodolak
5. Antimikrobiyal peptidler
6. Enzimler, antiseptikler (hipokloröz asit)
7. Nanopartikül uygulamaları
8. Bakteriyofajlar

Antibiyotik kombinasyon endikasyonları:

1. Antimikrobiyal spektrumu genişletmek
 - Mikst (polimikrobiyal) enfeksiyon
 - Nötropenik hastada ciddi enfeksiyon
2. Bakteriyel direnç gelişimini önlemek
3. Sinerjistik etki elde etmek
4. İlaç toksisitesini önlemek (örneğin diğer antibiyotiklerle kombine edildiğinde, aminoglikozitlerin dozlarını azaltmak suretiyle nefrotoksitelerini önlemek mümkün olabilmektedir).

Akılcı antibiyotik kullanımı:

1. Doğru klinik tanı
2. En uygun antibiyotiğin seçilmesi
3. Tedaviye olabildiğince erken başlanması

4. Uygun süre, uygun doz ve uygun yolun kullanılması
5. Uygun maliyet
6. Toksisite ve direnç gelişiminin izlenmesi

Hastane antibiyotik kontrol programı:

1. Bilgisayar destekli program
2. Ardışık tedavi
3. Otomatik toplama
4. Reçete kısıtlaması
5. Rotasyon
6. De-eskalasyon
7. Eğitim
8. EHU onayı

Eskalasyon:

Antibiyotiği dar başlayıp gerektiğinde genişletmek.

- Direnç gelişimini azaltır.
- Mortaliteyi arttırır

De-Eskalasyon:

Antibiyotiği geniş başlayıp gerektiğinde daraltmak.

- Direnç gelişimini arttırır.
- Mortaliteyi azaltır.

Prokalsitonin düzeyine göre antibiyotik kullanımı:

- <0,1 mcg/L : Bakteriyel enfeksiyon yok, antibiyotik verilmez.
- 0,1 – 0,25 mcg/L : Bakteriyel enfeksiyon zayıf olasılık, antibiyotik verilmeyebilir.
- 0,25 – 0,50 mcg/L : Bakteriyel enfeksiyon kuvvetli olasılık, antibiyotik verilir.
- > 0,5 mcg/L : Bakteriyel enfeksiyon çok güçlü olasılık, antibiyotik kesin verilmeli.

Christ-Crain M, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2006

Stolz D, et al. Chest 2007

Prokalsitonin, tiroid C hücrelerinde üretilen kalsitoninin öncül hormonudur. Sağlıklı kişilerde serum prokalsitonin düzeyi <0,1 mcg/L'dir. Özellikle bakteriyel enfeksiyonlarda tiroid dışındaki dokularda üretimi artar.

Bakteriyel enfeksiyonlar ve bakteriyemide yükselir.

Prokalsitonin genel olarak otoimmün hastalıklarda, viral, fungal, mikobakteriyel ve paraziter hastalıklarda yükselmez. Bu yönüyle bakteriyel ve viral menenjit ayrımında kullanılabilir. Ateşin refakat ettiği emboli, hematoma ve atelektazide de yükselmez.

Hastaneye yatırılıp antibiyotik tedavisi başlanan hastaların %30'dan fazlasında antibiyoterapinin gereksiz olduğu bilinmektedir. Ayrıca antibiyoterapi çoğu kez gereğinden uzun süre verilmektedir. Prokalsitonin, hem bakteriyel enfeksiyonun tanısında hem de tedavi süresinin belirlenmesinde kullanılabilen önemli bir belirteçtir. Özellikle yoğun bakımlarda takip edilen hastalarda prokalsitonin düzeyi 0,5 mcg/L'nin altına düştüğünde veya pik değerine göre %80'den fazla düştüğünde **hastanın genel değerlendirmesi** de uygun ise antibiyoterapi sonlandırılabilir.

Antibiyotiklerle ilgili kısa notlar:

- Karbapenemlerle kinolonlar kombine edilmez.
- Linezolid kemik iliği inhibisyonu yapabilir.
- İntraabdominal enfeksiyonlarda karbapenem veya piperasilin-tazobaktam kullanılıyorsa anaerob antibiyotik ilavesine gerek yok, değilse metronidazol ilave edilebilir.
- Aminoglikozidlerin kısa aralıklı düşük doz uygulamaları renal tübüllerde ve iç kulkta birikime neden olurken, uzun aralıklı yüksek doz uygulamasında birikim ve toksisite azalmaktadır.
- Piperasilin-tazobaktam ve vankomisin kombinasyonu sinerjistik nefrotoksik etki yapmaktadır.
- Kollateral hasar; antibiyotik tedavisine bağlı olarak antibiyotiklere direnç gelişmesi ve dirençli bakterilerin baskın hale gelerek kolonize olmasıdır. Örneğin Clostridium difficile diyaresi.

Sık kullanılan antimikrobiyaller ve dozları:

AMPİSİLİN	PO: 500 mg 4x1 IV: 50-200 mg/kg/gün. 4 doza bölünecek Listeria menenjitinde 4x2 gr IV
AMPİSİLİN SULBAKTAM	1 flk → 1 gr Ampisilin + 0,5 gr Sulbaktam 4x2 flk IV (Ortalama 70 kg bireyler için)
PİPERASİLİN TAZOBAKTAM	1 flk 4,5'grlık formda → 4 gr Piperasilin + 0,5 gr Tazobaktam Günde 3x1 flk Antipsödomonal tedavide günde 4x1 flk IV
SEFTRIAKSON	2x1 gr IV/IM Menenjit dozu → 2x2 gr IV
SEFEPİM	Hafif ve orta idrar yolu enf.: 2x0.5gr veya 2x1 gr IV,IM Hafif ve orta dereceli enf.: 2x1 gr IV, IM Ciddi enfeksiyonlar: 2x2 gr IV Hayatı tehdit eden çok ciddi enf.: 3x2 gr IV
SEFTAZİDİM	3x2 gr IV
SEFUROKSİM	3x750 mg IV/IM 2x500 mg PO
SEFOTAKSİM	4x2 gr IV Menenjit dozu → 6x2 gr IV Spontan bakteriyel peritonit dozu → 3x2 gr IV İntraabdominal enfeksiyonlarda doz → 4x2 gr IV
SEFOPERAZON SULBAKTAM	2x2 gr IV
MOKSİFLOKSASİN	400 mg 1x1 PO/IV

ÇİPROFLOKSASİN	2x500 mg PO Kemik ve yumuşak doku enfeksiyonunda doz → 2x750 mg PO 2x400 mg IV
GEMİFLOKSASİN	320 mg 1x1 PO
AZOSİLİN (AMPİSİLİN 500 mg + PİRİDİYUM 50 mg)	3x500 mg PO
DOKSİSİKİLİN	100 mg 2x1 PO
TİGESİKİLİN	100 mg IV yükleme 50 mg IV 2x1 idame
MEROPENEM	Normal dozu → 3x1gr IV Meningit dozu → 3x2 gr IV
İMİPENEM	Şiddetli vakalarda 4x500 mg IV Orta vakalarda 3x500 mg IV
ERTAPENEM	1x1 gr IV
VANKOMİSİN	2x1 gr IV
DAPTOMİSİN	4-6 mg/kg IV 1x1 küb 6-8 mg/kg IV 1x1 pratik uygulama
LİNEZOLİD	2x600 mg PO/IV
TEİKOPLANİN	400 mg flk IM/IV 6 mg/kg IM/IV 12 saat arayla 3 doz yükleme (3. doz idame dozunun ilk dozu yerine de geçer) 6 mg/kg 1x1 idame Not: Kemik-eklem enfeksiyonlarında ve endokarditte 12 mg/kg/gün dozuna çıkılır.
KLARİTROMİSİN	250-500 mg 2x1 PO
FENOKSİMETİLPENİSİLİN (PENİSİLİN V)	Adolesanlar (>40 kg) ve erişkinler (<60 kg): 3x1000 mg tb Erişkinler, şişman hastalar, yaşlı hastalar ve hamile kadınlar: 3x1500mg tb
DIRİTROMİSİN	1x500 mg PO
ERİTROMİSİN	PO: 500 mg 2x1 IV: 15-20 mg/kg 4x1
RİFAMPİSİN	10 mg/kg/gün → Maksimum: 600-900 mg / gün
İZONİYAZİD	1x300 mg PO
KLİNDAMİSİN	IV: 1,2-2,7 gr/gün. 3 doza bölünecek (maks:4.8 gr /gün) PO: her 6 veya 8 saatte bir 150-450 mg
TMP -SMX	Endikasyona göre doz değişmektedir. TMP/SMX tb 80mg/400mg TMP/SMX DS tb (forte tb)160 mg/800mg Doz ayarı TMP komponentine göre yapılır. P. jirovecii profilaksisi → DS tb 1x1 P. jirovecii pnömonisi → 15-20 mg/kg/gün IV günde 3-4 defa Prostatit → Akut: 2x1 DS tb 14 gün süreyle Kronik: 2x1 DS tb 2-3 ay süreyle Shigellosis → 2x1 DS tb 5 gün süreyle Seyahat diyaresi → 2x1 DS tb 5 gün süreyle Komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonu → 2x1 DS tb 5 gün süreyle Piyelonefrit → 2x1 DS tb 14 gün süreyle

METRONİDAZOL	Endikasyona göre doz değişmektedir. Amibik dizanteride → 3x750 mg PO Anaerobik enfeksiyonlarda → 7,5 mg/kg günde 4 defa (ortalama günde 4x500 mg IV) Giardiyazis → 3x250 mg PO
ORNİDAZOL	2x500 mg IV 2x500 mg PO
GENTAMİSİN	1,7-2 mg/kg/gün 3x1 ya da 5,1 mg/kg/gün tek doz (hasta kritikse 7 mg/kg/gün 1x1)
AMİKASİN	15 mg/kg 1x1 IV/IM ya da 7,5 mg/kg 2x1 IV/IM
STREPTOMİSİN	Bruselloz → 1 gr IM 1x1 (21 gün süreyle) Tularemide → 1 gr IM 2x1 (10-14 gün süreyle) Tüberküloz → 1 gr IM 1x1 (60 gün süreyle)
SPIRAMİSİN	Rovamycin 3 milyon IU 10tb, 1 tablet 3 milyon IU Spiramisin içerir. Kullanım dozu 3x1 PO
FUCİDİK ASİT	3x500 mg PO
FOSFOMİSİN	Sistemik tedavilerde Fosfomisin disodium doz endikasyona göre 12-24 gr günde 2,3 veya 4 doza bölünerek IV yapılır. Genel kullanım (16 gr/gün) şeklindedir: 4x4 gr/gün IV Üriner enfeksiyonlarda Fosfomisin trometamin veya trometamol → PO tek doz
KOLİSTİN	IV: 300 mg yükleme 12 saat sonrasında başlanacak şekilde 2x150 mg idame dozunda verilir. İnhaler dozu: Günde 2-3 defa 50-75 mg, 3-4 ml mayi içerisinde nebulizatör ile verilir. Menenjit (İntraventriküler ya da intratekal dozu): Günde 10 mg intratekal yolla verilir.
ALBENDAZOL	Kist Hidatik → 28 gün boyunca yemeklerle birlikte günde iki kez 400 mg alınır. Daha sonra 14 gün ara verilir. Bu şema 3 kez tekrar edilir.
MEBENDAZOL	2x100 mg 3 gün boyunca kullanılır. 1x100 mg tek doz Oksiyurda kullanılır.
PIRANTEL PAMOAT (KONTİL)	75 kiloyu aşanlarda 4 tablet, 75 kiloya kadar olanlarda 3 tablet aç veya tok günün herhangi bir saatinde çiğnetilerek verilir. 2 hafta sonra doz tekrarlanır.
NİKLOZAMİT (YOMESAN)	Kahvaltıdan sonra 4 tb birlikte çiğnenerek az miktarda suyla yutulur (Tenya tedavisinde kullanılır).

Renal doz ayarı gerekmeyen antibiyotikler:

SEFTRİAKSON	ANİDULAFUNGIN
LİNEZOLİD	MİKAFUNGIN
MOKSİFLOKSASİN	KASPOFUNGIN
TİGESİKLİN	DARUNAVİR
FUSİDİK ASİT	EFAVİRENZ
DOKSİSİKLİN	ATAZANAVİR
KLİNDAMİSİN	İNDİNAVİR

RİFAMPİSİN	LOPİNAVİR
İZONİAZİD	TİPRONAVİR
ERİTROMİSİN	RİTONAVİR
KLORAMFENİKOL	SAKİNAVİR
KLARİTROMİSİN	TİPRANAVİR
SULFONAMİDLER	FOSEMPRENAVİR
KİNİN	POSAKONAZOL
PRİMAKİN	ITRAKONAZOL
MEFLOKİN	KETOKONAZOL
PRAZİQUANTEL	MEBENDAZOL
VORİKONAZOL (ORAL FORMU)	AZİTROMİSİN

Ağır hepatik yetmezlikte kullanılmaması veya düşük doz kullanılması gereken antibiyotikler:

AMOKSİSİLİN/KLAVULANAT	AMFOTERİSİN B
AZİTROMİSİN	FLUKONAZOL
KLARİTROMİSİN	KETOKONAZOL
SEFOTAKSİM	ITRAKONAZOL (DÜŞÜK DOZ)
KLİNDAMİSİN	VORİKONAZOL (DÜŞÜK DOZ)
DOKSİSİKLIN	MOKSİFLOKSASİN
ERİTROMİSİN	KOTRİMOKSAZOL (DÜŞÜK DOZ)
KLARİTROMİSİN	INH (DÜŞÜK DOZ)
RİFAMPİSİN, RİFABUTİN	QUİNUPRİSTİN/DALFOPRİSTİN (DÜŞÜK DOZ)
PİRAZİNAMİD	TİGESİKLIN (DÜŞÜK DOZ)
TETRASİKLINLER	KLORAMFENİKOL (DÜŞÜK DOZ)
LİNKOMİSİN	ITRAKONAZOL (DÜŞÜK DOZ)
OFLOKSASİN (DÜŞÜK DOZ)	

9. Sık Kullanılan Antibiyotik, Antiviral ve Antifungal'lerin Kısa Ürün Bilgileri (KÜB)'nden Alınan Özet Bilgiler

Kasprofungin (Cancidas):

Kasprofungin 50 mg infüzyonluk liyofilize toz şeklindedir.

Endikasyonları:

- Ateşli, nötropenik hastalarda kuşkulanılan fungal enfeksiyonların ampirik tedavisi,
- Kandidemi ve candida enfeksiyonlarının tedavisi: İntraabdominal apseler, peritonit ve plevra boşluğu enfeksiyonları.
- Özofajiyal kandidiyazis tedavisi
- Diğer tedavilere (amfoterisin B, amfoterisin B'nin lipid formülasyonları, itrakonazol) yanıt vermeyen veya toleranssız olan erişkinlerde invazif aspergilloz tedavisi.

Pozoloji:

Birinci günde tekli 70 mg yükleme dozu ve ardından günde 50 mg uygulanmalıdır. Yaklaşık bir saat süren yavaş infüzyon şeklinde verilmelidir. Tedavi süresi hastanın klinik yanıtına dayanmalıdır. Nötropeni iyileşinceye kadar ampirik tedaviye devam edilmelidir. Fungal enfeksiyon saptanan hastalar en az 14 gün tedavi edilmelidir; tedaviye hem nötropeni hem de klinik semptomlar ortadan kalktıktan sonra en az 7 gün devam edilmelidir. 50 mg dozu iyi tolere edilir; fakat yeterli klinik yanıt sağlanamazsa günlük doz 70 mg'a çıkarılabilir.

İlaç etkileşimi:

Rifampin alan erişkin hastalar günde 70 mg kaspofungin almalıdır. Nevirapin, efavirenz, karbamazepin, deksametazon veya fenitoin alan hastalarda Cancidas'ın günlük dozunun 70 mg'ye çıkarılması gerekebilir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hafif karaciğer yetmezliği olan erişkin hastalarda (Child-Pugh skoru 5-6) dozaj ayarlaması gerekmez. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru 7- 9), farmakokinetik verilere dayanarak günde 35 mg kaspofungin önerilir. Başlangıçta birinci günde 70 mg yükleme dozu uygulanmalıdır. Ciddi karaciğer yetmezliği olan erişkin hastalarda (Child-Pugh skoru >9) ve herhangi bir derecede karaciğer yetmezliği olan pediyatrik hastalarda klinik deneyim yoktur.

Siklosporin ile birlikte kaspofungin alan bazı sağlıklı yetişkin gönüllülerin alanin transaminaz (ALT) ve aspartat transaminaz (AST) düzeylerinde geçici yükselmeler görülmüş ve tedavinin kesilmesiyle bu artışlar normale dönmüştür.

Kaspofungin alan kadınlar emzirmemelidir. Gebelik kategorisi C'dir. Gebelik döneminde kaspofungin kesin gereklilik olmadıkça kullanılmamalıdır.

Eozinofili ve karaciğer enzimlerinde (AST, ALT) yükselmeye neden olabilir.

Daptomisin (Cubicin):

Siklik lipopeptit grubu ve hızlı bakterisidal etkili bir antibiyotiktir. Hücre membranını bozarak etki eder. Daptomisin, 500 mg enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon şeklindedir.

Endikasyonları:

Erişkinlerde metisiline duyarlı ve metisiline dirençli izolatların neden olduğu sağ kalp infektif endokarditi, Staphylococcus aureus'un neden olduğu bakteriyemiler ve komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir.

Pozoloji:

Daptomisin, 10 ml, %0,9 sodyum klorür intravenöz infüzyon ile sulandırılır. Sulandırılmış çözelti daha sonra intravenöz infüzyon için (tipik hacim: 50 ml) %0.9sodyum klorür ile seyreltilmeli ve 30 dakikalık bir sürede infüzyon olarak uygulanmalıdır.

Ürünün köpüklenmesini önlemek için, sulandırma sırasında ya da sonrasında şiddetli çalkalamadan/ karıştırmadan kaçınılmalıdır.

Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları: Erişkinler için önerilen doz, 7-14 gün boyunca veya enfeksiyon iyileşinceye kadar 24 saatte bir 4 mg/kg'dır.

Staphylococcus aureus bakteriyemisi (sağ kalp endokarditi dahil): Erişkinler için önerilen doz, tedaviyi yürüten hekim tarafından konulan tanıya bağlı olarak 2 haftadan daha uzun bir süre boyunca 24 saatte bir 6 mg/kg'dır. Her ne kadar kısa ürün bilgisi olarak bu dozlar belirtilmiş ise de doğru endikasyona rağmen tedaviye cevap alınamıyorsa muhtemelen daptomisin dozu yeterli değildir. Klinik uygulamalarda daptomisin dozu 10-12 mg/kg dozuna kadar çıkarılabilmektedir. Daptomisin rutin dozunu; komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında 6mg/kg/gün, kan dolaşım enfeksiyonlarında ise 8mg/kg/gün şeklinde uygulayan merkezler var.

Yan etkiler:

Kan kreatin fosfokinaz (CPK) artışı ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik (AST, ALT ve alkalen fosfataz artışı) görülebilir. **Kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyleri başlangıçta ve düzenli aralıklarla (en azından haftada bir) ölçülmelidir.** Kas ağrısı, güçsüzlük, rabdomiyoliz ve nöropati yapabilir. **Eozinofilik pnömoniye neden olabilir.** Eozinofilik pnömoni tedavisinde steroid kullanılır.

Daptomisin büyük oranda böbrekler yoluyla atılır, bu nedenle hemodiyaliz veya sürekli ayaktan periton diyalizi hastaları da dahil olmak üzere, kreatinin klerensi (K_{Cr}) <30 ml/dakika olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir.

Hafif ya da orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf B) daptomisin uygulaması sırasında doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) daptomisinin farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

Gebelik kategorisi B'dir. Daptomisin için, gebelikte maruziyet ile ilgili herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır. Emziren kadınlara daptomisin kullanılırken çocuk emzirmekten kaçınmaları gerekir.

Ertapenem (İnvanz):

1 gr IM/IV enjeksiyon için liyofilize toz şeklindedir. **Antipsödomonal etkinliği olmayan bir karbapenemdir.** 13 yaş ve üzeri hastalardaki dozu günde bir kez 1 gramdır. Endikasyon durumuna göre karbapenemlerden meropenem ve imipeneme direnç gelişmesin diye öncelikle kullanılması önerilen daha dar spektrumlu bir karbapenemdir.

Endikasyonları:

- Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar
- Komplike deri ve deri yapıları enfeksiyonları, osteomyelit olmayan diyabetik ayak enfeksiyonları
- Toplumdan edinilen pnömoni
- Piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonları

Doğum sonrası endometriyometrit, septik abortus, postoperatif jinekolojik enfeksiyonlar dahil akut pelvis enfeksiyonları

Ertapenem böbrek yetmezliği olan erişkin hastalardaki enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir. Kreatinin klerensi $>30 \text{ ml/dak}/1.73 \text{ m}^2$ olan hastalarda dozaj ayarlaması gerekmez. Karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur.

Gebelik kategorisi B'dir. Gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Bebeğe yönelik advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle, anneler ertapenem alırken bebek emzirmemelidir.

Kolistin, Polymyxin E (Colymycin):

Kolistin, 75 mg I.M./I.V. enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon şeklindedir.

Kolistin; *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* gibi dirençli gram negatif organizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

2,5 – 5 mg/kg/gün ve 2 – 4'e bölünmüş dozlarda verilir. Pratik uygulamada normal kiloda bir erişkinde total 300 mg/gün dozunda 3'e bölünerek kullanılır.

Genellikle KRE olan *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* tedavisinde meropenem, fosfomisin, amikasin veya tigesiklin ile kombine şekilde kullanılır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük dozun azaltılması gerekir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması yoktur. Gebelik kategorisi C'dir. Gebe bir kadına tıbbi zorunluluk durumunda risk yarar durumu göz önüne alınarak verilmelidir.

Psödomonas'a bağlı pnömonide inhaler kolistin kullanımı için üreyen psödomonas suşunun tobramisine dirençli olması gerekir. Günlük toplam inhaler doz 150 mg'dır. 2-3 defa 50-75 mg, 3-4 ml serum fizyolojik içinde nebulizatör ile uygulanır.

Kolistin intratekal/ventriküler kullanımı

10 mg/gün + IV doz

Klinik raporlardaki doz: 1,6 mg-20 mg/gün (1 veya 2 bölünmüş dozda). Maksimum tek doz 10 mg'dır. Yan etki olarak kimyasal ventrikülit (%13), nöbet (%4) gelişebilir.

Polymyxin B:

Polymyxin B, nefrotoksisite yönünden kolistinden belirgin şekilde daha güvenlidir. Ancak kolistinin yüksek idrar konsantrasyonları ve inhalasyon yoluyla uygulama özelliği, kolistinin Polymyxin B'ye göre üstün yönüdür.

Polymyxin B yükleme dozu:

2,5 mg/kg (25.000 IU/kg), > 2 saatlik IV infüzyon

Polymyxin B idame dozu:

2x1.5 mg/kg/gün (2x15.000 IU/kg/gün), > 1 saatlik IV infüzyon şeklinde

Seftazidim/Avibactam (Avycaz ve Zavicefta):

Seftazidim/avibactam bir beta-laktamaz inhibitörüdür. 2,5 gr flakonları mevcuttur. Doz:3x2,5 gr/gün IV.

Endikasyonları:

- Komplike intra abdominal enfeksiyonlarda (Metronidazolle kombinasyon şeklinde)
- Pyelonefriti de kapsayan komplike üriner sistem enfeksiyonları
- Hastane kaynaklı pnömoni ve VİP
- Sınırlı tedavi seçenekleri (dirençli) Gram (-) mikroorganizmalardan kaynaklı enfeksiyonlar

Kreatinin klirensi $\geq$ 51 ml/dakika olan hastalarda önerilen Seftazidim/Avibactam dozu

Enfeksiyon tipi	Komplike İAE	Komplike İYE	HKP/VİP	Sınırlı tedavi seçenekli aerobik Gr (-) enfeksiyonlar
Doz	2 gr/0,5 gr			
Sıklık	8 saatte bir			
İnfüzyon süresi	2 saat			
Tedavi süresi	5-14 gün	5-10 gün	7-14 gün	Enfeksiyon şiddetine, patojenlerin ve hastanın klinik bakteriyolojik durumuna göre

Sağlık uygulama tebliğine göre **Seftazidim/Avibactam** kullanım kriterleri:

“Komplike intraabdominal enfeksiyon, piyelonefrit dahil komplike idrar yolu enfeksiyonu veya ventilatör ile ilişkili pnömoni dahil hastanede kazanılmış pnömoni tedavisinde; karbapenem, aminoglikozid ve 3 üncü kuşak diğer sefalosporinlere dirençli ve seftazidim pentahidrat ve avibactam sodyum tedavisine duyarlı olduğu in-vitro olarak ispatlanmış hastalarda enfeksiyon hastalıkları uzman hekimlerince düzenlenen sağlık raporuna istinaden ikinci ve/veya üçüncü basamak yoğun bakım tedavilerinde kullanılması halinde kurumca bedelleri karşılanır.”

<https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2021/04/20210428M1-1.htm>

Entecavir (Baraclude):

Entekavir 0,5 mg film tablet şeklindedir.

Aktif viral replikasyon bulgusu, sürekli yüksek serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ve histolojik aktif inflamasyon ve/veya fibroz kanıtı olan kompanse karaciğer hastalığı ile dekompanse karaciğer hastalığı olan yetişkinlerde (16 yaş ve üstü), kronik hepatit B virüsü (HBV) tedavisinde endikedir.

Nükleosid-naive hastalar: Önerilen doz tok ya da aç karına günde bir kere 0.5 mg'dır.

Lamivudine yanıt vermeyen veya lamuvidin direnci gelişmiş olan hastalar (genellikle YMDD olarak bilinen) ile dekompanse karaciğer hastalığı olanlar için önerilen doz aç karnına (yemeklerden en az 2 saat önce ya da 2 saat sonra) günde bir defa 1 mg'dır.

Kreatinin klirensi <50 ml/dk olan hastalarda, doz ayarlaması yapılması tavsiye edilir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda entekavir dozunun ayarlanmasına gerek yoktur. Zorunlu olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Anidulafungin (Eraxis):

Anidulafungin, 100 mg infüzyonluk çözelti için toz içeren flakon şeklindedir. Yetişkin hastalarda kandidemi dahil invazif kandidiyazis tedavisinde endikedir. Birinci gün 1x200 mg yükleme dozu, ardından da günde 100 mg doz uygulanmalıdır. Kesinlikle bolus enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır. Tedavi süresi hastanın klinik yanıtına bağlı olmalıdır. Genelde, antifungal tedavi, son pozitif kültürden sonra en az 14 gün süreyle devam ettirilmelidir.

Hafif, orta veya ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Diyalize girenler de dahil herhangi bir derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Anidulafungin hemodiyaliz zamanına bakılmaksızın verilebilir. Anidulafungin ile ilaç etkileşimleri minimal seviyededir.

Posakonazol (Noxafil):

Posakonazol 100 mg enterik tablet şeklindedir.

Endikasyon:

1. Amfoterisin B ve itraconazol ile tedaviye refrakter ya da Amfoterisin B'yi tolere edemeyen fusariozis hastalığı olan hastalarda,
2. Amfoterisin B, itraconazol ya da flukonazol ile tedaviye refrakter ya da bu tıbbi ürünleri tolere edemeyen koksidioidomikoz hastalığı olan hastalarda endikedir.

Profilaksi:

1. İnvazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan ve uzun süreli nötropeni oluşabileceği düşünülen Akut Miyeloid Lösemi (AML) veya Miyelodisplastik Sendrom (MDS) nedeniyle remisyon-indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda,
2. İnvazif mantar enfeksiyonu gelişme riski yüksek olan ve graft versus host hastalığına yönelik olarak yüksek doz immünsupresif tedavi alan hematopoetik kök hücre transplantı (HSCT) alıcısı olan hastalarda.

Pozoloji:

Refrakter İnvazif Mantar Enfeksiyonları (IFI) / İnvazif mantar enfeksiyonu olan ve başlangıç tedavisini tolere edemeyenlerde:

İlk gün yükleme dozu olarak günde iki defa 300 mg (üç tane 100 mg tablet), bunu takiben günde bir defa 300 mg doz (üç tane 100 mg tablet). Her doz gıda alımından

bağımsız olarak alınabilir. Tedavi süresi altta yatan hastalığın ciddiyetine, immün-süpresyonun düzelmesine ve klinik cevaba bağlı olarak belirlenmelidir.

İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının Profilaksisinde:

İlk gün yükleme dozu olarak günde iki defa 300 mg, bunu takiben günde bir defa 300 mg doz. Her doz gıda alımından bağımsız olarak alınabilir. Tedavi süresi nötro-penin veya immünosüpresyonun iyileşmesi esasına dayanır. Akut myeloid lösemi veya miyelodisplastik sendromlu hastalarda posakonazol ile profilaksiye, beklenen nötropeni başlangıcından günler önce başlanmalı ve nötrofil sayısı 500 hücre/mm³ 'ün üzerine çıktıktan sonra, 7 gün daha devam edilmelidir.

Böbrek yetmezliğinde herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektiğini gösteren bir veri yoktur. Yine de yüksek plazma maruziyeti potansiyeli olduğu için dikkat edilmesi önerilmektedir.

Gebelik kategorisi C'dir. Gebelik döneminde tedavinin anne açısından yararı fetu-sa yönelik potansiyel riskten fazla olmadıkça posakonazol kullanılmamalıdır. Posa-konazol ile tedaviye başlamadan önce emzirme kesilmelidir. Posakonazol oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime geçmektedir. Bu nedenle, tedavi süresin-ce etkili ve güvenilir başka bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Vorikonazol (Vfend):

Vorikonazol 200 mg flk ve tb şeklindedir.

İnvazif aspergillozun tedavisinde,

Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisinde,

C. krusei ve özofajiyal ve sistemik Candida enfeksiyonları (hepatosplenik kan-didiyazis, yaygın kandidiyazis, kandidemi) dahil, ciddi candida enfeksiyonlarının tedavisinde. Scedosporium türleri (S. apiospermum ve S. prolificans) ve Fusarium türlerine bağlı ciddi fungal enfeksiyonların tedavisinde ve diğer tedavileri tolere edemeyen veya tedaviye direnen, yanıt vermeyen hastalardaki diğer ciddi fungal enfeksiyonların (Aspergillus türleri, C. albicans, Albicans dışı türler (C. krusei ve C. glabrata), S. apiospermum, S. prolificans ve Fusarium türleri) tedavisinde endikedir.

Pozoloji:

IV form:

2x2 flk (800 mg/gün) yükleme

2x1.5 flk (600mg/gün) veya 2x1 flk (400 mg/gün) idame

Oral form:

>40 kg 2x2 tb (800mg/gün) yükleme, 2x1 tb (400 mg/gün) idame

<40 kg 2x1 tb (400 mg/gün) yükleme, 2x 100 mg(200mg/gün) idame

Orta-ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi <50 ml/dk) olan has-talarda intravenöz çözücü ajan, sülfobutil eter beta-siklodekstrin sodyum (SBECD) birikim yapar. İntravenöz vorikonazol kullanımı, hastaya olan risk/fayda değerklen-dirmesini haklı çıkarmadıkça, bu hastalara oral vorikonazol verilmelidir. Bu hasta-larda serum kreatinin düzeyleri yakından izlenmelidir ve eğer artış görülürse, oral vorikonazol tedavisine geçilmesi düşünülmelidir.

Böbrek fonksiyonları normal ve ciddi hastalığı olanlarda, sülfobutil eter beta-siklodekstrin sodyum (SBECD) nedeniyle nefrotoksisite oluşma riskine rağmen kreatinin seviyeleri takip edilerek en az 2 hafta IV formunu verdikten sonra oral forma geçilmelidir.

Vorikonazol efavirenzle birlikte verildiğinde, vorikonazol dozu günde 2 kez 400 mg' a yükseltilmeli, efavirenz dozu ise 300 mg'a (günde 1 kez) düşürülmelidir.

Vorikonazolla beraber rifampisin verilmesi kontrendikedir.

Child A ve B'de doz yarıya düşürülür. Child C 'de kullanılmaz.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi boyunca etkili doğum kontrolü yöntemi uygulamalıdır. Gebede ve emzirmede kullanılmaz. Gebelik kategorisi D'dir.

Fusidik asit (Stafin):

500 mg sodyum fusidat içerir. Sodyum fusidat, gram pozitif mikroorganizmaların çoğuna özellikle stafilokoklara etkilidir.

Stafilokoksik septisemi, pnömoni, beyin absesi, kemik ve eklem iltihapları (akut ve kronik osteomyelit, septik artrit), deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, yara enfeksiyonları, kistik fibrozis, endokardit gibi enfeksiyonlarda endikedir. Pseudomembranöz kolit tedavisinde metronidazol ve vankomisin kadar etkilidir.

Yetişkinlerde tavsiye edilen sodyum fusidat dozu 3x500 mg/gündür. Doz enfeksiyonun şiddetine göre 2 katna kadar yükseltilebilir.

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Şiddetli hepatik bozukluğu olan, hiperbilirübinemili, sarılıklı olan hastalarda fusidik asit kullanımından kaçınılmalıdır.

Gebe kadınlardaki güvenilirliği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Zorunlu olmadıkça hamilelerde kullanılmamalıdır.

Fosfomisin (Fosit):

Bir flakon, 4 gr veya 1 gr IV perfüzyon için liyofilize toz içerir. Sitoplazmik seviyede hücre duvarı sentezinde kullanılan peptidoglikan sentezini engelleyerek etki gösterir. Bakterisid ve doza bağımlı etkisi vardır.

Fosfomisinin 4 önemli özelliği:

- En küçük molekül ağırlığına sahip antibiyotiktir ve diğer antibiyotiklerle genellikle sinerjistik etkiye sahiptir.
- Direnç gelişimi düşüktür.
- Biyofilme etkisi fazladır.
- Doğal floraya zarar vermez.

Fosfomisin kısa notlar

- KRE, Pseudomonas ve acinetobacter enfeksiyonlarında kombinasyonlara dahil edilebilir.

- Seftazidim duyarlı pseudomonas enfeksiyonlarında sonuç alınamıyorsa fosfomisin kombine edilebilir.
- Normal tedavi dozu 12-24 gr/gündür. Genel kullanım (16 gr/gün) şeklindedir.
- Günlük doz 4'e bölünerek (4x4 gr/gün) verilir.
- İnfüzyon süresi normalde bir saattir, ancak uzun infüzyon da tercih edilebilir.
- Gebelik kategorisi B'dir.
- 12 yaşta kullanımı var
- KC yetmezliğinde kullanılabilir.
- Böbrek problemi varsa doz ayarı gerekir. Kreatin klirensi <60 ise ya doz yarıya düşürülür ya da 48 saate çıkarılır.
- Diyaliz hastalarına ilave olarak diyaliz sonrası 2 gr IV. İnfüzyon yapılır.
- Normalde fosfomisin KRE enfeksiyonlarının kombinasyon tedavisinde kullanılır. Sadece ESBL (+) E. coli'nin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonlarında ve pyelonefritte monoterapi olarak kullanılır.
- En önemli yan etkisi GİS bulguları, hipernatremi ve hipokalemidir. 4 g fosfomisin içeren bir flakon 56 mmol (1280 mg) sodyum içerir. Hipertansif hastalarda fosfomisin dikkatli kullanılmalıdır.

Oral Fosfomisin (Monurol):

- Fosfomisinin oral formunda, kc ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek yok.
- Gebelerde alt üriner sistem enfeksiyonu ve asemptomatik bakteriüride kullanılabilir.
- Komplike olmayan sistitte tek doz yeterlidir.
- Komplike sistitte 3 gün ara ile 2 kez kullanılır.
- ESBL (+) E. coli de gün aşırı 3 doz verilebilir.
- **Gece yatmadan önce ve mesane boşaltıldıktan sonra alınmalıdır.**

Sık kullanılan antiviral ilaçlar:

ASİKLOVİR (ZOVİRAX- AKLOVİR)	PO: 5x800 mg Zona 7 gün PO: 5x200 mg Herpes 5 gün IV: 3x750 mg Ensefalit ve ciddi enf.) 14-21 gün
REMDESİVİR (VEKLURY)	IV: Başlangıç tedavisi: 1.gün: 1x200 mg İdame tedavisi: 1x100 mg Tedavi süresi en az 5 gün, en fazla 10 gün İnfüzyon süresi: 30-120 dakika
GANSİKLOVİR (CYMEVENE 500 mg flk)	IV: 5mg/kg 1x1 Bir saatten uzun süren infüzyon şeklinde Başlangıç tedavisi: 5mg/kg/12 saat IV. 14-21 gün süreyle İdame tedavisi: 5mg/kg/gün IV

VALASİKLOVİR (VALTREX 1000 mg tb)	Zona'da: 3x1000 mg tb 7 gün Genital herpes'te: 2x1000 mg tb 7 gün Herpes labialis'te: 2x2000 mg tb 1 gün
VALGANSİKLOVİR (VALCYTE 450 mg tb)	Tedavi: 900 mg tb 2x1 Profilaksi: 900 mg tb 1x1
OSELTAMİVİR (TAMIFLU 75 mg tb)	Tedavi: 75 mg tb 2x1, 5gün İmmünsüpresiflerdeki İnfluenza Pnömonisinde: En az 10 gün Profilaksi: 75 mg tb 1x1 (10 gün – 6 hafta)
ENTEKAVİR (BARACLUDE 0,5 mg, 1 mg tb)	0,5 -1 mg tb 1x1
TENOFOVİR ALAFENAMİDE FUMARAT (VEMLİDY 25 mg tb)	25 mg tb 1x1
TENOFOVİR DİSOPROXİL FUMARAT (VİREAD 245 mg tb)	245 mg tb 1x1
SOFOSBUVİR+LEDİPASVİR (HARVONİ)	400 mg + 90 mg tb 1x1 (8-24 hafta)
OMBİTASVİR+RİTONAVİR+ PARİTAPREVİR (VİEKİRAX)	12,5 mg +50 mg +75mg tb 1x2
DASABUVİR (EXVİERA)	250 mg tb 2x1
RİBAVİRİN (REBETOL) (COPEGUS)	KKKA Tedavisi: PO 30 mg/kg yükleme (Ort: 2000 mg/ün) 4 gün: 15mg/kg 4x1 (Ort: 4000 mg/gün) 6 gün: 7,5 mg/kg 3x1 (Ort: 2500 mg/gün)

10. Aşılar

Nazım Hikmet'den:

“Hoş geldin bebek,
Senin yolunu gözlüyor,
Kuş palazı, boğmaca, karaçiçek ve sıtma...”

Günümüzde 10 büyük halk sağlığı başarısında ilk sırada aşılama gelir. DSÖ'ye göre 2019 da dünyadaki 10 büyük tehditte birisi aşı karşıtlığıdır.

“Haydi çocuklar aşıya”dan sonra bugün artık “Haydi büyükler aşıya” deme zamanıdır.

Sağlığı tanımlarken söylenen “sağlık ve iyilik hali” kişisel bir tanım değildir. Bu anlamda aşılama; bir toplumsal dayanışma örneğidir. Bir toplumda aşı ile bağışıklanma oranı %85-95 gibi yüksek düzeyde ise aşılanmamış kırılgan kesimler de korunmuş olur.

Ülkemizde çocuk felci 1998'den beri, yenidoğan tetanozu da 2009'dan beri elimine edilmiş durumdadır. Çiçek aşısı 3 bin yıldan beri biliniyor. Çiçek hastalığı 1980 yılının itibaren aşı sayesinde dünyada eradike edilmiştir.

Aşı karşıtlığı nedeniyle son yıllarda ABD, İngiltere, İskoçya ve Filipinler gibi bazı ülkelerde kızamığa bağlı salgınlar görülmeye başlandı. ABD'de bir eyalette bir yıl içinde 153 kızamık vakasının görülmesi üzerine acil durum ilan edilip aşısız çocukların okul, kütüphane, dükkan ve ibadethanelere girmeleri yasaklandı.

Aşılama, bulaşıcı hastalıkları önlemede en etkili ve en güvenli koruyucu sağlık hizmetlerinden birisidir. Küresel düzeyde bağışıklama hizmetlerinin ilk başarısı çiçek hastalığının eradike edilmesidir.

Dünya ölçeğinde uygulanan Genişletilmiş Bağışıklama Programı (GBP) ile her yıl 2,5 milyon civarında 5 yaş altı çocuk ölümünün önlendiği bilinmektedir. GBP kapsamında Ülkemizde 1981 yılında altı hastalığa (BCG, Difteri, Boğmaca, Tetanoz, Çocuk felci ve Kızamık) karşı bağışıklama yapılırken, günümüzde bu sayı 13'e çıkmıştır (Difteri, Boğmaca, Tetanoz, Hepatit B, Hepatit A, Pnömonokok, Hemophilus influenza tip b, Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak, Suçiçeği, Çocuk felci, BCG). Bu programa Rota virus aşısı ile HPV aşısının da eklenmesi çalışmaları devam etmektedir.

Türkiye'de kullanımda olan canlı attenüe aşılar: BCG, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği, sarı humma ve oral polio'dur

1981 yılında başlatılan GBP ve sonrasında 1985 yılında başlatılan "Aşı Kampanyası" ile bağışıklama hizmetlerine ivme kazandırılmış ve bunun sonucunda ülkemizde tüberküloz, difteri, boğmaca ve kızamık insidansında ciddi düşüşler sağlanmıştır.

Aşı içeriğinde; aşının üretildiği ortama ait maddeler (yumurta antijenleri, serum proteinleri, hücre kültürü artıkları gibi), bakteri üremesini engellemek ve antijenin stabilitesini korumak için kullanılan koruyucular (**tiyomersal ve antibiyotikler**) ve immün cevabı artıran adjuvanlar (**alüminyum hidroksit, alüminyum fosfat**) bulunur.

Tiyomersal (sodyum etil-civa tiyosalisilat); aşılar da koruyucu olarak antibakteriyel ve antifungal etkisi nedeniyle kullanılan organik bir civa bileşiğidir. Tek kullanımlık aşılar a tiyomersal eklenmesi gerekli değildir. Tiyomersal genellikle çok dozlu aşılar da kontaminasyonu önlemek amacıyla kullanılır. Aşılar da tiyomersal miktarı, civa toksisitesi yapabilecek düzeyde değildir.

DSÖ aşılar da antijenin en azından %80'inin alüminyum ile adsorbe edilmiş olmasını gerekli kılmıştır. Pek çok aşıda adjuvan olarak alüminyum tuzu kullanılır. Alüminyum tuzları; aşı ile enjekte edilen antijenin enjeksiyon bölgesinden yayılımını azaltmak suretiyle yüksek ve kalıcı antikor düzeylerini sağlayan bir antijen deposu gibi görev yapar. **Adjuvanlar arasında alüminyum tuzları dışında Tween 80, Span 85, skualen gibi maddeler de vardır.**

Aşıya yanıt T ve B hücrelerinin ortak çalışması sonucudur. Genellikle aşılamadan 7-10 gün sonra yanıt oluşmaya başlar.

Aşılarla ilgili genel özellikler ve uygulamalar:

→ **Antikor ile aşı etkileşimi: İnaktif aşılar antikorlardan etkilenmez, canlı aşılar ise etkilenebilir.** Dolaşan antikorlar, bir canlı aşı antijenine karşı oluşacak immün yanıtı azaltabilir, hatta tamamen engelleyebilir. İnaktif aşılar antikorlardan etkilenmediklerinden immünglobulinlerden önce, sonra ya da eş zamanlı olarak uygulanabilir. Bu nedenle kuduz, Hepatit B ve tetanoz gibi hastalıkların temas sonrası profilaksisinde immünglobulin ve aşı aynı anda uygulanmaktadır. Canlı aşı ile immünglobulin yakın zamanlı uygulanacaksa, ikisi arasında yeterli sürenin bırakılması önerilir. Eğer canlı aşı önce uygulanmışsa immünglobulin için en az iki hafta beklenmelidir. İmmünglobulin canlı aşıdan önce uygulanmışsa, aşı yapılmadan önce antikorların

yıkımı için yeterli süre beklenmelidir. Bu süre, immünglobulindeki antikor düzeyine bağlıdır.

Kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılmış olması kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) ve suçiçeği aşıları için önem arz eder. Bu aşılar kan ürününden 14 gün önce uygulanmalıdır. Transfüzyon yapılmış ise aşı uygulaması antikor yıkımı sonrasına yani 6 ay sonraya ertelenmelidir.

İstisna olarak, oral tifo ve sarı humma aşıları canlı aşı olmalarına rağmen, immünglobulin ya da diğer kan ürünlerinden etkilenmezler. Bu nedenle immünglobulinlerle eşzamanlı ya da herhangi bir aralıkla uygulanabilirler.

→ Enjeksiyon tarzında uygulanan canlı aşılar aynı anda yapılmamışsa aralarında en az 4 hafta süre olmalıdır. Bunun nedeni, önce uygulanan aşının sonra uygulanan aşının etkinliğini azaltma ihtimalidir. Bu durumun tek istisnası; kızamık aşısı sonrası dört haftadan daha kısa sürede uygulanabilen sarı humma aşısıdır.

→ Başlanılan bir aşı programı var ve program aksatılmış ise, bu aşılardan yapıldığına dair belge olması şartıyla, aradan geçen süreye bakılmaksızın kalan yerden devam edilir.

→ Boğmaca da dahil olmak üzere tedavi ve kontrol altındaki nörolojik hastalıklarda aşılar yapılabilir. Sadece ilerleyici progressif nörolojik hastalık varsa aşı kontrendikedir.

→ Soğuk zincir; bir aşının üretiminden kişiye uygulanana kadar olan aşamada ışık, ısı ve donmaktan korunarak saklanması ve taşınmasıdır.

mRNA aşıları dışında kalan tüm aşılar için ideal saklama/depolama ısısı (+) 2°C ile (+) 8°C'dir. Bu aralık dışındaki sıcaklıklara maruziyet soğuk zincir kırılması olarak değerlendirilir. Soğuk zincir kırımı gerçekleştiğinde 0°C'nin altındaki sıcaklıklara maruz kalan aşılardan içerisinde partiküller oluşur ve bu aşılardan etkinliğini kaybettiği varsayılır. (+) 8°C'nin üstündeki sıcaklıklarda ise aşılardan etkinliğini kaybetmesi ısıya maruz kalma süresi ve maruz kaldığı ısı derecesine bağlıdır. (+) 8°C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruziyette flakonun üzerindeki VVM (Vaccine Vial Monitor-Aşı Flakon İzlemcisi) göstergesinin durumuna göre karar verilmelidir. VVM kartı olmayan aşılarda ise tek seferde (+) 25°C'ye kadar olan sıcaklık maruziyetlerinde aşılardan birkaç güne kadar kullanılabilir. Bu nedenle (+) 8°C'nin üzerindeki soğuk zincir kırılmalarında aşılardan hemen imha edilmemeli, maruziyet sıcaklıkları ve süreleri gibi faktörler dikkate alınarak karar verilmelidir. Genel olarak aşıda partikül varsa ve çalkalayınca solüsyon içinde dağılmıyor ise aşı kullanılmamalıdır.

→ Aşının son kullanma tarihi örneğin Ocak 2020 ise 31 Ocak kabul edilir. 3 ay daha etkin olduğu düşünülür. Pratikte zorunlu hallerde 15 gün daha kullanılabilir.

→ Hiçbir aşı gluteal bölgeden yapılmaz. İki enjeksiyon arasındaki mesafe bebekte en az 1,5 cm, erişkinde 2,5 cm olmalıdır. Uygun anatomik bölge varsa bebeğe tek vizitte gerekli sayıda aşı yapılabilir. **İmmünglobulin ile aşı farklı anatomik taraf ve bölgeden yapılır.**

→ Aşıya bağlı kızarıklık şişlik gelişirse alkollü soğuk pansuman önerilir.

→ Konjuge pnömokok aşısı çok ağrılıdır, çocuk aşılamalarında birden fazla aşı yapılacak ise sona bırakılır.

→ Aşı yapılırken sürülen antiseptik kuruduktan sonra aşı yapılmalıdır veya anti-septik kullanılmamalıdır. Antiseptik olarak kullanılan alkol, KKK ve suçiçeğinin etkisini azaltabilir.

→ Öncesinde antipiretik verilmesi aşı etkinliğini klinik değeri olmayacak ölçüde azaltabilir.

→ Aşı enjektöre çekilmişse buzdolabında o günün sonuna kadar 24 saat kullanılabilir. Aşı sulandırılıyorsa ve süre belirtilmemişse maksimum aynı iş gününde kullanılabilir.

→ **Rotavirüs aşısı en erken 6 hafta, en geç 8 ay arasında yapılır. Ağıza yanak tarafına damlatılarak verilir. Kustuğu takdirde tekrar verilmez. Polio aşısı ağıza damlatıldıktan sonra çocuk kustu ise tekrar verilir.**

→ Aşılarda kişisel yarar ve/veya kamu yararı söz konusudur. Örneğin kızamık aşısında hem kamu yararı hem de kişisel yarar söz konusu iken tetanozda kişisel yarar söz konusudur. Çocuklarda tıbbi girişim olduğu için onam alınmalıdır. Erişkinde istekle yapıldığı için onam alınmayabilir.

→ Td'deki "d" dozu azaltılmış difteri aşısı demektir.

Attenüe (zayıflatılmış) canlı viral aşılar:

Attenüasyon patojen virüsün anormal kültür koşullarında uzun süre üretilmesi ve seri halinde 50 ya da daha fazla sayıda pasajdan geçirilmesi ile sağlanır. Attenüe canlı viral aşılar, virülansı zayıflatıldığı için hastalığa yol açmadan bağışık yanıtı başlatılabilen virüs suşları bulunur.

Attenüasyona rağmen aşıda kullanılan virüsün kısmen patojeniteye sahip olabilmesi ya da virülen bir forma dönüşüp hastalığa yol açabilmesi de teorik açıdan mümkündür. Bu durum özellikle bağışıklığı baskılanmış kişilerde risk oluşturabildiğinden **bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ve gebelerde canlı aşı uygulaması kontrendikedir.**

İnaktif aşılar:

Vücutta çoğalacak virüs içermediklerinden hastalığa yol açmazlar ve çoğunlukla zayıflatılmış canlı aşılarından daha az etkilidirler. Bu yüzden yeterli bağışıklık ve bağışıklık belleği oluşturabilmek için birden fazla doza gerek duyulabilir. Bu aşılar bağışıklık yanıtı güçlendirmek için adjuvan madde eklenmesi ve koruyucu etkiyi sürdürmek için de düzenli rapel dozlar gerekebilir.

Subunit bakteri aşıları:

Tüm hücre içeren bakteriyel aşılarla gelişen olumsuz reaksiyonlar subunit (alt birimli) aşılar geliştirilerek önlenabilir. Örneğin, asellüler boğmaca aşısında Bordetella pertussis'ten üretilen saflaştırılmış antijenler ve pertussis toksoidi yer alır.

Konjuge polisakkarit aşılar:

Polisakkarit aşılar ile yeterli düzeyde bağışıklık belleği oluşmamaktadır. Bu sorunun aşılması için polisakkaritler, tetanoz veya difteri toksoidi gibi bir taşıyıcı protein ile

birleştirilerek immünojeniteleri önemli ölçüde artırılmaktadır. “Konjugasyon” adı verilen bu işlem ile polisakkarit antijeninin T hücrelerine tanıtılmaları sağlanarak uzun süreli koruma elde edilir.

Pasif bağışıklama:

Aşı ile oluşacak antikor yanıtı uzun sürede oluşur. Hızlı antikor yanıtına ihtiyaç du-yulan bazı hastalıklarda sistemik enfeksiyonun engellenmesi için aşı etkinliği bek-lenemez. Bu tür durumlarda immünglobulinler acil koruma sağlamak amacıyla kullanılır. Bu preparatların etkisi kısa sürelidir, bellek bağışık yanıtı oluşturmazlar. **İmmünglobulinlerin iki formu bulunmaktadır: 1. İnsan kaynaklı standart immünglobulinler/gamaglobülinler 2. Spesifik (hiper) immünglobulinler.** Trombositopeni veya koagülasyon bozukluğu olan hastalarda, standart immünglobulinlerin İM olarak uygulanması kontrendikedir.

Difteri, Tetanoz, Boğmaca aşıları:

Difteri ve tetanoz toksoid, boğmaca ise inaktif aşıdır. Bu aşılardan mevcut formları aşağıdadır:

- T : Tek başına tetanoz toksoidi
- DT : Pediatrik difteri-tetanoz
- Td : Erişkin difteri-tetanoz
- DBT : Pediatrik tetanoz-difteri ve tüm hücre boğmaca
- DTaP: Pediatrik difteri-tetanoz-asellüler boğmaca
- Tdap : Erişkin tetanoz-difteri-asellüler boğmaca

Erişkin yaş grubundaki erişkinlere ve gebelere difteri-tetanoz aşısı (Td) uygulanabilir. Son yıllarda bu yaş grubunda en azından bir dozun asellüler boğmaca aşısı içeren formda (Tdap) yapılması önerilmektedir. Bilindiği gibi difteri hastalığı bağışıklık oluşturmadağı için bu hastalıktan iyileşen kişilere de aşı yapılmalıdır.

Koza projesi:

2011 yılında dünya genelinde “Küresel boğmaca girişimi” başlatılmıştır. Koza projesine göre bebeğı boğmacadan korumak için gebelikte ve özellikle bebekle temas eden erişkinlere (hemşire ve aynı evi paylaşanlara) Tdap yapılması önerilmektedir.

Ülkemizde 2007’den beri boğmaca aşısı, bebeklere asellüler aşı şeklinde ve **beşli karma aşısı (DaBT-İPA-Hib) olarak uygulanmaktadır.**

Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizde 2011 yılında görülen tek vaka dışında 2004 yılından beri difteri vakası görülmemektedir. Boğmaca vakalarının da oldukça azaldığı, ancak tanı güçlükleri nedeniyle aslında saptanandan daha fazla sayıda erişkin boğmaca olgusunun olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalar, tetanoz antitoksin düzeyinin özellikle 50-60 yaş üzeri bireylerde oldukça düşük olduğu ve bazen negatifleştığı gösterilmiştir. Ülkemizde yürütölen “Maternal Neonatal Tetanoz Eliminasyon Programı” sayesinde günümüzde artık ye-

nidoğan tetanozu olguları görülmemektedir. Bununla birlikte halen erişkin ve özellikle ileri yaşlarda tetanoz olgularına rastlanmakta ve ölümler görülebilmektedir.

Tetanozun erişkin primer aşılması üç dozdur: 0., 1., ve 7. aylarda toplam üç doz Td yapılmalıdır. Primer aşılama serisi tamamlandıktan sonra her 10 yılda bir Td rapeli ile aşılanması ve bu rapellerden birinin Tdap olması gerekmektedir. Difteri ve tetanoz hastalıkları geçirildikten sonra bağışıklık bırakmadıklarından dolayı bu hastalıkları geçirenler de mutlaka aşılanmalıdır.

Gebelere de önceki tetanoz aşı durumlarına bakılmaksızın ve mümkünse bir dozu Tdap olmak üzere Td aşısı yapılması önerilmektedir. Gebelikte Tdap yapılması için ideal dönem 27-36. gebelik haftalarıdır. Gebelikte tetanoz aşısı yapılma nedeni, anneyi değil esas olarak bebeği tetanozdan korumaktır. Zamanlama açısından arzu edilen, ilk gebelik sürecinde en az 2 doz aşı yapmaktır.

Doğurganlık çağı (15-49 yaş) ve / veya gebe kadınlardaki tetanoz aşı takvimi

Doz sayısı	Uygulama zamanı	Koruma süresi
Td1	Gebeliğin 4. Ayında – ilk karşılaşmada	Yok
Td2	Td1'den en az dört hafta sonra	1-3 yıl
Td3	Td2'den en az 6 ay sonra	5 yıl
Td4	Td3'den en az 1 yıl sonra veya sonraki gebelikte	10 yıl
Td5	Td4'den en az 1 yıl sonra veya sonraki gebelikte	Doğurganlık çağı boyunca

<https://www.ekmud.org.tr/haber/264-turkiye-ekmud-eriskin-bagisiklama-rehberi>

Tetanoz profilaksisi için yara sınıflaması:

Yara sınıflaması		
Klinik özellikler	Tetaniyen yara	Temiz yara
Yaranın yaşı	>6 saat	<6 saat
Yaranın şekli	Yıldız veya yırtık	Düz çizgi
Yaranın derinliği	>1 cm	<1 cm
Yaralanmanın şekli	Mermi, ezilme, yanma, donma	Cam veya bıçak
Nekrotik doku	Var	Yok
Kontaminasyon (Kir, tükürük vs.)	Var	Yok

Tetanoz şüpheli yaralanmalarda temas sonrası profilaksi

	Temiz, minör yaralar	Diğer tüm yaralar ¹
Bağışıklama durumu	Td TIG	Td TIG
<3 doz veya bilinmiyor	Evet Hayır	Evet Evet
>3 doz	Hayır ² Hayır	Hayır ³ Hayır

1. Kirli, dışkı ve salya teması olan yaralanmalar: kesi, yanık, yabancı cisim batmaları, ısırlıklar, donma ve kurşun yarası
2. Son dozun üzerinden geçen süre $\geq$ 10 yıl ise evet
3. Son dozun üzerinden geçen süre $\geq$ 5 yıl ise evet

Td: Tetanoz ve difteri toksoidi, TIG: Tetanoz immünglobulin

Profilaksiste human tetanoz hiperimmünglobulini 250 IU IM yoldan uygulanır. İnsan tetanoz hiperimmünglobulininin bulunamadığı durumlarda heterolog antiserum 3000-5000 IU IM uygulanabilir.

Mevsimsel grip (influenza) aşısı:

İnfluenza aşıları; bir önceki grip sezonunda dolaşan suşlar esas alınarak hazırlanır. Ülkemizde 2018-2019 sezonu itibarıyla üçlü (trivalan) ve dördü (tetravalan, kuadrivalan) inaktif aşılar bulunmaktadır. Kuadrivalan aşıda iki İnfluenza A (H3N2 ve H1N1) ve 2 İnfluenza B suşuna ait antijenik yapılar mevcuttur. 2-49 yaş arası sağlıklı kişilere nazal sprey olarak uygulanan canlı aşılar da mevcuttur.

İnfluenza aşısının en ideal uygulanma zamanı, ekim ve kasım ayları olmakla birlikte influenza sezonu boyunca da yapılabilir. Sağlıklı erişkinlerde koruyuculuk 6-8 ay veya daha uzun sürmekle birlikte yaşlılarda bu süre 100 güne kadar düşebilir. Ülkemizde mevsimsel grip salgını genellikle ekim ayından itibaren görülmeye başlanır; aralık ayında artar ve nisan-mayıs aylarına kadar devam eder. Bu nedenle aralık ayına bağışıklık gelişmiş şekilde girmek için, ekim ve kasım aylarında aşı olmakta yarar vardır. Çok erken yapılan aşılar özellikle yaşlı kişilerde mevsimsel influenza başladığında etkisini yitirmiş olabilir. Dolayısıyla çok erken aşılamadan da kaçınılmalıdır.

Ülkemizde mevcut inaktif (trivalan ve kuadrivalan) aşılar, 6 ayın üzerindeki bireylere yapılır ve her yıl tekrarlanır.

Grip aşısı ile Guillain-Barre Sendromu (GBS) arasında ilişki kurulamamıştır. Grip aşısından sonra GBS gelişmesi **milyonda bir** gözlenir ve aşı tekrarı için rölatif kontrendikasyon olarak kabul edilir. İnfluenza enfeksiyonu ile ilişkili ortalama GBS sıklığı ise **100.000 de 4-7**'dir. Bu açıdan bakıldığında aşının GBS oluşumunu büyük ölçüde önlediği söylenebilir.

İnfluenza ve pnömokok aşıları birlikte yapılabilir. Aşı içeriği DSÖ tarafından doğru saptanmış ise influenza aşısının koruyuculuğu %60-80, aşı içeriği doğru saptanmamışsa koruyuculuk %10-40'dır.

Aşılanmamış bireyler, grip geçiren hasta ile temas sonrası grip aşısı yaptırabilirler. Antiviral başlanması inaktif aşı yapılması açısından kontrendikasyon oluşturmaz. Antiviral başlanmışsa canlı aşı yapılmamalıdır.

ABD'de 51 eyaletin 48'inde sağlık personeli grip aşısı olmadığı takdirde çalışma izni alamıyor. **Bizde sağlık çalışanları arasında grip aşı uygulamasını yaygınlaştırmak için aşı döneminde hastane içi gezici aşılama ekibi kurulabilir.**

Pnömokok aşısı:

Dış kapsül yapısındaki farklılıklara bağlı olarak 90'dan fazla pnömokok serotipi tanımlanmıştır. Biri pnömokok polisakkarit aşı (PPSV 23) diğeri pnömokok konjuge aşı (PCV 13) olmak üzere iki tip pnömokok aşısı bulunmaktadır. Ancak polisakkarit aşı T lenfosit bağışıklık hafıza oluşturmamaktadır. Konjuge aşı, toksik olmayan difteri toksinine (CRM197) bağlı on üç serotip içermektedir. Bu aşı T lenfosit bağışıklık hafıza oluşturabilir.

Pnömonok aşısının önerildiği yüksek riskli hastalık grupları:

- Fonksiyonel veya anatomik aspleni (Örn. Orak hücreli hastalık veya splenektomi). Elektif splenektomi planlandı ise cerrahiden en az iki hafta öncesinde, acil splenektomi durumunda ise splenektomiden en erken iki hafta sonra aşı yapılır.
- İmmüsupresif hastalıklar
- Koklear implantlar
- Beyin-omurilik sıvısı kaçakları
- Herediter sferositoz
- HIV enfeksiyonu

Önce konjuge aşı yapılır. BOS kaçağı, kohlear implant, aspleni ve ağır immüsupresyon gibi durumlarda konjuge aşı ve polisakkarit aşı arasında 8 hafta olmalıdır. Diğer endikasyonlarda iki aşı arasındaki uygulama en az bir yıl ara ile olmalıdır. **Önce polisakkarit aşı yapılmış ise konjuge aşı bir yıldan önce yapılmamalıdır.**

Pnömonok aşı programı:

PCV 13 ilk doz uygulanmasından 8 hafta veya 1 yıl sonra PPSV 23 uygulanması önerilir. İlk doz PPSV 23'den 5 yıl sonra 2. doz uygulanması önerilir. 2. doz <65 yaş öncesinde uygulanmış ise >65 yaş sonrasında 3. doz PPSV 23 uygulanması önerilir.

İlk doz aşı PPSV 23 olarak uygulanmış ise en az 1 yıl sonrasında PVC 13 önerilir. İlk doz PPSV 23'den 5 yıl sonra 2. doz PPSV 23 önerilir. 2. doz <65 yaş öncesinde uygulanmış ise >65 yaş sonrasında 3. doz PPSV 23 uygulanması önerilir. <2 yaşta PPSV 23 aşısı uygulanmaz.

Gebelikte pnömonok aşısının fetüs açısından güvenilirliği net değil. Yüksek risk altındaki kişilere zorunlu ise uygulanır. 23 valanlı tip uygundur. 13 valanlı ile ilgili henüz yeterli bilgi yoktur.

Hepatit A aşısı:

Hepatit A aşısı çocuklara 18. ve 24. ayda olmak üzere iki doz şeklinde uygulanmaktadır. **Laboratuvarda Hepatit A ile çalışanlar, kanalizasyon işçileri, gıda sektörü, kreş ve bakım evlerinde çalışanlara 0. ve 6. aylarda 2 doz olarak uygulanmalıdır.** Aşılama ile koruyuculuğun en az 25 yıl olduğu düşünülmektedir. Hepatit A aşısının temas sonrası uygulaması da söz konusudur.

Kombine Hepatit A aşıları: Bu kapsamda Hepatit A ve B aşılarını içeren kombine aşılar (Twinrix) ile S. typhi purifiye Vi polisakkarid antijeni ile kombine Hepatit A aşıları mevcuttur. Kombine aşılar 0, 1 ve 6. aylarda olmak üzere toplam 3 doz şeklinde uygulanmaktadır. Seyahat ve Hepatit A hastasıyla temas gibi hızlı bağışıklama sağlanması istenen durumlarda Hepatit A ve B kombine aşıları 0-7-21 veya 28. günlerde olmak üzere 3 doz şeklinde uygulanabilmektedir. Bu seçenek uygulandığında, ilk dozdan 12 ay sonra 4. dozun da yapılması gerekmektedir.

Daha önceden Hepatit A'ya karşı bağışıklık geliştirmiş insanlardan elde edilen İmmünglobulin (IG), temas sonrası profilakside, temastan 10 gün sonrasına kadar

uygulanabilir. 0.02 ml/kg dozunda ve IM olarak uygulanır. 3 ay süreli bir koruma sağlar.

Hepatit B aşısı:

Hepatit B aşısı rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir aşıdır. HBV açısından test edildikten sonra seronegatif olanlar; 0, 1 ve 6. aylarda olmak üzere üç dozluk aşı programına alınmaktadır. Hızlı yanıt elde edilmesi istenen durumlarda ise; 0, 1, 2 ve 12. aylarda olmak üzere toplam dört doz şeklinde uygulanmaktadır. Aşının koruyuculuğu %90-95 civarındadır. **İleri yaş (40 yaş üstü olma), sigara içme, şişmanlık, genetik faktörler ve immün baskılanma gibi konağa ait diğer faktörler aşı yanıtını azaltmaktadır.**

Üç doz aşı sonrasında anti-HBs pozitifleşmemiş veya pozitifleştikten sonra negatifleşmiş kişilerden risk grubunda (sağlık çalışanları gibi) olanlara ikinci 3 doz (0, 1 ve 6. aylarda) aşı uygulanır. Son aşıdan 1-2 ay sonra anti-HBs bakılır. Anti-HBs yine negatif ise HBV aşısına yanıtız kişi olarak kabul edilir. **Aşıya yanıtız olanlarda riskli temas olduğunda bir ay ara ile iki doz HBIG yapılması önerilmektedir.** Aşıya yanıtızlıkta; HBsAg saptanabilir değerin altında pozitif olabilir.

İlk seri aşılama sonucunda anti-HBs pozitifleşmemiş ve risk grubunda olmayanlara ikinci seri HBV aşısı önerilmez. Ancak kişi talep ederse yapılır.

Anti-HBs sonucu pozitif bulunan hemodiyaliz hastalarında yılda bir, immünsüpresiflerde risk devam ettiği sürece yılda bir olmak üzere anti-HBs bakılır. Antikor düzeyi <10 mIU/ml ise bir ek doz aşı yapılır.

İmmün sisteminde sorun olmayanlara rapel doz gerekmemektedir. Zamanla anti-HBs düzeyleri koruyucu düzeyin altına inse bile immün hafızaya bağlı olarak koruyuculuk devam etmektedir. İmmünsüpresyonu olan kişilerde (diyaliz hastaları, kemoterapi görenler, HIV/AIDS olguları gibi) çift doz aşılama yapılması gerekebilmektedir.

Yeni adjuvanlı HBV aşısı >18 yaş için ACIP tarafından öneriliyor. Hepsilav-B (Hep B CpG) 2 doz şeklinde uygulanıyor (0, 1 ay). Etkinliği %90-%100.

HBsAg pozitif annenin bebeğine doğumdan sonra ilk 6-12 saat içerisinde aşıya ek olarak HBIG de uygulanmalıdır.

2000 gr'dan düşük doğum ağırlığı ve annede HBsAg pozitif ise doğar doğmaz 1 doz aşı ve HBIG uygulanır. Aşı takvimi 1. ayda 2.doz, 2. ayda 3. doz ve 7. ayda 4. doz olarak tamamlanır.

Suçiçeği (Varicella Zoster) aşısı:

Suçiçeğine karşı bağışıklığı olmayan erişkinler isteğe bağlı olarak aşılanabilirler. İki doz uygulanan suçiçeği aşısı %90'dan fazla koruyuculuk sağlamaktadır. Suçiçeği aşısı en az 28 gün ara ile iki doz olarak uygulanmaktadır. 0.5 ml içerisinde 1350 plak oluşturan ünite (PFU) Varicella Zoster Virüsü (VZV) vardır.

Varisellanın önemli risk oluşturduğu kişilere temastan sonraki 96 saat içerisinde mümkün olan en kısa sürede VZIG verilmelidir.

Suçiçeği aşısı canlı attenüe aşıdır. Aşı olan kişide aşı sonrası döküntü geliştirse döküntü geçinceye kadar immün sistemi baskılanmış hasta ile teması önlenmelidir.

Herpes Zoster (Zona) aşısı:

Aşı 0.65 ml dozda en az 19.400 PFU (plak oluşturan birim) virüs içermektedir. Aşı FDA tarafından 2006 yılında 60 yaş ve üzerine onay almış, 2011 yılında ise yaş sınırı 50'ye çekilmiştir. **Suçiçeği ve zona aşılarının içeriği aynı olmakla birlikte zona aşısının PFU yoğunluğu daha fazladır.**

Henüz ülkemizde bulunmamakla birlikte Rekombinant teknoloji ile geliştirilmiş yeni zona aşıları da kullanıma girmiştir. Canlı zona aşısı tek doz olarak deltoid bölgeye subkutan olarak uygulanır. Rekombinant aşı ise 2 ila 6 ay ara ile 2 doz şeklinde yapılır (Aşı aralığı 4 haftadan az olmamalıdır). **Zona geçirildikten ancak bir yıl sonra zona aşısı yapılabilir.**

Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak aşıları:

Hastalığı geçirdiğine veya aşılandığına dair herhangi bir kaydı olmayan erişkinlere 1 doz KKK aşısı subkutan yapılır. Yakın zamanda kızamık, kızamıkçık veya kabakulağa maruz kalma ya da salgın gibi yüksek risk durumlarında 28 gün ara ile 2 doz şeklinde yapılır.

Aşılamadan sonra 6 hafta içinde kızamıkçık aşısının artrit, kızamık aşısının ise trombositopeni yapma riski vardır. Trombositopeni gelişirse ikinci aşı dozu yapılmalıdır.

Kızamık aşısı SSPE'ye neden olmaz. İddia edildiğinin aksine bu komplikasyona karşı koruyucudur. Guillain-Barre sendromu, vaskülit, optik nörit, ataksi, pankreas hasarı, diabetes mellitus gibi yan etkilerin ise aşıyla ilişkisi kanıtlanamamıştır.

Kızamık hastası ile temastan sonra duyarlı kişilere ilk 72 saat içerisinde KKK aşısı yapılması korunma sağlar.

İmmünsüpresif kişiler ve gebelerde temas sonrası profilakside canlı attenüe kızamık aşısı kontrendikedir. Aşı yerine immünglobulin yapılmalıdır. Standart immünglobulin temas sonrası ilk 6 gün içerisinde uygulanmalıdır. İmmünkompetan kişide 0.25 ml/kg, immün sistemi baskılanmış kişide 0,5 ml/kg (maksimum 15 ml) dozunda IM olarak uygulanır. Aşı, immünglobulinden 3-6 ay sonra yapılır. Kabakulak ve kızamıkçık için temas sonrası profilaksi söz konusu değildir.

Meningokok aşıları:

Dünyada yaygın olarak klinik kullanımda olan iki çeşit (polisakkarit ve konjüge) meningokok aşısı mevcuttur. A, C, W-135 ve Y serotiplerine karşı geliştirilmiş polisakkarit aşılar 2 yaşın altındaki çocuklarda uzun süreli immün yanıt oluşturmaz. Polisakkarit aşının aksine konjüge aşı ile hafıza bağışıklık yüksektir ve meningokok taşıyıcılığı önlenabilmektedir. Ciddi invaziv hastalık nedeni olabilen Serogrup B'ye karşı eskiden aşı bulunmamaktaydı. 2014'den itibaren Serogrup B'ye etkili aşılar da kullanıma girmiştir.

Meningokok aşıları erişkinlerde tek doz olarak kullanılmakta ise de hastalığın epidemik olduğu bölgelerde yaşayan yüksek risk altındaki erişkinlere beş yıl sonra yeniden aşılanma önerilir.

Meningokokal A, C, Y ve W-135 aşısının iki doz önerildiği durumlar:

- Orak hücreli anemi
- Anatomik veya fonksiyonel aspleni
- C5-9 kompleman komponent yetmezlikleri
- Ekulizumab kullanımı

Polisakkarit aşılar:

MPSV4 (Menomune™ A/C/Y/W-135) pürifiye meningokok kapsüller PS aşısıdır. Subkutan yol ile 0,5 ml/doz uygulamayı takiben 7-10 gün sonra yeterli antikor yanıtı oluşmaktadır. Seyahat öncesi ve askerlikte uygulanan aşı olarak günümüzde kullanılmaktadır.

Konjuge aşılar:

Difteri Toksoidine Konjüge Tetravalan Meningokok Aşısı MenACWY-DT (Menactra™); kapsül polisakkaritleri (A, C, W-135, Y) ile difteri toksoidi (DT) konjüge edilerek elde edilmiştir. 11-18 yaş grubundaki tüm adolesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere tek doz uygulanması önerilmiştir.

Tetanoz Toksoidine Konjüge Tetravalan Meningokok Aşısı MenACWY-TT (Nimenrix™), meningokok A, C, W-135 ve Y serogruplarının tetanoz toksoid (TT) ile konjüge edilmesi ile geliştirilmiş diğer bir aşıdır. 12 aydan büyük çocuk ve erişkinlerde tek doz intramüsküler olarak uygulanması önerilmektedir.

MenACWY-CRM Konjüge Tetravalan Meningokok Aşısı MenACWY-CRM (Menveo™) meningokok A, C, W-135 ve Y oligosakkaritlerinin non-toksik **difteri proteini** bağlanmasıyla elde edilmiştir. 2 aylıktan itibaren önerilmektedir.

Meningokok B Aşıları:

Serogrup B ile ilişkili hastalık tüm dünyada ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Günümüzde meningokok B serotipine karşı geliştirilmiş iki tür aşı bulunmaktadır. Bexsero (MenB-4C) ve Trumenba (MenBFHbp) aşılarıdır. **Bexsero aşısının ülkemizde de kullanım ruhsatı vardır. Meningokok B aşıları sadece B serotipine karşı koruyucudur. 2 aylıktan itibaren önerilmektedir.**

Human Papilloma Virüs (HPV) aşısı:

HPV aşıları; **HPV'nin neden olduğu serviks kanseri, genital siğil ve prekanseröz genital lezyonları önlemeye yönelik uygulanan aşılarıdır.** Cinsel aktif döneme girmeden önce 9-13 yaş arası kız çocuklarına yapılan HPV aşısı, serviks kanserinin önlenmesinde en etkin yöntemdir. Dört ve dokuz valanlı aşı hem erkek hem de kadınlara uygulanırken, iki valanlı aşı sadece kadınlara uygulanmaktadır.

HPV aşıları rekombinasyon tekniği ile elde edilmiş virüs benzeri parçalar içerirler. Piyasada 3 tip HPV aşısı mevcuttur. Bivalan aşı HPV 16 ve 18'e; kuadrivalan aşı HPV 6, 11, 16 ve 18'e; 9 valanlı aşı 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ve 58'e karşı koruyucudur.

Aşı şeması 3 dozdan oluşmaktadır. Dört ve dokuz valanlı aşı 0, 2 ve 6. aylarda 3 doz olarak yapılır. HPV aşısı için başlangıç yaşı 9-13 olmakla birlikte bir üst yaş sınırı bulunmamaktadır. Aşının koruyuculuk süresi tam olarak bilinmemekle birlikte, en az 5 yıl koruyucu olduğu bildirilmektedir.

Haemophilus influenzae tip b (Hib) aşısı:

6 yaşından küçük çocuklara rutin olarak yapılan bir aşıdır.

<6 yaş dışında invaziv Hib hastalığı riski nedeniyle aşının önerildiği erişkin gruplar:

- İmmünglobülin yetmezlikleri
- Malignite nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapi alanlar
- Kök hücre transplantasyonu
- Fonksiyonel ya da anatomik aspleni
- Kompleman eksikliği

Hematopoetik kök hücre nakli yapılmış alıcılara nakilden 6-12 ay sonra en az 4 hafta arayla 3 doz aşı uygulanmalıdır.

Elektif splenektomiden 14 gün veya daha öncesinde tek doz yapılması yeterlidir. Acil splenektomi durumunda operasyon sonrası en erken 14 gün sonra uygulanabilir.

Kuduz aşısı:

Kuduz konusu içerisinde anlatılmıştır.

Polio aşısı:

Bu aşının canlı attenüe oral (OPA, Sabin) ve inaktif parenteral (IPA, Salk) olmak üzere iki ayrı formu bulunmaktadır. Çocukluk döneminde temel aşılama (üç doz) tamamlamış bireylere endemik bölgelere gitmeden önce tek doz OPA ya da IPA yapılması yeterlidir.

Hematolojik hastalıklarda ve immün sistemi baskılanmış hastalarda aşılama:

Canlı aşılarda büyük çoğunluğu bu hasta grubunda kontrendikedir. Bu hasta grubunda aynı yaştaki sağlıklı bireylere göre aşıya karşı cevap oranı daha düşüktür. Gelişen bağışıklık cevabının da aynı nedenlerle uzun süreli olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle aşılamanın zamanlaması önemlidir.

Erişkinlerde risk gruplarına göre aşı önerileri:

1. Terapötik splenektomi yapılacak olgulara splenektomiden en az 2 hafta önce pnömokok, meningokok ve Hib bağışıklanması önerilir. Acil splenektomilerde ise aşılama 14. gün ve sonrasında yapılabilir.

2. Nakil öncesi ve sonrasında aşılama önerilir. Genel kural olarak primer bağışıklamanın transplant öncesinde yapılması önerilir. Transplant sonrası ilk 6 ayda bağışıklanmaya immün cevabın yetersiz olduğu kabul edilmektedir.
3. İmmüsupresif/immünmodulator ajanları kullanan hastalarda canlı aşılar (KKK, Suçiçeği, Zona aşıları) kontraendikedir, bu yüzden tedavi başlanmadan en az 4 hafta önce yapılmış olmalıdır. Tedavi sonrası canlı aşı uygulayabilmek için de biyolojik ajanın yarı ömrünün en az 5 katı zaman geçmelidir. İnaktif aşılarda daha etkin olabilmesi için tedavi başlanmadan en az 2 hafta önce yapılması önerilir. İlaç kesildikten sonra 2 istisna dışında beklemeye gerek yoktur. Sadece rituksimab ve belimumab kesildikten sonra en az 6 ay beklenmelidir.
4. PCV13 herhangi bir CD4 sayısında yapılabilir, fakat PPSV23 CD4 sayısı $\geq 200/\text{mm}^3$ olana kadar ertelenmesi tercih edilebilir. İmmün rekonstrüksiyon sağlandıktan sonra aşılama durumunun bir kez daha gözden geçirilmesi, gerekirse belli aşılarda tekrarı sağlanmalıdır.
5. Polio, meningokok, tifo, kuduz aşıları sadece mikroorganizma ile temas riski olan mikrobiyolog gibi laboratuvar çalışanlarına önerilmektedir.
6. Gebelikte canlı aşılar kontrendikedir. Canlı aşılar, planlanan gebelikten en az bir ay önce uygulanmalıdır.

<https://www.ekmud.org.tr/haber/264-turkiye-ekmud-eriskin-bagisiklama-rehberi>

Kanser hastaları aşı uygulama önerileri:

Kemoterapi süresince tercih edilmez. Kemoterapi başlamadan önce:

İnaktif aşılar 14 gün önce

Canlı aşılar 28 gün önce yapılır.

Kemoterapi sonrası: Tedavi bittikten 3 ay sonra aşılar yapılabilir. Ritüksimab ve alemtuzumab kullanılırsa bu tedavilerin bitiminden 6 ay sonra aşılar yapılır.

Splenektomi yapılmış hastada aşılama:

Hib → 1 doz

Meningokok → iki ay ara ile 2 doz

Pnömonokok → 13 ve sonrasında 23 valanlı pnömonokok aşısı

İmmüsuprese hastayla teması olanlara canlı aşı uygulamasında dikkat edilecekler:

Canlı grip → bir hafta süreyle immüsuprese hastayla teması kesilmeli

KKK → uygulamada sakınca yok

Suçiçeği, Zona → aşı sonrası döküntü varsa immüsuprese hastayla teması kesilmeli

Oral Rota → uygulamada sakınca yok

Sarı humma → süte geçer, immüsuprese bebeği emziren anneye uygulanmaz.

Allojenik ve otolog KHN sonrası aşı önerileri

Aşı	Öneri	KHN sonrası aşı zamanı	Doz
Pnömonokok	Evet	3-6 ay	3'
Tetanoz	Evet	6-12 ay	3
Difteri	Evet	6-12 ay	3
Boğmaca (asellüler)	Evet	6-12 ay	3
Hib (konjuge)	Evet	6-12 ay	3
Meningokok (konjuge)	Ulusal öneri	6-12 ay	1
Polio (inaktif)	Evet	6-12 ay	3
Hepatit B (rekombinant)	Ulusal	6-12 ay	3
İnfluenza (inaktif)	Yıllık	4-6 ay	1-2
Kızamık	Evet	24 ay	1-2
Kabakulak	Evet	24 ay	1-2
Kızamıkçık	Evet	24 ay	1-2
*12 ve 24. ayda 2 doz polisakkarit aşı ile rapel			

EKMUD Erişkin bağışıklama Rehberi, 2. Güncelleme 2016

Aşılar ile ilgili bazı notlar:

- Türkiye'de çocukluk dönemi aşı programına dahil edilmeye aday iki aşı; HPV ve Rota virüs aşısıdır.
- Türkiye'de kullanımda olan canlı attenüe aşılar: BCG, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, su çiçeği, sarı humma ve oral polio'dur.
- **BCG'nin koruyuculuğunun en az olduğu tüberküloz formu, akciğer tüberkülozudur.**
- Canlı aşılar açısından steroid >20 gün kullanılmış ise baskılayıcı veya immünsüpresif kabul edilir.
- **HIV pozitiflerde canlı aşılar CD4 <200 ise yapılmaz. CD4 >200 ise KKK ve zoster tek doz, suçiçeği 2 doz yapılır.**
- Canlı virüs aşıları nakilden en az 4 hafta önce yapılmalıdır. Nakil sonrasında ise canlı aşıların uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Aşı uygulandıktan sonra geç dönemde (1-2 ay sonra) gelişen yan etkiler:

Tetanoz: Brakiyal nevrit

Kızamıkçık: Artrit

Kızamık: Trombositopeni

Kabakulak: Aseptik menenjit

Sağlık personeline erişkin aşılama:

- a. Rutin öneri : Hepatit B, İnfluenza, KKK, Boğmaca, Suçiçeği.
b. Özel durumlar : Meningokok, polio, tifo

Postexposure uygulaması olan aşılar:

Hepatit-B, Hepatit A, kuduz, suçiçeği, tetanoz, şarbon, kızamık

Çağatay Güler'den:

İnanacaksınız,
 Difterinin boğmacanın kızamığının ve tetanozun
 Yok olacağına inanacaksınız,
 Çocukları kurtaracaksınız
 Anneleri kurtaracaksınız...

11. Menenjitler**Lumbal ponksiyon (LP) endikasyonları:****Tanı amaçlı beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi**

- Santral sinir sistemi enfeksiyonları
- Subaraknoid kanama
- Demiyelinizan hastalıklar
- Karsinamatöz menenjit
- Guillain-Barre sendromu

Tedavi amaçlı

- Pseudotümör serebri
- Spinal korda anestezi madde verilmesi
- İntratekal kemoterapi veya ilaç verilmesi

Diğer

- Hidrosefalide BOS basıncının ölçülmesi
- Myelografi veya sisternografi sırasında spinal kanala kontrast madde verilmesi

Lumbal ponksiyon mutlak kontrendikasyonları:

- LP yapılacak bölgede cilt enfeksiyonu
- Supratentorial ve infratentorial bölümler arasında basınç farklılığının bulunması. Beyin görüntülemesinde;
- Orta hat şifti
- Suprakiazmatik ve baziller sisternaların kaybolması
- Posterior fossada kitle
- Serebellumun üstünde yer alan sisterna süperior serebellarisin kaybolması
- Mezensefalonun arkasında bulunan sisterna kuadrigeminalisin kaybolması

Lumbal ponksiyon relatif kontrendikasyonları:

- Kafa içi basınç artışı
- Koagulapati (INR > 1,5), trombositopeni (<50.000/mm³)
- Beyin absesi

Menenjit şüphesi olan hastalarda LP öncesinde beyin BT endikasyonları:

- İmmün sistemde baskılanma
- Santral sinir sistemi hastalık öyküsü (kitle lezyonu, inme, fokal enfeksiyon)
- Son bir hafta içinde geçirilmiş nöbet
- Bilinç düzeyinde anormallik
- Papilla ödemi
- Fokal nörolojik bulgular
- >60 yaş

Travmatize LP'de BOS değerlendirilmesi:

1. BOS hemorajik ise 2-3 tüp örnek alıp rengin açılıp açılmadığına bakmak gerekir. Travmatize ise bir üst aralıktan girip normal BOS alınabilir.
2. Boyamadan önce eritrosit yapısı lam-lamel arası bakılmalıdır. Yıldız şeklinde eski eritrositlerin varlığı, öncesinde LP yapılmamış ise travmatize olmadığını ve subaraknoidal kanama olabileceğini gösterir.
3. **Travmatize olmuş ise hücre sayımında 700 eritrosite 1 lökosit normal değerlendirmek gerekir.** Çünkü kanamada eritrositlerle birlikte lökositler de BOS'a karışır. Bu değerlendirmeyi yaptıktan sonra lökosit düzeyi normalin üzerinde ($>5 \text{ mm}^3$) ise pleositoz olarak kabul edilir.
4. LP sonrası zaman geçtikçe lökositler parçalanarak sayısı azalır. Bu nedenle BOS alınır alınmaz lökosit sayısı belirlenmelidir.
5. Gerek personel gerekse ekipman açısından BOS hücre sayımı yapılamayacak ise tam kan sayım cihazlarında BOS hücre sayımı yapılabilir. Ancak hücre sayısı $<1000 / \text{mm}^3$ ise bu tür yöntemle hücre sayımı uygun değildir.

Menenjitte BOS bulguları

Parametreler	Normal BOS	Bakteriyel	Viral	Tüberküloz	Fungal
Basınç	90-180 mm H2O	Artmış	Hafif artmış veya N	Artmış	Artmış
Görünüm	Berrak	Bulanık	Berrak	Berrak	Berrak
Renk	Renksiz	Boz	Renksiz	Berrak/Ksantokromik	Renksiz
Protein	15-45 mg/dl	Çok artmış	Hafif artmış veya normal	Çok artmış	Artmış
Glukoz	50-80 mg/dl	Düşük	Normal	Düşük	Normal/ Düşük
Hücre (sayı)	$<5 / \text{mm}^3$	1000-5000	50-1000	50-300	20-500
Hücre (profil)	Lenfosit	Nötrofil	Lenfosit	Lenfosit	Lenfosit

- Kriptokok menenjitinde basınç çok artmış olabilir. Gün aşırı BOS basıncını azaltmak gerekebilir.
- Çini mürekkep ile BOS örneklerinde kriptokok saptanmasında duyarlılık %80'dir.
- BOS kriptokok antijeni (CrAg)'nin duyarlılığı %93-100, özgüllüğü ise %92-100'dür. BOS dışında serumdan da bakılabilir. Serum CrAg, kriptokokun hem santral sinir sistemi, hem de santral sinir sistemi dışı enfeksiyonlarında pozitifdir.

- Antibiyotik tedavisi başlanmışsa BOS lökosit sayısı ve profilinde değişiklik olabilir.
- Bakteriyel menenjitlerde gram boyama; %60-90 pozitif, kültür; %70-85 pozitifdir.
- Bakteriyel menenjitlerde hücre sayısı nadiren <100 veya > 10.000 olabilir.
- Tüberküloz menenjitte çok nadir olmak üzere bazen BOS'ta hücre olmayabilir.

Meningokoksik menenjit hastaları ile teması olanlar için antibiyotik profilaksisi

Antibiyotik	Doz	Süre
Rifampisin	2x600 mg/gün	2 gün
Siprofloksasin	500 mg/gün po	Tek doz

Bakteriyel menenjitte ampirik tedavi:

Uygun tedaviye rağmen mortalite oranı %15-25 arasındadır.

Seftriakson 2x2 gr/gün IV

Etken dirençli pnömokok olarak düşünülüyorsa;

Seftriakson 2x2 gr/gün IV + Vankomisin 2x1 gr/gün IV

Etken L. monocytogenes olarak düşünülüyor veya hasta >50 yaş ise;

Seftriakson 2x2 gr/gün IV + Vankomisin 2x1 gr/gün IV + Ampisilin 6x2 gr IV

Bakteriyel menenjitte steroid tedavisi tartışmalıdır.

S. pneumoniae menenjiti düşünülüyorsa antibiyotik dozundan 15-20 dakika önce başlamak kaydıyla 4x0,15 mg/kg IV. deksametazon 2-4 gün süreyle uygulanabilir.

Bakteriyel menenjitte tedavi süreleri

Etken	Tedavi süresi
N.meningitidis	7 gün (5 ateşsiz gün)
H. influenzae tip b	10 gün (7 ateşsiz gün)
S. pneumoniae	14 gün
L. monocytogenes	14-21 gün
Gram negatif basil (acinetobacter vs.)	21 gün

Kültürde üreme olmazsa antibiyotik tedavisi 2 haftaya tamamlanmalıdır.

Yakın teması: Ev içi teması ya da indeks olgu ile birlikte yaşayan ya da indeks olgunun hastaneye yatışından önceki yedi günde en az beş gününde ≥4 saatten fazla temas edenler.

Beyin tutulumu yapan enfeksiyonlar:

1. Tüberküloz (Tüberküloz)
2. Piyojenik beyin apsesi
3. Septik emboliler
4. Mikotik granülom
5. Kistik ekinokokkoz (alveolaris)
6. Fungal enfeksiyonlar
7. Toksoplazmoz
8. Nörosistiserkoz
9. Nokardiyoz

Tüberküloz menenjit;

Beyin tabanı daha fazla tutulur. Orta serebral arter tutulumuna bağlı hemiparezi gelişebilir. Damar endotel nekrozuna yatkınlık nedeniyle trombüs ve enfarktüs gelişebilir. En sık 6. sinir (N. Abducens-içe şaşılık), daha az 3. sinir (N. Oculomotorius) ve 4. sinir (N. Trochlearis) tutulur.

Tedavi:

İki ay dörtlü kombinasyon (izoniasid, rifampisin, pirazinamid, etambutol veya streptomisin)

İdame: İkili kombinasyon (izoniasid, rifampisin) ile 12 aya tamamlanır.

Tüberküloz menenjitte kortikosteroid kullanım endikasyonları:

İntrakraniyal basınç artışı, fokal nörolojik tutulum, hidrosefali, beyin ödemi, spinal blok ve enfarkt gelişimi.

Tüberküloz menenjitte deksametazon kullanımı:

1. Hafta: 0,4 mg/kg/gün
2. Hafta: 0,3 mg/kg/gün
3. Hafta: 0,2 mg/kg/gün
4. Hafta: 0,1 mg/gün/gün

Daha sonra 3-4 hafta içinde azaltılarak kesilir.

Hidrosefali gelişen bazı olgularda ventriküloperitoneal shunt operasyonu önerilmektedir.

Herpes simplex virüs (HSV) ensefaliti:

HSV ensefaliti, HSV 1 veya 2 ile oluşabilir (ensefalit daha çok HSV 1 ile, menenjit ise daha çok HSV 2 ile oluşur).

BOS: Lenfositik pleositoz, hafif protein artışı, HSV-DNA (+), BT'de temporal kontrastlanma, ve EEG bulguları var. HSV ensefalit tanısında MR'a göre BT'nin duyarlılığı düşüktür. MR'da bilateral temporal tutulum, HSV ensefaliti açısından patognomonik kabul edilse de bazı çalışmalar bilateral tutulumun otoimmün ensefalit lehine olduğu yönündedir.

Tedavi: Asiklovir 14-21 gün, 8 saat arayla 10 mg/kg, IV

Postherpetik otoimmün ensefalit: HSV ensefaliti düzeldikten haftalar sonra, hastada tekrar kötüleşme olduğunda düşünülmesi gereken bir durumdur. Herpes ensefaliti sonrasında %20 oranında görülür. Tanı için anti-NMDAR ve benzeri antikörler araştırılır.

Kriptokok menenjit tedavisi:

1. İndüksiyon tedavisi: En az iki hafta süreyle

Lipozomal Amfoterisin B 3-4 mg/kg/gün + Flukonazol 800 mg/gün İV veya PO

2. Konsolidasyon tedavisi: En az iki ay süreyle

İlk gün Flukonazol 800 mg yükleme, sonrasında Flukonazol 400 mg/gün

3. Sürdürme tedavisi (sekonder profilaksi): Flukonazol 200 mg/gün, en az 1 yıl süreyle. 1 yılın sonunda CD4 sayısı >100 ve HIV-RNA negatif ise kesilir.

Alternatif tedavi:

1+2 İndüksiyon ve konsolidasyon bir arada

Lipozomal Amfoterisin B 3-4 mg/kg/gün 6-10 hafta süreyle

3. Sürdürme tedavisi, ömür boyu

Flukonazol 200 mg/gün

Kriptokok menenjitinde basınç çok yüksek olabilir. Bu durumda ya external BOS drenajı yapılmalı veya güneşin LP yapılarak 10 cc kadar BOS boşaltılarak basınç azaltılmalıdır. Aksi takdirde hastaların çoğunda şuur kapanır.

Progressif Multifokal Lökoensefalopati (PML):

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML), genellikle immünkompromize hasta-da JC (John Cunningham) virüs reaktivasyonu sonucu ortaya çıkan demiyelinizan bir hastalıktır. Son dönemlerde, multiple skleroz, psöriazis ve diğer romatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanan natalizumab, efalizumab ve rituximab gibi monoklonal antikorlar ile ilişkili vakalar görülmektedir. PML'de görme kaybı, dizatri, ataksi, paralizi, koma ve epileptik nöbetler görülebilir. PML tanısında kullanılan en önemli yöntem kontrastlı beyin MR (bilateral, multipl ve asimetrik kontrast tutmayan demiyelinizan lezyonlar) incelemesidir. Görüntülemede PML lezyonlarından şüphelenilen hastalarda tanının kesinleştirilmesi için BOS'da JC virüsün PCR ile saptanması gereklidir. Ayrıca BOS incelemesinde ılımlı lenfositik pleositoz ve protein yüksekliği söz konusudur.

BOS IgG indeksi:

$$\text{IgG indeksi} = \frac{\text{IgG(BOS)} / \text{IgG(serum)}}{\text{Albumin(BOS)} / \text{Albumin(serum)}}$$

IgG indeksi, en sık Multipl Skleroz (MS)'de artmakla (MS tablosunda oligoklonal bant pozitifliği de mevcuttur) birlikte, **aseptik menenjit, SSPE, nörosifiliz**, lenfoma, Guillain-Barré sendromu, sarkoidoz ve serebral lupus eritematozus gibi durumlarda da artabilir. IgG indeksi normalde < 0.70 olmalıdır.

Serebral tutulum nedeniyle menenjit-ensefalit ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar:**ADEM (Akut Dissemine Ensefalomyelit)**

Akut Dissemine Ensefalomyelit, merkezi sinir sisteminin enflamatuvar, demiyelinizan bir hastalığıdır. Tipik olarak yaygın nörolojik bulgularla birlikte, beyin ve spinal kordda multifokal lezyonlarla karakterizedir. Etiyolojide viral, bakteriyel etkenlerin

yanı sıra bazı aşılar sorumlu tutulmaktadır. Erkeklerde daha çok bildirilen bu hastalık genellikle çocukluk çağında görülmektedir. BOS bulguları: Pleositoz (lenfosit tarzında 15-250 hücre), orta yükseklikte basınç ve protein artışı mevcuttur.

Nöroleptik Malign Sendrom (NMS)

Nöroleptik malign sendrom; ateş, mental durum değişiklikleri, kas rijiditesi ve bradikinezi gibi motor anormallikler, otonomik disfonksiyon ile karakterize olan ve nadir görülen bir klinik tablodur. Hastalarda istemsiz hareketler, konfüzyon, dizatri, disfaji, solukluk, kardiyovasküler instabilite, pulmoner konjesyon ve diaforez gibi bulgular görülebilir. Antipsikotik-nöroleptik tedavinin nadir, ancak ciddi bir yan etkisidir. Ateş yüksekliği, şuur bulanıklığı olması nedeniyle menengoensefalit ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Ateş genellikle 40 °C üzerindedir ve nöroleptik ilaç kullanım öyküsü vardır.

SSS Paraneoplastik Sendromları

Birçok kanser hastasında tümörün ya da metastazlarının invazyonu ya da kompresyonundan kaynaklanmayan belirti ve bulgular görülmektedir. Tümörün varlığı ile ilişkili olarak çeşitli organ ve sistemlere ait olabilen bu “uzak” etkiler “paraneoplazi” veya “paraneoplastik sendrom” başlığı altında incelenmektedir. Paraneoplaziler sıklıkla tümör hücrelerince üretilen bazı hormonlar, peptidler ve uzun veya kısa etkili sinyal moleküllerine bağlı olarak ya da tümör ilişkili antijenlerle immün reaksiyonlar sonucu gelişmektedir.

Paraneoplaziler varlığı bilinen bir tümörün seyri sırasında ortaya çıkabildiği gibi, altta yatan bir tümörün ilk ve tek belirtisi de olabilir. Bu nedenle paraneoplazinin tanısı kanserin henüz okkült dönemde, yani erken evrede saptanabilmesi açısından önemlidir.

Birçok kanser türünde paraneoplastik sendromlar görülebilmeye rağmen, en sık görüldüğü kanserler; akciğer, meme, yumurtalık (over) kanserleri ve lenfomalar-dır. Genellikle BOS’da Nöronal Nükleer (Hu) ve Purkinje Cell Sitoplazmik (Yo) gibi otoantikörlerin varlığı ile tanı konmaya çalışılır.

Nöro-Behçet

Behçet hastalığı nedeni tam olarak bilinmeyen, kronik, tekrarlayıcı, sistemik bir vaskülitir. Nöro-Behçet hastalığı, Behçet hastalığı tanısı konulmuş olguların %20’sinde görülür. Klinik ve BOS bulguları menengoensefaliti taklit eder. Nöro-Behçet; genellikle BOS bulgularından hareketle bakteriyel veya viral menenjit tanısı ile antibakteriyel veya antiviral tedaviye başlanmış hastalarda klinik iyileşme ve BOS bulgularında düzelme olmaması ve Behçet hastalığı bulgularının da refakat etmesi ile akla gelmektedir. Behçet hastalığında en sık refakat eden bulgular olarak; tekrarlayan ağız aftları (yılda en az 3 kez), genital aft, göz tutulumu (üveit), deri tutulumu (psö-dofollikülit, eritema nodosum), tromboflebit ile paterji testinin pozitifliği sayılabilir. MR görüntülemesinde bazı tutulumlar ve bulgular da Nöro-Behçet tanısını destekler.

Paterji testi nasıl yapılır?

Paterji testi deriye ince bir iğne batırılarak yapılır. Test sırasında kan alınması ya da ilaç uygulaması yoktur. 2-3 gün sonra iğne batırılan yerde yeterli büyüklükte kabarıklık ve kızarıklığın oluşması testin pozitif olması anlamına gelmektedir.

PRES (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

Eklampsi, preeklampsi, hipertansiyon, ilaç intoksikasyonları ve birçok metabolik hastalığa bağlı olarak gelişir. Beyin dokusunda gelişen vazojenik ödem söz konusudur. Baş ağrısını takiben görme kaybı, nöbet ve şuur düzeyinde değişiklik bulguları ile ortaya çıkan, sıklıkla ciddi hipertansiyon zemininde gelişen, çoğu zaman geri dönüşlü, olan nadir bir akut nörolojik tablodur. Genellikle kraniyal manyetik rezonans (MR) incelemede, parieto-okspital bölgeyi simetrik tutan vazojenik ödem görülür. Şuur değişiklikleri ve baş ağrısı nedeniyle menenjit ve menengoensafelitlerin ayırıcı tanısında düşünülmelidir.

Guillain-Barré Sendromu (GBS)

GBS'nin gerçek nedeni bilinmemekle birlikte sıklıkla Campylobacter jejuni, Helicobacter pylori, Mycoplasma pneumoniae, CMV, EBV, İnfluenza A, Enterovirüs D68 ve Zikavirüs enfeksiyonlarından sonra gelişmektedir.

GBS'de görülen semptomlar:

- El ve ayak parmaklarında karıncalanma
- Bacaklarda başlayan, sonrasında vücudun üst kısmına yayılan kas zayıflığı
- Uzun yürüyüş yapmada ve merdiven çıkmada zorluk
- Çift görme, gözü hareket ettirmede, konuşmada, çiğneme ve yutmada zorluk
- Şiddetli bel ağrısı

GBS klinik formları: Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati, akut motor aksonal nöropati, akut motor ve duyuşal aksonal nöropati, Miller-Fisher sendromu

Tanı: Hastaların yaklaşık %80'inde BOS'da hücre yok veya az iken protein miktarı yüksektir (albuminositolojik disosiyasyon). Hücre sayısı genellikle 50/mm³'den azdır. Protein 45-200 mg/dl arasındadır. EMG'de myelinizan veya aksonal hasar vardır. MRG'de sinir köklerinde kalınlaşma ve kontrast tutulumu gözlenebilir. IgG1 alt tipi anti-GM1 Ab saptanabilir.

Tedavi: Plazmaferez, IVIG ve kortikosteroid

Ensefalopatiler:

1. Hepatik ensefalopati 2. Üremik ensefalopati 3. Hipertansif ensefalopati 4. Hipo-hiperglisemiye bağlı ensefalopatiler 5. Sıvı-elektrolit bozukluğuna bağlı ensefalopatiler (hiponatremi, hipernatremi, kalsiyum, magnezyum) 6. Anoksik ve iskemik ensefalopatiler 7. Hiperkapni (CO2 düzeyi yüksek) 8. Toksik madde maruziyeti.

Sıcak çarpması:

- Vücut ısısı 40 °C üzerindedir.
- Bitkinlik yorgunluk
- Aşırı terleme
- Adale krampları
- Bulantı, kusma
- Bilinç kaybı
- Hızlı ve zayıf nabız
- Baş dönmesi, sinirlilik

Intrakraniyal enfeksiyonların tanısında görüntülemelerin yeri:

Intrakraniyal enfeksiyonların tanısında genel olarak;

- BT
- MR
- Kontrastlı MR
- Diffüzyon MR
- Perfüzyon MR kullanılıyor.
- Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı lezyonların ayırımında BT ve MR'ın pek faydası olduğu söylenemez. BT enfeksiyon açısından daha çok kalsifikasyon var mı diye yarar sağlar. Bu nedenle intrakraniyal enfeksiyon tanısında kontrastlı MR çekilmesi gerekir. Ayrıca erken dönem görüntülemelerde henüz tablo oturmadığından enfeksiyon lehine bulgu olmaması enfeksiyonu ekarte ettirmez. İntra kraniyal enfeksiyon açısından klinik ve laboratuvar şüphe devam ediyorsa görüntülemelerin bir süre sonra tekrarlanması gerekir.
- Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı lezyon ayırımında diffüzyon ve perfüzyon MR (özellikle de diffüzyon MR) çekilmelidir. Örneğin piyojenik apse ayırımında diffüzyon MR tercih edilmelidir. Piyojenik apsede çekilen diffüzyon MR'da apse duvarı ince ve düzgün iken, glioblastomada duvar kalındır.
- Viral ensefalitlerde diffüzyon MR istenir. HSV ensefalitinde tutulum bilateraldir. İnsular ve temporal girusları takip eden sinyal artışları olur (giral tutulum).
- Tüberküloz ensefalitte; bazal tutulum, 3. ventrikül içinde kitle imajı, leptomeningeal kalınlaşma, hidrosefali, infarkt ve vaskülit bulguları vardır.
- Fungal Ensefalit: Lezyon hızlı büyüyorsa ve hasta immünsüpresif ise düşünülmelidir. Arka arkaya MR takibi önerilir. Meningeal değil, parankimal tutulum vardır.
- Toksoplazmoz, tümörü taklit eder. Ayırımında perfüzyon MR önerilir. Yüksek perfüzyon oluşturmaz.
- Lezyonlara tanı konamıyorsa biyopsi ve kısa aralarla MR takibi önerilir.
- JC virüs (PML düşünülüyor ise MR spektroskopi daha uygun) ve HIV ensefalitlerinde kontrast tutulumu olmaz. PML; JC virüsünün (genetik olarak BK virüse büyük oranda benzerlik gösterir) neden olduğu santral sinir sisteminin fokal demiyelinizasyonu ile karakterize fırsatçı bir enfeksiyonudur. Sekonder demiyelizan bir hastalıktır (primer demiyelinizan hastalık; multipl sklerozdur).

- HIV/AIDS varlığında görülen intrakraniyal lezyonlar ve fırsatçı enfeksiyonlar: Primer SSS lenfomasi, toksoplazmoz, tüberküloz, CMV, HIV ensefaliti, kriptokok, PML, nokardiya

12. Sepsis

2016 yılında ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) ve SCCM (Society of Critical Care Medicine) tarafından “Sepsis” tanımı “enfeksiyona karşı disre-güle konak yanıtına bağlı organ disfonksiyonu” olarak tanımlandı.

Sepsis olgularının tanısı için yeni kriterlerde “kanıtlanmış enfeksiyonun yanında yaşamı tehdit eden organ yetmezliği” kriter olarak belirtilmektedir. Bu organ işlev bozukluğu “Sepsis-Related Organ Failure Assessment” (SOFA) skorunda tanımlanmaktadır. SOFA skoru kriterleri; PaO₂/FiO₂ oranı, ortalama arteriyel basınç (OAB), vazopressör gereksinimi ve dozları, bilinç değerlendirmesi (GKS), kreatinin, idrar çıkışı, bilirubin ve trombosit sayısı olarak tanımlanmış ve toplam skor 0-24 arasında değerlendirilmiştir.

Acil servise başvuran hastaların da içinde bulunduğu yoğun bakım üniteleri dışındaki hasta grubunda her biri 1 puan olarak değerlendirilen; hipotansiyon ≤ 100 mmHg, GKS ≤ 13 , takipne ≥ 22 /dk kriterlerinden oluşan hızlı SOFA (Quick-Sepsis Related Organ Failure Assessment-qSOFA) skorunun primer sonlanım noktalarını öngörmede diğer skorlardan daha başarılı olduğu ve kolay uygulanabilirliği belirtilmiştir. qSOFA skoru 2 veya üzeri olduğunda sepsisin ön planda düşünülmesi önerilmektedir. qSOFA skoru 2 veya üzeri iken sepsis düşünülebileceği gibi, kardiyojenik şok veya pulmoner emboli de düşünülmelidir.

qSOFA’nın spesifitesini yüksek ancak sensitivitesi düşüktür. Sepsiste erken tanı ve erken müdahale hayati öneme haiz olduğundan ve qSOFA’nın sensitivitesi düşük olduğundan sepsis tanısında qSOFA ile yetinilmemelidir.

Septik şok ise; yeterli sıvı resusitasyonuna karşın OAB değerinin 65 mmHg ve üzerinde tutulabilmesi için vazopressör gerekliliği + Serum laktat düzeyinin 2 mmol/L üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır.

OAB: $\text{Diastolik basınç} + \frac{(\text{Sistolik basınç} - \text{Diastolik basınç})}{3}$

3

Sepsiste tedavi basamakları:

- Acil servise başvuru sonrası 3 saat içinde; serum laktat düzeyi ölçülmeli,
- 45 dakika içinde kan kültürü alınmalı,
- Sepsis acil bir durumdur ve bir saat içinde geniş spektrumlu, gram pozitif ve gram negatifleri kapsayan ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.
- Risk durumuna göre ampirik tedaviye antifungal de eklenebilir. Genel olarak tedavi süresi 7-10 gün olmalıdır.

JAMA İnternal Medicine’de yayınlanan retrospektif bir çalışmanın sonuçlarına göre enterobacteriaceae ile bakteriyemisi olan ve kaynak kontrolü yapılmış hastalar-

da median 3 günlük parenteral tedavi sonrası verilen oral antibiyotiklerle 14 günlük tedavi, 30 günlük mortalite üzerine aynı süre IV verilen antibiyotik tedavisi kadar etkili bulunmuş.

- **Hipotansiyon varlığında veya laktat > 4mmol/L (36mg/dL) olduğu durumda derhal ilk üç saat içinde en az 30 ml/kg olacak şekilde kristalloid tedavisi başlanmalıdır.** Kristalloidler (30 ml/kg IV); kolloidler ve diğer resüsitasyon sıvıları kadar etkilidir. Tedavide ilk tercih kristalloidlerdir. Çoğu hasta ilk 6 saatte 4-6 litre sıvı desteğine ihtiyaç duyar. Çok miktarda kristalloid alanlarda albümin tedaviye eklenebilir.
- Başlangıç sıvı resüsitasyonuna yanıt alınamayan olgularda; OAB $\geq$ 65 mmHg olacak şekilde vazopressör desteği sağlanmalıdır. İlk seçenek **norepinefrin** olmalıdır. İkinci seçenek **dopamin** olabilir.
- **Trombosit** sayısı $<10.000/\text{mm}^3$ olduğunda kanama olmasa da trombosit süspansiyonu verilmelidir. Hasta kanama açısından yüksek riskli grupta ise trombosit sayısı $<20.000/\text{mm}^3$ ise trombosit süspansiyonu verilmelidir.
- Şok bulguları olmayan sepsis hastalarında steroid önerilmemektedir. Yeterli sıvı resüsitasyonu ve vazopressör tedaviye rağmen hemodinamik instabilite varlığında kullanılabilir. **Hidrokortizon** 200 mg/gün; 8 saat içinde infüzyon tedavisi bolus tedaviden daha etkili bulunmuştur.
- Venöz tromboembolilerin profilaksisi amacıyla düşük molekül ağırlıklı **heparin** tedavisi uygulanmalıdır.
- Hastanın kanama riski var ise; stres ülser profilaksisi için **proton pompa inhibitörleri** (PPI) veya H2 reseptör antagonistleri verilmelidir.
- Tedavi sırasında hiperglisemi (ardışık iki ölçümde 180 mg/dl'nin üstünde olması) gelişmesi durumunda **insülin** infüzyonuna başlanmalı, kan glukoz düzeyi 100-180 mg/dl arasında tutulmalıdır.

Sepsiste hastaya neler yapılmamalı:

- Nişasta içerikli kolloid soüsyonlar kullanılmamalı,
- Antitrombin tedavisi önerilmemektedir,
- Taze donmuş plazma kullanılmamalı,
- Eritropoetin kullanımı önerilmemektedir,
- IVIG kullanımı önerilmemektedir,
- Hastaların kan pH $>7,15$ ise bikarbonat kullanılması önerilmemektedir,
- TPN önerilmemektedir. Enteral beslenme tercih edilmeli.

Toplumdan edinilmiş sepsisin en sık nedeni E. coli'dir; kaynak da üriner sistemdir. IV kateteri olan hastada en sık sepsis nedeni S. epidermidis'dir.

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) kriterlerinin kullanılması günümüzde terkedilmiştir.

SIRS kriterleri:

1. Vücut sıcaklığının 38°C'den yüksek veya 36°C'den düşük olması,
2. Kalp hızının 90/dakikadan fazla olması,
3. Solunum sayısının 20/dakikadan fazla veya arteriyel CO₂ basıncının 32 mmHg'dan düşük olması,
4. Lökosit sayısının 12000/mm³'den yüksek veya 4000/mm³'den düşük sayıda olması veya genç hücre oranının %10'dan fazla bulunmasıdır.

SIRS; enfeksiyon dışında multipl travma, hemorajik şok, pankreatit ve yanıkta da görülür.

13. Üriner Sistem Enfeksiyonları

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) kadınlarda daha sıktır. 18-24 yaş arası cinsel aktif kadınlarda pik yapmaktadır. Kadınların %60'ı yaşamı boyunca en az bir kez semptomatik ÜSE geçirmekte, %10'unda ise ÜSE her yıl en az bir kez tekrarlamaktadır.

Erkeklerde ise üretranın uzun olması ve prostat sıvısının bakterisidal özelliğinden dolayı 1-50 yaş arasında ÜSE görülme sıklığı %1'in altındadır.

>65 yaş ÜSE prevalansı: Erkeklerde %10, kadınlarda %20

Üriner sistem enfeksiyonlarında (ÜSE) sınıflama

Lokalizasyona göre	Ciddiyetine göre
Alt ÜSE ✓ Sistit ✓ Üretrit ✓ Prostatit	Komplike olmayan ÜSE
Üst ÜSE ✓ Pyelonefrit ✓ Böbrek apseleri	Komplike ÜSE

Akut komplike olmayan pyelonefrit:

Semptomlar: Ateş, bel ve/veya böğür ağrısı, bulantı, kusma ile beraber pollaküri, disüri ve hematüri gibi sistit bulguları.

Fizik muayene:

Ateş ve kostovertebral aç hassasiyeti

Laboratuvar bulguları:

Lökositoz, sedimantasyon ve CRP yüksekliği

Toplum kökenli ÜSE'de en sık karşılaşılan etkenler:

- E. coli: %70-90
- Klebsiella
- Proteus
- Enterobacter

- Enterokok
- S. saprophyticus (cinsel aktif genç kadınlarda)

Hangi hastalarda ÜSE'yi komplike olarak değerlendirelim:

- Gebeler (Fosfomisin 3 gr tek doz veya Sefalekssin 4x500 mg, 3-5gün veya Nitrofurantoin 2x100 mg, 7 gün veya TMP/SMX, 3 gün direnç yoksa kullanılır)
- Erkek hastalar
- Kontrolsüz DM
- İmmüsupressif hastalar
- Kronik böbrek hastalığı
- Ürolojik anormallikler (taş, stent, kateter, nörojenik mesane, vezikoüreteral reflü)
- Üriner sistemin yapısal anomalileri

Kadınlarda görülen akut komplike olmayan sistitlerde ilk atakta kültür yapılma-
dan ampirik tedavi verilebilir. Tedavide nitrofurantoin, TMP-SMX ve tek doz fosfo-
misin kullanılabilir. Alternatif olarak kinolon verilebilir. Türkiye'de idrar kültürlerin-
den izole edilen E. Coli suşlarının siprofloksasin direnci > %30, TMP-SMX direnci >
%50'dir. **Bir toplumda %20'nin üzerinde direnç varsa o antibiyotik ampirik tedavide
kullanılmamalıdır.**

Asemptomatik bakteriüri:

ÜSE'ye ait semptom ya da bulgusu olmayan bir hastada, 24 saat ara ile alınan 2 idrar
kültüründe aynı bakterininin 10^5 KOB/ml üretilmesi olarak tanımlanır.

Asemptomatik bakteriüriyi ne zaman tedavi edelim:

1. Gebeler
2. Genitoüriner sisteme invaziv girişim yapılacak hastalar

Asemptomatik kandidüriyi ne zaman tedavi edelim:

1. Ürolojik işlem yapılacaksa
2. Nötropenik hasta ise

Tekrarlayan ÜSE:

Relaps:

ÜSE geçirmiş bir hastada tedavi bitimini takiben iki hafta içinde aynı bakteri ile ÜSE
gelişmesidir.

Reenfeksiyon:

Geçirilmiş ÜSE'yi takiben ilk 6 ay içerisinde farklı bir bakteri ya da aynı bakterinin
başka bir suşu ile ÜSE gelişmesidir.

Steril piyüri:

ÜSE'ye ait semptomu olan ve piyürisi saptanan hastada kültürde üreme olmamasıdır. Tüberküloz, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis ve Herpes vaginitlerini düşünmek gerekir.

Fungal ÜSE tedavisinde;

Direnç söz konusu değilse tedavide idrar konsantrasyonu iyi olan flukonazol tercih edilmelidir. Flukonazol 200 mg (3mg/kg)/gün, 2 hafta süreyle kullanılır. Direnç veya başka bir nedenle flukonazol kullanılamıyorsa alternatif olarak Amfoterisin B-deoksikolat formülasyonu IV (nadiren de mesane irrigasyonu için) kullanılabilir. **Lipozomal amfoterisin B'nin idrar konsantrasyonu düşük olduğu için, kullanılmamalıdır. Ekinokandin ve vorikonazolün idrar konsantrasyonları düşük olduğu için sadece böbrek fonksiyonları bozuk olan kişilerde kullanılabilir.** Asemptomatik kandidürde tedavi gerekmez, altta yatan sebepleri düzeltmek gerekir.

ESBL (+) E. coli veya K. pneumoniae'nin etken olduğu alt üriner sistem enfeksiyonu tedavisinde eğer duyarlı ise Fosfomisin 3g saşe po, gün aşırı 3 doz veya Nitrofurantoin 4x50 mg/gün po, 14 gün süreyle verilebilir. Fosfomisin 3g saşe için; gece yatarken idrar yaptıktan sonra alınması ve ilacı aldıktan sonra olabildiğince idrarın tutulması önerilmektedir.

ESBL (+) E. coli veya K. pneumoniae'nin etken olduğu piyelonefrit tedavisinde ilk tercih ertapenemdir. İzole edilen etken duyarlı ise, aminoglikozid, Pip/Tazo, siprofloksasin veya TMP/SMX ile tedavi sürdürülebilir.

Yılda >3 atak geçiren kadınlarda, komplike olmayan tekrarlayan ÜSE'ler için bağışıklama amacıyla Uro-Vaxom (oral), Urovac (vajinal), Uromune (sublingual) veya Strovac (i.m) kullanılabilir. Ayrıca cinsel aktif kadınlarda ilişki sonrası miksiyon önerilmektedir.

İdrar kateterlerinin rutin değişimi önerilmiyor. 10 günden fazla zaman geçmiş kateterlerde enfeksiyon gelişmişse değişim öneriliyor. 10 günden kısa zaman önce takılmış kateterlerde enfeksiyon gelişse bile kateter çekilmeyip tedavi başlanıyor.

Takılacak idrar kateterlerinin çaplarının uygun olmaması (ince veya özellikle kalın olması) yapışıklıklara ve çekilirken lezyonlara neden olmaktadır. Üretraya uygun kateter seçimi çok önemlidir.

İdrar kateterlerinde tıkanma gelişmişse kateter değiştirilir. Silikonlu kateterlerin en önemli avantajı kolay kolay tıkanmamalarıdır.

14. Febril Nötropeni

Febril Nötropeni (FEN); adından da anlaşıldığı gibi ateş ve nötropenin bir arada olduğu klinik durumu tanımlamaktadır. Ateş; oral ölçülen ateşin bir kez $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ olması veya bir saat süreyle $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ seyretmesi, nötropeni ise; nötrofil düzeyinin $<500/\text{mm}^3$ olması veya nötrofil düzeyinin 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durum olarak tanımlanmaktadır.

FEN hastalarında enfeksiyöz etkenler:

Bakteriler:	%70-90
Mantarlar:	%5-20
Virüsler:	%2-5
Parazitler:	<%1

Hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastada enfeksiyon kaynağı:

Kan Dolaşımı	: %46,5
Ağız ve Farenks	: %18,5
Deri ve Yumuşak Doku	: %14
Solunum Sistemi	: %11
GİS	: %6
Üriner Sistem	: %2
Diğer	: %1

http://www.bhs.be/frontend/files/userfiles/files/General_Annual_Meetings/2012_GAM/10._febrile_neutropenia_-_j_maertens.pdf

FEN hastalarına yaklaşım:

Hangi hastayı ayaktan tedavi edelim?

Hangi hastayı hastaneye yatıralım?

Hangi hastaya oral, hangi hastaya IV antibiyotik tedavisi verelim?

Hastanede IV tedavi verilen hastaları nasıl takip edelim?

Ayaktan oral tedavi verdiğimiz hastaları nasıl takip edelim?

Antimikrobiyal tedavi seçeneklerimiz (IV veya oral) neler olmalı?

Risk değerlendirmesinde IDSA önerisi doğrultusunda MASCC skoru (83. bölümde bakınız) kullanılabilir:

Maksimum skor: 26

Skor $\geq$ 21: Düşük risk

MASCC skoru ile mortalite arasındaki ilişki:

MASCC Skor $>$ 21 ise mortalite oranı %1

MASCC Skor $<$ 15 ise mortalite oranı %40

Risk değerlendirmesi sonunda nötropenik hastalara ateşin başlangıcından itibaren ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Enfeksiyon ile uyumlu ateşsiz nötropenik hastalara da ateşli hastalardaki gibi antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.

Düşük riskli hastalar:

- Derin nötropeninin olmadığı (nötrofil $>$ 100/mm³) ve nötropeninin yedi gün içinde düzelmesinin beklendiği

- Hemodinamisi stabil
- Yaş <65
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonları stabil olan
- Eşlik eden hastalığı olmayan
- Genellikle solid tümörü olan
- Kateter giriş yeri enfeksiyonu olmaması
- Malign hastalığı kontrol altına alınmış olan
- Kanseri yükü çok olmayan
- Oral alımı iyi; mukoziti, dehidratasyonu olmayan

Düşük riskli FEN hastasında ampirik tedavi:

İkili Tedavi:

Siprofloksasin + Amoksisilin / klavulanat veya Klindamisin

Tekli tedavi:

Levofloksasin, Moksifloksasin

Yüksek riskli hastalar:

- Uzamış nötropeni (>7 Gün Süren)
- Derin nötropeni (MNS <100 Hücre/mm³)
- Hemodinamik istikrarsızlık
- Yutmayı etkileyen ve ağır diyareye neden olan oral veya GIS mukoziti
- Gastrointestinal semptomlar (Karın ağrısı, bulantı, kusma veya diyare)
- Yeni başlayan mental durum değişikliği
- Düşkün ve yaşlı hasta
- Aktif komorbid hastalığı olan (KOA, DM, Kalp yetmezliği)
- Kanseri yükü fazla veya kontrol altında değil (KC, kemik, AC gibi multi organ tutulumu)
- İntravasküler kateter enfeksiyonu
- Yeni pulmoner infiltrat veya hipoksemi veya altta yatan kronik akciğer hastalığı
- Karaciğer yetmezliği (aminotransferaz >5 x normal)
- Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensinin <30 ml/dak)
- Akut myeloid lösemi için indüksiyon kemoterapisi
- Allogeneik kök hücre nakli

Yüksek riskli FEN hastasında ampirik tedavi:

- Birincil FEN atağında sıklıkla dirençli mikroorganizma görülen merkezler
- Dirençli bakteri ile kolonizasyon varlığı
- Dirençli bakteri ile geçirilmiş enfeksiyon öyküsü ve
- Hastanın klinik tablosunun ağır/komplikasyonlu olması durumunda geniş antibiyoterapi (de- eskalasyon) ile başlamak gerekir.

IDSa kılavuzu, yüksek riskli hastalarda sefepim, piperasilin-tazobaktam veya bir karbapenem (meropenem veya imipenem) gibi antipsödomonal beta-laktam ile

monoterapi önermektedir. Dirençli enfeksiyon riski olan hastalarda veya komplikasyon gelişen hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisine aminoglikozid, florokinolon ve/veya vankomisin gibi başka antimikrobiyaller de eklenebilir. IDSA kılavuzu, febril nötropenik hastaların tedavisinde seftazidim monoterapisini artık önermemektedir.

ECIL kılavuzu eskalasyon tedavisinde seftazidim, sefepim, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulanik asit veya piperasilin + gentamisin önerirken, de-eskalasyon tedavisinde karbapenem monoterapisi, antipsödomonal beta-laktam + aminoglikozid/kinolon kombinasyonu, kolistin + beta-laktam ± rifampisin kombinasyonu veya erken dönemde glikopeptid veya diğer yeni ajanlarla kombinasyon önermektedir. ECIL kılavuzunda seftazidim eskalasyon tedavisinde önerilmektedir.

Her iki kılavuzda da vankomisin veya gram-pozitif koklara etkili diğer ajanlar birinci basamak antibiyotik tedavisinin bir parçası olarak önerilmemektedir. MRSA veya VRE kolonizasyonu, hemodinamik instabilite veya diğer ağır sepsis kanıtları, pnömoni, kateter ilişkili enfeksiyon şüphesi, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu her iki kılavuzda da gram-pozitif bakterilere yönelik tedavi endikasyonları olarak kabul edilmiştir. Her iki kılavuzda da hastalar tedaviye yanıt açısından bir süre (IDSA 3-4 gün, ECIL 2-4 gün) sonra tekrar değerlendirilir. Hastalar tedavi yanıtlarına göre;

- Ateşi düşen stabil hasta,
- Ateşi devam eden stabil hasta,
- Ateşi devam eden durumu kötüleşen hasta
- Belgelenmiş enfeksiyonu olan hasta olmak üzere dört grupta değerlendirilir.

Vankomisin klinik nedenlerle ampirik tedaviye eklendiyse ve 2-3 gün içinde duyarlı bakteri hastadan izole edilmediyse kesilmelidir.

IDSA kılavuzu ateşi devam eden febril nötropenik hastalarda kliniği stabil olsun olmasın antifungal tedavi başlanmasını önerirken, ECIL kılavuzu sadece ateşi devam eden ve kliniği kötüleşen hastalarda antifungal tedavinin başlanmasını önermektedir. IDSA kılavuzu, başlanan antibiyotik tedavisine hasta nötropeniden çıkana kadar devam edilmesini önerirken, ECIL kılavuzu 72 saat boyunca intravenöz tedavi alan ve 48 saat boyunca ateşsiz olan kliniği stabil hastalarda nütrofil sayısından bağımsız olarak tedavinin kesilebileceğini önermektedir.

Santral venöz kateter (SVK) enfeksiyonları:

SVK'nin çıkarılabileceği durumlar

- Hasta stabil ve mikrobiyolojik kanıt yoksa kateter çıkarılabilebilir
- KNS çıkarılabilebilir

Mümkünse kateterin çıkarılması gereken durumlar

- Cep, tünel, port enfeksiyonu
- Persistan bakteriyemi
- Atipik mikobakteri
- Kandidemi
- S. aureus

Febril nötropenide pnömoni tedavisi:

Toplum kökenli (klinik, radyoloji)

Beta laktam + makrolid / kinolon

Febril nötropenide intraabdominal / pelvik sepsis tedavisi:

Karbapenem ve piperasilin-tazobaktam gibi antianeorop etkinliği de olanlarda ek antibiyotiğe gerek yok. Diğerlerinde metronidazol ilave etmek gerekir.

İnvazif fungal enfeksiyon-Tanımlar:

Proven : Klinik ve laboratuvar (kültürde üreme) olarak kanıtlanmış

Probable : Klinik ve laboratuvar (görüntüleme ve/veya seroloji) olarak yüksek olası

Possible : Klinik uyumlu, laboratuvar negatif veya yapılmamış düşük olası

15. İmmünsüpresif Hasta, Transplantasyon Yapılmış Hasta ve Biyolojik Ajan Kullanımı

İmmün sistemin fizyolojik fonksiyonu enfeksiyöz mikroorganizmalara ve tümöre karşı defanstır. Öte yandan enfeksiyöz olmayan yabancı maddeler de bu cevabı uyandırabilir.

Doğal immünite komponentleri

1. Anatomik bariyerler
2. Humoral bariyerler
3. Hücresel bariyerler

Yüksek düzey bağışıklık baskılanması yapan durumlar:

- >20 mg prednizolon veya eş değerinin >14 gün süreyle kullanılması
- Kanser kemoterapisi
- Primer immün yetmezlikler
- HIV CD4 sayısı <200/mm³
- Anti-TNF veya Rituksimab
- Solid organ nakli sonrası ilk iki ay
- Hematopoetik kök hücre nakli

Düşük düzey bağışıklık baskılanması yapan durumlar:

- <20 mg/gün prednizolon veya eş değerinin >14 gün süreyle kullanılması
- HIV CD4 sayısı >200 /mm³
- Metotreksat (<0.5mg/kg/hafta), Azatiyoprin (<3mg/kg/gün), 6-merkaptopurin (<1.5mg/kg/gün)

Enfeksiyon esnasında immünsüpresif tedavinin yönetimi:

İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda enfeksiyon geliştiğinde aşağıdaki sorular gündeme gelmektedir:

- İmmünsüpresif tedaviyi keselim mi?
- İmmünsüpresif tedaviye aynen devam mı edelim?
- İmmünsüpresifin dozunu mu azaltalım?
- İmmünsüpresiflerin bazılarında değişikliğe mi gidelim?
- Hasta bazı mı değerlendirelim?

Bu konuda spesifik viral ve fungal enfeksiyonlarla ilgili rehberlerde öneriler olmakla birlikte bakteriyel enfeksiyonlarda farklı yaklaşımlar söz konusudur.

Bakteriyel enfeksiyonlar esnasında immünsüpresif tedavinin yönetiminde genel yaklaşım:

1. Hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyon veya sepsis varlığında düşük doz glukokortikoidler dışındaki tüm immünsüpresifler kesilir. CNI (Kalsinörin İnhibitörleri-siklosporin, takrolimus) kesildikten bir hafta sonra tekrar başlanır, ancak anti-metabolitler (Azatiyoprin, MMF-mikofenolat mofetil, Mikofenolik asit) tedavi protokolünden tamamen çıkarılır. Genellikle akut enfeksiyon tablosu kontrol altına alındıktan sonra kesilen immünsüpresiflere yeniden başlanır.
2. IV antibiyotik gereksinimi gösteren ve septik olmayan orta ağırlıkta enfeksiyonlarda genellikle antimetabolitlerden (MMF, azatiyoprin) bir ajan kesilir. 4-6 hafta sonra kesildiği dozun %50'si ile yeniden başlanır. Bazı merkezler orta ağırlıktaki bakteriyel enfeksiyonlarda immünsüpresif tedavi rejimini değiştirmemekle birlikte, fungal enfeksiyon varlığında glukokortikoid dozunu düşürmektedirler.
3. Toplum kökenli enfeksiyonu bulunan stabil hastalarda (bronşit, pnömoni, sistit, sellülit gibi) immünsüpresif tedavide bir değişikliğe gidilmez.

Sık kullanılan biyolojik ajanların etki mekanizmaları:

B hücre fonksiyonlarını inhibe edenler: Ritüksimab

T hücre fonksiyonlarını inhibe edenler: Abatacept

TNF Alfa fonksiyonlarını inhibe edenler: Etanercept, İnfliximab, Adalimumab

Biyolojik ajanların adlandırılma yöntemi:

....cept: Reseptör füzyon proteinleri

....mab: Monoklonal antikor

....ximab: Şimerik monoklonal antikor

....zumab: İnsan monoklonal antikor

Biyolojik ajan ve aşılama:

İnaktif aşılar biyolojik ajan başlanmadan en az 2 hafta, canlı aşılar ise en az 4 hafta önce tamamlanmalıdır. İnaktif aşılar, etkileri azalmakla birlikte tedavi süresince uygulanabilse de canlı aşılar biyolojik ajan tedavisi sırasında uygulanmamalıdır.

İmmünsüpresif kabul edilen durumlar:

1. Konjenital immün yetmezlikler
2. Edinsel immün yetmezlikler (HIV/AIDS)
3. Kronik böbrek hastalığı
4. Hematolojik maligniteler
5. İmmünsüpresif ilaç kullanımı
6. Yanık hastaları
7. Diyabetes mellitus
8. Gebelik
9. İleri yaş

Biyolojik ajan kullanan ve PPD/Quantiferon testleri negatif olduğu için LTB tedavisi verilmeyen hastaların yıllık PPD/Quantiferon test tekrarları yapılmalıdır.

Biyolojik ajan olarak anti-TNF kesildikten sonra TBC riski devam edebilir. Bu nedenle hasta 6 ay süreyle takip edilmelidir. INH profilaksisine anti-TNF'den bir ay önce başlanır. Hayati risk varsa ikisi aynı anda başlanabilir. INH kullanım süresi 9 aydır. INH kullanılamayacak ise RİF 4 ay süreyle kullanılır.

Anti-TNF kesilse bile INH tedavisi tamamlanmalıdır. Anti-TNF alanlar asemptomatik olsalar bile TBC açısından 3 ayda bir klinik, 6 ayda bir radyolojik açıdan değerlendirilmelidir. Gebelikte anti-TNF kullanan annelerin bebeklerine BCG dahil canlı aşılar, 6. aydan sonra yapılmalıdır.

IRIS

İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (IRIS) ya da immün restitüsyon hastalığı, literatürde ilk olarak antiretroviral tedavi alan AIDS hastalarında tanımlanmıştır. CD4 T lenfosit sayısında artma ve viral yükteki azalmaya rağmen, klinik seyrinde kötüleşme, farklı klinik formlarda fırsatçı enfeksiyonların görülmesi olarak belirtilmiştir. İmmün sistemin düzelmesi ve geri dönüşüne rağmen, mevcut enfeksiyonun kötüleşmesi veya akut semptomatik enfeksiyon ortaya çıkması olarak belirtilen bu durum artmış inflamatuvar yanıtın sonucu ortaya çıkmaktadır. Henüz altta yatan nedenler netleşmese de anti TB tedavi sırasındaki paradoks kötüleşme gibi pek çok klinik durum bu başlık altında değerlendirilmeye başlanmıştır.

ART ile ilişkili Mycobacterium avium complex, Mycobacterium tuberculosis, Kriptokokal enfeksiyonlar, CMV, JC virüs ve Pneumocystis jirovecii enfeksiyonlarının seyri esnasında görülmektedir.

HIV pozitif hastalardaki tüberküloz, kriptokok menenjit ve CMV retinitis durumlarında IRIS gelişimini önlemek amacıyla ilgili enfeksiyonların belli bir süre tedavisi yapılmadan ART başlatılmamalıdır. HIV/Tüberküloz koenfeksiyonunda sıklıkla ART başlandıktan sonraki ilk 3 hafta içinde IRIS bulguları ortaya çıkmaktadır. CD4 T lenfosit sayısının $<50/\text{mm}^3$ olması, viral yükün yüksek olması, tüberküloz kliniğinin ciddiyeti ve anti TB tedavi ve ART arasında 30 günden az zaman olması, bu sendromun gelişebileceğini düşündürten faktörler olarak tanımlanmıştır.

Benzer şekilde gebelik süreci; fetusun maternal rejeksiyonunu engellemek için immünsüpresif sürecin geliştiği bir dönem olduğundan tüberküloz semptomları hamilelikte daha az görülürken, doğumdan sonra 24 saat kadar kısa bir süre içinde, CD4 T lenfositlerde baskılanmanın ortadan kalkması ile tüberküloz semptomları açığa çıkabilir ya da mevcut semptomlar kötüleşebilir.

Solid organ transplantasyonundan önce alıcı ve vericide çalışılması gereken enfeksiyon ilişkili testler:

HBs Ag, Anti-HIV, Anti-HCV, HSV tip-1 IgG, IgM, HSV tip-2 IgG, IgM, EBV early antijen, EBV viral capsid antijen, EBV nükleer antijen, CMV IgG, IgM Tokso IgG, IgM, VDRL, PPD ve Dışkıda parazit yumurtası. Klinik bulgu yoksa IgM'lerin bakılmasına gerek yoktur. Çapraz reaksiyon nedeniyle görülen IgM pozitiflikleri özellikle CMV'de kafa karışıklığı yaratmaktan başka işe yaramamaktadır.

Solid organ transplantasyonunda aşılar:

Solid organ nakil alıcılarının bağışıklamadan fayda gördüğü ve bağışıklamanın muhakkak yapılması gerektiği kabul edilmektedir. Ancak bağışıklama zamanı önem arz etmektedir. Genel kural olarak primer bağışıklamanın transplant öncesinde yapılması gerektiği ve transplant sonrası ilk 6 ayda bağışıklanmaya immün cevabın yetersiz olduğu kabul edilmektedir. **Canlı attenüe aşılar kural olarak nakilden en az bir ay önce, inaktif aşılar ise 14 gün önce yapılmalıdır.**

Aşılar	Geçerli öneriler
Pnömonokok	Nakil öncesi ve sonrasında
İnfluenza	Hasta ve yakınlarına nakil öncesi ve sonrasında
Tetanoz	Nakil öncesi ve sonrasında
Difteri	Nakil öncesi ve sonrasında
Hepatit A	Endemik bölgelerde nakil öncesi ve sonrasında
Hepatit B	Nakil öncesi ve sonrasında

Transplantasyon hastaları kadar onlarla temasta olan kişilerin de aşlanması önem arz etmektedir. Transplantasyon yapılmış hastaların çocuklarının yıllık influenza ile rotavirüs, KKK ve varisella aşıları mutlaka yapılmış olmalıdır.

Hematolojik maligniteli ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmış olan hastalarda antibiyotik profilaksisi:

Antibiyotik profilaksisi genellikle yüksek riskli hastalara önerilmektedir. Bu hastalar:

1. >7-10 gün süreyle nötropenik (<100-500) olması beklenen hastalar
2. Allojenik KİT yapılmış hastalar
3. Akut lösemi için indüksiyon kemoterapisi alan hastalar

Profilakside genellikle florokinolonlar ve özellikle siprofloksasin veya levofloksasin kullanılmaktadır. Nötropeniden çıkınca profilaksi sonlandırılır.

Enfeksiyon gelişimi açısından KİT sonrası 3 engraftman (tutunma) dönemi mevcuttur:

1. Preengraftment: Transplantasyondan nötrofil tutunmasına kadar geçen ilk 30 gün
2. Erken postengraftment: Engraftmandan 100. güne kadar
3. Geç postengraftment: 100. günden sonra

Bu dönemlerde genellikle birbirinden farklı etkenler enfeksiyona yol açar.

Engraftman sendromu: Transplante edilen hücrelerin hızlı engraftmanı ile ilişkili olarak ani sitokin salınması sonucu artmış inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkan klinik tablodur.

1. Non enfeksiyöz ateş
2. Ciltte eritem tarzı döküntü
3. Kilo artışı-sıvı yüklenmesi
4. Pulmoner ödem

Tiflit (Nötropenik Enterokolit):

Tiflit, yoğun kemoterapi sonrası meydana gelen ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Çekum hemen her zaman tutulur; ancak ileum ve çıkan kolonun segmental kısmına kadar uzanır. Nekroz, ülserasyon ve enflamasyonla karakterize olup perforasyon ve sepsisemiye neden olabilir.

Patogenez tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak kemoterapinin mukozaya doğrudan sitotoksitesi ve ardından nötropeni ile bağlantılı olarak bağırsak mikropları tarafından invazyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çoğunlukla hematolojik malignite için kemoterapi alan veya kök hücre nakli yapılan hastalarda görülür. Klinik belirti olarak; ateş, karın krampları, hassasiyet, ağrı, şışkinlik, ishal ve/veya bağırsak kanaması görülür.

Genellikle gram pozitifleri, gram negatifleri (psödomonas dahil), anaeroblari (Bacteroides spp. ve Clostridium spp.) ve Candida spp.'yi içeren polimikrobiyal bir enfeksiyondur.

Nötropenik ateş, karın ağrısı veya ishali olan olgularda batın ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografide **bağırsak duvar kalınlığının > 4mm olması ile tanı konur.**

Tedavi:

Primer rejim:

Oral beslenmenin kesilerek TPN'ye geçilmesi +

Piperacillin-tazobaktam 4x4,5 gr/gün IV veya Imipenem-silastin 4x500 mg/gün IV veya Meropenem 3x2 gr/gün IV

Alternatif rejim

Sefepim 3x2 gr/gün IV + Metronidazol 3x500mg/gün IV

Akut batın, bağırsak perforasyonu, bağırsak duvar kalınlığının > 10 mm olması ve sürekli kanama durumunda cerrahi girişim düşünülmelidir.

Tedaviye dirençli vakalarda invazif kandidiyazis olasılığı ile tedaviye antifungal (ekinokandin) eklenebilir.

16. Sítomegalovirüs

Cytomegalovirus (CMV), Herpesviridae ailesinin üyelerinden bir DNA virüsüdür; beta herpes alt ailesinde yer almaktadır. Toplumda çok yaygın bir enfeksiyon olması ve latent enfeksiyon oluşturmaları nedeni ile CMV enfeksiyonu tanısı ve atfedilen hastalık tablosu arasındaki ilişki çok karmaşıktır. İmmün sistemin baskılanmasına yol açan hastalıklar ve immün sistemi baskılayıcı ilaçların kullanılmasındaki artışa bağlı olarak CMV'ye atfedilen klinik tablo da artmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda yetişkinler arasındaki seropozitivite oranı %50-60, gelişmekte olan toplumlarda ise %90-100'dür. Türkiye'de CMV seroprevalansı gebeler başta olmak üzere çeşitli hasta gruplarında araştırılmış ve %85-100 arasında seropozitiflik bildirilmiştir.

CMV Tanımlar

CMV enfeksiyonu: CMV'ye atfedilen semptom veya bulgular olmaksızın CMV replikasyonunun kanıtının olması; herhangi bir vücut sıvısında veya doku örneğinde virüs izolasyonu veya viral proteinlerin (antijenler) veya nükleik asidin tespiti.

Latent enfeksiyon: CMV ile daha önce karşılaşmış bireyde virüsün tam replikasyon döngüsünün meydana gelmediği durum.

CMV hastalığı: CMV'ye atfedilebilir semptom ve bulguların varlığında CMV enfeksiyonunun kanıtının olması. CMV hastalığı; **CMV sendromu** ve **hedef organ hastalığı** olarak sınıflandırılabilir.

CMV sendromu: Halsizlik, ateş, atipik lenfositoz, lökopeni veya nötropeni, trombositopeni ve KCFT yükselmesi bulguları ile beraber kanda CMV'nin saptanması.

CMV hedef organ hastalığı: CMV hastalığı olan organla uyumlu semptomlar ve tutulumu olan dokuda virüsün gösterilmesidir. Pnömoni, gastrointestinal tutulum (kolit vb.), hepatit, ensefalit, ventrikülit, nefrit, sistit, miyokardit ve pankreatit gibi tablolar görülür.

Primer CMV enfeksiyonu; immünitesi tam konakta genellikle asemptomatik seyreder. Nadir olarak mononükleoz benzeri semptomlar olabilir. Ancak transplant alıcıları, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) gibi immün yetmezliği olan hastalarda ve immün sistemi henüz gelişmemiş fetusta çok ciddi hasarlara yol açabilmektedir.

Solid organ naklinde vericinin CMV seropozitif, alıcının CMV seronegatif olması serolojik açıdan en önemli risk faktörüdür. Kök hücre transplantasyonu alıcıları için ise CMV seropozitif olmak serolojik açıdan risk oluşturmaktadır. CMV, KHT alıcılarında transplantasyon sonrası ilk 100 günde önemli hastalık ve mortalite nedenidir.

Günümüzde CMV enfeksiyonlarının tanısında;

Seroloji (CMV IgG, CMV IgM, CMV IgG avidite) moleküler testler (kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu), pp65 antijenemi testi, viral kültür ve histopatolojik (nükleer inklüzyon-baykuş gözü) yöntemler kullanılmaktadır.

pp65 antijenemi testi: Periferik kanda polimorfonükleer lökositler (PMNL) içerisinde virüsün alt matriks proteini olan pp65'i floresanla işaretli monoklonal antikolar kullanarak saptamaya yönelik bir immünfloresan testidir.

Kantitatif CMV-DNA testi: Farklı CMV-DNA testlerinde saptanan viral yük değerleri aynı olmayabilir. Çünkü testler arasında standardizasyon henüz sağlanabilmiş değildir. Bu nedenle hastalar hep aynı örnek ve aynı testle takip edilmelidir. Transplantasyon merkezleri kendi kullandıkları testle kendi eşik değerlerini belirlemelidirler (Merkeze ve teste spesifik eşik değer). Viral yük değişiminde iki ölçüm arasındaki farkın 0,5 log10'dan büyük olması biyolojik olarak anlamlı viral replikasyon göstergesidir. Preemptif izlemde ilk kPZR pozitifliğinin ardından testin haftada iki defa uygulanması önerilmektedir. Tedavi izlemi haftalık yapılmalıdır; çünkü plazmada virüsün yarılanma ömrü 3-8 gündür. **Hem hücre içi hem de hücre dışı virüsler saptandığı için tam kandan bakılan viral yük, plazmadaki viral yükten fazladır (yaklaşık 10 kat).**

CMV-DNA'nın eşik değeri nedir?

- Kullanılan teste göre her merkez kendi hasta grubunda kendi kritik düzeyini ve antiviral tedavi için eşik değerlerini belirlemelidir.
- **Viral yükteki artış izlenmeli,**
 <1000 kopya/ml >5 kat artış
 >1000 kopya/ml>3 kat artış önemli
- Tedavi başlanılan güne ait viral yük düzeyi bilinmeli, saptama sınırı üstündeyse dilüsyonla gerçek değer belirlenmelidir.

Uzun süreli antiviral kullanımı veya subklinik CMV viral yük pozitifliği nedeni ile direnç gelişimi izlenir. Tedavi izleminde en az 2 hafta yeterli doz verilmesine rağmen viral yük izleminde yükselen/düşmeyen değerlerde direnç testlerine başvurulmalıdır.

CMV enfeksiyonunun patolojik olarak karakteristik bulgusu, viral inklüzyon cisimciklerine sahip irileşmiş (sitomegalik) 25-35 µm hücrelerdir. Bu hücreler baykuş gözüne benzetilir.

Solid organ alıcılarında CMV enfeksiyonu iki şekilde alıcının hayatını etkilemektedir:

1. Doğrudan etkileri:

- CMV sendromu
- Organ tutulumu olan hastalık

2. Dolaylı etkileri

- Diğer enfeksiyon insidanslarında artma (bakteriyemi, fırsatçı mantar enfeksiyonları, EBV ilişkili posttransplant lymphoproliferative disease)
- Akut rejeksiyon
- Kronik allograft hasarı

Nakil öncesi alıcı (recipient: R) ve vericinin (donor: D) CMV serolojisi: Enfeksiyonun gelişme riskini ve şiddetini belirlemede çok önemlidir. Nakil öncesi serolojik duruma CMV IgG testi ile bakılmalıdır.

CMV enfeksiyonu gelişimi için risk değerlendirmesi ve gansiklovir profilaksi süresi:

D - / R - hasta düşük riskli; profilaksi önerilmemektedir.

D - / R + hasta orta riskli; 90 gün

D + / R + hasta orta riskli; 180 gün

D + / R - hasta yüksek riskli; 180 gün

Nakil sonrası alıcıda CMV enfeksiyonu gelişmesini önlemek alıcı ve graft sağ kalımı için çok önemlidir. Günümüzde CMV enfeksiyon gelişimini önlemek için kullanılan üç strateji vardır.

- Antiviral profilaksi
- Preemptif tedavi
- Hibrid yaklaşım

Bugün için profilakside kullanılan antiviral ajanlar valgansiklovir ve IV gansiklovirdir. Yeni bir ajan olan letermovirle ilgili başarılı ilk sonuçlar mevcut ise de henüz rehber önerisi aşamasında değildir.

CMV profilaksisinde kullanılan ilaçlar: Normal böbrek fonksiyonları olan alıcılar için valgansiklovir profilaksi dozu 1x900 mg/gündür. Valgansiklovir solid organ alıcılarında 100-200 gün süreyle kullanılabilir. Oral valasiklovir için 4x2 gr/gün ve IV gansiklovir için 5 mg/kg/gün önerilir.

CMV tedavisinde kullanılan ilaçlar:

Valgansiklovir (Valcyte film tb. 450 mg)

Tedavi dozu: 2x2 tb/gün,

Gansiklovir (Cymevene 500 mg flk)

Başlangıç tedavisi (14-21 gün süreyle): 5mg/kg/12 saat IV

İdame tedavisi: 5mg/kg/gün IV

Optimal tedavi süresi: Optimum tedavi süresi hastanın tedavi yanıtı ve vireminin düzelmesi ile hasta bazında yapılır. En kısa tedavi süresi iki haftadır. Tedavi süresi boyunca haftalık viremi takibi yapılmalıdır. Bir veya ardışık iki negatif sonuç bulununca tedavi sonlandırılabilir.

Tedavi sırasında özellikle başlangıçta viral yük azalmayabilir hatta artabilir. Bu durum tedavi değişikliği gerektirmez. Tedaviye IV gansiklovirle başlanan durumlarda klinik yanıt alındığında tedavinin devamı valgansiklovirle yapılabilir.

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından ülseratif kolitte tedaviye yanıt alınamıyorsa CMV kolitini düşünmek gerekir. Kanda CMV-DNA negatif olsa bile dokuda CMV-DNA pozitifliği varsa 3-4 ay süre ile endikasyon dışı valgansiklovir kullanılabilir.

Preemptif tedavi dozu ve süresi:

Belirlenmiş eşik değerin üzerinde DNA-emi saptandığında antiviral tedavi başlanmalıdır. Bu tedavi böbrek fonksiyonları normal bir alıcıda önerilen 2x900 mg/gün

valgansiklovir veya 5 mg/kg IV gansiklovirdir. Bu tedavi süresi bir hafta arayla yapılmış iki test negatifliği sağlanana kadar devam edilmelidir. Ancak sensitivitesi yüksek testlerle çalışıldığında tek negatif sonuç da yeterlidir.

Gansiklovir ve valgansiklovir yan etkileri:

- Myelosüpresyon (nötropeni ve trombositopeni)
- Nefrotoksisite

Gansiklovir ve valgansiklovirin suboptimal dozları dirence neden olabilir. > 2 haftalık tedaviye rağmen virolojik yanıtızsızlık (<1 log) direnç anlamına gelir. Genotipik direnç bakılmalıdır. **Bu durumda foskarnet, sidofovir, letermovir, maribavir ve leflunomid kullanılabilir. Maribavir kurtarma tedavisinde, letermovir ise profilaksi ve kurtama tedavisinde kullanılmaktadır. Letermovir ve maribavirinin diğer herpeslere etkisi yoktur.**

Geç dönem CMV reaktivasyonu nakilden 3 ay sonrasında T hücre yapılanması geciken hastalarda gelişebilmektedir. Kronik GVHH gelişen ve geç dönemde halen immünsüpresif tedavi alan hastalarda özellikle de profilaksi ve preemptif tedavinin kesildiği hasta grubunda ortaya çıkmaktadır.

CMV enfeksiyonu monitorizasyonu:

Monitorizasyon PZR metodu ile CMV-DNA takibi veya pp65 antijenemi testi ile yapılır. PZR ile saptanan hangi viral yük değerinin tedavi için eşik değeri oluşturacağı konusu netleştirilememiştir. Kullanılan yöntemlerin farklılığı standart bir eşik değeri belirlenmesine engel olmaktadır. Bu nedenle her merkezin kendi eşik değerini belirlemesi önerilmektedir. Takip eden değerlendirmelerde artışı göstermek şartı ile tedaviye başlanır. Ancak 0,5 log10'dan az artışların gerçek artış lehine yorumlanamayabileceği akılda tutulmalıdır.

Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) hastalarında CMV'ye karşı profilaksi:

Yüksek riskli hastalarda valgansiklovir ve gansiklovir profilaksisi olası myelosüpresyon yan etkileri nedeni ile engraftmanı etkileyebileceği düşünülmektedir. Profilaktik olarak letermovir kullanımının CMV reaktivasyon ve mortalite üzerine etkisinin gösterilmesi üzerine FDA tarafından onaylanmıştır.

HKHN hastalarında CMV tedavisi:

- a. Birinci basamak tedavi: Günümüzde CMV enfeksiyonunun birinci basamak tedavisine gansiklovir ile başlanmaktadır. Gansiklovir parenteral bir tedavi olup hospitalizasyon gerektirirken valgansiklovir oral bir tedavidir. Gansiklovir dozu 5 mg/kg günde 2 kezdir ve tedaviye en az 2 hafta devam edilir. Ardından 5 mg/kg/gün ile idame tedavisi verilebilir. Valgansiklovir tedavi dozu ise günde 2 kez 900 mg'dır. Hem gansiklovir hem de valgansiklovir ile myelosüpresyon önemli bir yan etkidir ve yaklaşık %30 oranında görülür.

- b. İkinci basamak tedavi: İkinci basamak tedavide gansiklovir/valgansiklovir veya foskarnet kullanılabilir. Gansiklovir ile foskarnet kombinasyonu 2. ve 3. basamak tedavi olarak verilebilir.

CMV'de antiviral direnç:

Tedavide en az 3 gün gecikme viral yükte artışa sebep olabilir. Antiviral direnç ile ilgili netleşmiş tanımlar olmasa da; viral yükte 2 hafta tedaviye rağmen 1 log₁₀ artış olması veya en az 3 haftaya rağmen >1 log₁₀ düşme olmaması veya CMV hastalığı gelişen bir hastada 2 hafta tedaviye rağmen semptomların kötüleşmesi durumunda dirençten söz edilebilir.

Hematolojik maligniteli hastalarda CMV yönetimi:

- ECIL 2017 rehberinin önerilerine göre T hücre baskılayıcı tedavi alan hastalar ve CMV seronegatif olup CMV açısından taranmamış kan ürünü alan hastalarda semptomlar varlığında (açıklanamayan ateş, kan sayımında düşme, akciğer infiltrasyonu, gastrointestinal semptomlar) CMV düşünülmelidir.
- ECIL 2017 rehberi önerileri doğrultusunda alemtuzumab ve idelalisib kullanılan hastalar dışında diğer hematolojik malignitelere rutin izlem ve profilaksi gerekli değildir.
- CMV enfeksiyonunun hemen her klinik tablosu görülebilir. CMV retinit en sık görülen klinik tablodur. Bunu pnömoni ve gastrointestinal CMV takip eder.
- CMV enfeksiyonu tedavisi: İntravenöz gansiklovir, bu hastalarda CMV enfeksiyonunun tedavisi için altın standarttır. Oral valgansiklovir ve foskarnet diğer olası seçeneklerdir. Yüksek riskli hastalar hariç (alemtuzumab alan hastalar), geniş kapsamlı profilaksi ve koruyucu tedavi genellikle önerilmez. Gansiklovir tedavi süresi; 21-28 gün indüksiyon tedavisini (2x5 mg/kg/gün) takiben 21-28 gün idame tedavisi (1x5 mg/kg/gün) şeklinde devam eder.

Spesifik immünsüpresyon:

İmmün sistemin tamamını baskılamazlar, bazı kısımlarını baskılayarak ciddi enfeksiyona, otoimmün hastalıklara ve malignitelere neden olabilirler. En yaygın olan istenmeyen etki enfeksiyona duyarlılığın artmasıdır.

- **B hücre fonksiyonlarını bozan ajanlar, bakteriyel enfeksiyon riskini;**
- **T hücre fonksiyonlarını bozan ajanlar ise hücre içi patojenler ile enfeksiyon riskini artırırlar.**

CMV sağlıklı bireylerde asemptomatik enfeksiyon şeklinde seyrederken immün sistemi baskılanmış bireylerde genellikle hastalığa yol açarlar.

Romatizma hastalarında olduğu gibi immün sistemde düzensizlik varsa, bir de hastalığın etkilerini azaltmak için immünsüpresif ajanlar kullanılıyorsa, CMV gibi bu ortamı seven patojenlerle karşılaşılması kaçınılmaz olacaktır. Romatizma hastalarında da çoğunlukla CMV reaktivasyonu görülmektedir.

Glukokortikoid ilaçlar makrofaj ve T lenfosit apoptozuna yol açar ve T lenfosit fonksiyonlarını bozar. Genel kanı B lenfosit fonksiyonlarının fazla etkilenmediğidir. İnterlökin 1 (İL-1), Tümör Nekrozis Faktör α (TNF- α), İL-2 ve İL-6 gibi birçok inflamatuvar sitokinin üretimini de baskırlar.

CMV enfeksiyonu ve HIV:

CMV, çift sarmallı DNA virüsü olup, immünsüpre bireylerde dissemine ya da lokal hedef organ hastalığı yapar. Çoğu hastalık, reaktivasyon şeklinde ve tipik olarak CD4 sayısı <50 hücre/mm³ olduğunda ortaya çıkmaktadır. Önceki fırsatçı enfeksiyonlar, CMV viremisinin yüksekliği ve yüksek plazma HIV-RNA düzeyi, CMV hastalığı için risk faktörleridir. Türkiye'deki yetişkinlerde seroprevalansı %85-95 arasında yüksek olarak bildirilmektedir. Sitomegalovirus, HIV'deki görme kaybının önemli nedenleri arasında yer almaktadır.

HIV pozitiflerde CMV hastalığının önlenmesi ve tedavisi;

CMV enfeksiyonunun valgansiklovir ile rutin primer profilaksisi önerilmemektedir. Ancak bazı uzmanlar, **CD4 sayısı <50 hücre/mm³ olan hastalarda 3-4 ayda bir veya yıllık fundoskopik muayene önermektedirler.**

CMV tedavisine başladıktan 1-2 hafta sonra virüs replikasyonu kontrol altına alınmaktadır ve günümüz ART sonrası "immün rekonstitüsyon (toparlanma) üve-it" (IRU) sıklığı oldukça azalmıştır. Çoğu uzman, CMV tedavisine başladıktan sonra ART başlamak için 2 haftadan fazla beklenmemesi gerektiğini ifade etmektedir. IRIS (İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu) kendisini ensefalit, radikülit, ventrikülit gibi herhangi bir nörolojik hastalık şeklinde gösterebilir.

CMV kolitinde tedavi

Valgansiklovir 2x2 tb/gün, 14-21 gün süreyle, bilahare 2x1 tb/gün idame tedavisi. Ülseratif kolitte steroid direncinin nedeni süperpoze olmuş CMV koliti olabilir. Ülseratif kolitte steroid direnci varsa ve CMV-DNA pozitif ise Anti-TNF + Gansiklovir tedavisi verilir.

17. İnfektif Endokardit ve Hemokültür

İnfektif Endokardit (İE); çoğunlukla bakterilerle gelişen kalbin endokardiyal yüzeyinin enfeksiyonudur. Genellikle kalp kapaklarını tutar.

İnfektif endokarditin sınıflaması:

- **Hastalığın süresine göre**
 - Akut : 6 hafta
 - Subakut : 6 hafta-3 ay
 - Kronik : >3 ay
- **Doğal kapak/yapay kapak**
 - Erken yapay kapak İE: İlk bir yıl
 - Geç yapay kapak İE : >1 yıl

- **Sağ kalp/sol kalp**

- Triküspid ve pulmoner kapak
- Aort ve mitral kapak

- **Etkene göre**

Tipik İnfektif Endokardit Etkenleri

- Viridans streptokoklar
- Staphylococcus aureus
- Streptococcus bovis (S. gallolyticus)
- Enterococcus spp.
- HACEK grubu

Kan Kültürü Negatif İnfektif Endokardit Etkenleri

- Brucella
- Coxiella burnetii.
- Bartonella
- Mantarlar
- Legionella
- Mycoplasma

Hem ülkemizde hem de dünyada İE'ye en sık neden olan mikroorganizmalar sıklık sırasına göre Staphylococcus aureus, streptokoklar, koagülaz-negatif stafilokoklar ve enterokoklardır. Ülkemizde ek olarak Brucella spp. de en sık etkenler arasında 5. sırada yer almaktadır.

İE tanısında Duke kriterleri:

Kesin tanı için 2 major veya 1 major + 3 minor veya 5 minor kriter olmalıdır.

Major (mikrobiyolojik)

1. İki ayrı kan kültüründe İE ile uyumlu tipik mikroorganizmaların üremesi (viridans streptokoklar, Streptococcus bovis, HACEK grubu, Staphylococcus aureus; ya da başka bir odak olmaması koşuluyla, toplumdan edinilmiş enterokoklar ya da
2. İE ile uyumlu mikroorganizmaların kan kültürlerinde sürekli üremesi >12 saat arayla alınmış en az iki kan kültüründe pozitif sonuç alınması; ya da üç ayrı kan kültürünün hepsinde ya da 4 ayrı kan kültürünün çoğunda (birinci ve son örnekler arasında en az 1 saat olması koşuluyla) pozitif sonuç alınması ya da
3. Coxiella burnetii için tek şişe pozitif kan kültürü ya da Faz I antijenlerine karşı IgG antikor titresinin >1:800 olması

Major (kapak ilişkili)

1. İE düşündürülen ekokardiyografi bulguları: Vejetasyon, apse, psödoanevrizma, intrakardiyak fistül, kapak perforasyonu veya anevrizması, yapay kapakta ortaya çıkan yeni kısmi ayrışma.

2. Yapay kapak çevresinde 18F-FDG PET/BT'de (sadece kapağı >3 ay önce implan-te edilmiş hastalar için) veya SPECT/BT ile birlikte işaretli lökosit sintigrafisinde anormal aktivite belirlenmesi
3. Kardiyak BT'de kesin paravalvüler lezyonlar

Minor

1. Yatıklılık; İE'ye yatıklılık oluşturan kalp hastalığı, damar içi ilaç kullanıcısı (IVDU) olma
2. Ateş; vücut sıcaklığının >38°C olması
3. Vasküler olaylar (sadece görüntülemeyle saptananlar dahil); majör arteriyel embolizm, septik pulmoner infarktlar, mikotik anevrizma, intrakraniyal kanama; konjunktival kanamalar ve Janeway lezyonları
4. İmmünolojik olaylar; glomerülonefrit, Osler nodülleri, Roth lekeleri, romatoid faktör pozitifliği
5. Mikrobiyolojik kanıtlar: majör ölçütleri karşılamayan kan kültürü

<https://tkd.org.tr/TKDDData/Uploads/files/2-1162.pdf>

Tedaviyi yönlendirmede ve izlemde ekokardiyografi:

Embolik olayların tahmininde ekokardiyografinin önemli bir rolü vardır. >10 mm üzerinde vejetasyonu olan hastalarda sistemik embolizasyon riski fazladır. **Özellikle vejetasyon çapı >15 mm, mobil vejetasyon, mitral kapak tulumu ve S. aureus enfeksiyonlarında risk daha fazladır. Cerrahi tedavi kararı alınmasında da vejetasyon çapı önemlidir.**

Embolizasyon gelişmemiş bir hastada ameliyat; büyük vejetasyonların (>10 mm) varlığında, komplike bir seyirle ilgili diğer durumlar (kalp yetmezliği, uygun anti-biyotik tedavisine karşın inatçı enfeksiyon, apseler vb.) söz konusu ise ve özellikle de vejetasyonun mitral kapakta yer aldığı hastalarda endikedir. Embolizmi önlemek için yapılan ameliyat, çok erkenden, embolizm riskinin en yüksek olduğu dönem olan antibiyotik tedavisinin başlatılmasından sonraki ilk birkaç gün içinde yapılmalıdır.

İnfektif endokarditte sürekli bakteriyemi olduğu için kan kültürlerinin ateşli dönemde alınması zorunlu değildir. Farklı zamanlarda alınan bütün kan kültür setlerinde üreme olması beklenir. Kan kültürü alınmadan ampirik tedavi başlanmamalıdır. Belirgin klinik bulgu yoksa ampirik tedavi başlanmaz ve kültür sonucu (2-3 gün) beklenir.

Endokardit tanı ve tedavisi; Kardiyoloji, KVC, Radyoloji, Nöroloji ve Enfeksiyon Hastalıklarının multidisipliner yaklaşımını gerektirir.

İnfektif endokarditli hemodiyaliz hastasında ampirik antibiyoterapi (örnek tedavi):

Daptomisin 48 saatte bir 1x350 mg + Gentamisin flk. 1x160 mg (diyaliz sonrası)

Prostetik kapak endokarditi ampirik tedavi:

Prostetik kapakta muhtemel endokardit etkenleri:

Postop <2 ay: S.aureus, S.epidermidis

Postop >2 ay: S. aureus, S.epidermidis, Viridans streptokoklar, Enterokoklar

Vankomisin 15-20 mg/kg, 2 veya 3x1 IV. (2x1 gr/gün) 6 hafta süreyle + Gentamisin 1 mg/kg, 3x1 IV. (3x60 mg/gün) 14 gün süreyle + Rifampisin 300 mg 3x1 po veya IV. 6 hafta süreyle.

Doğal kapak endokarditi ampirik tedavi:

Akut, fulminan seyir gösteren olgularda 3 ardışık kan kültürü alındıktan sonra ampirik tedavi başlanmalıdır. Kan kültürü negatif infektif endokarditlerde; Wright Agl. testi ve Coxiella Faz-1 IgG başta olmak üzere serolojik testler istenmelidir.

Doğal kapakta muhtemel endokardit etkenleri ve oranları:

S. aureus %30, Streptokokkus spp %25, Enterokokkus %10, HACEK grubu %2,

Vankomisin 15-20 mg/kg, 2 veya 3x1 IV. (2x1 gr/gün) + Seftriakson 2gr/gün IV. Tedavi süresi 4-6 haftadır.

veya

Vankomisin 15-20 mg/kg, 2 veya 3x1 IV. (2x1 gr/gün) 6 hafta süreyle + Gentamisin 1 mg/kg, 3x1 IV. (3x60 mg/gün) 14 gün süreyle. Nefrotoksisiteyi azaltmak için gentamisin günde tek doz önerilmektedir.

Vankomisinin serum konsantrasyonunun 15-20 mikrogram/ml olması gerekiyor. Vankomisin yerine Daptomisin 6 mg/kg/gün IV. dozunda verilebilir.

İnfektif endokardit ile ilgili notlar:

- İnfektif endokardit düşünülen hastadan alınan kan kültüründe üreme olmazsa Brucella, Coxiella ve Bartonella serolojileri bakılmalıdır.
- İnfektif endokardit şüphesi ile ameliyat edilen hastaların kalp kapakları hem mikrobiyolojik hem de histopatolojik olarak incelenmelidir.
- Ekokardiyografide bulgu saptanmazsa çok kesitli BT, PET BT veya işaretli lökosit sintigrafisi çekilmelidir.
- İnfektif endokardit riski çok yüksek hastalarda kanamalı dental işlem yapılacaksa işlemten 1 saat önce 2 gr amoksisilin profilaksisi yapılmalıdır.
- Vejetasyon: Fibrin ve trombositler içine gömülmüş bakterilerdir.

İnfektif endokarditte hemokültür:

İki veya daha fazla set kan kültürü alınmış ve tümünde koagülaz negatif stafilokok (KNS) ürediğinde; %28 kontaminasyon, %13 belirsiz, %59 bakteriyemi olduğu saptanmıştır. Fakat tek örnekte KNS ürediğinde; %67 kontaminasyon, %14 belirsiz, %19 bakteriyemi görülmüştür. **Bir hastanede alınan 100 kan kültürünün %3'ünden fazlasında KNS üremesinin olması; o hastanede kan kültürlerinin uygunsuz alındığı ve kontaminasyona neden olduğu anlamına gelir.**

Fungemi düşünüldüğünde, rutin kullanılan aerop şişelerin yanı sıra mantarların daha kolay izolasyonunu sağlayan özel besiyerleri tercih edilir.

Hemokültür alımı ile ilgili bazı bilgiler:

Kan kültürü örneği almak için en uygun zaman, üşüme ve titremelerin başladığı, ateşin ortaya çıkmasından önceki 30-60 dakikalık dönemdir. Pratikte en uygunu ise ateş çıkmaya başladığında vakit kaybetmeksizin alınmasıdır.

- Kullanılacak vene daha önceden girişim yapılmış olmamalıdır. Kan alınacak bölge mümkünse, önce sabunlu su ile temizlenmelidir. Daha sonra merkezden çevreye doğru 5-6 cm çapında bir alan antiseptik solüsyon ile silinmelidir. Girişim yapılacak bölge ya alkol ya da iyot bazlı antiseptikle temizlenmelidir. Alkol bazlı antiseptik kullanılmışsa 30 saniye, iyot bazlı antiseptik kullanılmış ise 2 dakika bekledikten sonra vene girilmelidir.
- Kan, vene bir girişte alınmalıdır. Bir girişte alınamamışsa ve tekrar vene girilecekse, yeni bir enjektör, yeni bir eldiven ile yeni bir venden alınmalıdır. Kan alınacak ortamda hava cereyanı olmamalıdır.
- Kan kültür şişesinin lastik tıkaçı da %70'lik etil veya izopropil alkol ile silinmeli (iyot kullanılmamalı) ve bir dakika beklenilmelidir.
- Steril eldiven giyilmemiş ise; turnike bağlarken veya damarı palpe etmek için silinen bölge ellenmemelidir. Kanı aldıktan sonra iyodu uzaklaştırmak için cilt alkol ile temizlenmeli ve kuruması beklenmelidir.
- Bir bakteriyemi epizodunda iki ya da üç set kan kültürü alınmalıdır. Bir set kan kültürü iki hemokültür şişesinden oluşur. Erişkinde girilen venden bir set için 20 ml kan alınır. 10 ml, bir şişeye geri kalan 10 ml de diğer şişeye aktarılır. İki set kan kültürü arasında 30 dakika zaman olmalıdır. Üç set alınamıyorsa 0, 30 ve 60. dakikalarda alınmalıdır. İnfektif endokardit düşünülmüyorsa 0, 60 ve 120. dakikalarda alınmalıdır. İnfektif endokarditte anaerob bakteriler de etken olabileceğinden, alınan 20 ml'lik her set kanın 10 ml'si aerob, geri kalan 10 ml'si de anaerob kan kültürüne ekilir. 3 set kan kültürü alınması hastadan bir gün içinde 60 ml kan alınması anlamına gelir.
- Kan, laboratuvara hemen ulaştırılamayacaksa buzdolabında değil; etüv varsa etüvde, yoksa oda ısısında bekletilmelidir. Oda ısısında en fazla 2 saat bekletilmelidir.
- Kan kültürü için kan, yetişkinlerden ortalama 10 cc alınmalıdır. Çocuklarda hastanın yaşına bağlı olarak her şişe için ½ -5cc alınabilir.
- Kan kültürü, antibiyotik veya kemoterapötik madde verilmeden önce alınmalıdır. Ancak, hasta antibiyotik tedavisi alıyorsa, kesilmemesi gerekli ise, bir sonraki dozdan hemen önce alınmalıdır. Laboratuvara hangi antibiyotiği almakta olduğu da bildirilmelidir.
- Hemokültür kanı, damar içi kateterlerden alınmamalıdır. Ancak damar içi katetere bağlı bakteriyemi düşünülen olgularda hem damar içi kateterden hem de periferik kullanılmamış bir venden kan kültürü alınmalıdır. **Bu şekilde bir kateter ve bir venden alınmış hemokültürlerden kateterden alınanda venden alınandan 2 saat önce üreme olmuş ise kateter enfeksiyonu düşünmek gerekir.** Kateter en-

feksiyonu düşünülerek çıkarılan kateterin damar içinde kalan kateter ucu normal kültüre gönderilmelidir.

- Santral venöz kateteri olan hastalarda kateter enfeksiyonu düşünülüyorsa, kontaminasyon kaynağı olabileceğinden dolayı zorunlu haller dışında santral venöz kateter kan kültürü alımı için kullanılmamalıdır.
- İlk kültürlerden sonraki izlem kültürleri için 48-72 saat süreyle çıkacak sonuç beklenmeli ve üreme olmaz ise izlem kültürleri alınmalıdır.
- Damar problemi veya başka bir nedenle bir gün içinde hastadan sadece bir set kan kültürü alınabilecek ise iki ayrı kol kullanılmalı ve her bir venden 10'ar ml kan alınmalıdır.

<https://www.medikalakademi.com.tr/wp-content/uploads/2014/06/kan-kultur-uygulama-klavuz.pdf>

18. İnfluenza

Orthomyxoviridae ailesinden zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. İnfluenza virüsü nükleokapsid ve matriks proteinlerine göre 4 antijenik tipe ayrılır:

İnfluenza virüsü nükleokapsit ve matrix proteinlerine göre 4 antijenik tipe ayrılır.

İnfluenza A

İnfluenza B

İnfluenza C

İnfluenza D (insanda hastalık yapmaz)

Antijenik yapı olarak 16 hemagglütinin, 9 nöraminidaz antijenik yapısı mevcuttur.

Tarihsel süreçte yaşanmış influenza pandemileri:

1918	1957	1968	2009
İspanyol gribi	Asya gribi	Hongkong gribi	Meksika gribi
H1N1	H2N2	H3N2	H1N1
50 milyon ölü	1-2 milyon ölü	1-4 milyon ölü	18 bin ölü

A/California/8/2009/pH1N1 ile tanımlanan bir influenza virüsünün açılımı;

Tipi: İnfluenza A, ilk kez Kaliforniyada tanımlanmış, tanımlayan laboratuvarın kodu 8, 2009 yılında tanımlanmış ve majör antijenik yapısı H1N1 şeklindedir.

Belli başlı grip etkenleri:

H3N2: Mevsimsel grip

H5N1: Avian influenza (kuş gribi)

H7N9: Avian influenza (kuş gribi)

H1N1: Swine flu (domuz gribi)

H2N2: Asian flu

H1N1varyant: Domuz, kuş, insan karışımı

H7N9 enfeksiyonu çok ciddi klinik tabloya neden olmaktadır. Mortalite hızı %39 civarındadır. Hastaların %91'inde pnömoni, ARDS, böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlar görülmektedir.

Antijenik drift: Antijenik kayma-küçük mutasyon, epidemilere neden olur.

Antijenik shift: Antijenik sapma-major sapma, pandemilere neden olur.

İnfluenza Tedavisi:

Oseltamivir (Tamiflu) 75 mg tb. 2x1 gün. (5 gün). Pnömonide 5-7 gün süreyle. Profilakside 1x1 tb 10 gün süreyle.

Zanamivir (Relenza) 5 mg blister inhaler 2x10 mg/ gün (günlük total 20 mg). Profilakside 1x10 mg/gün. 10 gün süreyle.

İnfluenzada oseltamivir kullanma endikasyonları:

- Grip veya grip komplikasyonu olarak gelişen pnömoni nedeniyle hastaneye yatırılanlar
- Grip aşısı endikasyonu olanlar (> 65 yaş üzeri olanlar gibi)
- Gebe ve lohusalarda (doğum sonrası ilk 15 gün içinde olan lohusalar)
- Grip hastalığını ağır geçirdiği bilinenler

Türkiye'de 2 tip inaktif influenza aşısı var: Üçlü (Trivalan) (IIV3) ve dördü (Tetra-
valan) (IIV4)

İnfluenza benzeri hastalık (İBH) yapan viral etkenler:

- İnfluenza A H3N2, H1N1
- İnfluenza B
- Rhinovirus
- Parainfluenza virüs
- Adenovirus
- Coronavirus
- RSV
- Human metapneumovirus

İnfluenza, semptomların başlamasından 1 gün öncesinden 5-7 gün sonrasına kadar bulaşıcıdır.

Bir kış sezonunda bir veya iki kez influenza (influenza A, influenza B) geçirilebilir. Bundan fazla influenza benzeri hastalık geçiriliyorsa etken muhtemelen soğuk algınlığı (nezle) virüsleridir. İnfluenza (grip) klinik bulguları ile nezle klinik bulguları farklılık arz eder. Gripte ateş, eklem ve etraf ağrıları ile öksürük ön planda iken, nezlede burun akıntısı ve hapşıрма ön plandadır. Nezle geçirenler günlük fiziksel aktivitelerini kolaylıkla yapabilirken, gripte aşırı halsizlik nedeniyle bu mümkün olmayabilir.

19. Malaria

Plasmodium ailesine ait protozoonlar tarafından oluşturulan ve anofel cinsi sivrisinekler ile insanlara bulaşan, ateş nöbetleri, anemi, trombositopeni ve splenomegali ile seyredip, başlangıçta akut, tedavi edilmediğinde ise kronikleşme eğilimi gösteren paraziter bir enfeksiyondur. **Etkenler; P. vivax, P. ovale, P. falciparum, P. malariae ve son zamanlarda uzak doğudan bildirilen P. knowlesi'dir.**

Eskiden Türkiye'de en çok P. vivax'ın etken olduğu sıtma vakaları görülmüştü. 2010 yılından beri Türkiye'de yerli sıtma vakası görülmemektedir. Bu tarihten itibaren görülen vakalar ya nüks ya da import vakalardır. Ancak son zamanlarda Suriye'den ülkemize olan göçler nedeni ile Güneydoğu Anadolu illerimizde az sayıda da olsa Suriye kaynaklı P.vivax sıtması yeniden görülmeye başlanmıştır. İmport vakalar arasında en sık P. falciparum sıtması görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2020 yılında dünyadaki toplam vaka sayısı 241 milyondur. Bu vakaların %95'i Afrika'dadır. 2020 yılında sıtmaya bağlı 627 bin ölüm gerçekleşmiştir. Ölümlerin %96'sından fazlası Afrika'da ve %80'i 5 yaş altı çocukları kapsamaktadır.

P. vivax ve P. ovale enfeksiyonlarından sonra oluşan hipnozoit formlar nedeniyle nüksler görülmektedir. Bu nedenle hipnozoit formlarda tedaviye ayrıca primakin eklemek gerekir.

Sıtma geçirildikten sonra hücresel ve humoral bağışıklık gelişir. Ancak bu bağışıklık kalıcı değildir. Hastalığı geçirenler daha hafif seyirli olmak üzere tekrar geçirebilirler. P. falciparum sıtmasının prognozu kötüdür. P. falciparum sıtmasında klasik sıtma tablosuna, çoğu kez tam bir hepatit tablosu da eklenir. Hastalığın seyrinde hipoglisemi, ALT, AST, bilirubin, LDH ve kreatinin yükseliği görülebilir.

P. falciparum sıtmasının diğerlerinden farkı:

1. Gametositler muz şeklindedir.
2. Periferik yaymada gametosit ve taşlı yüzük dışında form yoktur.
3. Eritrositler içinde maurer cisimciği vardır.
4. Bir eritrosit içinde birden fazla taşlı yüzük formu vardır.
5. Çocuklarda %12 oranında ilave olarak bakteriyemi de vardır.

Türkiye'de import vaka olarak genellikle P. falciparum sıtması görüldüğü ve çoğunlukla da klorokin dirençli olduğu için tedavide artemisin bazlı ilaç rejimleri kullanılmaktadır: Artemether 20 mg + lumafantrine 120 mg kombine preparat; coartem tb ticari ismiyle mevcuttur. 2x4 tb üç gün süre ile verilmektedir.

P. falciparum sıtması olan gebelerde 1. trimesterde kinin + klindamisin güvenle kullanılabilir.

20 Temmuz 2018'de onay alan Tafenoquin 300 mg tek doz olarak kullanıldığında P.vivax relapslarını önleyerek kür sağlamaktadır.

Böbrek yetmezliği, mental değişiklikler, ARDS, sarılık, ileri derecede anemi ve paraziteminin %5' in üzerinde olduğu durumlarda sıtma tedavisinin parenteral yapılması gerekir.

Endemik bölgelere seyahatlerde sıtma profilaksisi:

Genellikle klorokin veya doksisiklin kullanılır. Klorokin kullanılacak ise 150 mg baz tabletlerinden haftada 2 tb, gitmeden bir hafta önce haftanın belli bir gününde alınır, seyahat boyunca da yine her hafta, haftanın aynı günü 2 tb alınır, ülkeye döndükten sonra 4 hafta süre ile haftada 2 tb kullanılmaya devam edilir. Doksisiklin kullanılacak ise seyahatten bir gün öncesinden başlayıp, seyahat boyunca ve döndükten 4 hafta sonrasına kadar günde bir tb (100 mg) kullanılır.

30 yıllık çaba sonunda geliştirilen RTS,S ya da Mosquirix adlı aşı, 2018 yılından itibaren pilot ülke olarak Gana, Kenya ve Malavi'de birer ay arayla üç doz, 18. ayda 4. doz olmak üzere toplam 4 doz şeklinde uygulanmaya başlandı.

2021 yılı verilerine göre bu 3 ülkede toplam 2,3 milyon doz aşı uygulanmış. Aşının sıtmadan ölümü %30 oranında azalttığı bildirilmektedir.

En çok insan öldüren hayvanlar:

Anofel türü sivrisinek (bulaştırdığı malarya ile): 627 bin ölüm /yıl

Yılan: 50 bin ölüm/yıl

Akre: 5 bin/yıl

20. Sifiliz

Sifiliz, *Treponema pallidum*'un neden olduğu sistemik bir enfeksiyondur. Hamilelik esnasında transplasental geçiş fetal enfeksiyona neden olmaktadır. Bu geçiş; konjenital enfeksiyon, perinatal ölüm dahil olmak üzere birçok komplikasyona neden olabilir. Gebelikte sifiliz taraması yaygın olarak önerilmektedir. Bu nedenle, rutin serolojik taramalar ilk gebelik muayenesinde yapılmalıdır.

Tarama testi treponemal veya nontreponemal olabilir. Nontreponemal test olarak rapid plasma reagin (RPR), Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) veya toluidine red unheated serum test (TRUST) tercih edilebilir. Treponemal test olarak da fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS), *Treponema pallidum* haemagglutination (TPHA), *Treponema pallidum* particle agglutination assay (TPPA), *Treponema pallidum* enzyme immunoassay (TP-EIA) ve chemiluminescence immunoassay (CIA) gibi testler mevcuttur.

Nontreponemal testler; otoimmün hastalıklar, HIV enfeksiyonu, bazı aşılar, madde kullanımı, gebelik ve yaşlılık durumlarında yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Bu yüzden nontreponemal testlerde elde edilen pozitif sonuçların daha sonra treponemal testlerle doğrulanması gerekir.

Nontreponemal testlerdeki antikor titresi aynı zamanda hastalığın aktivitesini gösterir. Bu titre tedavi takibinde de kullanılır. Aynı serolojik testte dört kat artış veya azalış anlamlıdır (Örneğin; 1:16'dan 1:4'e veya 1:8'den 1:32'ye). Serolojik testlerde aynı test yönteminin (VDRL veya RPR) kullanılması ve testin aynı laboratuvarda yapılması önemlidir. Reaktif treponemal testler ise genellikle tedavi veya hastalıktan bağımsız olarak yıllarca yüksek kalabilir. Bu nedenle treponemal testler tedavi cevabını göstermede kullanılmaz.

Nörosifiliz tanısı; beyin omurilik sıvısının incelenmesi, pozitif serolojik testler ve nörolojik bulgulardan hareketle konulabilir. BOS-VDRL testi duyarlı, ancak özgül değildir. Pozitif sonuç tanıyı teyid eder, ancak negatif sonuç tanıyı ekarte ettirmez. Nörosifiliz klinik bulguları, pozitif serolojik test sonucu ve BOS'da protein ve hücre varlığında, BOS-VDRL sonucunun negatif olması nörosifilizi ekarte ettiremez. Bu durumda ek olarak BOS'da FTA-ABS testleri uygulanmalıdır. FTA-ABS testi BOS-VDRL testine göre daha az spesifik ama daha duyarlı bir testtir.

Tüm hamile kadınlarda doğum öncesi ilk karşılaşmada tarama testleri önerilmektedir. Enfeksiyon riski yüksek kadınlarda 28 ila 32. haftada ve doğumda tarama testi tekrarlanmalıdır.

Tarama testi pozitif çıkan gebelerde doğrulama testi yapılır. Doğrulama testi pozitif sonuçlanmış ise tedaviye alınır. Doğrulama testi negatif ise tarama testinin treponemal mi yoksa nontreponemal mi olduğuna bakılır. Tarama testi treponemal test ise farklı antijenik yapının kullanıldığı yeni bir treponemal test ile yapılır.

Sifilizin klinik evreleri:

- 1. Erken (enfeksiyöz) dönem** (<1 yıl, European Centre for Disease Prevention and Control- ECDC) (<2 yıl, Dünya Sağlık Örgütü-DSÖ)
 - a. Primer: Giriş yerinde tek ağrısız ülser (chancre), bölgesel adenopati
 - b. Sekonder (primer lezyondan 4-8 hafta sonra): Yaygın ve / veya avuç içi ve tabanı içeren döküntü, ateş, halsizlik, mukokutanöz lezyonlar, hepatit, artrit, glomerülonefrit, kondiloma lata, farenjit, alopesi
 - c. Erken latent: Asemptomatik
- 2. Geç (non-enfeksiyöz) dönem** (>1 yıl, ECDC) (>2 yıl, DSÖ)
 - a. Geç latent: Asemptomatik
 - b. Tersiyer (3-20 yıl)
 - Gomatöz: Deri, deri altı dokuları, kemikleri ve iç organları tutan granülo-matöz hastalık.
 - Kardiovasküler: Aort anevrizması, aort yetmezliği
 - Nörosifiliz: Her dönemde görülebilir. MSS'nin tutulduğu anlamına gelir. Asemptomatik menenjit, semptomatik menenjit, inme ve tabes dorsalis. Bunlara eşlik eden oküler/otolojik sifiliz de nörosifiliz olarak kabul edilir.
- 3. Konjenital sifiliz**
 - a. Erken konjenital (doğumdan sonra 2 yıl)
 - b. Geç konjenital (>2 yıl)

Sifilizde tedavi:

Penisilin hem gebe hem de gebe olmayan bireylerde sifiliz tedavisinde standarttır. Gebelerde Jarisch-Herxheimer reaksiyonu ve tedavinin erken doğum gibi potansiyel yan etkileri nedeniyle en az 24 saat boyunca sürekli fetal izlemeli bir doğum ünitesinde ilk penisilin dozunun verilmesi önerilmektedir. Penisilin, gebelik sırasında sifilizin tek uygun tedavisi olarak kabul edildiğinden, penisilin alerjisi olan hamile kadınların duyarısızlaştırılması ve penisilin ile tedavi edilmesi gerekir.

Evrelere göre sifiliz tedavisi:

Primer, sekonder ve erken latent sifiliz

Tek doz benzatin penisilin G; 2,4 milyon ünite IM (genellikle her bir kalçaya 1,2 milyon ünite) olarak uygulanır. Primer, sekonder veya erken latent sifilizi olan gebe kadınlara, ek tedavinin faydalı olduğuna dair bulgular vardır. İkinci doz benzatin penisilin G; 2,4 milyon ünite IM olarak ilk dozdan bir hafta sonra verilebilir.

Geç, latent, tersiyer ve başlangıç zamanı bilinmeyen sifiliz

Benzatin penisilin G; 2,4 milyon ünite haftada bir kez IM (genellikle her bir kalçaya 1,2 milyon ünite) olmak üzere üç hafta boyunca (7,2 milyon ünite toplam doz) uygulanır. Geç latent sifilizli hastalarda doz atlanması kabul edilemez. Gebe kadınlarda doz atlanırsa tedavi tam olarak baştan yapılmalıdır.

Nörosifiliz ve oküler sifiliz tedavisi

Kristalize penisilin G; günde 18 ila 24 milyon ünite, her dört saatte bir 3 ila 4 milyon ünite IV olarak ve 24 saat boyunca sürekli infüzyon şeklinde, 10 ila 14 gün süreyle uygulanır.

Post-exposure profilaksi

Tek doz benzatin penisilin G; 2,4 milyon ünite IM (genellikle her bir kalçaya 1,2 milyon ünite) olarak uygulanır.

Penisiline karşı alerjik reaksiyon öyküsü olan hamile kadınlar için tek çare duyarısızlaştırma ve bunu takiben penisilin tedavisidir. Alternatif rejimler anne için veya fetus için güvenli değildir veya konjenital enfeksiyonun önlenmesinde etkili değildir.

Penisilin duyarısızlaştırmasının mümkün olmadığı dünyanın bazı bölgelerinde, DSÖ, gebelerdeki erken dönem sifiliz tedavisinde (primer, sekonder veya erken latent sifiliz) aşağıdaki nonpenisilin tedavilerden birini önermektedir:

- Eritromisin 4x500 mg/gün, 14 gün boyunca PO veya
- Seftriakson 1x1 gr, 10 ila 14 gün boyunca İM veya
- Azitromisin 2 g tek doz PO

DSÖ gebelerdeki geç sifilizin nonpenisilin tedavisi için; 30 gün boyunca 4x500 mg/gün, PO eritromisin ile tedavi önermektedir. Eritromisin ve azitromisin plasenta bariyerini tamamen geçemez ve fetus etkili bir şekilde tedavi edilemez. Bu nedenle, DSÖ gebelik esnasında bu rejimlerle tedavi edilen kadınlardan doğan bebeklerin ayrıca 10 ila 15 günlük bir penisilin tedavisi almasını önermektedir.

Kanıtlanmış veya yüksek olasılıklı konjenital sifiliz ve tedavisi:

Tedavide Kristalize Penisilin G, hayatın ilk 7 gününde 12 saatte bir ve sonrasında 8 saatte bir 50.000 ünite/kg IV dozunda (100.000-150.000 ünite/kg/gün) 10 gün veya Prokain Penisilin G 50.000 ünite/kg/gün, tek doz IM 10 gün verilir.

21. Dirençli Bakteri Enfeksiyonları

ESCAPE (MDR özelliği olan bakteriler) ve direnç türleri:

- *Enterococcus faecium* - VRE
- *Staphylococcus aureus* – MRSA, MRKNS, Vancomycin resistant *S. aureus* (VRSA), VISA
- *Klebsiella pneumoniae* - KRE
- *Acinetobacter baumannii* – OXA, TEM, CTX-M
- *Pseudomonas aeruginosa* – ESBL, KRE
- *Enterobacter* spp. (*E.coli*) – ESBL, KRE

Vankomisine Dirençli Enterokoklar (VRE)

Enterokoklar, düşük virulans özelliklerine sahip gram pozitif koklardır. İnsanlarda VRE sıklıkla gastrointestinal sistemde kolonize olur.

Enterokoklarda hücre duvarı sentez edilirken, ligaz enzimi ile iki D-alanin molekülü birbirine bağlanır ve D-alanin-D-alanin oluşur. Ardından, transglikolizasyon, transpeptidasyon ve peptidoglikan tabaka sentezi gerçekleşir. Vankomisin, pentapeptidin D-ala-D-ala terminal dizisine bağlanır ve hücre duvarı sentezini inhibe eder. VRE'de ise, ligaz enzimi ile D-ala-D-ala ucunun yapısını değiştirir ve D-ala-D-laktat meydana gelir ki bu farklı uca vankomisinin bağlanma yeteneği çok azdır; böylece hücre duvarı sentezi, dolayısı ile enterokokların üremeleri devam eder.

VRE direnç profili:

Özellik	VanA	VanB	VanC	VanD	VanE	VanG
Vankomisin	>64	4 ila >1024	2 -32	16 -256	16	16
Teikoplanin	>16	0,25 -2	0,12 -2	2 -64	0.5	0.5
Prekürsör	laktat	laktat	serin	laktat	serin	serin
Transfer	+	+	-	-	-	?
İndüklenme	+/+	+/-	+/-	-	+	?
Vankomisin/ teikoplanin						
Mikroorganizma	Hepsi	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>E. gallinorum</i> <i>E. flavescens</i>	<i>E. gallinorum</i> <i>E. flavescens</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>

Enfekte veya kolonize hastalar mümkünse tek kişilik odalarda izole edilmeli, mümkün olmayan durumlarda benzer özellikteki diğer hastalar ile birlikte yatırılmalıdır.

Temas izolasyon önlemleri, birer haftalık arayla alınan üç dışkı kültürü negatif olana kadar sürdürülmeli, Enfeksiyon Kontrol Komitesi önerileri doğrultusunda sonlandırılmalıdır.

VRE ile kolonize veya enfekte hastaların taburculuğunu takiben hasta odalarının tüm yüzeyler dezenfekte edilmeli ve çevreden kontrol kültürleri alınmalıdır. Or-

tam kültürlerinin sonuçları belli olana kadar bu odalara yeni hasta yatırılmamalı ve odadaki malzemeler başka hastalar için kullanılmamalıdır.

VRE ile enfekte ve/veya kolonize hasta taburcu olduktan sonra odaya yeni hastanın alınması aciliyet arz ediyorsa ve bu nedenle oda kültür sonuçlarının çıkması beklenemeyecek ise, oda iki kere üst üste yüksek riskli alan temizlik talimatına uygun bir şekilde dezenfekte edilir ve yeni hasta kabul edilir.

VRE besiyeri:

6 mikrogram/ml vankomisin + 64 mikrogram/ml seftazidim içeren enterokokkoselli agar. 24, 48 ve 72. saatlerde siyah koloni oluşumu.

Prensip olarak özellikle VRE kolonizasyon ve enfeksiyon oranı yüksek merkezlerde yoğun bakım ünitelerine yatırılan tüm hastaların rektal sürüntülerinin alınarak VRE taraması yapılması öneriliyor. İzolasyon veya kohortlama açısından aciliyet söz konusu ise VRE PCR ile daha kısa sürede sonuç alınabilir.

VRE kolonizasyon ve enfeksiyon risk faktörleri:

1. Ağır hastalık
2. İmmünsüpresif ve kemoterapi uygulanan hastalar
3. Uzun süre hastanede yatış
4. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
5. Cerrahi veya diğer girişimlerin uygulandığı hastalar
6. Kronik böbrek yetmezliği

Bu risklere sahip hastalardan öncelikli olarak rektal sürüntü kültürü alınmalıdır.

VRE kolonize ve enfekte hasta takip önerileri:

1. VRE kolonizasyon ve enfeksiyon oranı yüksek merkezlerde Yoğun Bakım Üniteleri, Hematoloji-Onkoloji Üniteleri ve Hemodiyaliz Ünitelerindeki hastalardan aylık perirektal sürüntü alınmalıdır.
2. İzolasyon önlemleri sonlanmadan taburcu olanlar hastaneye tekrar geldiklerinde otomasyon sisteminde uyarı olmalıdır.
3. Hastanın tetkik veya işlem için götürüldüğü bölümler VRE açısından haberdar edilmeli ve öncelik tanınmalıdır.
4. **VRE enfeksiyonunda linezolid, daptomisin veya tigesiklin kullanılabilir.**

Acinetobacter baumannii

Dirençli acinetobacter enfeksiyonlarında vaka bazlı değerlendirilerek aşağıdaki kombinasyonlar kullanılabilir:

Ampisilin/sulbaktam + meropenem + polimiksin B

Kolistin veya polimiksin B + meropenem

Kolistin veya polimiksin B + sulbaktam

Kolistin veya polimiksin B + tigesiklin

Acinetobacter tedavisinde mortalite açısından kolistin + meropenem kombinasyon tedavisinin tekli kolistin tedavisine üstünlüğü yoktur. Kolistin monoterapisinin avantajı; meropenem direncinin engellenmesidir. Kolistin monoterapisinin dezavantajı ise; enfeksiyon polimikrobiyal ise kolistin dar spektrumu nedeniyle tedavi başarısızlığıdır.

Son zamanlarda kolistin ile diğer tüm antibiyotiklere dirençli ve sadece TMP-SMX'e duyarlı acinetobacter suşları görmeye başladık. Bu olgularda uygun tedavi seçeneği, kolistin dirençli de olsa kolistin + co-trimoksazol olabilir. TMP-SMX (80/400 flk) dozu trimetoprim bazlı 10 mg/kg/gün IV, 2 veya 3'e bölünmüş günlük doz şeklindedir.

2018 yılında ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada, nazokomiyal enfeksiyon etkeni olan **A. baumannii'lerde kolistin direnci %2,1** olarak bulunmuştur.

Yapılan çalışmalar, **sefiderokol** ve imipenem ile kombine edilmiş **sulbaktam-durlobaktamın** karbapeneme dirençli acinetobacter enfeksiyonlarında etkili olduğunu göstermektedir.

22. Mikrobiyata

- Evrenin yaşı 13,8 milyar yıl, dünyanın yaşı 4,5 milyar yıl, **bakterilerin yaşı 3,5 milyar yıl**, insanın dünya serüveni ise 195 bin yıldır.
- İnsan vücudunda 10^{13} (10 trilyon) hücre ve 10^{14} (100 trilyon) bakteri var.
- İnsan vücudunun taşıdığı genetik baz bilgi 23 bin, insan vücudundaki bakterilerin taşıdığı genetik baz bilgi 8 milyondur.
- Sadece ağızda 6 milyar bakteri var. Evlenirken kişinin florası ile de evleniliyor.
- Kalın bağırsakta yaklaşık 1,5 kg bakteri var.
- Mikrobiyata fonksiyonel bir organımızdır; kısa zincirli yağ asitlerini, K vitaminini ve bazı antibiyotikleri üretir.
- İnsan bağırsağında 500 çeşit bakteri var.
- Prevotella grubu bakteriler karbonhidrat ve bitkisel yağ ile beslenenlerde fazladır.
- Bakteroides grubu bakteriler proteinle beslenenlerde daha fazladır.
- Sinir sisteminin %40'ı GİS'te yer alır.
- İmmün sistemin %70'i GİS'tedir.
- Bebek zannedildiği gibi anne karnında tamamen steril değildir. Ama ilk florayı doğum esnasında vajen florasından alır.
- Sezaryen ile doğanlar hastane florasını alırlar. Avrupa'da bazı merkezlerde sezaryen ile doğan bebeklerin ağızına vajen salgısı emdirilmiş sargı bezi sürülerek anenin florasını edinmesi sağlanıyor.
- Sezaryen ile doğan çocuklarda alerjik reaksiyonlar ve astım daha fazla görülür.
- Dışarıdan alınan patojen bir bakterinin GİS'te yerleşmesi için; tutunacak yer, uygun ısı ve uygun pH gerekir. Normal GİS florası; patojen bakterilerin GİS'e yerleşmesine pH ve antibiyotik üretimi ile engel olur. Flora bakterilerinin vankomisin, penisilin, sefalosporin ve kloramfenikol ürettiği biliniyor.
- **Kullanılan her antibiyotik mikrobiyataya sıkılan bir kurşundur.**
- Bebekliğin ilk 2-6 ayında anaerobik antibiyotik kullanımı obeziteyi artırır.

- Normalde bir piliç 42 günde kesime gelir. Antibiyotik verilerek bu süre 28 güne çekilir. Antibiyotik piliçte obeziteye neden olur.
- Bazen balık çiftliklerinde kinolonlar kullanılır. Kinolon verilerek üretilen balıklarla beslenen bebek ve çocuklarda kinolon dirençli E. coli görülüyor.
- Anaerobik etkili antibiyotik kullanılan bebeklerin ileri yaşlarda inflamatuvar bağırsak hastalığına yakalanma oranı 20 kat fazladır.
- Antibiyotikler hem motiliteyi artırarak hem de florayı bozarak ishale neden olurlar.
- C. difficile tedavisinde metronidazol, vankomisin veya feçes transplantasyonu uygulanıyor.
- Mikrobiyota normal yapısının bozulmasının C. difficile enfeksiyonu gelişiminde, sepsisemide ve dirençli bakterilerin yayılımında etkili olduğu bilinmektedir.
- Türk toplumunda Helicobacter pylori taşıyıcılık oranı %70'dir. Gastroenterologlar genellikle H. pylori gördüklerinde öldürme (!) taraftarıdır. H. pylori vücuda yararlı bir flora bakterisidir. H. pylori pozitif olgular daha çabuk doyorlar, daha fazla lezzet alıyorlar ve alınan enerji daha az depolanıyor. H. pylori negatif olgularda obezite riski daha fazladır.

Helicobacter pylori

Peptik ülser, kronik gastrit, mide adenokanseri ve mukoza associated lymphoid tissue (MALT) lenfoma ile ilişkisi gösterilmiş olduğundan dolayı gerek görüldüğünde araştırılmalı (**üre nefes testi**) ve endikasyon dahilinde uygun tedavi verilmelidir. **Makrolid direnci yoksa amoksisilin, klaritromisin ve PPI'dan oluşan üçlü ilaç kombinasyonu ile 14 günlük tedavi verilir.**

Makrolid direnci varsa 14 gün süre ile PPI + bizmut subsalisilat + metronidazol + tetrasiklin tedavisi verilir. Bizmut subsalisilat temin edilememişse, bizmutsuz alternatif tedavi rejimleri:

PPI + amoksisilin 2x1000 mg/gün + levofloksasin 1x500 mg/gün, 14 gün süreyle veya

PPI + amoksisilin 2x1000 mg/gün + Metronidazol 2x500 mg/gün + klaritromisin 2x500m/gün 14 gün süreyle.

Probiyotik:

Sindirim sistemi ve genel sağlık üzerine oldukça olumlu etkilere sahip olan canlı bakteri ve mayalardır. Probiyotik olarak bilinen mikroorganizmalar genellikle Lactobacillus, Streptococcus ve Bifidobacterium grubundandır. Ekşiyen ve sulanan yoğurtta probiyotik fazladır. Probiyotik tedavisi maksatlı yoğurt tüketimi için günde 30 litre yoğurt yemek gerekir.

Prebiyotik:

Probiyotik oluşumunu sağlayan maddeleri içerir. Bir başka deyişle probiyotiklerin besinleridirler.

Prebiyotik besinler:

Pırasa, yer elması, bamy, enginar, kereviz, domates, soğan, sarımsak, hindiba, kuşkonmaz, fasulye, mercimek, bezelye, nohut, yulaf, kara buğday, arpa, kepekli pirinç, ceviz, badem, fındık, keten tohumu.

Probiyotik endikasyonları:

- Atopik dermatit, ekzema
- Kolon kanseri riskini azaltır
- Antibiyotik nedenli ishal tedavisinde yararlıdır
- Nekrotizan enterokolit tedavisinde önerilmektedir.

23. Pnömoniler

Pnömoni etkenleri

Tipik pnömoni etkenleri:

Tedavide genellikle beta laktam antibiyotikler kullanılır.

- S.pneumoniae
- H. influenzae
- M. catarrhalis
- Gram Negatif Basiller (GNB)
- S. aureus

Atipik pnömoni etkenleri:

Bakteriyel etkenlerin tedavisinde genellikle kinolon ve makrolid grubu antibiyotikler kullanılır.

- L. pneumophila
- C. pneumoniae, C. psittaci
- M. pneumoniae
- Virüsler

İnterstisyel pnömoni etkenleri:

- PCP
- H.influenzae
- İnfluenza A, B
- CMV

CMV pnömonisinde tedavi minimum 3 hafta önerilmekle birlikte, klinik bulgular ve viral DNA negatifleşinceye kadar sürdürülebilir. CMV pnömonisi olgularında gansiklovir ile birlikte CMV hiperimmünglobulin kullanımı daha faydalıdır.

Toplum kökenli pnömonilerde hastaneye yatırılma risk değerlendirilmesi:

CURB 65 Skorlaması

C → Konfüzyon

U → Üre >42,8 mg/dl veya >7 mmol/L

R → Solunum sayısı >30/dk

B → Kan Basıncı Sistolik <90 mm Hg, Diyastolik <60 mm Hg

65 → Yaş >65

Her bir parametre 1 puan olarak değerlendirilir.

0 Düşük risk. Evde tedavi edilir.

1 → Düşük risk. Evde tedavi edilir.

2 → Orta risk. Olgu bazında değerlendirilerek evde veya hastanede tedavi edilir.

3 → Yüksek risk. Hastaneye yatırılır.

4-5 → Yüksek risk. Yoğun bakıma yatırılır.

Ayakta tedavi	Klinikte tedavi	Yoğun bakımda tedavi
CURB-65: 0-1	CURB-65: 2-3	CURB-65: 4-5

Akciğerde nodüler görünüm:

1. Malignitelere ve metastazlara bağlı olanlar:

3 mm ve altındaki nodüllerin kanser olasılığı; %0,2 iken, 8-20 mm arasındakilerde %18, 20 mm den büyük olanlarda ise %64'den fazladır.

2. Selim karakterli olanlar:

- Tüberküloz ve bakteriyel pnömoniler
- Akciğer kist ve abseleri
- İnvazif fungal enfeksiyonlar
- Romatoid artrit ve sarkoidoz gibi hastalıklar

Toplum kökenli pnömonilerde tedavi süreleri:

Sorumlu patojene göre tedavi süresi değişmekle birlikte, genel olarak ampirik tedavide hastanın ateşi düştükten sonra tedavi bir hafta daha sürdürülmelidir. Bu süre genellikle 7-10 gündür.

Etken belli ise;

Pnömonokok pnömonisinde 7-10 gün,

Mycoplasma ve chlamydia pnömonisinde 14 gün,

Legionella pnömonisinde 14-21 gün,

Etkeni saptanmayan ağır pnömonilerde 14-21 gün.

Antibiyotik tedavisine yanıtın değerlendirilmesi:

Tedaviye alınan pnömonili bir hastanın klinik durumu dikkatle gözlenmelidir. Etkin bir antibiyotik tedavisi uygulandığında konak ve etkene ilişkin bazı faktörler rezolüsyonu geciktirse bile klinik bulgularda 48-72 saat içinde belli bir düzelmenin olması gerekir. Bu nedenle klinik durumda önemli ölçüde kötüleşme yoksa başlanan tedavi ilk 72 saatte değiştirilmemelidir.

Plevral efüzyon Light kriterleri:

1. Plevral sıvı protein değeri / Serum protein değeri $>0,5$
2. Plevral sıvı LDH değeri / Serum LDH değeri $>0,6$
3. Plevral sıvı LDH değeri, serum LDH normal üst sınır değerinin 2/3'ünden büyük ise (serum LDH normal üst sınır değeri: 200 IU). Bu üç kriterden en az birinin olması durumunda plevral efüzyon eksuda olarak değerlendirilir.

Light Kriterleri

	Transüda	Eksüda
Görünüm	Berrak	Bulanık
pH	$>7,2$	$<7,2$
Lökosit sayısı	$<10.000 /mm^3$	$>50.000/mm^3$
Protein	$<3.0 \text{ gr/dl}$	$>3 \text{ gr/dl}$
Glukoz	$\geq 60 \text{ mg/dl}$	$<60 \text{ mg/dl}$
Plevra sıvısı/serum protein	$<0,5$	$>0,5$
Plevra sıvısı/serum LDH	$<0,6$	$>0,6$

Viral pnömoni radyolojisi:

- Bilateral diffüz interstisyel infltrasyon
 - Bronşiyal duvar kalınlaşması
 - Konsolidasyon
 - Bilateral retikülonodüler infiltratlar (alt zonlarda)
 - Multifokal buzlu cam dansitesi
 - Tomurcuklanmış ağaç görüntüsü
 - Bronşiektazi, septal kalınlaşma, nodül, plevral efüzyon, lenfadenopati
- Viral pnömonilerde kavitasyon ve plevral efüzyon nadirdir.

Psödomonas pnömonisinde inhaler kolistin kullanımı:

Üreyen psödomonas suşu tobramisine dirençli olmalıdır. Günlük inhaler doz: 150 mg/gün.

2 veya 3 defada 50-75 mg kolistin 3-4 ml serum fizyolojik içinde nebulizatör ile verilir.

FiO2 (Fraction of Inspired Oxygen): Solunan her 100 birim hava molekülü içindeki toplam oksijen molekülünü gösteren ölçümdür (Solutulan oksijen yüzdesi).

Arteriyel kan gazı normal değerleri:

pH: 7,35-7,45

PaCO2: 35-45 mmHg

PaO2: 80-100 mmHg

SaO2: %95-97

HCO3: 22-26 mEq/L

pH: Kanın H⁺ durumunu belirlemek için kullanılır. Hastanın asidoz ya da alkalozda olduğunu gösterir, ancak tipini pH ile anlamak mümkün değildir.

Normal değerleri: 7,35-7,45'tir.

pH >7,45 = Alkaloz

pH <7,35 = Asidoz

Parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂): Arteriyel kandaki oksijenin parsiyel basıncıdır. Oksijenizasyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Normal değerleri 80-100 mmHg'dir.

PaO₂: 60-79 mmHg arasındaysa "hafif hipoksemi"

PaO₂: 40-59 mmHg arasındaysa "orta hipoksemi"

PaO₂: 40 mmHg altındaysa "ağır hipoksemi"

Oksijen satürasyonu (SaO₂): Hemoglobinin oksijenle satürasyon düzeyini yansıtır. Normal değerleri %95-100'dür.

Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO₂): Arteriyel kandaki karbondioksitin parsiyel basıncıdır. Alveolar ventilasyonun göstergesidir. Normal değerleri 35- 45 mmHg'dir.

pCO₂ >45 = Asidoz

pCO₂ <35 = Alkaloz

Aktüel bikarbonat: Kanda bulunan gerçek bikarbonat değeridir. Normalde 22-26 mEq/L'dir. Artmış değerler metabolik alkalozu, azalmış değerler metabolik asidozu gösterir.

HCO₃ >26 = Alkaloz

HCO₃ <22 = Asidoz

Basit asit-baz dengesi bozuklukları

	pH	Primer problem	Kompansasyon
Metabolik asidoz	↓	HCO ₃ ↓	PaCO ₂ ↓
Metabolik alkaloz	↑	HCO ₃ ↑	PaCO ₂ ↑
Respiratuar asidoz	↓	PaCO ₂ ↑	HCO ₃ ↑
Respiratuar alkaloz	↑	PaCO ₂ ↓	HCO ₃ ↓

24. Fungal Enfeksiyonlar

Mantarların sınıflandırması:

Mayalar

- **Candida**
- **Cryptococcus**
- **Trichosporon**
- **Dimorfik mayalar**
- ✓ **Blastomyces**
- ✓ **Coccidioides**
- ✓ **Histoplasma**
- ✓ **Sporothrix**

Küfler

- **Aspergillus**
- **Fusarium**
- **Zygomycetes**
- ✓ **Rhizopus**
- ✓ **Mucor**
- ✓ **Absidia**

Aspergillus:

Aspergillus fumigatus
Aspergillus flavus
Aspergillus terreus

Antifungal ilaçlar:

1. Azoller	2. Ekinokandinler	3. Poliyen Grubu
Flukonazol	Kaspofungin	Amfoterisin B (Am B)
Vorikonazol	Micafungin	Am B Lipid Kompleks (ABLC)
Itrakonazol	Anidulafungin	Am B Kolesterol Sulfat (ABCS)
Posakonazol	Lipozomal Am B	

Anti-fungal kullanım nedenleri	
Etken spesifik	"Kültürü pozitif" olanlara
Pre-emptive	"Testi pozitif" olanlara
Ampirik	Risk altında olup "ateşi yüksek" olanlara
Profilaksi	"Risk" altında olanlara

Candida:

Candida albicans
Candida glabrata
Candida krusei
Candida parapsilosis
Candida tropicalis
Candida auris

Candida türlerinde antifungal direnç:

C. glabrata; azol direnci artıyor
C. tropicalis; azol direnci var
C. cruzei; azol direnci var
C. parapsilosis; ekinokandin MIC problemi var, flukonazol direnci gelişiyor.
C. auris; flukonazole dirençlidir. Çoğu suşta vorikonazol ve amfoterisin B direnci var; çoğu suş ekinokandinlere duyarlıdır.

İnvaziv kandidiyazisde hızlı tanı testleri:

- Multiplex polimeraz zincir reaksiyonu: Multiplex PCR
- T2 kandida paneli (T2 manyetik rezonans)

Germ tüp (çimlenme borusu) testi:

C. albicans ile non albicans ayırımını hızlıca yapmak için yapılan bir testtir. İnkübasyon sırasında pozitif sinyal veren maya pozitif hemokültür şişelerinden alınan

2-3 damla (10-20 µl) materyal, yaklaşık 1 ml insan serumuna eklenip 2,5-3 saat süreyle 37°C'de inkübe edilir. İnkübasyon sonrasında bu materyalden bir damla temiz bir lam üzerine alınıp üzerine lamel kapatılarak mikroskopta incelenir. Hif (dallanma-çimlenme) yapıları saptanırsa *C. albicans*, hif yapıları yok ise *C. albicans* dışı maya mantarı olarak değerlendirilir.

İnvazif kandidiyazis risk faktörleri:

İmmünsüpresif tedaviler
Parenteral beslenme desteği
Yüksek APACHE II skoru
Nötropeni
Diabetes mellitus
Renal yetmezlik
Cerrahi girişimler (özellikle abdominal)
Pankreatit
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Hemodiyaliz
Mekanik ventilasyon
Santral venöz kateter varlığı

Kandida skoru:

Total Parenteral Nutrisyon (TPN)	:1
Geçirilmiş cerrahi operasyon	:1
Multifokal candida kolonizasyonu	:1
Ağır sepsis	:2
Toplam	:5

Candida skoru >3 ise erken antifungal tedaviye başlanabilir.

Kandida kolonizasyon indeksi (KKİ):

Vücudun değişik bölgelerinden (boğaz, burun, cilt-koltuk altı, idrar, rektal sürüntü, hasta entübe ise derin trakeal aspirat-DTA, santral venöz kateteri varsa kateter içinden alınan kan ve dreni varsa dren içinden aspirasyonla alınan örnek) kandida kolonizasyonu için kültür yapılır.

$$KKİ = \frac{\text{Kültür pozitif bölge sayısı}}{\text{Kültür yapılan bölge sayısı}}$$

$KKİ \geq 0.20$ Fungal kolonizasyon, $KKİ \geq 0.50$ Yoğun kolonizasyon

Bu testin negatif prediktif değeri %100 olmasına rağmen pozitif prediktif değeri kültür kantitatif olarak yapılmışsa %66 olarak hesaplanmış.

Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auchkenthaler R. Candida colonization and subsequent infection in critically ill surgical patients. Ann. Surg 1994; 220: 751-8

Kandidemili hasta yönetimi:

- Olguların %50'sinde ateş olmayabilir.
- Tüm olgularda ilk tercih ekinokandinlerdir.
- **Kandidemi tanılı tüm hastalarda göz dibi bakılmalıdır. Tutulum varsa azole geçilir.**
- Endoftalmit yapan kandidemilerde endokardit riski 3 kat fazladır, **EKO** yapılmalıdır. Ayrıca kandidemisi olanlardan yapay kapağı olanlara ve tedavinin 7. gününde üremesi devam edenlere de EKO önerilmektedir.
- **Biyofilm penetrasyonu en iyi olan ekinokandin, mikafungindir. Yükleme dozu olmayan ekinokandin mikafungindir.**
- Anidulafungin ilaç etkileşimi olmadığı için KC tx ve dekompanse sirozda tercih edilmelidir.
- Fungal sepsis kliniği, bakteriyel sepsis kliniğinden farklıdır.
- Abdominal cerrahi operasyonu geçirmemiş kişilerde kandideminin sebebi intra-vasküler kateterlerdir.
- Kandidemide sağkalım; en erken antifungal başlamaya ve kateteri değiştirmeye bağlıdır.
- Kandidemi saptandığında;
- Çekilebiliyorsa kateter çekilmeli
- Göz dibi muayenesi yapılmalı (Endoftalmi açısından)
- Transözofajiyal EKO yapılmalı
- Günlük veya gün aşırı hemokültür alınmalı.
- Kandidemide günlük cilt muayenesi önemlidir. Keskin sınırlı eritematöz, sert ve ağrısız makronodüller görülür.
- **Kandidemide tedavi süresi: Üreme olmayan son kültürün alındığı tarihten itibaren en az 14 gün sürdürülmelidir. Endoftalmidde bu süre daha uzun olmalıdır.**

İnvazif kandida enfeksiyonları ile ilgili bazı notlar:

Tek hemokültür pozitifliği bile tedavi edilmelidir. Kandidemide erken tedavi büyük önem arz eder.

Hastada son üç ay içinde azol kullanım öyküsü varsa, hastanede baskın *C. glabrata* ve *C. crusei* suşları varsa, hastanın kliniği ciddi ise, hasta immün düşkün ise ve endokardit ile karaciğer-dalak apseleri gibi komplikasyonlar varsa ampirik ekinokandin kullanım kararı verilebilir.

Foley kateterli hastada kandidüri tedavi edilmez

YBÜ'nde ETA'dan izole edilen kandida tedavi edilmez.

Antifungal tedavinin diğer kullanım nedenleri, kandida türlerinin kolonizasyonu azaltmak ve bakteriyel pnömoniye engellemek olabilir. Çünkü kandida türlerinin kolonizasyonu, başta *P. aeruginosa*'ya bağlı olmak üzere bakteriyel pnömoniye yakınlığa neden olmaktadır.

İnvazif pulmoner Aspergillus:

En sık etken *Aspergillus fumigatus* olmakla birlikte diğer türler de etken olabilir. İnvazif aspergillusta en sık tutulum pulmoner olmakla birlikte SSS, cilt ve GIS tutulumları da söz konusudur. İnvazif aspergillus'ta risk faktörleri: Akut lösemi ve Miyelodisplastik sendrom (MDS)'de uzamış nötropeni, allojenik kök hücre nakli (GVHD), solid organ nakli, yüksek doz steroid ve kronik granümatöz hastalıktır. **Ortamdaki toz ve inşaat çalışmaları Aspergillus açısından risk oluşturur.** Bu tür durumlarda ortamda hepafiltrasyon olmalıdır.

Aspergillus fungemi yapmaz. Ancak vasküler yatağı sever. Damar tıkanlığı ve hemoptiziye neden olabilir. **İmmünsüpresif hastalardaki hemoptizilerde tüberküloz ile birlikte en çok aspergillus düşünülmelidir.**

Aspergillus tanı yöntemleri

Görüntülemeler

Akciğer grafisi ve Akciğer BT'de; halo belirtisi, kavitasyon, air crescent ve makronodüller görülür. Ayrıca akciğer BT anjiyografide damarsal kesinti olabilir. Hastada ateş ve solunumsal bulgular yok ise invazif aspergillus tanısı için akciğer BT çekilmesine gerek yoktur. Benzer şekilde klinik bulgu yoksa paranasal sinus BT çekilmesine de gerek yoktur.

Galaktomannan

Serum ve BAL örneklerinden bakılabilir. Haftada 2 kez (3 günde bir) bakılır. Serumda cut off değeri: 0,5-0,7'dir. Piptazo ve amoksilin klavulanat kullanımı, tahıl, pirinç, makarna gibi çeşitli besinlerin tüketimi, Penicillium ve Bifidobacterium türleri (süt ve süt ürünleri) ile yanlış pozitiflikler verebilir.

Beta-D-Glukan

Aspergillus ve bazı diğer fungal etkenlerin hücre duvarında yer alan bir polisakarittir. Serumda bakılır. Yanlış pozitiflik oranları yüksektir. Hemodiyaliz, gazlı bez kullanımı, amoksilin klavulanat kullanımı ve P. aeruginosa enfeksiyonunda yanlış pozitiflik verebilir.

PCR

Henüz standardize bir test değildir. Pozitif kabul etmek için iki kez pozitif sonuç elde etmiş olmak gerekir.

Derin doku kültürü ve histopatolojik inceleme

Aspergillus tedavisi:

Aspergillus tedavisi hastanede yapılıyorsa IV tedavi tercih edilmelidir (2-3 hafta). IV vorikonazol formunun içeriğinde koruyucu olarak yer alan siklodextrin yardımcı maddesinin böbreğe toksik etkisi vardır. Bu nedenle vorikonazol IV tedavi tercihan

14 gün süre ile verilmeli zorunlu hallerde 3 haftayı geçmemelidir. *A. fumigatus*'da azol direnci %3 civarındadır.

Primer rejim: Vorikonazol 2x6 mg/kg/gün IV/PO ilk gün yükleme dozu, sonrasında 2x4mg/kg/gün IV/PO

Alternatif rejim:

Lipozomal Amfoterisin B 3-5 mg/kg/gün

Posakonazol ilk gün 2x300 mg yükleme dozu IV/PO, sonrasında 1x300 mg (3 tb)/gün IV/PO

İnvazif Aspergillus'ta kombine tedavi: Vorikonazole + Anidulafungin kombinasyonunda mortalite oranının düştüğü gösterilmiştir.

Profilaktik başlanan antifungal tedavilerin süresi:

- Akut lösemi, lenfoma: Nötropeniden çıkınca
- Allogeneik nakil: 75-100. gün
- GVHD: Hastalık süresince
- Otolog nakil: 30 gün
- Alemtuzumab veya fludarabin: CD4 sayısına göre

Fungal karaciğer apseleri:

Etken genellikle kandidalardır. Nadiren kriptokok ve aspergillus da etken olabilir.

Nötropenik veya immünsüpresif hastalarda hepatosplenik mikroapseler görülür (BT'de). Mortalite oranı %50'dir. Tedavide flukonazol, amfoterisin-B, anidulafungin veya kaspofungin kullanılabilir.

Tedavi süresi: Lezyonlar kayboluncaya veya kalsifiye oluncaya kadar haftalar veya aylarca sürebilir.

Yeni geliştirilmekte olan antifungaller:

Daha fazla antifungal ajana ihtiyaç olmasına rağmen maalesef son 20 yılda sadece bir antifungal ajan onaylandı. Bununla birlikte, geç klinik araştırma evresinde olan bir dizi yeni antifungal ajan umut vaat etmektedir. Bu kapsamda yeni bir Gwt1 enzim inhibitörü olan **fosmanogepix**, sınıfında ilk triterpenoid olan **ibrexafungerp**, yeni bir dihidroorotat dehidrojenaz enzim inhibitörü olan **olorofim**, inhalasyon için optimize edilmiş yeni bir triazol olan **opelconazole** ve haftada tek doz uygulanan bir ekinokandin olan **rezafungin** bulunmaktadır.

Sık kullanılan antifungal ilaçlar ve dozları:

AMFOTERİSİN B, LIPOSOMAL (AMBİZOME flk. 50 mg)	1 flk. 50 mg 3-5 mg/kg Tek doz infüzyon >100 kg doz kg başına hesaplanmaz. 300-500 mg/gün sabit dozda verilir.
NİSTATİN (MİKOSTATİN süsp)	100.000 ünite (1 ml). Günde 4x400.000-600.000 ünite (Yutulmadan önce ağızda 3-5 dakika tutulacak)
VORİKONAZOL (VFEND 200 mg flk. IV, 200 mg oral tb)	IV: 6 mg/kg 2x1 yükleme (2x2 flk) 4 mg/kg 2x1 idame (2x1.5 flk) PO: >40 kg 2x400 mg yükleme, 2x200 mg idame <40 kg 2x200 mg yükleme, 2x100 mg idame
POSAKONAZOL (NOXAFİL oral tb 100 mg)	Tedavi: Süspansiyon: 400 mg 2x1 (Yemekle birlikte) Tablet: 2x300mg (2x3tb) yükleme, 1x3tb mg idame Profilaksi: Tablet: 2x300 mg (2x3 tb) yükleme, 1x300 mg idame Süspansiyon: 200 mg 3x1 IV: 2x300 mg yükleme (>90 dakika, 1x300 mg idame)
KETAKONAZOL (KETORAL tb 200 mg)	PO: 1x200 mg veya 2x200 mg tb
İTRAKONAZOL (ITRASPOR 100 mg tb)	PO: 1x200 mg tb (Max 600 mg)
ANİDULAFUNGİN (ERAXİS 100 mg flk)	IV: 200 mg yükleme 1x100 mg idame
MİKAFUNGİN (MYCAMİNE 50 ve 100 mg flk)	Tedavi: Candida özofajiti: 1x150 mg IV Candidemi: 1x100 mg IV Profilaksi: 1x50 mg IV
KASPOFUNGİN (CANCİDAS 50 ve 70 mg flk)	IV: 70 mg yükleme, 1x50 mg idame
FLUKONAZOL (CANDİSEPT 100 ve 200 mg flk)	IV: 1x100-400 mg PO: 1x100-400 mg
TERBİNAFİN (TERBİSİL tb 250 mg)	PO: 1x250 mg

25. Gastroenteritler

İshal: Günde üç veya daha fazla sayıda yumuşak, sulu dışkılama durumudur.

Akut enfeksiyöz ishal: Enfeksiyon etkenlerine bağlı olarak gelişen ve 14 günü aşmayan ishallerdir.

Persistan ishal: 14 günden uzun, 1 aydan kısa süren ishallerdir.

Kronik ishal: Bir aydan uzun süren ishallerdir. Çoğunlukla enfeksiyon dışı nedenler söz konusudur.

İnvazif diyare etkenleri:

Gaita mikroskopisinde lökositlerin görülmesiyle karakterizedir. Tedavide antimikrobiyal kullanım ihtiyacı olabilir.

Salmonella
Shigella
Campylobacter
EHEC
EIEC
C. difficile
E. histolytica
Y. enterocolitica

Non invazif diyare etkenleri:

Gaita mikroskopisinde genellikle lökosit görülmez, bazı istisnalar dışında tedavide antibiyotik kullanılmaz.

V. cholerae
ETEC
C. perfringens
B. cereus
S. aureus
Virüsler
G. intestinalis
Cryptosporidium

- Gastroenteritlerde tedavinin ana prensibi öncelikle sıvı-elektrolit dengesinin sağlanmasıdır. Genel yaklaşım; istisnalar dışında (kolera vs), noninvazif etkenlerle gelişen gastroenteritlerde antibiyotik kullanılmaması şeklindedir. Enteroinvazif etkenlerle gelişen gastroenteritlerde ise gaita mikroskopisinde lökosit çıkışı varsa kullanılabilir.
- **Shiga toksini** üreten etkenlerle (Enterohemorajik E. coli-EHEC, S. dysenteriae) gelişen gastroenteritlerde **hemolitik üremik sendrom-HÜS** gelişme riski vardır.
- Bazı antibiyotiklerin kullanımı Shiga toksin üreten E. coli gastroenteritlerinin ağırlaşmasına ve daha hızlı yayılmasına neden olabilir. **Bu nedenle Shiga toksin varlığı veya şüphesinde antibiyotik kullanılması önerilmemektedir.**

İshal nedeniyle gelişen dehidratasyon bulguları:

Hafif dehidratasyonda sıvı kaybı vücut ağırlığının $< \%5$ 'dir.

Orta dehidratasyonda sıvı kaybı vücut ağırlığının $\%5-10$ 'dur.

Ağır dehidratasyonda sıvı kaybı vücut ağırlığının $> \%10$ 'dur.

Orta ve ağır dehidratasyon durumunda;

Mental durum → konfüze, komatöz

Solunum → hızlı

Nabız → hızlı ve zayıf

TA → düşük

Turgor, tonus → bozulmuş

Gözler → çökmüş, gözyaşı yok

Dil → kuru

İdrar miktarı → azalmış, oligüri

Amebiyazis:

Etken *Entamoeba histolytica*'dır.

Bulaşma; cinsel temas sırasında fekal maddeye maruz kalma dahil olmak üzere fekal oraldır.

Çeşitli klinik tablolara neden olur:

1. Aseptomatik kist çıkışı
2. Hafif veya orta derecede ishal veya dizanteri
3. Şiddetli bağırsak hastalığı veya diğer invazif ekstraintestinal hastalıklar (karaciğer apsesi, peritonit, plöropulmoner apse, kutanöz ve genital amip lezyonları). Ekstraintestinal hastalıkta seroloji pozitifdir.
4. İnvazif intestinal amebiasis (dizanteri, kolit, apandisit, toksik megakolon, amebomalar). Kolit, ülseratif koliti taklit edebilir; ameboma kolon adenokarsinomunu taklit edebilir.

Tanı:

Dışkı makroskopik inceleme: Kanlı, mukuslu, sulu dışkı.

Dışkı mikroskopik inceleme: Eritrositler (daha fazladır) ve lökositler görülür. *E. histolytica*'nın psödopodlu trofozoitleri ya da kistleri saptanır. *E. histolytica* kistlerini patojenik olmayan *Entamoeba* cinslerinden (*E. dispar*, *E. moshkovskii*) ayırdetmek mümkün olmayabilir. Mikroskopide *E. histolytica*'yı diğerlerinden ayıran en önemli özellik psödopodlu trofozoitlerde sindirilmiş eritrositlerin (eritrofagositoz) varlığıdır.

Dışkıda *E. histolytica* spesifik EIA antijen testleri veya dışkıda *E. histolytica* spesifik PCR (multiplex PCR) testleri.

Serumda *E. histolytica* spesifik EIA antikor testleri bakılabilir. Serolojik testler 7-10 gün sonra pozitifleşir ve yıllarca pozitif kalır. Bu nedenle hasta asemptomatik ise test pozitifliği geçirilmiş enfeksiyon göstergesidir.

Tedavi:

Aseptomatik kist çıkışı:

Paromomisin 25-35 mg/kg/gün PO, 3 eşit doza bölünmüş olarak 7 gün süreyle.

İshal/hafif dizanteri:

Metronidazol 3x500-750 mg/gün PO, 7-10 gün süreyle. Sonrasında bağırsak kistlerini temizlemek için Paromomisin 25-35 mg/kg/gün PO, 3 eşit doza bölünmüş olarak 7 gün süreyle kullanılır.

Şiddetli bağırsak hastalığı, karaciğer apsesi veya diğer ekstraintestinal hastalıklar:

Metronidazol 3x750 mg IV veya PO 10 gün süreyle. Sonrasında bağırsak kistlerini temizlemek için Paromomisin 25-35 mg/kg/gün PO 3 eşit doza bölünmüş olarak 7 gün süreyle kullanılır.

Pseudomembranöz enterokolit:

Clostridium difficile gram-pozitif, spor oluşturan anaerobik bir bakteridir ve antibiyotik ile ilişkili ishal ve kolitlerin en önemli nedenidir. *C. difficile* enfeksiyonu klinik spektrumu; hafif ishalden, kolit, psödomembranöz enterokolit ve fulminan koliti içeren şiddetli hastalık tablosuna kadar oldukça değişken seyretmektedir.

Genellikle antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişen ve başka bir nedenle açıklanamayan ishallerdir. Bu ishallerin önemli bir kısmından *C. difficile* sorumlu olmakla birlikte toksijenik *C. perfringens*, *K. oxytoca*, *S. aureus* ve *kandida* gibi etkenler de antibiyotik ilişkili ishal nedeni olabilmektedir. *C. difficile* enfeksiyonunun gelişiminde ileri yaş, hastanede yatış ve antibiyotik kullanımı en önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. *C. difficile* isheline antibiyotikler dışında bazı antineoplastik ilaçlar da neden olabilir. *C. difficile* isheline sıklıkla neden olan antibiyotikler klindamisin, amoksisilin, ampicilin, sefalosporinler (2. ve 3. kuşak) ve florokinolonlardır.

Kullanılan antibiyotiklere bağlı olarak mikroorganizmaların bir yarış halinde bulunduğu kolon florasının yapısı bozulmakta ve diğer anaerobik bakteriler ortamdaki uzaklaştırılmaktadır. Bunun sonucunda bağırsak florasında doğal olarak bulunan *C. difficile* baskın hale geçerek, spor formundan vejetatif forma dönüşür ve toksin salgılamaya başlar. Hastalık bu şekilde antibiyotiklere bağlı olarak başlayabildiği gibi, insanlar *C. difficile*'nin dirençli ve hipervirulan formlarını diğer asemptomatik kişilerden veya hastane gibi çevrelerden alarak da enfekte olabilmektedirler.

C. difficile tanı yöntemleri:

Enzyme immunoassay (EIA) ile C. difficile glutamate dehydrogenase (GDH) saptanması:

GDH toksijenik olan ve olmayan *C. difficile*'nin ürettiği temel enzimdir. Negatifse *C. difficile* enfeksiyonu yoktur. Pozitifse hücre kültüründe toksini konfirme etmek gereklidir. Başlangıç tarama testi olarak kullanılabilir. Pozitif çıkarsa PCR gibi daha spesifik bir yöntemle tanımlanabilir.

Enzyme immunoassay ile C. difficile toksin A ve toksin B saptanması; en sık kullanılan tanı metodudur.

İmmunokromatografik yöntemler: Monoklonal antikorlarla kaplı lateks partiküllerine, toksin A ve B'nin tutunması esasına dayanmaktadır.

Selektif Anaerobik Kültür: *C. difficile*, CCFA (cycloserine, cefoxitin, fructose agar) besiyerinde tipik kokulu, sarı koloniler meydana getirir

Hücre kültüründe toksin tayini: Kültür sonrası toksijenik izolatin saptanması için yapılan, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir yöntemdir.

Nükleik asit amplifikasyon yöntemleri: Çeşitli PCR yöntemleri yanında multiplex PCR gastroenteroloji paneli içinde de yer almaktadır.

C. Difficile'de klinik evreler:

Hafif ve orta hastalık:

WBC < 15000, Serum kreatin düzeyi normal.

Şiddetli hastalık:

WBC > 15000, Serum kreatinin düzeyinde 1,5 kat artış ve Zar skoru >2

Zar Skoru:

Yaş >60	1 puan
Ateş >38,3 C	1 puan
Albumin <2 gr/dl	1 puan
WBC >15000	1 puan
Endoskopide pseudomembranöz kolit bulgusu	2 puan
Yoğun bakımda yatış	2 puan

Pseudomembranöz enterokolit tedavisi:

Primer rejim:

Hafif C. difficile enfeksiyonu (CDE)'de: Metronidazol 3x500mg/gün PO veya 4x250mg/gün PO 10-14 gün süreyle (ilk epizotta)

Orta şiddette CDE'de: Vankomisin 4x125 mg/gün PO, 10 gün süreyle (ilk epizotta)

Şiddetli CDE'de: Vankomisin 4x125 mg/gün PO, 10 gün süreyle (ilk epizotta)
veya

Fidaxomicin 2x200 mg/gün 10 gün süreyle (ilk epizotta)

İleus veya toksik megakolon gelişen şiddetli CDE'de: Vankomisin 4x500 mg/gün PO veya nazogastrik tüp ile + Metronidazol 3x500 mg/gün IV. İleus gelişen hastalarda vankomisin 4x500 mg/gün 100 ml serum fizyolojik içinde rektumdan enema ile verilebilir.

Toksik megakolon gelişen şiddetli CDE'de Kolektomi-ileostomi + Vankomisin 4x500 mg/gün PO veya nazogastrik tüp ile + Metronidazol 3x500 mg/gün IV.

Tekrarlayan CDE tedavisi:

Vankomisin kullanımından sonra rekürrens görülen vakalarda vankomisin azaltma tedavisi uygulanır:

Vankomisin 4x125mg/gün, 10 gün süreyle, sonrasında;

Vankomisin 2x125mg/gün, 7 gün süreyle, sonrasında;

Vankomisin 1x125mg/gün, 7 gün süreyle, sonrasında

Vankomisin 1x125 mg, 2 günde bir 7 gün süreyle, sonrasında;

Vankomisin 1x125 mg, 3 günde bir 7 gün süreyle

veya

Fidaxomicin 2x200 mg/gün 10 gün süreyle. Fidaxomicin (Dificid 200 mg tb, dar spektrumlu makrolid grubu antibiyotik) vankomisine göre pahalı bir tedavidir.

İki defadan fazla rekürrens gösteren vakalarda metronidazol önerilmez.

Tekrarlayan CDE de alternatif olarak fekal mikrobiota nakli yapılabilir. Sağlıklı donörden alınan feçes belli oranlarda dilüe edilerek, nazogastrik, nazojejunal, kolonoskopik veya enema yoluyla verilmektedir.

Tedavide yeni bir ajan: Bezlotoxumab

Son zamanlarda *C.difficile* toksinine karşı bir monoklonal antikor olarak geliştirilen bezlotoxumab kullanıma girdi. Bezlotoxumab, 60 dakika boyunca tek seferlik bir infüzyon olarak verilir ve yaklaşık 18 günlük bir yarı ömre sahiptir. Son 6 ay içinde tekrarlayan CDE'si olan hastalar için, tek başına antibiyotik kullanmak yerine, önerilen antibiyotiklerle birlikte bezlotoxumab kullanılması önerilmektedir. Bu tedavi düşük kanıt düzeyine sahiptir. Bezlotoxumab, birincil CDE atağı olan ve CDE nüksü için risk faktörleri olan hastalarda da düşünülebilir.

Nörovirüs Gastroenteriti:

Calicivridae grubundan bir RNA virüsüdür. **Gastrik influenza** olarak da adlandırılır. İleri yaştakiler, beş yaşından küçükler ve immünsüpresifler risk grubundadır. Çok değişik serotipleri olduğundan hastalık birden fazla geçirilebilir. Ekim ve mart ayları arasında daha sık görülür. Son yıllarda bazı ülkelerde diyareye, rota virüsten daha fazla neden olduğu görülmektedir. Hastalık fekal oral yolla bulaşır. Enfekte besinler, enfekte şahısların hazırladığı yemekler, enfekte şahıs veya çıkartıları ile temas ve deniz ürünleri ile bulaşır.

Klinik Bulgular: Bulantı, kusma, ishal, ateş, mide ağrısı, baş ağrısı ve etraf ağrıları.

Toplu halde görülen diyare vakalarında akla gelmelidir. Yemek sektöründe çalışan enfekte kişilerin iki hafta süre ile istirahat verilerek ortamdan uzaklaşmaları sağlanmalıdır. Tanıda PCR ve ELISA yöntemi kullanılmaktadır. Spesifik bir tedavisi yoktur; tedavi semptomatiktir.

Blastocystis hominis ve tedavisi:

Gastroenterit nedeniyle başvuran hastaların gaita mikroskopik incelemesinde nadiren saptanan bir protozoerdir. Karın ağrısı, gaz, ishal, kaşıntı, kilo kaybı ve iştahsızlık görülebilir. Diyare ve klinik belirtileri olan olgularda gaita mikroskopisinde saptanmış ise tedavi vermek gerekir.

Tedavi

Metronidazol 3x750 mg/gün. 10 gün süre ile

veya

TMP-SMX fort tb 2x1/gün. 7 gün süre ile

Campylobacter spp ve tedavisi:

Önemli enteroinvazif diyare etkenlerinden birisidir. Diyare etkeni olarak en sık saptanan *Campylobacter* suşu, *C. jejuni*dir. Bakteri ile temastan 1-3 gün sonra ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ateş görülür. Hastalık yaklaşık bir hafta sürer. Diyare ile birlikte ateş de görülebilir. Reaktif artrit (Reiter's sendromu) ve Guillain barre sendromuna neden olabileceği bildirilmiştir. Nadiren hemolitik üremik sendrom gelişebilir.

Tedavi:

Azithromycin 1x500 mg/gün 3 gün süreyle
veya

Siprofloksasin 2x500 mg/gün. 5 gün süreyle

Salmonella kronik taşıyıcılığı ve tedavisi:

Taşıyıcılığın gaita ve idrarda bir yıldan fazla sürmesi durumunda kronik taşıyıcılık-tan söz edilir. Safra kesesi taşıyıcılığı kadınlarda ve kolelitiazisli bireylerde daha fazladır. Tanı çoğunlukla gaita ve idrar kültürleri ile konur.

Tedavi: 4-6 hafta süre ile aşağıdaki rejimlerden birisi uygulanır.

- Ampisilin veya amoksisilin (4-6 gr/gün) + probenesit (2gr/gün)
- Siprofloksasin (2x500mg /gün)
- TMP-SMX (Fort tb. 2x1/gün)

26. Mikrobiyoloji-Laboratuvar**Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN)-Aside rezistant basil (ARB) boyama:**

Tüberküloz bakterileri gibi dış yüzeyinde mikolik asit içeren bakteriler gram boyama ile boyanamazlar. EZN, özellikle Mycobacteria türleri gibi aside dirençli mikroorganizmaları tanımlamak için kullanılan özel bir boyama yöntemidir. Başta Mycobakteriler olmak üzere Actinomycesler, Nocardialar, Cryptosporidium ve Isospora gibi parazitler aside dirençli boyanırlar.

Örneklerin homojenizasyon ve dekontaminasyonu:

Bu işlem, mikroskopik inceleme ve kültür yöntemleri öncesinde önemli bir aşamadır. Başlıca homojenizasyon ve dekontaminasyon yöntemleri; balgam için %4'lük NaOH, idrar ve diğer materyaller için N-Asetil sistein, %4'lük sülfirik asit ve NaOH'tir. Dekontaminasyonun temel amacı örneğin mikrobiyota üyelerinden arındırılarak dekontamine edilmesi ve olası basillerin yoğunlaştırılmasıdır.

Yaymanın hazırlanması:

Lamın kırılma ihtimali ve boya başarısızlığı gibi problemler veya düşük miktarda organizma içeren pozitiflikleri doğrulamak için en az iki yayma hazırlanması gereklidir. Yayma işlemi öncesi örnekler iyice vortekslenir. Örnek öze veya pipet kullanılarak lama transfer edilir. İşlem görmemiş örneklerle ait preparat hazırlamak için kanlı, mukoid ve nekrotik kısım kullanılır. Örnek lam üzerine orta bölümde oval tarzda yayılır. Yoğun materyalden preparat hazırlandığı durumlarda; bir lam üzerine alınan materyal, ikinci bir lam ile bastırılır ve iki lam arasında yayılımı sağlayacak şekilde zıt yönde çekilir. Preparatı tespit etmek için lamlar, bek'in mavi alevinden 3 veya 4 kez geçirilir, fazla ısıtılmaz veya lamlar saf metanolde bir dakika süreyle bekletilir.

EZN boyama prosedürü:

- 1- Tespit edilmiş olan lam boyaya teknesine konur,
- 2- Üzerine karbol fuksin dökülür,
- 3- Lam alttan alkol alevi ile ısıtılır; kaynamamasına dikkat edilir. Buhar çıkmaya başlayınca alev çekilerek ısıtma işlemi 5 dakika kadar sürdürülür.
- 4- Çeşmede boya akmayıncaya dek yıkanır.
- 5- Sonra üzerine %1 asit alkol konur, 15-20 saniye bekletilir ve dökülür. Renk akmayıncaya (ya da hafif pembe olana) kadar bu işlem tekrarlanır.
- 6- Çeşmede yıkanır,
- 7- Metilen mavisi dökülerek 1-2 dakika beklenir,
- 8- Çeşmede yıkanır,
- 9- Kurumaya bırakılır,
- 10- 100x İmmersiyon objektifi ile incelenir.

Balgamda EZN sonucunu raporlama:

Lam en az 300 saha bakıldıktan sonra raporlanmalıdır.

100x immersiyon ile

300 sahada hiç ARB görülmez ise ARB: Görülmedi

300 sahada 1-2 ARB görüldü ise ARB şüpheli pozitif, örnek tekrarı önerilir.

100 sahada 1-9 ARB görülür ise ARB 1+

10 sahada 1-9 ARB görülür ise ARB 2+

Her sahada 1-9 ARB görülür ise ARB 3+

Her sahada 9'dan fazla ARB görülür ise ARB 4+ olarak raporlanmalıdır.

Balgamda ARB negatif demek için ardışık olmayan günlerde sabah alınan en az üç örnek görmek gereklidir. ARB negatif diye raporlanmaz; eğer 300 sahada görülmedi ise **ARB görülmedi** diye raporlanmalıdır.

Balgam kalitesini değerlendirme (Barlett)

Nötrofil sayısı (x 10) Derece	Epitel hücresi Derece
<10 0	10-25 -1
10-25 +1	>25 -2
>25 +2	
Mukus varlığı +1	
Son değer "0" veya daha az ise yeni örnek iste	

Murray ve Washington değerlendirmesi (x10)

	Epitel	Lökosit
Grup 1	25	10
Grup 2	25	10-25
Grup 3	25	25
Grup 4	10-25	25
Grup 5	<10	25
Sadece grup 5 çalışma için uygun.		

Bazı mikrobiyolojik testlerin kısaltmaları:

- EIA: Enzyme immunoassay
- ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay
- MEIA: Microparticle enzyme immunoassay
- ELFA: Enzyme-linked fluorescence assay
- ECLIA: Electrochemiluminescence immunoassay
- LIA: Line immunoassay
- RIBA: Recombinant immunoblot assay

Polymerase Chain Reaction (PCR):

DNA içerisinde yer alan, dizisi bilinen iki segment arasındaki özgün bir bölgeyi enzim olarak çoğaltmak için uygulanan işlemlere verilen ortak bir isimdir. Metod basitçe tüp içerisinde nükleik asitlerin uygun koşullarda çoğaltılması esasına dayanır. Bir çeşit “*in vitro* klonlama” olarak da tanımlanabilir.

Üç temel basamak vardır ve çoğaltılmış ürün miktarı, bu üç adımın tekrarına bağlıdır. Bu üç adım bir PCR siklusunu oluşturur.

- 1. Denatürasyon:** Yüksek ısıda çift DNA sarmalının birbirinden ayrılması (94-98 °C, 15 saniye)
- 2. Hibridizasyon (primer bağlanması):** Primerlerin bu tek sarmaldaki yerini alması (37-65 °C 30 saniye)
- 3. Uzama (DNA sentezi):** Taq DNA polimeraz enziminin nükleotidleri kullanarak tek sarmalı çift sarmala dönüştürmesi (72 °C 30-60 saniye)

MALDI-TOF (Matriks assisted laser desorption ionization time of flight) Mass Spectrometry:

Son yıllarda mikroorganizma tanımlanmasında kullanılan yeni bir yöntemdir. Bu yöntem, mikroorganizmaların protein yapılarını iyonize ettikten sonra elektrik alanından geçirilirken protein kütleleriyle orantılı olarak oluşturdukları hıza bağlı profillerin çıkarılması esasına dayanır. Elde edilen profiller (*mikroorganizmanın parmak izi*) bilgisayar programındaki profillerle karşılaştırılarak tanımlama yapılır.

Otomatize sistemlere (Phoenix, Vitek 2) üstünlüğü, birkaç saat gibi kısa sürede sonuç vermesidir. *Otomatize sistemlere göre dezavantajı ise antibiyogram özelliğinin olmamasıdır.*

Mikroarray yönteminin mikrobiyolojik tanıda kullanımı:

Mikroarray sinonimleri: Biyoçip, DNA çip, DNA mikroarray, Gen array

Mikroarray (mikrodiziner), bir cam yüzeye tutturulmuş çok sayıda mikroorganizmaya ait prob adı verilen kısa DNA dizisi içermektedir. Hastadan alınan uygun örnekte aranan etkene ait DNA molekülü varsa bunlar küçük parçalara (fragmentlere) bölünmekte ve bu küçük parçalar floresan bir boya ile işaretlenmektedir. Bu işaretli hasta DNA'sı slayt üzerine uygulanmaktadır. Böylelikle slayt üzerine tutturulmuş problemlerden dizi benzerliği olanlar ile hibridize olması sağlanmaktadır. Prob dizisine

bağlanan “floresan işaretli hedef diziler” sinyal oluştururlar. Sonrasında slayt mikrodizin tarayıcı adı verilen cihazda taranmakta ve floresan sinyalinin miktarı ölçülerek mikrobiyolojik etkenin varlığına veya yokluğuna karar verilmektedir.

Gaita Kültürü:

Taşıma besiyerleri

Carry blair, stuart besiyerleri

Seçici besiyerleri

Bir karışık kültürden alınan örnekteki istenmeyen mikroorganizma gruplarının üremesini inhibe ederken, istenilen mikroorganizmanın üremesine izin veren maddele hazırlanan besiyeridir.

SS Agar: Salmonella ve Shigella spp için seçici

Selenit F: Salmonella spp için seçici

Ayırt edici besiyeri

Mikroorganizmanın belirli bir besin maddesini kullanıp kullanmadığını, metabolizması sonucu ortaya çıkan ürünlerini gösteren besiyeridir.

Endo Agar: Laktoz (+) ve Laktoz (-) Enterobacteriaceae ayrımı

Hem seçici hem ayırt edici besiyeri

Hem bir grup mikroorganizmanın üremesine izin verip, diğer grubun üremesini inhibe ederek seçicilik; hem de üreyen mikroorganizmaların biyokimyasal karakterizasyonuna göre farklı özelliklerini ortaya koyarak ayırt edicilik yapar.

Eosin Methylen Blue (EMB) Agar: Gram (-) bakteriler için seçici, E.coli ve Klebsiella arasında ayırt edici.

Zenginleştirici besiyeri

Karışık kültürde istenilen mikroorganizmanın sayısı az ise, çeşitli maddelerin ilavesiyle onu çoğaltan, diğerlerinin daha az miktarda üremesine neden olan besiyeridir.

Selenit F besiyeri: Salmonella spp.

Alkali-peptonlu su: V. cholera

Antibiyotik duyarlılık testleri:

Antibiyotik duyarlılık testleri için başlıca iki temel yöntem kullanılmaktadır;

- 1. Kalitatif duyarlılık testleri:** Disk difüzyon (Kirby-Bauer) testi
- 2. Kantitatif duyarlılık testleri:** Broth dilüsyon (mikro ve makro), agarda dilüsyon, E-test ve otomatize yöntemler, moleküler yöntemler.

Antibiyotik duyarlılık testlerinde antimikrobiyal aktiviteyi etkileyen tüm faktörleri kontrol edebilen standart yöntemlerin kullanılması önemlidir. Bu amaçla ABD kay-

naklı “Clinical and Laboratory Standarts Institute (CLSI)” veya Avrupa kaynaklı “The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)” standartları kullanılmaktadır.

Antibiyotik duyarlılık testleri:

1. Disk difüzyon testleri
2. Dilüsyon testleri
 - Agar dilüsyon testleri (katı besiyerinde sulandırma testi)
 - Broth (buyyon) dilüsyon testleri
 - ✓ Makrodilüsyon (tüp dilüsyon) yöntemi
 - ✓ Mikrodilüsyon testleri
3. Gradient strip testleri (E-test)
4. Otomatize yöntemler
5. Moleküler yöntemler

Otomatize yöntem olarak günümüzde ‘Food and Drug Administration (FDA)’ın onay verdiği üç cihaz (MicroScan Walkaway, Phoenix ve Vitek 2) kullanılmaktadır. Otomatize sistemlerin dezavantajı, antibiyotik panellerinin değişebilir olmamasıdır.

Disk difüzyon yönteminde kullanılan Mcfarland bulanıklık indexi:

0.5 mcfarland bulanıklığı: 10 üzeri 8 bakteri/ml

Bazı bakterilerin tarihsel sinonimleri:

Koch basili: M. tuberculosis

Eberth basili: S. typhi

Hensen basili: M. leprae

Simbiyoz:

İki farklı türe ait bireyin ya da popülasyonun birlikte yaşamasına simbiyoz adı verilir. Simbiyotik ilişkilerin en önemlileri mutualizm, kommensalizm ve parazitizmdir.

Mutualizm; iki ayrı türün karşılıklı yarar sağladıkları ortak yaşam şeklidir.

Kommensalizm; türlerden biri bu birliktelikten yarar görürken diğeri ne yarar ne de zarar görür.

Parazitizm; bir canlının üzerinde veya içinde yaşadığı başka bir canlıya zarar vermesiyle ortaya çıkan simbiyotik ilişkidir. Bu ilişkide zarar gören birey konak olarak adlandırılır. Helmintler parazitizme örnektir.

Helmintler (Solucanlar):

1. Nematodlar (yuvarlak solucanlar)

- Ascaris lumbricoides
- Wuchereria bancrofti

- Enterobius vermicularis

2. Sestodlar (yassı solucanlar)

- Taenia saginata
- Taenia solium
- Echinococcus granulosus

3. Trematodlar

- Schistosoma haematobium
- Fasciola hepatica

Anti helmintler ve dozları:

ALBENDAZOL	Kist Hidatik -> 28 gün boyunca yemeklerle birlikte günde iki kez 400 mg alınır. Daha sonra 14 gün ara verilir. Bu şema 3 kez tekrar edilir.
MEBENDAZOL	2X100 mg 3 gün boyunca kullanılır. 1X100 mg tek doz Oksivurda kullanılır.
PIRANTEL PAMOAT (KONTİL)	75 kiloyu aşanlarda 4 tablet, 75 kiloya kadar olanlarda 3 tablet aç veya tok günün herhangi bir saatinde çiğnetilerek verilir. 2 hafta sonra doz tekrarlanır.
NIKLOZAMİT (YOMESAN)	Kahvaltıda sonra 4 tb birlikte çiğnenerek az miktarda suyla yutulur (Tanya tedavisinde kullanılır).

Bakteriyel vajinozis:

Etken, Gardnereella vaginalis'tir. Vajinal akıntıdan %0,9 NaCl ile karıştırılıp hazırlanan taze preparatta; etrafı bakteri ile çevrili epitel hücre oranının %20'den fazla olması ile karakterizedir. Bu yapıya **clue-cell (ipucu hücresi)** denmektedir. Gardnereella vaginalis tanısı için clue-cell dışında ayrıca; PH'nın alkali olması, laktobasillerin olmaması, lökositlerin azlığı ve pozitif koku (whiff testi: Vajinal akıntı %10'luk KOH ile karıştırıldığında bayat balık gibi kokar) testi de tanıyı destekler.

İmmün Floresan Antikor (İFA) testi:

Floresan bileşikler ile işaretli antikorlar kullanılarak, şüpheli materyalde bulunan etken veya bunlara karşı oluşmuş antikor varlığının saptandığı bir yöntemdir.

Floresan bileşikler, floresan ışık altında renkli parıltıya oluşturan maddelerdir. En önemli işaretleyiciler rodamin (kırmızı parıltıya) ve florescein (sarı-yeşil parıltıya) deriverleridir.

İndirekt IF testinin uygulanışı

Monolayer tabakalanmış hücre kültürlerine bilinen viral antijen inokule edilir.

Uygun inkubasyon süresinden sonra ortama şüpheli serumdan konulur ve 1 saat 37°C'de inkube edilir.

İnkubasyonu takiben, hücre yüzeyleri yıkanır ve konjugat (floresan bileşikler ile işaretli antikor) ilave edilerek 37°C'de 1 saat bekletilir.

İnkubasyon ve yıkamayı takiben hücreler floresan mikroskopta incelenir.

Floresan parıltıya (+) ise, İndirekt IFT (+)'dir. (Şüpheli serumda bilinen viral antijene spesifik antikor vardır).

Floresan parıldama (-) ise, İndirekt IFT (-)' dir. (Şüpheli serumda bilinen viral antijene spesifik antikor yoktur).

İFA; Mikrobiyolojik tanı dışında otoantikorların saptanmasında da kullanılmaktadır.

“Anti-Nükleer Antikor (Anti-nuclear antibody-ANA): Hücre çekirdeğinde bulunan farklı antijenleri hedefleyen çok geniş bir otoantikor grubunu oluşturur. Tanımlamada HEp-2 (İnsan epitelial hücre serisi-2) hücreleri kullanılır. Bazı ANA paternlerin ayrımı için maymun karaciğer dokusu gibi ek dokulara da gereksinim olabilir. ANA indirekt IFT testinin mikroskopik değerlendirmesi sırasında hasta serumunda hücre döngüsünün farklı evrelerinde açığa çıkan antijenlere karşı oluşan antikorları saptamak mümkündür. Detaylı ve doğru bir ANA indirekt IFT değerlendirmesi yapabilmek için hücre döngüsü evrelerinin bilinmesi gerekmektedir. **Hücre döngüsü evreleri ve bu evrelerde görülebilen pozitif kromozom bantları interfaz, profaz, metafaz, anafaz ve telofaz evrelerinden birinde olabilir.”**

Anti-düz kas antikor (Anti-smooth muscle antibody-ASMA): Anti-düz kas antikor (ASMA, SMA): ASMA varlığı sıçan ya da fare mide kesitlerinde değerlendirilir.

Anti-mitokondriyal antikor (Anti-mitochondrial antibody-AMA): varlığının belirlenmesinde asıl kullanılan doku böbrektir.

“Karaciğer böbrek mikrozomal antikor (Liver kidney microsomal antibody-LKM): Sıçan böbrek kesitlerinde değerlendirilir. LKM varlığında böbrek kesitlerindeki proksimal tübüllerdeki boyanmaya ilave olarak karaciğer dokusundaki hepatosit sitoplazmalarında da kuvvetli bir boyanma tespit edilir. Anti-LKM antikorlarının LKM-1, LKM-2 ve LKM-3 alt tipleri vardır. Anti-LKM-1 tipi antikorların Otoimmün Hepatit tip 2 ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Otoimmün Hepatit tip 1 de ise ANA ve ASMA pozitifliği aranır.”

“Çift zincirli DNA (Double stranded DNA-dsDNA): Sistemik lupus eritematozus hastalarında pozitif ANA sonucunun yanı sıra tanıda en yüksek özgüllüğe sahip olan antikorlar anti-dsDNA ve anti-Sm antikorlarıdır. Crithidia luciliae’da bulunan kinetoplast DNA’sı, çift iplikli yapısından dolayı anti-dsDNA antikor testleri için uygun model olarak kullanılabilir.”

https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/OLTR_2.bask%C4%B1.pdf

27. Profilaksi Verilen Enfeksiyonlar

Akut romatizmal ateş:

Sekonder profilakside benzatin penisilin 1.200.000 Ü, İM yoldan, 3 haftada bir uygulanır. Uyumlu olan hastalarda profilaksi oral penisilin (penisilin V) ile de yapılabilir.

Kategori	Profilaksi süresi
Karditsiz ARA	5 yıl veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa)
Kardit var ama kalıcı kapak hasarı yok	10 yıl veya erişkin döneme kadar (hangisi daha uzunsa)
Kardit var kalıcı kapak hasarı var	Son ataktan sonra en az 10 yıl ve en az 40 yaşına kadar; bazen hayat boyu

Rekürren selülit:

Yılda 3-4 kez selülit atağı geçiren hastalarda profilaktik antibiyotik protokolü düşünülmelidir.

- Oral penisilin veya eritromisin: Günde iki kez 4-52 hafta
- Benzatin penisilin: Her 2-4 haftada bir İM

Sıtma:

Doksisiklin 100 mg tb, seyahatten bir veya iki gün önce başlanır ve seyahatten sonra 4 hafta devam edilir. 8 yaş altı çocuklarda ve gebelerde kullanılmaz.

Endokardit:

Dental girişimlerde endokardit gelişimini önlemek amacıyla antibiyotik profilaksisi verilmesi önerilen hastalar:

1. Protez kapak bulunan ya da kalp kapağı onarımında protez materyali kullanılmış hastalar
2. Daha önce İE geçirmiş hastalar
3. Doğumsal kalp hastalığı olanlar

Yalnızca dişetin ya da dişin periapikal bölgesinin manipüle edildiği dental girişimlerde ve ağız mukozasındaki perforasyonlarında antibiyotik profilaksisi düşünülmelidir:

Penisilin allerjisi yoksa amoksisilin veya ampisilin 2 gram oral veya IV.

Tetanoz:

Antibiyotik profilaksisi:

Amoksisilin klavulanat. 2x1000mg/gün

Penisilin allerjisi varlığında;

Klindamisin (4x300 mg/gün, PO) + Trimetoprim/sulfametoksazol forte tablet (2x2 tb/gün, PO) veya

Doksisiklin (2x100 mg/gün, PO) + metronidazol (3x500 mg/gün, PO)

Kuduz:

Profilaksi kapsamında; antibiyotik profilaksisi (amoksisilin-klavulanat 2x1000mg/gün), tetanoz profilaksisi, kuduz aşısı uygulaması ve kuduz immünglobulin uygulaması söz konusudur. Bu uygulamaların ayrıntısı kuduz bölümünde mevcuttur.

Bakteriyel menenjit (H. influenzae, N. Meningitidis):

Profilaksi verilmesi gerekenler: Yakın temaslı, ev içi temaslı ya da indeks olgu ile birlikte yaşayan ya da indeks olgunun hastaneye yatışından önceki yedi günün en az beş gününde ≥ 4 saatten fazla temas edenler. H. influenzae ve N. Meningitidis'in etken olduğu bakteriyel menenjitli hastalar; hastalık belirtileri ortaya çıkmadan bir hafta öncesinden uygun tedaviye başladıktan bir gün sonrasına kadar bulaşıcıdır.

Meningokoksik menenjitte profilaksi:

Rifampisin 2x600 mg oral 2 gün, çocuklara 5-10mg/kg/g veya Ceftriaxon 250mg IM ya da Siprofloksasin (yetişkin) 750 mg, tek doz.

Tbc:

PPD pozitif <15 yaş altı çocuklara profilaksi amacıyla INH verilir.

Kızamık:

Temas sonrası ilk 72 saatte aşı yapılmalı, ilk 72 saatte aşı Ig'den daha üstündür. 72 saat geçti ise 7. günden önce IM Ig verilebilir.

Bağışık olmayan gebelere ve bağışıklığı baskılanmış kişilere IV Ig (400mg/kg) yapılmalıdır. IM Ig verilenlere 6 ay, IV Ig verilenlere 8 ay sonra aşı yapılabilir.

Suçiçeği:

Gebelik sırasında geçirilen varisella zoster enfeksiyonu sonucu spontan abortus, fetal ölüm ve konjenital anomaliler meydana gelebilir. Özellikle gebeliğin ilk 20 haftasında varisella zoster enfeksiyonu %2 oranında konjenital varisella sendromuna neden olabilir. Seronegatif bir gebenin varisella zoster enfeksiyonlu hasta ile teması halinde ilk 96 saatte VZIG profilaksisi verilmesi önerilmektedir. **Ayrıca, VZIG'nin bulunamadığı durumlarda asiklovir ya da valasiklovir ile 7 gün boyunca profilaktik tedavi öneren yayınlar bulunmaktadır.**

Şarbon:

Şarbona profilaktik antibiyotik kullanımı: Kontamine et yiyen kişilere profilaktik penisilin verilmelidir. Profilaktik amaçla 5-7 gün penisilin verilmesi ve şahsın 10 gün gözlenmesi gerekir. B. anthracis sporlarını inhale ettiği bilinen kişilerde, doksisisiklin 100 mg, günde iki defa veya siprofloksasin 500 mg, günde iki defa 60 gün süreyle verilmesi önerilmektedir. Eğer şahıs daha önce bağışık değilse, ilk doz aşı da hemen yapılmalıdır ve sonra üç doza tamamlanmalıdır.

28. Cerrahi Alan Enfeksiyonları-Profilaksi

Cerrahi insizyondan bir saat önce profilaktik antibiyotik vermeye başlanır. Vankomisin ve florokinolonlar 2 saat önce verilir. Genellikle tek doz verilir. Ancak 1,5 litreyi aşan kanama/kan kaybı var ise; bir doz profilaktik antibiyotik daha verilir. Ameliyat süresi 4 saati aşar ise; bir doz daha antibiyotik verilir (vankomisin ve moksifloksasin hariç). Cerrahi profilaksi amacıyla en çok kullanılan antibiyotik sefazolindir. **Normal erişkinde sefazolin dozu 2 gr'dır. >120 kg ağırlığı olan hastalarda sefazolin dozu 3 gr'dır.** Seftriakson kullanılacaksa profilaksi dozu 50-75 mg/kg (genellikle 2 gr)'dır.

Yaralar veya cerrahi kesiler;

1. Temiz yara

2. Temiz-kontamine yara
3. Kontamine yara
4. Kirli yara olarak sınıflandırılır.

Temiz yarada profilaksi gerekli değildir (Kardiyovasküler ve beyin cerrahisi operasyonları ile implant yerleştirme hariç). Temiz-kontamine ve kontamine yarada profilaksi verilir. Kirli yarada ise profilaksi değil tedavi verilir.

Temiz yaralar:

Elektif şartlarda primer olarak kapatılmış, drenaj uygulanmamış, inflamasyon bulgusu olmayan girişimlerdir. Temiz yaralarda solunum, gastrointestinal, genitoüriner ve orofaringeal sistemlere girilmemiştir.

Temiz-kontamine yaralar:

Apendektomi, orofarinks ve vajen operasyonları, idrar kültürü pozitifliği olmaksızın genitoüriner sistem girişimleri, safra yollarında enfeksiyon olmaksızın biliyer traktus girişimleridir. Temiz-kontamine yaralarda gastrointestinal, solunum veya genitoüriner sisteme kontrollü olarak girilmiş, ancak alışılmışın dışında bir kontaminasyon olmamıştır.

Kontamine yaralar:

Açık ve yeni travmatik yaralar, gastrointestinal sistemden büyük kaçak olduğu durumlar, safra ve idrarın enfekte olduğu durumlarda biliyer ve genitoüriner sisteme girilmesi.

Kirli yaralar:

Ölü doku bulunması, yabancı cisim olması, fekal kontaminasyon, organ perforasyonlarının olması, operasyon sırasında akut bakteriyel inflamasyon veya püy ile karışılmış olması.

Cerrahi yaraların sınıflaması:

Tanım	Özellik	Enfeksiyon riski
Temiz	Boşluklu organlara girilmeyen inflamasyon olmayan	<%2
Temiz-Kontamine	Boşluklu organlara girilen, akıntı yok, inflamasyon yok	%5-10
Kontamine	Boşluklu organlara girilen, akıntı var, püy yok. Taze travmatik yara	%10-20
Kirli	Eski travmatize yara, püy var, klinik enfeksiyon, perforasyon	%20-40

Cerrahi alan enfeksiyonları; yüzeysel insizyonel, derin insizyonel ve organ boşluk olmak üzere üçe ayrılır:

Yüzeysel insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu: Cerrahi girişimden sonra girişim yeri ile ilişkili alanda bir ay içinde görülen enfeksiyondur.

Derin insizyonel ve organ/boşluk cerrahi alan enfeksiyonu: Cerrahi girişimden sonra girişim yeri ile ilişkili alanda üç ay içinde görülen enfeksiyondur.

Protezlerde ise; cerrahi girişimden sonra girişim yeri ile ilişkili alanda bir yıl içinde görülen enfeksiyonlar cerrahi alan enfeksiyonu olarak tanımlanır.

Cerrahi Alan Enfeksiyonu (CAE) Tanı Kriterleri-UHESA Rehberi

1. Yüzeysel İnsizyonel CAE

- **Ameliyattan sonraki ilk 30 gün içinde**
- **İnsizyon yapılan cilt ve cilt altı dokusunu ilgilendiren**
 - ✓ Yüzeysel insizyonel primer CAE
 - ✓ Yüzeysel insizyonel sekonder CAE

2. Derin İnsizyonel CAE

- **Ameliyattan 30 veya 90 gün sonra gelişen**
- **Kas ve fasya gibi derin yumuşak dokuları ilgilendirilen**
 - ✓ Derin insizyonel primer CAE
 - ✓ Derin insizyonel sekonder CAE

3. Organ/Boşluk CAE

- **Ameliyattan 30 veya 90 gün sonra gelişen**
- **Ameliyat sırasında manipüle edilen ya da açılan cilt insizyonu, fasya veya kas tabakaları dışında kalan herhangi bir vücut bölümünü ilgilendiren**

29. İzolasyon Önlemleri

Solunum izolasyonu:

Solunum izolasyonunda hastanın alındığı odada negatif basınç olmalıdır. Odadaki hepa filtre saatte 6-12 kez hava değişimi sağlamalıdır. Oda kapısı kapalı tutulmalı, çok geçerli nedenler olmadıkça hasta oda dışına çıkarılmamalı, çıkması gerekiyorsa mutlaka cerrahi maske takmalı, sağlık çalışanı N95 maske takmalıdır. Hastanın odasının kapısına solunum izolasyonu simgesi **“Sarı yaprak”** asılır.



Solunum izolasyonu gerektiren enfeksiyonlar:

Pulmoner ve larengeal tüberküloz, kızamık, suçiçeği, yaygın zona, viral hemorajik ateşler (ebola, lassa marburg), SARS-CoV-1 ve SARS-CoV-2.

Not: Allojenik kemik iliği nakli yapılan hastaların odalarında ve ameliyathanelerde pozitif hava basıncı olmalıdır.

Damlacık izolasyonu:

Büyük partiküllü ($>5\mu\text{m}$) damlacıkların geçişinin önlenmesinde kullanılır. Kaynak ve duyarlı kişi arasında bir metreden daha az mesafe olduğunda bulaşma olur. Hasta tek kişilik odaya alınır, aynı enfeksiyonu olan hastalar aynı odada (kohort) yatabilir. Her iki seçenek de uygulanamıyorsa diğer hastalarla arasında en az 1 m mesafe bırakılacak şekilde yerleştirme yapılır. Özel havalandırma gerekmez, oda kapısı açık olabilir. Hastaya 1 metreden yakın duran kişiler cerrahi maske takmalıdır. Hasta çok gerekmedikçe oda dışına çıkmamalıdır. Oda dışına çıkacaksa cerrahi maske takmalıdır. Hastanın odasının kapısına damlacık izolasyonu simgesi “**Mavi çiçek**” asılır.



Damlacık izolasyonu gerektiren enfeksiyonlar:

H. influenzae tip B, Neisseria meningitidis enfeksiyonu, yenidoğan ve çocuklarda A Grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonu, difteri, boğmaca, Mycoplasma pneumoniae, influenza, adenovirüs, parvovirüs, kızamıkçık ve kabakulak

Temas izolasyonu:

Mikroorganizmaların enfekte ya da kolonize hastalardan direkt temas ya da indirekt temasla (enfekte objelerle temas) bulaşmasını engellemek için kullanılır. Hasta tek kişilik odaya alınır, aynı enfeksiyonu olan hastalar aynı odada (kohort) yatabilir. Odasına girerken ve hastayla veya hasta odasındaki her türlü yüzeyle temastan önce; temiz, steril olmayan eldiven giyilmelidir. Hasta bakımı sırasında ve yoğun kontaminasyona neden olabilecek işlemlerde önlük giyilmelidir. Hastanın odasının kapısına temas izolasyonu simgesi “**Kırmızı yıldız**” asılır.



Temas izolasyonu gerektiren enfeksiyonlar:

Metisiline dirençli S. aureus (MRSA), P. aeruginos, Acinetobacter, ESBL-pozitif gram negatif enterik bakteriler, Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE), Clostridium difficile, Rotavirüs, Salmonella, Shigella, Pediküloz, Scabies, HSV ve impetigo.

Sıkı temas izolasyonu gerektiren enfeksiyonlar:

Vankomisin dirençli enterokok (VRE): Üç hafta üst üste alınan tüm perirektal kültürlerin negatif bulunması durumunda haftada bir kültür alma işlemi sonlandırılıp tarama çalışmalarına ayda bir kez olacak şekilde devam edilir.

30. Ateş

Ateş merkezi, Anterior Hipotalamus Preoptik (AH/PO) bölgedeki Tuber Cinereum'dur. Vücutta ateş; vazokonstriksiyon (ısıyı tutma), vazodilatasyon (ısı kaybı) ve kas kontraksiyonu (ısı oluşturma) gibi yollarla düzenlenir. Ateşte diurnal ritm söz konusudur. Sabah ateşi akşam ateşine göre 0,3-0,5 °C daha düşüktür.

Ateş patogenezi:

Eksojen (çeşitli mikroorganizmalar ile onların endo-ekzotoksinleri, ilaçlar, anti-jen-antikor kompleksleri) ve endojen pirojenler (interlökin-1, interlökin-6, TNF, interferon, makrofaj iflamatuar protein MIP-1) AH/PO bölgesindeki lokal endotel hücrelerinde prostoglandin sentezine, prostoglandinler de monoamin ve cAMP sentezine yol açarlar. cAMP, AH/PO daki ateş ayar bölgesini uyarır. Bunun sonucunda hipotalamustan gerek serebral kortekse gerekse de vazomotor merkeze ateşin arttırılmasına yönelik uyarılar gönderilir. Bu uyarılar da vazokonstriksiyon (ısıyı tutma) ve kas kontraksiyonunu (ısı oluşturma) başlatarak ateşi yükseltir.

Ateş aslında organizmayı korumaya ve bağışıklık sistemini aktive etmeye yönelik olarak oluşmaktadır. **Ateş; fagositozu ve nötrofil migrasyonunu arttırarak mikroorganizmaların öldürülmesini sağlar, T hücre proliferasyonunu artırır, interferon aktivitesinde artışa neden olur ve B hücrelerinin antikor üretimini artırır.** Bu açıdan bakınca ateşi düşürmenin enfeksiyon hastalıklarında iyileşmeye olumsuz etki ettiği söylenebilir. Organizmayı temelde koruyucu olarak çalışan ateş 40°C'ı aşmış ise antipiretikler ile müdahale edilerek düşürülmeye çalışılır. Eğer 38-40 °C arasında ise hastanın durumuna göre karar verilir. Febril konvülziyona eğilimli çocuklar, gebeler, yaşlılar ile kardiyak, pulmoner, renal ve serebral hastalığı olanlarda düşürülmelidir.

Hipotalamus ısısı pratik olarak aort kanı ısısı ile aynıdır. Klinik olarak kulak zarı ve özefagus ısıları aort kanı ısısına en yakın ısılardır.

Aort ısısından;

Oral ısı 0,25°C daha düşüktür,

Rektal ısı ise 0,5°C daha yüksektir

Koltuk altı ısısı ise 0,9°C daha düşüktür.

Normalde vücut ısısı; koltuk altında 36,5°C'ın, ağız içinde 37°C'ın ve rektumda 37,5°C'ın altındadır.

Amerikan Yoğun Bakım ve Enfeksiyon Hastalıkları Dernekleri yoğun bakım hastalarında oluşturdukları ortak rehberde 38,3°C ve üzerindeki vücut sıcaklığının ateş olarak değerlendirilmesini önermektedir. Ulusal Febril Nötropeni Derneği Çalışma

Gurubu'nun hazırladığı kılavuzda ateş oral veya aksiler olarak bir kez 38,3°C'den yüksek veya bir saat süre ile 38-38,2°C olması olarak tanımlanır (**Genelde 38,3°C ateş, oral ölçülen ateşi tanımlamaktadır**).

Hiperpireksi:

Çok yüksek vücut sıcaklığını tanımlamak için kullanılır (>41,5°C). Genellikle santral sinir sistemi kanaması olan hastalarda veya ağır enfeksiyonlarda görülür. Antipiretikler ve soğuk uygulama ile ateş düşürülmeye çalışılır.

Hipertermi:

Vücut ısısında, hipotalamustaki belirlenmiş vücut ısısı değişmeksizin, pirojenik sitokinlerin doğrudan sorumlu olmadığı ve standart antipiretiklerin etkisiz kaldığı enfeksiyon dışı durumları tanımlar:

- Sıcak çarpması
- Malign hipertermi (daha çok anestezi komplikasyonuna bağlı)
- Nöroleptik malign sendrom
- Serotonin sendromu
- Hipertiroidi
- Feokromositoma
- İlaça bağlı hipertermi

Ayrıca ateşin şekli ve seyri enfeksiyon hastalıklarının tanısı için önem arz eder. Bu nedenle eğer kontrendikasyon yoksa ateş şekli saptanmadan ateş düşürülmemelidir.

1°C'lik artış nabızda 10-15 atım hızlanmaya yol açar. Özellikle hücre içi organizmalara bağlı enfeksiyonların seyrinde relatif bradikardi görülebilir. Bu şekilde ateş ve nabızın uyumlu olmama durumuna diskordans denir. Tipik örneği tifo olmakla beraber bruselloz, lejyoner hastalığı, mikoplazma enfeksiyonu, tüberküloz gibi enfeksiyonlar ile ilaç ateşinde ve KİBAS'da da görülebilir.

Ateş çeşitleri:

Subfebril ateş: 37-37,7°C arasında seyreden ateş şekli. Tüberküloz ve bazı neoplastik hastalıkların seyrinde görülebilir.

Kontinü ateş: Bu ateş genellikle tifonun 2. haftasında görülür. Ateş 38°C'nin üstünde olup sabah akşam ateşleri arasında 1°C'den az sıcaklık farkı vardır. İnfektif endokardit, tifüs, tularemi, milier tüberküloz, serebral ateş ve hipotalamik ateşte görülür.

Remittan ateş: Sabah-akşam ateşleri arasında 1°C'den fazla fark olup ateşin gün boyu 37°C'nin altına inmemesidir. Tifonun başlangıcında, pnömonilerde, sepsis, viral solunum yolu enfeksiyonlarında görülür.

İntermittan ateş: Sabah ve akşam ateşleri arasında 1 °C'den fazla fark olup, ateşin gün içinde 37°C'nin altına inmesi ile seyreden ateşlerdir. Bu ateş şekli sıtma, piyojenik abseler, tüberküloz ve piyelonefritte görülür.

Rekürren ateş: Karakteristik olarak *Borrelia* enfeksiyonlarında görülür. Ateş aniden yükselir, birkaç gün yüksek olarak devam eder, sonra aniden kriz şeklinde düşer. 3-5 günlük ateşsiz dönemden sonra ateş aynı şekilde aniden yükselir ve aynı şekilde seyredip tekrar düşer.

Ondülan ateş: Brusellozda görülen bir ateş şekli olup, her gün bir önceki günden biraz fazla olmak üzere yavaş yavaş remittan olarak yükselir. Birkaç gün bu şekilde kaldıktan sonra tekrar yavaş yavaş düşer. 4-5 gün ateşsiz bir dönemden sonra tekrar aynı şekilde ateş yükselir. *Borrelia* enfeksiyonundan farkı, burada ateşin yavaş yavaş yükselmesi ve yavaş yavaş düşmesidir. **Hodgkin hastalığında görülen Pel-Ebstein ateşi de bazen ondülan karakter gösterebilir.**

Hektik Ateş: Normalde ateş sabahları düşük, akşamları yüksek seyreder. TB gibi hastalıklarda tam tersi sabah yüksek akşam nispeten düşük ateş olur. Buna hektik ateş denir.

Ateşin fizyolojik etkileri:

- Bazal metabolizmada artış
- KC metabolizmasında artış
- Günlük sıvı ihtiyacında artış
- Kalp atım hızında artış
- Solunum hızında artış
- Oksijen tüketiminde artış
- **Günde iki zirve yapan ateş:** Ateşin günde iki defa yükselmesi gözlenebilir. Kalla-Azar, gonokokkal endokardit, milier tüberküloz ve juvenil romatoid artritte görülür.
- **Habitüel hipertermi sendromu;** genç kadınlarda, menstrüel döngünün 2. yarısında vücut ısısının 37,2-38°C olduğu, insomnia, müphem ağrılar ve baş ağrıları ve bağırsak sorunlarıyla giden bir sendromdur. Bu sendromun bilinen bir hastalık tablosuyla ilişkisi yoktur.
- **Ateşli hastada düşkünlük hali yoksa, daha çok enfeksiyon dışı nedenleri düşünmek gerekir.**
- **Ateş ne zaman düşürülmelidir?**
- **Ateş oksijen ihtiyacını arttırdığından kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, renal yetmezliği, nörolojik hastalığı ve metabolik durumu bozulmuş hastalarda**
- 40 °C üzerinde
- Febril konvülsiyona eğilimli çocuklarda (<3 yaş)
- Gebelerde
- Yaşlılarda düşürülmelidir.

31. Kuduz

Kuduz, insan ve memeli hayvanların çoğunda ensefalit tablosu meydana getiren viral, zoonotik bir hastalıktır. Etken Rhabdoviridae ailesi Lyssavirüs cinsinden serotip I Rabies virüstür.

Dünyada her yıl 29 milyondan fazla temas sonrası profilaksi yapılmaktadır. Bunun her yıl yüz binlerce kuduz ölümünü önlediği tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık olarak 59 bin kişi kuduz nedeniyle hayatını kaybetmektedir. **Köpekler, insan kuduz ölümlerinin ana kaynağıdır ve insanlara tüm kuduz bulaşmalarının %99'una katkıda bulunur.** Küresel olarak, köpek aracılı kuduzların ekonomik yükünün yılda 8,6 milyar ABD doları olduğu tahmin edilmektedir.

Ülkemizde de her yıl ortalama 250 bin kişi kuduz şüpheli ısırık nedeniyle tedaviye ve izleme alınmakta ve yılda 1-2 kuduz vakası görülmektedir.

Kuduz hastalığı tedavisi mümkün olmayan ve %100 ölümcül olan bir hastalıktır. Literatürde kuduz hastalığı geliştikten sonra iyileştiği bildirilen toplam 15 vaka vardır. Ancak bunların da bazılarının tanısı hakkında şüpheler bulunmaktadır.

Türkiye’de kuduzla yakalanma ihtimali olan hayvan türleri; köpek, kedi, sığır, koyun, keçi, at, eşek gibi **evcil hayvanlar** ile birlikte kurt, tilki, çakal, domuz, ayı, sansar, kokarca, gelincik gibi **yabani hayvanlar**dır. Ülkemizde son 20 yıl içinde kuduz olan hayvanların %90,17’sini evcil hayvanlar oluşturmaktadır. Bu kapsamda kuduz sap-tanan hayvanlarda ilk sırayı %43,62 ile köpeklerin aldığı, bunu %36,63 ile sığırların, %3,85 ile kedilerin, %4,61 ile koyun/keçi ve %1,64 ile eşek/atların takip ettiği görülmektedir.

Türkiye’de evcil hayvan kuduz oranı %90, vahşi hayvan kuduz oranı %10 iken, batı ülkelerinde bu oran %5 evcil hayvan, %95 vahşi hayvan kuduzu şeklindedir.

Vahşi hayvanlar içinde kuduz duyarlılığı en yüksek olanlar tilki, kurt ve çakaldır.

Kuduzda bulaş riskini artırıcı faktörler:

1. Virüsün hayvanın salyasında bulunması
2. Yaranın derinliği
3. Isırılma yeri (baş, boyun ve eller)
4. Isıran hayvanın cinsi (vahşi hayvan)
5. Suşun virülansı
6. Hastanın immünitesi

Kuduz olduğu bilinen bir hayvan tarafından ısırılma ile %40, tırmalama ile %1 hastalık riski vardır. Sadece sabun ve antiseptik ile yıkama, bulaşma riskini %90 azaltır. %100 ölüm riski olan hastalıktan, temas sonrası profilaksi ile %100 korunma mümkündür.

Kedi ve köpeklerde virüs, santral sinir sisteminden tükürük bezlerine ulaştıktan sonra 10 gün içinde hastalık belirtileri ortaya çıkmakta ve hayvan ölmektedir. Yani ısıran hayvan salyasında virüs taşıyorsa en fazla 10 gün yaşayabilir. **(Bu nedenle kedi ve köpeğin 10 gün gözlemi önerilir). Kedi köpek dışındaki hayvanlarda böyle bir süre verilemez ve gözlem önerilmez.**

Virüs, yara yerine komşu kas hücrelerinde replike olduktan sonra, asetilkolin reseptörleri aracılığıyla periferik sinirlere girer. Bu dönemden sonra aşı ve immünglobulin ile hastalığın durdurulması mümkün değildir. Bu basamaktan önceki erken

dönemde virüs, G glikoproteinine karşı gelişen nötralizan antikorlar sayesinde etkisiz hale getirilebilir. Virüs periferden merkeze doğru 12-24 mm/gün hızla ilerler.

Kuluçka süresi ortalama 20-90 gün olmakla birlikte 4 gün ile birkaç yıl arasında değişebilir.

Temas sonrası yaklaşımda 5 uygulama mevcuttur:

- 1. Yara bakımı:** Sabun ve jet akım su ile yıkanır ve antiseptik solüsyonla temizlenir. Yaranın sütüre edilmemesi gerekir. Ancak yara kozmetik olarak sorun yaratacak ise yara çevresine ve içine immünglobulin yapıldıktan sonra sütüre edilebilir.
- 2. Antibiyotik profilaksisi:** Amoksisilin klavulanat. 2x1000mg/gün
Penisilin alerjisi varlığında;
Klindamisin (300 mg, 4x1 PO) + Trimetoprim/sulfametoksazol forte tablet (2x2 PO) veya
Doksisisiklin (100 mg, 2x1 PO) + metronidazol (500 mg, 3x1) veya
Doksisisiklin (100 mg, 2x1 PO) + Klindamisin (300 mg, 4x1 PO)
Antibiyotik profilaksi süresi belirgin kirli olmayan yara durumunda 3 gün, kirli yara durumunda ise 5 gündür.
- 3. Tetanoz profilaksisi:** Profilakside tetanoz aşısı ve gerektiğinde tetanoz immünglobulini kullanılır. İnsan kaynaklı tetanoz immünglobulini 250 IU, IM yoldan uygulanır, at kaynaklı immünglobulin kullanılacaksa 1500-3000 IU, IM olarak uygulanır.
- 4. Kuduz aşısı uygulaması:** Aşı olarak daha çok Human Diploid Cell Vaccin (HDCV) kullanılmaktadır.
Dört dozluk aşı programı: 0, 3 ve 7. günlerde birer doz ve 14 ile 28. günler arasında bir doz olmak üzere toplam 4 doz uygulanır.
2.1.1 Aşı şeması: 0. gün 2 doz, 7. ve 21. günlerde birer doz olmak üzere toplam dört doz olarak uygulanır. 2.1.1 aşı şemasında 0. günde yapılan iki doz aşının her bir dozu farklı ekstremiteye uygulanmalıdır. Aynı anatomik bölgeye birden fazla aşı uygulanacaksa, uygulama yerleri arasında en az 2 cm. uzaklık bulunmalıdır. Bebek, çocuk, erişkin ve gebelerde kuduz bağışıklaması aynı şema ve dozlarla uygulanır. **Aşı başlanan kişiye bir haftadan sonra Ig yapılmamalıdır (aşı sonucu gelişecek olan yanıtı baskılar).**
Kuduz inkübasyon süresi çok değişken olduğundan, riskli temas sonrasında aradan geçen süreye bakmaksızın aşı yapma endikasyonu varsa aşı uygulaması başlanır.
Kuduz aşısı anafilaksi dahi gelişme yapabilir. Mümkünse farklı marka ve türde hücre kültür aşısı, tedbir alınarak yapılır.
- 5. Kuduz immünglobulin uygulaması:** İmmünglobülinin tamamı, anatomik olarak uygun ise yara çevresine ve yara içine yapılmalı, anatomik olarak uygun değilse bir kısmı kompartman sendromu dikkate alınarak yara çevresine ve yara içine yapılmalı, geri kalanı sistemik olarak İM yolla (gluteal bölgeye yapılmamalıdır, öncelikle deltoid veya bacak anterolateral bölgesine) yapılmalıdır. Eğer önerilen doz miktarı tüm yaraya uygulamak için yetersiz kalıyorsa steril serum fizyolojik

ile yaranın büyüklüğüne göre yeteri kadar sulandırılarak yara içine ve çevresine uygulanmalıdır. İmmünglobülin ve aşı aynı enjektörle yapılmaz. Benzer şekilde immünglobülin ile aşı aynı anatomik bölgeye yapılmaz. Heterolog (at kaynaklı) olanlarda 40 IU/kg, insan kaynaklı olanlar için 20 IU/kg olarak yapılmalıdır.

Kuduz immünglobulin uygulaması ile ilgili olarak kuduz saha rehberinde ayrıntılı bilgiler olmakla birlikte genel olarak aşağıda belirtilen durumlarda aşıya ilave olarak immünglobulin kullanılması önerilmektedir:

1. Baş ve boyun yaralanmaları
2. Derin ve multipl yaralanmalar
3. Vahşi hayvan ısırıkları
4. Hayvanın hastalık belirtisi göstermesi dahil, herhangi bir nedenle ölümü, kaçması ya da ortadan kaybolması durumunda

Yüksek riskli gruplara temas öncesi profilaksi yapılır. Bu gruplar:

- Veteriner hekimler
- Kuduz laboratuvarı çalışanları
- Hayvan bakıcıları
- Doğa sporu yapanlar
- Endemik bölgeye seyahat edenler

Temas öncesi profilakside 0 ve 7. günlerde bir doz olmak üzere toplam iki doz aşı uygulanır. İmmün sistemi baskılanmış ya da immün yetmezliği olan kişilerde 21. veya 28. günde bir doz daha uygulanarak toplam üç doz aşı yapılır.

Risk grubundakilerde antikor cevabına bakılmıyorsa 2 yıl ara ile bir doz rapel aşı yapılmalıdır.

Kimlere aşı yapılmaz:

- Aşılı hayvan tarafından ısırılma
- Bilinen ve halen sağlam olan kedi ve köpek tarafından 10 günden önce ısırılmış olanlar
- Kanatlılar (horoz, tavuk), fare ve soğukkanlı hayvan ısırıkları
- Kuduz şüpheli hayvanı besleyen, kan, idrar, dışkı ile teması olan
- Kuduz şüphesi ile ölmüş hayvanın pişirilmiş et ve süt ürünlerinin tüketilmesi
- Kedi temaslarında; çıplak derinin hafifçe sıyrılması (deri altına geçmeyen yaralanmalar), kanama olmadan küçük tırmalama veya zedeleme şeklinde yaralanmaya sebep olan, provakasyon ile olmuş ısırılma dışı kedi temasları
- Aşı ve Ig uygulamasının risk olduğu (ağır hastalık, malnütrisyon) ve hayvanı 10 gün gözetim altında tutulabildiği durumlar

Önceden tam aşılması yapılmış kişilerde tekrar riskli temas olduğunda, immünglobulin uygulanmaz. 0 ve 3. günlerde 2 doz aşı yapılır.

32. Şarbon

Şarbon etkeni *Bacillus anthracis*'tir. Gram-pozitif, sporlu ve aerob bir basildir. Bakterinin canlı dokularda bulunan vejetatif formu, doğada oksijen varlığında spor formuna dönüşür. Enfeksiyon insanlara enfekte hayvanlardan direkt veya indirekt yolla bulaşır. **Bulaşma; endüstriyel, tarımsal, laboratuvar veya biyolojik silah kaynaklı olabilir.** Endüstriyel kökenli şarbon, *B.anthraxis* sporlarıyla kontamine hayvansal ürünlerin (keçi kılı, yün, deri, post ve kemik gibi) sanayide işlenmesi esnasında oluşur. Ülkemizde görülen şarbon olguları genellikle tarımsal kökenlidir. Tarımsal şarbon da mikroorganizma, enfekte hayvanlarla direkt temas yoluyla insana bulaşır. Şarbon bakteri veya sporu insan vücuduna deriden, gastrointestinal yoldan, solunum yollarından veya damar içine direkt enjeksiyonla (damar içi ilaç bağımlılarında) girebilir. Şarbon hastalığının insanlar arasında bulaşma riski yok denecek kadar düşüktür.

Toksin protein yapıdadır ve 3 komponenti vardır:

1. Ödem faktörü (EF)
2. Protektif antijen (PA)
3. Letal faktör (LF)

Patojenitede en önemli silah toksinleridir.

1. Ödem toksini (EF+ PA)
2. Öldürücü toksin (LF+ PA)

Her bir saf toksinin tek başına toksik etkisi yoktur. Toksin komponentlerinin birleşimi ile şarbon sistemik etkileri ortaya çıkar.

Şarbonun klinik formları:

1. Deri şarbonu
2. Akciğer şarbonu
3. Gastrointestinal şarbon
4. İnjektasyon şarbonu

Deri şarbonu tüm olguların %95'ini oluşturur. Kaşıntılı makül, papül, vezikül, çökük ülser, deprese **siyah eskar (malign püstül)**, **malign ödem** şeklinde bir gelişim söz konusudur. **Lezyonlar genellikle ağrısız** olmakla birlikte bölgesel ağırlı lenfadenomegali görülebilir.

Bu klinik formlardan şarbon sepsisi ve şarbon hemorajik meningoensefaliti gelişebilir.

Tedavi:

Tedaviye başlamadan önce mutlaka kültür örnekleri alınmalıdır. Doğal yollarla bulaşan şarbonunda ilk seçenek ilaç penisilin G olup doksisiklin ve siprofloksasin alternatif olarak verilebilir. Hafif, komplike olmayan deri şarbonunda İM prokain peni-

silin, oral amoksisilin veya penisilin V kullanılabilir (klinikimizde yatırılarak tedavi edilen hastalarda genellikle sulbaktam ampisilin IV kullanılmaktadır).Yaygın ödem varlığında veya iç organ şarbonu olgularında 20-24 milyon ünite/gün penisilin G, IV olarak semptomlar düzelene ve ateş düşene kadar verilir.

Uygun tedaviye başladıktan 24-48 saat sonra deri lezyonlarından mikroorganizma izole edilemediği bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü komplike olmayan deri şarbonunda 3-7 günlük tedavi önermektedir. Bu öneri farklı çalışmalarda 7-10 güne kadar uzamaktadır.

Şarbona profilaktik antibiyotik kullanımı: Kontamine et yiyen kişilerde profilaktik penisilin verilmelidir. Profilaktik amaçla 5-7 gün penisilin verilmesi ve şahsın 10 gün gözlenmesi gerekir. B. anthracis sporlarını inhale ettiği bilinen kişilerde, doksisiklin 100 mg, günde iki defa veya siprofloksasin 500 mg, günde iki defa 60 gün süreyle verilmesi önerilmektedir. Eğer şahıs daha önceden bağışık değilse temas sonrası profilakside, B. anthracis suşunun protektif antijenini içeren Anthrax Vaccine Adsorbed (AVA)-BioThrax aşısı 0., 2.,4. haftalarda subkutan yolla 3 doz olarak yapılır. Anthrax Vaccine Adsorbed (AVA)-BioThrax aşısı laboratuvar çalışanları ve veteriner hekimler gibi risk gruplarına temas öncesi 0., 1., 6., 12., 18. aylarda, IM olarak uygulanmaktadır.

33. Brusella Serolojisi ve Tedavisi

Brusellozda oluşan antikorlar; IgM, IgG veya IgA tipindedir. Brusella enfeksiyonunun akut döneminde IgM tipi antikorlar meydana gelir ve hastalığın ilk haftasında saptanırlar. İkinci hafta sonunda ise IgG artışı olur ve tedavi edilmeyen vakalarda en az bir yıl süre ile yüksek kalabilir. **IgG, tedaviye yanıt veren hastalarda tedavinin başlamasından sonra yaklaşık altıncı ayda kaybolur.** Aktif bir enfeksiyon olmamasına rağmen, bazen IgM'ler aylar ya da yıllarca saptanabilir. Bu nedenle tedaviye yanıtın izlenmesinde IgG antikor titresindeki düşüşten yararlanılabilir. **Nüks olan olgularda ise IgG antikor titreleri devam eder veya aniden artış gösterir.**

Brusellozda IgM tipi antikorlar aylar bazen yıllarca yüksek kalabilir. Brucella Capture testi; diğer antikorlar ile birlikte IgM antikorlarını da saptama özelliğinde olduğundan dolayı tedavi edilip iyileşmiş olgularda Brucella Capture testi aylarca ve bazen yıllarca pozitif bulunabilir. **2-Merkaptoetanol veya rivanol kullanımı**, serumdaki IgM'lerin bisülfid bağlarını yıkarak ortamdan uzaklaştırır. Böylece aktif hastalık belirtici olan IgG'lerin saptanmasına yardımcı olur.

Brucella Capture testi IgM, IgG ve IgA antikorlarının tümünü saptama özelliğindedir. Bu nedenle Standart Tüp Agglütinasyon (STA) testi için 1/160 olan pozitiflik sınırı, Brucella Capture için 1/320'dir.

Brusellozda oluşan antikorlar **blokan antikor** özelliğinde olduğundan dolayı serolojik testlerde yanlış negatiflik söz konusu olabilir. Blokan antikorları saptayabilmek için ortama **coombs serumu (anti globulin)** ilave etmek gerekir. Brucella capture testi bu özellikte bir testtir. Ayrıca coombslu melitensis olarak bilinen standart tüp agglütinasyon testleri de bu maksatla geliştirilmiş testlerdir.

Rose Bengal testi:

Lam üzerinde uygulanabilen bu testte Rose Bengal ile boyanmış standart antijen kullanılır. Ancak, antijen hazırlamada kullanılan Buffer'in pH'sı 3,6 civarındadır. Bu asidite, serumdaki IgM'lerin aktivitesini önleyerek, IgG'lerin, özellikle, IgG1'lerin reaksiyona katılmasına yardımcı olur. Bu açıdan bakıldığında Rose Bengal testi, ba-sitçe uygulanabilen, çabuk sonuç alınan, duyarlılık ve özgüllüğü iyi olan bir testtir.

Brusellozun serolojik tanısında ayrıca ELISA, İFA ve İmmün kompleman testleri kullanılmaktadır.

Bruselloz serolojisi ile ilgili bir önemli özellik de prezon olayıdır. **Prezon olayı**; an-tikor fazlalığına bağlı olarak agglütinasyonun engellenmesidir. Bu durumda serum dilüe edilerek testler tekrarlanır.

Klinik deneyimlerimiz; serolojik testlerde yüksek titreler (1/1280, 1/2560, 1/5120) söz konusu olduğunda genellikle hemokültürlerde de üreme olduğu şeklindedir.

Bazen bruselloza ait tüm tanı yöntemlerinin negatif olduğu, ancak klinik ve anam-nez olarak bruselloza uyan ve seronegatif bruselloz olarak tanımlanan durumlar da söz konusu olabilmektedir. Bu kapsamda B.canis'in etken olduğu bruselloz serone-gatif brusellozdur.

Bruselloz geçirip tedavi olanlarda bazen nüksler görülebilmektedir. Bruselloz se-rolojisinde kullanılan testler aylar veya bazen yıllar boyunca pozitif kalabildiğinden dolayı test pozitifliği ile karşımıza gelen bir hastanın nüks mü yoksa geçirilmiş bru-selloz mu olduğuna karar vermek bazen zor olabilir.

Benzer şekilde bir hasta karşımıza hem bruselloza ait test pozitifliği hem de diskal herni bulguları ile gelmiş ise geçirilmiş brusellozda da anamnestik test pozitiflikleri olabileceğinden dolayı, hastanın mevcut şikayetlerinin bruselloza mı, yoksa diskal herniye mi bağlı olduğuna karar vermek kolay olmayabilir.

Brusella kliniği olmaksızın spondilodiskit ile birlikte brusella serolojisinin anam-nestik olarak pozitif olması bazen başka tanılar (tbc, nonspesifik etkenler) maske-leyebilir.

Ototoksik yan etkileri nedeniyle zorunlu olmadıkça streptomisinli rejimlerden kaçınmak gerekir. Özofajit ve dispeptik şikayetler, doksisisiklinin yaygın yan etkilerin-dendir. **Streptomisinin işitme kaybı, doksisisiklinin de retrosternal ağrı (özofajit) yapa-bileceği hasta ile paylaşılmalıdır.**

Tedavi sonrası relaps (nüks) oranı %5-15 civarındadır.

Bruselloz tanısında real time PCR da çalışılabilir. Sendromik panellerden, sepsis multiplex pcr panelinde brusella da çalışılmaktadır.

Bruselloz tedavisi:**Primer tedavi rejimi >8 yaş ve erişkin**

Rifampisin 600-900mg /gün, tek doz + Doksisisiklin 2x100 mg/gün. Süre 6 hafta

Rifampisinsiz primer tedavi rejimi

Gentamisin 5mg/kg/gün, günlük tek doz, 7 gün + Doksisisiklin 6 hafta

Spondilodiskit, sakroileit ve artrit

Gentamisin 5mg/kg/gün, günlük tek doz, 7 gün + Doksisisiklin+Rifampisin 3 ay

Nörobrusellozda

Seftriakson 2x2 gr + Rifampisin + Doksisisiklin. Süre BOS normale dönünceye kadar.

Endokardit

Cerrahi+Antibiyoterapi

Gentamisin (5mg/kg/gün, günlük tek doz) + Rifampisin + Doksisisiklin + TMP-SMX (2x 5mg/kg/gün trimetoprim dozu baz alınarak)

Tedaviye 4'lü başlanır. Gentamisin 2-4 hafta sonra kesilir. Rifampisin + Doksisisiklin + TMP-SMX'e 6 hafta- 6 ay süreyle devam edilir.

<36 hafta gebeler

TMP-SMX (2x5mg/kg/gün trimetoprim dozu baz alınarak) + Rifampisin 600-900mg /gün, tek doz. Süre 4 hafta

> 36 hafta gebeler

Rifampisin monoterapisine doğuma kadar devam edilir.

34. Toksoplazmoz

Toksoplazmozis; Apicomplexa grubundan bir protozoer olan ve intrasellüler yerleşim gösteren Toxoplasma gondii'nin etken olduğu bir zoonotik hastalıktır. Asemptomatik geçirilen primer enfeksiyondan sonra insanda hayat boyu latent olarak kalır. **Trofozoit, doku kisti ve ookist** tarzında üç ayrı formu vardır. **İnsanlara ookistler (iyi yıkanmamış meyve ve sebzeler, enfekte kedi kumu, enfekte toprak ve kontamine sular), doku kistleri (çiğ et) ve trofozoitler (kan ve organ nakli) ile bulaşabilir.** Ülkemizde seropozitiflik oranı yaklaşık %60 civarındadır.

Türkiye'de prekonsepsiyonel başvuruda HBsAg (aşılanmış olsa bile) ve Anti-HIV bakılması ve Rubella açısından gerekirse aşılama yapılması öneriliyor. Rubella aşısı uygulanmışsa bir ay süre ile gebe kalınmaması gerekir. İnfluenza sezonunda ise influenza aşısı önerilmektedir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın gebelikte toksoplazma ve diğer TORCH grubu enfeksiyonlarının taranması ile ilgili önerisi yoktur (SB Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi 2018).

Gebelerde toksoplazma enfeksiyonu akut veya reaktivasyon tarzında olabilir. Akut enfeksiyon sağlıklı gebelerde %10 semptomatik (ateş, baş ağrısı, LAP ve splenomegali), %90 asemptomatik seyreder. Akut enfeksiyon immünsüpresif gebede %50'den fazla oranda semptomatik (Koryoretinit, üveit, meningoensefalit, döküntü, polimiyozit, myokardit, LAP) seyreder.

Akut maternal toksoplazmoziste; ilk trimesterde bulaş riski az (%10-15), ancak fetal hasar en yüksek düzeydedir. Üçüncü trimesterde ise bulaş riski fazla (%60), ancak fetal hasar en düşük düzeydedir. İlk trimesterde geçirilen akut maternal toksoplazmozisten sonra gelişen konjenital toksoplazmozis; abortus, ölü doğum, intrauterin gelişme geriliği, hepatosplenomegali, anemi, sağırılık, hidrosefali, mikrosefali, intrakraniyal kalsifikasyon ve koriyoretinit ile sonuçlanabilir. Üçüncü trimesterde geçirilen akut maternal toksoplazmozisten sonra gelişen konjenital toksoplazmoziste ise doğumda klinik bulgular yok veya hafif düzeydedir. Koriyoretinite bağlı görme bozuklukları, işitme kaybı, gelişme geriliği ve mental retardasyon gibi bulgular aylar

hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir. Konjenital toksoplazmozisde, sonradan ortaya çıkabilen multisistemik tutulumlar olabileceğinden bebeklere, asemptomatik olsalar bile bir yıllık tedavi (primetamin + sülfadiazin + folinik asit) verilmeli ve gelişebilecek tutulumlar açısından hayat boyu oftalmolojik ve klinik kontrolleri yapılmalıdır.

Toksoplazma ile ilgili ELISA test sonuçlarını;

IgM (+), IgG (-): Akut Enfeksiyon

IgM (-), IgG (+): Geçirilmiş Enfeksiyon

IgM (+), IgG (+), Avidite Düşük: Muhtemel Akut Enfeksiyon

IgM (+), IgG (+), Avidite Yüksek: Geçirilmiş Enfeksiyon (yaklaşık 3-4 ay önce) olarak değerlendirmek gerekir.

Gebelikte toksoplazma IgM ve IgG pozitifliği olduğunda öncelikle testler tekrarlanır. Test tekrarında da IgM ve IgG pozitifliği saptanmış ise **avidite testi** yapılır ve fetus USG ile takibe alınır. Düşük avidite; akut enfeksiyonu desteklemekle birlikte bazen enfeksiyondan bir yıl sonra bile düşük avidite görülebilir ve akut enfeksiyonu tek başına tanımlamaz. **Buna karşın yüksek aviditenin negatif prediktif değeri yüksektir.** Bu nedenle avidite test sonuçları diğer testler ile birlikte değerlendirilmelidir.

Gebelikte tek başına Toksoplazma IgM testinin pozitifliği akut enfeksiyonu göstermekle birlikte bu pozitiflik bazen ANA ve RF ile çapraz reaksiyona bağlı da olabilir. **IgM pozitifliği 18 ay süreyle pozitif kalabilir.** Toksoplazma IgG ise, akut enfeksiyondan genellikle 6-8 hafta sonra pozitifleşir ve hayat boyu pozitif olarak kalır.

Gebede IgM (+) veya şüpheli bulunduğu en kısa zamanda Spiramisin (Rovamycine 3MÜ tb) 3x1 gr başlanır ve gebelik süresince kullanmaya devam edilir. **Spiramisin, akut maternal enfeksiyonda fetal bulaşı engellemek amacıyla kullanılır; konjenital toksoplazmozis tedavisinde etkisizdir.**

Düşük veya orta düzey avidite indeksli gebelerde 18. haftadan sonra amniyosentez yapılarak PCR ile Toxo DNA araştırılır. Toxo DNA negatif ise yeni geçirilmiş enfeksiyon, ancak fetus etkilenmemiştir. Fetus enfekte olmasın diye spiramisin profilaksisi doğuma kadar devam ettirilir.

Amniyos mayiinde Toxo DNA pozitif ise akut maternal enfeksiyon mevcuttur ve fetus da etkilenmiştir. Bu durumda gebelik sonlandırımı düşünülebilir veya:

<18 haftalık gebelikte akut maternal enfeksiyon saptanmış ise: Spiramisin 3x1 gr/gün PO, 18. gebelik haftasına kadar verilir. 18. haftadan sonra **Primetamin + Sülfadiazin + Folinik asit** tedavisine geçilir.

Primetamin 2x50 mg/gün PO, ilk 2 gün. Sonrasında 1x50 mg/gün PO + Sülfadiazin 75 mg/kg PO ilk doz, sonrasında 2x50 mg/kg/gün PO (maksimum 4 gr/gün) + Folinik asit 10-20 mg/gün

Gebelikte primetamin-sülfadiazin'e cevapsızlık veya temin edilememe durumunda alternatif olarak;

Klindamisin 3x300 mg/gün PO veya Azitromisin 1x500 mg/gün PO tedavisi verilebilir. Bu tedaviler en az 4 hafta veya USG'de fetal sıkıntı varsa gebelik süresince devam ettirilir.

Gebe dışındaki immünkompetan hastalarda şiddetli hastalık bulguları ve uzamış ateş söz konusu değil ise toksoplazmozis tedavisi vermeğe gerek yoktur. Aktif koriyoretinit gelişen immünkompetan hastalarda;

Primetamin 200 mg/gün, ilk gün PO, sonrasında 50-75 mg/gün + Sülfadiazin 4x1-1,5 gr/gün PO + Folinik asit (leucovorin) 5-20 mg/gün PO, haftada 3 gün + Prednizon 1mg/kg/gün PO iki doz halinde verilir. Tedavi, belirti ve bulguların kaybolmasına kadar sürdürülür. Folinik asit tedavisine, primetamin tedavisinin kesilmesinden sonra bir hafta daha devam edilir. Koriyoretinit epizodunu önlemek amacıyla sonrasında TMP-SMX fort tb 2x1/gün PO, 45 gün süre ile verilmelidir.

Toksoplazma antikorları pozitif olan, profilaksi almayan ve CD4 sayısı <100 olan AIDS hastalarında reaktivasyon görülebilir. İmmünsüpresif (AIDS ve Posttransplantlı) hastalarda ensefalit (ateş, baş ağrısı ve konfüzyon), pnömoni, koriyoretinit, hepatit ve myozit tarzında tutulumlar olabilir.

Serebral toksoplazmozis gelişmiş immünsüpresif hastaların tedavisi:

Primetamin 200 mg ilk doz PO, sonrasında 75 mg/gün PO + Sülfadiazin <60 kg ağırlıkta olanlara 4x1 gr/gün PO >60 kg ağırlıkta olanlara 4x1.5gr/gün PO + Folinik asit 10-25 mg/gün PO, 6 hafta süre ile verilir. Sonrasında sekonder süpresyon tedavisi verilir.

Primetamin Sülfadiazin tedavisi yerine TMP-SMX 10mg/kg/gün IV veya PO (trimetoprim dozu esas alınır) iki doza bölünerek 6 hafta süre ile verilir. Sonrasında sekonder süpresyon tedavisi verilir.

Sekonder süpresyon tedavisinde Primetamin 25-50 mg/gün + Sülfadiazin 4x500-1000 mg/gün + Folinik asit 10-25 mg/gün. HIV/AIDS'de CD4 sayısı >200 olduktan 6 ay sonrasına kadar verilir.

İmmünsüpresif hastalarda (AIDS) primer profilaksi:

TMP-SMX Fort tb (160 mg TMP /800 mg SMX); 1x1 fort tb/gün. CD4 sayısı >200 olduktan 3 ay sonrasına kadar sürdürülür. Ayrıca CD4 sayısı <100 iken profilaksi başlanmış olan hastada CD4 sayısı >100 olduktan sonra aynı zamanda 3 ay süre ile HIV-RNA negatifliği de saptanmış ise primer profilaksi kesilebilir.

Toksoplazma Beyin Tutulumu: Tomografi ve MR'de beyaz cevherde bir ya da çoğunlukla birden fazla sayıda tipik halka şeklinde, halkanın çeperleri kontrast tutan, halkanın içi ise izodens ya da hipodens görünümde ve sıklıkla eşlik eden ödem ile birliktedir.

Gebelikte toksoplazmoz serolojisi ile ilgili farklı durumlar ve yaklaşımlar:

- Gebenin ilk taraması 2. veya 3. trimesterde yapılmış ve avidite testi yüksek bulunmuş ise akut dönem, 3-4 ay öncesi olan 1. trimestere denk gelebilir. Bu durumda gebenin kadın-doğum tarafından USG ile yakın takip edilmesi ve/veya konsey yapılması gerekir.

- Gebelikte toksoplazma IgM pozitif, IgG negatif ise testler 2-3 hafta sonra tekrarlanır. Akut enfeksiyon varlığında IgG'nin pozitifleşmesi gerekir. Tekrarda IgG negatifliği devam ediyorsa IgM pozitifliği muhtemelen yanlış pozitifliktir.
- Gebelikte tarama amaçlı yapılan toksoplazma IgM ve IgG testlerinin ikisi de negatif ise gebenin gebelik sürecinde enfekte olma ihtimaline karşı bu testler iki aylık aralarla tekrarlanmalıdır.
- Gebelik öncesinde yapılan ve düşük bulunan avidite testi 3 ay sonra tekrarlanır. Avidite yüksek sonuçlanırsa gebeliğe izin verilir.
- Toksoplazma IgM sonucundan bağımsız olarak IgG sonucu pozitif bulunanlarda avidite testi çalışılabilir. IgG negatif ise avidite çalışılamaz.

35. Tularemi

Francisella tularensis; 0,2x0,7 µm boyutlarında, hareketsiz, aerobik, pleomorfik gram negatif kokobasilidir. Gram boyası ile zayıf boyanır.

Etkenin, vahşi hayvanlardan evcil hayvanlara ve insanlara geçişi keneler ve kan emici sinekler vasıtasıyla olur. Enfekte hayvanın idrar, feçes, kan ve organlarının; deri, mukoza veya konjunktivaya doğrudan temasıyla da bulaşabilir. *F. tularensis* tarafından kontamine olmuş besinlerin ve suyun tüketimi de bulaş yollarından biridir. Bir diğer bulaş şekli, kontamine aerosollerin inhalasyonu ve enfekte hayvanların iyi pişmemiş etlerinin yenmesidir. İnsandan insana bulaşma hiç gösterilmemiştir. **Bakteri son derece bulaşıcıdır. *F. tularensis*, bulaşıcı özelliği ve patojenitesi nedeniyle potansiyel biyolojik silahlardan biridir.**

Hastalığın inkübasyon süresi ortalama 3-5 gündür. Tularemi genellikle genel enfeksiyon belirtileri (üşüme, titreme, ateş, baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, boğaz ağrısı, kuru öksürük, bulantı, kusma ishal, karın ağrısı, myalji) ile başlar. Ateş oldukça yüksek seyreder. Bazen 41-42 °C'ye çıkabilir. Hastaların bir kısmında ateş-nabız diskordansı görülebilir. Bölgesel lenf bezleri hızla büyür ve bubonik bir görünüm alır. Tedavi edilmeyen olgularda lenfadenopatiler zamanla süpürasyon gösterir ve boşaltılmazsa spontan drene olur. Hematojen yayılım sonucu; sepsis, pnömoni ve menenjit gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Olguların bir kısmında eşlik eden cilt döküntüleri görülür. Döküntüler, genellikle semptomların ilk 1-2 haftası içinde görülür. Bu döküntüler; makülopapüler, vezikülopapüler, eritema multiforme, eritema nodosum ve ürtiker tarzındadır.

Ülseroglandüler, Glandüler, Oküloglandüler, Orofaringeal, Tifoidal ve Pnömonik tularemi formları mevcuttur. Yüksek ateş ile birlikte penisilin ve sefalosporin benzeri antibiyotiklere cevap vermeyen lenfadenopatilerde tüberküloz lenfadenit ve tularemi düşünülmelidir.

Enfeksiyona karşı gelişen inflamatuvar cevapla, önce süpüratif nekroz, sonrasında granümatöz lezyon oluşur. Histopatolojik görünümü nedeniyle tularemi, sıklıkla tüberküloz ve diğer granümatöz lezyon yapan hastalıklarla karıştırılır.

Bakteriyi kültürde üretmek güç olduğu için tanıda çoğunlukla serolojik testler kullanılır. *F. tularensis* tanısında mikroaglutinasyon ve ELISA benzeri serolojik testler kullanılabilir. Klinik bulgularla birlikte 1/80, 1/160 ve daha üzerindeki titreler tanı

için yeterli kabul edilir. Serolojik testler erken dönemde tanıda yardımcı olmaz. En önemli erken dönem tanı yöntemi PCR'dir.

Erişkinde primer tularemi tedavisi:

Streptomisin 2x1g/gün IM 7-10 gün (Mak. 2 gr/gün) veya
Gentamisin 5 mg/kg/gün IV üç doza bölünerek, 10 gün

Alternatif tedavi:

Doksisisiklin 2 x 100 mg PO, IV; 14-21 gün veya
Siprofloksasin 2 x 400 mg IV veya 2 x 750 mg PO; 14-21 gün

Lenf bezlerinin cerrahi eksizyonu önerilmez. Ancak süpürasyon gösteren lenf bezleri iğne aspirasyonu veya cerrahi drenajla boşaltılmalıdır.

36. Lyme Hastalığı

Lyme hastalığı, spiroketal bir bakteri olan *Borrelia burgdorferi*'nin etken olduğu ve ixodes cinsi kenelerle taşınan kemirgenler ve memelilerin konakçısı olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. Spiroket, gram negatif boyanır ve 0,2-20 µm boyutlarındadır. Türkiye'de seroprevalans %2-44 düzeyindedir. Kuluçka süresi 7-14 gündür.

Hastalığın **Erken lokalize, Erken yaygın ve Geç** olmak üzere üç klinik evresi vardır. Hastalığın, dermatolojik, kas-iskelet, kardiyak, nörolojik, lenfatik ve konstitüsyonel tutulumu söz konusudur.

Erken lokalize dönemde;

Eritema Migrans adı verilen ve merkezi solukluğu olan boğa gözü görünümünde veya merkezi solukluğun olmadığı eritemli, kırmızı bir plak tarzında döküntü vardır. Bu lezyon kene temasından 1-3 hafta sonra ortaya çıkar ve birden fazla sayıda olabilir. Erken lokalize dönemde ayrıca bölgesel lenfadenopati, grip benzeri klinik tablo, myalji ve artralji de olabilir.

Erken yaygın (sistemik) dönemde;

Ciltte sekonder anüler lezyonlar, gezici eklem ağrıları, artrit, menenjit (BOS'ta lenfositik pleositoz, hafif artmış protein ve normal glukoz), 7. Sinir tutulumu (tek ya da iki taraflı 'Bell's palsy'), myokardit ve/veya AV blok tarzında kalp tutulumu ve yaygın lenfadenopati görülebilir.

Geç (kronik) dönemde;

Ciltte Acrodermatitis Chronica Atrophicans (ACA), kronik artrit ve ensefalopati, polinöropati, lökoensefalit gibi nörolojik tutulumlar. Lyme hastalığında göz tutulumu olarak üveit ve koryoretinit de gelişebilir.

Tanı;

daha çok klinik bulgularla birlikte serolojik testler ve lym PCR ile konur. Başarılı tedaviden sonra bile serolojik testler pozitif kalabilir. Serolojik testler iki aşamalıdır:

Birinci aşama tarama testleri:ELISA veya IFA (IgG, IgM)

İkinci aşama doğrulama testleri: Westernblot (IgG, IgM)

IFA veya ELISA ile pozitif veya şüpheli çıkan sonuçların daha özgül bir test olan westernblot ile doğrulanması gerekmektedir.

- IgM WB, aşağıdaki üç banttı en az ikisi mevcut olduğunda pozitif kabul edilir: dış yüzey proteini C (OspC), temel membran proteini A (BmpA) ve flagellin (Fla). Belirti ve bulguların üzerinden bir aydan daha uzun süre geçmiş ise IgM WB testi yapılmaz.
- IgG WB, aşağıdaki 10 bandın en az beşi mevcut olduğunda pozitif kabul edilir: 18 kDa, 24 kDa (OspC), 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa (BmpA), 41 kDa flagellin (Fla), 45 kDa, 58 kDa (GroEL değil), 66 kDa ve 93 kDa.

Lyme hastalığında tedavi:

Lyme hastalığında tedavi klinik bulgu ve tutulumlara göre planlanmalıdır. **Bu kapsamda; erken lyme hastalığı, kardit, fasyal sinir tutulumu, menenjit/ensefalit, artrit ve post-lyme disease syndrome tedavileri söz konusudur.**

Tedavi:

Erken lyme hastalığı

Primer rejim

Doksisiklin tb 2x100 mg/gün, 14-21 gün veya

Amoksilin tb 3x500 mg/gün, 14-21 gün

Alternatif rejim

Azitromisin tb 1x500 mg/gün 7-10 gün

Amoksilin tb 3x500 mg/gün, 14-21 gün (özellikle gebelerde tercih edilir).

Kardit

1. derece AV blok

Doksisiklin tb 2x100 mg/gün, 14-21 gün veya

Amoksilin tb 3x500 mg/gün, 14-21 gün

2. veya 3. derece AV blok

Seftriakson 2gr/gün IV 14-21 gün

Fasyal sinir tutulumu (Bell's palsy)

BOS bulguları negatif ise

Doksisiklin tb 2x100 mg/gün, 14-21 gün veya

Amoksilin tb 3x500 mg/gün, 14-21 gün

BOS bulguları pozitif ise:

Seftriakson 2gr/gün IV 14 gün

Menenjit/ensefalit

Primer rejim

Yatan hasta; Seftriakson 2gr/gün IV 14 gün

Ayaktan hasta: Doksisiklin tb 2x100 mg/gün veya 1x200 mg/gün, 14 gün

Alternatif rejim

Penisilin G 4x5 milyon Ü/gün, 14 gün

Artrit

Primer rejim

Doksisiklin tb 2x100 mg/gün, 28 gün veya

Amoksisilin tb 3x500 mg/gün, 28 gün

Alternatif rejim:

Seftriakson 2gr/gün IV 14-28 gün

Post-lyme disease syndrome:

Antibiyotik tedavisi önerilmiyor.

37. Kalaazar

Layşmanyaz, Leishmania cinsi protozoerlerin neden olduğu ve tatarcık sineği ile bulaşan bir hastalıktır. **Hastalık kütanöz (şark çıbanı), mukokütanöz ve viseral layşmanyaz (kala-azar) olmak üzere üç şekilde görülür.**

Vektör, Tatarcık (Phlebotomus) sineğidir.

Tanı:**Mukokutanöz Layşmanyaz**

Aktif lezyondan alınan biyopsi örneğinden histolojik inceleme ve PCR testi. Serolojik tanının yeri yok.

Viseral layşmanyaz

Genellikle dalak, karaciğer ve kemik iliği gibi çeşitli iç organları etkiler ve hastalığın en ciddi formudur. Hastalarda genellikle yüksek ateş, ciddi kilo kaybı, hepatosplenomegali, anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi düşük kan sayımı görülür. Tedavi edilmezse iki yıl içinde %100 gibi yüksek bir ölüm oranına sahiptir.

Kemik iliğinden yapılan ince iğne aspiratı veya biyopsi materyalinden histolojik inceleme, kültür (Nicolle Novy MacNeal - NNN besiyeri) ve PCR ile tanı konabilir. Ayrıca seroloji veya **K39 testi** ile de tanıya gidilebilir.

Tedavi:**Kutanöz layşmanyaz:**

Lipozomal Amfoterisin B 3 mg/kg/gün 1-5 gün. 10. günde 1 doz daha verilir.

Viseral layşmanyaz:

Lipozomal Amfoterisin B 3 mg/kg/gün 1-5 gün. 14. ve 21 günde ilave 2 doz daha (toplam doz: 7 gün x 3mg: 21mg/kg)

Dünya Sağlık Örgütü'nün viseral layşmanyaz tedavi önerisi:

Lipozomal Amfoterisin B 4 mg/kg/gün 1-5 gün. 10, 17, 24, 31 ve 38. günlerde ilave 5 doz daha. (toplam doz: 10 gün x 4mg: 40mg/kg)

38. Kist Hidatik

Ekinokokkoz ya da diğer adlarıyla kist hidatik, hidatidoz veya halk arasında türüne bakılmaksızın bilinen adıyla kist hastalığı, Echinococcus türü şerit solucanlarının sebep olduğu bir paraziter hastalıktır. **İnsanlarda bu hastalığın iki ana türü görülür: kistik ekinokokkoz (E.granulosus) ve alveolar ekinokokkoz (E.multilocularis).** Kistin erişkin hali ana konak olan kedi, köpek, kurt, tilki, çakal gibi hayvanların ince bağırsaklarında yerleşirken, larvası ara konak olan insan, koyun, sığır gibi hayvanlarda hidatik kist hastalığına neden olmaktadır. Echinococcus granulosus 2-8 mm boyunda, 0,6 mm enindedir ve 3-4 halkadan oluşur. Kist hidatik insandan insana bulaşmaz.

Karaciğer ve akciğer daha sık tutulmakla birlikte kalp, MSS, omurilik, böbrek, kemik ve kas dokusu gibi birçok organda tutulum olabilir.

Görüntülemeler (USG, BT, MRI) dışında Echinococcus IgG (EIA) ve indirekt hemaglutinasyon (>1/160) pozitifliği ile hemogramda eozinofili (%25 olguda) ve IgE yüksekliği (%50 olguda) tanıda yardımcı olan tetkiklerdir.

WHO USG ile kist morfolojisi sınıflaması

CE 1: Uniloküler anekoik lezyon, çift çizgi görünümü.....	Aktif lezyon
CE 2: Multiseptalı rozet / palpeteği görünümü.....	Aktif lezyon
CE 3a: Kist membranında ayrılma (nilüfer görünümü).....	Geçiş dönemi
CE 3b: Solid matriks içinde kız veziküller.....	Geçiş dönemi
CE 4: Heterojen hipoeoik / hiperekoik kist.....	İnaktif lezyon
CE 5: Solid ve duvarı kalsifiye kist.....	İnaktif lezyon

Tedavi:

- PAIR (Puncture, Aspiration, Injection, Reaspiration) (skolosidal ajan: %20'lik NaCl)
- Medikal
- Medikal + cerrahi

CE 1: <5 cm albendazol, >5 cm albendazol + PAIR

CE 2: albendazol + perkütan kateter veya cerrahi

CE 3a: <5cm albendazol, >5cm albendazol + PAIR

CE 3b: albendazol + perkütan kateter veya cerrahi

CE 4: gözlem

CE 5: gözlem

Medikal tedavide amaç kistin büyümesini önleyerek, kalsifiye olmasını sağlamaktır. CE1, CE2 ve CE3 karaciğer kist hidatiklerinin tedavi edilmesi önerilmektedir.

Albendazol tedavisi akciğer ve karaciğerde yerleşimli, iki ve daha fazla organ tutulumu olan, multiple kistlerde veya peritoneal kistlerde kullanılmaktadır. Özellikle karaciğer veya akciğer yerleşimli, 5cm'den küçük, CE 1 ve CE 3a kistlerde tek başına albendazol kullanılabilir. Ayrıca cerrahi veya perkütan aspirasyon (puncture, aspi-

ration, injection and reaspiration – PAIR) sonrası rekürrensi önlemek amacıyla da kullanılmaları önerilmektedir.

Kist hidatik tedavisinde Albendazol dozu: 10-15 mg/kg/gün. Albendazol 200 mg tabletleri var. **Sabah 2 tb (400mg), Akşam 2 tb (400 mg). 28 gün süreyle kullanılır, kür aralarında 15 gün ara verilip 3 kür şeklinde uygulanır. Albendazol gebeliğin ilk trimesterinde kullanılmaz.** Ameliyat edilecek vakalarda etkinliğinin daha güçlü olması için preoperatif 1-4 hafta ve operasyondan sonra 1-3 aya kadar kullanılmasını, hatta riskli vakalarda 6 aydan uzun süre kullanılmasını öneren çalışmalar mevcuttur.

39. Fasciola Hepatica

Karaciğer ve safra yollarına yerleşen 2-3 cm boyutlu, safrada yumurtaları saptanan, spiral BT üç fazlı ile ve USG ile tanı konan, BT de hipodens alanlarla karakterize paraziter bir hastalıktır. Gaitada yumurtaları görülebilir. Görülmemesi F. hepatica'yı ekarte ettirmez. Sığır, koyun ve salyangozda evrimini tamamlar. Enfekte sebzelerle bulaşır. Anemi, eozinofili ve lökositoz ile birlikte sağ üst kadranda ağrı, bulantı, mide ağrısı ve ateş gibi hepatobilier şikayetler görülür. Tanıda F. hepatica IgM ve IgG gibi serolojik testler yapılır. Tedavide Triclabendazol (Egaten 250 mg tb) kullanılır. Tedavide Triclabendazol 2x10 mg/kg/gün, bir günlük doz şeklinde kullanılır.

40. Kedi Tırmalama (Tırmığı) Hastalığı

Etken bir riketsiyöz olan Bartonella henselae'dir. İnsandaki enfeksiyonlar kedi tırmalaması, ısırması ya da yalaması sonucu gelişir. Ancak bazen artropod (kedi piresi) ısırmasıyla da bulaş olabilmektedir.

Kedi tırmığı hastalığı tipik ve atipik olarak iki ayrı formda görülebilir. **Tipik formunda** ısırık veya tırmalama yerinde iki hafta sonra 2-10 mm çapında verrüköz papül gelişir. Papülden yaklaşık 4 hafta sonra da bölgesel lenfadenopati meydana gelir. Hastaların en tipik klinik başvuru şekli **aksiller ve servikal lenfadenopatidir.** Hastalarda subfebril ateş, halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve gövdede geçici makülopapüler döküntüler izlenebilir.

Atipik formda; parinaud sendrom, osteomyelit, atipik pnömoni, uzun süreli ateş, endokardit, ensefalopati, nöroretinit, granüloatoz hepatit veya splenit görülebilir.

Bartonella enfeksiyonları HIV ile enfekte kişilerde ve immünsüpresiflerde ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Yirmiden fazla Bartonella türü izole edilmiş olmakla birlikte **HIV ile enfekte bireylerde Bartonella henselae ve Bartonella quintana ön planda etken olmaktadır.**

Direkt tanı yöntemleri kültürde etkenin izolasyonu, biyopside kedi tırmığı hastalığı ile uyumlu granüloatoz inflamasyon görülmesi veya Warthin-Starry gümüş boyasının pozitif olması. ELISA testinin pozitif olması; IgM titresinin 1:16 veya üzerinde olması akut hastalık için güçlü bir gösterge olup hastaların yarısında üç hafta içinde saptanabilir. IgG titresinin 1:256 ve üzerinde olması da geçirilmiş veya geçirilmekte olan Bartonella enfeksiyonun göstergesidir. IFA testinin $\geq 1:64$ ile pozitif olması da tanıyı sağlar.

Tedavi gerektiğinde sıklıkla kullanılan antibiyotikler makrolidler (özellikle azitromycin), siprofloksasin, gentamycin, trimethoprim-sulfamethoxazole ve rifampin'dir. **Lenfadenopatisi belirgin olan hastalarda oral azithromycinin ilk gün 500 mg, daha sonra 2-5 gün süreyle günde 250 mg olarak kullanılması önerilmektedir.** Retinit söz konusu olduğunda doxycycline 100 mg günde iki kez olarak 4-6 hafta + oral rifampin 300 mg günde iki kez olarak yine 4-6 hafta kullanılmalıdır.

41. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

Etken **Bunyaviridae** ailesinden **Nairovirus grubundan** tek sarmallı RNA virüsü olan Crimean-Congo Haemorrhagic Fever (KKKA) virüsüdür. Hastalık, etkeni taşıyan kenenin tutunması veya teması ile bulaşmaktadır. Ülkemizde hastalığı bulaştırıcı kene türü, **Hyalomma marginatum**'dur. Hastalık ayrıca viremik dönemdeki hayvanların veya hasta kişilerin kan, doku, vücut çıkartılarına temas ile de bulaşabilmektedir.

İnkübasyon süresi kene tutunmasından sonra genellikle 1-3 gün, en fazla 9 gün olabilmektedir. Enfekte kan, vücut sıvısı ve diğer dokularla temas sonrasında ise inkübasyon süresi 5-6 gün; en fazla 13 gün olabilmektedir.

Anamnez ve fizik muayene bulguları:

Ateş, baş ağrısı, aşırı halsizlik, yorgunluk, eklem ve kas ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal, boğaz ağrısı, konjunktivit, sarılık, fotofobi, duygu-durum değişikliği, hepatomegali, kanama ve peteşi saptanır. Ciddi hastalık formunda ise; şok, koma, dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve çoklu organ yetmezliği gelişir. **Hastalıkta ölüm oranı %5'tir.**

Laboratuvar bulguları:

Trombositopeni, lökopeni, ALT, AST, LDH, CPK yüksekliği

Kötü Prognostik Faktörler:

Hematemez, melena, hematüri, diyare, somnolans, splenomegali, trombositopeni, lökositoz, uzamış aPTT, azalmış fibrinojen, ALT, AST ve LDH yüksekliği.

Olası vaka:

- Ani başlayan ateş, baş ağrısı, yaygın vücut ağrısı, artralji, halsizlik, ishal ve kanama bulgularından en az ikisinin varlığı
- +
- Endemik bölgede yaşama veya son iki hafta içinde aşağıdakilerden herhangi biri:
Endemik bölge ziyareti, kene ile temas öyküsü, hayvan vücut sıvıları ile temas, KKKA tanısı almış hasta ile temas
- +
- Trombositopeni

Kesin vaka:

Olası vakada KKKA virüsü RNA pozitifliği veya IgM pozitifliği

Erken tanıda;

Viral Nükleokapsit N IgM 2-3 günde,
Glikoprotein prekürsör GPC IgM 4-6 günde, GPC IgG 5-6 günde pozitifleşir

Tedavi:

Tedavide ribavirin kullanımı kesinlik kazanmamış olmakla birlikte etkili ve yararlı olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcuttur. Ribavirinin sağlık hizmetleri ile ilişkili vakalarda kullanımına dair çok daha fazla veri ve öneri mevcuttur. Bu nedenle KKKA hastalığının tedavisinde ribavirin kullanılabilir.

Ribavirinin KKKA tedavisindeki dozu (DSÖ önerisi):

30 mg/kg PO yükleme dozu (erişkinde yaklaşık 2000 mg)
4 gün süreyle: 4x15mg/kg/gün (erişkinde yaklaşık 4000 mg/gün)
6 gün süreyle: 3x7.5 mg/kg/gün (erişkinde yaklaşık 1500 mg/gün)

Plazmaferez, steroid, IVIG veya hastalığı geçirip iyileşen donörlerin plazmasından hazırlanan hiperimmünglobulinin rutin kullanımını desteklemek için veriler yetersizdir. Hiperimmünglobulin, doğrudan nötralizasyon yoluyla viral yükü azaltabilir, ancak viral suş değişkenliği bu tedavinin kullanımında önemli bir sorun teşkil etmektedir.

Destekleyici tedavi; sıvı ve elektrolit dengesinin korunmasına dikkat edilmelidir. Bu kapsamda vazopressörler, mekanik ventilasyon ve hemodiyaliz gerekebilir. Kanama durumunda trombosit sayısını $>50.000/\text{mm}^3$ 'ü üzerinde tutmaya yönelik olarak trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Kanamanın olmadığı ve fakat trombosit sayısının $<20.000/\text{mm}^3$ olan hastalarda da trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. Hastanın hemoglobin ve doku perfüzyonu durumuna göre eritrosit süspansiyonu transfüzyonu da gerekebilir.

KKKA temas sonrası yönetimi:

1. İki hafta süre ile belirti ve bulgular yönünden izlem
2. Günlük ateş ölçümü
3. Haftalık hemogram takibi
4. İzolasyon veya karantina gerekmez
5. Postexposure profilakside ribavirin etkisi kanıtlanmış değil.

42. Aktinomikoz

Aktinomikoz, Actinomycetaceae ailesinin bir üyesi olan, kronik, süpüratif ve fistül oluşumuna neden olabilen anaerob gram-pozitif filamentöz özellikle bakterilerin neden olduğu bir hastalıktır. Actinomyces israelii aktinomikozdan sorumlu en yaygın türdür.

Vücuttaki yerleşimine göre;

Serviko-fasiyal (diş çürüğü), abdominal, torasik ve pelvik olmak üzere başlıca dört formu bulunmaktadır. Servikal lenfadenopati ve granülomatöz lezyon ayrıncı tanısında düşünülmalıdır.

Rutin anaerob besiyerlerinde ortalama 2-4 haftada üremektedir. A. israelii, sülfür granülleri denen makroskopik veya mikroskopik orta kısımda filamentöz bir miçelyum ve onu çevreleyen, ışınsal dizilmiş, uçları topuzlu filamanlar oluşturur. Özellikle tanı için alınan biyopsi örneklerinde histopatolojik olarak aktinomiçes sülfür granüllerinin görülmesi önemlidir.

Tedavi:

Primer rejim

Ampisilin 200 mg/kg/gün, 3-4 doza bölünerek 2-6 hafta süreyle IV veya **Penisilin G 10-20 milyon Ü/gün, 4-6 doza bölünerek 4-6 hafta süreyle IV, IV tedaviden sonra;**
Penisilin V potasyum 2-4 gr/gün, PO, 6-12 ay süreyle veya **Amoksisilin 2x2gr/gün, PO, 6-12 ay süreyle**

Alternatif rejim

Doksisisiklin 2x200 mg/gün, 2-6 hafta süreyle IV, sonrasında doksisisiklin 2x100 mg/gün, PO, 6-12 ay süreyle.

43. Nokardiyoz

Nocardia türleri, gram-pozitif, ince filamentöz yapıda, boncuk şeklinde dallanan, aerobik Actinomycetales ailesinden, zayıf asit direnci (ARB) olan bir bakteridir. En sık etken, Nocardia asteroides ile Nocardia brasiliensis'dir. Sabouraud Dekstroz Agar besiyerinde ve BCYA (Buffered Charcoal Yeast Agar) besiyerinde aerobik koşullarda üreme gösterirler. Mycobakterilere benzer; **ARB pozitifirler.** Nocardia spp. İnsanlarda lokal ve sistemik enfeksiyonlara neden olur. Nokardiyoz tipik olarak fırsatçı enfeksiyon olarak kabul edilmekle birlikte olguların üçte biri immünkompetan olgulardır. **Lenfadenit yaptıkları ve nekroz ile seyreden granülomatöz lezyon oluşturdıklarından lenfadenit ve granülomatöz lezyon ile seyreden hastalıkların ayrıncı tanısında düşünülmalıdır.**

Nokardiyoz akciğer (pnömoni), santral sinir sistemi (beyin apsesi), kütaneöz, subkütaneöz ve lenfokütaneöz (lenfadenit) olmak üzere farklı klinik şekillerde görülebilir.

Tedavi:

Tedavilerin süresi konusunda kesin bir yaklaşım söz konusu olmamakla birlikte hastanın kliniği, (tedaviye cevabı, etkenin kültürde üremeye devam edip etmemesi) ve immünsüpresif durumu göz önünde bulundurularak; immünkompetan kütaneöz olgularda 3-6 ay, immünsüpresif kütaneöz olgularda 6-12 ay, ağır pulmoner veya be-

yin apsesinde 6-12 ay veya daha uzun süre tedavi vermek gerekebilir. Beyin absesi ve pnömoni gibi olgularda başlangıç 3-6 haftalık kombine IV tedaviden sonra PO tedaviye geçilir.

Primer rejim:

Beyin absesi veya pnömoni

TMP-SMX 15mg/kg/gün, IV (TMP dozu esas alınmıştır) 2 veya 4 doza bölünerek + İmipenem 4x500 mg/gün, IV

Alternatif rejim:

Beyin absesi

Linezolid 2x600 mg/gün IV/PO + Meropenem 3x2 gr IV

Pnömoni

İmipenem 4x500mg/gün, IV + Amikasin 2x7,5 mg/gün 3-4 hafta, sonrasında oral TMP-SMX.

Lenfadenit ve/veya deri apseleri

TMP-SMX 5-10mg/kg/gün, IV/PO (TMP dozu esas alınmıştır). 2 veya 4 doza bölünerek.

44. Parvovirüs B19

Eritema enfeksiyozum ve 5. hastalık olarak da bilinir. Bir DNA virüsüdür. Daha çok 5-15 yaş aralığındaki çocuklarda hastalık yapar. Hastaların yanaklarında tokat izine benzer bir kızarıklık görüntüsü ortaya çıktığı için yaygın olarak **tokatlanmış yanak sendromu** olarak bilinir. Hemolitik anemisi olan çocuklarda geçici aplastik (pansitopeni) krize neden olur.

5. Hastalık damlacık yolu, kan ve kan ürünleri ve vertikal yolla anneden fetusa bulaşır. **Kadınlarda artrit, artropati yapabilir.** Aseptik menenjitte neden olabilir.

45. Ateşle Seyreden ve Enfeksiyon Hastalıkları Ayırıcı Tanısında Yer Alan Hastalıklar

Dressler sendromu:

Post kardiyak injüri sendromu olarak da bilinir. MI, göğüs travması, pace maker anjiyoplasti ve kalp cerrahisinden sonra ateş, lökositoz, plöroperikardit ve pnömoni ile karakterizedir.

Dress sendromu:

İlaç kullanımına bağlı eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), ilaç hipersensitivite sendromudur. Ateş

de görülebilir. Sorumlu ilacın alınmasından 2-7 haftaya kadar DRESS sendromu ortaya çıkabilmektedir.

Steven-Jhonson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz:

Steven-Johnson Sendromu (SJS) ve Toksik Epidermal Nekroliz (TEN); nadir görülen, ancak yüksek ölüm hızına sahip, genellikle ilaçlara karşı gelişen ve yaygın epidermal nekrozla giden hastalıklardır. Yaygın epidermis hasarının nedeni keratinositlerin apoptozisidir. İlaçlar veya metabolitlerinin hapten görevi görerek keratinositlerin yüzeyine bağlanmasının ve onları antijenik hale getirmesinin olayı başlattığı düşünülmektedir. Steven-Johnson Sendromunda epidermal ayrışma %10'un altındadır. Toksik Epidermal Nekrolizde epidermal ayrışma %30'un üzerindedir.

Çok sayıda ilaç etken olarak bildirilmiştir. Ancak en sık olarak sulfonamid ve beta laktam grubu antibiyotikler, antikonvülzan ilaçlar allopurinol, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar etken olarak tanımlanmıştır. Şüpheli ilaç veya ilaçların hemen kesilmesi tedavinin en önemli basamaklarından birisidir.

İlaçlar dışında mycoplasma, yersinia gibi bazı bakteriler, virüsler, aşular, lenfoma, lösemi ve graft versus host (GVH) hastalığı da nadiren etyolojide rol oynar. Hastaların en az yarısında prodromal belirtiler vardır (ateş, halsizlik, baş ağrısı, rinit, boğaz ağrısı, gözlerde kaşıntı, ağrı vb.). Üst solunum yolu enfeksiyonu ile karışabilen bu belirtileri genellikle mukozal tutulum izler. Ağız, göz, burun ve anogenital mukoza lezyonları sıklıkla hastalığın habercisidir. Bu hastalarda lezyonlar enfekte olabilir ve sepsis gelişebilir. Bu açılardan da hastanın değerlendirilmesi gerekir.

PFAPA sendromu:

PFAPA sendromu; **periyodisite gösteren ve ani başlayan yüksek ateş, aftöz stomatit, farenjit ve servikal lenfadenopati ile karakterizedir.** Genellikle 5 yaşından küçüklerde ve erkeklerde daha sık görülen bu sendrom selim seyirlidir. Tedavi seçenekleri arasında yer alan steroid tedavisi ve tonsillektomi konusunda henüz fikir birliği bulunmamaktadır. 1 mg/kg/gün tek doz prednizolon tedavisine cevap alınması tanı açısından anlamlıdır.

Periyodik ateş sendromları:

Çocukluk çağında ateş etyolojisinin tam olarak aydınlatılmadığı durumlarda “periyodik ateş sendromları” düşünülmelidir. PFAPA sendromu, Hiper IgD sendromu, Tümör Nekroz Faktör ile ilişkili Periyodik Sendrom (TRAPS), Ailesel Soğuk Ürtikeri, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve Sıklık Nötropeni bu sendromları oluşturmaktadır.

IgG4 ilişkili hastalık:

Son yıllarda giderek önem kazanan fibroinflamatuvar romatolojik bir hastalık olup ateş nedeni de olabilmektedir. Hastalık her sistemi tutabilmekte ve birçok farklı klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır. **Özellikle otoimmün pankreatit, tiroidit ve spontan trombüs tablosu ile tanı alan pek çok olgu bildirilmektedir.**

IgG4 ilişkili hastalığın hem klinik hem de radyolojik olarak maligniteleri taklit edebilmesi nedeniyle etkilenen organın malign tümörlerinden ayırt edilmelidir.

Hastalık genellikle steroidle iyi yanıt verir; ancak bazen nüksler görülebilmektedir. Nüks olasılığı olan olguların tedavisinde B hücre azaltıcı ajan olarak rituksimab kullanmak gerekebilir.

46. Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus (MERS-CoV):

Yarasa koronavirüs ile genetik benzerlik mevcuttur. Kaynak muhtemelen tek hörgüçlü develerdir. Dünyaya daha çok Suudi Arabistan üzerinden yayılmıştır. Dünya genelinde Eylül 2012'den 18 Kasım 2021'e kadar DSÖ'ye bildirilmiş ve doğrulanmış vaka sayısı 2583, ölü sayısı 888 ve ölüm oranı %34,37'dir.

MERS-CoV, SARS-CoV-1'den farklı olarak kolaylıkla ve sürekli olarak insanlar arasında yayılmaktadır. 2013'te tespit edilen küme vakalar kısıtlı ve devamlı olmayan bir insandan insana bulaşma yolunun olduğunu göstermiştir. Kuluçka süresi ortalama 5-6 gün olmakla birlikte 14 güne kadar uzayabilmektedir.

Vakaların çoğu Arap Yarımadası'nda görülmekle birlikte Mayıs 2015'te Kore Cumhuriyeti'nde büyük bir salgın meydana gelmiş ve bu salgınla ilgili olarak DSÖ'ye 185 vaka ve 38 ölüm bildirilmiştir. En son 17 Kasım 2021'de Birleşik Arap Emirliklerinden bir MERS-CoV vakası bildirilmiştir.

MERS-CoV'da klinik bulgular:

Ateş, titreme, baş ağrısı, boğaz ağrısı, kuru öksürük, nefes darlığı, pnömoni, ARDS bulguları, bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, miyalji, böbrek yetmezliği, perikardit ve koagülopati.

MERS-CoV'da laboratuvar bulguları:

Lökopeni, lenfopeni, trombositopeni, LDH yüksekliği, akciğer grafisinde tek ya da çift taraflı yamalı dansite artışı, interstisyel infiltrasyon ve plavral efüzyon. BT'de subplevral periferik yerleşimli buzlu cam alanları.

MERS-CoV olası vaka tanımı:

Akut ciddi solunum yetmezliği

ve/veya

Akciğer infiltrasyonları olan ve vaka görülen ülkelere son 14 gün içerisinde seyahat öyküsü bulunan

ve/veya

Vaka görülen ülkelere seyahat öyküsü bulunan bir kişiyle seyahat dönüşünden sonraki 14 gün içerisinde yakın temasta bulunup semptomları bu temastan sonraki 14 gün içerisinde gelişen kişiler.

Etkin bir tedavisi yoktur. Tedavide interferon + ribavirin, protez inhibitörleri, intravenöz immunoglobulin, konvelasan plazma ve lopinavir/ritonavir (LPV/r) kullanılmıştır.

Hastalık gelişen mutasyonlarla zaman içinde kendisini sınırlamış durumdadır.

47. Varicella ve Herpes Zoster

Suçiçeği etkeni Herpesviridae ailesinden zarflı DNA virüsü olan Varicella zoster virüsüdür. Human Herpes Virüs 3 olarak da adlandırılır. VZV enfeksiyonları; varisella (chickenpox ya da suçiçeği) ve zona (herpes zoster ya da "shingles") olarak bilinen iki farklı klinik tabloya neden olur. Suçiçeği ilkbahar ve kış aylarında daha sık görülürken, zona görülme sıklığı mevsime göre değişiklik göstermemektedir.

Kuluçka süresi ortalama 14 gündür. Döküntünün ortaya çıkmasının 5 gün öncesinden 7 gün sonrasına (tüm döküntüler kurutlandıktan 2 gün sonrasına) kadar bu-
laştırıcıdır.

İmmünsüpresiflerde hastalık uzayabilir, progresyon gösterebilir. Yeni lezyonlar çıkmaya devam edebilir. İmmünsüpresiflerde mortalite oranı %20'dir.

Hamileliğin ilk 20 haftası (5 ay) veya ilk trimester, konjenital suçiçeği açısından daha önemlidir.

Suçiçeği aşısı attenüe canlı aşıdır. Bu nedenle immünsüpresiflere ve gebelere yapılmaz. Aşı 12 ay-12 yaş arası çocuklara tek doz, 12 yaşından büyüklere iki doz şeklinde yapılır. 2. doz aşısı ilk aşıdan 1-6 ay arasındaki bir sürede yapılır. Aşının temas sonrası kullanımı da söz konusudur. Temas sonrası ilk üç gün içinde yapılan aşı kısmen korur. Temas sonrası korumada Varicella Zoster İmmun Globulin (VZIG) de kullanılır. VZIG bir flakon 125 ünite. 10 kg başına bir flakon, en fazla beş flakon (625 ünite) uygulanır. VZIG temastan sonra ilk 96 saat içinde yapılmalıdır. VZIG temin edilemeyen durumlarda IVIG yapılabilir.

Doğuma yakın (doğumdan 5 gün öncesinden 2 gün sonrasına kadar) suçiçeği geçiren annelerin bebeklerine de VZIG yapılır.

Suçiçeği bulaşma şekli:

Hastayla

- Birlikte aynı evde yaşamak
- Aynı odada yatmak
- Bir saatten fazla aynı odada kalmak
- 5 dakikadan fazla yüz yüze yakın temas.

(Bu bulaşma kriterleri N. menengitidis için de geçerlidir ve temas sonrası profilaksi de göz önünde bulundurulur)

Suçiçeği tedavisi:

Acyclovir 5x800 mg /gün, 5-7 gün süreyle veya
Valacyclovir 3x1000 mg /gün PO, 5-7 gün süreyle

İmmünsüpresif hasta tedavisi:

Acyclovir 10-12 mg/kg/8 saat (infüzyon süresi 1 saatten uzun). 7 gün süreyle

Herpes zoster:

Herpes zoster, suçiçeğine göre daha az bulaşıcıdır. Ya lezyonlarla doğrudan temas yoluyla ya da solunum yolu ile bulaşır. Aktif hastalık geçiren bir bireyden hiç suçiçeği geçirmemiş bir bireye bulaşabilir ve bu bireyde suçiçeğine neden olur.

Herpes zoster gelişimi için bilinen risk faktörleri, VZV'ye karşı hücre aracılı bağışıklığın azaldığı durumlarla ilgilidir: İmmünsüpresyon (HIV/AIDS), immünsüpresif tedavi, anti-tümör nekroz faktör alfa ajanları, bağışıklığın yeniden yapılandırılması inflamatuvar sendromu (IRIS), akut lenfositik lösemi ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH).

Herpes zosterde en sık torasik dermatom tutulur; bunu servikal ve trigeminal dermatomlar takip eder. Trigeminal sinirde VZV'nin yeniden aktivasyonu sonucu keratit, üveit ve optik sinir felçlerinin görülebildiği herpes zoster oftalmikus tablosu gelişir.

Lezyonlar tipik olarak tek bir dermatom içinde tek taraflı olarak görülür. Nadiren, herpes zoster iki taraflı olarak ortaya çıkar. Bilateral tutulum, daha çok immünsüpresif hastalarda görülür ve dissemine yayılım ile karakterizedir. Dissemine yayılımlarda herpes simpleks enfeksiyonu ile ayırıcı tanıya gidilmelidir. Bazen herpes zostere bağlı olarak bölgesel lenfadenopati de gelişebilir.

Zona tedavisi:

Herpes zoster tedavisinde antiviraller, döküntü başlangıcından itibaren 72 saat içinde önerilmekle birlikte, başvuru zamanından bağımsız olarak da verilebilir.

Hafif orta vakalar

Valacyclovir 3x1000 mg/gün PO, 7 gün süreyle

Şiddetli vakalar

Acyclovir 10 mg/kg/8 saat. IV. (75 kg ağırlığındaki erişkinde 3x750 mg/gün IV. dozunda), 7-14 gün

Alternatif tedavi

Acyclovir 5x800 mg/gün, PO, 7 gün süreyle

Antiviral tedavi ile birlikte oral veya epidural steroidlerin kullanımının orta ila şiddetli akut zoster tedavisinde faydalı olduğu, ancak postherpetik nevraljinin gelişimi veya süresi üzerinde hiçbir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.

Postherpetik nevralji geliştikten sonra, aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli tedaviler mevcuttur: Nöroaktif ajanlar (trisiklik antidepresanlar), antikonvülzan ajanlar (gabapentin, pregabalin) ve hem sistemik hem de topikal narkotik (opioidler) ve narkotik olmayan analjezikler.

CDC, herpes zoster ve postherpetik nevraljinin önlenmesi için 50 yaş ve üzerindeki sağlıklı yetişkinler ile herpes zoster öyküsü olan kişilere 2-6 ay arayla iki doz VZV aşısı (Shingrix) önermektedir.

VZV aşısı ile Pnömonokokal polisakkarid aşısı eş zamanlı verilmemelidir. Çünkü eş zamanlı kullanım Zona aşısının immünojenitesinde azalmaya yol açmaktadır. Arada dört hafta bırakılması önerilmektedir.

Zona aşısından sonra döküntü gelişmiş ise bu döküntüden özellikle immünsüpresiflere temas yoluyla bulaşma olabilir. Bu nedenle döküntü durumunda ev içinde temas önlemleri alınmalıdır. **Zona geçirildikten sonra, zona ile aşılama arasında ne kadar süre olacağı ile ilgili kesin bir veri olmamakla birlikte bu süreyi bir yıl olarak öneren ülkeler var.**

48. Q Ateşi

Etken; gram negatif, hareketsiz, pleomorfik, zorunlu hücre içi bir bakteri olan Coxiella burnetii'dir. Makrofaj ve monositlerde fagolizozom içinde yaşayabilirler. Doğada birçok yabani ve evcil memeli (koyun, keçi, sığır) hayvan ile kuş ve artropodlar C. burnetii'nin rezervuarı olmasına karşın, insanlar için en önemli enfeksiyon kaynağı çiftlik hayvanlarıdır. Kontamine aerosollerin inhalasyonu en önemli bulaş yoludur. İki formu mevcuttur:

Faz I: Virulan form (SCV),

Faz II: Avirulan form (LCV). Bu form SCV'nin asidik fagolizozomda dönüştüğü formudur. Kan kültürlerinde üremez.

Bulaşma yolu:

- Enfekte hayvan doğum yaptığı sırada veya sekresyonlarından oluşan aerosollerin inhalasyonu
- Kontamine süt
- İntradermal inokülasyon
- Transplasental
- Cinsel temas
- Kan transfüzyonu

Klinik seyir; asemptomatik (%60), akut ve kronik şekildedir. Ayrıca gebelikte görülen Q ateşi de özel bir klinik formdur.

Akut Q ateşi:

Grip benzeri hastalık, 1-3 hafta süren ateş, gece terlemesi, myalji, baş ağrısı, retrobulber ağrı, kuru öksürük, pnömoni ve hepatit bulguları ile seyredir.

Akut Q ateşi tanısı için; serum PCR pozitifliği veya Faz II antijenine karşı serokonversiyon veya dört kat titre artışı saptanmalıdır. **Tek serum örneğinde Faz II antijenine karşı IgG >200 ve IgM >50 saptanması da tanısaldır.**

Kronik Q ateşi:

Akut Q ateşi olanların %1-5'inde gelişir. Endokardit en sık formdur (%60-80). Ayrıca vasküler enfeksiyonlar (Arteriyel sistem anevrizma veya damar grefti enfeksiyonları), osteoartiküler enfeksiyonlar ve lenfadenit ile seyredebilir.

Kronik Q ateşi tanısı için; Kapak dokusundan kültür ve PCR pozitifliği ile patolojik, immünohistokimyasal inceleme ve İFA testi kullanılan yöntemlerdir. İndirekt immüno Floresan testi serolojik tanıda referans yöntemdir. Kronik Q ateşinde hem Faz I hem Faz II antijenlerine karşı antikorlar yükselir. **Faz I antijenine yönelik IgG antikorlarının en az ≥ 1600 titrede pozitif olması** ve Faz II antikorlarından yüksek olması tanısaldır.

Q ateşi endokarditi özellikleri:

- En fazla protez kapaklar etkilenir
- Ateş genellikle yok
- Parmaklarda çomaklaşma belirgin
- Hipergamaglobulinemi
- Splenomegali ve hepatomegali >50
- Lökositoklastik vaskülitte bağlı purpura (>20)
- Kan kültürü negatif endokardit
- Vejetasyon olguların yarısında yok
- Vejetasyon $\%21-50$, apse $\%7-20$ olguda bildirilmiş
- Çok yavaş seyirli, kronik İE

Q ateşi tedavisi:

Akut Q ateşi tedavisi

Doksisiklin 2x100 mg, 14 gün

Gebelikte: TMP-SMX 2x1 fort tb gebelik süresince.

Q ateşi endokarditi tedavisi

Doksisiklin 2x100 mg IV/PO + Hidroksiklorokin 3x200 mg

Doğal kapak Q ateşi endokarditi 18 ay

Protez kapak Q ateşi endokarditi 24 ay

Vasküler greftin Q ateşi enfeksiyonu 24 ay süreyle

Q ateşi endokarditi tedavi takibi

Tedavi süresince 3 ayda bir Coxiella Faz I IgG takibi gerekir.

Tedavinin 18. veya 24. ayında tedavinin sonlandırılabilmesi için gereken değer:

- Coxiella Faz I IgG başlangıç değerinden 4 kat az olması
- Coxiella Faz I IgG $\leq 1/200$ olması

49. Leptospirozis

Leptospira genusunda yer alan patojen spiroketlerin neden olduğu ve multisistem belirtileri olan zoonotik bir enfeksiyondur. Leptospiralar; sığır, domuz, koyun, at, keçi, köpek ve küçük kemirgenler gibi çok çeşitli evcil ve vahşi hayvanların idrarında bulunur. Spiroket, konakçıya deri, muköz membranlar veya konjunktiva yoluyla bulaşabilir. **Enfekte kemirgen idrarı ile kirlenmiş sulara maruz kalanlarda ve özellikle tarım işçilerinde daha sık görülen bir hastalıktır.**

Hastalık hafif veya şiddetli klinik formlarla seyredebilir. İkterik tabloyla seyreden daha nadir görülen ve **Weil Hastalığı** adıyla bilinen formun klinik olarak prognozu

daha kötüdür. **Leptospira interrogans serogrup Icterohaemorrhagiae**'ye bağlı olarak gelişir.

Akut başlangıçlı sistemik ateşli bir hastalıktır; çok değişken klinik tablolarla karşımıza çıkmaktadır. %75-100 oranında baş ağrısı ve miyalji, %55 oranında da **konjunktival kızarıklık** görülür. Leptospirozis'te, sarılık ve böbrek yetmezliği ("Weil hastalığı"), pulmoner kanama, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), üveit, optik nörit, periferik nöropati, miyokardit ve rabdomiyoliz gibi komplikasyonlar görülebilir.

Tanı:

Lökosit sayısı genellikle $10.000/\text{mm}^3$ 'ten azdır ancak 3000 ila $26.000/\text{mm}^3$ arasında değişebilir; hastaların yaklaşık üçte ikisinde sola kayma vardır. **Trombositopeni sıklıkla görülür.** Bilirubinde çoğunlukla dramatik artışlar (60 ila 80 mg/dl 'ye varan) olmakla birlikte, AST ve ALT normalin 5 katından fazla artış göstermez. Şiddetli leptospirozda hiponatremi, hipokalemi ve böbrek yetmezliği görülebilir. **Kreatinin yükseliği hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde gözlenir.** İdrar tahlilinde sıklıkla proteinüri, piyüri ve bazen de mikroskopik hematüri vardır.

Tanıda özellikle antikor testleri ve moleküler yöntemlerden yararlanılmaktadır. Bunlar arasında en iyi bilinen ve rutinde kullanılan **Mikroskopik Aglütinasyon Testi'dir (MAT)**. Yedi günlük hastalıktan sonra beyin omurilik sıvısı incelenirse, hastaların yüzde 50 ila 85 'inde aseptik menenjit olduğu görülür. İdrarda antijen tespitine dayanan yeni bir test geliştirilmektedir.

Tedavi:

Primer rejim

Ayakta tedavi, hafif hastalık (yetişkin)

Doksisisiklin $2 \times 100 \text{ mg/gün PO}$, $5-7$ gün süreyle veya

Amoksisilin $3 \times 500 \text{ mg/gün PO}$, 7 gün süreyle veya

Azitromisin $1 \times 1 \text{ gr/gün PO}$ ve ardından 500 mg/gün PO , 2 gün süreyle (toplam 3 gün)

Hamilelik veya çocuklar <8 yaşında

Amoksisilin $25-50 \text{ mg/kg/gün PO}$, 3 'e bölünmüş doz, 7 gün süreyle

Hastanede yatan, şiddetli hastalık

Penisilin G $4 \times 1,5$ milyon ünite/gün IV, 7 gün süreyle veya

Seftriakson $1 \times 2 \text{ gr/gün IV}$, 7 gün süreyle

Alternatif rejimler

Ayakta tedavi, hafif hastalık (yetişkin)

Azitromisin $1 \times 500 \text{ mg/gün PO}$, 3 gün süreyle

8 yaşından küçük çocuklar veya hamilelik

Azitromisin 10 mg/kg/gün ilk gün (en fazla 500 mg) PO ve ardından 5 mg/kg/gün (en fazla 250 mg) PO, 2 gün süreyle (toplam 3 gün).

Hastanede yatan, şiddetli hastalık**Yetişkinler**

Doksisisiklin 100 mg/gün IV, 7 gün süreyle

Çocuklar

Seftriakson 80-100 mg/kg/gün IV günde bir kez, 7 gün süreyle

Doksisisiklin, tetrasiklin sınıfının diğer üyeleri ile karşılaştırıldığında kalsiyuma daha az bağlanır ve son karşılaştırmalı veriler, doksisisiklinin <8 yaşındaki çocuklarda görünür diş lekelenmesine veya mine hipoplazisine neden olma olasılığının olmadığını göstermektedir. Bu nedenle American Academy of Pediatrics artık hastanın yaşı ne olursa olsun doksisisiklinin kısa sürelerde (≤ 21 gün) güvenli bir şekilde uygulanabileceğini önermektedir (AAP Red Book 2018, Bölüm 4; J Pediatr 166:1246, 2015)

Özellikle penisilin ile tedavi edilen hastalarda şiddetli Jarisch-Herxheimer reaksiyonları görülebilir.

Beta-laktamların riketsiyaya karşı etkinliği olmadığı için riketsiya enfeksiyonunu dışlamak mümkün değilse tedavide penisilinler ve sefalosporinlerden kaçınmak gerekir.

Glukokortikoidlerin leptospiroz tedavisinde kullanılabileceği ile ilgili veri yoktur.

Henüz yaygın kullanılan bir insan aşısı yoktur. Yüksek maruziyet riski altındaki bireyler için doksisisiklin profilaksisi düşünülebilir.

50. Nedeni Bilinmeyen Ateş

Son yıllarda tıpta yaşanan büyük gelişmelere rağmen nedeni bilinmeyen ateş (NBA), hala önemini korumaktadır. Farklı tanım ve sınıflandırmaların kullanılması, konu ile ilgili kafa karışıklığına neden olmaktadır. Öyle ki tanımlamalarda sıklıkla kullanılan “38,3°C”ın bile hangi yöntemle ve hangi bölgeden bakıldığı konusunda fikir birliği yoktur. **Genelde 38,3°C ateş, oral ölçülen ateşi tanımlamaktadır.**

NBA ile ilgili çeşitli tanımlar söz konusudur:

1. Klasik NBA
2. Sağlık hizmetleri ile ilişkili NBA
3. Febril nötropeni ile ilişkili NBA
4. HIV ile ilişkili NBA

Klasik NBA:

- En az üç hafta süren ve birkaç ölçümde $> 38,3^{\circ}\text{C}$ saptanan ateş ve
- Hastanede yatarak yapılan incelemelerde bir hafta içinde tanı konulamamasıdır.

Klasik NBA'nın bir diğer tanımı:

Üç haftadan uzun süren, üç uzman vizitiyle veya yatırılarak üç günde veya ayakta yapılan araştırmalarda yedi günde tanı konulamayan ateş.

Sağlık hizmetleri ile ilişkili NBA:

- Hastaneye yatış esnasında enfeksiyon olmaması ve herhangi bir enfeksiyonun ku-luğa döneminde olmaması,
- Ateşin en az birkaç ölçümde $> 38,3^{\circ}\text{C}$ olması, iki günlük kültür izlemi ile beraber üç günlük incelemeye rağmen tanı konulamaması.

Febril nötropeni ile ilişkili NBA:

- Ateş en az birkaç ölçümde $> 38,3^{\circ}\text{C}$ olması,
- Nötrofil sayısı $< 500/\text{mm}^3$ veya 500-1000 arasında olduğu halde düşme eğiliminde olması,
- İki günlük kültür izlemi ile beraber üç günlük incelemeye rağmen tanı konulama-ması.

HIV ile ilişkili NBA:

- Ateşin en az birkaç ölçümde $> 38,3^{\circ}\text{C}$ olması,
- HIV pozitif hasta olması,
- Ayaktan izlenen hastada 4 haftadan, hastanede yatırılarak izlenen hastada üç günden uzun süren ateş,
- İki günlük kültür izlemi ile beraber üç günlük incelemeye rağmen tanı konulama-ması.

NBA nedenleri ve görülme oranları:

- | | |
|---------------------------------|--------|
| • Enfeksiyon hastalıkları | %30-40 |
| • Neoplazmalar-maligniteler | %20-30 |
| • Kollajen-vasküler hastalıklar | %10-20 |
| • Değişik nedenler | %15-20 |
| • Tanı konulamayanlar | % 5-15 |

Tanı imkanlarının artmasına paralel olarak “tanı konulamayan” grupta rölatif bir artış meydana gelmiştir. Bu kapsamda yeni yayınlarda tanı konulamayanların oranı %30 civarındadır.

Enfeksiyon hastalıkları yaygın nedenler:

M. tuberculosis (ekstrapulmoner), Endokardit (kültür negatif), Epstein-Barr virüs, CMV Seyahat ilişkili; Malarya, Dengue virüs.

Enfeksiyon hastalıkları nadir nedenler:

Bartonellozis (özellikle Bartonella henselae), Bruselloz, Apseler (özellikle intra abdominal), Salmonellozis, Kemik eklem enfeksiyonları, İdrar yolu enfeksiyonları, Akut HIV, Hepatit A, B ve E, Human herpesvirüs-6, Human herpesvirüs-7, Seyahat ilişkili; Riketsiyoz, leptospiroz, şistozomiyaz, sistiserkoz, salmonelloz

Kollajen-vasküler hastalıklar yaygın nedenler:

Erişkin still hastalığı, Sistemik lupus eritematozus, Polimiyaljiya romatika, Temporal arterit, İnflamatuvar bağırsak hastalığı

Kollajen-vasküler hastalıklar nadir nedenler:

Romatoid artrit, Poliarteritis nodosa, Sarkoidoz, Granulomatöz hepatit, Kawasaki hastalığı

Neoplazmalar-maligniteler yaygın nedenler:

Hodgkin ve non hodgkin lenfoma, Lösemi, Solid organ tümörleri (renal hücreli kar-sinoma, melanom)

Neoplazmalar-maligniteler nadir nedenler:

Myelodisplastik sendrom, Kolon adenokarsinom, Multiple myelom, Gastrik karsi-nom, Mezotelyoma

Değişik yaygın nedenler:

İlaç ateşi, Kronik pulmoner emboli, Hipertiroidizm, Hematom

Değişik nadir nedenler:

Subakut tiroidit, Hipertiroidizm, Hipoadrenalizm, FMF, Hemofagositik sendrom, Nekrotizan lenfadenit

Tanı:

NBA'da tanıya gidebilmek için birinci basamakta kapsamlı bir anamnez ve fizik mu-ayene yapılmalıdır. Anamnez ve fizik muayene sonrasında lokalize tanısal ipuçları varsa bunlara konsantre olunmalıdır. Birinci basamakta duruma göre aşağıdaki tet-kiklerin planlanması gerekir:

Hemogram, glikoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, albümin, di-rekt-indirekt bilirubin, ALT, AST, ALP, gama GT, Sedimentasyon, CRP, ferritin, TSH, RF, ANA, HIV1/2, Hepatit A, B ve E, idrar tetkiki, PPD veya Quantiferon ve 3 set he-mokültür.

İkinci basamakta onkoloji ve romatoloji konsültasyonları ile birlikte noninvazif radyolojik incelemelerin (alt ekstremité doppler USG, toraks ve abdomen/pelvis BT, ekokardiyografi-TTE/TEE, 18FDG-PET/CT, işaretli lökosit sintigrafisi) yapılması ge-rekir.

Üçüncü basamakta ise biyopsi ve endoskopi gibi invazif tanı yöntemlerine baş-vurulur.

Tedavi:

Hasta septik tabloda değilse, neden bulunmadan ampirik antibiyotik tedavisine başlanmamalıdır. Bunun nedeni, spesifik olmayan tedavinin nadiren etkili olması ve çoğunlukla tanıyı geciktirmesidir. Ateş trasesi belli olduktan ve hastanın rutin tetkikleri yapıldıktan sonra ateşin düşürülmesine yönelik nonsteroid antiinflamatuvar tedavi başlanabilir. **Steroid tedavisi başlamak gerekiyorsa, hastanın tablosunu değiştireceği ve tanıda zorluklara neden olabileceği için olabildiğince geç başlanmalıdır.**

Prognoz:

6 ila 12 ay süresince tanı konamamış ise, tanı şansı azalır; ancak bu tür durumlarda prognoz iyidir. **Tanı konulmayan hastaların %75'i kendiliğinden iyileşmektedir.**

NBA için önemli notlar:

- Genel olarak NBA olgularında ağırlıklı ve öncelikli olarak TB (NBA'nın en sık nedeni AC dışı TB'dir), apse (abdominal ve dış kökü apseleri), endokardit, erişkin still hastalığı ve HIV/AIDS araştırılmalıdır.
- En sık NBA nedeni olan enfeksiyonlar: Tüberküloz, bruselloz, endokardit, intra-abdominal apseler, tifo, sıtma, pnömoni, piyelonefrit, pelvik inflamatuvar hastalık, enfeksiyöz mononükleoz, dental abseler, atipik pnömoni, sinüzit, CMV ve visseral layşmanyazis.
- **18FDG-PET/CT tetkiki daha erken dönemde yapılmalı, en sona bırakılmamalıdır.**
- Enfeksiyon hastalıklarında anamnez ile %70, fizik muayene ile de %20 oranında taniya gitmek mümkün olduğundan kapsamlı bir anamnez (meslek, seyahat, hobi vs) ve fizik muayene ihmal edilmemelidir.
- İmmünsüpressif hastalarda CMV enfeksiyonu NBA'nın önemli nedenlerinden birisidir.
- **Tüm çabalara rağmen tanı konamıyorsa vaskülit açısından cilt biyopsisi yapılmalıdır.**
- NBA'da ampirik antibiyotik tedavisi önerilmiyor. Olası endokarditi baskılayabilir, kür olmadan relapslara yol açabilir.
- NBA'da ampirik TB tedavisi yapılacak ise; bruselloz ve osteomyelit başta olmak üzere pek çok hastalığı baskıladığından dolayı rifampisin içermeyen TB tedavileri tercih edilmelidir.

51. Ebola

Etken filoviridae ailesinden bir RNA virüsüdür. Aynı aileden Marburg virüs ile birlikte "hemorrhagic fever viruses" olarak da bilinmektedir. Pteropodidae familyasından meyve yarasalarının doğal Ebola virüsü konakçıları olduğu düşünülmektedir. Enfekte goril ve şempanzelerden bulaşmaktadır. 5 farklı tipi vardır: Zaire, Sudan, Bundibugyo, Tai Forest ve Reston. Reston tipi insanda hastalık yapmamaktadır.

Zaire virüs tanımlandığı 1976 yılındanberi Orta Afrikada etkili olmakta, 2014 yılından beri de Batı Afrika'da (Sierra Leone, Nijerya, Gabon, Uganda ve Demokratik Kongo Cumhuriyeti) yaygın olarak görülmektedir. **Ebola'da ortalama vaka ölüm oranı yaklaşık %50'dir.** Vaka ölüm oranları geçmiş salgınlarda %25 ile %90 arasında değişmiştir.

Kuluçka süresi 2-21 gündür (ortalama 7-8 gün). Enfekte hayvanların doku ve ve vücut sıvıları ile insana bulaşmaktadır. Ayrıca insandan insana yakın temas, hapşırma ve vücut sıvıları ile bulaşmaktadır. Solunum ve temas izolasyonu gerektiren bir hastalıktır.

Hastalık; ateş, halsizlik, kas, baş ve boğaz ağrısı, bulantı, kusma, ishal, gözde kızarıklık ve makülopapüler döküntü ile karakterizedir. Hastalığın devamında özellikle ikinci haftada progressif hipotansiyon, şok ve çoklu organ yetmezliği gelişir. Hastalar genellikle major kanama başlamadan bu dönemde kaybedilir. Major kanama, hastalığın son dönem bulgusudur. Hastalığın patogenezinde sistemik inflamatuvar yanıt önemli rol oynar. Makrofajlardan ve diğer hücrelerden salınan tumor necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, macrophage chemotactic protein (MCP)-1 ve nitric oxide (NO) bu sitokinlerin başlıcalarıdır.

İmmünsüpresyon, damar geçirgenliğinde artış ve DIC, patogeneizde rol oynayan diğer önemli faktörlerdir.

Ayrıca lenfopeninin ön planda olduğu lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzim yüksekliği, amilaz yüksekliği, d-dimer yüksekliği, protrombin zamanında uzama, proteinüri ve böbrek fonksiyon bozukluğu gelişebilir.

Viral RNA genellikle semptomların başlamasından sonraki üç gün içinde RT-PCR ile serumda saptanabilir. Semptomların başlamasından 72 saat sonra negatif saptanan RT-PCR testi, Ebola hastalığını dışlar. Ayrıca Ebola virüs antijenini saptayan birkaç hızlı immünassay testi geliştirilmiştir.

Ayrıncı tanıda malarya, lassa ateşi, tifo, influenza, meningokok menenjitisi ile meningokoksemsisi, marburg virüs hastalığı, kızamık ve turist diyaresi düşünülmelidir.

Etkin ve spesifik bir tedavisi yoktur. Solunum ve temas izolasyonuna dikkat ederek korunmak gerekir. Hastalara sisteme yönelik destek tedavisi verilir. Bu kapsamda uygun sıvı ve elektrolit desteği uygulanır. Oksijen desteği, gerektiğinde yüksek akım oksijen verilmesi önerilmektedir.

Araştırma aşamasında olan tedaviler:

Monoklonal Antikorlar: mAb114, REGN-EB3, ZMapp

Nükleotid Analoglar: Remdesivir

Pre ve post-exposure profilakside, rekombinant veziküler stomatit virüsü-Zaire Ebola virüsü (rVSV-ZEBOV) aşısı kullanılmaktadır. rVSV-ZEBOV aşısı, rekombinant, replikasyon yetkin bir viral vektör aşısıdır.

Vaka Tanımı:

Epidemiyolojik kriter:

Son 21 gün içinde endemik bölgede bulunmak, yarasa, kemirgen, şempanze veya goril tarafından yaralanma veya bunların etini yemek. Ebola olduğu bilinen hastayla yakın temas.

Klinik kriter:

>38.5 C ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, kanama ve ölüm

Bu tür hastalarda tetkik için zorunlu olmadıkça numune alınmaz. Numune gönderilen laboratuvar uyarılır. Kişisel koruyucu ekipman önem arz eder:

- El hijyeni
- Çift eldiven
- Sıvı geçirilmeyen koruyucu önlük
- N95 maske, gözlük

52. Batı Nil Virüsü

Batı Nil virüsü (BNV); insanlarda ateş ve bazen sinir sistemine ilişkin (nörolojik) belirtilerle seyredabilen ve ölüme neden olabilen, culex türü sivrisineklerin sokmasıyla bulaşan flaviviridae ailesinde yer alan bir RNA virüsüdür (Aedes ve Anopheles'le de bulaş bildirilmiştir).

Hastalığın etkeni olan BNV, **insanlar dışında atlar, kuşlar** ve vahşi hayvanlarda da çeşitli nörolojik semptomlara neden olabilir.

Kanatlılar BNV için en önemli rezervuardır. Kanatlıların kanında yüksek düzeyde virüs tespit edilir. Virüsün doğadaki devamını kuşlar ve sivrisinekler arasında gerçekleşen bir döngü sağlamaktadır. İnsandan insana bulaşmamaktadır. Ancak enfekte bir hastadan kan veya organ nakli ile başka insanlara bulaşma bildirilmiştir.

Kuluçka süresi 2-14 gündür. Ateş baş ağrısı, döküntü, bulantı, kusma ve etraf ağrıları gelişebilir.

Klinik formlar:

1. Asemptomatik (%60-80)

2. Batı Nil ateşi (%20-40)

Ani başlayan ateş ile birlikte baş ağrısı, halsizlik, retroorbital ağrı, kas ağrıları, sindirim sistemi ile ilgili belirtiler (bulantı-kusma, karın ağrısı ve ishal) ve ciltte kızarıklıklar görülebilir.

3. Nöroinvasif hastalık (%1)

Meningoensefalit formunda; ateş, baş ağrısı, ense sertliği, bilinç değişiklikleri, halsizlik, **boynunu dik tutamama**, uyuşukluk, zihinsel karışıklık, koma, kas titremeleri, nöbet, kas güçsüzlükleri ve felçler görülebilir. **BOS bulguları viral menenjit özelliğindedir.** Hastalığın belirtileri bazı hastalıkları ayırıcı tanıda düşünmemize neden olur. Örneğin;

Titreme → Parkinson

Flask paralizi → Guillian Barre

Döküntü → Kızamık

Ateş etyolojisi ve meningoensefalit etkeni araştırılırken ayırıcı tanıda BNV de düşünülmalıdır.

Laboratuvar bulgusu olarak trombositopeni, hiponatremi ve KCFT yüksekliği görülebilir. Serolojik test olarak BOS'ta IgM pozitifliği anlamlıdır. PCR test duyarlılığı düşüktür.

BNV'ne etkili bir ilaç bulunmamakla birlikte interferon, ribavirin ve IVIG tedavide denenmektedir.

53. Sandfly Fever

Sinonimleri: Tatarcık humması, Üç gün ateşi, Papatasi ateşi, Tavuk hastalığı, Flebotomus ateşi.

Etken Bunyaviridae ailesinde Phlebovirus genusundan bir RNA virüsü olan Sandfly Fever Virus (SFV)'tur. SFV enfeksiyonu Phlebotomus papatasi ile bulaşmaktadır.

Türkiye'de SF Sicilian Virus (SFSV) serotipi ve SFSV'nin yeni varyantı Sandfly Fever Turkish Virus (SFTV) gözlenir. En son raporlar İzmir, Adana ve Ankara'da MSS semptomsuz ateşli hastalık salgınları olduğunu göstermektedir.

SF Cyprus virus, Kıbrıs'ta ciddi bir halk sağlığı sorunudur. SF Cyprus virus, kısa süre devam eden ateş sendromlu ensefalit, meningoensefalit ve yüksek mortaliteli hemorajik ateş gibi çeşitli klinik belirtiler ve semptomlar oluşturur.

3-6 gün inkübasyondan sonra yüksek ateş (39-40 °C), halsizlik, iştahsızlık, kas ağrısı, baş ağrısı, **retroorbital ağrı, fotofobi**, bulantı, kusma ve ishal (genelde 1 gün süren) görülür. Ayrıca damakta veziküler, vücutta maküler veya ürtiker tarzı döküntüler ile hepatomegali ve konjunktivit görülebilir. Bol terleme ile 2-4 gün içinde ateş düşer. Hastalık seyrinde aseptik menenjit gelişebilir.

Lökopeni, trombositopeni, CRP, CK ve KC enzim yüksekliğine neden olur. **İlımlı KCFT yüksekliği, trombositopeni, CK yüksekliği yapması nedeniyle KKKA ile karışabilir.**

Serumdan PCR ile tanı konmaktadır. Tedavi semptomatiktir.

54. Zika Virüs

Flaviviridae ailesinde yer alan bir RNA virüsünün neden olduğu Zika virüsü hastalığı, en sık Aedes cinsi sivrisinekler aracılığıyla bulaşır. Diğer bulaşma yolları:

- Anneden bebeğe vertikal yolla bulaşma
- Cinsel temas yoluyla bulaşma
- Kan transfüzyonu yoluyla bulaşma
- Laboratuvar ortamında bulaşma

Zika virüsü ile enfekte kişilerin yaklaşık %80'i asemptomatiktir. Semptomatik enfeksiyon, genellikle hafiftir ve akut başlangıçlı ateş, makülopapüler döküntü, artralji veya nonpürülan konjunktivitle nitelenir. Zika virüsü hastalığı, başta mikrosefali olmak üzere fetal anomalilere; yetişkinlerde ise nadir de olsa nörolojik komplikasyonlara neden olur. **Geniş kapsamlı incelemelerin ardından ZV'nin mikrosefali ve Guillain-Barré Sendromuna neden olduğuna ilişkin, bilimsel çevrelerce görüş birliğine varılmıştır.** Türkiye'den bildirilmiş olgu bulunmamaktadır. Bununla birlikte, virüsün yayılımından sorumlu Aedes cinsi sivrisinekler Türkiye'de de bulunmaktadır.

Hafif bir lökopeni ve trombositopeniyle birlikte serum laktat dehidrogenaz, γ -glutamyl transferaz ve akut faz reaktanlarında hafif artış görülür. Serum, idrar, BOS ve amniyon sıvısından PCR veya EIA IgM ile tanı konmaktadır. Spesifik bir tedavisi halen yoktur.

55. Akdeniz Benekli Ateşi

Akdeniz benekli ateşi (Marsilya humması); köpek kenesi olan Rhipicephalus sanguineus tarafından taşınan Rickettsiaceae ailesinden **Rickettsia conorii**'nin etken olduğu kene kaynaklı bir hastalıktır. Ülkemizin de içinde bulunduğu coğrafi alanda akdeniz benekli ateşi endemiktir.

Küçük arter, ven ve kapillerlerin endotelinde organizmaların proliferasyonu ile oluşan bir **vaskülit**ir.

Tipik olarak ateş, makülopapüler döküntü, purpura ve ısırık bölgesinde **siyah eskarache noire** ile karakterizedir. Ayrıca hepatosplenomegali, lökopeni ve trombositopeni görülebilir.

Tedavide; Doksisisiklin 2x1 tb/gün, 7-14 gün süreyle kullanılır.

56. Peritonit

Asit sıvısının değerlendirilmesi:

Parasentez yapıldıktan sonra mutlaka alınan sıvının görünümü (berrak, bulanık, kanlı, şilöz) not edilmeli, serum albumin değerinden asit albumini çıkarılarak elde edilen **serum asit albumin gradienti (SAAG)** hesaplanmalı, total protein bakılmalı ve hücre sayımı yapılmalıdır. Sirotik hastalarda albümin düzeyinin düşük olması ve hiperglobulinemi gibi bazı nedenler SAAG'nin yanlış sonuçlanmasına neden olabilir. Bu nedenle düzeltilmiş SAAG hesaplanmalıdır. Düzeltilmiş SAAG = $0,16 \times (\text{serum globulin} + 2,5) \times \text{SAAG}$.

Parasentez sıvısında ayrıca aşağıdaki tetkikler yapılmalıdır:

LDH, glukoz → Enfeksiyon, perforasyon, malignite

Amilaz → Pankreatik asit, perforasyon

Bilirubin → Biliyer veya bağırsak perforasyonu

Trigliserid → Şilöz asit

BNP → Kalp yetersizliği

Sitoloji, CEA → Malignite

Bakteriyel kültür → Spontan bakteriyel peritonit ve perforasyon

ARB, TB kültür, TB PCR, ADA → **Tüberküloz peritonit**

SAAG $\geq 1,1$ g/dl ise; siroz, kalp yetersizliği, konstriktif perikardit, alkolik hepatit, portal ven trombozu düşünülmelidir.

SAAG $< 1,1$ g/dl ise; tüberküloz peritonit, peritoneal karsinomatoz, pankreatit, nefrotik sendrom düşünülmelidir.

Primer peritonit:

1. Spontan bakteriyel peritonit (SBP):

Sirotik ve asidi olan hastalarda daha sıktır. Asit hücre sayımında $PNL > 250/mm^3$, Lökosit sayısı $> 500/mm^3$ olması SBP için tanı kriteridir ve ampirik antibiyoterapiye başlamak gerekir. Etken daha çok E. coli ve diğer gram negatif enterik bakterilerdir. Sefotaksim 3x2 gr/gün IV veya seftriakson 2x1 gr/gün IV kullanılır. Ardışık tedavide sulbaktam ampisilin ve amoksisilin klavulanat kullanılabilir. Tedavi süresi iki gün IV olmak üzere toplam 7-10 gündür. Ateş ve karın ağrısı ile birlikte karında hassasiyet varlığında $PNL < 250/mm^3$ olsa bile ampirik tedavi verilmelidir. Antibiyogram sonucuna göre antibiyoterapi revize edilebilir. Tedavinin 48. saatinde tekrarlanan parasetezde PNL değerinin %50 den fazla azalmış olması beklenir.

2. TB peritonit

Asit sıvısında lökosit 100-5000/ mm^3 aralığında ve lenfosit hakimiyetindedir. Total protein $> 2,5$ gr/L ve serum asit albumin gradienti (SAAG) $< 1,1$ olarak saptanır. Ayrıca serum CA 125 düzeyi ve adenozin di aminaz (ADA) değeri yüksektir. Asit sıvısında ARB, TB kültür, TB PCR bakılmalıdır. Tedavide 2 ay süreyle izoniazid+rifampisin+e-tambutol+pirazinamid, sonrasında 4 ay süreyle izoniazid+rifampisin verilir. Toplam tedavi süresi altı ay olmakla birlikte, hastaya göre bazen dokuz aya kadar uzatılabilir.

3. Sürekli ayaktan periton diyalizi ile ilişkili peritonit

Bu tür peritonitlerde tanı için aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin olması gerekir:

- Periton diyaliz sıvısının gram boyamasında ve/veya kültüründe mikroorganizma görülmesi,
- Periton diyaliz sıvısında lökosit sayısının 100 hücre/ mm^3 'ten yüksek olması ve %50'den fazlasının nötrofil olması,
- Peritoneal inflamasyon bulgularının olması.

Kültür negatif peritonit olgularının TB ve fungal enfeksiyon açısından araştırılması gerekir. Bu amaçla periton sıvı örneğinde ARB bakılmalı, TB PCR yapılmalı ve TB kültürü alınmalıdır. Ayrıca mantar açısından Sabouroud Dextrose Agar besiyerine ekim yapılmalıdır.

Sürekli ayaktan periton diyalizi ile ilişkili peritonitlerde etken; %60-70 oranında gram pozitif bakterilerdir. S. epidermidis en sık etken olarak bildirilmiştir. E. coli başta olmak üzere gram negatif bakterilerin oranı %15-25 civarındadır.

Tedavi:

Enfeksiyon, peritoneal boşlukta sınırlı olduğundan ve enfeksiyon bölgesinde antibiyotik konsantrasyonunun yüksek olması istendiğinden; tedavide intraperitoneal intermittan antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Günde tek doz verilmesi ve değişimlerin 3-4 saatlik olması öneriliyor. Tedavide sıklıkla kullanılan intraperitoneal antibiyotikler ve dozları:

Gr (+) bakteri: Sefazolin 20mg/kg/gün

Gr (-) bakteri: Seftazidim 1500mg/gün

Bakteri görülmemiş ise: Sefazolin + Seftazidim

Tedavi süresi Gr (+)'lerde 2 hafta, Gr (-)'lerde 3 haftadır. Tekrarlayan peritonitlerde yukarıdaki antibiyotiklere rifampisin ve aminoglikozidler de kombine edilebilir. Ayrıca etken duyarlılığına göre sefepim ve vankomisin de kullanılabilir.

Sekonder bakteriyel peritonit:

- Organ perforasyonu
- Ameliyat sonrası
- Travma sonrası

Parasentez sıvısı bulanıktır. SAAG <1,1, PNL >10000/mm³, total protein >2gr/dl; glikoz <50 mg/dl; asit LDH > serum LDH. Acil radyolojik değerlendirme ve cerrahi girişim gerektirir.

57. Septik Artrit

Septik artrit; akut/kronik, monoartiküler veya poliartiküler olabilir. Ateş, halsizlik, iştahsızlık ve bulantı gibi sistemik bulgularla birlikte eklemde şişlik, kızarıklık, ısı artışı, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı vardır. Sedimantasyon, CRP ve lökosit artışı görülür.

Septik artritte başlangıçta, ampirik antibiyoterapi başlanır. Tedaviye başlamadan önce kan kültürü alınmalı ve eklem sıvısından gram boyama, lökosit sayımı ve kültür yapılmalıdır. **Eklem sıvısında lökosit sayısının > 50.000 ve nötrofil hakimiyetinin olması septik artrit lehinedir.** TB şüphesinde eklem sıvısından ARB, TB kültür ve TB PCR çalışılmalıdır.

Septik artrit sınıflandırması

1. Akut monoartiküler

Gram boyama önem arz eder. Hasta cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından değerlendirilmelidir. Ayrıcı tanıda gut ve kondrokalsinoz (eklem sıvısında kristaller içerir) düşünülmelidir.

2. Kronik monoartiküler

3. Poliartiküler

Dissemine gonokok enfeksiyonundan şüphelenilmelidir. Gram boyama gonokoklarda negatiftir. Hasta cinsel yönden aktif ise üretra, serviks, anal kanal, boğaz, kan

ve eklem sıvısı kültürü alınmalıdır. Püstüler/hemorajik cilt lezyonları ve tenosinovit gonore lehinedir.

Olası etkenler

Akut monoartiküler

S. aureus, Streptococcus spp., N. gonorrhoeae, Gram negatif basil

Kronik monoartiküler

Brucella spp., Nocardia spp., Mycobacteria, Fungus

Poliartiküler

Bakteriyel: N. gonorrhea, B. burgdorferi (Lyme disease), S. aureus, Group A streptococcus,

Viral: Hepatit B, Rubella aşısı, Parvovirus B19

Görüldüğü hastalıklar: Akut romatizmal ateş, Post-streptokokal artrit, Reaktif artrit.

Tedavi

Pürülan eklem sıvısının drenajı + sistemik antimikrobiyal tedavi esastır.

Akut monoartiküler

Hastada cinsel yolla bulaşan hastalık riski varsa;

Gram (-) diplokok şüphesi varlığında;

Ceftriaxone 1x1gr/gün IV veya Cefotaxime 3x2 gr/gün IV

+

Azithromycin 1gr/gün PO veya Doxycycline 2x100 mg/gün PO, 7 gün süreyle

Gram boyamada Gram (+) kok varlığında;

Vankomisin 2x15-20 mg/kg/gün veya 3x15-20 mg/kg/gün IV

Gram boyamada Gram (-) basil varlığında;

Sefepim 3x2gr/gün IV veya

Meropenem 3x1gr/gün veya 3x2 gr/gün IV

Hastada cinsel yolla bulaşan hastalık riski yok veya düşük ise;

Gram boyama negatif ise;

Vankomisin 2x15-20 mg/kg/gün veya 3x15-20 mg/kg/gün IV + Ceftriaxone 1x1gr/gün IV

veya

Vankomisin 2x15-20 mg/kg/gün IV veya 3x15-20 mg/kg/gün IV + Sefepim 3x2 gr/gün IV (muhtemel sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon için tercih edilir)

Gram boyamada Gram (+) kok varlığında;

Vankomisin 2x15-20 mg/kg/gün IV veya 3x15-20 mg/kg/gün IV

Gram boyamada Gram (-) basil varlığında;

Sefepim 3x2gr/gün IV veya

Meropenem 3x1gr/gün veya 3x2 gr/gün IV

Kronik monoartiküler

Ampirik tedavi önerilmez, spesifik etyolojiye göre tedavi verilir.

Poliartiküler

Vankomisin 2x15-20 mg/kg/gün IV veya 3x15-20 mg/kg/gün IV

+

Ceftriaxone 1x1gr/gün IV

CRP, sedimentasyon ve eklem semptomlarındaki düzelmeye bağlı olarak antimikrobiyal tedavi süresi ortalama 4-6 haftadır. En az 2 hafta IV tedavi verildikten sonra semptomlarda düzelme olursa oral antibiyotik ile tedavi süresi tamamlanır.

58. Gazlı Gangren ve Nekrotizan Fasiit-Fournier Gangreni

Gazlı Gangren (Klostridial Miyonekroz):

Gazlı gangren, çoğunlukla travma (şiddetli ezilme veya delici yaralanmalar) ve cerrahi sonrası meydana gelir. Sıklıkla *Clostridium perfringens* olmak üzere, *C. novyi* ve *C. histolyticum* gibi diğer histotoksik clostridiumlar da etken olabilir. Nötropenik hastalarda veya gastrointestinal malignitelilerde herhangi bir travma olmaksızın, *C. septicum*'a bağlı miyonekroz gelişebilmektedir. Bu yönüyle gizli gastrointestinal malignite açısından bir belirteç de sayılabilir. *Klostridial miyonekrozda karakteristik olarak, dokuda gaz oluşumu söz konusudur.*

Tanı

- Akıntıdan yapılan gram boyamada gram-pozitif basillerin görülmesi,
- Yara yeri ve/veya kandan yapılan anaerob kültürlerde etkenin izolasyonu
- Direkt grafi, BT ve MRG tetkiklerinde kas kompartmanlarında ve fasyal seviyelerde gaz görülmesi.

Tedavi

Cerrahi debridman + Klindamisin 3x900 mg/gün IV + Penisilin G, 6x4 milyon ünite/gün IV

Hiperbarik oksijen yardımcı bir tedavi olarak düşünülebilir. Ancak etkinliği tartışmalıdır ve her zaman cerrahi debridman ve antibiyotik tedavisinden sonra uygulanmalıdır.

Nekrotizan Fasiit-Fournier Gangreni:

Nekrotizan fasiit, tipik olarak Grup A Streptococcus veya karışık aerobik/anaerobik bakterilerin neden olduğu, hızla ilerleyen ve yaşamı tehdit eden bir yumuşak doku enfeksiyonudur. *Etken polimikrobiyal ya da monomikrobiyal olabilir. Buna göre nekrotizan fasiit, Tip I ve Tip II diye iki sınıfa ayrılır.*

Tip 1: Polimikrobiyal (Meleney ve Fournier)

Tip 2: Monomikrobiyal (*S. pyogenes*, *S. aureus*-MRSA, *Clostridia* sp., *Aeromonas* sp., *Klebsiella* sp.)

S. aureus ve mikroaerofilik streptokoklarla karın duvarında gelişen nekrotizan fasiit, Meleney gangreni olarak adlandırılır.

Dış genital organlar ve perineyi tutan fasiit tablosu “Fournier gangreni” olarak tanımlanmıştır. Fournier gangreni, hızla ilerleyerek karına, göğüs bölgesine ve alt ekstremitelere yayılabilen, yüksek morbidite ve mortalite nedeni olan bir nekrotizan fasiit tablosudur.

Nekrotizan fasiit düşünülen hastaya öncelikle acil cerrahi konsültasyon istenmelidir. Yaradan gram boyama yapılmalı; yara ve kan kültürü alınmalıdır. Tetanoz aşısı üzerinden 10 yıldan fazla zaman geçmişse 1 doz tetanoz aşısı (tercihan Tdap) yapılmalıdır.

Nekrotizan fasiit için tetikleyici faktörler: İlişki sonrası travma, idrar yolu enfeksiyonu, genital piercing, penil implantlar ve rektal yabancı cisim.

Tedavi

1. Cerrahi debridman
2. Vankomisin veya Linezolid veya Daptomisin + [Piperacillin-tazobaktam veya bir karbapenem veya (Seftriakson + Metronidazol)].
3. Streptokok toksik şoku şüphesi varsa, Clindamycin de eklenir.
4. Nekrotizan fasiit için hiperbarik oksijenin (HBO) kullanımı tartışmalıdır. Yüksek riskli grupta mortaliteyi azalttığına dair çalışmalar var.

Kültür sonuçlarına göre antibiyotik tedavisi revize edilmelidir. Tedavi süresi ön-
görülemez. Tüm debridman bölgelerinde sağlıklı granülasyon dokusu gelişinceye
kadar tedaviye devam edilmelidir.

Nekrotizan fasiit’te LRINEC risk belirteçleri ve evrelendirmesi

Nekrotizan Fasiit Risk Belirteçleri (LRINEC)	
Belirteçler	LRINEC skoru
CRP (mg/L)	
< 150	0
>150	4
Lökosit (hücre/mm ³)	
<15.000	0
15.000-25.000	1
>25.000	2
Hb (g/dL)	
>13,5	0
11-13,5	1
<11	2
Na (mmol/L)	
≥135	0
<135	2

Kreatinin (mg/dL)		
≤1,6		0
>1,6		2
Glikoz(mg/dL)		
≤180		0
>180		1
LRINEC laboratuvar risk skoruna göre nekrotizan fasiit evrelendirmesi		
Evre Skor Nekrotizan fasiit olasılığı (%)		
Düşük	<5	50
Orta	6-7	50-75
Yüksek	>7	>75

59. Botulismus

Botulismus (botulizm); Clostridium botulinum tarafından üretilen nörotoksinlerin neden olduğu ciddi bir hastalık tablosudur. C. botulinum anaerobik, spor oluşturan, gram pozitif bir basildir. Salgıladığı toksin dünyanın en ölümcül toksinidir. Bir gram C. botulinum toksini bir milyon insanı öldürebilir.

Yedi farklı botulinum toksini tanımlanmıştır (A, B, C, D, E, F ve G). Nörotoksinler; çizgili kasları innerve eden sinir uçlarına ve otonomik sinir uçlarına bağlanıp presinaptik uçtan nörotransmitter salgılanmasını engelleyerek simetrik flaks paraliziyeye yol açarlar.

Botulismus'un altı klinik formu vardır:

1. Gıda kaynaklı botulizm (gıdadaki botulinum nörotoksinine doğrudan maruz kalma),
2. Yara botulizmi (bakterilerle kolonize bir yaradan botulinum nörotoksinine maruz kalma),
3. İnhalasyon botulizmi (biyoterörizmle ilişkili olarak aerosolize botulinum nörotoksinine maruz kalma),
4. İyatrojenik botulizm (kozmetik veya terapötik amaçlarla yüksek konsantrasyonlu botulinum toksini enjeksiyonuyla botulinum nörotoksinine maruz kalma),
5. Bebek botulizmi (ağız yolu ile alınan sporların bağırsaklarda açılması ile gelişir),
6. Yetişkin enterik botulizm (ağız yolu ile alınan sporların bağırsaklarda açılması ile gelişir),

Botulizm hastalarında sıklık sırasına göre bildirilen semptomlar; disfaji, bulanık görme, geveleyerek konuşma, konuşma güçlüğü, ses kısıklığı, ağız kuruluğu, nefes darlığı ve diplopidir. En sık görülen felçler ise desendan felç, pitozis ve oftalmoplejidir.

Ayırıcı tanı:

Guillain-Barre sendromu (Miller-Fischer varyantı), Myasthenia gravis, organofosfat insektisit zehirlenmesi, Eaton-Lambert paraneoplastik sendromu ve konversiyon reaksiyonu.

Tanı:

Botulismus tanısı öncelikli olarak öykü, klinik bulgular ve fizik muayeneye dayanır.

Toksin varlığı için hasta serumunun, kusmuğunun, dışkısının veya şüpheli gıdanın fare biyoanalizine gönderilmesi gerekir.

EMG tanıya yardımcı olabilir.

BOS, biyokimya, idrar ve görüntüleme gibi rutin incelemeler normaldir.

Tedavi:

Botulismus tedavisinde temel prensip destek tedavisidir. Hastanın nörolojik tablosu ve solunumu sıklıkla takip edilerek mekanik ventilasyon ihtiyacı değerlendirilmelidir.

Botulizmde en önemli tedavi yöntemi heptavalent (A, B, C, D, E, F, G) botulizm at serum antitoksini (yetişkin ve çocuk > 1 yaş)'dır. 114 Ulusal Zehir Danışma Merkezi aranarak anti toksin reçete edilip, hastanın kimlik fotokopisi ve epikrizi ile Ankara Şehir Hastanesi eczanesinden temin edilebilir.

Bebek botulizminde insan kaynaklı botulinum immünoglobulin (Baby BIG) kullanmak gerekir. Bebekler için at antitoksini kullanılmaz.

İleus yoksa laksatifler, lavmanlar veya diğer katartikler verilebilir.

Yara botulizminde yaranın cerrahi debridmanı ve heptavalent botulizm antitoksinine ilave olarak yaranı kanıtlanmamış olmakla birlikte penisilin G, 6x3 milyon U/gün IV verilebilir. Penisilin alerjisi varsa, metronidazol 3x500 mg/gün IV verilir.

60. Mukormikozis

Mukormikozis (Zigomikoz), Mucorales takımından küf mantarlarının neden olduğu bir enfeksiyondur.

Risk faktörleri:

Hematolojik malignite, hematopoetik kök hücre nakli, solid organ nakli, ketoasidozla seyreden diyabetes mellitus, demir şelasyon tedavisi, aşırı demir yüklenmesi ve kortikosteroid kullanımı.

Klinik formlar: Dissemine, deri ve gastrointestinal formları da tanımlanmış olmasına rağmen en sık görülenleri pulmoner ve rinoserebral formlardır.

Klinik: Risk faktörleri olan hastada;

- Yüzde veya sino-orbital bölgede hızlı ilerleyen enfeksiyon
- Yüzde tek taraflı ağrı
- Eşlik eden ani gelişen diplopi

- **Nekrotik siyah renkli skar** (Geç dönem bulgusudur. Rino-orbito-serebral tutulum düşülmeli)
Mukor sp.
 Rhizopus sp., Rhizomucor sp., Lichtheimia sp. (Absidia sp.)

Tedavi:

Erken tanı ve antifungal tedaviye erken başlanması, mümkün olduğunca ilgili dokunun cerrahi debridmanı ve immünoşüpresif tedaviyi azaltma tedavinin başarısı için önemli faktörlerdir.

Primer rejim

Lipozomal Amfoterisin B, 5-10 mg/kg/gün IV

Alternatif rejimler

Amfoterisin B 1 mg/kg/gün IV veya

Posakonazol 2x300 mg PO ilk gün yükleme ve ardından 1x300 mg/gün PO idame veya

Posakonazol 2x300 mg IV >90 dk'da infüzyon, ilk gün yükleme ve ardından günde 1x300 mg/gün IV

Kombinasyon tedavisi

Lipozomal Amfoterisin B'nin ekinokandin ile kombinasyonu; güvenlik profili ve gözlemsel klinik veriler göz önüne alındığında umut vericidir.

Tedavi süresi

Enfeksiyonun klinik belirti ve semptomlarının düzelmesi, radyografik bulguların kaybolması veya stabilizasyonu ve altta yatan immünoşüpresyonun ortadan kalkmasına bağlı olarak vaka bazlı karar verilir.

61. Transfüzyon Tıbbı ve Transfüzyon Pratiği

Kan Merkezlerinde görev yaptığım süreçlerde, kan ve kan ürünü kullanan branşların transfüzyon tıbbı konusunda bilgi eksiklikleri olduğunu gördüm. Bu nedenle kitapta bu konuya da bir bölüm ayırmak istedim.

Kan transfüzyonu gerçek anlamda bir doku naklidir. Türkçede de çok doğru bir şekilde bu durum, "kan nakli" olarak tanımlanmıştır. Organ ve doku nakli yapılırken konseyler oluşturulur, bu konseye bir çok branş katılır ve kılı kırk yararak nakil kararı alınır. Oysa kan ve kan ürünü naklinde nedense bu özen gösterilmez.

Kan ve ürünlerinin bağışçıdan alınmasından hastaya transfüzyonuna kadar geçen süreçte Kızılay bünyesinde Bölge Kan Merkezleri ve Kan Bağış Merkezleri; hastaneler bünyesinde de Transfüzyon Merkezleri gibi hizmet birimleri mevcuttur.

Türkiye'de hastaların ihtiyaç duyduğu kan ve ürünlerinin tamamına yakını Kızılay Bölge Kan Merkezleri tarafından karşılanmaktadır. Kızılay Bölge Kan Merkezlerinin

ihtiyacı karşılayamadığı acil durumlarda ilgili transfüzyon merkezi provizyon olarak kan bağışını kabul edebilmektedir.

Kan ve kan ürünlerinin sadece Kızılay tarafından karşılanmasının avantajları

1. Transfüzyon ile enfeksiyon bulaşmasını önlemek için yapılan Pretransfüzyon serolojik testlere (Anti-HIV, HBsAg, Anti-HCV ve Sy) ilave olarak Nükleik Asit Testleri (NAT) de çalışıldığı için daha güvenli ürünlerdir.
2. Ürün hazırlamada uzun yılların birikimi olarak belli bir standardizasyon gelişmiştir.
3. Ürünlerin kalite kontrolleri yapıldığı için, içerikleri yeterli ve etkindir.
4. Hasta ve yakınlarının bağışçı bulma sıkıntısı yoktur.
5. Kızılay bağışçılarının tamamı gönüllü (volenter) bağışçı olduğu için daha güvenli ürünlerdir. Hastanelerin bağışçı kabul ettikleri dönemde bağışçıların neredeyse %90'ı hasta yakınlarının getirdiği replasman bağışçı dediğimiz ve görece güvenli olmayan bağışçılardan oluşmaktaydı.

Transfüzyonda asıl olan tam kan yerine özgün ürün tedavisinin uygulanmasıdır. Çünkü ürün tedavisi daha etkilidir, daha az yan etki olasılığı taşır ve daha ekonomiktir. Kan ve kan ürünlerinin kullanımında öncelikle aşağıdaki soruların cevaplandırılması gerekir:

Hastada gerçekten transfüzyon ihtiyacı var mıdır?

Gereksinim olan hangi kan ürünüdür?

Ne kadar (kaç ünite) kan ürünü transfüze edilmelidir?

Yapılacak transfüzyonun yararları ve yan etkileri ne olacaktır?

Kan transfüzyon endikasyonları

Tam kan

Günümüzde rutin olarak tam kan kullanım endikasyonu mevcut değildir. Tam kan, transfüzyon uygulamalarında hiç yer almamalı ya da çok kısıtlı yer almalıdır.

Tam kanın kısıtlı kullanım alanları;

- Masif Kanama: Dakikada 150/ml'nin üzerindeki kanamalarda veya total kan volümünün % 50'sinin 3 saat gibi bir sürede yitirildiği olgular bu tanım içine girmektedir.
- Exchange transfüzyonlar.
- Pediatrik açık kalp cerrahisi.

Eritrosit (RBC) süspansiyonu

Transfüzyon gerektiren standart bir hemoglobin değerinden bahsetmek doğru değildir. Bugün için RBC tedavisinin gerçek endikasyonu intrasellüler doku hipoksinin (taşikardi, yorgunluk, takipne, serebral hipoksiye bağlı şuur değişiklikleri, angina pectoris, kalp yetmezliği gibi) varlığıdır. Bu kapsamda transfüzyon endikasyonu hastaya göre değerlendirilir. Kesin veriler olmamakla birlikte Hb 7g/dl altında olan

hastalar için transfüzyon endikasyonu çoğunlukla vardır. Benzer şekilde Hb 10g/dl üzerindeki hastalarda çok nadiren transfüzyon gereksinimi olur.

Tedavi ile düzelme şansı olmayan olgularda hayat kalitesini artırmak amacıyla Talassemi ve MDS'de RBC kullanılmaktadır.

Cerrahi uygulamalarda hemoglobinin 7 gr/dl, koroner arter hastalığı gibi ek risk taşıyan olgularda ise 9 gr/dl üzerinde tutmak üzere RBC süspansiyonları kullanılmaktadır.

Kronik anemiler nedeniyle hemoglobin düzeyi düşük hastalarda elektif cerrahi girişimlerden önce aneminin medikal tedavisi yapılarak transfüzyon ihtiyacı ortadan kaldırılabilir.

Yıkanmış eritrosit süspansiyonu

RBC endikasyonları dahilinde daha önce lökosit ve/veya plazma proteinlerine bağlı ateş, titreme, ürtiker, anafaksi tanımlanmış olgularda endikedir.

Taze donmuş plazma (TDP)

Masif kanamalar sırasında görülen koagülasyon faktörlerinin kayıplarının karşılanması.

DİC sırasında kaogülasyon protein ve inhibitör proteinlerin (ATIII, protein C ve S gibi) replasmanı amacıyla tedavi stratejisinin bir bölümünü oluşturmaktadır.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP).

Trombosit süspansiyonu

Profilaktik trombosit

Profilaktik trombosit transfüzyonunda hedef rakam $< 10.000/\text{mm}^3$ iken risk faktörlerinin varlığında bu hedef rakam $< 20.000/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmektedir.

Birçok majör cerrahi operasyonda platelet sayısının $50.000/\text{mm}^3$ ün altında olduğu olgularda.

Trombosit süspansiyonu 3 farklı yöntemle hazırlanabilmektedir:

- 1. Random trombosit:** Ortalama 50 ml hacmindedir; Bağışçıdan alınan tam kandan hazırlanır. Aferez trombosit eşdeğeri olması için ortalama 5 veya 6 ünite hazırlamak gerekir.
- 2. Havuzlanmış trombosit:** Ortalama 200 ml hacmindedir. 4 farklı bağışçıdan aynı gün içinde alınan tam kandan hazırlanır.
- 3. Aferez trombosit:** Ortalama 200 ml hacmindedir. Aferez cihazı ile tek bağışçıdan alınır.

Aferez trombosit süspansiyonu avantajları:

- Ürün tek bağışçıdan alındığı için enfeksiyon bulaşması ve alloimmünizasyon açısından daha güvenlidir.
- Daha az lökosit ve daha çok sayıda trombosit içerir.

- Negatif gruplarda havuzlanmış trombosit temini her zaman mümkün olmadığından negatif gruplarda trombosit ihtiyacını gideren bir yöntemdir.
- Daha kaliteli bir üründür.

Aferez trombosit süspansiyonu dezavantajları:

- Trombosit aferez bağışçısı gerektirir.
- Bağışçının serolojik testlerini (Anti-HIV, HBsAg, Anti-HCV ve Sy) çalışmak gerekir; NAT çalışmadığı için daha az güvenlidir.
- Hazırlanması daha uzun bir süre gerektirir (1,5-2 saat).
- Daha pahalı bir üründür.

İki farklı aferez yöntemi söz konudur:

- 1. Bağışçı aferezi:** Bu kapsamda hastalara transfüze edilmek üzere bağışçılardan aferez cihazı ile trombosit, eritrosit, plazma ve lökosit alınır.
- 2. Terapötik aferez:** Hasta aferez cihazına bağlanarak zarar verdiği veya hastalık nedeni olduğu düşünülen toksik veya metabolik maddelerden arındırılmaya çalışılır.
 - a. Sitiferez: Plateletferez, Lökoferez, Lenfosit aferezi, Kök hücre aferezi, Eritrosit aferezi
 - b. Plazmaferez: Terapötik plazma Exchange, İmmünoadsorbsiyon aferezi, LDL aferezi, Bilirubin aferezi, Hemodiyaliz

Transfüzyon başlama ve uygulama süreleri

Tam kan veya eritrosit süspansiyonları: Soğutucudan çıktıktan sonraki 30 dakika içinde transfüzyona başlanmalıdır. Transfüzyon süresi 4 saati geçmemelidir. Yüklene endişesi ile transfüzyon 4 saati geçecek ise kalan kısım transfüze edilmeyerek imha edilmelidir.

Aferez trombosit transfüzyon süresi	: 30 dakika
TDP transfüzyon süresi	: 20-30 dakika
Kriyopresipitat transfüzyon süresi	: 20 dakika

Kan ürünü ışınlama

Işınlamadan maksat transfüzyon ile verildiğinde immünsüpresif hastalarda graft versus host hastalığı (GVHH)'na neden olan lenfositleri yok etmektir. Aşağıdaki hastalarda transfüze edilecek hücre süspansiyonları ışınlanmalıdır.

- Kemik iliği veya solid organ nakli yapılanlar
- Prematüre ve yeni doğan bebekler,
- Şiddetli immün yetmezlik olguları
- Yeni doğan exchange transfüzyonları
- Zorunlu akraba kanını kullanacak olan hastalar
- Kemoterapi alan hastalar

Otolog transfüzyon

Hastanın kendi kanının alınması, saklanması ve gerektiğinde hastaya transfüzyonudur. Bu yöntemle alloimmünizasyon ve enfeksiyon bulaşması önlenir. Elektif ameliyatlarda uygulanabilir.

Lökosit filtre kullanımı

Alloimmünizasyondan korunmak, febril non-hemolitik transfüzyon reaksiyonunu önlemek ve bazı virüslerin (özellikle CMV) geçişini önlemek amacıyla kullanılır. Laboratuvar ve hasta başı kullanım için farklı lökosit filtreleri mevcuttur. Talassemi ve MDS gibi multipl transfüzyona aday hastalarda mutlaka lökositten arındırılmış ürün kullanılmalıdır.

Transfüzyon reaksiyonları

- **Akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu (AHTR):** ABO kan grubu sistemine ait yanlış kan transfüzyonu nedeniyle gelişir. En tehlikelisi 0 grubuna yanlışlıkla A grubundan kan verilmesidir. İntravasküler hemoliz söz konusudur. Yanlış plazma verilmesi yanlış eritrosit verilmesi kadar hemolize neden olmaz. **Transfüzyonun ilk dakikalarından itibaren titreme, ateş, göğüste sırtta ve infüzyon yerinde ağrı, hipotansiyon, bulantı, kusma, yüzde ve ciltte kızarıklık, nefes darlığı ve kırmızı renkte idrar görülür.** İki önemli klinik tabloya neden olabilir. Akut tübüler nekroz sonucu gelişen **akut böbrek yetmezliği** ve dissemine intra vasküler koagülopati. Akut Böbrek yetmezliği reversibldir; ancak **DIC** tablosu ölümcül olabilir. Hastada transfüzyon reaksiyon bulguları ortaya çıktığında kan verme işlemi durdurulur. Damar yolu serum fizyolojik ile açık tutulur. Hastadan EDTA'lı ve düz kan örneği alınır. Bu kan örnekleri santrifüj edilir. Plazmada kırmızı renk varsa hemoliz olduğu anlamına gelir. Kan örnekleri ve kullanılan torba Transfüzyon Merkezine gönderilir. **Hastadan direkt/indirekt bilirubin, di-dimer, idrar ve kan kültürü için örnekler alınarak ilgili laboratuvarlara gönderilir.**

Transfüzyon merkezinde;

- Hastanın yeni kan örnekleri ile transfüzyon öncesi kan örneklerinden ve ayrıca torbadan kan grubu ve çapraz karşılaştırmalar yeniden yapılır.
- Hastanın direkt coombs testi, transfüzyon öncesi ve sonrası örneklerde çalışılır. Transfüzyon sonrası direkt coombs testi pozitifleşmesi yanlış kan transfüzyonunu gösterir.
- Allo-antikör varlığı açısından torba kanından indirekt coombs testi çalışılır.
- Transfüzyon öncesi kan örnekleri ve torbalar etiketleme hataları açısından incelenir. Kan örnekleri, torbalar, formlar ve kayıtlar güvence altına alınır.
- **Gecikmiş tipte hemolitik transfüzyon reaksiyonu:** Rh sistemine (özellikle D antijenik yapısı) ait yanlış kan transfüzyonu nedeniyle gelişir. Ekstravasküler (dalak vs) hemoliz söz konusudur. Verilen yanlış Rh kan nedeniyle hasta immünize olur. 10-14 gün sonra gelişen anti Rh antikörler, ekstravasküler alanda transfüze edil-

miş eritrositleri hemolize uğratar. En önemli bulgusu hemoglobin ve hematokrit değerlerinde ani düşmedir.

- **Febril nonhemolitik transfüzyon reaksiyonu (FNHTR):** Sık transfüzyon yapılmış hastalarda trombosit, lökosit antijenleri ve plazma proteinlerine karşı gelişen immün reaksiyonlara bağlıdır. Klinik tablo akut hemolitik transfüzyon reaksiyonu, TRALI ve bakteriyemi ile karışabilir.
- **Akut akciğer hasarı (TRALI):** Daha çok plazma benzeri ürün kullanımından sonra ortaya çıkan bir tablodur. Kan bağışçısının plazmasında yer alan lökosit antikorlarının alıcıdaki lökosit antijenleri ile reaksiyonu sonucu oluşan küçük agregatların pulmoner mikrosirkülasyonda tıkaçlara yol açtığı düşünülmektedir. Genellikle kan ürününün verilmesini sonra ilk 6 saatte ortaya çıkan takipne, taşikardi, siyanoz, dispne ve ateşle karakterizedir. Radyogramda ARDS benzeri görünüm vardır. Kan ürünü transfüzyonundan sonra ilk 6 saatte ARDS benzeri tablo gelişmiş ise TRALI'den şüphelenmek gerekir.
- **Ürtiker ve anafaksi (Ig A eksikliği):** Bağışçı plazmasında bulunan proteinlere karşı oluşan antikorlar alerjik reaksiyonlara ve ürtikere yol açabilir. Ayrıca IgA eksikliği olan hastalara, IgA eksikliği olmayan bağışçıdan alınan kan ürünü verildiğinde anafaktik reaksiyon oluşabilmektedir. IgA eksikliği olan hastaların plazmasında anti-IgA olduğundan, verilen kandaki IgA ile reaksiyona girerek anafilaksiye neden olur.
- **Transfüzyon ilişkili Graft Versus Host Hastalığı (TA-GVHD):** Seyrek görülen fakat mortalitesi yüksek bir transfüzyon reaksiyonudur. İmmünsüpresif hastalarda ve akraba kanı kullanan hastalarda daha sık görülür. Son bir ay içinde kan transfüzyonu yapılmış kişilerde cilt döküntüleri, sarılık, ishal ve pansitopeni bulguları varsa TA-GVHD düşünülmelidir.
- **Transfüzyon ile ilişkili dolaşım yüklenmesi (TACO):** Transfüzyon ile volüm yüklenmesine bağlı akut pulmoner ödem gelişebilir. Kan hacmini hızla artırmak kardiyak ve pulmoner fonksiyonları bozuk olan hastalar tarafından iyi tolere edilemeyebilir.
- **Sepsis:** Transfüze edilen ürünün kontaminasyonuna bağlıdır.

Kan transfüzyon pratiği ile ilgili bilgiler

- Elektif kan ve kan ürünü istemleri mesai saatleri içinde yapılmalıdır.
- Elektif kan ve kan ürünü transfüzyonları mesai saatleri içinde yapılmalıdır.
- Birden fazla hastadan cross-match kanı alınacak ise tek tek alınmalı ve tüpler tek tek barkotlanmalıdır. Yanlış hastadan kan örneği alınımı minimize etmek açısından kan grubu ve crossmatch kanları farklı zamanlarda alınmalıdır.
- Kliniklere teslim edilen kan ve kan ürünleri hemen transfüze edilmelidir. 30 dakika içinde transfüzyona başlanamayacaksa transfüzyon merkezine iade edilmelidir. Bu zaman zarfında da uygun şartlarda bekletilmelidir (eritrosit: +4 °C, trombosit: 17-22 °C).
- Transfüzyon öncesi hasta başında hasta kimlik bilgileri iki sağlık personeli tarafından doğrulanmalıdır.

- Kan ürününün etiket bilgileri, görünüşü, son kullanma tarihi gözden geçirilmelidir.
- Kan ve kan ürünü Transfer ve Transfüzyon İzlem Formu uygun doldurulmalıdır.
- Aynı ad ve soyadı taşıyan başka hastalar olabileceğinden dolayı transfüzyon öncesi hastanın protokol numarası kontrol edilmelidir.
- Transfüzyondan önce hastalara Transfüzyon Bilgilendirilmiş Onam Formu imzalatılmalıdır.
- **Transfüzyon yapılırken hastaya veya yakınlarına (şuuru kapalı hastalarda) sorularak kan grubu teyidi yapılmalıdır.**
- Massif transfüzyonlar dışında, ürünler vücut ısısına getirilmek amacıyla gereksiz olarak bekletilmemelidir.
- Hasta transfüzyon esnasında gelişebilecek komplikasyonlar ve belirtileri açısından bilgilendirilmelidir.
- **Hasta transfüzyonun ilk 10 dakikasında hemşire tarafından izlenmelidir.**
- Hastaya transfüzyon yapılırken Transfüzyon İzlem Formuna uygun olarak belli aralıklarla hastanın ateş, nabız ve tansiyon ölçümleri yapılmalıdır.
- Kan ve kan ürününün transfüze edildiği damar veya yoldan başka bir ilaç veya infüzyon yapılmamalıdır.
- Kan ve kan ürünlerinin transfüzyon sürelerine uyulmalıdır.
- **Trombositler oda ısısı sağlayan inkübatörde ve ajitatörde en fazla 5 güne kadar bekletilebilir. Bağışçı ile hastanın ABO ve Rh tiplerinin aynı olması esastır. Ancak ABO uyumlu trombositin bulunamadığı acil durumlarda ABO uyumsuz trombosit verilebilir. Gebe kalma olasılığı olan Rh (-) kadın hastalara, mümkün olduğunca Rh (-) bağışçıdan alınan trombosit verilmelidir.**
- Hemovijilans takibi açısından gelişen komplikasyonlar Transfüzyon Komplikasyonları Bildirim Formuna işlenmelidir.
- Boş kan torbası 24 saat süre ile klinikte özel bir tıbbi atık torbasında muhafaza edilmelidir.
- Massif transfüzyonlar dışında ürünler transfüzyondan hemen önce ve bir ünite olarak istenmelidir.
- **Tam kan ve eritrosit süspansiyonları buz ile temas ettirilmemeli ve 2 derecenin altında muhafaza edilmemelidir.**
- Acil transfüzyonlar için ameliyathanede ve acilde 0 Rh Negatif eritrosit süspansiyonu ve AB grubu TDP bulundurulmalıdır.
- Bazı hastalıklar, otoantikorlar ve tedavi amacıyla verilen ilaçlar, cross match uygunsuzluğuna neden olabilir (plazma volüm genişleticiler, IVIG vs.). Bu nedenle cross match uygunsuzluğunda hastanın durumu değerlendirilmelidir. Özellikle direkt coombs pozitif otoantikor varlığında hastaya kendi kanıyla bile cross match yapılsa uygunsuz bulunacağından, uygun kan arayışına girilmemelidir. Bu durumda grup uyumlu, crossmatch uyumsuz kan 10 ml kadar transfüze edilerek transfüzyon durdurulur; kan örneği alınarak hemoliz varlığına bakılır. Hemoliz yoksa dikkatli şekilde transfüzyona devam edilir.
- **Kemik iliği nakli yapılmış hastalarda kan grubu değişikliği olabileceği bilinmelidir.**

- TA-GVHD gelişimine neden olmamak için çok zorunlu olmadıkça hastanın yakınlarından alınan kan kullanılmamalıdır.

Transfüzyon = TRANSPLANTASYON

Transfüzyon = SANAT

Transfüzyon = EVLİLİK (Çok iyi düşünülmeden yapılmamalıdır, gereksiz yere yapılmamalıdır, gereğinden fazla yapılmamalıdır)

Komplikasyon riski taşımayan tek kan, transfüze edilmemiş kandır.

62. BK Virüs

Polyomaviridae ailesinden bir polyoma virüsidir. Bu ailede JC ve BK virüs bulunur. Böbrek nakillerinden sonra BK virüs nefropatisi (Polyoma virüs ilişkili nefropati-Py-VAN) görülebilmektedir.

Tanı yöntemleri:

- İdrar sitolojisinde decoy hücreleri
- İdrarda BK-DNA (PCR): $>10^4$ kopya (virüri)
- Plazmada BK-DNA (PCR): $>10^4$ kopya (viremi)
- Böbrek biyopsisi

Virüri 1,5-3 ay daha önce pozitifleşir, erken tanı olasılığı var.

Tedavi:

İmmünesüpresifleri azaltmak gerekir.

Sidofovir etkisi kanıtlanmamıştır.

Cidofovir (Vistide):

375 mg'lık 5 ml solüsyon içeren flk. (75mg/ml). Dozaj: 5 mg/kg. 1 saatten uzun sürede 100 ml serum fizyolojik içinde IV. İnfüzyon şeklinde kullanılır. İnfüzyon öncesi hastanın hidrasyonu sağlanmalı, ayrıca böbreği korumak için birlikte probenesid verilebilir. Cidofovir iki haftada bir uygulanır. FDA sadece HIV'e bağlı CMV retinitinde kullanılmasına izin veriyor. Posttransplant renal BK virüs enfeksiyonunda da kullanılmakla birlikte etkinliği tartışmalıdır.

63. ORF

Poxviridae ailesinden parapoxvirus'un neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Çift iplikli DNA virüsüdür. ORF ya da diğer adıyla *Ectima contagiosum* olarak bilinen hastalık, enfekte koyun veya keçilerden bulaşır. Bu hastalığın doğal seyri, rezolüsyonla tamamlanmakta ve tedavi gerektirmemektedir.

Temastan 3-7 gün (en fazla 2 hafta) sonra lezyon oluşur. 6-8 haftada kendini sınırlar. En sık parmaklarda ve elde lokalize olur.

Altı klinik evre söz konusudur:

1. Makülopapüler evre (Eritemli makül papüle dönüşür)
2. Hedef evre (Ortası eritemli, etrafında beyaz bir halo ve çevresi eritemli lezyon)
3. Nodüler evre (Eritemli ağlayan nodül)
4. Rejeneratif evre (Üzerinde siyah noktalar olan kuru bir lezyon)
5. Papillomatöz evre (Lezyonun yüzeyinde papillomlar)
6. Regresif evre (Kuru ve kalın bir kabuk oluşur)

Ayrıcı tanı

Şarbon, Sütçü nodülü, Tularemi, Erizipeloid, Malign melanom

Tanı, PCR ve histopatlojik inceleme ile konur.

Tedavi: 4-6 haftada kendini sınırlar. Tedavi gerektirmez.

%3'lük cidofovir krem ve İmiquimod (imidazoquinolin) kullanılabilir.

64. Kompleman Sistemi ve Enfeksiyon İlişkisi

Kompleman sisteminin fonksiyonları:

- Konak Savunması
 - Opsonizasyon
 - Kemotaksis
 - Fagositoz
 - Lizis
- İnflamasyon
- Edinsel immün yanıtı katkı
- Apoptotik hücrelerin temizlenmesi
- İmmün komplekslerin kaldırılması

Konjenital genetik kompleman eksiklikleri olabileceği gibi, edinsel kompleman yetmezlikleri de olabilir.

Edinsel kompleman yetmezlikleri:

- İmmün komplekslerle tüketimin artması
- Karaciğerde üretimin azalması
- İdrarla kaybın artması (nefrotik sendrom)
- Splenektomi

Eksikliğinde kapsüllü bakteri (meningokok, pnömokok ve H.influenzae) enfeksiyonlarına eğilim artmaktadır.

Hangi durumlarda kompleman eksikliğinden şüphelenelim:

- Lökosit sayısı ve immunoglobulinleri normal ve immunosüpresif tedavi almayan kişilerde **tekrarlayan bakteri enfeksiyonları**
- Neisseria meningitidis veya dissemine gonokok enfeksiyonları

- **Birden fazla sepsis atağı**
- Kollajen vasküler hastalıklar, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) ve kronik nefrit gibi hastalıklar

Tanı:

Kompleman seviyeleri, CH50 aktiviteleri, AP50 aktiviteleri

Tedavi:

- Biyolojik ajanlar
- Plazma transfüzyonu
- Aşılar (konjuge tercih edilir)
- Kök hücre nakli

65. Hemofagositik Sendrom (Hemofagositik Lenfhistiyositoz-HLH)

Sitotoksik T-lenfositler ve natural killer (NK) hücrelerin fonksiyonlarında bozulma, makrofaj ve T-lenfositlerin aktivasyonu, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ve hemofagositoz sonucu ateş, hepatosplenomegali ve sitopeninin ön planda olduğu klinik tablo ile karakterizedir. HLH genetik ve akkiz olmak üzere iki farklı gruba ayrılır:

Hemofagositik Sendromun (Hemofagositik Lenfhistiyositoz, HLH) Sınıflandırılması

1. Genetik (primer) HLH

- Ailevi (famlyal) HLH (farquhar hastalığı)
 - ✓ Bilinen gen defektleri
 - ✓ Bilinmeyen gen defektleri
- İmmün yetmezlik sendromları
 - ✓ Chediak-Higashi sendromu 1 (CHS 1)
 - ✓ Griscelli sendromu 2 (CHS 2)
 - ✓ X'e bağlı kalıtım gösteren lenfoproliferatif sendrom (XLP)

2. Akkiz (sekonder) HLH

- Eksojen ajanlar (enfeksiyon, toksinler)-Enfeksiyonla ilişkili hemofagositik sendrom
- Endojen ürünler (doku hasarı, metabolik ürünler, radikal stres)
- Romatizmal hastalıklar-Makrofaj aktivasyon sendromu
- Malign hastalıklar

Enfeksiyonla ilişkili hemofagositik sendromda EBV, CMV, Leishmaniasis, Parvovirus B19 ve SARS-CoV2 etken olabilir.

HLH klinik ve laboratuvar bulguları:

Ateş (>7 gün, >38,5 °C)

Splenomegali

Sitopeni (en az iki hücre serisi)

- Hemoglobin <9 gr/dl
- Trombositler <100x10⁹/L
- Nötrofiller <1x10⁹/L

Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi

- Açlık trigliseridi >3 mmol/L
- Fibrinojen <1,5 gr/L

Ferritin >500µg/L

Farklı enfeksiyonlara bağlı gelişen sepsislerin seyrinde immün yanıtta farklılıklar olabileceği ve bazı hastalarda hiperinflamatuvar yanıtla bağlı sitokin fırtınası ile karakterize makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) ya da başka bir ifade ile edinisel (sekonder) hemofagositik lenfositosis (SHLH) bulgularının gelişebildiği bilinmektedir.

COVID-19 enfeksiyonunun seyri sırasında, sepsis ve ARDS bulguları olsun ya da olmasın MAS tablosunun gelişebildiği ve bu hastaların anti-sitokin tedavilerden yarar görebileceği bildirilmiştir.

Tedaviye rağmen devam eden dirençli **ateş**, devamlı yüksek seyreden ya da **artma** ya devam eden **CRP ve ferritin değerleri, d-dimer yüksekliği, lenfopeni ve trombositopeni** şeklinde sitopeniler, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, **hipofibrinojenemi veya trigliserid değerlerinde yükselme gibi bulgularının varlığı hastalık seyrine MAS tablosunun eşlik ettiğine işaret eder**. Bu laboratuvar bulguları için bir eşik değer belirlenmesinden ziyade, ardışık ölçümlerde CRP, ferritin, d-dimer değerlerinde artış ve/veya lenfosit, trombosit sayılarındaki düşmelerin dikkate alınması gelişmekte olan MAS bulgularını yakalamak açısından önem taşır. Ayrıca, eşlik eden sekonder enfeksiyonun olmadığının kültür ve **normal prokalsitonin değerleri** ile gösterilmiş olması da gereklidir.

Az sayıda hasta çalışma verisine dayansa da tocilizumab'ın COVID-19 ilişkili MAS tablosunda olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir. Halen hem tocilizumab ve diğer IL-6 blokajı yapan biyolojik ilaçların, hem de IL-1 blokajı yapan anakinra'nın ciddi seyirli COVID-19 hastalığındaki etkinliği kontrollü klinik çalışmalarla araştırılmaktadır. Bugün için, ilaca erişim kolaylığı açısından MAS bulguları gelişen COVID-19 hastalarında tocilizumab tedavisi tercih edilebilmektedir. Tocilizumab ilacı 8 mg/kg dozunda (en fazla 800 mg) uygulanabilir. Hastadaki bulguların ciddiyetine göre bir seferde 400 mg ya da 800 mg IV olarak uygulanabilir. İlk doz 400 mg olarak yapıldığında, klinik ve laboratuvar bulgularındaki değerlerdeki değişimler göz önüne alınarak 12-24 saat içinde 200-400 mg şeklinde doz tekrarı yapılabilir.

Tocilizumab gebelik, nötropeni (<500/mm³), aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, alerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalıdır.

Kortikosteroidlerden mümkün olduğunca kaçınılması, ancak dirençli şok ve ARDS gibi zorunlu durumlarda 0,5-1 mg/kg dozlarını aşmayan dozlarda kullanılması önerilmektedir.

Anti-sitokin tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda JAK inhibitörleri (ruksolitinib ve diğerleri) de kullanılabilir. IVIg tedavisi de Ig düzey takibi ile (IgA eksikliğinde kullanılmamalı) 2 g/kg/gün toplam 2 gün verilebilir.

66. Ektima Gangrenozum

Ektima Gangrenozum, genellikle immünsüpresyon, malignite, diyabet, nötropeni gibi predispozisyonu olanlarda ve yanık zemini gibi zedelenmiş dokularda yerleşmeye eğilimli olan bir hastalıktır.

Ektima gangrenozumda **etken çoğunlukla pseudomonas** olmakla birlikte streptokoklar, stafilokok, E.coli ve klebsiella da etken olabilir. Çoğunlukla psödomonas sepsisinde ortaya çıkar. Gergin, grube veziküller şeklinde başlar. Kısa süre içinde hemorajik karakter kazanan veziküllerin rüptüre olmasıyla siyah, nekrotik zeminli, endüre, ağrısız, yuvarlak ülser oluşur. Ülserin çevresinde eritem bulunabilir.

67. Zoonotik Virüsler

Aile	Genus	Virüs	Vektör
Bunyaviridae	Phlebovirus	Sandfly Fever Virus (SFV)	Phlebotomus papatasi
	Hantavirus		Kemiriciler fare yarasa (Apodemus agrarius)
	Nairovirus	CCHF (KKKA)	Hyalomma cinsi kene
Flaviviridae	Flavivirus	Dengue virus (Dang Humması)	Aedes aegypti
		Yellow fever (Sarı humma)	Aedes
		Zika virus	Aedes
		West Nile virus (Batı Nil virüsü)	Culex
		Japanese encephalitis	Culex
Togaviridae	Alphavirus	Chikungunya virus	Aedes

68. Whipple Hastalığı

Etken aktinomiçet grubundan Tropheryma whipplei'dir. Hastalık 1907'de tanımlanmıştır. Kilo kaybı, poliartrit, ishal / malabsorpsiyon, ateş, lenfadenopati, kalp kapak hastalığı, kültür-negatif endokardit, plörit, tekrarlayan tenosinovit ve santral sinir sistemi işlev bozukluğu görülebilir. Geçmeyen karın ağrısı, ateş ve dispeptik şikayetleri olan hastalarda düşünülmelidir.

Whipple hastalığının tanısı ince bağırsaklardan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesinde yapılan Periodic Acid-Schiff (PAS) boyaması ile konur. Ekstraintestinal dokudaki tanıda, genellikle polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılır.

Tedavi; başlangıçta intravenöz antibiyotikleri, sonrasında ise 12 aylık idame antibiyotik tedavisini içerir. Tedavide iki hafta süreyle intravenöz seftriakson ve sonrasında 12 ay süreyle trimethoprim/sulfamethoxazole önerilmektedir.

69. HELLP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and A Low Platelet Count)

Ağır eklampsi ve preeklampsili gebelerde görülür. **Karaciğer enzim yüksekliği, hemoliz ve trombositopeni** ile karakterizedir. Özellikle karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni nedeniyle enfeksiyon hastalıkları ayırıcı tanısı açısından önem arz eder.

70. Human Herpes Virüsler

Alt Aile	Virüs	Kullanım adı	Hastalık	Hedef organ	Latent olduğu yer
Alfa virüsler	HHV-1	HSV-tip 1	Herpes labialis	Muko-kutanoz hücre	Ganglion
	HHV-2	HSV-tip 2	Ensefalit Genital herpes		
	HHV-3	VZV	Menenjit Suçiçeği, Zona		
Beta virüsler	HHV-4	CMV	Mononukleoz	MNLfibroblast	MNL, T lenfosit
	HHV-6	HHV-6	Ekzantem subitum	T lenfosit	MNL, T lenfosit
	HHV-7	HHV-7	Ekzantem subitum	T lenfosit	CD4 +, T lenfosit
Gama virüsler	HHV-5	EBV	Mononukleoz	Epitel	B lenfosit
	HHV-8	HHV-8	Kaposi sarkomu	Fibroblast	B lenfosit

71. Akut Romatizmal Ateş

Akut romatizmal ateş; A grubu beta hemolitik streptokok farenjitinden sonra gelişen ve birçok organı (kalp, beyin, eklemler, deri ve deri altı dokuları) etkileyen enflamatuvar bir hastalıktır. En sık 5-15 yaş arasında görülmektedir. Hastalığın patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte etken streptokokun M proteini ve protoplast membran antijeni ile insan doku antijenleri arasında immunolojik olarak çapraz reaksiyon oluşturan antijenik benzerliğin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir.

Tanı için major ve minor Jones kriterlerinden yararlanılmaktadır.

ARA'nın Major Bulguları:

1. Poliartrit 2. Kardit 3. Sydenham koresi 4. Eritema marginatum 5. Subkutan nodüller

ARA'nın minör bulguları:

1. Ateş 2. Artralji 3. Akut faz reaktanları (CRP, Sedimantasyon) 4. PR aralığı uzaması

Geçirilmiş A grubu streptokoksik enfeksiyon bulgusu:

1. Boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok üretilmesi 2. Kızıl geçirme öyküsü 3. Streptokok antijen (Strept-A) ve/veya antikor (ASO) pozitifliği.

İki major ya da bir majör iki minör kriter ve bunlara ilave olarak geçirilmiş A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyon bulgusu varsa ARA tanısı konur.

Tedavi:

- 1. Streptokok eradikasyonu:** Tek doz benzatin penisilin (27 kg ve altındakilere 600 bin Ü, 27 kg'ın üzerindeki 1,2 milyon Ü) veya oral penisilin V (>27 kg olanlarda, 3x 250 mg/gün, 10 gün süreyle) uygulanabilir.
- 2. Sekonder profilaksi:** Benzatin penisilin 1,2 milyon Ü, İM yoldan, 3 haftada bir uygulanır. Uyumlu olan hastalarda profilaksi oral penisilin (penisilin V) ile de yapılabilir.

Kategori	Profilaksi süresi
Karditsiz ARA	5 yıl veya 21 yaşına kadar (hangisi daha uzunsa)
Kardit var ama kalıcı kapak hasarı yok	10 yıl veya erişkin döneme kadar (hangisi daha uzunsa)
Kardit var kalıcı kapak hasarı var	Son ataktan sonra en az 10 yıl ve en az 40 yaşına kadar; bazen hayat boyu

3. Antienflamatuvar tedavi:

Bu kapsamda yaygın olarak kullanılan antienflamatuvar ilaçlar; kortikosteroidler ve salisilatlardır. Kalp yetersizliği olmayan ve hafif kardit bulguları olan olgularda antienflamatuvar olarak salisilat kullanılabilir. Bu tedavi ile artrit bulguları 12-24 saat içinde dramatik şekilde düzelir. **Salisilat; 80-100 mg/kg/gün (en fazla 4 gr/gün) ve dört doza bölünmüş şekilde verilir. Salisilat dozu 2-3 hafta sonra 60-70 mg/kg/gün dozuna indirilir. Tedavi süresi 3-6 haftadır.**

Kardiyak tutulum varsa **Prednizon; 2 mg/kg/gün (günlük doz en fazla 60 mg) dozunda iki hafta süreyle verilir, sonrasında haftalık %20-25 oranında azaltılarak sonlandırılır.**

Antienflamatuvar tedaviye 4-6 hafta veya sedimantasyon ve/veya CRP değerleri normale dönünceye kadar devam edilir.

72. Enfeksiyon Zinciri

Enfeksiyon etkeni

Hastalık yapma yeteneğine (patojenite) sahip bakteri, virüs, mantar ve parazit gibi mikroorganizmalardır.

Enfeksiyon kaynağı (rezervuar)

Enfeksiyon etkenlerinin doğal olarak üzerinde yaşayıp çoğaldıkları canlı ya da cansız ortamlara enfeksiyon kaynağı denir. Enfeksiyon hastalıklarında en önemli kaynaklar;

- Canlı kaynak insan ve hayvan,
- Cansız kaynak ise su ve topraktır.

Kaynaktan çıkış yolu (çıkış kapısı)

Mikroorganizmalar solunum, boşaltım, sindirim sistemi ve deri bütünlüğünün bozulduğu yerleri çıkış yolu olarak kullanırlar.

Mikroorganizmalar genellikle balgam, dışkı, idrar, sperm ve vajen salgısı, yara akıntıları ve kan yolu ile kaynaktan yayılırlar.

Yeni konakçıya bulaşma yolu (taşınma)

Enfeksiyon hastalığının oluşumu için rezervuardan çıkan enfeksiyon etkenlerinin yeni konakçıya taşınması gerekir. Enfeksiyon etkenleri (mikroorganizmalar) çeşitli taşıyıcılarla bir yerden bir yere taşınırlar. Taşınma (bulaşma); doğrudan bulaşma ve dolaylı bulaşma şeklinde gerçekleşir.

Yeni konakçıya giriş yolları (giriş kapısı)

Patojen mikroorganizmaların hastalık oluşturabilmesi için öncelikle insan vücuduna girmesi gerekmektedir. Mikroorganizmaların insan vücuduna girmeyi başardığı anatomik noktaya giriş yolu adı verilir. Bu yol genellikle çıkış yolu ile aynıdır.

- Solunum yolu,
- Sindirim yolu,
- Genital organlar,
- Deri ve mukozalar, belirli giriş yollarıdır.

Enfeksiyona duyarlı organizma (duyarlı konakçı)

Mikroorganizmanın enfeksiyon oluşturabilmesi için savunma gücü zayıf duyarlı bir konakçıya ihtiyacı vardır. Enfeksiyon zincirinin tamamlanması için duyarlı konakçının olması gerekir. Dirençli bir organizmada mikroorganizmalar hastalık oluşturmazlar.

73. Kesici Delici Alet Yaralanmaları

Kesici delici alet yaralanmaları takibi

Kaynak	Temas sonrası takip			
	Hemen	6 hafta sonra	12 hafta sonra	6 ay sonra
HIV (+)	Anti-HIV	Anti-HIV	Anti-HIV	Anti-HIV
HBsAg (+)	Anti-HBs HBsAg			
HCV (+)	Anti-HCV ALT	HCV-RNA		Anti-HCV ALT
Bilinmiyor	Anti-HIV Anti-HCV Anti-HBs HBsAg, ALT	Anti-HIV	Anti-HIV	Anti-HIV Anti-HCV HBsAg ALT

Kaynak bilinmeyen kesici delici alet yaralanmalarında genellikle post exposure HIV profilaksisi verilmez. Kaynağın HIV pozitif hastalara ait olma riski varsa profilaksi verilebilir.

74. Steroid Eşdeğerlik Tablosu

25 mg Kortizon	Kısa etkili <12 saat
20 mg Hidro kortizon	Kısa etkili <12 saat
5 mg Prednizolon	Orta etkili 12-36 saat
4 mg Metil prednizolon	Orta etkili 12-36 saat
0.75 mg Deksametazon	Uzun etkili >36 saat

75. Vajinal Akıntı Ampirik Tedavisi

Flukonazol (Fluzole) kaps. 150 mg/hafta. Bir hafta ara ile 2 kapsül.

+

Ornidazol (Biteral) fort tb 2x1

+

İzokonazol nitrat + diflukortolon valerat (Travazol) krem

76. Göz Enfeksiyonları

Göz dibi muayenesinde bulgu verebilen enfeksiyonlar:

Tüberküloz, lepra, Sy, bruselloz, CMV retinit, HIV, kandidemi, endokardit ve beyin apsesi. Kandidemilerde komplikasyon olarak gelişen koryoretinit ve endoftalmi açısından göz dibi bakılmalıdır.

Anti TB ilaçlardan optik nörite neden olabilen etambutol başlanmadan önce göz dibi muayenesi yapılarak tedavi öncesi durum saptanmalıdır.

Göz dibi muayenesinde bulgu verebilen otoimmün hastalıklar:

SLE, Sarkoidoz ve Erişkin Still Hastalığı

Anatomik tutulumu göre göz enfeksiyonları:

Konjunktiva	: Konjunktivit
Sklera, kornea	: Keratit
İris, siliar cisim, koroid	: Üveit, koroidit
Retina	: Retinit
Aköz ve vitreus humour	: Endoftalmi

77. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar ve Etkenleri

Sy: *Treponema pallidum*

Gonore: *Neisseria gonorrhoeae*

Yumuşak şankr → şankroid → ulcus molle: *Haemophilus ducreyi*

Lenfogranüloma venereum: *Chlamydia trachomatis*

Granüloma inguinale (Donovania granulomatosis): *Calymmatobacterium granulomatis*

Bu hastalıkların iki ortak özelliği: 1. Hepsinde genital ülser var. 2. Tetrasiklin grubu antibiyotikler (özellikle doksisisiklin) tedavide kullanılıyor.

Cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda ilave başka bir cinsel yolla bulaşan hastalık olma olasılığı yüksektir.

Cinsel yolla bulaşan hastalığı olanların partnerlerinin de tedavi almaları gerekir.

78. Lejyonella Tanı, Tedavi ve Sürveyansı

Legionella pneumophila, hastane veya toplum kökenli lejyonella pnömonisinin etkeni olan gram negatif bir basildir. Bakteri genellikle otel ve hastanelerde su ve havalandırma sistemlerinden solunum yoluyla bulaşır. **Kronik akciğer hastalığı, sigara ve solid organ yetmezliği risk faktörleri** arasında yer alır.

Tanıda; **idrarda lejyonella antijen testi**, PCR ve kültür yöntemleri kullanılır. Özel ortam gerektirdiğinden kültürde izolasyonu zordur. Hasta genellikle fazla balgam çıkaramaz.

Tedavi:

Levofloksasin 1x750 mg/gün IV/PO veya

Moksifloksasin 1x400 mg/gün IV/PO veya

Azitromisin 1x500 mg/gün IV/PO

Tedavi süresi, klinik cevaba bağlı olarak immüno kompetanlarda 7-10 gün, immünsüpresiflerde ise 14-21 gündür.

Lejyonella sürveyansı

Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nun hazırladığı 'Lejyoner Hastalığı Kontrol Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik' 2015 yılında yayımlanarak yürürlüğe girmiştir.

Lejyonella hastalığı açısından küme vaka tanımı: Bir birimde üç aylık zamanda üç veya daha fazla vaka saptanmasıdır.

Hastanelerde lejyonella sürveyansı için oluşturulan ekipte enfeksiyon kontrol komitesinden, teknik servisten ve başhekimlikten birer temsilci bulunur. Bu ekipten birisinin ismi koordinatör olarak sağlık müdürlüğüne bildirilir.

Bu yönetmeliğe göre yataklı sağlık kurum ve kuruluşlarından en az yılda bir kez olmak üzere katlardaki odaların sıcak su muslukları ve duş başlıklarından 100 yatağa kadar en az 5 numune alınır, ilave her 50 yatak için bu sayıya 1 numune daha ilave edilir. Bünyesinde riskli birim olarak tanımlanan doku-organ transplantasyon üni-

tesi, hematoloji veya onkoloji servisleri içeren hastanelerde bu birimleri de temsil edecek şekilde eşit aralıklarla yılda 2 kez rutin numune alınır.

Soğuk su tanklarının altta zemine sıfır tahliye borusu olmalıdır. Soğuk su tankları yılda iki kez, sıcak su tankları yılda 3 kez boşaltılıp temizlenip dezenfekte edilmelidir.

Eğer bir sıcak su tankı veya sıcak su sisteminin bir kısmı bir hafta veya daha uzun bir süre ile bakım ve benzeri nedenlerle devre dışı kaldıysa; yeniden kullanıma sokulduğu andan itibaren suyun sıcaklığı en az bir gün süre ile 70°C'ın üzerinde tutulmalıdır. Sıcak su tanklarında bulunan suyun sıcaklığı yıl boyunca en az 60°C düzeyinde tutulmalıdır. Sıcak su tanklarına geri dönen su en az 50°C olmalıdır. Kullanılmayan odalardaki musluk ve duş başlıklarından sıcak ve soğuk suyun her gün 3-5 dakika akıtılması sağlanmalıdır.

Lejyonella şüphesi varsa iki türlü eradikasyon yapılır:

1. Ayrıca sıcak ve soğuk su sisteminin tümünde bakiye klor miktarı en az 3 ppm olacak şekilde hiperklorinasyon yapılır; en az 24 saat süre ile bu düzey korunur.
2. Bütün sıcak su tanklarındaki suyun sıcaklığı 70°C'a kadar çıkarılır (heating) ve en az 24 saat süre ile bu düzeyin korunması sağlanır.

Su depolarının dezenfeksiyonu ve su analizleri:

- Yılda en az bir kez temizlik yapılmalıdır. Önce kaba kirler temizlenir sonra 10 litre suya 200 ml sodym hipoklorit ile duvar ve zemin temizlenir.
- Klor ölçümü haftada bir yapılır.
- Yılda iki kez Halk Sağlığında bakteriyolojik ve kimyasal analizler yapılmak üzere kaynaktan ve su deposundan örnek alınır.

79. Sürveyans Çeşitleri

1. **Sentinel (nöbetçi) sürveyans:** Hastalıkların erken saptanması için belirlenmiş örnek popülasyonlardan veri toplanmasıdır.
2. **Aktif sürveyans:** Düzenli olarak veri toplanmasıdır. EKK sürveyansı gibi.
3. **Pasif sürveyans:** Hastanelerin bildirim zorunlu hastalıkları (enfeksiyonları) bildirmesidir.
4. **Sendromik sürveyans:** Laboratuvar bulguları gibi kanıt düzeyinde olmayan, hastalık belirtilerine göre yapılan sürveyanstır. Örneğin influenza benzeri hastalık kliniği ve gastroenterit kliniği gibi.

80. Bakteri ve Virüs Arasındaki Farklar

Bakteri:

- Ökaryotik bir canlıdır.
- Nukleus, golgi cisimciği, mitokondri ve endoplazmik retikulum içermez. Genetik materyal, sitoplazma, ribozom, hücre zarı ve hücre çeperi vardır.
- DNA ve RNA içerir.

- Nispeten daha büyüktür ve ışık mikroskopu ile görülebilir.
- Doğada ve cansız yüzeylerde yaşayabilir.
- İkiye bölünerek çoğalır.

Virüs:

- Protein kılıf ve genetik materyalden ibarettir.
- Nispeten küçüktür, elektron mikroskopu ile görülebilir.
- Sadece canlı ortamlarda yaşar.
- Antibiyotiklerden etkilenmez. Antivirallere duyarlıdır.
- DNA veya RNA içerir.
- Konak hücreye kendini ürettirerek çoğalır.

Plazmidler; kromozomdan ayrı, genellikle çift iplikli çembersel DNA yapısında olan ve içinde bulundukları bakterilere direnç gibi bazı özellikler kazandıran yapılarıdır.

Epizom; kromozomal DNA'ya entegre olmuş ve hücre bölünmesinde kopyalanarak varlığını sürdürebilen plazmidlerdir.

81. Endotrakeal Açık Aspirasyon

1. Endotrakeal açık aspirasyon hırıltılı solunum, sekresyon birikimi ve solunum güçlüğü olduğunda yapılmalıdır.
2. Endotrakeal açık aspirasyonda hastanın ventilatör devresinden ayrılma süresi 10-15 saniyedir.
3. Hastanın ikinci bir aspirasyon ihtiyacı olması durumunda ikinci aspirasyondan önce hasta 20-30 saniye süre ile dinlendirilmelidir. Art arda en fazla 3 aspirasyon yapılabilir.
4. Endotrakel aspirasyon öncesi 30 saniye süreyle FiO₂: 1 (%100 oksijen) düzeyinde verilir.
5. Endotrakel aspirasyon sonrası 1 dakika süreyle FiO₂: 1 (%100 oksijen) düzeyinde verilir.
6. Endotrakel aspirasyon için kullanılan kateterler yetişkinlerde genelde 12, 14 veya 16 numaradır ve endotrakeal tüp iç çapının yarısından daha az çaptadır.
7. Her aspirasyon için yeni ve steril bir kateter ve steril eldiven kullanılmalı, gözlük ve cerrahi maske takılmalıdır.
8. Endotrakel aspirasyonda kuru sekresyon varsa içeriye 5-15 ml'lik steril su içeren plastik ampulden ortalama 5-10 ml verilir, artan kısım atılır.
9. Endotrakeal aspirasyonda aspiratörün basıncı 80-120 mmHg olmalıdır.
10. Endotrakeal tüpte kaf basıncı 25-35 mmHg veya 20-30 cm su basıncında olmalıdır. Ortalama 7 ml sıvı verilir.
11. Endotrakeal aspirasyonda kullanılan yıkama solüsyonları çok kirlenmişse veya 8 saatte bir değiştirilir. Solüsyon kabına saat ve tarih yazılmalıdır.

12. Vital bulgular ve kan gazlarının aspirasyon öncesi ve sonrası değerleri Yoğun Bakım Hasta İzlem formuna işlenmelidir.
13. Bir hastada ventilatör devreleri, kirlendiği görüldüğü zaman değiştirilir.
14. Ventilatör ekipmanlarından nemlendiriciler kirlendiği görüldüğü zaman değiştirilir.
15. Oksijen flowmetri haftada bir, alet dezenfeksiyonuna tabi tutulur.
16. Oksijen flowmetrisinin haznesine steril distile su konur. 24 saatte bir değiştirilir. Kullanılmıyorsa kuru ve boş bulundurulur.

82. Gebelikte İlaç Kategorileri

Kategori A: Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda; ilk trimesterde veya sonraki trimesterlerde kullanıldığında fetüs üzerine herhangi bir risk tespit edilmemiştir.

Kategori B: Hayvanda teratojen değil, insanda yeterli kontrollü çalışma yok. Güvenli kabul edilebilir.

Kategori C: İnsan ve hayvanlarda kontrollü çalışma yok. Riskli olabilir. Kar/zarar oranı göz önünde bulundurularak kullanılabilir.

Kategori D: Kanıtlanmış fetal riski mevcuttur. Ancak ilacın yararı bu fetal risk ile karşılaştırıldığında ağır basar ise kullanılabilir.

Kategori X: Gebelikte kullanımı kesinlikle yasak. Ancak anne yaşamı söz konusu ise kullanılabilir.

Yukarıdaki kategoriler göz önünde bulundurulduğunda gebelik döneminde kullanımında sıkıntı olan başlıca antimikrobiyaller:

C kategorisinde olanlardan: Kloramfenikol, Kinolonlar

C-D kategorisinde olanlardan: Aminoglikozitler (amikasin, gentamisin)

D kategorisinde olanlardan: Doksisiklin, vorikonazol, tetrasiklinler, tigesiklin, efavirenz

X kategorisinde olan Ribavirin

Not: Metronidazolün ilk trimesterde kullanımı kontrendikedir. 2. ve 3. trimesterde B kategorisindedir.

83. Doppler USG Akım Paternleri

Trifazik : Normal

Bifazik : Orta derece vaskülopati

Monofazik : Ciddi vaskülopati

Akım yok : Ciddi vaskülopati

84. Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi

Son AASLD rehberi, karaciğer enzimlerinden ALT'nin normal değerini erkeklerde <35 U/L, kadınlarda <25 U/L olarak önermektedir. ALT sitozolde, AST sitozol ve mitokondride bulunur.

AST/ALT değeri >2 veya > 3 ise alkolik hepatit lehinedir.

AST yüksekliği ön planda ise kas hastalıkları da etken olabilir. Bu tür durumlarda kreatin kinaz ve aldolaz da yüksektir. ALT normal iken, AST yüksekliği muhtemelen kas orijindir.

Binlerle ifade edilen enzim değerleri ve ALT>AST ise

- Viral hepatitler
- Toksik hepatitler (toksin ve ilaçlar)
- İskemik hepatit
- Otoimmün hepatit
- Akut bud-chiari
- Fulminan Wilson hastalığı
- Akut biliyer obstrüksiyon

Hepatik (hepatosellüler) fonksiyon bozukluğu ve kolestaz olmaksızın prehepatik yıkıma bağlı bilirubin yüksekliği <4 mg/dl dir.

ALP, hepatobiliyer tıkanıklık, hepatosit hasarında ve kemik hastalıklarında artar. Gama GT, kemik hastalıklarında artmaz. İzole Gama GT yüksekliği alkol ve difenilhidantoin gibi ilaçlara bağlı olabilir.

85. Sık Tekrarlayan Herpes Labialis Tedavisi

- 6 ay süreyle her ayın yalnızca ilk 5 günü 5x400 mg/gün asiklovir PO veya
- 6 ay süreyle her gün 2x400 mg/gün asiklovir PO

86. Enfeksiyon Hastalıkları Acilleri

1. Sepsis
2. Menenjit
3. İnfektif endokardit
4. Febril nötropeni
5. Pnömoniler
6. Akut pyelonefrit
7. Nekrotizan fasiit
8. Tetanoz
9. Kolera
10. Falsiparum sıtması
11. Hemorajik ateşler

87. Stenotrophomonas Maltophilia

Gram-negatif aerob bir basil olan ve genellikle immünsüpresif hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara yol açan Stenotrophomonas maltophilia; karbapenemlere, diğer birçok β -laktamlara ve aminoglikozidlere karşı intrensek direnç gösterir. Kotrimoksazol ve kinolonlara da edinilmiş direnç gösterebilir. Kistik fibrozlu hastalarda P. aeruginosa ile birlikte veya P. aeruginosa olmadan akut alevlenmelere neden olabilir.

1839 isolatın değerlendirildiği bir çalışmada *Stenotrophomonas maltophilia*'nın duyarlılığı: Trimetoprim-sülfametoksazol %95,4

Levofloksasin %78,0

Minosiklin %99,5 ve

Seftazidim %20,9 olarak saptanmıştır.

Tedavi:

TMP-SMX 15 mg/kg/gün IV/PO (TMP bileşenine göre bölünmüş dozlarda 6, 8 veya 12 saat ara ile)

Hastalığın ciddiyetine, kaynak kontrolüne ve invitro duyarlılığa bağlı olarak TMP-SMX, IV'den oral minosikline geçilebilir.

Alternatif rejim:

Minosiklin 200 mg IV x bir doz, ardından 2x100 mg/gün IV/PO

İn vitro duyarlı ise;

Siprofloksasin 2 veya 3x400 mg/gün IV veya

Levofloksasin 1x750 mg IV/PO

88. Kolanjit

Kolanjit, safra yollarının ciddi bir enfeksiyonudur. Genellikle kolelitiyazis, biliyer ameliyatlar ve biliyer stentten sonra ortaya çıkar. Mortalite oranı %5-10'dur. Kolanjit; titreme ile yükselen **ateş, batın sağ üst kadranda ağrı ve sarılık (Charcot triadı)** ile karakterizedir. Bu bulgulara hipotansiyon ve konfüzyon da (Reynold pentadı) eklenebilir.

Tanı:

Laboratuvar bulgusu olarak lökositoz, hiperbilirubinemi ve ALP yüksekliği vardır. Diğer karaciğer enzimleri de yükselebilir. Safra kültürlerinin çoğunda üreme vardır. Kan kültürlerinde üreme oranı %50'dir. Etkenler arasında sıklıkla enterobakteriler (*E. coli* ve *klebsiella* en sık), enterokoklar, bakteroides ve klostridium türü bakteriler bulunur.

USG, BT ve MRCP (manyetik rezonans kolanjiyopankreatikografi), tanıda başvuru- rulan görüntüleme yöntemleridir.

Tedavi:

- Parenteral geniş spektrumlu antibiyotik ile
- ERCP ve PTK (perkütan transhepatik kolanjiografi) ile uygulanan biliyer dekom- presyon ve drenaj.

Antibiyoterapi:

Piperasilin tazobaktam 4x4.5 gr/gün IV veya Ertapenem 1x1 gr/gün IV

Hayatı tehdit eden ciddi olgularda:

İmipenem 4x0.5 gr/gün IV veya Meropenem 3x1 gr/gün IV

89. Atıklar

1. **Evsel atık:** Genel evsel atık siyah poşete, ambalaj türü evsel atık mavi poşete konur.
2. **Tıbbi atık:** Kırmızı renkte tıbbi atık poşetine konur
 - Enfeksiyöz atık
 - Patolojik atık
 - Kesici delici atık
3. **Tehlikeli atık (ağırlıklı olarak kimyasal atıklar)**
4. **Radyoaktif atık**

90. ASA Fiziksel Durum Skalası

ASA Fiziksel Durum Skalası

- Klas 1 Sağlıklı normal birey
- Klas 2 Hafif sistemik hastalığı bulunan birey
- Klas 3 Fiziksel kapasiteyi sınırlamayan ciddi sistemik hastalığı olan birey
- Klas 4 Fiziksel kapasiteyi sınırlamayan ancak hayatı tehdit eden sistemik hastalığı olan birey
- Klas 5 Operasyon olsun ya da olmasın 24 saatten fazla yaşayabileceği beklenmeyen hasta

91. Glaskow Koma Skoru

Göz yanıtı (E)		Motor yanıt (M)		Verbal yanıt(V)	
Spontan	4	Komutlara uyuyor	6	Oryante	5
Sözel uyarılarla	3	Uyarıyı lokalize ediyor	5	Konfüzyonel	4
Ağrılı uyarılarla	2	Uyarıya kaçınma (normal fleksiyon)	4	Kelimeler	3
Yok	1	Global fleksör yanıt (anormal fleksiyon)	3	Sesler	2
		Global ekstansör yanıt	2	Yok	1
		Yanıt yok	1		

Glaskow skoru 3-15 arasındır. 15 en iyi, 3 en kötü değerdir.

GKS skoru:

- 15 ise oryante
- 13 – 14 ise konfüze
- 8 – 13 ise stupor
- 3 – 8 ise perikoma
- 3 ise koma olarak tanımlanır.

92. MASCC Risk İndeksi Skoru

Daha çok febril nötropenik hastaların takibinde kullanılan bir skordur.

MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) Skorlama Sistemi

Kriter	Puan
Yaş <60 olması	2
Hastanede yatmıyor olma	3
Başvuru anında klinik durumu	
✓ Hipotansiyon (sistolik KB <90 mmHg) olmaması	5
✓ Parenteral destek gerektiren dehidratasyon olmaması	3
✓ Hastalığa bağlı semptomlar	
– Semptom yok veya hafif semptom var	5
– Orta derecede semptom var	3
KOAH olmaması	4
Hastanın altta yatan hastalığı	
✓ Solid tümör hastası olması	4
✓ Hematolojik hastalığı olup anamnezde İPA olmaması	4

Toplam puan 26'dır. **MASCC skorlamasına göre <21 puan olan hastalar yüksek riskli kabul edilirler.** Bu hastalar mutlaka hastaneye yatırılmalı ve intravenöz antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Hastada tespit edilebilen bir enfeksiyon odağı yoksa, hastanın genel durumu stabil ise ve beklenen nötropeni süresi kısa ise tedavide tek antibiyotik tercih edilebilir.

93. Eritema Nodosum Nedenleri

1. Behçet Hastalığı (deri lezyonları, oral, genital aft, göz tutulumu, paterji test pozitifliği)

Paterji testi: Behçet hastalığı tanısında kullanılan paterji testi, kalın uçlu bir iğne ile ön kolun deri bölgesine 45 derecelik açıyla (oblik) iğne batırılması ve bu bölgede 24-48 saat sonra gelişmesi olası papül, püstül veya papülopüstüler lezyonun değerlendirilmesi olarak tanımlanmaktadır.

2. Geçirilmiş streptokok enfeksiyonu (ASO ve boğaz kültürü ile doğrulanmalıdır)

3. Primer tüberküloz

4. Sarkoidoz (kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülom)

5. İnflamatuvar bağırsak hastalığı (crohn hastalığı, ülseratif kolit)

94. Bakteriyofajlar

İlk kez 1896 yılında fark edilmiş ve bakterileri parçaladıklarından dolayı 1917'de bakteriyofaj (bakteri yiyen) olarak adlandırılmışlardır. Bakteriyofajların sayısının bakterilerin en az 10 katı olduğu tahmin edilmektedir.

Tipik bir faj; içerisinde nükleik asit moleküllerinin birleşerek yumak şeklini oluşturdıkları bir baş, boyun ve DNA'nın bakteriye enjeksiyonunu ve tutunmayı sağlayan kuyruk bölümlerinden oluşur.

Bakteriyofajlar günümüzde, rekombinant DNA teknolojisinde, bakteri tanımlanmasında, enfeksiyon tedavisinde ve gıda patojenlerine karşı gıda koruyucu olarak kullanılmaktadır.

Özellikle antibiyotik direncinin sorun olduğu günümüzde bakteriyel enfeksiyonlara karşı antibiyotiklere alternatif olarak önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda Salmonella, Shigella, Staphylococcus, E. Coli ve Vibrio cholera enfeksiyonlarında fajların tedavi edici olduğu gösterilmiştir.

95. İdiyopatik Granülomatöz Mastit

Ayırıcı tanıda TBC, bruselloz, aktinomikoz, wegener granülomatöz ve sarkoidoz düşünülmesi; bunlar ekarte edildikten sonra İdiyopatik Graülomatöz Mastit olarak değerlendirilmelidir.

Tedavi: İdiyopatik Graülomatöz Mastitte, önce steroid tedavisi sonra cerrahi tedavi uygulanır.

96. Kemik Dansitometri

Kemik Dansitometri (DEXA) skorları "T skoru" ve "Z skoru" olarak raporlanır.

T skoru; kişinin kemik dansitesi ile aynı cinsiyetteki 30 yaşındaki sağlıklı bireylerin değeriyle karşılaştırılmış değerdir.

Z skoru, kişinin kemik dansitesi ile aynı cinsiyet ve yaştaki ortalama bir insanın değeriyle karşılaştırılmış değerdir.

Düşük değerler (daha negatif değerler) düşük kemik dansitesini temsil eder:

- 2,5 ya da daha negatif T skoru osteoporoza işaret eder.
- 1,0 ila 2,5 arasındaki T skoru osteopeniye işaret eder ve tam bir osteoporoz olmadan normalin altında kemik dansitesini ifade eder.

Z skorları osteoporoz tanısı için kullanılmamakla beraber düşük Z skorları osteoporoz sebebini araştırmak açısından bir veri sunabilir.

97. Postoperatif Ateş Nedenleri

Enfeksiyonlar:

Pnömoni
Cerrahi alan enfeksiyonu
Üriner sistem enfeksiyonu
Tromboflebit

Enfeksiyon dışı nedenler:

Hematom, ateletazi, pulmoner emboli, derin ven trombozu, ilaçlar, kan transfüzyonu, pankreatit, bağırsak iskemisi

98. Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatit, karaciğerin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Artmış serum immünoglobulin seviyeleri ve yüksek titrede otoantikor pozitifliği ile karakterizedir.

Hastalığın kliniği viral hepatitler ile benzerlik gösterdiğinden ayırıcı tanıda düşünülmeli gerekir. Hastalık kronik karaciğer hastalığı şeklinde seyredip siroza ilerleyebilir. İlk tanımlandığı dönemlerde otoimmün kronik aktif hepatit, lupoid hepatit ve plazma hücreli hepatit gibi isimlendirmeler kullanılmıştır. Otoimmün tiroidit, tip 1 diabetes mellitus, romatoid artrit, ülseratif kolit ve çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıklar da otoimmün hepatite eşlik edebilir.

Akut durumlarda ALT ve AST gibi karaciğer fonksiyon testleri 10-20 katını aşan değerlere kadar yükselebilir. **İmmünglobulinlerden özellikle Ig G'de yükselme olur.** Ig A ve Ig M seviyeleri normaldir. Otoantikor tiplerine göre otoimmün hepatitler ikiye ayrılır: Tip 1 otoimmün hepatit ve tip 2 otoimmün hepatit.

Tip 1 otoimmün hepatit:

ANA ve ASMA pozitifliği söz konusudur, glukokortikoidlere iyi yanıt verir. Kadın/erkek oranı 4/1'dir.

Tip 2 otoimmün hepatit:

Anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikor tip 1 (anti-LKM1) ve/veya anti-karaciğer sitozol tip 1 (anti-LC1) otoantikor pozitifliği söz konusudur. Hastalar genç yaştadır ve glukokortikoidlere yanıt iyi değildir.

Otoimmün hepatit tedavisinde glukokortikoid veya glukokortikoid + azotiyoprin kombinasyonu kullanılır.

99. Quorum Sensing (QS)

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde birinci sırada yer alan antibiyotiklerin etkisi, ne yazık ki artık giderek azalmakta, bakteriler bu savaşta daha akıllı ve stratejik davranmaktadırlar. Bu nedenle, bizlerin de silahlarımızı daha etkili ve etkin kullanmamız gerekmektedir. Artık mermimiz boşa atmayı kaldırmayacak kadar azalmış durumdadır. Gelecekte bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde antibiyotiklere alternatif olarak kullanılacak bir diğer silah, Quorum Sensing (çoğalmayı algılama sistemi) inhibitörleri olabilir.

Quorum Sensing (QS) inhibitörleri, bakteriyel enfeksiyonların kontrolü ve tedavisi için umut vaat eden yeni bir stratejidir.

Bakteriler Quorum Sensing'i; önemli virülans faktörlerinin üretimi (patojenite) ve biyofilm oluşumu gibi işlemlerde kullanmaktadır.

Bakteriler birbirleriyle iletişim kurmak için **küçük sinyal molekülleri** kullanıyorlar. Bu moleküllerden en önemlisi **acyl-homoserine lacton (AHL)**'dur.

Bakteriler bu sinyal molekülleri aracılığıyla yeterli çoğunluğa ulaşmış ulaşmadıklarının izlemekte ve yeter çoğunluğa ulaştıkları anda da virülans faktörlerinin üretimi gibi kritik gen ekspresyonları tetiklenmektedir.

Hücreler arası iletişimi sağlayan bu haberleşme sistemi çevreyi algılama (quorum sensing) olarak adlandırılır. Bu olay bakteriye kendi hücre popülasyon yoğunluğunu izleme ve buna bağlı olarak davranışlarını düzenlenme olanağı verir.

Örneğin *P. aeruginosa* QS sistemi ile biyofilm oluşturur. Biyofilm, bakteriyi bağışıklık sisteminden koruyan bir yapıdır. **Biyofilm içindeki bakteri planktonik bakteriye göre antibiyotiklere 1000 kat daha dirençlidir.**

Son zamanlarda yapılan araştırmalar, bakteriler arası iletişim sisteminin bozulması durumunda bakterilerin koordineli davranamayacakları, konakta kolonize olma yeteneklerinin azalacağı ve bunun sonucunda başarılı bir enfeksiyon süreci ortaya koyamayacaklarını göstermektedir.

Dolayısıyla bakterileri öldürmek yerine aralarındaki haberleşme sistemini bloke ederek bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek ve kontrol altında tutmak, patojenlerle savaşta çok umut vaat eden yeni bir strateji olarak düşünülmektedir. Bu maksatla QS inhibisyonu için çeşitli stratejiler geliştirilmektedir:

- 1- Doğal İnhibitörler
- 2- Sentetik Analoglar
- 3- Bazı İlaçlar

Eğer insan kullanımına uygun QS inhibitörler geliştirilebilirse, bu moleküllerin antibiyotiklerden farkı ne olacak?

- Üremeyi doğrudan etkilemeyeceklerinden, dirençli bakterilerin gelişimine neden olmayacakları,
- Konakta mevcut faydalı bakteri komünitelerini yok etmeyecekleri umulmaktadır.
- QS inhibitörlerinin mevcut antibiyotiklerle birlikte kullanılarak onların etkisini artıracakları ve raf ömrünü uzatacağı umulmaktadır.

100. mikroRNA (miRNA)

Gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayan miRNA'lar iyi derecede korunan DNA bölgelerinden kodlanan ancak translasyona uğramayan, küçük RNA molekülleridir.

İnsanlarda 1800'den fazla miRNA mevcuttur. İnsanda protein kodlayan genlerin %60'ını düzenlerler. 21-23 nükleotid uzunluğundadırlar. Birçok hücre tipinde bulunurlar. Farklı hücrelerden farklı miRNA'lar eksprese edilir.

miRNA'lar, hedef mRNA'lara düşük özgüllükte bağlanarak mRNA'ların yıkılmasını veya protein sentezinin baskılanmasını kontrol ederler.

Son yıllarda miRNA'ların başta kanser olmak üzere bazı hastalıklarla ilişkisinin olabileceği bildirilmektedir. Anormal miRNA ekspresyonu ile yaşlanma, hücre ölümü, enfeksiyonlar, inflamasyon ve sepsis gibi süreçler arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. **Çalışmalar, miRNA'ların sepsiste bir biyomarker olarak kullanılabilirliği yönündedir.**

101. Hidradenitis Süpürativa

Hidradenitis suppurativa; aksiller, inguinal, perineal, perianal ve meme altı bölgelerinde derideki kıl köklerini tıkayan kronik foliküler bir hastalıktır. Foliküler obstrüksiyon sonucu steril enflamasyon gelişir. **Primer olay bakteriyel enfeksiyon değildir; ancak sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişebilir.**

En sık izole edilen bakteriler; stafilokoklar, beta hemolitik streptokoklar, Escherichia coli ve perianal bölgede enterik bakterilerdir.

Evrelendirme

Evre 1: Sinüs traktı ve nedbeleşme olmaksızın bir ya da daha fazla apse formasyonu

Evre 2: Sinüs traktı ve nedbeleşme oluşumu ile birlikte bir veya daha fazla apse formasyonu

Evre 3: Birbirine bağlı birden fazla sinüs traktı ve nedbeleşme olan yaygın hastalık

Tedavi:

Evrelere göre düzenlenir.

Evre I: Topikal klindamisin %1

Evre II: Clindamycin 2x300 mg/gün PO + Rifampisin 2x300 mg/gün PO kombinasyonu (her ikisi de 10-12 hafta). Duruma göre sefalosporinler, eritromisin, tetrasiklin ve TMP-SMX de kullanılabilir.

Evre III: İlave olarak siklosporin, adalimumab (Humira) 40 mg/hafta) ve cerrahi tedavi (şiddetli ve skarlı olgularda) hasta bazında düşünülebilir.

102. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Antibiyotik Kullanımı

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) alevlenmelerinde antibiyotik kullanım endikasyonu zor bir karardır. Yapılan çalışmalar; CRP >40 mg/L olan olguların antibiyotik tedavisinden yarar gördüğü yönündedir. Prokalsitonin de bakteriyel enfeksiyonlarda antibiyotik kararı vermede önemli bir biyobelirteçtir.

Balgamın pürülansı bakteriyel yükü gösteren önemli bir göstergedir. KOAH alevlenmelerinde antibiyotik kararı verirken hastanın **dispnesinde, balgam miktarında ve balgam pürülansında** artma olup olmadığına bakılmalıdır. Hastada bu semptomlardan ikisi varsa ve bir tanesi de balgam pürülansı ise antibiyotik verilmelidir. Ampirik tedavide genellikle amoksisilin klavulanat, ikinci kuşak oral sefalosporinler ve yeni fluorokinolonlar kullanılır.

Sık alevlenme geçiren, solunum yetmezliği olan ve son üç ayda antibiyotik kullanım öyküsü olan olgularda balgam kültürü alınmalıdır. Bu hastalarda gram (-) enterik basiller ya da pseudomonas riski yüksek olduğundan daha geniş spektrumlu ve antipsödomonal antibiyotikler (ayaktan hastada siprofloksasin, yatarak tedavi

edilenlerde parenteral antipsödomonal antibiyotik) kullanmak gerekir. Dispne ve balgam pürülansında düzelmenin olması, klinik olarak başarı sağlandığının göstergesidir.

KOAH tedavisine dirençli ve alevlenmeleri devam eden hastalarda tedaviye uzun süreli antibiyotik (azitromisin) eklenebilir.

103. El Ayak Ağız Hastalığı

El ayak ağız hastalığı; ellerde, ayaklarda ve oral mukozada veziküllerle karakterize sıklıkla 2-10 yaş arasındaki çocuklarda görülen bulaşıcı viral bir hastalıktır. Etken çoğunlukla Cocksackievirus, nadiren de Enterovirus'tur.

Fekal-oral, solunum ve temas yoluyla bulaşma olmaktadır. El ayak ağız hastalığı; ateş, halsizlik ve boğaz ağrısı ile başlar. Daha sonra özellikle ağız kenarında, ağız içerisinde, avuç içinde ve ayak tabanında makülo-papüler, veziküler ve vezikülo-püstüller lezyonlar ortaya çıkar.

Etkene yönelik spesifik bir tedavisi yoktur. Analjezik ve antipiretikler ile semptomatik tedavi uygulanmaktadır.

104. Onikomikoz (Tinea Unguium) Tedavisi

Onikomikoz; dermatofit, dermatofit dışı küfler veya candida türlerinin neden olduğu tırnağın fungal enfeksiyonudur. **Diyabetik ayak enfeksiyonlarına da zemin hazırlayan en önemli faktördür.** Dolayısıyla DA'da onikomikoz varsa tedavi edilmelidir.

Ayak tırnak mantarında tedavi:

Terbinafin tedavisi

1x250mg/gün, 3 ay süreyle. Terbinafin; Lamisil veya Terbisil 250 mg tb olarak bulunmaktadır.

Itrakonazol tedavisi

1x200mg/gün 3 ay süreyle veya

Kür tedavisi bir hafta süreyle 2x200 mg/gün itrakonazol kapsül ile yapılır. Itrakonazol; Itraspor 100 mg mikropellet kapsül olarak bulunmaktadır.

Onikomikoz yeri	1.hafta	2, 3 ve 4. haftalar	5. hafta	6, 7 ve 8. haftalar	9. hafta
Ayak onikomikozu	1. kür	İlaçsız haftalar	2. kür	İlaçsız haftalar	3. kür

<https://kub.ilacprospektusu.com/ilac/15778-itrator-100mg-mikropellet-kapsul-kub>

105. Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer hastalıklarının tanısı, fibrotik hasarın evresi ve verilecek tedaviyi planlamak amacıyla karaciğer biyopsisi yapılmaktadır.

Karaciğer biyopsisi rölatif kontrendikasyonları:

Asit, morbid obezite, karaciğerde fokal lezyonlar (vasküler anomaliler, kist hidatik)

Karaciğer biyopsisi kesin kontrendikasyonları:

Düzeltilemeyen koagulopati, kooperasyon sağlanamayan hasta (konfüze ve bilinçsiz), intrahepatik apseler, ekstrahepatik biliyer obstrüksiyon.

Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) 4.2.13.F'e göre biyopsi için kontrendikasyon bulunan hastalarda:

- PTZ de 3 sn den fazla uzama veya trombosit sayısı $<80.000 /\text{mm}^3$
- Kanama eğilimini artıran hastalıklar
- Kronik böbrek yetmezliği
- Biyopsiye engel olacak konumda bir yer kaplayıcı lezyonun varlığı
- Karaciğer sirozu ve
- Gebelik varsa karaciğer biyopsi koşulu aranmaz. Biyopsi kontrendikasyonu sağlık raporunda açık olarak belirtilir."

Girişim sonrası takip:

- İşlem sonrası kan basıncı ve nabız takibi: İlk saat 15 dk arayla, ikinci saat yarım saatlik arayla ve sonrasında iki saat süreyle saatlik takip yapılır.
- Birinci ve dördüncü saatte tam kan takibi ve kanama kontrolü yapılır.
- 6 saat sonra damar yolu sonlandırılır.
- İşlemden 4 saat sonra hasta yemek yiyebilir.

Komplikasyonlar:

Vasovagal senkop, sağ omuza vuran ağrı, epigastrik ağrı, kanama, biliyer peritonit, hemotoraks, pnomotoraks, koroner sendrom ve aritmi.

106. USG Görünteleme İle Benign (Enfeksiyon) ve Malign Lenf Nodu Ayırımı

USG, Doppler USG ve USG-elastografi ile lenf nodlarının şekil, boyut, korteks, medulla ve içyapıları değerlendirilerek benign veya malign ayırımına gidilebilir. Bu kapsamda:

- Benign lenf nodlarında, hiperekoik yağlı hilus seçilirken, metastatik ve kanserli olgularda genellikle kortikal kalınlaşma sonucu yağlı hilus kaybolur.
- Benign lenf nodlarında uzun çap/kısa çap oranı $>1,5$ iken, bu oran malign lenf nodlarında $< 1,5$ 'tur. Benign lenf nodları genellikle eliptik, malign lenf nodları ise yuvaraktır.

- Nekroz, genelde tümörlere ait metastaz, enflamasyon veya tedaviler sonucu oluşur.
- Mikrokalsifikasyonlar özellikle tiroid karsinomu gibi malignitelerde iyi bir göstergidir.
- Doppler USG'de benign lenf nodlarında hiler vaskülarite gözlenirken, malign lenf nodlarında genellikle periferik veya miks tip vaskülarizasyon gözlenir.
- Yeni geliştirilmiş bir yöntem olan USG-elastografi ile metastatik lenf nodlarının, benign karakterdeki lenf nodlarına kıyasla sertliklerinin arttığı gösterilmiştir. Benign karakterdeki reaktif lenf nodlarında sertlik değişmez ve genellikle komşu yumuşak doku ile benzer renk kodlamasına sahiptir.

Görüntülemede (USG, BT) benign ve malign lenf nodu özellikleri

	Benign	Malign
Dağılım	Dağınık	Küme
Boyut	Boyun < 1 cm	Boyun > 1 cm
	Mediasten < 1,2 cm	Mediasten > 1,2 cm
	Abdomen/pelvis < 1 cm	Abdomen/pelvis > 1 cm
Uzun/kısa çap oranı	>1,5 cm	<1,5 cm
Şekil	Elips	Yuvarlak
Yapısı	Homojen	Heterojen
Kenar	Düzenli	Düzensiz
Sınır	İyi sınırlı	Kötü sınırlı
Kapsül	Kapsüle sınırlı	Ekstrakapsüler yayılım
Hilus yokluğu	Nadiren	Sıklıkla
Nekroz	Genelde yok	Sıklıkla, ama şart değil
Kalsifikasyon	Kaba	Mikro

https://www.researchgate.net/publication/336855661_Lenf_Nodu_Goruntulemesi

107. Kısa Bilgi Notları

- Yoğun bakımda yatan bir hasta 5 ilaç kullanıyorsa bu 5 ilaç arasındaki ilaç etkileşim ihtimali %50'dir. 8 ilaç kullanıyorsa ilaç etkileşim ihtimali %100'dür.
- Klorheksidinli (bariyerli) ameliyat eldivenleri iğne batmaları dışında eldivenlerde aşınma nedeniyle oluşabilecek zedelenmelerde hem cerrahı hastaya hem de hastadan cerraha enfeksiyon (HIV, HCV, HBV, dirençli bakteri) bulaşmasını 1-2 dakika içinde %99 engeller.
- Nipah virüsü (NiV): Paramiksovirus ailesinden bir RNA virüsüdür. Doğal konak meyve yarasalarıdır. Bulaş solunum damlacıkları ile domuzlardan, insanlardan ve hurma ürünlerinden olur. Grip benzeri tablo, bilinç değişikliği, ensefalit ve ciddi solunum problemi ile seyreder. Ölüm oranı %40-75'tir. Spesifik tedavisi yoktur.
- **Common Variable Immunodeficiency (CVID):** Yaygın değişken immün yetersizlik, erişkinlerde görülen en sık primer immün yetersizlik durumudur. Bozulmuş

B hücre diferansiyasyonu sebebiyle immünglobulinlerin sentezinde yetersizlik ile karakterizedir. Görülme sıklığı 1/25.000'dir. Hastaların çoğuna 20-45 yaşları arasında tanı konmaktadır. Yaygın değişken immün yetersizlik tanısı, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar gözlenen hastalarda kronik akciğer hastalığı, GIS ve karaciğer hastalıkları, çeşitli organlarda granülomatöz hastalıkları, otoimmün hastalıklar, lenfoid hiperplazi, splenomegali veya malignitelerin incelenmesi sonucunda konabilir. **Serum IgG konsantrasyonu belirgin düşük** olup IgA ve/veya IgM konsantrasyonunda da düşüklük saptanır.

- Ateş, trombositopeni, proteinüri ve kreatinin yüksekliği durumunda öncelikle leptospiroz ve hanta virüs enfeksiyonlarını düşünmek gerekir.
- TB menenjitte %10 oranında hücrenin olmadığı, yüksek protein ve düşük glikozdan oluşan bir BOS profili söz konusudur. Bu, sifiliz ve fungal menenjitte de karşılaştığımız bir durumdur.
- **Deliryum iki önemli nedeni: 1. Sepsis, SSS enfeksiyonları 2. İlaçlar**
- Terlemenin sık görüldüğü enfeksiyonlar: Tbc, Bruselloz, Malaria ve Pnömoni
- Herpes labialisin sıklıkla eşlik ettiği enfeksiyonlar: Meningokoksik menenjit, pnömokoksik pnömoni, malaria ve gram negatif bakterilerin etken olduğu sepsis.
- Artış gösteren akut faz reaktanları: Sedimentasyon (ESR), CRP, fibrinojen, haptoglobulin, C₃, ferritin, serum amiloid A, prokalsitonin, alfa 1 antitripsin.
- Düşüş gösteren akut faz reaktanları: Albumin, transferrin, retinol bağlayıcı protein
- Sedimentasyonun 100'ün üzerinde olduğu hastalıklar: Tbc, Kalaazar, Temporal arterit, Multipl myeloma, Hipernefroma, Hodgkin lenfoma, KML
- Sedimentasyon viral enfeksiyonlarda yükselmez.
- **CRP travma ve cerrahi girişimlerden sonra da yükselir.**
- **CRP normal veya hafif yüksek iken sedimentasyon çok yüksek ise SLE, Multipl Myelom ve diğer otoimmün hastalıkları düşünmek gerekir.**
- Enfeksiyonlarda bir akut faz reaktanı olan albüminde düşüş olur. Düşük albümine bağlı olarak serum kalsiyum düzeyi de düşük saptanır. Gerçek kalsiyum düzeyi için düzeltilmiş kalsiyum değerini hesaplamak gerekir. Düzeltilmiş kalsiyum = Total Kalsiyum + $[0,8 \times (4.0 - \text{Albumin})]$
- **Kollateral hasar;** antibiyotik tedavisinin ekolojik olumsuz etkilerini belirtmek için kullanılan bir terimdir. Antibiyotik kullanımına bağlı olarak dirençli bakterilerin baskın hale gelmesi sonucu, çoklu ilaca dirençli organizmalarla istenmeyen kolonizasyon veya enfeksiyon gelişimini ifade eder. Çoğunlukla üçüncü kuşak sefalosporinlerin, kinolonların ve karbapenemlerin kollateral hasara neden oldukları bilinmektedir.
- Kolera Aşısı: İnaktif V. cholerae aşısı (Shanchol). 2-3 dozda uygulanıyor, en az 3 yıl koruyucu. FDA onaylı attenüe canlı aşı (Vaxchora), tek doz 18-64 yaş arası seyahat edenlere öneriliyor.
- **Biyoterörizm Etkenleri: Bacillus anthracis (antrax), Francisella tularensis (tularemisi), Small pox (çiçek), Yersinia pestis (veba), Clostridium botulinum (botulismus)**

- S. aureus riski; İnfluenza, D.M., renal yetersizlik, koma, beyin cerrahisi ve kafa travmasında fazladır.
- Transplantasyon sonrası hastalarda gelişen HSV, suçiçeği ve zona tedavisi için, hasta CMV profilaksisi alıyorsa ilave ilaca gerek yok.
- Multipl Myelomda; bakteriyel enfeksiyonlar 7 kat, viral enfeksiyonlar 10 kat artmaktadır. Multipl Myelom hastalarının %22'si enfeksiyonlardan kaybedilmektedir.
- Enfeksiyöz spondilodiskitte etken olarak iki farklı gruptan bahsedebiliriz. **1. Granülomatöz etkenlerle gelişen spondilodiskitler: Tüberküloz spondilodiskit ve bruselloz spondilodiskit. 2. Piyojenik spondilodiskitler:** Omurga cerrahisi sonrası, travma, komşuluk veya hematogen yolla gelişen ve çoğunlukla gram pozitiflerin etken olduğu spondilodiskitlerdir.
- Piyojenik spondilodiskitte kaynak; infektif endokardit (%12), gluteal apse ve üriner sistem enfeksiyonu (%17) olabilir. Bu nedenle piyojenik spondilodiskit olgularında **hemokültür ve idrar kültürü** yapılmalıdır. Hematojen spondilodiskitlerin en sık nedeni %30-80 oranında Staphylococcus aureus'tur.
- Pseudomonas, yanık yaralarını sıklıkla kolonize eden bir bakteridir ve sarı/yeşil renk eksuda oluşumuna yol açar. Bu bulgu invazif enfeksiyon bulgusu olarak değerlendirilmemelidir. İnvazif pseudomonas enfeksiyonunda yanık yarası mor-siyah renk alır. İnvazyon sıklıkla hem derin hem yüzeysel yarayı etkiler; acil cerrahi girişim gerektirir.
- Ateş ile birlikte döküntü varsa; meningokoksemi, stafilokoksik haşlanmış deri sendromu (SHDS), gr (-) sepsis, endokardit, toksik şok sendromu ve toksik epidermal nekroliz (TEN) düşünülmelidir.
- Maternal CMV enfeksiyonunda fetusa bulaş: Primer maternal CMV enfeksiyonunda: %20-40 Rekürren maternal CMV enfeksiyonunda: %0,2-2,2
- **Respiratory syncytial virüs (RSV) pozitif organ nakli yapılmış immünsüpresif hastalarda tedavi: 15mg/kg/gün oral Ribavirin (günlük üçe bölünmüş dozda) 10 gün süreyle.**
- Alınan tüm biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemeye ilave olarak aerob, anaerob, TB ve fungal kültürleri de yapılmalıdır.
- **En sık malpraktis nedenleri; yeterli gözlem yapmadan hastayı evine gönderme ve tıbbi girişimde gecikmedir.**
- Temiz su insan ömrünü 16 yıl, aşı 12 yıl, antibiyotik 6 yıl uzatmıştır.
- En etkili 2 koruyucu hekimlik önlemi: 1. Dezenfeksiyon, 2. Aşılamadır.
- Tıpta bilginin yararlanma ömrü 3,5 yıldır.

Kaynaklar

1. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases: 2-Volume Set. 9th Edition. ISBN-13: 978-0323482554, ISBN-10: 0323482554.
2. World Health Organization (WHO). Hepatitis B. (Accessed on 27 July 2021). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
3. Türkiye Viral Hepatitler Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2017 <https://www.vhsd.org.tr/article/desc/48317/tu-rkiye-viral-hepatitler-tani-ve-tedavi-kilavuzu-2-7.html>
4. Norah A et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. https://6443bb74ef7c532515d0-F3858179a21f8875f9590fc888a54448a.ssl.cf2.rackcdn.com/aasld_f4406e49de43f1c2074977b3e61d92b9.pdf
5. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017 vol. 67 j 370–398 <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2817%2930185-X>
6. Fulminan Hepatit B Tedavisi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. <https://www.klimikdergisi.org/tr/2021/01/05/fulminan-hepatit-b-tedavisi-turk-klinik-mikrobiyoloji-ve-enfeksiyon-hastaliklari-dernegi-viral-hepatit-calisma-grubu-uzlasi-raporu/>
7. Mehtap Aydın, Bilgehan Aygen, Reşit Mıstık, Oral Öncül, Nazan Tuna, Günay Tuncer-Ertem, Orhan Yıldız, Zerrin Yuluğkural. Fülminan Hepatit B Tedavisi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu. <https://www.klimikdergisi.org/tr/fulminan-hepatit-b-tedavisi-turk-klinik-mikrobiyoloji-ve-enfeksiyon-hastaliklari-dernegi-viral-hepatit-calisma-grubu-uzlasi-raporu-164499>
8. Özbek SS. Karaciğer Elastografisi. Türk Radyoloji Derneği. Trd Sem 2019; 7: 13-24. doi: 10.5152/trs.2019.714 <https://turkradyolojiseminerleri.org/content/files/sayilar/19/buyuk/13-24.pdf>
9. Philips C A, Ahamed R, Abduljaleel J K, et al. Critical Updates on Chronic Hepatitis B Virus Infection in 2021. Cureus 13(10): e19152. doi:10.7759/cureus.19152 <https://www.cureus.com/articles/75478-critical-updates-on-chronic-hepatitis-b-virus-infection-in-2021>
10. Celen MK, Mert D, Ay M, Dal T, Kaya S, Yildirim N, Gulsun S, Barcin T, Kalkanli S, Dal MS, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy for the prevention of vertical transmission of HBV infection. World J Gastroenterol. 2013;19:9377–9382.
11. World Health Organization (WHO). Hepatitis C. (Accessed on 27 July 2021). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
12. Zhong-Hua Lin I, Yong-Ning Xin, Quan-Jiang Dong, Qing Wang, Xiang-Jun Jiang, Shu-Hui Zhan, Ying Sun, Shi-Ying Xuan. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. Hepatology. 2011 Mar;53(3):726-36. doi: 10.1002/hep.24105.
13. MAVIRET 100 mg/40 mg film kaplı tablet Kısa Ürün Bilgisi. <https://www.abbvie.com.tr/content/dam/abbvie-dotcom/tr/documents/k%C3%BCB---kt/K%C3%9CB%20MAVIRET.pdf>
14. Hepatit C Tedavi Klavuzu Güncellemesi Nisan 2019. Viral Hepatit Savaşım Derneği. <https://www.vhsd.org.tr/files/download/p1df3g9ba8lmitglg2bh3i25qm4.pdf>
15. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi. 2019 Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani-Tedavi_Rehberi/HIV_AIDS_Tani_Tedavi_Rehberi.pdf
16. HIV/AIDS Tanı, İzlem ve Tedavi El Kitabı. Kasım 2018 <https://www.ekmud.org.tr/files/uploads/files/HIV-ADIS-el-kitabi.pdf>
17. UNAIDS. Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/UNAIDS_FactSheet (Accessed on November 29, 2021).
18. HIV-AIDS İstatistik. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatistik.html>
19. Çelen MK, Akdemir Kalkan İ, Tümbül Mermutluoğlu Ç. HIV ve HBV veya HCV birlikteliğinin yönetimi. Taşova Y, editör. HIV ve AIDS. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.95-7.
20. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi.2019.Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi/_Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi_08.07.2019_Yuksek_KB.pdf
21. Yüceltaş U, Toktaş G. BCG komplikasyonları ve başa çıkma. Üroonkoloji Bülteni. Mart 2011, Sayı 1: 23-25 http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_8333/23-25.pdf

22. Soylu T. Sterilizasyon Kontrolü. 4. Ulusal Sterilizasyon Dezenfeksiyon Kongresi – 2005. <https://das.org.tr/kitaplar/kitap2005/10-05.pdf>
23. Leone S. et al. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *International Journal of Infectious Diseases* 14S4 (2010) S67–S77. [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(10\)02363-5/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(10)02363-5/pdf)
24. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği, Erişkin Bağışıklama Çalışma Grubu, Erişkin Bağışıklama rehberi 2019. <https://www.ekmud.org.tr/haber/264-turkiye-ekmud-eriskin-bagisiklama-rehberi>
25. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Aşı portalı. <https://asi.saglik.gov.tr/asi-takvimi2>
26. Tatlı B. Beyin Omurilik Sıvısının Değerlendirilmesi. *Çocuk Dergisi* 8(4):261-262, 200 https://www.journalagent.com/cocuk/pdfs/CD_8_4_261_262.pdf
27. Sepsis Tanı ve Tedavi Klavuzu (Ekim 2016). Türkiye Acil Tıp Derneği (TATD) https://www.tatd.org.tr/files/files/utf_8_tatd_20sepsis_20k_c4_b1lavuzu.pdf
28. Laura Evans L, Rhodes, Alhazzani W et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* (2021) 47:1181–1247 <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00134-021-06506-y.pdf>
29. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Kuduz Profilaksi Rehberi 2019 Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/zoonotik-hastaliklar/2-Kuduz/6-Rehber/Kuduz_Profilaksi_Rehberi.pdf
30. Gilbert D.N., Eliopoulos G.M., Chambers H.F., Saag M.S., Pavia A.T. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2020: 50 Years: 1969-2019. 50th ed. Antimicrobial Therapy
31. Aydın M, Ergönlü Ö, Azap A, et al. Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Healthcare-related Infections Study Group, Turkey. Rapid emergence of colistin resistance and its impact on fatality among healthcare-associated infections. *J Hosp Infect*. 2018; 98(3): 260-3.
32. Scaglione F: Can PK/PD be used in everyday clinical practice, *Int J Antimicrob Agents* 2002;19(4): 349-53.
33. World Health Organization (WHO). Malaria. (Accessed on 6 December 2021). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria>
34. Leblebicioglu H. Crimean-Congo hemorrhagic fever. In: Hirsch MA, ed. UpToDate. Waltham, MA.: UpToDate; 2018.
35. Dayan S. Sifiliz. Taşova Y, Çelen MK. editörler. Gebelik ve Enfeksiyon. ISBN-10 : 6057874439. Hipokrat Kitabevi - Tıp Kitapları; 1. basım (1 Nisan 2020)
36. Kayaaslan Bircan. Febril Nötropenik Hasta Takibinde Kılavuzlar: IDSA ve ECIL Karşılaştırması. *Flora* 2016;21(1):1-9 http://www.floradergisi.org/managete/fu_folder/2016-01/2016-21-01-001-009.pdf
37. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt: 1-2 Yayın Tarihi: 3/2017 Editör: Prof. Dr. Ayşe Willke Topçu, Prof. Dr. Güner Söyletir, Prof. Dr. Mehmet Doğanay. Yayınevi: Nobel Tıp Kitabevleri ISBN: 9786053352655.
38. http://www.bhs.be/frontend/files/userfiles/files/General_Annual_Meetings/2012_GAM/10_febrile_neutropenia_-_j_maertens.pdf
39. EKMUD. Sitomegalovirüs Tanı, Tedavi Uzlaş Raporu. Nisan 2020. <https://www.ekmud.org.tr/files/uploads/files/CMV-Uzlası-Raporu.pdf?v2>
40. Şimşek-Yavuz S, Akar AR, Aydoğdu S, et al. [Diagnosis, treatment and prevention of infective endocarditis: Turkish consensus report]. *Klinik Derg.* 2019; 32(Suppl. 1): 2-116. <https://www.klinikdergisi.org/wp-content/uploads/2021/01/infektif-endokarditin-tanisi-tedavisi-ve-onlenmesi-ulusal-uzlasi-raporu.pdf>
41. Dayan S. Kronik menenjitler. *Enfeksiyon Hastalıkları*. Halil Kurt, Sibel Gündes, Mehmet Faruk Geyik (Editörler); Nobel Tıp Kitabevleri. 2013.
42. Ahmet Başustaoglu, Editör. Kan Kültürü Uygulama Klavuzu. <https://www.medikalakademi.com.tr/wp-content/uploads/2014/06/kan-kultur-uygulama-klavuz.pdf>
43. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 49, Issue 1, 1 July 2009, Pages 1–45, doi. org/10.1086/599376 <https://academic.oup.com/cid/article/49/1/1/369414>
44. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auchkenthaler R. Candida colonization and subsequent infection in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751-8
45. Hoenigl M, Sprute R, Egger M. et al. The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofm, Opelconazole, and Rezafungin. *Drugs* (2021). <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01611-0>

46. Deveci B, Saba R. Antifungal prophylaxis in haematological patients. *Klimik Derg.* 2019; 33 (Suppl. 2): 163-7. Turkish.
47. Yılmaz S, Duyan S, Artuk C, Diktaş H. Mikrobiyolojik Tanımlamada MALDI-TOF MS Uygulamaları. *TAF Prev Med Bull* 2014;13(5):421-426. DOI: 10.5455/pmb 1-1371041898 <https://www.bibliomed.org/mnsfulltext/1/1-1371041898.pdf?1637917953>
48. Otoantikorların Laboratuvar Tanısı Rehberi. ISBN: 978-605-84108-4-8 Basım yeri: Çağhan Ofset Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara. KLİMUD Kaynak No: 9 Düzeltilmiş 2. Baskı Nisan 2016. https://www.klimud.org/public/uploads/content/files/OLTR_2.bask%C4%B1.pdf
49. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kuduz Profilaksi Rehberi. 2019 Ankara. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoootik-vektorel-hastaliklar-db/zoootik-hastaliklar/2-Kuduz/6-Rehberler/Kuduz_Profilaksi_Rehberi.pdf
50. World Health Organization (WHO). Rabies. (Accessed on 17 May 2021). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rabies>
51. Doganay M, Demiraslan H. Human Anthrax as a Re-Emerging Disease. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 2015, 10, 10-29. DOI: 10.2174/1574891X10666150408162354
52. Food and Drug Administration (FDA). BioThrax® (Anthrax Vaccine Adsorbed) <https://www.fda.gov/media/71954/download>
53. Peyron F, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens* 2019;8:24.
54. Faudi AS, Kasper DL, Braunwald E, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition.
55. <https://www.labmedica.es/microbiologia/articles/294751573/ensayan-xenodiagnostico-para-la-enfermedad-persistente-de-lyme.html>
56. Dayan S. Kırım Kongo Kanamalı Ateşi ve tedavi yaklaşımı. Erdiç M, editör. *Viral Enfeksiyonlarda Güncel Tedavi Yaklaşımları ve İmmünizasyon*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.56-60.
57. Akinci E, Bodur H, Leblebicioğlu H. Pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever Vector Borne Zoonotic Dis 2013;13(7):429-37
58. World Health Organization (WHO). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – United Arab Emirates. (Accessed on 13 December 2021) [https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)-united-arab-emirates](https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov)-united-arab-emirates)
59. Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics (AAP) Red Book 2018, Bölüm 4; *J Pediatr* 166:1246, 2015).
60. Wright WF, Auwaerter PG. Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma. DOI: 10.1093/ofid/ofaa132 <https://academic.oup.com/ofid/article/7/5/ofaa132/5828054>
61. World Health Organization (WHO). Ebola Virus Disease. https://www.who.int/health-topics/ebola#tab=tab_1
62. Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021;70(No. RR-2):1–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr7002a1>
63. Ulusal Kan ve Kan Bileşenleri Hazırlama, Kullanım ve Kalite Güvencesi Rehberi 2016. Tr0802.15-01/001 Türkiye'de Kan Tedarik Sisteminin Güçlendirilmesi Teknik Destek Projesi. https://kanver.org/Upload/Dosya/ulusal_kan_rehberi.pdf
64. Klastersky J et al, The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 16 (August), 2000: pp 3038-3051
65. S. Leone et al. Consensus document on controversial issues in the diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. *International Journal of Infectious Diseases* 14S4 (2010) S67–S77 [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(10\)02363-5/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(10)02363-5/pdf)
66. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med* 2004;32:1535-41.
67. Vayvada H, Demirdöver C, Menderes A, Karaca C. Nekrotizan fasiit: Tanı, tedavi ve literatürün gözden geçirilmesi. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2012;18 (6):507-513. doi: 10.5505/tjes.2012.97523 <https://jag.journalagent.com/travma/pdfs/UTD-97523-REVIEW-VAYVADA.pdf>
68. Enfeksiyon Hastalıkları. Halil Kurt, Sibel Gündeş, Mehmet Faruk Geyik (Editörler); Nobel Tıp Kitabevleri. 2013.

69. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Nov;65 Suppl 3:iii11-24. doi: 10.1093/jac/dkq303. PMID: 20876624
70. Karaciğer Nakli Sonrası Hepatit B Nüksünü Önlemede Hepatit B İmmünglobülin Kullanım Önerileri. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD). Ankara 2021 <https://www.tkad.org.tr/2021/03/karaciger-nakli-sonrasi-hepatit-b-immunglobulin-kullanim-onerileri-yayimlandi.pdf>
71. Köksal AO, Soylu AG, Özdemir O. Akut Romatizmal Ateş. *Türkiye Çocuk Hast Derg/Turkish J Pediatr Dis* / 2016; 4: 283-296. DOI: 10.12956/tjpd.2015.182.
72. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Lejyoner Hastalığı Kontrol Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik.2015. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/05/20150513-4.htm>
73. Helio S. Sader et al. Antimicrobial Activity of Aztreonam-Avibactam and Comparator Agents When Tested against a Large Collection of Contemporary *Stenotrophomonas maltophilia* Isolates from Medical Centers Worldwide. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Nov; 64(11): e01433-20. doi: 10.1128/AAC.01433-20
74. Nicastro J, Wong S, Khazaei Z, Lam P, Blay J & Slavcev R.A. Bacteriophage Applications Historical Perspective and Future Potential 2016, Springer International Publishing.
75. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:3061-7. doi: 10.1002/art.34593
76. Willke A, Tireli M. Postoperatif Ateş. *ANKEM Derg* 2009;23(2):86-88. https://www.ankemdernegei.org.tr/ANKEMJOURNALPDF/ANKEM_23_2_86_88.pdf
77. Ak T. Otoimmün Hepatit. *Güncel Gastroenteroloji* 2019;23(3): 126-135. <http://guncel.tgv.org.tr/journal/79/pdf/100624.pdf>
78. Benz, F, Roy S, et al. Circulating MicroRNAs as Biomarkers for Sepsis *Int J Mol Sci* . 2016 Jan 9;17(1):78. doi: 10.3390/ijms17010078. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26761003/>
79. Kimball AB, Okun MM, Williams DA, Gottlieb AB, Papp KA, Zouboulis CC, et al: Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016;375:422-34.
80. Türkiye’de Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Yönetimi: Korunma, Tanı ve Tedavi Standartları Kılavuzu. Türkiye Halk Sağlığı ve Kronik Hastalıklar Enstitüsü. İstanbul, 2021. https://www.tuseb.gov.tr/tuhke/uploads/yayinlar/makaleler/pdf/08-11-2021__61892ce08b83e_tuhke_koah_klavuzu_2021.pdf
81. Guidance on the use of Oral Ribavirin in the Treatment of Respiratory Viruses. Nebraska Medicine. <https://www.unmc.edu/intmed/divisions/id/asp/protected-antimicrobials/docs/oral-ribavirin-guidelines-treatment-guidelines.pdf>
82. Turna Ö. Lenf Nodu Görüntülemesi. https://www.researchgate.net/publication/336855661_Lenf_Nodu_Goruntulemesi