

İNFEKSİYON HASTALIKLARININ DÜNÜ, BUGÜNÜ, YARINI

Emin TEKELİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Ankara

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

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

Yirminci yüzyılda tıptaki gelişmeler, mikroskopik canlılara karşı insanın zaferini ilan etmesine tanıklık etmiştir. 1969 yılında aynı zamanda bir cerrah olan General W. Stewart, ABD Kongresi'nde yaptığı konuşmada "artık enfeksiyon hastalıkları defterinin kapandığı"nı ilan edecek kadar ileri gitmiştir. Ancak, daha 20 yıl bile geçmeden AIDS salgınının ortaya çıkmasıyla bu zaferin ne kadar sahte olduğu anlaşılmıştır. Bu yıllardan itibaren AIDS'in yanısıra Ebola virüs enfeksiyonu, Lejyoner Hastalığı, Deli-dana Hastalığı ve pek çok antibiyotige dirençli hale gelen bakterilerle gelişen enfeksiyonlar önem kazanmıştır. Bunun sonucunda, 21. yüzyıl başında bilim çevrelerinin, kamuoyunun ve hükümetlerin dikkati, eski korkuların da etkisi ile tekrar enfeksiyon hastalıklarına yoğunlaşmıştır.

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

TARİHİ SÜREÇ İÇİNDE İNSANLIK VE İNFeksiYON HASTALIKLARI

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

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

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

Roma uygarlığı enfeksiyon hastalıkları konusunda oldukça iyi durumdadır. M.S. birinci yüzyıl sonlarında Celsus ilk defa iltihabın 4 unsuruna tumor (şişlik), dolor (ağrı), rubor (kırmızılık) ve calor (ısı) deşinmiştir.

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

Bu dönemde yaşayan, hem çağdaşlarını hem de kendinden sonra gelen nesilleri etkileyen en önemli hekimlerden biri İbn-i Sina'dır. Beş ciltten oluşan eseri, anatomi-fizyoloji, patolojinin yanı sıra ateşler, küçük cerrahi, kırık – çıkıklar, kızamık ve çiçek gibi döküntülü hastalıklara ve ilaçlara ilişkindir. Bu kitaplar ampiyem, barsak hastalıkları, plörezi, zührevi hastalıklar hakkında çok ilginç yazılar içermektedir. İbn-i Sina plöreziyi mediastinit ve subfrenik apsenden ayıran belki de ilk hekimdir. Vebanın yayılmasında sıçanların rolüne dikkat çekmiş, bazı bulaşıcı hastalıkların plasenta yolu ile geçebileceğini belirtmiştir.

İNSANLIK TARİHİNİN EN ESKİ VE ÖNEMLİ BULAŞICI HASTALIKLARI

1. Tüberküloz

Tüberküloz insanlık tarihinin bilinen en eski hastalıklarından biridir. Geçen binlerce yıllık süre içinde hastalığın insidansı artışlar ve azalışlar göstermiş, fakat halk sağlığı için kalıcı bir tehdit olma özelli-

ğini hep sürdürmüştür. Geçmişte çiçek, veba veya kolera ile birlikte birçok dramatik salgınlara neden olmuştur. Günümüzde ise AIDS ile birlikte benzer bir salgını sergilemektedir.

İnsanoğlunun M.Ö. 8000 yıllarında ilk yerleşik topluluklar oluşması ve sığırları evcilleştirmesiyle birlikte mikobakterilerle tanıştıkları tahmin edilmektedir. M. Ö. 3500 yıllarına ait Mısır mumyalarında ve Ürdün'de bulunan insan iskeletlerinde tüberkülozu düşündüren vertebra lezyonları (Pott Hastalığı) ve psos apseleri görülmüştür. Hipokrat (M.Ö. 460-377) hastalık için erime, tükenme anlamına gelen "phtisis" deyimini kullanırken, M.S. ikinci yüzyılda yaşayan Galen bu hastalık için, kendisinden sonra 1000 yıl değişmeyen tedavi önerilerinde (istirahat, öksürüğün kesilmesi, göğüs yakaları vb.) bulunmuştur. Ortaçağın bu tedavi yaklaşımlarına tek katkısı, lenf bezi tüberkülozu olan hastalara kralın eli ile temas etmesi olmuştur. Rönesansla birlikte tüberkülozla ilgili yeni bilgiler ortaya çıkmıştır.

On yedinci yüzyılın başından itibaren Avrupa'da halk sağlığı ile ilgili kayıtların tutulmaya başlanmasıyla, 1667 yılında Londra'daki tüm ölümlerin %25'inden tüberkülozun sorumlu tutulduğu bildirilmiştir. Sanayi devrimi ile birlikte yoksul, yetersiz beslenen ve kalabalık barınma koşullarında yaşayan insan sayısının hızla artması, İngiltere'deki salgının 17 ve 18. yüzyılda tüm Batı Avrupa ülkelerine yayılması ile sonuçlanmıştır. Batı Avrupalılar yeni keşiflerle tüm dünyaya yayıldıkça salgını beraberlerinde götürmüş; hastalık 20 yüzyılın başına kadar Doğu Avrupa, Batı Asya, Uzakdoğu ve Afrika'ya taşınmıştır.

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

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

2. Çiçek

Çiçek hastalığı insanlara vermiş olduğu dehşetten dolayı ilk tanınan hastalıklardan biridir; M.Ö. yedinci yüzyıldan beri bilinmektedir. O tarihlerde hastalığın Çin ve Hindistan'ın yanı sıra Orta Afrika'da zenciler arasında yaygın olduğu bilinmektedir. Eski Mısır'a ait mumyalarda çiçek izlerinin olması bu hastalığın çok eskiden beri görüldüğünü düşündürmektedir. M.S. 506 yılında fil savaşında Mısır ve Çin ordularında ağır tahribat yapmıştır. Bundan sonra Ortadoğu ve İtalya üzerinden Avrupa'ya geçmiştir. Amerika'nın keşfi ile bu kıtaya geçmiş, yayılmış ve geniş epidemilere sebep olmuştur. Seyahat ve göçler nedeniyle 18. yy çiçek yüzyılı olmuştur. O yıllarda dünya nüfusunun 1/14'ü hastalığa yakalanmış ve Avrupa'da yarım milyondan fazla insan ölmüştür. Bu durum 1796 yılında Jenner'in aşığı keşfetmesine kadar sürmüştür.

Doğuda ise çiçekten korunma daha 11. yüzyılda Eski Hint ve Çin'de bilinmekteydi. Çinlilerin hastalığı geçiren çocukların yanına sağlamları koydukları veya çocukların buruna çiçekli hastalardan

alınmış cerahatlı kabukları toz haline getirip buruna üfleterek aşı uyguladıkları bilinmektedir. Bu zamanla Asya'nın diğer bölgelerine yayılmış; Anadolu'ya kadar gelmiştir. Çiçek yurdumuzda eskiden beri vardır; çiçek kurutlarını ve cerahatını deriyi çizerek sürtmek gibi bir aşılama yöntemi uygulanmaktaydı. 1721'de Lady Montague İstanbul'da çocuklarını aşılatmış ve bu yöntemi İngiltere'ye bildirmiştir. Ancak Avrupa'daki ve Amerika'daki çiçek salgınları ancak Jenner'in bulunduğu çiçek aşısının bütün dünyaca kabul edilip uygulanması zorunlu kıldıktan sonra kontrol altına alınabilmiştir. Jenner, elinde bir çatlak olan süt sağıcılarının inek çiçeği geçirmekte olan bir ineği sağdığında parmağında ufak bir çıban çıktığını, biraz hastalandığını ancak artık insan çiçeğine yakalanmadığını gözlemlemiştir. Bunun üzerine çiçek geçirmekte olan sütçü bir kızın parmaklarındaki püstüllerden aldığı cerahat ile bir çocuğu aşılamıştır.

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

3. Sıtma

Dünya nüfusunun üçte ikisini etkilemesi nedeniyle sıtmanın tarihçesi, insanoğlunun en tahrirpar hikayelerinden birisidir. Milyonlarca insanı mağdur etmiştir ve etmeye de devam etmektedir.

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

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

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

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

Devamlı kültür yöntemleri, monoklonal antikor yapımı ve genetik mühendisliğinde 1970'lerdeki gelişmeler sayesinde sıtma aşısı ile ilgili bazı ilerlemeler sağlanmışsa da bugün hâlâ kullanışlı ve etkin bir sıtma aşısı yoktur. Ayrıca bugün dünyanın birçok bölgesinde sıtmanın yeniden dirilişi söz konusudur. Ülkemizde de Güneydoğu Anadolu Projesi nedeniyle sıtmanın önemi artmaktadır.

4. Veba (Taun / kara ölüm)

Veba tanınan en eski hastalıklardan biridir. Şiddetli pandemileri ile milyonlarca insanın canına kıyan enfeksiyon, zaman zaman kıtalara hakim olmuş, büyük göçlerle ulusları sürüklemiştir. Veba ilk kez M.Ö. 300 yılında Libya, Mısır ve Suriye topraklarında tanımlanmıştır. Bun-

dan önce de Asya'nın korkunç pandemilerini yazan Hint hekimleri olmuştur. Vebanın Avrupa'ya 6. yüzyılda geçtiği bildirilmiştir. Ondördüncü yüzyılda Çin'den kalkan büyük bir pandemi, bütün Asya'yı kaplayarak 25 milyon insanı öldürdükten sonra, Avrupa ve Afrika'ya geçmiştir. Bundan sonra da veba Avrupa'da hiç kaybolmamış, sık sık epidemiler yapmıştır. Avrupa'dan da Güney ve Kuzey Amerika'ya atlamıştır. Bu pandemilerden ülkemiz de zarar görmüş; önemli kayıplar yaşanmıştır.

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

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

İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Bilim Dalının bugünkü noktaya gelmesinde, gözlem yetenekleri ve araştırma kapasiteleri ile pek çok insan rol oynamıştır. Ancak, bunlardan bazıları biraz daha fazla tanınmış ve örnek insanlar olarak anılmışlardır. Bu değerli bilim adamlarının hayat öyküleri, infeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojinin tarihçesi ile pek çok noktada çakışmaktadır.

DÜNYADA VE ÜLKEMİZDE İNFEKSİYON HASTALIKLARININ GELİŞMESİNE ÖNEMLİ KATKILARI OLAN İKİ ÖRNEK BİLİM ADAMI

Robert Koch (1843 – 1910, Baden-Baden)

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

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

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

Artık önemli bir bilim adamı olarak tanınan Koch, Berlin'de Almanya Sağlık Dairesi'nde çalışmaya başladı ve burada bir bakteriyoloji laboratuvarı kurdu. Çalışmalarını verem etkenini elde etme konusunda yoğunlaştırdı. O dönemde veremin bir infeksiyon etkenine bağlı olduğu biliniyordu ama bu etken elde edilememiş ve tanımlanamamıştı. Koch, kullandığı boyama yöntemini değiştirerek basilin varlığını ortaya çıkardı. Bakterinin saf kültür halinde üretilmesinin yarattığı zorluklara karşın, zamanla çeşitli besi yerlerinde bakteriyi ayırmayı başardı. Basilin hastalık etkeni olduğunu ve ürettiğini 1882'de açıkladı.

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

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

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

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

Kemal Hüseyin Plevnelioğlu (1892 – 1954, İstanbul)

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

Almanya'da tüberküloz üzerinde de çalışan Plevnelioğlu, Türkiye'de ilk kez Löwenstein besi yeri hazırlayarak kullandı. Tularemi etkenini elde etti. Kobaylarda yaptığı deneyler sonucunda 1936'da Türkiye'de pire tifüsünün varlığına dikkat çekti. Frankfurt, Krakow ve Margburg'daki araştırmalarının ardından 1942'de Cox tipi ilk tifüs aşısını hazırladı ve uyguladı. 1948'de kabakulak virüsü üzerindeki araştırması ile İnönü Armağanı'nı aldı.

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

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

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

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

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

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

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

ANTİBİYOTİKLERİN KEŞFİ VE KLİNİK KULLANIMA GİRMELERİ

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

Modern antimikrobiyal terapi 1932 yılında Gerhard Domagk tarafından prontosilin streptokokal etkisinin bulunmasıyla başlamıştır. Prontosil, Alman boya endüstrisinin bir ürünüdür; antibakteriyel etkisini *in vivo* koşullarda sülfonamide dönüşerek gösterir. Bundan sonra sülfonamid bileşiklerinin çeşitli modifikasyonu ile yan etkileri

az, etki spektrumu değişik çeşitli türevleri elde edilmiştir. Trimetoprim 1950’lerde bulunmuş; sülfonamidin potansiyelini artırdığı 1968’de gösterilmiştir.

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

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

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

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

Vankomisin 1956 yılında elde edilmiş; 1958’de, metisilinden iki yıl önce klinik kullanıma girmiş ve geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Ancak, daha sonra antistafilokokal penisilinler ile sefalosporinlerin geliştirilmesi ve toksik etkileri nedeniyle uzun süre sadece alternatif ilaç olarak kullanılmıştır. 1982 yılından sonra giderek artan metisilin

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

- 1901: Kompleman birleşmesi reaksiyonu tarif edilmiştir.
- 1902: Anafilaksi, 1903'de allerji tanımlanmıştır.
- 1903: Marchand, Leishman ve Donovan, birbirlerinden ayrı olarak Kala-azar etkenini göstermiştir.
- 1903: Oponin bulunmuştur.
- 1905: Sifiliz etkeninin *Treponema pallidum* olduğu gösterilmiştir.
- 1906: Sifiliz tanısında Wasserman reaksiyonu bulunmuştur.
- 1909: Epidemik tifüsün bitle bulaştığı gösterilmiştir.
- 1910: Saboraud, mantar kültürü için kendi adıyla anılacak besi yerini geliştirmiştir.
- 1912: Sifiliz tedavisinde salvarsanın etkin bir ajan olduğu gösterilmiştir. (İlk özgül kemoterapötik)
- 1914: İnsanda toksoplazma ve Weil hastalığının etkeni bulunmuştur.
- 1920: Bakterilerin ilk klasifikasyonu yapılmış; Bergey'in klasik çalışmasının temelleri atılmıştır.
- 1924: Kızılın tanısında kullanılan Dick testi bulunmuştur.
- 1924: Calmette ve Guerin, kendi adlarıyla anılan tüberküloz aşısını geliştirmiştir.
- 1926: Bakterilerle virüsler arasındaki ayrımlar açıklanmış ve virolojinin bağımsız bir disiplin olarak önünün açılması sağlanmıştır.
- 1928: Transformasyonun gösterilmesi ile moleküler genetiğin temelleri atılmıştır.
- 1931: Embriyonlu tavuk yumurtasında virüs üretilebileceği gösterilmiş; bu yöntemle influenza, kabakulak, sarı humma, bazı arbovirüsler ve Rickettsia üretilmiştir.
- 1933: Lancefield, streptokokları sınıflandıran bir presipitin testi tanımlamıştır.
- 1941: Gregg, gebeliğinde kızamıkçık geçiren annelerin çocuğunda anomaliler olduğunu yazmıştır.
- 1942: Floresanlı antikor deneyi yapılarak işaretli antijen ve antikorların gelişim yolu açılmıştır.
- 1949: Poliovirüs doku kültüründe üretilmiştir.
- 1953: Çeşitli immunglobulinler tarif edilmiştir.
- 1960: Radioimmünassay yöntemi geliştirilmiştir.
- 1961-1962: T ve B lenfositleri ile alt tipleri ve lenfokinler tanımlanmıştır.
- 1963: Blumberg tarafından Avustralya antijeni tanımlanmıştır.
- 1966: ELISA yöntemi geliştirilmiştir.
- 1975: Hibridoma teknolojisinin temeli atılmıştır.
- 1982: Nötralizasyon yöntemi bildirilmiştir.
- 1983: Montaigner ve Gallo HIV'i bulmuştur.
- 1984: *Helicobacter pylori* gösterilmiştir.
- 1988: PCR teknolojisinde önemli bir faktör olan ısıya dayanıklı enzim elde edilmiştir.

dirençli *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilocok enfeksiyonları nedeniyle yeniden gündeme gelmiştir. Formülünün geliştirilmesi ile etkileri de azaldığından kullanımı yaygınlaşmıştır. Ancak, bu kez de direnç problemi ile karşılaşmıştır. 1989 yılında ABD'de vankomisin dirençli enterokoklar, 1996 yılında Japonya'da vankomisine orta duyarlı *S. aureus* ve nihayet 2002 yılında yine ABD'de vankomisin dirençli *S. aureus* bildirilmiştir. Bu dirençli bakteriler, önümüzdeki yıllarda ülkemizde de özellikle hastane enfeksiyonlarında çok önemli sorunlar yaşanmasına yol açacaktır.

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİNİN BUGÜNÜ VE GELECEĞİ

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

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

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

1. DEMOGRAFİDEKİ VE DAVRANIŞLARDAKİ DEĞİŞİMLER

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

İmmünespresif hasta sayısındaki artış fırsatçı enfeksiyonlardaki artış da beraberinde getirmiştir.

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

2. TEKNOLOJİ VE ENDÜSTRİDEKİ GELİŞMELER

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

Gıdaların saklanması önemli gelişmeler olmasına karşın, serbest

mantarlar ile botulismus oluşmasına yol açabilecek bakterilerin barınabileceği koşullar oluşabilmektedir.

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

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

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

3. EKONOMİK GELİŞME VE YENİ YERLEŞİM BÖLGELERİ

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

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

4. ULUSLARARASI TİCARET VE SEYAHATLER

Bilindiği gibi sifiliz Amerika’dan Avrupa’ya, çiçek hastalığı Avrupa’dan Amerika’ya gemiciler tarafından taşınmıştır.

Hantavirüsler rodent kaynaklı olup Kore’deki müttefik kuvvetler arasında saptanmış ve bütün dünyaya yayılmıştır.

Uluslar arası ticaretin bir boyutu da gemilerle hastalık taşınmasıdır.

5. MİKROORGANİZMALARDAKİ ADAPTASYON VE DİĞER DEĞİŞMELER

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

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

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

Yirminci yüzyıl, infeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji disiplinin, hastalıkların patogenezini çözdüğü, aşı ve antibiyotiklerle infeksiyonları yendiği hatta eradike ettiği (çiçek ve polio) bir zafer dönemi ol-

muştur. Yirmibirinci yüzyıl ise genetik biliminin, moleküler mikrobiyoloji ve gen mühendisliğinin altın çağını yaşayacağı bir süreç olacaktır. Ancak bugünden geleceğe aktarılabilecek önemli sorunlar olacaktır. Bunların başlıcalarını 4 başlık altında toplamak uygun olacaktır:

- I. Dirençli mikroorganizma infeksiyonları
- II. HIV / AIDS
- III. Prion Hastalıkları
- IV. Biyoterörizm

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

1. Hastane infeksiyonu etkenleri olan mikroorganizmalar

- Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA)
- Vankomisine dirençli *S. aureus* (VRSA)
- Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)
- Çoklu dirençli gram negatif enterik basiller
- Her şeye dirençli nonfermentatif gram negatif basiller
- Azollere dirençli kandidalar

2. Toplum kökenli infeksiyon etkenleri

- Çok ilaca dirençli pnömokoklar
- Florokinolon ve geniş spektrumlu sefalosporinlere dirençli *Salmonellalar*
- Çok ilaca dirençli Shigellalar
- Çok ilaca dirençli *M. tuberculosis*
- Dirençli malarya
- Dirençli HIV

II. HIV / AIDS

HIV etkeninin 1983 yılında bulunması ve antiviral ilaçların geliştirilmesi için geçen süreye bakıldığında, başka hiçbir infeksiyon hastalığının tanımlanması ve tedavisinin geliştirilmesi konusunda bu kadar hızlı yol alınmadığı görülecektir. Ancak bu kadar hızlı gelişmeye rağmen bugün gelinen noktanın, beklenen düzeyde olmadığı söylenebilir. 2000 yılında dünyada 35 milyon HIV/AIDS’li kişinin yaşadığı bilinmektedir. Bu olguların %94’ü gelişmekte olan ülkelerdedir. Epideminin başından beri gerçekleşen ölümlerin beşte biri 15 yaş altı çocuklardan oluşmuştur.

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

III. Prion Hastalıkları

Bugünden geleceğe ulaşacak diğer önemli infeksiyon, prion hastalıklarıdır. Aktarılabilen spongiform ensefalopatiler olarak da adlandırılan bu hastalıklar, yıllarla ifade edilen uzun (en az 10 yıl) inkubasyon süreleri, inaktivasyona dayanıklı olmaları ve immunojenik olmayışları gibi ortak özelliklere sahiptir. Prion hastalıkları uzun süredir bilinmesine karşın İngiltere’de ortaya çıkan “Bovine” spongiform ensefalopati (BSE)’li hayvanlar nedeniyle yeniden önem kazanmıştır. Bu ülkede diğer prion hastalıklarından farklı nöropatolojik özellikler gösteren 100’ün üzerinde insan vakasının 1994 yılından itibaren bildirilmesi, BSE ile CJD’in ilişkilendirilmesine yol açmış ve vCJD gündeme yerleşmiştir.

vCJD’in yeni tanımlanan bir hastalık olması, genç yaşta insanlarda hızla fetal seyir göstermesi, patogenezinin farklı ve henüz tam anlaşılamamış olması, infekte insan sayısının tahmin edilemesi ve bu kişiler hastalanmadan önce belirleyecek tanısal testlerin bulunmayışı; hem toplumlar hem de bilim dünyası için sıkıntı yaratmaktadır.

IV. Biyoterörizm

İnsanoğlunun doğası gereği, her teknolojik gelişmede olduğu gibi, infeksiyon hastalıkları alanındaki ilerlemeler de hem barışçı amaçlarla uygarlık için hem de terör-savaş amacı ile kullanılmıştır ve kullanılacaktır. 11 Eylül 2001 tarihiyle, biyoterörizm ve biyolojik savunma doktrinlerinin çarpıştığı bir süreç başlamıştır. Biyolojik terör, özellikle masum ve korumasız insanları tehdit etmektedir.

Önemli biyolojik saldırı ajanları şunlardır:

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

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

Sonuç olarak, infeksiyon hastalıklarının yarınında gündemi, eldeki silahların (antimikrobiyallerin) hızla tükenmesi; AIDS ve prion hastalıkları gibi son 10-15 yıldır sorun oluşturan hastalıklarla mücadelede istenen noktaya gelme çabaları ve eskilerde kalmış tehditlerin biyoterörizm dolayısıyla tekrar canlanması oluşturacaktır. Ayrıca son yıl-

larda infeksiyon hastalıklarının tedavisinde ve önlenmesinde, konakçı savunma mekanizmalarının güçlendirilmesi yaklaşımı ortaya çıkmıştır. Bu alanda başarı, infeksiyon etkenlerine karşı konakçı savunmasının ve bu savunmanın çeşitli durumlarda nasıl etkilendiğinin iyi bilinmesini gerekli kılmaktadır. Ayrıca, mikroorganizmaların konakçı savunmasından kaçmak için geliştirebildiği çok çeşitli stratejiler mevcuttur. Önümüzdeki yıllarda tüm bu alanlarda yapılacak çok sayıda çalışma, infeksiyon hastalıklarının geleceğine ışık tutacak ve mikroorganizmalara karşı insanlığın konumunu belirleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Onul B. *İnfeksiyon Hastalıkları* (ed). Altıncı basım, Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1980
2. Tekeli E. Yoğun bakım infeksiyonlarının dünü, bugünü, yarını (değişen profili) *Yoğun Bakım Dergisi* 2002; 2 (Ek 1): 14-34
3. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İkinci basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002*
4. Uzun Ö, Ünal S. *Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları. Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2001*
5. Atabek EM, Görkey Ş. *Başlangıcından Rönesansa Kadar Tıp Tarihi. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1998.*
6. *1. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 20-23 Nisan 1987. Kongre Kitabı.*
7. Krumbhaar EB: *A History of Medicine. New York, Alfred A Knopf Inc, 1958.*
8. Demirhan A. *Kısa Tıp Tarihi. Bursa, Bursa Üniversitesi Basımevi, 1982.*
9. Unat EK (ed). *Dünyada ve Türkiye'de 1850 Yılından Sonra Tıp Dallarındaki İlerlemelerin Tarihi, İstanbul, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, 1988.*
10. Erdemir A. *Tıbbi Deontoloji ve Genel Tıp Tarihi. Bursa, Güneş&Nobel Yayınları, 1996.*
11. Nikiforuk A. *Mağşerin Dördüncü Atlısı. İstanbul, İletişim Yayınları, 2000.*
12. Mağmumi Ş. *Bir Osmanlı Doktorunun Anıları, İkinci Baskı. İstanbul, Bükre Yayınları, 2002.*

TIP BİLİMİ ALANINDA TÜRKÇE KULLANIMI

Hasan ÇOLAK

OGÜ Tıp Fak., İnfeksiyon Hastalıkları ve Kl. Mikrobiyoloji AB Dalı, Eskişehir

Tıp bilimlerinin ilklerinden olan Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları çok hızla gelişen ve sürekli olarak gündemde olan bir bilim dalıdır. Bu alanda eskiden dilimize girmiş olan ve sürekli yenileri giren sözcüklerin herkesin anlayabileceği bir dil ile yazılıp söylenmesi her zaman önemli olmuştur. Bu yolda birçok değerli bilim adamı çaba harcamıştır. Tüm bu çabalara karşın bilim alanımızda kullandığımız dilde çok fazla sayıda yabancı kökenli sözcük yer almaktadır. Hatta, dilimizin yazım kurallarında bazı değişikliklere ve yanlış kullanımlara da rastlamak olasıdır. Böyle bir kargaşadan kurtulması her şeyden önce birbirimizi anlamamızda bazı kolaylıklar sağlayacaktır.

Günümüzde Türk dillerinin 2 ana kümede toplandığını görmekteyiz.

1. Doğu Türk Dilleri: Bugün Orta Asya Türk ülkelerinde konuşulan Türkçe bu kümede yer almaktadır. Bunlardan birkaç örneği şöyle sıralayabiliriz: Türkmençe, Uygurca, Kazakça, Yakutça vb. Türkiye’de şu anda bazı topluluklar tarafından kullanılan Kırım Tatarcası ve Karaçay Türkçesi de yine Doğu Türk Dilleri kümesinde yer almaktadır.
2. Batı Türk Dilleri: Bu kümenin 2 önemli kolu vardır: Türkiye Türkçesi ve Azerbaycan Türkçesi. Osmanlıca’dan günümüz Türkçesine geçiş kolay olmamıştır. Ancak, günümüzde kullandığımız Türkçe’nin anlatım gücünü göz önüne aldığımızda Türk Dil Devriminin ne denli başarılı olduğu hemen anlaşılacaktır. Bu denli hızlı bir gelişimde doğal olarak Devrimci Atatürk’ün başöğretmenliğinin yadsınamaz bir etkisi vardır. Atatürk tarafından kurulan ve 1980’li yıllara değin çok başarılı çalışmalar yapan Türk Dil Kurumunun emekleri saygıyla anılmalıdır. Türk Dil Devrimine karşı duranların bugün bile çok ciddi biçimde dilin yoksullaştığını öne sürmeleri kişisel kanıma göre yersizdir. Bu düşüncede olanlara Azerbaycan Türkçesi’nin bugün içinde bulunduğu durum ile Anadolu Türkçesini karşılaştırmalarını salık veririm. Anadolu Türkçesinin dünü ve bugünü üzerinde, ya da devrim öncesi ve sonrası durumu hakkında bir fikir edinilebilmesi için 1930’lu yıllarda yazılan tıp kitapları ile günümüzde yazılan Türkçe tıp kitaplarını kıyaslamalarını öneririm.

Dil canlı bir varlıktır. Türkçemizi ele aldığımızda ilk yazılı kaynakların 7. yüzyıla dayandığını görürüz. O kaynaklarda kullanılan dilin bugün Doğu Türk Dillerinin önemli bir kesiminin aslını oluşturduğunu görürüz. Anadolu Türkçesinde ise bu yazıtlarda kullanılan sözcüklerin ya değişime uğradığı ya da yerlerini başka sözcüklere bıraktığını görürüz. Ancak, dilin yapısal özelliklerini koruduğu da ortadadır. Yaşayan diller doğal olarak toplumsal, sanatsal ve bilimsel gelişmeler dolayısıyla birçok dilin etkisinde kalacaktır. Türkçede de öyle olmuştur. Anadolu’ya göçlerin yaşandığı dönemde bunun belirgin örneklerini görebiliyoruz. “Sakıngıl dostun gönül sırcadır sınımayasın; Sırca sınıldıktan geri bütün olası değil.” Yunus Emre’nin bu dizelerinde Horasan Türkçesinin etkileri çok belirgindir. Doğal olarak dil gelişmesini sürdürecektir. Ancak, dilin geliştirilmesi yerine yeni bir dilin konulması

geliştirme değil olsa olsa bir engellemedir. Buna Yunus Emre’nin çağdaşı olan büyük düşünür Mevlana Celaleddini Rumi’nin ünlü eseri Mesnevi’yi Farsça yazmasını örnek gösterebiliriz. Mevlana’yı bugünkü gelişmiş olanaklarımızla bile anlamakta zorlanıyoruz. Bir söylence anlatıldığı gibi Yunus’un Mevlana’ya “Uzun yazmışsın, ben olsam (Ete kemiğe büründüm, Yunus diye göründüm) derdim” biçiminde özetlediği Mesnevi’sini düşünmekte yarar vardır. Soyut kavramları bile bu denli güçlü biçimde anlatma olanağı olan bir dilin bir başka dile öykündürülmesini anlamak gerçekten güçtür. Bu nedendir ki Karamanoğlu Mehmet Bey’in başkaldırısı vardır. Yine bu nedenle çağlar boyu Türkçe kullanılmamasını yeren, ayıplayan insanların vardı. 13. yüzyılda Aşık Paşa bakınız ne diyor: “Türk diline kimseler bakmaz idi; Türklere hergiz gönül akmaz idi; Türk dahi bilmez idi bu dilleri; İnce yolu uzun menzilleri.”

Osmanlıca bir Türk dili midir? Bu soruya hemen hayır yanıtı verilebilir. Bu Osmanlıca’yı yadsımak, yoksaymak anlamında değildir. Ama, hem sözcük içeriği hem de dil yapısı bakımından Osmanlıca Türkçe olarak kabul edilemez. O bir imparatorluk dilidir. Türk halkı tarafından hiç kullanılmamıştır. Osmanlı bir dünya devletiydi. Bir ulus devlet değildi. Birçok ulusun yaşadığı bu topraklarda resmi dil, yazın dili, bilim dili birbirinden uzak, birbirini anlamayan toplulukların kullanıldığı diller oldu. Önceleri Arapça ve Farsça yoğunluklu olan Osmanlıca, Tanzimattan sonra özellikle toplumsal olaylarda batı dillerinin etkisinde kalmıştır. Şunun altını çizmekte yarar vardır: Anadolu halkı konuşulan bu dili anlamıyordu. Çünkü tüm zorlamalara karşın bu karışık ve karmaşık dili öğrenmemişti. Belirli çevrelerin anlayıp konuştuğu bu dil hiçbir zaman Anadolu Türkçesi olamamıştır. Bunun çok güzel örnekleri vardır. Birbirinin çağdaşı olan divan şairleri ile halk ozanlarının birbirlerini anlamaları olanaksız gibi görünüyordu. Yine Tanzimattan sonra halkı aydınlatmak isteyen çok değerli, gerçekten sanatçılık katına ulaşmış bu insanların neyi anlatmak istediği hangi ölçüde halk tarafından anlaşılabilmiştir.

Gerçekten büyük sanatçılar olan Baki, Nef’i, Fuzuli, Ziya Paşa, Tevfik Fikret’ten yaşayan ne kaldı, okumuş dar bir kitlenin belleğinde kalanlardan başka? Bir de Yunus’u, Şah İsmail’i, Köroğlu’yu, Dadoğlu’yu hatta Veyssel’i düşünün. Okumuş, okumamış, kültürlü ya da değil, her kesimden insanımızın belleğinde birçok örneklerini bulabilirsiniz. İşte yaşayan Türkçenin gücüdür bu.

Dil devrimine şiddetle karşı çıkan bir dilbilimci “Bugün konuştuğumuz Türkçe’de %15’in altında Türkçe sözcük vardır. Yabancı sözcükleri dilimizden atarak Türkçenin sözcük dağarcığını daraltmanın ve Türkçeyi gelişmemiş bir kabile dili biçimine getirmenin gereği yoktur. Bugün Dünyanın en gelişmiş dili olan İngilizcenin bile kelimelerinin %50’sinin Fransızca olduğunu biliyoruz. Ama onların böyle bir çabaları yoktur. Dil devriminden 1980 yılına değin yapılan çalışmalar dilimizin yoksullaşmasına neden olmuştur.” Bu görüş tartışılabilir. Bilim insanları olarak bu görüşleri yok saymamız olanaksızdır. Pekiyi, bu savlar ne denli doğrudur? Bilim insanı şüpheciliği ile bunun üzerin-

de durmalıyız. Gerçekten dilde özleştirme çabaları konuştuğumuz,yazdığımız dilimize ne denli zarar vermiştir? Bu savların tümünü yadsımıyorum. Ama Türkçenin geliştirilmesi, varsıllaştırılması yolundaki uğraşları kesintisiz olarak bilim, sanat, ekin alanında sürdürülmesinin çok yararlı olacağına da yürekten inanıyorum. Eğer bu konuda çalışmazsak nasıl bir anlatım aracı bulacağız? Bazılarının dediği gibi uluslararası bir dil oluşturup tüm ulusların bu yolla anlaşabilmelerine olanak mı hazırlayacağız? Böylece,şimdiden dilimize girmiş bu tür sözcüklerin yaygın bir biçimde kullanılmasını sağlayıp bu görüşe destek mi vereceğiz?

Bu soruların tümüne yanıtım hayır olacaktır. Neden hayır? Çünkü:

1. Bir dilin gelişmesi ve varsıllaşması o dilin kullanım alanının, dolayısıyla anlatım yeteneklerinin gelişmesiyle doğrudan ilintilidir.
2. Bilim alanındaki yeniliklerin ve buluşların birlikte getirdiği yeni sözcükler hep olagelmıştır, doğal olarak bundan sonra da olacaktır. O zaman bunları olduğu gibi alalım mı? Elbette bu durumda yapılacaklar vardır. Dil devriminin ilk yıllarında çok örnek yaşanmıştır. Yeni bir buluş olan uçak önce Arapça uçan nesne anlamında tayyare olarak dilimize girmiş, sonra bunun uçak olarak kullanılması daha uygun olacağı anlaşılmıştır. Günümüzde tayyarenin uçak olduğunu bilen insanların sayısı hızla azalmaktadır. Günümüzde bilgisayar ve bilgisayarla iletişim alanında hızlı bir türkleşme yaşamaktayız. Neden tıp biliminde de bu tür uygulamalar olmasın? Bu konuda çok yoğun çaba içindeki bilim insanlarının varlığı sevindiricidir. Teknik terimlerin yerine türkçe karşılıklar bulmak dilimizin sözcük dağarcığını arttıracaktır.
3. Yeni sözcüklere Türkçe karşılıklar bulmak her zaman olanaklı olmayabilir. Ya da yeni sözcük kullanımı tutmayabilir, kabul görmeyebilir. O zaman ne yapmalıyız? Bu terimi, sözcüğü türkçe yazım kurallarına uygun olarak kullanmalı, o kurallara göre yazmalıyız. Bunun için bir birlik sağlanabilmesi için de Türkçe Yazım Kılavuzuna uygun olarak yazıp okumalıyız. Örnek çok yakınımızda: Enfeksiyon mu, infeksiyon mu? Türkçe Yazım Kılavuzu hangisini gösteriyor? Enfeksiyon. O zaman bu kural değişmediği sürece enfeksiyon olarak yazıp okumalıyız.
4. Kısaltmalarda ve bu kısaltmaların okunmasında da önemli sorunlar var. Bazı durumlarda kısaltmalar Türkçe olmasına karşın yabancı dilde okunuyor. Örnekte bilgisayarlı beyin tomografisi. Bunun okunuşu be te biçiminde olmalıdır. Ancak, anlaşılmaz bir biçimde bi bi ti olarak okunuyor. Neden A.B.D., yu es ey (U.S.A) biçiminde okunur? Buna da yanıt vermek zordur.
5. Yapılanların bir kısmı özentidir? Ne yazık ki yanıt çoğu kez evettir. Yoğunluk yerine dansite, uzlaşa yerine konsensüs, özgeçmiş yerine curriculum vitae (CV) vb. kullanılması özentiden başka ne olabilir ki? Dilimize özen göstermeliyiz. Yoksa yok olup gidecek. Tüm bir toplumun ekini, birikimi yitecek. Özen yerine özentidir hiç şüphesiz dilimizin yoksullaşmasına katkıda bulunacak.
6. Yabancı sözcükleri sıkça kullanmak, türkçelerinin yerine onları seçmek bizim çok bildiğimizi mi gösterir? Tam tersi Türkçeyi bilmediğimizi gösterir. Bunlar bizi daha bilgili göstermez. Olsa olsa anlaşılmanımızı sağlar.
7. Dilimize yerleşmiş sözcükleri ille de Türkçe kökeninden türetilmiş sözcüklerle değiştirilmesi her zaman sağlıklı ve olumlu bir so-

nuç verir mi? Bu konuda bitmeyen bir çabamız olmalı,ancak bir-birimizi anlamaya da özen göstermeliyiz. Dilimize yerleşmiş olan doktor veya hekim yerine dirimden köken alan dirger sözcüğü sorunumuzu çözmekte ne denli yararlı olacaktır? Şu örneği değerlendirmenize sunuyorum: "Karıncı içkisinde durgalandığı bilinen doku kesitlerinin odun kanı- tan kızılıyla boyanmış anıktantıları ışık ufakgörecinde incelenmiştir." Kanımca bu da bir yaklaşımdır. Yazarının da dediği gibi binlerce sözcükten birkaçının bile benimsemesi ve kullanılması bir kazanç olacaktır.

NE YAPMALI, NASIL YAPMALI?

Günlük yaşantımızda soyut, somut tüm kavramları, duygu ve düşüncelerimizi aktarmakta, anlatmakta Türkçe kullanmalıyız. Buna özen göstermeliyiz. İletişim araçlarıyla dilimizin doğru kullanımını desteklemeliyiz. Ne yazık ki dilin en çok kirletildiği ve kirliliğin yayıldığı alanlar buralardır. Bilim, sanat, ekin insanları yaygın olarak kullanılan iletişim araçlarında Türkçeyi doğru kullanmaya çabalarlarsa dilimizin yabancı sözcüklerin egemenliğinden kurtulması, varsıllaşması ivme kazanacaktır.

Bilim insanları olarak ne yapalım?

1. Türkçe yapısı, sözcük dağarı ve sözcük türetme özellikleriyle bir bilim dili olma özelliklerini taşımaktadır. Bu özelliklerden yararlanarak yeni sözcük üretmek, sözcükleri farklı anlamlarda kullanmak, halk tarafından yaygın olarak kullanılan ancak bilim ve sanat alanında kullanılmayan sözcükleri arayıp bularak, Türkçede var olan ve günümüzde kullanılmayan sözcükleri gün ışığına çıkarmak bu çabalara örnek çalışmalar olabilir. Bunların örnekleri de vardır. Ali Püsküllüoğlu'nun Yaşar Kemal Sözlüğünü anımsayınız.
2. Bilim alanımızda kullanılan yabancı dildeki sözcük, terim ve deyimlerin Türkçe karşılıklarını bulma çalışmaları süreklilik göstermelidir. Çünkü, bilim sürekli gelişen ve değişen bir yaşam alanıdır. Bu çalışmalarda dilbilimcilerden yararlanmak gerekmektedir. Karşılık olarak bulunan sözcüklerin kullanımında, doğru yazılıp okunmasında bir uzlaşa sağlanmalıdır.
3. Üzerinde uzlaşa sağlanan bilim dili kurallarının yaşama geçirilebilmesi için bunları bilim alanımızdaki yayın organlarında, bilimsel toplantılarda ve derslerde kullanmalıyız. Özellikle yayın organlarında yayımlanacak araştırma yazılarının olanaklar ölçüsünde Türkçe olmasını sağlamalı ve denetimleri dil açısından da yapmalıyız.
4. İşimiz gereği insanların birçok sağlık sorunuyla karşı karşıyayız. Hastalarımız bize sorunlarını ve yakınmalarını Türkçe anlattıklarına göre biz de onlara Türkçeleştirilmiş tıp diliyle açıklamalar yapıp yanıtlar vermeliyiz. Bu tıp alanındaki Türkçe'nin yaygınlaşmasını ve geniş halk kitleleri tarafından daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır. Bizim bu iletişimden elde edeceğimiz dil açısından kazanımlar da olacaktır.
5. Tıp alanında eğitim dilinin Türkçe olmasını sağlamalıyız. Bu, yabancı dil öğrenmemeliyiz biçiminde yorumlanmamalıdır. Elbette bilim insanlarının en az bir, hatta birkaç yabancı dili öğrenmesinde sayısız yararlar vardır. Eğitimin yabancı dilde yapılmasının getirdiği çok önemli sorunlar vardır. Bunları da yok sayamayız.

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KONSÜLTASYONLARI

Halit ÖZSÜT

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

Konsültasyon latince “consultati” sözcüğünden kaynaklanan bir kelimedir. Etraflı görüşme, danışma ya da hekimin bir hasta hakkında verdiği fikir anlamını kapsamaktadır. Konsültasyon terimi karşılığı olarak Türkçe’de “danışım” önerilmiştir. Konsültasyon için başka bir tanımlama iki ya da daha fazla sayıda hekimin bir hasta başında buluşup, o hasta üzerinde fikir alışverişi yapmalarıdır. Konsültasyon, hastanın beklenen şifası normal olarak düşünülen zaman sınırlarını aşmışsa, normal seyreden bir hastalıkta bir komplikasyon araya girmiş ve bu tehlikeli bir durum oluşturmuşsa ya da vakanın tedavisi olanaksız bir durum yaratmışsa sorumluluğu paylaşmak için istenir. Konsültasyonu hastayı izleyen hekim, hasta ya da hasta yakınları isteyebilir. Konsültasyona çağrılan hekim, konusunda uzman biri olmalıdır. İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlık dalı, konsültasyon hizmetinin her geçen gün biraz daha yoğunlaştığı bir ana uzmanlık dalıdır. Yirminci yüzyılın ilk yarısında infeksiyon hastalıkları pratiğinin önemli bir bölümünü difteri, veba, kızamık, kızıl, tifo gibi klasik bulaşıcı infeksiyon hastalıkları işgal etmekteydi. Günümüzde ise infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji pratiğinin en önemli bölümü hastane infeksiyonları, immünosüprese hastalardaki infeksiyonlar ve AIDS’e ayrılmak durumundadır. Diğer önemli sorunlar yabancı cisim infeksiyonları, kronik osteomyelit ve görülme sıklığı giderek artan çoğul dirençli bakteri infeksiyonlarıdır. İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları günümüzde ayrıca rasyonel ve kaliteli antibiyotik kullanımını sağlamak konusunda önemli bir işlevi de üstlenmişlerdir. Bu işlevlerini günlük hekimlik pratiğinde yerine getirmeye çalışan infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları konsültasyonlarda pek çok sorunla karşı karşıya kalmaktadır. Sorunların çözümü için öncelikle içeriklerinin saptanması ve çözüm önerilerinin önceliklere ve kolay uygulanabilirliklerine göre sıralanması gereklidir.

Konsültasyon sırasında en sık karşılaşılan sorunlar olarak klinik mikrobiyolojik incelemelerin göz ardı edilmesidir, Bu nedenle infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji bütünlüğü çok önemlidir. Hastaya antibiyotik başlandıktan sonra konsültasyon istenmesi, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyonlarının sadece hangi antibiyotik kaç gün kullanılacağına sorulmak üzere istenmesi düşüncesi ve bu konuda danışmak üzere yazılı konsültasyon isteği yerine sözlü danışmanın (özellikle telefonda) tercih edilmesi, bunun sonucunda hastanın yatak başı değerlendirilmesi yapılmadan yorum yapılmak zorunda kalınması, önerilerin resmi kayıtlara geçememesi; düşük oranda konsültasyon isteği nedeniyle, infeksiyon hastalıkları konsültanlarının bazı infeksiyonlarda (örneğin ürolojik, jinekolojik, obstetrik ve intraabdominal infeksiyonlar) yeterli deneyimi kazanamamaları; konsültasyon istenildiğinde rutin incelemeler (lökosit sayısı, akciğer grafisi, eritrosit sedimentasyon hızı, idrar incelemesi, CRP vb.) yapılmamış olması infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolo-

ji konsültanının işini güçleştirmekte, hastanın tanısını geciktirmektedir. Hatta bu rutin incelemeler infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültanı tarafından istenildiğinde bile özellikle cerrahi servislerde gecikmelerle gerçekleştirilmektedir. Konsültasyona gidildiğinde konsültasyon isteyen hekimle yüzyüze konuşamama, fikir alışverişinde bulunamama ve klinik olarak ne düşünüldüğünü öğreneme yine özellikle cerrahi servislerinde sık rastlanan bir sorundur. Çağırılma saatlerinde de sorunlar vardır. Mesai saatleri içinde çağırılmak yerine, bazı klinikler konsültasyon istemini nöbet saatine bırakmaktadır. Daha sıklıkla iç hastalıkları servislerinde rastlanan bir sorun, kesin tanı konulmadan, konsültanın istediği incelemeler yapılmadan önce, hastaya antibiyotik başlanması ve incelemelerin sonraya bırakılmasıdır. İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültanı ilk konsültasyonda hastaya ön tanı koymuş ve antibiyoterapi önerisinde bulunmuşsa konsültanın istediği ve antibiyotik başlanmadan yapılması gerekli incelemeler yapılmadan antibiyoterapiye başlanılmaktadır. Gerekli durumlarda rekonsültasyon istenmemesi; kontrol kültürlerinin yapılmaması; önerilen antibiyoterapide infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültanından habersiz değişiklikler ve/ya antibiyoterapinin tedavi süresi tamamlanmadan kesilmesidir.

İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyonu kavramı ülkemizde henüz gereğince yerleşmemiştir. Tıptaki gelişmeler ve bakterilerdeki antibiyotik direnci konsültasyonu çoğu vakada zorunlu kılacaktır. İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji camiası buna hazırlıklı olmalıdır. Yaklaşık 20 yıl önce infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlarının sayısı yeterli bulunurken, günümüzde bu nedenlerden ötürü giderek artan sayıda infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanına gerek duyulacağı kesindir. İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanları da kendilerini bu konuya hazırlanmalı, ayırıcı tanı açısından genel tıp bilgilerini pekiştirmelidir. Bu durum konsültasyon oranlarının da artışı beraberinde getirecektir.

İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyonu istenmesini özendiren en önemli etmen, klinik mikrobiyoloji laboratuvarının 24 saat kesintisiz hizmet vermesidir. Böylece konsültasyonlarda gerekli görülen klinik mikrobiyolojik incelemelerin ertelenmeden ve antibiyotik başlanmadan yapılmasına olanak sağlanmış olacaktır. Konsülte edilen hastaya, daha sonra yapılacak rutin izlem ziyaretlerinin, istenen incelemelerin ve önerilen antibiyoterapinin sonuçlarının izlenmesinde çok yararlı olacaktır. Sözlü veya telefonla yapılan konsültasyonlardan sonra uygun bir zamanda hasta ziyaret edilmeli, yatağında değerlendirilmeli ve öneriler kayıtlara geçirilmelidir. Kayıtlar hem konsültana hemde hastanın hekimine hastanın izleminde büyük yararlar sağlayacaktır. Konsültan hekim önerilerini kayıtlara mutlaka gereğince ve tartışarak geçirmelidir.

Düşük oranlarda konsültasyon istenen kliniklerle yakın işbirliği için gerekli girişimlerde bulunulmalı ve enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyonlarının yararı konusunda ikna edilmeye çalışılmalıdır. Cerrahi kliniklerinin konsültasyonlarının öğleden sonraya, ameliyatlardan sonraki saatlere rastlatılmasının bu kliniklerdeki konsültasyonlarda hekimlerle görüş alışverişinde bulunulmasını kolaylaştıracak bir önlem olarak düşünülmelidir. Konsültanlar dar bir çerçevede kalmamalı, hasta ve hekimle uygun bir yaklaşımı, konuşarak ve iletişim sağlayarak temin etmelidir. Yeterli oranlarda konsültasyon sağlanana kadar, normal konsültasyonların da, 24 saat süresince, kesintisiz sürdürülmesi yararlı olacaktır.

Üğraşısının büyük bir kısmı konsültasyona dayanan enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanı insan ilişkilerini de çok iyi bir düzeye getirmek durumundadır, bunun için özenli bir çaba harcamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Byl B, Clevenbergh P, Jacobs F, Struelens MJ, Zech F, Kentos A, Thys JP. Impact of infectious diseases specialists and microbiological data on the appropriateness of antimicrobial therapy for bacteremia. *Clin Infect Dis* 1999;29:60-6.
2. Classen DC, Burke JP, Wenzel RP. Infectious diseases consultation: impact on outcomes for hospitalized patients and results of a preliminary study. *Clin Infect Dis* 1997;24:468-70.
3. Cotton MF. Telephone calls to an infectious diseases fellow. *Pediatrics* 1995;94:753-4.
4. Fordham von Reyn C. Role of infectious disease specialist. *Rev Infect Dis* 1987;9:227-8.
5. Gomez J, Conde Cavero SJ, Hernandez Cardona JL, Nunez ML, Ruiz Gomez J, Canteras M, Valdes M. The influence of the opinion of an infectious disease consultant on the appropriateness of antibiotic treatment in a general hospital. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:309-14.
6. Kass AM. Infectious diseases at the Boston City Hospital: the first 60 years. *Clin Infect Dis* 1993;17:276-82.
7. Kleiman MB. The infectious diseases consultant and the telephone consultations. *Pediatr Infect Dis J* 1996;5:51-3.
8. Kunin CM. The responsibility of the infectious disease community for the optimal use of antimicrobial agents. *J Infect Dis* 1985;151:388-98.
9. Lee T, Pappius EM, Goldman L. Impact of inter-physician communication on the effectiveness of medical consultations. *Am J Med* 1983;74:106-12.
10. Luk WK, Wong SSY, Yuen KY, Ho PL, Woo PCY, Lee R, Peiris JSM, Chau PY. Inpatient emergencies encountered by an infectious disease consultative service. *Clin Infect Dis* 1998;26:695-701.
11. Magnussen CR. Infectious disease curbside consultations at a community hospital. *Infect Dis Clin Pract* 1992;6:391-4.
12. Manian FA, Janssen DA. Curbside consultations-a closer look at a common practice. *JAMA* 1996;275:145-7.
13. Manian FA, McKinsey DS. A prospective study of 2092 "curbside" questions asked of two infectious disease consultants in private practice in the Mid-west. *Clin Infect Dis* 1996;22:303-7.
14. Moleski RJ, Andriole VT. Role of the infectious disease specialist in containing costs of antibiotics in the hospital. *Rev Infect Dis* 1986;8:488-93.
15. Myers JP. Curbside consultation in infectious diseases: a prospective study. *J Infect Dis* 1984;150:797-802.
16. Nathwani D, Davey P, France AJ, Phillips G, Orange G, Parrati D. Impact of an infection consultation service for bacteraemia on clinical management and use of resources. *Q J Med* 1996;89:789-97.
17. Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S. İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonlarında karşılaşılan sorunlar ve çözüm yolları. *Klinik Derg* 1994;7:101-2.
18. Özsüt H. Infectious diseases consultations and antimicrobial chemotherapy. 3rd Postgraduate Education Course-Infectious Diseases and Antimicrobial Chemotherapy-Athens,1995,Abstract Book:1-2.
19. Pien FD. Frequency of infectious disease consultations in the setting of a community group practice. *Clin Infect Dis* 1992;14:618. 9.Poretz DM. The private practice of infectious disease. *J Infect Dis* 1983;147:417-21.
20. Raz R, Sharir R, Ron A, Laks N. The influence of an infectious disease specialist on the antimicrobial budget of a community teaching hospital. *J Infect* 1989;18:213-9.
21. Schlesinger Y, Paltiel O, Yinnon AM. Analysis and impact of infectious disease consultations in a general hospital. *J Hospital Infect* 1998;40:39-46.
22. Sexton DJ. Rates of infectious diseases consultations in hospitals of different sizes and types, 1986-1987. *Rev Infect Dis* 1991;13:527.
23. Tanner MH, Hale DC. The nature of an infectious disease practice in a community hospital. *Rev Infect Dis* 1983;5:1049-59.

SALMONELLA İNFEKSİYONLARININ SEROLOJİK TANISINDA YENİLİKLER VAR MI?

Ayşe WILLKE

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Kocaeli

Salmonella cinsi bakteriler oldukça fazla sayıda serotipleri olan ve değişik klinik şekillerde infeksiyonlara yol açan mikroorganizmalardır. Gastroenterit, tifo ve paratifo (enterik ateş), bakteriyemi ve lokalize infeksiyonlar salmonellaların etken olduğu başlıca hastalıklardır (1).

Bu hastalıklar içinde serolojik tanı yöntemleri en çok *S. typhi*'nin etken olduğu tifoda kullanılmaktadır (2). Tifo düşmeyen ateş, mental konfüzyon, genel durum bozukluğu, baş ağrısı, karın ağrısı, relatif bradikardi, splenomegali, rozeol denilen deri döküntüleri ile belirgin bir hastalıktır (1).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından tüm dünyada her yıl 16-17 milyon civarında tifo görüldüğü ve bu hastalardan yaklaşık 600 000'inin öldüğü hesaplanmıştır (3).

Salmonella infeksiyonlarının kesin tanısı; kan, kemik iliği, dışkı, idrar, duodenum sıvısı v.b. örneklerden etken olan salmonellaların izole edilmesile konur (2). Birden fazla kültür alındığında etkenin izolasyon oranı %73-97 arasında olduğu bildirilmektedir. Ülkemizde ise tifolu hastalarda kültür pozitifliği %40-60 arasında değişmektedir (1). Bizim yaptığımız bir çalışmada 100 tifolu olgunun 48'inde *S. typhi* üretmek mümkün olmuştur. Aynı çalışmada önceden antibiyotik kullanımı ile kültür negatifliği arasında istatistikî önemde bir korelasyon saptanmıştır (4). Kemik iliği kültüründe kan kültürüne göre bakteriyi üretme olasılığı biraz daha fazladır. Bir başka çalışmada kan kültürü ile birlikte duodonal ip (string) kültürü birlikte yapıldığında kemik iliği kültüründen daha yüksek olasılıkla kültür pozitifliği saptanmıştır (5). Dışkı kültürü ise tifolu hastaların yarısından azında, idrar kültürü bundan daha az olasılıkla pozitifdir (2). Tüm bu verilerin ışığında açıktır ki tifo şüpheli bir hastada kültürlerle ek olarak diğer spesifik tanı yöntemlerine de başvurmak gerekmektedir.

TİFODA SEROLOJİK TANI

Widal testi

Tifo tanısında en yaygın kullanılan ve en eski serolojik test Widal testidir.

Widal testi tifo serolojik tanısında 1898 yılından beri kullanılmaktadır. Fernand Isidore Widal isimli Parisli bir hekim tarafından bulunmuştur.

Widal testi hasta serumunda *S. typhi*'nin O (somatik) ve H (flajeller) antijenlerine karşı antikorları gösteren bir aglutinasyon testidir. Widal testinin tanı değeri son yıllarda çok tartışılmaktadır. Bunun nedeni testin yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar verebilmesidir. Diğer salmonellalar, enterik basillerle oluşan enfeksiyonlarda, malar, tifo, *C. neoformans* menenjit, romatizmal hastalıklar, kronik akciğer hastalığı ve immünolojik bozukluklarda test yalancı pozitif sonuç verebilmektedir.

Diğer yandan özellikle hastalığın erken döneminde tifolu olgularda Widal testi negatif bulunabilir.

Widal testi ile ilgili bir diğer sorun da tanıya yardımcı olan en düşük titrenin saptanmasındaki güçlüklerdir. Ülkemiz için en düşük pozitif titre $\geq 1/200$ olarak kabul edilmektedir. Aslında Widal testinin anlamlı titrelere ülkeler arasında ve aynı ülkede zaman içinde değişiklik gösterebilmektedir. Bunun nedeni hastalığın toplumdaki görülme sıklığının sağlıklı kişilerdeki aglutinin varlığını etkilemesidir. Tifoya karşı rutin aşılama uygulaması da test sonuçlarını etkilemektedir. Dolayısıyla Widal testinde anlamlı titre ülkeler arasında 1/50 ile 1/640 arasında değişmektedir.

Bizim bu konuda yaptığımız çalışmada kan donörlerinde (317 kişi) *S. typhi* O antikorları %7 oranında, H antikorları ise %2 oranında $\geq 1/200$ olduğu saptanmıştır. Test performans kriterleriyle çalışma sonuçları değerlendirilmiş, gerçekten de ülkemiz için anlamlı titrenin $\geq 1/200$ olduğu bulunmuştur. Kültür pozitif tifolu hastalarda (31 hasta) H antikor %29, O antikor %52 oranında $\geq 1/200$ saptanmıştır. Tifo dışı ateşli hastalığı olanlarda (41 hasta) O ve H antikorunun $\geq 1/200$ bulunması sırasıyla %5 ve %12'dir.

O antikor değerinin $\geq 1/200$ olmasının ilk serum sonuçlarına göre duyarlılığı %52, özgüllüğü %88, pozitif öngörü değeri %76 ve negatif öngörü değeri %71 olarak saptanmıştır. Hastalardan 7-10 gün sonra alınan serumların Widal test sonuçlarına göre ise bu oranlar artmaktadır. Şöyle ki duyarlılık ve özgüllük %90, pozitif öngörü değeri %88, negatif öngörü değeri %93 olarak bulunmuştur. Ancak bu sonuçlar tifo akut döneminde tanıya yardımcı olamamaktadır (6).

Widal testi ucuz, kolay, noninvaziv bir tanı yöntemi olarak ancak klinik ve diğer laboratuvar test sonuçlarının desteği ile tanıyı doğrulamak amacıyla işe yarayabilir.

EIA

Tifo tanısında "dot enzyme immunoassay" (EIA) yeni geliştirilmeye ve standardize edilmeye çalışılan bir testtir. Malezya'da geliştirilen ve ticari olarak da üretilen (Typhidot®, Malaysian Biodiagnostic, Kuala Lumpur) 'dot EIA' testi *S. typhi*'nin dış membran proteini (OMP) ne karşı oluşan IgM antikorlarını saptamaya yarayan bir testtir. Duyarlılığı yüksek (%98) ancak özgüllüğü düşüktür (%67). Aynı hasta grubunda Widal testinin duyarlılığı %95, özgüllüğü %75'tir.

Dot EIA'nın, IgG moleküllerini inaktive eden bir basamak eklenecek modifiye edilmiş şekli de mevcuttur (7).

Dot EIA ile yeni yapılan bir çalışmada sensitivitesi %71, özgüllüğü %43 saptanmıştır (8). Diğer bir çalışmada ise duyarlılık %93, özgüllük %77 olarak bulunmuştur (9).

Dot blot EIA ile idrarda antijen aranması yeni geliştirilmeye çalışılan diğer bir yöntemdir. Monoklonal antikorlar kullanılarak iki saat ara ile üç idrar örneğinde antijenüri saptanarak yapılan bu testin duyarlılığı

ğı %92.2, özgüllüğü %71.3 olarak saptanmıştır (10).

Hasta serumunda hücre duvarı antijenleri veya lipopolisakkarit kullanılarak *S. typhi*'ye spesifik IgM, IgA, IgG ve IgG2 araştırılan ELISA testinde bu antikörlara tek tek bakmak yerine; IgA, IgG ve IgG2'nin birlikte araştırılmasının duyarlılığı %92, özgüllüğü %98 bulunmuştur. Tek başına IgM araştırılırsa duyarlılık %45 (özgüllük %100), tek başına IgG bakılırsa duyarlılık %95 (özgüllük %77) bulunmuştur (11).

Diğer serolojik yöntemler

Tifo tanısında "counter current immunoelectrophoresis" ile antijen arama çalışmaları duyarlılık ve özgüllüğü düşük bulunduğu için kullanılmamıştır (2).

Tifonun serolojik tanısında koagülünasyon, lateks aglutinasyonu ve indirek hemagglütinasyon testleri de denenmiştir. Bu testlerde *S. typhi* Barber protein antijeni ve Vi antijeni aranabilmektedir. Ancak bu testlerin tanıdaki yeri tam olarak belirlenememiştir (7,12).

Tifo tanısında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Tifo tanısında PCR ile ilişkili değişik çalışmalar sürdürülmektedir.

Salmonellaların bir çok gram negatif bakteriyle hatta *Candida* gibi funguslarla ortak antijenlerinin bulunması PCR 'da hangi antijene ait gen dizisine uygun primerlerin seçiminde güçlük oluşturmaktadır. Salmonella tanısında PCR yönteminin başarısını etkileyen bir diğer faktörtifoda kanda dolaşan bakteri miktarının az olmasıdır. Yapılan bir çalışmada tifo hastalığı sırasında kandaki bakteri sayısının 1 cfu/ml olduğu saptanmıştır. Halbuki PCR genellikle en az 10 bakteriyi saptayabilmektedir (7).

Yapılan bir çalışmada *S. typhi*'nin flagellin geninin 343 bp'lik kısmı kullanılarak nested PCR ile hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde DNA çoğaltılmış, agaroz jel elektroforezi ve Southern blot hibridizasyonu gösterilmiştir. Kan kültürü pozitif 12 hastanın 11'inde pozitif sonuç alınmıştır. Aynı çalışmada kan kültürü negatif olan ancak klinik tifo tanısı almış dört hastanın dördünde pozitif, tifo dışı ateşli hastalığı olan 10 hastanın 10'unda negatif sonuç alınmıştır (13).

Bir başka çalışmada Vi antijenini kodlayan gen bölgesine uygun primerler kullanılarak nested PCR'la DNA çoğaltıp jel elektroforeziyle gösterilmiştir. Tek bir bakteriyi bile saptadığı bildirilmiştir.

PCR 'la DNA araştırılmasında kan yerine kemik iliğinden daha iyi sonuç alınabileceği belirtilmektedir (14).

Sonuç olarak görülüyor ki tifo tanısında Widal testinden daha ucuz, daha basit, daha az invaziv, standardize bir serolojik tanı yöntemi henüz bulunamamıştır. Bu nedenle kültür olanaklarının geliştirilmesi, tekniğe ve yöntemine uygun olarak antibiyotik başlanmadan kan kültürü ve diğer kültürlerin yapılması tanı yönünden en değerli seçenek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Willke Topçu A. Tifo ve tifo dışı salmonellozlar. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds) *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Kitabevleri, İkinci Baskı, İstanbul, 2002: 642-658.*
2. Pearson RD, Guerrant RL. Enteric fever fever and other causes of abdominal symptoms with fever. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone, Fifth ed, Philadelphia, 2000 :1136-1150.*
3. Rees PH. (Editorial) Typhoid fever and the Widal test. *East African Medical Journal; 1999 : 359-360.*
4. Willke A, Sözen TH, Gültan K, Kurt H, Balık İ. Tifo: 100 hastanın klinik, laboratuvar ve tedavi yönünden değerlendirilmesi. *Ankara Tıp Bülteni 1988; 10: 53-62.*
5. Forward KR, Rainnie BJ. Use of selenite enrichment broth for the detection of *Salmonella* from stool: A report of one year experience at a provincial public health laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis 1997; 29:215-219.*
6. Willke A, Ergönül O, Bayar B. Widal test diagnosis of typhoid fever in Turkey. *Clin Diagn Lab Immunol 2002; 9: 938-941.*
7. Parry CM, Beeching NJ. Epidemiology, diagnosis and treatment of enteric fever. *Curr Opin Infect Dis 1998;11:583-590.*
8. Khan E, Azam I, Ahmed S, Hassan R. Diagnosis of typhoid fever by Dot enzyme immunoassay in an endemic region. *J pak Med Assoc 2002; 9: 415-417.*
9. Purvaningsih S, Handojo I, Prihatini, Probahoosodo Y. Diagnostic value of dot enzyme immunoassay test to detect outer membrane protein antigen in sera of patients with typhoid fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001; 32: 507-512.*
10. Nguyen N Q, Tapcahaisri P, Chongsa-ngnan et al. Diagnosis of enteric fever caused by *Salmonella* spp. in Vietnam by a monoclonal anti-body-based dot-blot ELISA. *Asian Pac J Allerg Immunol 1997; 4: 205-212.*
11. Shahenn HI, Girgis NI, Radier GR, Kamal KA. Evaluation of the response of human humoral antibodies to *Salmonella typhi* lipopolysaccharide in area of endemic typhoid fever. *Clin Infect Dis 1995; 21:1012-1013.*
12. Mukherjee C, Malik A, Khan HM, Malik A. Rapid diagnosis of typhoid fever by co-agglutination in an Indian hospital. *J Med Microbiol 1993; 1: 74-77.*
13. Song JH, Cho H, Park MY, Na DS, Moon HB, Pai CH. Detection of *Salmonella typhi* in the blood of patients with typhoid fever by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol 1993; 31: 439-1143.*
14. Hashimoto Y, Itho Y, Fujinaga Y et al. Development of nested PCR based on the *ViaB* sequence to detect *Salmonella typhi*. *J Clin Microbiol 1995; 33: 775-777.*

ÜLKEMİZDE SALMONELLA KÖKENLERİNDE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMU NEDİR?

Birsel ERDEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Ankara

GİRİŞ

Ülkemizde önemli halk sağlığı sorunlarından birini oluşturan *Salmonella* infeksiyonlarında, insan klinik örneklerinden sıklık sırasıyla *Salmonella enteritidis* (%64,89), *Salmonella typhimurium* (%23,04), *Salmonella paratyphi B* (%2,48), *Salmonella typhi* (%2,12), *Salmonella* serogrup C suşları izole edilmektedir (1,2).

Salmonella'lar çoğunlukla akut, kendiliğinden sınırlanan gastroenteritler oluşturmalarına karşın tifo-paratifo, septisemi ve lokal organ infeksiyonları şeklinde seyrederek barsak dışı infeksiyonlara, komplikasyon ve ölüme de yol açabilirler. *Salmonella* gastroenteritlerinde antibiyotik tedavisi önerilmez. Antibiyotik tedavisi taşıyıcılık süresini uzatır ve ilaca dirençli suşların artmasına yardım eder. Fakat kendiliğinden düzelmenin olmadığı, yüksek ateşle seyreden olgularda; hastaneye yatmayı gerektiren ağır ishallerde; bağışıklık bozukluğu olan olgularda (orak hücreli anemi, AIDS, kanser, diyabet, yeni doğan ve yaşlılık dönemi gibi) antibiyotik tedavisi önerilir. Tifo, paratifo, septisemi ve lokal organ hastalıkları gibi invaziv *Salmonella* infeksiyonlarında uygun antimikrobiyal tedavi gereklidir (3,4).

Her *Salmonella* serotipinin kuramsal olarak insanlarda gastroenterit oluşturabileceği; tifo-paratifo gibi özel infeksiyon tablosunun ise belirli serotipler tarafından oluşturulduğu bilinir. Ancak *S. enteritidis* ve *S. typhimurium* başta olmak üzere *Salmonella* serotipleri invaziv *Salmonella* infeksiyonlarında da sıklıkla karşımıza çıkmakta ve hastaların dışkı örneği dışındaki klinik örneklerinden (kan, kemik iliği, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), pü, plevra sıvısı gibi) de sıklıkla izole edilmektedir (1,2). Kısacası, her *Salmonella* serotipi, antibiyotik tedavisi gerektiren bir infeksiyon tablosu oluşturabilir. Bu bakımdan her *Salmonella* serotipinin antimikrobiyal ilaçlara karşı direnci sürekli izlenmelidir. Ayrıca halk sağlığı açısından da *Salmonella*'lar yararlı bir organizmadır ve *Salmonella* serotiplerindeki direnç diğer enterik bakterilerdeki dirençle paralel seyretmektedir.

Klasik ilaçlara direnç

Son yıllarda, ülkemizde insanlardan izole edilen ve antimikrobiyalere dirençli *Salmonella* serotipleri konusunda pekçok yayın vardır (5-11). Bu çalışmalarda, *Salmonella* infeksiyonlarının tedavisinde klasik ilaçlar olan kloramfenikol, ampisilin ve trimetoprim/sülfametoksazol'e karşı yüksek oranda direnç gelişimi gösterilmiş ve *Salmonella* serotiplerinde direnç modellerinin farklı olduğu anlaşılmıştır.

Direnç modelleri ve çoklu direnç

Haziran 1992 ile Ocak 1994 tarihleri arasında Ankara, İzmir, Bursa ve Konya'da gastroenteritli hastalardan izole edilen 60 *S. typhimurium* suşunun ampisilin (A), kloramfenikol (C), gentamisin (G), kanamisin (K), streptomisin (S), sülfonamid (Su), tetrasiklin (T), trimetoprim (Tm), furazolidon (Fu) ve nalidiksik asite (Nx) karşı dirençlerinin araştırıldığı

bir çalışmada, *S. typhimurium* suşlarının 22 farklı direnç modeli taşıdığı ortaya konmuştur. En yaygın direnç modelleri ACGKSSuTTm (%30), ACGKSSuTm (%18.3) ve ACGKSu (%8.3) idi. Tüm suşlar ampisilin'e dirençli ve nalidiksik asite duyarlı idi (12). Oysa aynı dönemde, bu dört şehirde toplanan 38 *S. enteritidis* suşunun sadece 5'inin ampisiline ve birinin trimetoprim'e dirençli olduğu gösterildi (13).

Bir başka çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği'nde 1993-1999 döneminde *S. typhimurium* (n:67) ve *S. enteritidis* (n:77) suşlarında çoklu direnç oranları belirlenmiştir. *S. typhimurium* suşlarında iki ve daha çok antimikrobiyale dirençli suşların oranı %40.4 iken *S. enteritidis*'te yalnızca %7.8'di Bu çalışmada, *S. typhimurium* suşlarında en yaygın direnç modelinin ACSSuT (ampisilin, kloramfenikol, streptomisin, sülfonamid, tetrasiklin direnci) olduğu da gösterilmiştir (14).

Temmuz 2000 ile Haziran 2002 arasında on şehirde (Ankara, Antalya, Bursa, Edirne, Eskişehir, İstanbul, İzmir, Kayseri, Konya ve Trabzon) sürdürülen, henüz bulguların analizi devam eden, çok merkezli bir sörveyans çalışmasında, *Salmonella* infeksiyonlu insanların klinik örneklerinden izole edilen 620 *Salmonella* suşunda agar dilüsyon yöntemi ile ampisilin (A), amoksisilin/klavulanik asit (A/C), sefotaksim (Cf), kloramfenikol (C), gentamisin (G), tetrasiklin (T), trimetoprim/sulfametoksazol (T/S) ve siprofloksasin (Cp)'e karşı dirençleri araştırılmıştır. Ayrıca *S. typhimurium* serotipinde streptomisin (S) ve sülfonamid (Su) direnci de belirlenmiştir (2). Bu çok merkezli çalışmamızda, tüm antimikrobiyalere duyarlı suşların oranı *S. paratyphi B*'de %35.1; *S. typhimurium*'da %14.9; *S. typhi*'de %88.9; *S. enteritidis*'de %75.0; serogrup C₁'de %57.9 ve serogrup C₂'de %38.3'dür. Tüm suşlar siprofloksasine duyarlı bulunmuştur. Antimikrobiyalere direnç oranları *S. typhimurium*'da çok yüksektir. Bu oranlar, A: %82.3; A/C: %78.1; Cf: %0.5; C: %79.5; G:%0.9; T:%80.0; T/S: %3.7; S:%76.2; Su:%75.8'dir (2).

Türkiye'nin on şehrinde sürdürülen bu çalışmada, *Salmonella* serotiplerinin antimikrobiyalere direnç modelleri incelendiğinde, çoklu dirençli (iki ve daha çok sayıda antimikrobiyal ilaca dirençli) suşların oranının *S. typhimurium*'da %80.9; serogrup C₂'de %46.7; *S. paratyphi B*'de %24.3; serogrup C₁'de %13,1; *S. enteritidis* ve *S. typhi*'de %11.1 olduğu belirlenmiştir (2).

Salmonella typhimurium'da ACSSuT-direnç modeli

Çok merkezli sörveyans çalışmasında *S. Typhimurium*'da en yaygın direnç modelinin AA/CCSSuT (156, %72,6) olduğu anlaşılmıştır. Bu direnç modeline sahip olan *S. typhimurium* suşları Ankara, Bursa, Edirne, Eskişehir, İzmir, Kayseri ve Konya'da izole edilmiştir (2).

Çoklu dirençli *Salmonella enterica* serotip Typhimurium Faj Tip 104 (DT 104), 1990'larda hızla yaygınlaşarak birçok Avrupa ülkesinde, Kuzey Amerika'da, Orta Asya'da, Güney Afrika'da ve Uzakdoğu'da, insan ve hayvanlarda çok büyük oranda infeksiyonlara neden olan önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir. *S. typhimurium* DT

104 suşları, ampisiline, kloramfenikole, streptomisine, sulfonamitlere ve tetrasikline dirençli (ACSSuT) suşlardır (15).

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kliniğinde 1993-1995 döneminde ACSSuT direnç modeline sahip *S. typhimurium* suşlarının oranı %13.5 iken, 1996-1999 döneminde %38.7'ye yükselmiştir, 2000-2002 döneminde ise %66.7 olduğu belirlenmiştir (2,14). Ülkemizde, on şehirde 2000-2002 yıllarında ise %72.6 olduğu belirlenmiştir (2).

Azalmış siprofloksasin duyarlılığı

Salmonella'larda ampisilin ve kloramfenikol direncinin yüksek oranlarda görülmesi, *Salmonella* infeksiyonlarının tedavisinde kinolonların ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımını ön plana çıkarmıştır. Fakat son yıllarda, *Salmonella* infeksiyonlarının siprofloksasinle tedavisinde başarısız sonuçların bildirildiği çok sayıda yayın vardır ve bu yayınlarda söz konusu olan izolatlar, NCCLS'e göre siprofloksasine duyarlı kategorisinde bulunan (MİK: duyarlı ≤ 1 mg/l ve dirençli ≥ 4 mg/l) suşlar olmalarına karşın, siprofloksasin duyarlılıkları azalmış (MİK: ≥ 0.125 mg/l) olan suşlardır. Günlük uygulamada klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında her *Salmonella* izolatının siprofloksasin için MİK değerini belirlemek pratik değildir. Bu nedenle, siprofloksasin duyarlılığı azalmış olan *Salmonella* izolatlarının belirlenmesinde tarama testi olarak nalidiksik asit direncinin araştırılması önerilmektedir (16).

Ülkemizdeki *Salmonella* izolatlarında siprofloksasine azalmış duyarlılık sorununa dikkat çeken çalışmalar vardır (17,18). 1993-1999 yıllarında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde Çocuk Kliniği'nde elde edilen *Salmonella* suşlarında nalidiksik asit direnci %2.5 olarak bildirilmiştir (14). Oysa Haziran 1992 ile Ocak 1994 arasında Ankara, İzmir, Bursa ve Konya'da izole edilmiş 60 *S. typhimurium* ve 38 *S. enteritidis* suşlarının tümü nalidiksik asite duyarlı idi (12,13).

Türkiye'de Temmuz 2000-Haziran 2002 döneminde on şehirde sürdürdüğümüz çalışmamızda izole edilen 620 *Salmonella* suşunun NCCLS'e göre agar dilüsyon yöntemiyle siprofloksasin duyarlılığı araştırılmıştır. Üç *S. paratyphi* B suşunda (%8.1); 15 *S. typhimurium*'da (%7.0); 23 *S. enteritidis*'te (%7.8); 15 serogrup C₁'de (%39.5); ve 1 serogrup C₂'de (%6.7) azalmış siprofloksasin duyarlılığı belirlenmiş, *S. paratyphi* A ve *S. typhi*'de tüm suşların siprofloksasine tam duyarlı olduğu bulunmuştur. Siprofloksasine azalmış duyarlılık ile herhangi bir direnç modeli arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (2).

Genişlemiş spektrumlu betalaktamazlar

Çocuklar ve gebelerde kinolonların kullanılması önerilmemekte, kinolonlar yerine üçüncü kuşak sefalosporinlerin daha uygun olduğu bildirilmektedir. Ancak bu durumda, *Salmonella* izolatlarında genişlemiş spektrumlu betalaktamaz enzimlerinin (ESBL) varlığı unutulmamalıdır. Ülkemizde hastane kaynaklı bir *S. Typhimurium* izolatında yeni sefalosporinlere dirençliliği sağlayan PER-1 betalaktamazının varlığı gösterilmiştir (19).

Ocak 1996-Kasım 1997 döneminde Ankara, Edirne, İzmir, Bursa ve Konya'da insanlardan elde edilen 75 *S. typhimurium*'un 22'sinde çift disk sinerji yöntemi ile ESBL varlığı gösterilmiştir. ESBL salgılayan izolatların 13'ü (%58) denenen üçüncü kuşak sefalosporinlerin (sefaperazon, seftriakson, seftazidim, sefotaksim ve seftizoksim) tümüne dirençli bulunmuştur. Aynı çalışmamızda ESBL-negatif izolatların dördünde (%7.5) nalidiksik asit direnci belirlenmiştir (20).

SONUÇLAR

1. *Salmonella* serotiplerinde antimikrobiallere direnç modelleri farklıdır. Bu nedenle serotiplerin dirençleri ayrı ayrı izlenmelidir.
2. Antimikrobiallere direnç oranları *S. typhimurium*'da diğer serotiplerden daha yüksektir ve bu serotipte çoklu dirençli suşlar daha yaygındır.
3. Dünyanın pek çok yöresinde önemli bir sağlık sorunu haline gelen beş antimikrobial ajana dirençli (ACSSuT-direnç modeli taşıyan)

S. typhimurium suşları ülkemizde de giderek yaygınlaşmaktadır ve bu klonun Ankara, Bursa, Edirne, Eskişehir, İzmir, Kayseri ve Konya'da varlığı gösterilmiştir.

4. *Salmonella*'larda ampisiline ve kloramfenikole yüksek oranda direnç gelişmesi, infeksiyonların tedavisinde kinolonların ve üçüncü kuşak sefalosporinlerin kullanımını ön plana çıkarmıştır.
5. Ülkemizde *Salmonella* suşlarında nalidiksik asit direncinin ve azalmış siprofloksasin duyarlılığının gösterilmesi yeni ve önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır.
6. Ülkemizde ESBL üreten *Salmonella* suşlarının varlığı, özellikle çocukların invaziv infeksiyonlarında seçilecek ilaç olan üçüncü kuşak sefalosporinlerin etkinliğini kısıtlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Erdem B. 1998-2000 yıllarında serotiplendirilen *Salmonella*'lar. *İnfeksiyon Derg* 2001; 15: 137-140.
2. Erdem B, Haşçelik G, Gür D, Erciş S, Gedikoğlu S, Sümerkan B, Aysev D, Tuğrul M, Tuncer İ, Tünger A, Acar N, Tatman-Otkun M, Akgün Y, Köksal İ, Gültekin M, Söyletir G. Türkiye'de *Salmonella* surveyansı: 10 ili (13 laboratuvarı) kapsayan çok merkezli bir çalışma. Yayınlanmamış bulgular, TÜBİTAK, Proje no:SBAG-2246.
3. Janda JM, Abbott SL: *The Enterobacteriaceae*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.
4. Forsth JRL. Typhoid and paratyphoid. In: Collier L, Balows A, Sussman M, eds. *Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. Ninth ed. Volume 3. London: Oxford University Press, 1998:459-78.
5. Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S, Kılıçturğay K. *Salmonella typhimurium* enfeksiyonlarının Bursa yöresindeki durumu. *Mikrobiyol Bül* 1990; 24:95-102.
6. Wilke A, Altay G, Erdem B. *Salmonella* cinsi bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1988; 22: 17-24.
7. Sümerkan B, İnan M, Çağlayangil A, Aygen B, Doğanay M. Klinik örneklerden izole edilen *Salmonella*'ların in vitro antibiyotik duyarlılıklarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül* 1994; 28:21-6.
8. Tibet M, Cicioğlu B, Gerçekler D, Erdem B, Yavuzdemir Ş. *Salmonella typhimurium* ve *Salmonella enteritidis* suşlarının çeşitli antimikrobiklere direnci. *Türk Hij Den Biyol Derg* 1996; 53:1-5.
9. Zarakolu P, Karabıçak N, Öncül Ö, Güvener E. *Salmonella typhimurium* izolatlarının çeşitli antimikrobiklere in vitro direnci. *Mikrobiyol Bül* 1996; 30: 125-8.
10. Tatman-Otkun M, Özkan E, Öztürk D, Dündar V, Tuğrul M. 1995-1997 yıllarında dışkıdan izole edilen *Salmonella* serotiplerinin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları. *İnfeksiyon Derg* 1988; 12:181-5.
11. Hoşoğlu S, Ayaz C, Geyik MF, Özen A, Kökoğlu ÖF. *Salmonella typhi* suşlarında antibiyotik duyarlılığı. *İnfeksiyon Derg* 1998; 12: 187-90.
12. Erdem B, Threlfall EJ, Rowe B. Türkiye'de insanlardan izole edilen çoklu dirençli *S. Typhimurium* suşları. Yayınlanmamış bulgular 1994.
13. Erdem B, Threlfall EJ, Schofield SL, Ward LR, Rowe B. Plasmid profile typing provide a method for the differentiation of strains *Salmonella* phage type 4 isolated in Turkey. *Lett Appl Microbiol* 1994; 19: 265-7.
14. Aysev AD, Güriz H, Erdem B. Drug resistance of *Salmonella* strains isolated from community infections in Ankara, Turkey, 1993-99. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 420-2.
15. Threlfall EJ. Epidemic *Salmonella typhimurium* DT 104 - a truly international multiresistant clone. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 7-10.
16. Threlfall EJ, Ward LR, Rowe B. Resistance to ciprofloxacin in non-typhoidal *Salmonellas* from humans in England and Wales - the current situation. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 130-4.
17. Wilke A, Arman D, Çoçka F, Sümerkan B, Söyletir G, Bakır M, Sırmatel F, Leblebicioğlu H, Kılıç S. Resistance of *Salmonella* and *Shigella* in Turkey [letter]. *Clin Microbiol Infect* 1999; 5: 588-90.
18. Eşel D, Telli M, Sümerkan B, Karaca N, Aygen B. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Salmonella* spp in Kayseri. *İnfeksiyon Derg* 2002; 16: 335-7.
19. Vahaboğlu H, Dodanlı S, Eroğlu C, Öztürk R, Söyletir G, Yıldırım I, Avkan V. Characterisation of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella typhimurium* strains: molecular epidemiology of PER-1 producing isolates and evidence for nosocomial plasmid exchange by a clone. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2942-6.
20. Otkun M, Erdem B, Akata F, Tatman-Otkun M, Gerçekler D, Yağcı S, Özkan E. Antibiotic resistance patterns and plasmid profiles of *salmonella typhimurium* isolates in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 206-9.

SALMONELLA’LARDA ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ MEKANİZMALARI

Mine Anđ KÜÇÜKER

İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

Blindiđi gibi bakterilerde antimikrobiyal maddelere direncin ortaya çıkmasının iki önkoşulu vardır: Bunlardan birincisi mikroorganizma popülasyonunda dirençli bireylerin varlığı, ki bu doğal bir durumdur, çünkü hem evrim sürecinde direnç genleri açısından da çeşitlilik söz konusudur, hem de direnç genlerinin ortaya çıkışı zaten mikroorganizmalar arasındaki antagonist ilişkilerin bir sonucudur. Ancak, mikroorganizmalarda direncin etkin bir biçimde artması ortamda selektif baskıların varlığına bağlıdır, ki selektif baskıların varlığı da direncin ortaya çıkmasının ikinci ön koşuludur (1,2).Günümüzde büyük bir sorun, genetik mekanizmalarla bakteriler arasında yayılan direnç gen havuzunun büyümüş olması ve artan antibiyotik kullanımının yarattığı selektif baskı sonucunda dirençli bakteri popülasyonlarının baskın hale gelmekte olmasıdır. Özellikle *Salmonella* cinsi açısından hayvancılıkta ve özellikle de besin hayvancılığında çeşitli nedenlerle antibiyotiklerin yaygın kullanımının direnç artışında ve yaygınlaşmasındaki rolü çok önemlidir. Nitekim, İsviçre gibi hayvancılıkta antibiyotik kullanımının son derece kısıtlı olduğu ülkelerde izole edilen *Salmonella* suşlarında antibiyotiklere direnç oranı, hayvancılıkta antibiyotik kullanımının yaygın olduğu ülkelere belirlenen oranlardan çok daha düşüktür (3,4). *Salmonella*’larda antibiyotiklere direnç gelişimiyle ilgili bazı önemli noktalar vardır: 1.Tüm suşlarda değil, fakat belirli serovarlara ait suşlarda artan oranda direnç var ve bu hayvancılıkla yakından ilişkili. 2.Çoğul dirençte artış var. 3.Kromozoma integre olmuş direnç determinantlarında artış var. 4.Hayvancılıkta kullanılmaya başlanan , yeni lisans almış droglara dirençlilikte artış var(3).

Tüm bakterilerde olduğu gibi *Salmonella*’larda da antibiyotiklere dirençli olmayı sağlayan temel mekanizmaların (antibiyotiğin inaktivasyonu, antibiyotiğin hücre içine girişinin engellenmesi , efflux, hedefin modifikasyonu) gerçekleşmesinin genetik temeli, bilindiği gibi, iki yolla olabilir. Birincisi intrinsik direnç , ikincisi kazanılan direnç. Kazanılan direnç ise ya mutasyonlara bağlıdır veya direnç genlerinin bakteriler arasında transferine. Özellikle direnç genlerinin bakteriler arasında nakledilmesi giderek dirençli bakteri popülasyonlarının ortaya çıkarak yaygınlaşmasının esas nedenidir (2,5).

Antimikrobiyal maddelere direncin bakteriler arasında yayılmasında ya tek tek genlerin nakli veya genetik birimlerin nakli rol oynar. Tek tek genlerin transferinde rol oynayan mekanizmalardan biri olan transformasyona ilişkin bilgilerimiz Gram negatif bakteriler için son derece kısıtlıdır. Bir başka mekanizma, transduksiyon, bakteriyofajlar aracılığıyla gerçekleşir ve , çalışmalar çok kısıtlı olmakla birlikte, *Salmonella*’lar için önemli bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (6).

Transferin hücre-hücre ilişkisine bağlı olarak gerçekleştiği konjugasyon ise üzerinde en çok çalışılmış olan gen transfer mekanizmasıdır. *Salmonella*’lar için de direnç genlerinin nakli ve yayılmasında konjugasyon çok önemli bir mekanizmadır. Konjugasyonda verici hücreden alıcıya plazmit geçişi vardır. Direnç genlerini taşıyan plazmitler R-plazmitleri olup konjugatif R –plazmitlerinde direnç genleri dışında

plazmidin transferinden sorumlu RTF (resistance transfer factor) olarak adlandırılan bir bölge daha yer alır. R-plazmitleri incompatibility gruplarına (Inc) ayrılırlar. Inc grup, bir bakteri hücresi içinde birlikte bulunamayan plazmitleri ifade eder. Bugün bilinen 20 kadar Inc grup vardır (2,3,7). Bakterilerde, genel olarak, en etkin plazmit nakli yükselmiş sıcaklıkta gerçekleşir . *Salmonella* cinsi bakterilerde ise sıklıkla yükselmiş sıcaklıkta transferi olmayan, transferi sıcaklığa-bağımlı olan Inc H grubu’nun özel bir önemi vardır. IncH plazmitler, *Salmonella*ların konakta sıklıkla karşı karşıya kaldıkları sıcaklıkta transfer olmazlar. Bu, *Salmonella*’ların yaşamlarında karşı karşıya kaldıkları iki farklı habitatu yansıtmaktadır, biri infekte konakta yüksek sıcaklıktaki yaşamı, diğeri ise çevre koşullarında düşük sıcaklıktaki yaşam. Bu açıdan *Salmonella*’larda R-plazmitlerinin nakli her iki koşulda da gerçekleşebilmektedir (8).

R-plazmitleri , diğere DNA molekülleri gibi, transpozon veya integronları da taşıyabilirler. Transpozon (Tn) ve integronlar, bir DNA molekülünden diğere, non-homolog bölgelere integre olmak suretiyle transloke olabilen (yer değiştirebilen) DNA elemanlarıdır (2,9). Tn’lar kendi translokasyonlarından sorumlu transpozaz enzimlerini kodlayan genlerini, antibiyotik direnç genlerini ve ayrıca bazı katabolik genleri taşırlar. Transpozisyon en etkili DNA alışveriş yöntemlerinden biri olup alıcı hücrede kimi zaman replikon füzyonu, delesyon veya inversiyon gibi DNA’da çeşitli yeniden düzenlenmelere yol açar (3).

Son yıllarda dikkatler,diğere bakterilerde olduğu gibi ,*Salmonella*’larda da genetik birimlerin transferine, yani mobil gen kasetleri ve integronlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Gen kasetleri, genelde konak hücre DNA’sına integre olmuş gen topluluklarıdır (9,10). Ayrıca, gen kasetleri attI bölgesinde site-spesifik integrasyonla kaset-iliskili rekombinasyon bölgesi (59-baz element) üzerinde integrona da integre olmuş olarak bulunabilirler .Şimdiye dek bilinen gen kasetlerinde kodlanan direnç genleri arasında beta-laktamlara kloramfenikole,trimetoprim,aminoglikozitlere,streptomisine direnç sayılabilir (3,11,12). İntegronlar ise Tn 21 transpozon ailesinin bir parçası olarak veya geniş konak spektrumlu plazmitlerde bulunan DNA bölgeleridir. Bilinen üç grup integrondan, hastalık etkeni suşlar açısından en önemlisi Class I integron’dur. Bu integronda, gen kasetlerindeki genlerin ve site-spesifik integrasyondan sorumlu genlerin ekspresyonunu sağlayan genler ve ayrıca dezenfektan direncinden sorumlu genlerle, özellikle class I integron varlığı için bir gösterege olan sulfonamid direnç geni yer alır.İntegronlar plazmit kökenli olmakla birlikte, özellikle belirli bazı faj tiplerinde olmak üzere, *Salmonella*’larda kromozoma integre olmuş olarak bulunabilirler Kromozoma integrasyon, direnç genlerinin antibiyotiklerin selektif baskısı olmasa bile devamlılıklarının nedenidir (12,13) *Salmonella*’larda streptomisin, kloramfenikol, tetrasiklin, ampisilin, sulfonamid , beta-laktam direnç genleri integrona yer alırlar. Bu genlerin kaynağı bir transpozon, faj veya patojenite adası da olabilir (3,11,12).

Salmonella'larda antibiyotiklere dirençle ilgili olarak tarihsel süreç incelendiğinde, kısaca belirtmek gerekir ki, 1960'larda tek antibiyotiğe ilişkin, düşük oranda dirençli suşlar görülüyor ve bu suşlarda R-plazmitleri nakli önemli rol oynuyor. 1970'lerde transpozisyon ve yeni plazmit yapılarının ortaya çıkmasına yol açan kointegrat oluşumuna bağlı çoğul direnç yaygınlaşmaya başlıyor (14,15). 1980'lerde çoğul dirençli bir *S.dublin* suşuyla yapılan çalışmalar ilk kez plazmit kökenli direnç genlerinin kromozoma integrasyonunu göstermiştir (16). Yine 1980'lerde başlayarak ve 1990'larda hızlanarak, özellikle *S.typhimurium* DT 193,204, 204c ve 104 suşlarında olmak üzere, çoğul dirençli klonal yayılım önem kazanmıştır (10, 17,18,19,20,21).

Özetlemek gerekirse, çalışmalar üç önemli fenomeni ortaya koymuştur: Bunlardan birincisi, *Salmonella*'larda yaygın olan ve Inc H1 grubundan plazmitlerde bulunan direnç genlerinin sıcaklığa-bağımlı transferi; ikincisi ise selektif baskıların etkisiyle plazmit kointegrasyonunun oluşumu ve bunun komplet çoğul direncin naklinde önemli rol oynaması. Kointegrat 230 Mda büyüklüğünde, iki bağımsız plazmitten oluşmaktadır ve hem direnç hem de transfer genlerini taşımaktadır. Üçüncü fenomen ise bazı direnç genlerinin transpozonlarda lokalize olması ve böylelikle transloke olabilmeye yetenekleri.

Çalışmalar direnç genlerinin patojenite adalarının da bir parçası olup olmadığının saptanmasına yönelmiştir. Çünkü, eğer direnç genleri patojenite adalarında bulunuyorlarsa antibiyotik kullanımının yaratacağı selektif baskı sadece direnç için değil virulans için de selektif olacak ve virulan suşların baskın olmasına yol açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Krügel H: How microorganisms produce and survive antibiotics? *Biospectrum Sonderausgabe* 1997; 38-41.
2. Salyers A A, Shoumaker N B: More than just plasmids: Newly discovered gene transfer agents and their implications for controlling the spread of resistance. In: Amabile-Cuevas CF, ed. *Antibiotic Resistance: From Molecular Basis to Therapeutic Options*. Springer, 1996; 1-16.
3. Helmuth R: Antibiotic resistance in *Salmonella*. In: Wray C, Wray A, eds. *Salmonella in Domestic Animals*. CABI Publishing, 2000; 89-106.
4. Threlfall E J: Antibiotics and selection of food-borne pathogens. *J Appl Bacteriol*, 1992; 73: 96 S- 102S.
5. Cohen M L: Epidemiology of drug resistance: Implications for a postantimicrobial era. *Science*, 1992; 257: 1050-55.
6. Schicklmaier P, Schmieger H: Frequency of generalized transducing phages in natural isolates of the *Salmonella typhimurium* complex. *Appl Environ Microbiol*, 1995; 61: 1637-40.
7. Kado C I: Origin and evolution of plasmids. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 1998; 73: 117-26.
8. Smith HW, Parsell Z, Green P: Thermosensitive antibiotic resistance plasmids in enterobacteria. *J Gen Microbiol*, 1978; 109: 37-47.
9. Hall RM: Mobile gene cassettes and integrons: Capture and spread of genes by site-specific recombination. *Mol Microbiol*, 1995; 14: 593-600.
10. Fluit A C, Schmitz F J: Class I integrons, gene cassettes, mobility and epidemiology. *Eur J Microbiol Infect Dis*, 1999; 18: 761-70.
11. Poiriel L, Guibert M, Bellais S, Naas T, Nordmann P: Integron- and carbapenemase-mediated susceptibility to amoxicillin-clavulanic acid in isolates of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT 104 from French patients. *Antimicrobial Agents Chemother*, 1999; 43: 1098-104.
12. Daly, Fanning S: Characterization and chromosomal mapping of antimicrobial resistance genes in *Salmonella enterica* serotype typhimurium. *Appl Environ Microbiol*, 2000; 66: 4842-48.
13. Helmuth R, Seidler A: Epidemiology and chromosomal location of genes encoding multiple resistance in *Salmonella dublin*. *J Antimicrobial Agents Chemother*, 1986; Suppl: 179-81.
14. Bulling E, Stephan R, Sebek V: The development of antibiotic resistance among *Salmonella* bacteria of animal origin in the Federal Republic of Germany and West Berlin: 1st communication: A comparison between the years of 1961 and 1970-81. *Zblt Bacteriol Microbiol Hyg I. Abt. Orig*, 1973; 225: 245-56.
15. Helmuth R, Stephan R, Bulling E, van Leeuwen WJ, van Embden JDA, Guinee PAM, Portnoy D A, Falkow S: R-factor cointegrate formation in *S.typhimurium* bacteriophage type 201 strain. *J Bacteriol*, 1981; 146: 444-52.
16. Helmuth R, Seiler A: Epidemiology and chromosomal location of genes encoding multiple resistance in *Salmonella dublin*. *J Antimicrob Chemother*, 1986; Suppl C: 179-81.
17. Threlfall E J, Rowe B, Ferguson J L, Ward L R: Increasing incidence of resistance to gentamicin and related aminoglycosides in *S. typhimurium* DT 204c in England, Wales and Scotland. *Vet Rec*, 1985; 117: 355-57.
18. Threlfall E J, Frost J A, Ward L R, Rowe B: Epidemic in cattle and humans of *S. typhimurium* DT 104 with chromosomally integrated multiple drug resistance. *Vet Rec*, 1994; 134: 577.
19. Briggs C E, Fratamico P M: Molecular characterization of an antibiotic resistance gene cluster of *S.typhimurium* DT 104. *Antimicrobial Agents Chemother*, 1999; 43: 846-49.
20. Vahaboglu H, Dodanlı S, Eroğlu C, Öztürk R, Söyletir G, Yıldırım İ, Avkan V: Characterization of multiple-antibiotic-resistant *Salmonella typhimurium* strains: Molecular epidemiology of PER 1-producing isolates and evidence for nosocomial plasmid exchange by a clone. *J Clin Microbiol*, 1996; 34: 2942-46.
21. Threlfall EJ: Antimicrobial drug resistance in *Salmonella*: Problems and perspectives in food – and water-borne infections. *FEMS Microbiol Rev*, 2002; 26: 141-48.

ÇOK İLACA DİRENÇLİ HASTANE KÖKENLİ GRAM NEGATİF NONFERMENTATİF BAKTERİLER: ÜLKEMİZDEKİ DURUM, TEDAVİ ve KONTROL POLİTİKALARI

Rahmet ÇAYLAN

KTÜ Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Trabzon

Nonfermentatif Gram negatif bakteriler, su içeren ortamlardan köken alan, minimal üreme ihtiyacı gerektiren ve oldukça farklı virülans özelliklerine sahip mikroorganizmalardır. Bu bakteriler arasında *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium*, *Burkholderia* ve *Alcaligenes* cinsleri yer almaktadır. Geçtiğimiz yarım yüzyıl boyunca, Gram negatif nonfermentatif bakterilerin önemli nozokomiyal patojenler arasında yer aldığını görmekteyiz. Bunun en önemli sebebi, hastanelerde bu mikroorganizmaların yaşamlarını sürdürebilmeleri ve sıklıkla kullanılan antibiyotiklere dirençli olmalarıdır(1).

Epidemiyoloji

Nonfermentatif Gram negatif bakteriler, yatan hastalarda kolonizasyondan, üriner sistem infeksiyonları, özellikle mekanik ventilatöre bağlı olan hastalarda daha belirgin olmak üzere nozokomiyal pnömoniler, bakteremi ve menenjitte uzanan geniş bir spektrumda infeksiyonlara yol açmaktadırlar (2-5). Amerika Ulusal Nozokomiyal İnfeksiyon Sürveys Sistemi (NNIS) verileri incelendiğinde özellikle alt solunum yolu infeksiyonlarında etken olarak saptandıkları görülmektedir(6).

Ülkemizde yapılan hastane infeksiyonlarındaki sürveyans çalışmalarının verileri incelendiğinde, çoğu merkezde *Pseudomonas* spp'nin en sık etken olarak saptandığı, diğer nonfermentatif bakterilerden özellikle *Acinetobacter* spp'nin yine artan oranda bildirildiğini görmekteyiz. Yoğun bakımlarda saptanan hastane infeksiyonları etkenlerinin sıralamasında da yine benzer durum söz konusu olup, hatta bazı merkezlerde *Acinetobacter* spp'nin ilk sırayı aldığı görülmektedir. Ülkemizde çok merkezli yoğun bakım ünitesi nozokomiyal infeksiyon prevalansı çalışmasında Gram negatiflerde *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp ve bunlara ilaveten kendi merkezimizde de sıklığı artan *S.maltophilia* izolasyonundaki artış dikkat çekmektedir (7-11). Ülkemiz için diğer Gram negatif nonfermentatiflerin henüz önemli boyutta olmadığı söylenebilir.

Latin Amerika'da dokuz merkezin katıldığı SENTRY antimikrobiyal sürveyans çalışmasında; alt solunum yolu örneklerinden izole edilen Gram negatif patojenler arasında *Pseudomonas* spp ilk sırada yer alırken, *Acinetobacter* spp üçüncü sıklıkta izole edilen patojen olmuştur ve daha düşük oranda *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia* spp'de etken olarak bildirilmiştir (12).

Pseudomonas spp ve diğer nonfermentatif Gram negatif basiller, yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin çoğuna karşı dirençlidir. Ülkemizde çok merkezli, 1995 yılından itibaren yürütülmekte olan yoğun bakım izolatu Gram negatif bakterilerde yapılan duyarlılık çalışmasının sonuçları toplu değerlendirme için iyi bir kaynak oluşturmaktadır (7-11). Çalışma sonuçlarının yıllara göre dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir. Gram negatif nonfermentatiflerdeki yüksek antibiyotik di-

renci ve nozokomiyal infeksiyonlarda önemi giderek artan *S.maltophilia*'daki çoklu antibiyotik direnci dikkat çekicidir.

Bu toplu çalışmanın ötesinde birçok çalışmanın söz konusu olduğu ülkemizde; *Pseudomonas* suşlarında imipenem, seftazidim, sefoperazon-sulbaktam, siprofloksasin, amikasin, gentamisin için sırasıyla %58-80, %30-65, %52-82, %47-84, %44-84, %19-66 arasında değişen oranlarda duyarlılık bildirilmiştir (13-16).

Acinetobacter suşlarında antibiyotiklere duyarlılığın incelendiği çalışmalarda imipeneme %62-93, seftazidime %5-23, sefoperazon-sulbaktama %41-63.6, amikasin %24-45.5, gentamisine %4.8-37, siprofloksasine %3-47, ampisilin sulbaktama %26-68 oranlarında duyarlılık saptanmıştır (14,17-21).

Kendi hastanemizde yatan hastalardan izole edilen 83 *S.maltophilia* suşu, imipeneme %18, tikarsilin-klavulanik aside %73, trimetoprim-sülfometoksazole %90, siprofloksasine %35, seftazidime %25, aztreonama %12, amikasin %32, tobramisin %13, gentamisine %27 oranlarında duyarlı bulunmuştur (22).

Över ve arkadaşlarının Gram negatif bakterilerde aminoglikozid direnç mekanizmalarını inceledikleri çalışmada toplam 15 merkezden elde edilen 150 *Pseudomonas* spp suşunda gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin ve isepamisin sırasıyla %91.5, %93.2, %62.1, %48.2, %29.2 oranlarında direnç saptanmıştır (23). Gür ve arkadaşları, 11 merkezin katılımı ile gerçekleştirdikleri yatan hasta izolatu 193 *P.aeruginosa* suşunda gentamisin, tobramisin, netilmisin, amikasin ve isepamisin direncini sırasıyla %63.7, %56, %54, %37, %35 olarak daha önce yapılmış olan çalışmalara göre daha düşük oranlarda bulmuştur(24). Direnç oranlarının bu çalışmada daha düşük olması, daha önceki çalışmaların yoğun bakım izolatlarında yapılmış olması ile açıklanabilmektedir. Aydın ve arkadaşları, yoğun bakım izolatu *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* suşlarında aminoglikozidlere direnci sırasıyla gentamisin için %79-%64, tobramisin için %82-%19, amikasin için %63-%73 ve isepamisin için %57-%64 olarak bulmuştur (25). Şahin ve arkadaşları da benzer şekilde *Pseudomonas* suşlarında en yüksek direnç oranını tobramisine (%60) karşı saptamışlar, amikasin direncini %53, isepamisin, gentamisin ve netilmisin direncini %47 oranında bulmuşlardır (26).

Gram negatif nonfermentatif bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıklarının oldukça düşük olduğu görülmektedir. Antibiyotiklere direnç mekanizmalarının başında gelen dış membran permeabilitesindeki değişikliklere ilave olarak, indüklenebilir sefalosporinaz ve antibiyotik eflüks pompalarının varlığı, aminoglikozid modifiye edici enzimlere sahip olmaları, kinolonlara dirençten sorumlu DNA giraz hedef mutasyonları ile direnç mekanizmaları daha komplike hal almaktadır (3,27,28).

Tablo 1: Yoğun bakım izolatu Gram negatif nonfermentatif bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları (%)

Ref.	Yıllar	IMP	CAZ	CFS	CFT	CAX	CPM	CFD	PTZ	TIM	GM	AK	CP
<i>P.aeruginosa</i>													
8	1996	44	37.4	-	1.8	2.4	25	0.6	42.4	-	5.5	25.9	30
9	1997	48	42	-	12	10	43	5	47	-	30	62	43
10	1998	48	42	43	-	13	37	3	61	32	25	43.5	48
11	1999	48	51	48	18	24	45	-	65	36	32	60	49
	2000*	45	53	43	12	18	43	7	58	33	31	57	46
	2001*	52	61	50	-	24	49	9	71	43	34	62	56
	2002*	59	68	58	21	25	61	11	69	50	41	65	60
<i>Pseudomonas spp</i>													
7	1995	71	70	-	-	20	-	-	63	-	27	74	50
8	1996	68	29	-	8.6	11.4	31	2.9	57	-	14	38	40
9	1997	85	51	-	26	21	67	12	55	-	30	67	73
10	1998	60	58	-	-	20	57	7	72	47	40	68	57
11	1999	40	40	56	11	15	40	-	54	21	27	58	53
	2000*	47	53	46	15	20	46	8	56	33	37	57	52
	2001*	50	55	46	-	22	45	9	62	37	32	57	59
	2002*	55	65	55	15	20	59	9	64	37	42	66	63
<i>Acinetobacter spp</i>													
7	1995	92	22	-	-	13	-	-	14	-	39	56	45
8	1996	71	7.5	-	-	5	11	2.5	6.2	-	8.7	29	26
9	1997	55.5	12	-	8.5	9.8	27	9.8	11	-	17	35	33
10	1998	54	10			5.5	14	2	12.6	10	17	25.5	27
11	1999	46	9	29	2	3	15	-	7	7	25	26	20
	2000*	65	14	37	9	7	20	7	15	20	27	35	22
	2001*	66	17	56	-	7	24	3	18	17	26	32	25
	2002*	62	16	57	7	4	27	3	15	15	32	42	25
<i>S.maltophilia</i>													
7	1995	8	85	-	-	23	-	-	62	-	39	85	54
8	1996	14	28.6	-	0	0	14	0	5.6	-	0	0	33
10	1998	11	55	67	-	0	55	22	44	78	11	22	44
11	1999	5	59	55	18	14	36	-	18	68	36	41	59
	2000*	5	68	68	26	0	74	11	26	79	26	26	47
	2001*	7	65	73	-	13	53	29	36	76	35	44	47
	2002*	0	50	75	25	0	50	0	25	50	25	0	50

IMP:İmipenem, CAZ:Seftazidim, CFS:Sefoperazon-sulbaktam, CFT:Sefotaksim, CAX:Seftriakson, CPM:Sefepim, CFD:Sefodizim, PTZ:Piperasilin-tazobaktam, TIM:Tikarsilin-klavulonat, GM:Gentamisin, AK:Amikasin, CP:Siprofloksasin.

*NPRS Çalışması, MSD İlaçları. 2000,2001,2002.

Bu bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavileri, yüksek antibiyotik dirençleri nedeni ile klinikte sorun yaratmaktadır. Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde antipseudomonal etkili beta-laktam grubu bir antibiyotikle aminoglikozidin veya kinolon grubu antibiyotik kombinasyonunun sinerjistik etkili olduğu gösterilmiştir. Sulbaktam ve tazobaktamın *Acinetobacter* suşlarına antibakteriyel etkili olduğu ve bir betalaktam antibiyotiğe eklenmesi etkinliği artırıcı rol oynamaktadır (5). Betalaktam grubu bir antibiyotikle aminoglikozid veya sefoperazon-sulbaktam ya da piperasilin tazobaktam ile aminoglikozid kombinasyonu sinerjistik etkilidir. Ayrıca karbapenem dirençli *Acinetobacter* infeksiyonlarında ampisilin-sulbaktam ile başarılı sonuç alınmıştır (29). İmipenem dahil pek çok betalaktam antibiyotiğe karşı yüksek düzeyde direnç gösteren *S.maltophilia* infeksiyonlarının tedavisinde trimetoprim sülfometoksazol veya tikarsilin-klavulonat ile başarılı sonuçlar alınmıştır (3,4,28). Diğer nonfermentatif Gram negatif bakterilerin antibiyotiklere duyarlılıkları

oldukça farklılık göstermektedir. Tedavi, izolatların duyarlılığına göre yönlendirilmelidir.

Önlem ve Kontrol Önerileri

Bu bakteri grubu ile gelişebilecek nozokomiyal infeksiyonların önüne geçilmesinde hasta bakımı ve hastane çevresi ile ilgili pek çok noktada dikkat edilmesi gereken hususlar söz konusudur. Özellikle sudan zengin ortamı seven bu bakteri grubu ile gelişebilecek infeksiyonların önlenmesi amacı ile hastane sisteminde devamlı kullanılan suyun kontaminasyonunun engellenmesi, hemodializ için hazırlanan distile su sistemlerinin düzenli kontrolü, mekanik ventilatöre bağlı hastalar için nemlendirici sistemlerde mümkünse steril su kullanılması alınacak önlemler arasında sayılabilir. Bu bakterilerin antiseptik ve dezenfektanlara da dirençli olabileceği hatırlanarak, bu solüsyonların uygun konsantrasyonlarda hazırlanmasına dikkat edilmesi, hastalar arası bakteri transferini engellemek amacı ile ortak kullanılacak bir ta-

kım cihazların uygun dezenfeksiyon veya sterilizasyon işlemine tabi tutulması gereklidir.

Akılıcı antibiyotik kullanım politikalarının uygulanması, yüksek direnç düzeylerine sahip bu mikroorganizmaların kazanılmasının önlenmesinde esastır. Hastanelerde infeksiyon kontrol yöntemlerinin taviz verilmeksizin uygulanması, devamlı sürveyans programları ile her bölümün bakteri dağılımının belirlenmesi ve uygun antibiyotiklerin buna göre yönlendirilmesi gereklidir. Tüm bu önlemlere ilaveten en etkili infeksiyon kontrolünün hastalar arası bakteri aktarımında en önemli rolü oynayan el hijyenine dikkat etmek olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arnow PM, Flaherty J. Nonfermentative Gram-Negative Bacilli. In: Mayhall CG(ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams and Wilkins 1996:366-87.
2. Gür D. Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif nonfermentatif basiller ve antibiyotiklere direnç sorunu. Hastane İnfeksiyonları Derg 1999;3:33-9.
3. Çaylan R, Aydın K, Köksal İ. Meningitis Caused by Stenotrophomonas maltophilia: Case report and review of the literature. Ann Saudi Med 2002;22:216-8.
4. Aydın K, Köksal İ, Kaygusuz S, Kaklıkkaya İ, Çaylan R, Özdemir R. Endocarditis Caused by Stenotrophomonas maltophilia. Scand J Infect Dis 2000;32:427-30.
5. Akalın H. Yoğun bakım ünitelerinde P.aeruginosa, Acinetobacter ve diğer tedavisi zor Gram negatif bakteriler. Hastane İnfeksiyonları Derg 1999;3:202-11.
6. National Nosocomial Surveillance System. <http://www.cdc.gov/ncidod/hip/surveill/nnis.htm>.
7. Gür D, Ünal S ve Çalışma Grubu. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere invitro duyarlılıkları. Flora 1996;3:153-9.
8. Günsere F, Mamikoğlu L, Öztürk S, Yucesoy M, Biberoglu K, Yulug N, Doganay M, Sumerkan B, Kocagöz S, Unal S, Cetin S, Calangu S, Koksall I, Leblebicioglu H, Gunaydin M. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospital in Turkey. J Antimicrob Chemother 1999;43:373-8.
9. Aksaray S, Dokuzoğuz B, Guvener E, Yucesoy M, Yulug N, Kocagöz S et al. Surveillance of antimicrobial resistance among gram-negative isolates from intensive care units in eight hospitals in Turkey. J Antimicrob Chemother 2000;45:695-9.
10. Yücesoy M, Yuluğ N, Kocagöz S, Ünal S, Çetin S, Çalangu S and Study Group. Antimicrobial resistance of gram-negative isolates for intensive care units in Turkey: Comparison to previous three years. J Chemother 2000;12:294-8.
11. Leblebicioglu H, Gunaydin M, Esen S, Tuncer I, Fındık D, Ural O, Saltoglu N, Yaman A, Tasova Y and the study group. Surveillance of antimicrobial resistance in Gram negative isolates from intensive care units in Turkey: analysis of data from the last 5 years. J Chemother 2000;12:294-8.
12. Lewis MT, Gales AC, Sader HS, Pfaller MA, Jones RN. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns for isolated from Latin American patients with a diagnosis of pneumonia: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (1998). Diag Microbiol Infect Dis 2000;37:63-74.
13. Aydın K, Çaylan R, Köksal İ, Volkan S, Öksüz R. Pseudomonas aeruginosa suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılığı. Hastane İnfeksiyonları Derg 2000;4:92-6.
14. Arda B, Yamazhan T, Ulusoy S, Özinel M. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen P.aeruginosa ve Acinetobacter türlerinin antibiyotik duyarlılığındaki dört yıllık değişim (1995 ve 1999). Hastane İnfeksiyonları Derg 2001;5:49-53.
15. Gençer S, Benzonana N, Özer S, Kuzu İ, Özyurt Y. Cerrahi yoğun bakım ünitesinden izole edilen bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Yoğun Bakım Derg 2001;1:131-7.
16. Akalın H, Özakın C, Kahveci F. Yoğun bakım biriminde en sık izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. Klimik Derg 1999;12:65-8.
17. Aygün G, Demirkıran O, Utku T, Mete B, Ürkmez S, Yılmaz M, Yaşar H, Dikmen Y, Öztürk R. Environmental contamination during a carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii outbreak in an intensive care unit. J Hosp Infect 2002;52:259-62.
18. Çaylan R, Aydın K, Köksal İ, Volkan S. Acinetobacter suşlarının izole edildiği hastalardaki hazırlayıcı faktörler ve suşların antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM 1998;12:63-9.
19. Taşova Y, Yaman A, Saltoğlu N, Yılmaz G, Kara O, Dündar İH. Nozokomiyal Acinetobacter infeksiyonları. Flora 1999;4:170-6.
20. Palabıykoğlu İ, Bengisun S. Yoğun bakım ünitesi ve diğer ünitelerde yatan hastalardan izole edilen nozokomiyal Acinetobacter baumannii suşlarının invitro antibiyotik duyarlılıkları. Hastane İnfeksiyonları Derg 1999;3:107-10.
21. Erol S, Yazgı H, Aktaş O, Özkurt Z. Nozokomiyal Acinetobacter izolalarında antibiyotik direnci. Hastane İnfeksiyonları Derg 2002;6:19-23.
22. Çaylan R, Yılmaz G, Kaklıkkaya N, Aydın K, Aydın F, Köksal İ. Nozokomiyal S.maltophilia infeksiyonları. Klimik Kongresi 2003 İstanbul.
23. Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH. Gram negatif bakterilerde aminoglikozid direnç mekanizmaları: Son gelişmeler ve Türkiye sonuçları. Flora 2000;5:168-78.
24. Gür D, Tutar İ, Vardar Ünlü G, Ünlü M, Özinel M, Sümerkan B, Eşel D, Kocagöz S, Akova M, Öngen B, Töreci K, Över U ve ark. İsepanisinin hastane izolatu gram-negatif bakterilere karşı in vitro etkisi. Hastane İnfeksiyonları Derg 2001;5:Ek 1:19-24.
25. Aydın K, Çaylan R, Köksal İ, Kostakoğlu U, Bayraktar Ö, Üstünakın M. Yoğun bakım hastalarından izole edilen Gram negatif bakterilerde isepamisin ve diğer aminoglikozidlere direnç. ANKEM 2001;15:74-8.
26. Şahin İ, Şencan İ, Kaya D, Öksüz Ş, Yıldırım M. Yatan hastalardan ve poliklinik hastalarından izole edilen gram negatif bakterilerde isepamisin ve diğer aminoglikozidlere direnç. ANKEM 2002;16:445-9.
27. Hancock R. Resistance mechanisms in Pseudomonas aeruginosa and other nonfermentative Gram-negative bacteria. Clin Infect Dis 1998;27(Suppl 1):93-9.
28. Aydın K, Çaylan R. Stenotrophomonas maltophilia'nın antibiyotiklere direnç mekanizmaları. Flora 2002;7:15-20.
29. Levin AS, Levy CE, Manrique A, Medeiros E, Costa S. Severe nosocomial infections with imipenem-resistant Acinetobacter baumannii treated with ampicillin/sulbactam. Int J Antimicrob Agents 2003;21:58-62.

ÇOK İLACA DİRENÇLİ HASTANE KÖKENLİ GRAM NEGATİF ENTERİK BAKTERİLER: ÜLKEMİZDEKİ DURUM, TEDAVİ ve KONTROL POLİTİKALARI

Yeşim TAŞOVA

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klin. Bakt. ve Enfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Adana

Enterobacteriaceae'lar gerek toplumda gerekse hastane ortamında sık izole edilen mikroorganizmalar olmaya devam etmektedir. *Enterobacteriaceae* ile gelişen enfeksiyonlarda en sık kullanılan antibiyotikler betalaktamlardır. Bunun yanı sıra kinolonlar ve aminoglikozidler de önemli oranda kullanılan antibiyotiklerdir. Bunlarda gelişen, yayılan ve artan antibakteriyel direnç önemlidir.

Enterobacteriaceae 'da beta laktam antibiyotiklere karşı direnç en önemli direnç beta laktamazlar ile gelişir. Bunun dışında ilacın hücredeki etkin konsantrasyonunun azalması (*E.coli*'de *OmpF* ve *OmpC* mutasyonları) ve pompa sistemleri (*E.coli* suşlarında kinolon kullanımı ile indüklenen mar fenotipine benzer direnç) ile olabilir.

Penisilin bağlayan proteinlere bağlanarak onları inaktive eden enzimler olan beta laktamazlar moleküler yapılarına, substrat ve inhibitör profillerine göre belirlenen fonksiyonel özellikleri dikkate alınarak sınıflara ayrılmıştır. İlk kez 1929'da Fleming tarafından farkedilen beta laktamazların sayısı bugün 340'a ulaşmıştır. A,B,C,D olarak dört ayrı grupta toplanmıştır. A,B ve C serin enzimleri, B grubu ise çinko enzimleri içerir. *Enterobacteriaceae*'larda önemli ve sık beta-laktamaz direnci seftazidim dirençli Bush grup 1 oluşturan gram negatif enterik bakteriler, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) oluşturan *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *Proteus mirabilis* ile görülür. Karbapenemlere direnci gösteren metallo-beta-laktamazlar (Class A beta laktamaz) halihazırda seyrek olarak bulunur ama gelecekte önemli bir tehdit olabilir.

Beta-laktamazların prevalansı ülkeden ülkeye, şehirden şehire ve hatta hastaneden hastaneye değişir. Bu şekilde gelişen direncin dinamiği beta-laktamaz enzimlerinin üretimlerinin artması (*Enterobacteriaceae* üyeleri, indüklenbilir betalaktamazı olan türlerde *AmpD* geni defektli dereprese mutantlar) veya beta-laktamaz enzimlerinin etki spektrumunu değiştirecek mutasyonların oluşmasıdır (başta *K.pneumoniae* olmak üzere tüm *Enterobacteriaceae*'lar - GSBL). En sık saptanan beta-laktamazlar TEM ve SHV enzimleridir.

Bush Grup 1 Kromozomal enzimler (*AmpC* beta-laktamazlar) gram negatif bakterilerin hemen hepsinde vardır. *E.coli* ve *Shigella*'da yapısal olan bu enzimler az miktarda sentezlenir. Bu bakteriler dar spektrumlu sefalosporinazlara duyarlıdır. İndüklenbilen kromozomal betalaktamazlar sıklıkla *Enterobacter* türleri, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Providencia* türleri, *Morganella morganii* ve *P.aeruginosa*'da saptanır. Beta laktam antibiyotiklerin beta laktamazları indüklenme yetenekleri farklıdır. Bu enzimler geniş spektrumlu penisilinleri, sefalosporinleri ve monobaktamları hidrolize eder. Beta laktamaz inhibitörleri ile inhibe olmazlar. Beta laktam antibiyotik ortadan kalkınca enzim normal seviyesine düşer. Ancak mutasyon sonucu devamlı yüksek seviyede enzim salınımı (dereprese

mutant) esas sorunu oluşturur. İkinci, üçüncü kuşak sefalosporinler, üreidopenisilinler, aztreonam bu enzimler için zayıf indükleyici ama üretilen enzime duyarlıdır. Bu enzimler bu gibi labil zayıf indükleyiciler ile tedavi sırasında ortaya çıkar. Seçilme sıklıkları 10^{-5} 'dir. Aminoglikozid antibiyotikle birlikte verilmesi seleksiyonu engellemez. Bu antibiyotiklerin tek başına kullanımı dereprese mutantların seçilmesini artırır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin tedavisi sırasında dereprese mutantların seçilme olasılığı %20-40'dır. Dördüncü kuşaktan sefalosporin olan sefepim bu enzimin etkisine göreceli olarak dayanıklıdır. Bu antibiyotiklerin hücre içine penetrasyonları hızlıdır ve bu tip bakterileri seçme riski azdır. Karbapenemler üzerine etkileri çok azdır ama bu enzimlerin aşırı üretimi dış membran porin değişikliği gibi diğer bir direnç mekanizması ile birlikte olursa karbapenem direncine yol açabilir. Karbapenemler indükleyici olmakla beraber dereprese mutantları seçme potansiyeli yoktur. Dereprese mutantlar bir kez seçildikten sonra hastane florasına yerleşmektedir. Kromozomal indüklenbilen beta-laktamazlar *Enterobacter* türlerinde özellikle *E.cloacae*'de her zaman vardır. Sonuç olarak bu enzimi taşıyan bakteriler ile gelişen ciddi enfeksiyonların tedavisinin başında bakteri geniş spektrumlu beta-laktamlara karşı duyarlı görünür ama tedavi sırasında tedavinin 4-10. günlerinde seleksiyon veya mutasyon sonucu direnç gelişebilir. Mikrobiyoloji laboratuvarında tedavi altında üretilmeye devam eden bu bakterilerin her defasında duyarlılık testleri dikkatle yapılmalıdır. Klinik uygulamada ise laboratuvar bu enzim varlığını bildirmese bile daha güvenlisi *AmpC* yapan bakteri enfeksiyonlarında sefalosporinler kullanılmaması, tedavide karbapenem ve kinolonların tercih edilmesidir. *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında sefoksitin, 3.kuşak sefalosporin ve betalaktamaz inhibitörlerine direnç olması *AmpC* enzim varlığını düşündürmelidir. Dereprese beta laktamaz oranları bazı çalışmalarda %40'a kadar çıkmaktadır.

Plazmid kökenli aktarılabılır *AmpC* beta-laktamazlar *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Salmonella* türleri, *C. freundii*, *E. cloacae* ve *P. mirabilis* suşlarında vardır. İndüklenemeyen bu enzimlerin sayısı giderek artmaktadır. Direnç fenotipi kromozomal enzimlere benzer.

Genişlemiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) geniş spektrumlu penisilinler, 3.kuşak sefalosporinler ve aztreonama dirençlidirler. Beta laktamaz inhibitörlerine ve sefoksitine ise duyarlıdır. İndüklenemezler. Plazmid üzerinde bulunan bu enzimlere karbapenemler dirençlidir. GSBL taşıyan bakterilerin çoğu diğer grup antibiyotikler de (aminoglikozid ve trimetoprim-sulfametoksazol gibi) dirençlidir. Ayrıca GSBL (+) *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında kinolon direnci de (%40-55) önemlidir. Özellikle florokinolon ve aminoglikozid kullanımlarında daha sık görülen kinolon direnci bu bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda tedavi seçeneklerini azaltmaktadır. *K.pneumoniae*'da

sıklıkla bulunan bu enzimler *E.coli*, *P.mirabilis* ve diğer *Enterobacteriaceae*'larda da artmaktadır. Çoğu TEM-1 ve SHV-1 enzimlerinin türevleridir. TEM ve SHV dışındaki GSBL'ler bazı özel coğrafik bölgelerde bulunur. *Enterobacteriaceae*'larda da bulunan bu enzimlerden özellikle CTX-M tipi giderek artmaktadır. *Salmonella typhimurium*, *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *C.freundii*, *E.cloacae* ve *Vibrio cholera* izolatlarında gösterilmiştir. Laboratuvarıda *E.coli* ve *K.pneumoniae*'da sefodoksım, seftazidim, aztreonam, sefoksitin, seftriakson MİK değeri 2 µg/mL olması ile GSBL varlığının göstergesidir. Doğrulama testi klavulonat ile MİK değerinde 3 kat azalma olması aranır. Ayrıca disk difüzyon yöntemi ile de sefodoksım ve seftazidim zon çapının β22 mm, aztreonam ve sefotaksım β27 mm ve seftriakson zon çapının β25 olması GSBL göstergesidir. Doğrulama testi seftazidim veya sefotaksım zon çapının klavulonat ile 5mm artması ile konur. Ülkemizde *Klebsiella* türleri arasında GSBL oranı %4-64 arasında değişmektedir.

GSBL sentezleyen organizmalar ile kolonizasyon ve enfeksiyon için risk faktörleri; yoğun bakım biriminde bulunma, yakın tarihte operasyon öyküsünün olması, invaziv girişim, özellikle geniş spektrumlu beta laktam kullanımı, alta yatan hastalıktır. GSBL ile gelişen enfeksiyonlarda hastanede yatış süresi, maliyet ve mortalite daha fazladır.

Sefalosporinleri hidrolize eden farklı GSBL'ler vardır. Duyarlı bile görünse 3.kuşak sefaolsporinlerin kullanımı önerilmez. Sefepim 3.kuşak sefalosporinlere göre beta laktamazlara daha stabil olsa bile GSBL (+) bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonlarda gelecekte çok ümit vaat etmemektedir. Sefepim birinci planda kullanılmamalıdır. Kullanıldığında da yüksek dozlarda tercihan bir aminoglikozid ile kombine olarak kullanılmalıdır. Beta-laktamaz inhibitörlü beta laktamlar (tikarsilin-klavulonat, piperasilin-tazobaktam) da da sefalosporinlerde olduğu gibi MİK değerleri artar. Ayrıca beta laktamazların aşırı üretimi veya beta laktamaz üretimi ile birlikte porin kaybı bu kombinasyonların aktivitesinde azalmaya yol açar. Şiddetli GSBL (+) bakteriler ile gelişen enfeksiyonlarda bu antibiyotiklerin kullanımı sınırlıdır ve gözlenen mortalite oranı bazılarında > %50'dir. Sefalosporin ile beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu bu enfeksiyonların tedavisinde çekici gibi görünmek ile beraber şiddetli enfeksiyonlar ile deneyim azdır. Karbapenemler şiddetli GSBL (+) enfeksiyonlarda seçilecek ilaçlardır. Aminoglikozidler kombine tedavide tercih edilmelidir. Ancak direnç sorunu burada da önemlidir. Siprofloksasine üstün başak bir kinolon henüz yoktur. Ancak GSBL(+) gram negatif enterik bakterilerde kinolon direnci tedavide zorluğa yol açmaktadır (Tablo 1).

Florokinolon Direnci: Florokinolonlar iki bakteriyel hedefe etki ederler; DNA jiraz ve topoizomeraz IV. Bu enzimlerin bloke edilmesi DNA replikasyonunu önler. Florokinolonların bu hedeflere olan aktiviteleri değişiktir. Gram negatif bakterilerde örneğin *E.coli*'de primer hedef olarak DNA jiraza karşı daha potent iken gram pozitiflerde örneğin *S.aureus*'da topoizomeraz IV'e daha potenttir. Bu bakterilerde diğer hedeflere karşı etki daha sınırlıdır. Bu iki bakteri ile yapılan çalışmalar kinolon direncinin primer hedef, sekonder hedef veya her iki

hedefte meydana gelip gelmediğine göre farklı seviyelerde olduğunu gösterdi. Primer hedefteki mutasyonlar sekonder hedefteki mutasyonlardan önce gelir (adım adım gelişen direnç) ve her iki hedefte birden gelişen direnç yüksek seviyeli dirence yol açar. Eski florokinolonlara karşı direnç hücre içindeki daha duyarlı (veya primer hedef) enzimlerin alt birimlerinde mutasyonel aminoasitlerin yer alması sonucu oluşur. Bununla beraber eğer her iki enzim florokinolonlara benzer olarak duyarlı olursa daha sonra primer hedef mutasyonu ile oluşan direnç seviyesi düşük olabilir ve sekonder hedefin duyarlılığı ile sınırlı kalabilir. Tek bir kromozomal gende değişen MİK değerleri ile multipl mutasyonlar oluşabilir. Jiraz mutasyonları pek çok bakteride temel direnç mekanizmasıdır. Topoizomeraz IV mutantları sadece *E.coli* ve *Neisseria gonorrhoeae*'da gösterilmiştir. Kromozomal olarak hedeflerde gelişen değişimin oluşturduğu direnç dışında gelişen diğer mekanizma aktif eflüks mekanizmasıdır. *S.aureus* (NorA) ve pek çok gram negatif bakteride (*Enterobacteriaceae* (marA), *Pseudomonas* türleri ve *Campylobacter* türleri) saptanmıştır. Bu direnç mekanizması diğer grup (beta laktam antibiyotikler, tetrasiklin, kloramfenikol gibi) ve farklı yapıdaki maddeleri de (akriflavin, etidium bromid, benzalkonium klorid gibi) etkiler. Florokinolonlara karşı gelişen direncin önemli bir özelliği birkaç mutasyonun birikimi, hem DNA jiraz hem de bakteriyel permeabiliteyi etkileyen ve çok yüksek MİK'lere sahip suşların oluşumu (siprofloksasin MİK 32-1024) ile sonuçlanan bir direnç olmasıdır. Bu gibi suşlar *S.aureus*, *Enterobacteriaceae* ve *P.aeruginosa* izolatları arasında gözlenmiştir.

On yıldan uzun süredir kullanımda olan kinolonların hem insanlarda hem de hayvanlarda yaygın ve yanlış kullanımı direnç oluşumuna ve yayılımına yol açmıştır. Florokinolonlara direnç gelişimine neden olan mutasyon oranı 10^{-6} - 10^{-10} 'dur. Dirençli mutantlar antibiyotik konsantrasyonu MİK'in 8 katından daha az olursa in vitro ve in vivo olarak gelişebilir. Her hangi bir florokinolon ile seçilen dirençli mutant diğer bileşiklere değişen seviyelerde çapraz direnç gösterir. Örneğin nalidiksik aside dirençli dirençli mutant genellikle siprofloksasine dirençlidir ama MİK seviyesi 0,01Φg/mL'den 0,1Φg/mL'e artar. Düşük seviyede dirençli bazı mutantlar rutin MİK yöntemi ile saptanmayabilir. Bununla beraber bunlar daha yüksek MİK'lerde seçilmeye eğilimli oldukları için onları identifiye etmek önemlidir. Siprofloksasin tüm dünyada hayvanlar ve insanlarda en sık kullanılan kinolonlardır. Florokinolon dirençli *Salmonella* veya *Campylobacter* türleri hayvanlarda izole edilmiştir ve insanlara aktarılmaktadır.

Florokinolonlar başlangıçta gram negatif bakteri enfeksiyonlara karşı olduğu için önemli oranda direnç gelişiminin de bu grup bakterilere karşı olması şaşırtıcı değildir. Özellikle belli durumlarda direnç gelişimi belirgindir. Bunlar yoğun bakım koşulları, florokinolon profilaksisi alan kanser hastalarıdır. Florokinolonlara karşı direncin her bölgenin, hastanenin kendi direnç paternlerini izlemesi ve önlemleri alması en akılcı yöntemdir. Toplum kökenli *Enterobacteriaceae*'lara (*E.coli*, *Klebsiella* türleri, *Proteus mirabilis* ve *Salmonella* türleri) karşı kinolonlar önemli oranda etkilidir. Pek çok ülkede *E.coli* izolatlarının >%98'den fazlası siprofloksisine duyarlıdır. Ancak gelişmiş ve ge-

Tablo 1: GSBL (+) bakterilerin oluşturduğu şiddetli enfeksiyonlarda tedavi seçenekleri

Enfeksiyon tipi	İlk seçilecek ajan	Alternatif tedavi
Bakteriyemi	Karbapenem	Siprofloksasin
Nozokomiyal pnömoni	Karbapenem	Siprofloksasin
Intraabdominal enfeksiyon	Karbapenem	Siprofloksasin
Üriner sistem enfeksiyonu	Siprofloksasin	Amoksisilin-klavulonat
Menenjit	Meropenem	Polimiks B eklenmesi

lişmekte olan ülkelerde florokinolon direnci gelecekteki en önemli tehdit olarak görülmektedir. Siprofloksisin dirençli *Salmonella* türlerinin sıklığı artmaktadır. Örneğin İngiltere’de *S.haddar* ‘da kinolon direnci son 5 yılda %40 civarına kadar çıkmıştır. *Shigella* türlerinde direnç hala <%5 kaddır ancak Çin’de giderek artan direnç oranları vardır (%50). *E.coli* toplum kökenli idrar yolu enfeksiyonlarında >%98 etkindir. Özellikle Fransa ve İspanya’da önem kazanan ve %10 civarına çıkan kinolon direnci korkutucudur. Yine bazı Güney Amerika ülkelerinde %14, Kore ve Filipinler’de %25 ve Çin’de %53’e varan direnç önemlidir.

Nozokomiyal etken olarak *Enterobacteriaceae*’da ise Avrupa’da direnç önemli bir sorun olmaya başlamıştır. Özellikle hala çok ilaca dirençli üriner sistem enfeksiyonlarında ilk tercih olarak kinolonların kullanımı bunun önemli bir nedeni olabilir. Yine bu ajanlar genişlemiş spektrumlu beta laktamaz yapan *Klebsiella pneumoniae* ile gelişen üriner sistem enfeksiyonlarında da ilk tercihtir. Florokinolon dirençli *K.pneumoniae*’ların >%40 Fransa ve bazı ülkelerden izole edilmiştir. 1997-2000 yılında Türkiye’nin de içinde olduğu çok merkezli Avrupa çalışmasında (MYSTIC Program) izole edilen 785 izolatın %80-88’i siprofloksasine duyarlı bulunmuştur. Aynı çalışmada *Enterobacter* türleri (n:670) için duyarlılık oranı %80-89 olarak saptanmıştır. Amerika, Kanada ve Latin Amerika ülkelerini içeren diğer bir çalışmada toplam 9519 ram negatif kan izolatında yapılan çalışmada (SENTRY) en sık izole edilen etkenler olan *E.coli* ve *K.pneumoniae*’nın kinolonların duyarlılık oranları sırası ile %86,8-97,7 ve %83,4-98,4 arasında değişir. Aynı çalışmada izole edilen 399 *Enterobacter* türlerinin kinolonlar aminoglikozitler ile en aktif ajan olarak öne çıkmıştır (duyarlılık %89,5). Kinolon direnci *Citrobacter* duyarlılığı %60-100, *Serratia* türlerinde % 100-72,2 arasında değişmektedir. Yine Av-

rupa’da Türkiye’den de iki merkezin katıldığı bir çalışmada 445 *K.pneumoniae* ve 238 *K.oxytoca* suşunda kinolon direnci özellikle seftazidim dirençli suşlarda dikkat çekici bulundu (*K.pneumoniae* ‘da siprofloksasin duyarlılığı %55). Diğer çalışmalarda *Serratia marcescens*’de de > %50 varan direnç vardır.

KAYNAKLAR

1. Paterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta lactamases. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:460.
2. Vahapoğlu H. Beta laktamazlar ve hastane enfeksiyonları açısından önemleri. *Hastane İnfeksiyon Dergisi* 1999; 3:222.
3. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility Testing: Special needs for fastidious organisms and difficult-to-detect resistance mechanisms. *Clin Infect Dis* 2000; 30:799.
4. Lautenbach E, Strom BL et al. Epidemiological investigation of fluoroquinolone resistance in infections due to ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1288.
5. Gür D. Flora Betalaktamazlar. 1997; Ek: 1997: 2: 1.
6. Bush K. New beta-lactamases in gram negative bacteria: Diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. 2001: 32: 10.
7. Gülay Z. Beta laktam ve karbapenemlere direnç. 2001: 3: 210.
8. Cunha BA. Effective antibiotic resistance control strategies. 2001; 357: 1307.
9. Jones RN, Baquero F et al. Inducible beta lactamase mediated resistance to third generation cephalosporins. *Clin Microbiol Infect*. 1997; (suppl 1): 3: S7.
10. Livermore DM et al. Detection of beta lactamase-mediated resistance. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48 (Suppl S1): 59.

ÇOK İLACA DİRENÇLİ HASTANE KÖKENLİ GRAM POZİTİF BAKTERİLER: ÜLKEMİZDEKİ DURUM, TEDAVİ VE KONTROL POLİTİKALARI

Taner YILDIRMAK

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Hastane enfeksiyonu etkenlerinin dağılımında gram negatif bakterilerin oransal üstünlüğü son 20 yıl içinde gram pozitif bakteriler lehine dönmüştür. Dirençli gram pozitif enfeksiyon artışı destekleyen başlıca değişkenler; yaygın ve uygunsuz antibiyotik kullanımı, hastane ortamında etkin enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanamaması, artan parenteral girişim ve manüplasyonlar, greft, protez uygulamaları, uzun yatış süreleri, yetersiz postoperatif ve yoğun bakım koşullarıdır.

Gram pozitif koklardan direnç bakımından takibi gereken hastane kökenli başlıca bakteriler stafilokok, enterokok ve pnömokoklardır. Günümüz koşullarında bu bakterilerle gelişen enfeksiyonlar hastaneyle sınırlı kabul edilemez toplum kaynaklı olgularda paralel artış da görülür. Bu izolatların dirençli kökenleriyle gelişen enfeksiyonlar, özellikle yaşlı, immun baskılanmış, eşlik eden hastalıkları bulunan kişilerde morbidite ve mortaliteyi yükseltir, tedavileri pahalı ve zordur.

Stafilokoklarda beta laktamaz oluşumuyla gelişen penisilin direnci %95 düzeyindedir. Metisilin direnci ülkemizde 90'lı yılların başında ve ortalarında %50'leri geçmezken günümüzde birçok üniversite ve eğitim hastanelerinde özellikle yoğun bakım izolatlarında bu oran %70-90'a yükselmiştir. Metisiline dirençli stafilokoklar tüm beta laktam antibiyotiklere ve diğer antibiyotiklerden birçoğuna dirençlidir. Bu izolatlar ile infekte olan hastalar genellikle glikopeptid antibiyotiklerle tedavi edilmekte hatta yüksek endemisite olan kurumlarda bazı cerrahi operasyonlarda profilaktik glikopeptid kullanımı gerekli olmaktadır. Ülkemiz için stafilokoklara yönelik prevelans çalışmaları ile az sayıdaki olgu raporları glikopeptid direncinin henüz öncelikli klinik sorun olmadığını gösteriyor.

Enterokoklar çoğul direnç geliştirme potansiyeli yüksek patojenlerdir. Beta laktam ve aminoglikozidlere direnç >20 yıl, vankomisin direnci ortaya çıkışı üzerinden 15 yıl geçmiştir. Ülkemizde ilk VRE enfeksiyonu 5 yıl önce tanımlansa da yayınlanmış olgu sayıları düşüktür.

Pnömokoklarda penisilin direnci 35 yıl önce belirlenmiş, 1990'lerden itibaren klinik bir sorun oluşturmaya başlamıştır. Ülke ve bölgelere göre direnç oranları büyük farklılıklar gösterebilir. Türkiye'de yapılan prevelans çalışmalarında yüksek düzey penisilin direnci oranları düşüktür.

Gram pozitif dirençli mikroorganizmaların tedavisinde yeni geliştirilen antibiyotikler tedavi seçeneklerinde kısmi açılım sağlamaktadır. Oksazolidon grubundan Linezolid (Zyvox®, Pharmacia & Upjohn)

2000 yılında FDA onayı almış, bakteriyostatik etkili sentetik bir antibiyotiktir. VREF ile MRSA enfeksiyonlarında >%80 üzerinde başarılı olduğu gösterilmiştir. Oral ve parenteral uygulanabilir. Streptogramin grubundan kinopiristin/dalfopiristin (Synercid® Rhone-Poulenc Rorer) ise sinerjik etkili iki farklı bileşenden oluşur. 1999 yılında VREF ve komplike cilt enfeksiyonları için FDA onayı almıştır. MRSA ve VREF enfeksiyonlarında 2/3 oranında klinik ve bakteriyolojik kür sağladığı bildirilmiştir. Sadece parenteral infüzyonla kullanılan bakteriyostatik bir ilaçtır. Penisilin dirençli pnömokokların tedavisinde kullanılacak yeni seçenekler arasında yeni kinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin) ve ketolidler (telitromisin) yer almaktadır.

Sürekli yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi yanında asıl önemli direnç gelişmesini önlemeye yönelik tutumların belirlenmesidir. Hastanede yatan erişkinlerde antibiyotik direnç gelişimini önlemeye yönelik CDC tarafından belirlenen temel kurallar şunlardır;

A- Enfeksiyonu önle

- 1- Aşıla
- 2- Kateterleri çıkar

B- Enfeksiyona etkin bir şekilde tanı koy ve tedavi et

- 3- Patojeni hedef al
- 4- Uzmanına danış
- 5- Antibiyotikleri akılcı kullan
- 6- Antibiyotik kontrolü uygula
- 7- Yerel verileri kullan
- 8- Kontaminasyonu değil enfeksiyonu tedavi et
- 9- Kolonizasyonu değil enfeksiyonu tedavi et
- 10- Vankomisine ne zaman hayır diyeceğini bil
- 11- Enfeksiyon tedavi olduğunda veya dışlandığında antibiyotik kes

C- Bulaşı önle

- 12- Patojeni izole et
- 13- Bulaş zincirini kır

Tüm önlem ve gelişmelere karşın gram pozitif çoğul dirençli enfeksiyonlardaki artış ülkemiz insanı ve kaynaklarını tehdit eden bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

ANAEROB BAKTERİ İNFEKSİYONLARI: KÜLTÜRDE SORUNLAR

Müzeyyen MAMAL TORUN

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

ANAEROP NEDİR?

Anaerob bakteriler üreyebilmek için ortamdaki serbest oksijenin uzaklaştırılmasına gereksinim duyan, normal atmosferde veya %5-10 karbondioksitli ortamda katı besiyerlerinde üreyemeyen bakterilerdir. Anaerob bakteri tanımı içinde oksijene duyarlılıkları değişkenlik gösteren bakteriler yer almaktadır. Oksijene olan duyarlılıkta ortamdaki oksijeni konsantrasyonu, superoksit radikal konsantrasyonu, peroksitler ve oksido-redüksiyon potansiyeli önemlidir. Loesche, anaerob bakterileri kesin (strict) ve ılımlı (moderate) anaeroplardan olmak üzere iki grupta toplamıştır. Kesin anaerob bakteriler %0.5'den daha fazla oksijen varlığında katı besiyerlerinde üreyemezler. Bazı Treponema türleri, Selenomonas ve *Clostridium haemolyticum* bu gruba girer. İlımlı anaeroplardan %2-8 (ortalama %3) oksijen varlığına tolerans gösterebilirler. *Bacteroides fragilis* grubu, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella oralis* ve *Fusobacterium nucleatum* ılımlı anaeroplardan grubunda bulunan önemli klinik patojenlerdir. Bunların oksijene duyarlılıkları bazen aynı tür içinde bile suştan suşa farklılık gösterir. Rosebury(1) bir *P.melaninogenica* suşunun %0.1 oksijen varlığında iyi ürediğini fakat %1 oksijende üremediğini, bir başka suşun %2 oksijen varlığında ürediğini fakat %4 oksijende üremediğini bildirmiştir. Mikroaerofil bakteriler, %21'in üzerinde oksijen bulunan ortamlarda üremeyen yada çok zayıf bir üreme gösteren bakterilerdir. Örneğin mikroaerofil bir bakteri olan *Campylobacter jejuni* en iyi %5 O₂, %10 CO₂ ve %85 N₂ bulunan ortamlarda ürer. Aerotoleran anaeroplardan ise normal atmosferde ya da %5-10 CO₂ varlığında ince bir üreme gösteren, anaerob ortamda daha iyi üreyen bakterilerdir. *C.histolyticum*, *C.tertium* gibi.(2)

Vücudun çeşitli bölgelerindeki flora bakterileri arasında yer alan anaeroplardan sıklıkla ciddi ve yüksek mortaliteye sahip infeksiyonlara sebep olabilirler. Hem klinisyenler hem de mikrobiyologlar 20-30 yıldan daha fazla süredir anaerob infeksiyonlar hakkında çok daha fazla bilgilenmelerine rağmen bunlar şüphesiz hala en sık gözden kaçabilen infeksiyonlardır. Anaerob kültür metodları pahalıdır, zaman alıcıdır, fakültatif anaerob bakterilerinkiler kadar iyi standardize edilememiştir. Çünkü anaeroplardan çoğunlukla yavaş ürerler, ya da özel besiyerlerinin ve suplemanların kullanımını gerektirirler. Anaerob infeksiyonların ciddi ve ağır seyrettiği durumlarda, altta yatan hastalığı olanlarda ve yaşlılarda gelişen infeksiyonlarda ve ampirik tedaviye yanıt vermeyen durumlarda anaerob kültür mutlaka yapılmalıdır (3). Anaerob kültürlerin başarılı olması için bazı prensiplere bağlı kalmak gereklidir.

1. Anaerob infeksiyonların olası kaynaklarını tanımlayan hekim ve hemşirelerle ile sıkı bir şekilde iletişim, konsültasyon ve eğitim ile normal flora kontaminasyonundan kaçınılması elde edilen yalnızca genel uygun örneklerin selektif kültürü.
2. Klinik örneklerin hızlı bir şekilde ve uygun taşıma sistemleri kullanılarak laboratuvara ulaştırılması.
3. Uygun olmayan veya çoklu örnekler alındığı zaman reddetme/ ha-

ber verme sistemi.

4. Ekimler için kullanılacak olan besiyerlerinin taze indirgenmiş besiyerleri olması.
5. Ekim yapılan besiyerlerinin inkübasyonu için uygun bir anaerob sistemi kullanılması.
6. "Karışık flora" yalnızca "Gram pozitif anaerob koklar.." gibi olası raporları kapsayan izolasyon ve identifikasyon derecelerinin tanımlanabilmesi için mantıklı bir ön bilgi.

ANAEROP KÜLTÜR İÇİN ÖRNEKLERİN TOPLANMASI

Anaerob infeksiyonların mikrobiyolojik tanısı klinik örneğin uygun bir şekilde alınması ile başlar. Örnek alınmasında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta örneğin doğrudan infekte bölgeden alınmasıdır. Florasında anaerob bakterilerin bulunduğu bölgelerden alınan ya da normal flora ile kontamine olan örneklerin tanınabilir değeri yoktur. Anaerob kültür için pürülan sıvılar en iyi iğne ve enjektör ile, infekte dokular parçaları eksizyon veya biyopsi ile alınır. Yeterince örnek alınmaması, ayrıca pamuğa yapışan yağ asitleri ve tutulan oksijenin anaeroplara toksik etki yapması nedeniyle, sürüntü örnekleri anaerob kültür için kabul edilmese de operasyon sırasında pamuklu tahta saplı bir eküvyon ile alınan örnek anaerob kültür için kullanılabilir. Ancak eküvyon hemen taşıma ortamına daldırılmalı, çubuk kırılmalı ve kabın ağzı hemen kapatılmalıdır. Aynı şekilde pürülan akıntılarının derin sürüntüleri de eküvyon ile alınabilir.

Hangi örneklerden hiçbir zaman anaerob kültür yapılmalıdır?

Aşağıda bildirilen bölgelerden alınan örnekler anaerob kültür için kabul edilmemelidir. Çünkü bu bölgelerdeki normal kommensal anaeroplardan patojen anaeroplardan ayırt edilmesi mümkün değildir.

Anaerob kültür yapılmaması gereken örnekler:

- Burun yoluyla alınan solunum örnekleri (nazofaringeal sürüntüler gibi.)
- Ağız yoluyla alınan solunum örnekleri (Boğaz sürüntüleri ve balgam; bronkoskopik örnekler, korunmuş fırça tekniği hariç.)
- Gastrointestinal yoldan alınan örnekler (gastrik muhteva, dışkı, rektal sürüntüler; Clostridium botulinum ve fazla miktarda şüpheli bakteri üremesi hariç.)
- Ürogenital yol örnekleri (Vaginal ve servikal sürüntüler , idrar.)
- Otopsi örnekleri.
- Deri ve mukoza sürüntüleri.

ANAEROP KÜLTÜRLER İÇİN ÖRNEKLERİN TAŞINMASI

Örneklerin havasız bir ortamda ve bekletilmeden laboratuvara ulaştırılması çok önemlidir. Taşınma zamanı ve şekli örneğin özelliğine ve hacmine göre değişir. Oda ısı örneklerin taşınması için en uygun ısıdır. Çünkü oksijen düşük ısılarında daha iyi diffüze olur.

Hangi örneklerden anaerop kültür yapılmalıdır?

Anaerop kültür için uygun örnekler

İnfeksiyon bölgesi	Uygun örnek	Örnek alma metodu
Baş ve Boyun	Aspirat Doku biyopsisi	Perkütanöz iğne biyopsisi Cerrahi
Periodontal	Gingiva bölgesi debrisi Aspirat	Steril "paper point" ile İğne aspirasyonu ile
Akciğer	Akciğer aspiratı Doku biyopsisi Derin bronş sekresyonları	Perkütanöz iğne aspirasyonu Cerrahi ile Transtrakeal aspirasyon, Korunmuş bronşiyal brush, Bronkoalveolar lavaj
Eklemler	Plevra sıvısı Eklem sıvısı	Torasentez Perkütanöz iğne aspirasyonu
Abdomen	Periton sıvısı Apse muhtevası Safra Doku biyopsisi	Perkütanöz iğne aspirasyonu Cerrahi ile aspirat (CT ve ultrason yardımı ile) Cerrahi ile (T tüpü) Cerrahi ile
Kadın genital yolu	Periton sıvısı Endometriyum materyali Doku biyopsisi	Kuldosentez Endometriyumdan emilimle alınan materyal Cerrahi
Kemik Küretaj	Biyopsi	Cerrahi ile
Diğer yumuşak dokular	Aspirat Doku biyopsisi Aspirat Doku	Derin doku aspiratı Cerrahi ile Perkütanöz iğne aspirasyonu Küretaj ile
Üriner yol	Mesane idrarı	Suprapubik aspirasyon

- Büyük hacimli sıvılar (periton sıvısı gibi) ya da büyük doku parçaları (steril tuzlu su ilave edilerek) steril bir kaptaki taşıma besiyerine gereksinim olmaksızın taşınabilirler.
- Enjektörle alınan aspirasyon örnekleri doğrudan iğne ile anaerop taşıma ortamına injekte edilmeli, iğne ya da enjektör laboratuvara gönderilmelidir. İğne ucu potansiyel bir tehlike oluşturabilir, ayrıca plastik enjektörlerden oksijen sızabilir. Ancak, taşıma ortamı sağlanamayan durumlarda ve örnek hemen gönderilecekse taze eksüda ve sıvı örnekler içindeki hava kabarcıkları dikkatlice çıkarıldıktan sonra, iğnenin ucuna steril bir koruyucu konularak laboratuvara ulaştırılır.
- Biyopsi ve küretaj örnekleri anaerop taşıma ortamlarıyla taşınmalıdır.
- Zorunlu hallerde alınan sürüntü örnekleri anaerop taşıma ortamıyla taşınmalıdır.
- Kan kültürleri BACTEC şişeleri ile taşınabilir. Anaerop üretim için besiyerine %10-20 kan ilave edilmesi gereklidir. Bu nedenle BACTEC şişelerindeki besiyeri hacmi anaerop şişelerde 30 ml'den 25 ml'ye indirilmiştir. Ortama SPS ilavesi üretim şansını artırır.(2,4,5)

Anaerop kültür için örneklerin taşınması amacıyla kullanılan çeşitli ticari sistemler vardır:(4)

Tüp veya şişeler:Tüp veya şişeler yarı katı besiyeri, %5 CO₂'li atmosfer, indirgen madde ve reazurin indikatörü içerirler.Genellikle eküvyon ile alınan örnekleri taşımak için tüpler, sıvı örnekleri taşımak için şişeler kullanılır. (Becton Dickinson-Port-A-Cul sistem; San Joe CA-Anaerobic transport Medium; Scott Laboratories-Anaport and Anatube gibi).

Eküvyon/plastik kap sistemi: İçinde Cary-Blair, Amies transport veya PRAS bulunan plastik tüp veya plastik kap içine eküvyon yerleştirilmiştir. (Anaerobic Culturette system – Becton Dickinson, PRAS Anaerobic Transport System – Remel Inc gibi).

Plastik torba sistemleri: CO₂ üretici sistem, palladyum katalizör ve anaerop indikatör içeren şeffaf plastik torbalardır. (Pouch System - Difco Laboratories, Bio-bag-Becton Dickinson gibi)

ANAEROP KÜLTÜR ÖRNEKLERİNİN İNCELENMESİ

Anaerop kültürler için alınan örnekler inceleme önceliklerine göre 3 kategoride toplanabilir.

Kategori A örnekleri: Anaerop kültürler için uygun alınma ve taşınma durumlarına bakılmaksızın bu örneklerin anaerop kültürü yapılır.

Kategori B örnekleri: Bunlar anaerop kültür istenildiği takdirde alınma ve taşınma kurallarına uygun olmasa bile anaerop kültürü yapılan örneklerdir.

Kategori C örnekleri: Bunlar anaerop kültür istenildiği takdirde ancak taşıma ve alınma kurallarına uyulmuşsa anaerop kültürü yapılan örneklerdir.

Anaerop kültür için öncelik tanınması gereken örnekler aşağıdadır.

Kategori A örnekleri:

- Akciğer , karaciğer, dalak, beyin, bağ doku ve kas doku örnekleri.
- Kan, vitroz/aköz sıvı, solunum sisteminin yıkama örnekleri (PBS) gibi steril sıvılar.
- Derin bölgelerdeki apselerden alınan steril aspiratlar.(Beyin, subdural, epidural, göz/orbita, karaciğer, akciğer,safra, mediastinum)

Kategori B örnekleri:

- BOS, safra, amniyosentez sıvısı, plevra sıvısı, timpanosentez sıvı-

sı, periton sıvısı, perikart sıvısı, sinüs aspirasyonu, idrar (yalnızca suprapubik aspirasyon) gibi steril sıvılar.

- Septik düşük parçaları, kemik, endometrium, plasenta, kalp ve perikart dokuları.
- Diğer yara/aspirasyon örnekleri(Yalnızca Gram bildirilmelidir), Bezold apsesi, ısırık yaraları, dakriyosistit, miyokart apseleri abdomen, kol bacakların derin yaraları, tubo- ovarian apseler.

Kategori C örnekleri:

- İntra-abdominal apseler-drenajlar
- Dental infeksiyonlar
- Cerrahi yara infeksiyonları
- Yüzeysel yaralar (ısırıklar hariç)
- Diyabetik ayak sürüntüleri
- Dekubitus ülserleri
- Drenajlar (göğüs tüpleri, intra-abdominal drenler, T tüpleri.
- Normal aerop kommensalleri ile kontaminasyonun yüksek olduğu apse sıvıları (peritonsiller, perirektal, perineal, pilonidal, prostatik, intra-peritoneal, intra-abdominal, tubovajinal)

Örneklerin direkt incelenmesi:

Kültürden önce örneklerin makroskopik ve Gram yaymalarının incelenmesi büyük önem taşır (2,4).

Makroskopik incelemede kötü koku, sıvı örneklerdeki pürülan görünüm, nekrotik doku varlığı, gaz ve sülfür taneciklerinin bulunması anaeroplardan varlığı konusunda değerli ipuçları verebilir. Bu özellikler ve gram boyalı yaymalardan elde edilen bilgiler, ön bir raporda bir araya getirilerek değerlendirilmeli ve en kısa zamanda klinisyene gönderilmeli ya da telefonla bildirilmelidir. Uçucu yağ asitleri ve aminlere bağlı kötü koku her zaman anaeroplardan varlığı ile bağlantılıdır. Anaerop bakteriyolojide zaman çok önemli olduğu için geçici raporlar verilir. örneğin; En kısa zamanda direkt makroskopik ve mikroskopik (Gram) inceleme sonucunun bildirilmesini takiben 24 saat sonra verilen rapor aerop / fakültatif anaerop üremeye ilgili ön bilgileri verebilir, 48 – 72 saat sonra anaeroplara ilgili ön bilgilerin yanı sıra anaerop olmayanlarla ilgili daha kesin bilgiler verir (2,4).

Gram yaymaları anaerop kültür için kabul edilen her örnekten hazırlanmalı ve fiksasyon için ısı yerine metanol tercih edilmelidir. Gram yanı sıra Giemsa ve Wright yöntemiyle boyalı prepasyonlar da hazırlanabilir. Gram boyalı yaymalarda görülen konak ve bakteri hücrelerinin morfolojileri ve relatif miktarları, örnek kalitesi hakkında bilgi vereceği gibi belirli bakteri türlerinin varlığı ile ilgili ipuçları ve özel selektif besiyerlerinin seçilmesinde yardımcı olur. Ayrıca, Gram boyama bilgileri örneğin taşınması ve izolasyon etkinliği için kalite kontrolü sağlar. Bazı durumlarda karanlık alan ve faz-kontrast mikroskopisi, rutin besiyerlerinde üretilemeyen hareketli organizmaları, sporları ve morfotipleri (spiroketler) tanımlamada yardımcı olabilir (2,4).

Örneklerden immunofluorescens boyama ve direkt gaz kromatografi analizi de direkt incelemede kullanılabilir (2).

Örneklerin ekimi

Anaerop kültür için gönderilen örnekler, gecikmeksizin işleme sokulmalıdır. İnfeksiyonun tipi, altta yatan hastalıklar/durumlar ve antimikrobiyal tedavi gibi kesin klinik bilgiler, örnekler ile birlikte gönderilmelidir. Direkt makroskopik ve mikroskopik incelemeden elde edilen ipuçlarıyla bileştirilen bu bilgiler, mikrobiyoloji primum ekim için gerekli uygun besiyerlerini seçmede yönlendirmek için gereklidir.

Rutin anaerop kültürler için üç tip besiyeri önerilmektedir(4,7).

1. Selektif olmayan genel üretim agar besiyerleri.
2. Selektif agar besiyerleri.
3. Geri-dönüş sıvısı.

1. Selektif olmayan genel üretim besiyerleri.

CDC Anaerop kanlı agar (AnBAP)

Brucella, beyin-kalp infüzyon ve Colombia gibi baz agarlara %5 koyun kanı, hemin, K₁ vitamini ve L – sistein, Schaedler agara ise %5 koyun kanı ve K₁ vitamini ilavesiyle hazırlanır. Bütün anaeroplardan ilk izolasyonu için kullanılır. Bu besiyerlerinin hazırlanmasında kullanılan agar çeşidi belirli anaerop gruplarının üremesini artırmak açısından farklılıklar gösterir. Bu nedenle izolasyon etkinliğini maksimuma çıkarmak için iki farklı baz agar ile hazırlanan besiyerlerinin kullanılması tavsiye edilmektedir.

2. Selektif agar besiyerleri.

Kanamisin – vankomisinli kanlı agar (KV)

Bacteroides spp., Prevotella spp., Fusobacterium spp. ve Veillonella spp. izolasyonu için faydalıdır. Porphyromonas izolasyonu için kullanılacaksa 7.5 µg/ml olan vankomisin konsantrasyonu 2 µg / ml'ye azaltılmalıdır.

- Fenil – etil alkollü agar (PEA)
Pek çok gram negatif ve gram pozitif zorunlu anaerop bakteriyi üretmek için kullanılır.
 - Anaerop Paromamisin-Vankomisinli kanlı agar (PV) *Bacteroides fragilis* grubu, pigment oluşturan ve oluşturmayan Prevotella spp, *Fusobacterium nucleatum*, *F. necrophorum*, *F. mortiferum*, Veillonella ve diğer spor oluşturmayan anaerop gram negatifler için mükemmel bir besiyeridir. KV ve PV birlikte kullanılmaz. biri tercih edilir.
 - Sikloserin- sefoksitin-fruktoz agar (CCFA)
C. difficile'nin selektif izolasyonu için kullanılır.
 - Colistin – nalidiksik asitli agar (CNA)
PEA yerine kullanılabilir.
 - Bacteroides safra – eskülin agar.
B. fragilis grubu ve *Bilophila wadsworthia*'nın ilk izolasyonu ve tahmini identifikasyonu için uygundur.
- Selektif olmayan besiyerleri ile birlikte selektif besiyerlerinin kullanımını kültürün başarısını artırır. Örneklerin selektif olmayan bir agar ile birlikte tek bir selektif besiyerine (KV agara) ekilmesi anaeroplardan üremesini %77 den %94'e çıkarmaktadır.

3. Geri-dönüş sıvısı (Back – up. broth)

- Zenginleştirilmiş tiyoglikolatlı besiyeri (THIO)
 - Etil glükozlu besiyeri.
- Bu besiyerlerinin kullanımı agar üzerinde üreme olmadığında, zayıf bir üreme olduğunda, örnekte az sayıda bakteri bulunduğu durumda oldukça faydalıdır.

Anaerop bakterilerin kültürü için kullanılan anaerop sistemler

Anaerop bakteriyolojide örneklerin incelenmesi sırasında oksijensiz ortamı sağlamak amacıyla kullanılan birkaç anaerop inkübasyon sistemi vardır. Bu sistemlerde %85 N₂, %10H₂, %5 CO₂'den oluşan karışım ile anaerop ortam sağlanır (4).

1-Anaerop jar teknikleri Anaerop ortamı sağlamak amacıyla kullanılan alternatif bir metodtur. Bu teknikte, jardeki hava boşaltılarak yerine oksijen içermeyen gaz konulur. Bu gaz karışımı genellikle %85 Nitrojen, %10 hidrojen ve %5 karbondioksitten ibarettir.

- a. GasPak sistemi (BBL, OXOID, Becton Dickinson): Kuru ve sulu sistemler
- b. Boşaltma-yerine koyma sistemi:

2- Anaerop disposibl plastik poşetler:

- a. Bio-bag sistem (Becton dickinson)
- b. Anaerobic Pouch sistem-katalizörsüz (Difco Laboratories)
- c. Anaerocult sistem (Merck)

Anaerobic Pouch ve Anaerocult sistemleri yalnızca bir veya iki petri inkübe edileceği zaman anaerop jar veya anaerop kabinlere alternatif olarak kullanılır.

- 3- **Anaerop kabinler** (Coy Laboratory, San Jose, Cincinnati...)
- 4- **Anaerop "Holding" jar.**
- 5- **PRAS** (önceden indirgenmiş anaerobik sterilizasyon):

yukarıda bildirilen anaerop sistemler arasında en sık kullanılan anaerop jar sistemleridir. Yapılan çalışmalar klinik olarak anlamlı olan anaeroplara ortaya çıkarmak için anaerop jar sistemlerinin yeterli olduğunu göstermektedir.

Kültürlerin inkübasyonu

Anaerop bakterilerin klinik örneklerden ilk izolasyonu için en uygun sıcaklık 35-37°C'dir. Ekim yapılan besiyerleri anaerop ortamda 48 saat inkübe edilir, yavaş üreyen organizmaların koloni oluşturmaları için 2-4 gün tekrar inkübasyona devam edilir. Jar ilk açıldığı zaman oksijene maruz kalan organizmalar ölebilir. Acil durumlarda çift petriye ekim yapılarak iki ayrı jarda inkübe edilebilir. Jarlardan biri 18-24 saat diğeri ise 3-5 gün bekletilir. Eğer klinik olarak Clostridiumlara bağlı miyonekroz şüphesi varsa petrilere inkübasyondan 6-12 saat sonra incelenebilir.

Petrilere yeni ekim yapıldığı zaman uzun süre havaya maruz kalmasından kaçınılmalıdır. *Peptostreptococcus anaerobius* gibi klinik örneklerde sık rastlanılan bazı anaeroplara üremeyebilir. Petrilere ekim yapıldığı zaman normal havada 2 saatten daha kısa süre tutulmalıdır. Eğer holding jar sistemi kullanılmıyor ise inoküle edilen petrilere hemen anaerop bir sisteme (anaerop jar veya anaerop kabin) yerleştirilmelidir.

Zenginleştirilmiş tiyoglikolatlı veya etli glikozlu besiyerlerine de ekimler yapılmalıdır. Bu sayede anaeroplara üretimi maksimum seviyeye çıkar. Gözle görülebilir bir üreme olmadığı sürece sıvı kültürler en az 5-7 gün bekletilmelidir (7).

Kültürlerin incelenmesi

Kolonilerin incelenmesi ve subkültürlerin yapılması sırasında besiyerlerinin ortam havası ile minimum teması sağlanmalıdır. Özellikle jar sistemleri kullanıldığı zaman buna çok dikkat edilmelidir. Koloniler bir büyüteç veya stereoskopik diseksiyon mikroskobu ile incelenmelidir.

Kolonilerin incelenmesinde; kanlı agarda hemoliz olup olmadığı, yumurta sarılı agarda şeffaflaşma gibi besiyerine etkiler araştırılır, koloni özellikleri (çapı,...) kültürün yaşı ve kokusu gibi özellikler incelenir.

Bazı anaeroplara koloni morfolojisi ve yapısı çok belirgin olmasına rağmen aerotolerans testleri yapmadan, hatta CO₂'li ortamda üreme kontrolü yapılmadan bazı fakültatif anaeroplara zorunlu anaeroplardan ayırt etmek mümkün değildir.

Aerotolerans testleri

Anaerop izolasyon petrilere alınmış her koloni bir aerop (%5-10 CO₂ veya mumlu jar) ve bir anaerop kanlı agar besiyerine alınır, bir gece inkübe edilir.

H. influenzae anaerop kanlı agar besiyerinde anaerop koşullarda ürer fakat normal kanlı besiyerinde anaerop olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle çukulatamsı agar petrilere ekim yapılmalı, %5-10 CO₂'li ortamda inkübasyon yapılmalıdır. Bir petride aynı anda 4-5 koloni aerotolerans testine alınabilir.

ANAEROP KÜLTÜRLER YAPILIRKEN KARŞILAŞILAN EN ÖNEMLİ SORUNLAR ŞÖYLE SIRALANABİLİR:

- Klinisyenlerin anaerop infeksiyonlara dikkatleri nasıl çekilebilir?
Ör: Anabilim dalımıza gönderilen örneklerin yalnızca %5'inde anaerop kültür istenmiş, buna karşın anaerop kültüre uygun örnek-

lerin incelenmesinde %16 oranında anaerop izole edilmiştir.

- Klinik bir örneğin alınma zamanı ve laboratuvara ulaştırılma süresi ne kadar?
 - Taşınma ortamlarının sağlanması ne kadar olabiliyor?
- Ör: Anabilim dalımız laboratuvarlarına gönderilen örneklerin %90'ı enjektörler içinde geliyor.
- Klinisyenlerin talebi nasıl sağlanabilir?
 - Taşınma ortamlarının kültüre getireceği ek maliyet ne kadar?
 - Kan kültürleri için BACTEC şişelerine yeterli kan konuluyor mu?
 - Kültür için kullanılacak olan besiyerleri kullanımdan önce anaerop ortamda tutuluyormu?
 - Laboratuvar selektif besiyerini ne derecede sağlayabiliyor?
 - Kültürdeki başarıyı arttırmak için farklı baz agarlar ile hazırlanan aynı amaçlı besiyerlerinin birlikte denemesi ne kadar mümkün?
 - Tüm bu işlemleri yapan mikrobiyoloğun anaerop bakteriyoloji ile ilgili yeterli deneyimi varmı?
 - Anaerop inkübasyon için uygun sistemler seçilebiliyor mu? Hangi sistem seçilmeli?

Anaerop kabinler oldukça pahalı ve bazı büyük laboratuvarın temin edebileceği sistemler olduğu gibi gaz temini, çabuk bozulmaları gibi sorunlar yaratmaktadır.

En sık kullanılan anaerop jar sistemlerinde ise eğer yeterli sayıda jar sağlanamıyor ise her örneğin ekiminden sonra jar açılıp kapandığından besiyerlerinde ki bakterilerin oksijene maruz kalma süreleri artmaktadır.

Sulu sistem ile anaerop ortamın sağlandığı jarlarda; besiyerlerindeki koloniler birbirleri ile karışmakta çalışanlara kontaminasyon riski daha artmaktadır. Ancak deneyimlerimize göre anaerop gram negatifler sulu sistemler kullanılan jarlarda daha iyi üremektedir.

Kuru sistem ile anaerop ortamın sağlandığında kolonilerin karışma riski ve çalışanlara kontaminasyon riski olmamasına karşın burada anaerop gram pozitiflerin daha iyi ürettiği gözlenmektedir.

- İnkübasyon süresi sonunda katı besiyerleri incelenirken bakterilerin oksijene maruz kalma süreleri minimum seviyede tutulabiliyor mu?
- Direkt inceleme ve kültür sonuçlarının klinisyene bildiriminde yeterli iletişim sağlanabiliyor mu?
- Örneklerden yapılan kültürler sırasında kontaminasyonla karşılaşıldığında örneğe geri dönme imkanı sağlanabiliyor mu? Geri dönüş sıvılarının bu konudaki önemi kavranmış mı?

KAYNAKLAR

1. Rosebury, T. *Glove-box Procedures for Cultivation of Spirochetes and Other Fastidious Anaerobes. With Preliminary Data on Isolation, Cultivation, and Maintenance of Oral Spirochetes and on Limiting Oxygen Concentrations for Surface Growth of These and Other anaerobic Bacteria.* Washington, DC: U.S. public Health service 1966.
2. Finegold SM: *Anaerobic bacteria: General Concepts* In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* New York Churchill Livingstone, 2002: 2519
3. Olsen I, Solberg CO, Finegold SM: *primer on anaerobic bacteria and anaerobic infections for the uninitiated.* Infection 1999; 22: 159
4. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schrenkenberger PC, Tenover FC, Tenover WC. (1997). *The anaerobic bacteria in color Atlas and Text Book of Diagnostic Microbiology, Fifth edition, 1997: 709.* J.H. Lippincott, Philadelphia.
5. Citron DM; *specimen collection and transport, anaerobic culture techniques and identification of anaerobes.* Rev. Infect. Dis. 1984; 6 Suppl 1) 51.
6. Finegold SM., Baron EJ, Wexler H. *A clinical guide to anaerobic infections Belmont Calif: Star; 1992*
7. Summanen P, Baron EJ, Citron DM, Strong CA, Wexler H and Finegold SM (1993). *Wadsworth Anaerobic Bacteriology Manual, 5th ed. Star publishing, Belmont.*

ANAEROP BAKTERİLERİN İDENTİFİKASYONUNDA SORUNLAR

Bengül DURMAZ

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Malatya

GİRİŞ

Son 20 yılda anaerop bakteriler önemli infeksiyon etkenleri olarak tanımlanmaktadır. Klinik örneklerin alınması, taşınması ve kültürü için anaerop atmosfer koşullarının gerekmesi, özel besiyerlerinin kullanılması gibi nedenlerle maliyetinin yüksek olması, bu konuda iyi yetişmiş laboratuvar personelinin yeterli sayıda olmaması, pek çok hastahane laboratuvarında anaerop kültür yapılmasını engellemektedir. Anaerop infeksiyonların uygun olmayan tanı ve tedavileri morbidite ve mortaliteyi önemli oranda etkilemektedir. Geniş spektrumlu ampirik antimikrobiyal tedavi pahalıdır, etkili olmayabilir ve ayrıca antimikrobiallere karşı direnç gelişimine de sebep olmaktadır. Ayrıca yanlış tanı sonucu yoğun bakımda kalınan her ilave gün milyonlarca liraya mal olmaktadır. Bilinen bu gerçeklere rağmen; anaerop kültürlerin gerçek değerini belirlemek zordur.

Anaerop infeksiyon etkenlerinin identifikasyonunda sorunlar

1. Anaerop infeksiyonlar karma infeksiyonlardır. Çok sayıda anaerop, fakültatif ve aerop bakteriler birlikte rol oynarlar.
2. Anaeroplara, sıklıkla normal floradan kaynaklanırlar. İzole edilen suşun floradan kaynaklanan bir kontaminant olup olmadığından emin olunmalıdır.
3. Örnek alınması ve taşınması sırasında hava ile karşılaşırse bakteri izole edilemeyebilir.
4. Anaerop bakteriler yavaş ürediğinden (fermentasyon yetersizliğine bağlı olarak) izolasyonu birkaç gün ya da daha uzun süre alır.
5. Bazı Gram pozitif anaeroplara, anaerop kabin dışında aerop koşullarda Gram yöntemi ile boyandıklarında, Gram negatif boyanma özelliği gösterirler. *Eubacterium plautii*, *Clostridium symbiosum*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium clostridioforme* Gram negatif boyandığında *Bacteroides* veya *Fusobacterium* türleri olarak yanlış tanımlanabilirler. *Peptostreptococcus asaccharolyticus* inkübasyonu 48 saate ulaşınca Gram negatif boyanma özelliği gösterir.
6. Geç ve güç üreyen, aerop koşullarda 48 saatte koloni oluşturabilen aerop ya da kapnofilik bakteriler, aerotolerans testi sonucu 48 saatte önce değerlendirilirse yanlışlıkla anaerop bakteri olarak tanımlanabilir.
7. Kullanılacak malzeme ücretlerinin fazla olması, klinik mikrobiyoloji laboratuvarında detaylı ve pahalı identifikasyon protokollerinin uygulanmasını zorlaştırmaktadır. Çabuk sonuç veren ticari identifikasyon sistemleri hem pahalıdır (çoğunlukla da yanlış sonuç verir) hem de tam identifikasyon için ilave olarak birçok testin (Gram boyası, katalaz ve ayırt edici, bazı biyokimyasal testler) yapılmasını gerektirir.
8. Anaerop kültür ve identifikasyonda sonucun kliniğe yararlı olabilmesi için, anaeroplara mikrobiyolojisi ve patojenitesi ile ilgili kli-

nisyenlerin devamlı eğitimi ve çok iyi bir klinik-laboratuvar ilişkisi gereklidir.

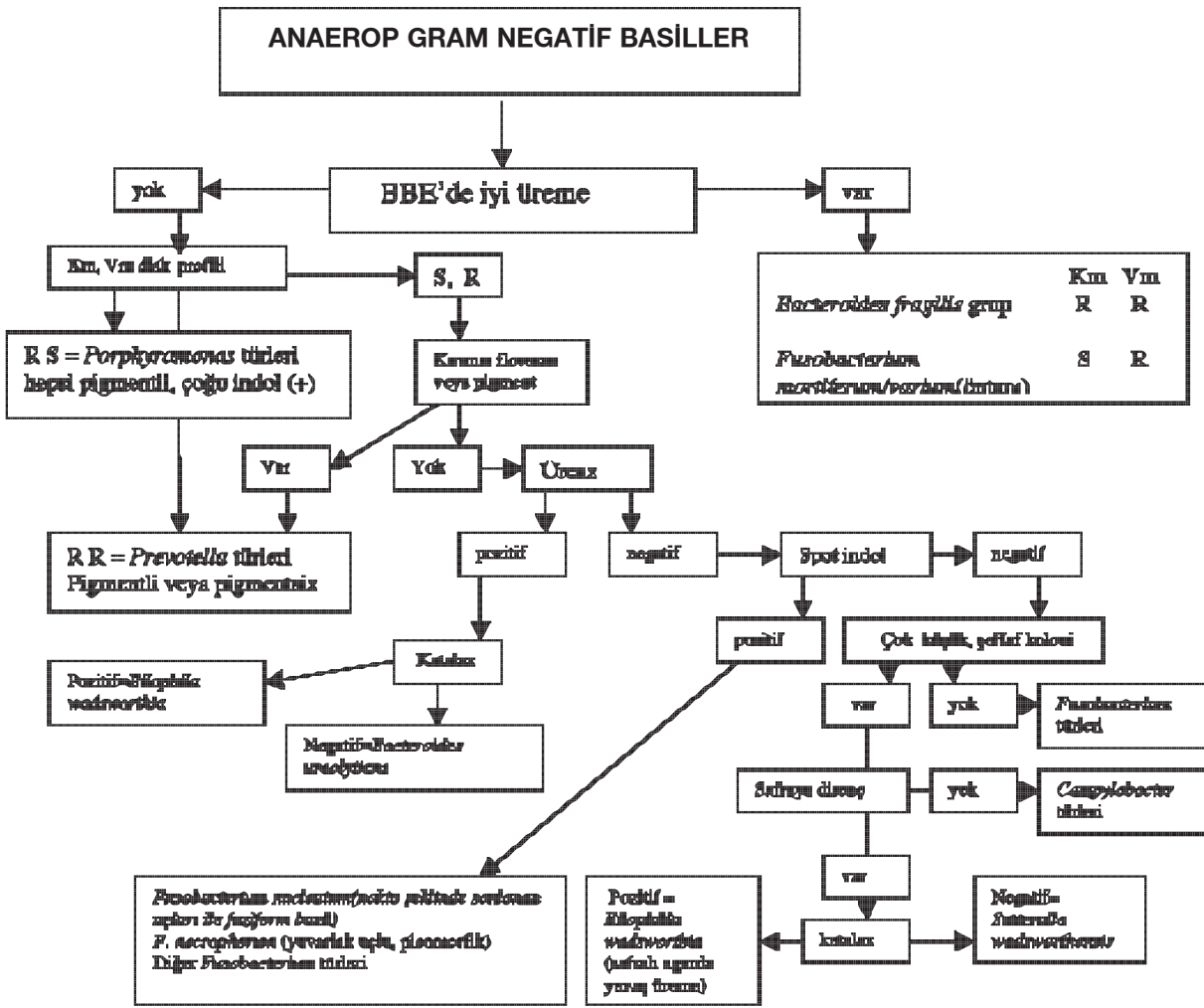
Anaerop bakteri identifikasyonunun ekonomik olması ve hızlı klinik yarar elde edilebilmesi için identifikasyon akış şemalarının uygulanması önerilmektedir (Şekil 1,2).

İdentifikasyon akış şemaları için, sınırlı sayıda ayıraç ve birkaç malzemeye gerek vardır. Bu şemalar, suşların büyük bir kısmını cins seviyesinde bazılarını da tür seviyesinde tanımlayabilir. Çalışma zamanı yönünden ticari identifikasyon sistemleri ile karşılaştırıldığında; tüm testler bir subkültürle yapılabildiği için çok fazla zaman farkı bulunmamaktadır. Ticari identifikasyon sistemleri yerine identifikasyon akış şeması kullanımı, sonuçların doğruluğunu ve zamanı etkilemeden, yılda 1569 dolar (toplam fiyatın %50'si) tasarruf sağlamaktadır. Üstelik identifikasyon akış şeması, konvansiyonel identifikasyon için kullanılan yöntemlerle (birçok vakada cins seviyesinde) karşılaştırıldığında %92 uyumlu bulunmuştur. Hatalı sonuç *Gemella* türleri, *Staphylococcus saccharolyticus* ve *Streptococcus intermedius* izolatları arasında görülmüştür. Bu türler identifikasyon akış şeması ile *Peptostreptococcus* türleri olarak tanımlanmıştır.

Klostridiumlar, Gram pozitif basiller ve kokların tanımlanmasında ticari sistem kullanılmadığında 725 dolar tasarruf sağlandığı bildirilmektedir. *B. fragilis* grup üyeleri, sadece özgül potensdeki identifikasyon diskler kullanılarak tanımlanır ve daha ileri identifikasyon yapılmazsa, bu suşlar için yıllık tahmin edilen identifikasyon fiyatı; 174 dolardan 56 dolara düşmektedir. Üstelik bu hesaplanan tasarruf, laboratuvar personelinin zamanını ve gereken kalite kontrol testlerini içermemektedir. Klinik olarak önemli tüm izolatların identifikasyonu için identifikasyon akış şemalarını kullanmak gerçek tasarruf sağlamaktadır.

Anaeroplara izolasyonu ve identifikasyonu, primer kültür plaklarında üremesine bağlıdır. Beş ya da daha fazla anaerop bakteri suşunun bir besiyerinde ürediği saptanırsa (böyle kültürlerde birçok fakültatif bakteride vardır); bu izolatların herbirini tek tek tanımlamanın klinisyene genellikle faydası yoktur. Karışık flora olarak rapor edilmez. Bir tip bakteri baskın bir şekilde üremişse; sadece bu izolat seçilerek tanımlanmalıdır. Böyle durumlarda, kısmi veya hızlı identifikasyon şeması kullanılmalı, klinik olarak önemli ve potansiyel olarak antibiyotiklere dirençli *Bacteroides fragilis* grup üyelerinden şüphelenilmelidir.

Kültürde ikiden daha fazla anaerop (veya toplam üç mikroorganizmadan daha fazla) varsa, kısmi identifikasyon yapılabilir. Kısmi identifikasyonda zorunlu anaerop olduğunu doğrulamak için bir subkültür yapılır. Sadece Gram boyama ile tanımlanır. Kültür ve mikroskoptaki morfolojisi cins olarak tanımlamaya yeterli ise; *Clostridium*, *Fusobacterium* gibi..., pigmentli ise; *Prevotella* veya *Porphyromonas* cins-



Şekil 1: Anaerop Gram negatif basillerin identifikasyonu için akış şeması.

BBE= Bacteroides Bile Esculin Agar; Km= Kanamisin; Vm= Vankomisin; R=Dirençli (inhibisyon zonu <10 mm); S= Duyarlı (inhibisyon zonu 10 mm)

lerine benziyor diye adlandırılabilir.

Tüm anaerop Gram negatif basiller için hızlı beta laktamaz (sefinaz) testi yapılabilir. Sonuç, beta laktamaz pozitif veya negatif Gram negatif anaerop basil şeklinde rapor edilebilir. Bu sınırlı bilgi bile, çoğul mikroorganizmaların etken olduğu karma infeksiyonların tedavisinde, klinisyenin bir strateji belirlemede faydalı olabilir.

Tam identifikasyonlar mümkün olduğu kadar hızlı ve kısaltılmış olmalıdır. *Clostridium perfringens* mikroskopik görünümü ve kanlı agarda koloniler etrafında çift hemoliz zonu oluşturması ve yumurta sarılı agarda lesitinaz üretimi ile tanımlanabilir.

B. fragilis grup, Bacteroides safra eskulin agar besiyerinde (BBE) tipik üremesi ve identifikasyon için olan kanamisin, vankomisin antibiyotik disklerine dirençli olması ve beta laktamaz üretimi ile tanımlanabilir.

Anaerop koklar, boyanma ve kültür özelliklerine göre cins seviyesinde ayırt edilebilirler. Anaerop koklar için antibiyotik disk uygulamasına gerek yoktur. Gram pozitif koklar *Peptostreptococcus*, Gram negatif koklar *Veillonella* olarak rapor edilebilir. Ancak saf kültür halinde üreyen veya göğüs apseleri ve derin yumuşak doku infeksiyonları gibi klinik olarak önemli infeksiyonlardan izole edilen anaerop Gram pozitif koklar bir ticari identifikasyon sistemi kullanılarak tür

seviyesinde tanımlanmalı ve duyarlılık testleri yapılmalıdır. Çünkü bu infeksiyonlarda en yaygın patojen olarak bulunan *Peptostreptococcus magnus* klindamisin ve diğer antibiyotiklere diğer *Peptostreptococcus* türlerinden daha dirençlidir.

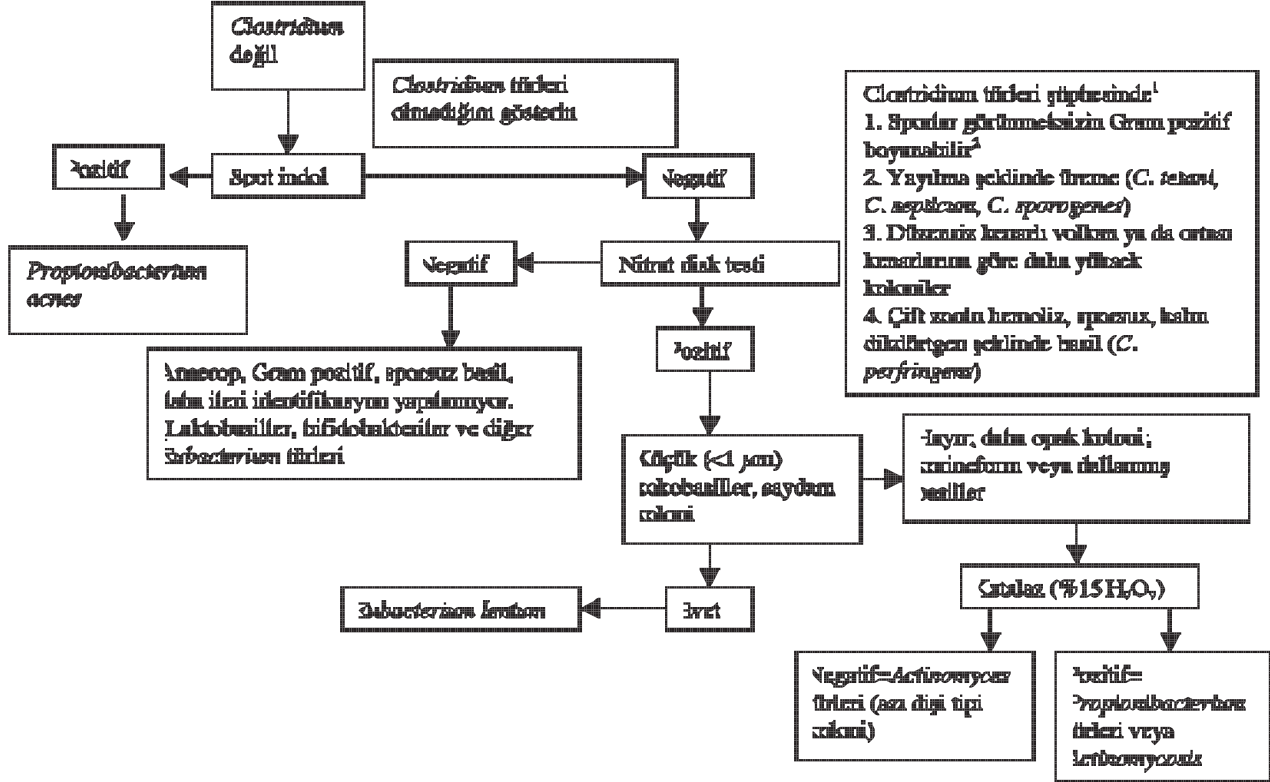
İndol negatif, sporsuz, anaerop Gram pozitif basillerin Gram boya morfolojisi öğrenildikten sonra, orijinal anaerop kanlı agardan subkültür yapılırken nitrat diski yerleştirilerek ve katalaz aktivitesi bakılarak ön tanımlı yapılabilir (şekil 2).

Daha ileri ve zor yapılacak identifikasyonlar bir referans laboratuvarında ticari, biyokimyasal sistemler ve gaz-sıvı kromatografi kullanılarak yapılabilir.

Maliyet-yarar ilişkisi değerlendirildiğinde; anaerop bakteriyolojik örneklerin mümkün olduğu kadar etkin bir şekilde işlenmesi, seçici ve ayırt edici besiyerlerinin kullanılması gereklidir. Bunlar BBE, LKV (dondurulmuş çözölmüş kan ilaveli, kanamisin vankomisin agar) ve feniletill alkollü kanlı agardır. Bu besiyerlerinin kullanılması ile karma floradaki fakültatif bakterilerden anaeroplardan ayırt edilmesi sağlanır.

Primer inokulasyon için temel anaerop besiyerine ilaveten BBE agar seçici besiyeri olarak kullanılırsa, klinik örneklerde sıklıkla etken olan *Bacteroides fragilis* grup üyesi anaeroplardan BBE agardaki tipik morfolojisine göre hemen rapor edilebilir.

ANAEROB GRAM POZİTİF BASİLLER



Kırk sekiz saatlik anaerob inkübasyondan sonra, iyi üremiş koloniler, identifikasyon için seçilebilir. Anaerob kabin kullanılıyorsa; 24 saat sonra da kolonileri gözleme imkanı doğabilir.

Orijinal plakta görünen her bir anaerob koloni tipi, stereomikroskop ile gözlenerek, BBE plağına ve özgül potense sahip kanamisin (1000Fg) ve vankomisin (5Fg) antibiyotik disklerini yerleştirmek için bir anaerob kanlı agar plağına subkültür yapılmalıdır. Anaerob kabin içinde çalışılırsa; Gram boyama sonucunu alana kadar diskleri yerleştirmek geciktirilerek, Gram pozitif basıl görülüyorsa; sadece vankomisin diski kullanılabilir.

B. fragilis grup üyelerini tür seviyesinde tanımlayabilmek için birkaç hızlı enzimatik glukosidaz testi ilave edilebilir. α-arabinozid, α-fukosit ve β-glukozid, floresan substrat (4-metillumbelliferon) ile birleştirilerek kullanılır.

Klinik örneklerden anaeroplara ön identifikasyonu, doğru yapılan Gram boyama sonuçlarına bağlıdır. Bu ampirik bilgi, infeksiyonun tanısı ve tedavisinde antimikrobiyal ajanın seçimi için kullanılır. Kristal viyole içinde bulunan ve renksizleştirme işleminde kullanılan etanol, lipidlerin ve proteinlerin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilerden uzaklaşmasına neden olur. Hücre bütünlüğünün bozulması, oksijen yan ürünlerinin toksik etkileri ile fiksatif ve ayrışmalar birlikte etkili olarak Gram pozitif anaerob bakteri hücrelerinin aerob koşullarda,

Gram negatif boyanmasına sebep olurlar. Anaerob kabin yoksa; anaerob inkübasyondan kültürlerin çıkarılması ile Gram boyama arasında zaman zaman son derece sınırlı tutulmalıdır.

Gram değişken boyanma özelliğine sahip klostridiyumların, Gram negatif boyanmalarına rağmen, vankomisin diskinde duyarlı olmaları Gram pozitif olabileceklerini akla getirmelidir. Ayrıca vankomisine duyarlı, gerçek Gram negatif, pigmentli kokobasiller olan *Porphyromonas* türlerinden pigmentli koloniler oluşturmamaları ile ayrt edilirler.

SONUÇ

Anaerob kültür ve identifikasyon için maliyet – yarar ilişkisi göz önüne alınır; anaerob bakteriyoloji çalışan laboratuvarların ekonomik ve etkin bir şekilde organizasyonu gereklidir. Bunun için mikrobiyoloji laboratuvarları anaerob bakteriyoloji çalışma sistemini üç farklı seviyede kurabilirler:

Seviye 1 laboratuvarları: Primer plaklardan muhtemel anaerob bakteri izolasyonunu ve anaerob bakterilerin saf kültür halinde muhafaza edilmesini sağlayabilirler, böylece gerekirse suşları, identifikasyon ve duyarlılık testleri için bir referans laboratuvara gönderebilirler.

Seviye 2 laboratuvarları: Anaeroplara daha ileri seviyede gruplandırılması ve identifikasyonu için identifikasyon akış şemalarında bulunan testleri yapabilirler.

Örneğin: spot indol veya buyyon testi (Ehrlich ayırıcı ile), katalaz testi (%15 H₂O₂ ile), safra duyarlılığı (%20'lik safra besiyeri olarak BBE kullanılarak), nitrat redüksiyonu (nitrat diski ve ayıraçları ile), üreaz testi (üre diski veya buyyon ile) gibi.

Uzun dalga boylu UV ışık kaynağı (wood lambası) altında kırmızı floresan vermesi ile pigmentli basillerin erken tanısı yapılabilir. Aksi halde pigment oluşumu için uzun inkübasyon süresine gerek duyulur veya dondurulmuş çözülmüş kan kullanılan anaerop besiyeri ya da tavşan kanlı anaerop besiyeri kullanılmalıdır.

Seviye 3 laboratuvarları: Çeşitli teknikler kullanarak, izole edilmiş anaeroplara mümkün olduğu kadar doğru bir şekilde tam identifikasyonunu yapabilirler. Biyokimyasal maddeleri içeren, önceden indirgenmiş anaerop olarak sterilize edilmiş buyyon tüpleri (PRAS), küçültülmüş biyokimyasal sistemler (ör: API, BBL Crystal Anaerobe, Sceptor Anaerobe), hızlı enzim belirleme panelleri (ör: RapID ANAI, ANI Card-Vitek sistemi, Rapid ID 32A, API ZYM), enzim substratı taşıyan diskler (ROSCO tablet), metabolik son ürünleri tespit eden gaz-sıvı kromatografi, serbest yağ asidi, metil ester analizleri gibi pek çok pahalı ve iş yükü fazla testler, teknikler kullanılarak tam identifikasyon sağlanabilir.

Böylece referans laboratuvarında stoklanan identifikasyonu yapılmış anaerop bakterilerin bölge ya da ülke genelinde infeksiyonlardaki insidanslarını ve antibiyotiklere duyarlılık profillerini gösterecek çalışmalar için zemin hazırlanmış olur. Hem ekonomik hem de etkin bir klinik fayda sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Baron EJ, Citron DM. Anaerobic identification flowchart using minimal laboratory resources. *J Clin Microbiol* 1997; 25(suppl 2): S143-46.
2. Cavallaro JJ, Wiggs LS, Miller JM. Evaluation of the BBL Crystal Anaerobe Identification System. *J Clin Microbiol* 1997; 35 (12): 3186-91.
3. Durmaz B, Jousimies-Somer HR, Finegold SM. Enzymatic profiles of *Prevotella*, *Porphyromonas* and *Bacteroides* Species obtained with the API ZYM System and Rosco Diagnostic Tablets. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (suppl 2): S192-4.
4. Johnson MJ, Thatcher E, Cox ME. Techniques for controlling variability in Gram staining of obligate anaerobes. *J Clin Microbiol* 1995; 33 (3): 755-58.
5. Jousimies-Somer HR, Summanen PH, Finegold SM. *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, and other Anaerobic Gram-Negative Rods and Cocci. In Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. eds. *Manual of Clinical Microbiology*, Washington D.C: American Society for Microbiology, 1999: 690-711.
6. Rodloff AC, Hillier SL, Moncla BJ, Peptostreptococcus, *Propionibacterium*, *Lactobacilli*, *Actinomyces* and other Non-spore-forming anaerobe, Gram-positive bacteria. Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. eds. *Manual of Clinical Microbiology*, Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999: 672-689.
7. Rosenblatt JE. Can we afford to do anaerobic cultures and identification? A positive point of view. *J Clin Microbiol*, 1997;25(suppl 2): S127-31.
8. Summanen P, Baron EJ, Citron DM, Strong CA, Wexler HM, Finegold SM. *Wadsworth anaerobic bacteriology manual*. 5th ed. Star Publishing, 1993:49-110.

ANAEROP BAKTERİLERDE DİRENCİN SAPTANMASINDA KARŞILAŞILAN GÜÇLÜKLER

Nezahat GÜRLER

İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

Önemli enfeksiyon etkenleri arasında yer alan anaerob bakterilerin izolasyon ve identifikasyonlarında olduğu gibi antimikrobik maddelere direncin araştırılmasında da 2000'li yıllarda hala sorunlar yaşanmaktadır. Bu konuda anaerob bakterilerin çoğunun besiyerlerinde aerob bakterilere oranla daha geç ve güç üremeleri en önemli etmendir. Aerob bakterilerin duyarlılık deneylerinde rutin olarak kullanılan disk difüzyon deneyi gibi pratik, kolay ve ekonomik bir yöntem ne yazık ki anaerob bakteriler için kullanılamamaktadır. Anaerob bakterilerin antimikrobik maddelere duyarlılık ve direncinin belirlenmesinde ise hala bazı soruların cevabı kesinlik kazanmamıştır. En önemlisi "Anaerob bakteriler için duyarlılık deneyleri yapılmalı mıdır?" sorusudur. Bugün hala birçok merkezde bu konu tartışılmaktadır. Anaerob bakterilerin üremeleri için daha fazla zamana ihtiyaç duymaları sonuçların gecikmesine yol açmaktadır. İzolasyon ve duyarlılık deneyleri için gerekli sürenin uzun olması duyarlılık deneyi yapılıp yapılmaması konusundaki tereddütleri arttırmaktadır.

Antibiyotik duyarlılık deneyleri yapılmasındaki güçlükler şunlardır:

- Standardizasyonun sağlanamaması
- Breakpoint'in seçimi ve breakpoint ile MIC değerlerinin yakın olması
- Son yıllarda tanımlanan izolatlara ilişkin verilerin azlığı
- Az sayıda cinsin denenmesi
- Seçilen türün diğer türleri temsil etmemesi
- Klinik laboratuvar işbirliğinin yetersiz olması.

Yukarıda sayılan bu güçlüklerin yanısıra anaerob bakterilerin antimikrobik maddelere duyarlıklarının belirlenmesinde laboratuvarla ilgili sorunlar da vardır. Laboratuvarında farklı yöntemlerin kullanılması sonuçların farklı olmasına neden olmaktadır. Duyarlılık deneyi yapılacak suşun tanısının doğru yapılması gerekmektedir. Aerob, mikroaerofil ve kapnofilik bir bakterinin bazı antimikrobiklere duyarlılığı anaerob bakterilerden farklı olabilir. Örneğin nitroimidazol türevleri anaerob bakterilerin büyük bir çoğunluğuna etkili olduğu halde aerob ve diğer bakterilere etkisizdir. Bu nedenle zorunlu anaerob olmayan bir bakteri bu antimikrobiğe yanlış olarak dirençli bildirilebilir. Duyarlılık deney sonuçları farklı merkezlerde değişik şekillerde bildirilmektedir. MIC₅₀, MIC₉₀ değerlerinin verilmesi bazan yanıltıcı olabilmektedir.

Anaerob bakterilerde yukarıda sayılan yöntemle ilgili olumsuzlukların yanısıra aerob bakterilerin tersine olarak bazı antimikrobik maddelere direnç gelişimi, ya hiç yok veya çok düşük orandadır. Bu nedendirki aerob enfeksiyon düşünüldüğünde tedavi çoğu kez ampirik olmaktadır. Karbapenemler, nitroimidazoller ve betalaktamaz inhibitörlü antibiyotikler anaerob bakterilere iyi etkili antimikrobiklerdir. Aminoglikozitler trimetoprim-sulfametoksazol, 1. generasyon kinolonlar ve monobaktamlar ise anaerob bakterilere etkisizdir.

Anaerob bakterilere iyi etkili olduğu hatta hiç direnç bildirilmeyen antimikrobiklere son yıllarda bazı ülkelerden direnç bildirilmeye baş-

lanmıştır. Ve bu dirençli suşlarda artış gözlenmektedir. Özellikle *Bacteroides fragilis* gurubunda bulunan mikroorganizmalarda antimikrobik maddelere direnç daha fazla gözlenmektedir. *Bacteroides fragilis* gurubunda bakterinin oluşturduğu beta laktamaz direnç gelişiminde ön plandadır. Direnç gelişimiyle ilgili başka mekanizmalarda bulunmaktadır.

Tablo: *Bacteroides* cinsinde saptanan direnç mekanizmaları

- Beta-laktamazlar
- Sefoksitin ve imipenemi inaktive eden enzimler
- Nitroredüktaz ve asetiltransferaz enzimleriyle kloramfenikolün inaktivasyonu
- Penisilin bağlayan proteinlerin (PBP-1, PBP-2) afinitesinde değişiklik
- Klindamisin için hedef bölgede değişim (muhtemelen RNA metilazla)
- Tetrasiklinlerin hücre içine alınımının azalması
- Metronidazolün redüksiyonunun azalması

Günümüzde daha seyrek olarak *Prevotella*, *Porphyromonas* cinsleri ve bazı *Fusobacterium* cinslerinde beta laktamaz oluşumuna rastlanmaktadır. Anaerob bakterilerde de antimikrobik maddelere direncin artış göstermesi ve klinik örneklerden izole edilen direncin daha çok beklendiği anaerob bakterilerin duyarlılık deneylerinin yapılması gerekliliğini düşündürmektedir.

Gelişmiş ülkelerdeki laboratuvarların bir çoğunda rutin duyarlılık deneyleri yapılmayıp ancak özel durumlarda yapılmaktadır. Anaerob bakterilere iyi etkili ve direnç gelişiminin gözlenmediği veya çok düşük oranda rastlandığı bazı antimikrobik maddelerin mevcut olması duyarlılık deneylerinin uygulama ve değerlendirilmesindeki güçlükler duyarlılık deneyinin rutin yapılmaması düşüncesini desteklemektedir.

Anaerob bakterilerde duyarlılık deneyleri ile ilgili olarak bazı soruların yanıtlarını irdelemek yararlı olacaktır.

- Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında rutin olarak anaerob bakterilerin duyarlılık deneyi yapılmalıdır?
- Hangi suşlar için duyarlılık deneyi yapılmalıdır?
- Hangi antimikrobik maddeler denenmelidir?
- Hangi yöntem uygulanmalıdır?

Anaerob bakterilerde antimikrobik maddelere direnç sadece *Bacteroides fragilis*

gurubunda olmayıp diğer anaerob bakterilerde de gözlenmektedir. *Bacteroides gracilis*, *C. Ramosum* ve *Fusobacterium varium* dirençli olan bakterilerin başında gelmektedir. Anaerob bakterilerin antimikrobik maddelere duyarlılık ve dirençlerinin saptanması her merkezde rutin olarak değil zaman zaman araştırılarak her merkezin kendine am-

pirik tedavide yol gösterici verilerini elde etmesi daha uygun görünmektedir.

NCCLS anaerob bakterilerin duyarlık deneylerinin belirli durumlarda yapılmasını önermektedir.

- Anaerob bakterilere yeni antimikrobiklerin etkinliğinin saptanmasında
- Çeşitli merkez ve hastanelerde duyarlık deneylerinin periyodik olarak yapılarak direnç paternlerinin belirlenmesinde
- Özel hastalardaki ciddi infeksiyonların tedavisine yardımcı olmak amacıyla duyarlık deneyi yapılmasının uygun olacağı bildirilmektedir.

NCCLS Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında hastalardan izole edilen birçok anaerob bakteri için duyarlık deneyi yapılmasının gereksiz olduğunu belirtmektedir. Duyarlık deneyleri;

- Dirençli olduğu bilinen bir bakteri izole edildiğinde,
- Uygulanan tedavi protokolündeki başarısızlık ve infeksiyonun inatla devam ettiği durumlarda
- Antimikrobiyal maddelere izole edilen suşların direnç gelişiminin araştırılmasında
- Ampirik tedavi bulunmadığında
- Ciddi infeksiyonlarda
- Uzun süreli tedavi gerektiğinde yapılmalıdır.

Anaerob bakterilerin rutin duyarlık deneylerinin birçok merkezde yapılmaması görüşü ağırlık kazanmakla birlikte bazı infeksiyonlarda duyarlık deneylerinin yapılması NCCLS tarafından da önerilmektedir.

Bunlar;

- Beyin absesi
- Endokardit
- Prostetik alet ve vasküler greft infeksiyonları
- Eklem infeksiyonları
- Osteomyelit
- Tekrarlayan bakteriyemilerdir.

NCCLS çalışma gurubu virulansı daha fazla ve genellikle antimikrobik maddelere dirençli bazı anaerob bakterilerin duyarlık deneyi yapılmasını tavsiye etmektedir. Bu mikroorganizmalar;

- *B.fragilis* gurubunda bulunan mikroorganizmalar
- Diğer *Bacteroides* türleri (*B.gracilis* gibi)
- *Porphyromonas* ve *Prevotella* spp.
- *C.perfringens*
- *C.ramosum*
- *C.septicum*
- Bazı *Fusobacterium* spp. (*F.varium* gibi)
- *Bilophila wadsworthia*

Anaerob bakterilerin duyarlık yapıp yapılmaması konusundaki sorunların bir başka

yönü de duyarlık deneylerinin değerlendirilmeleri ve hangi yöntemin uygulanacağı konusundadır. Duyarlık deneyleri için "altın standart" olarak kabul edilecek bir teknik bulunmamaktadır. Kullanılabilen tüm yöntemlerle ilgili olara birtakım güçlükler bulunmaktadır. Anaerob bakterilerin izolasyonlarının güçlüğü, besiyerlerinde geç üremeleri, bazı yöntemlerle "endpoint" lerinin okunma güçlükleri yöntemlerin birbirleriyle kıyaslanamamaları, sonuçlarının uygunluk göstermemeleri karşılaşılan önemli problemlerdir.

Kullanılan yöntemlerin invivo yahut klinik durumla ilişkisinde sorunlar bulunmaktadır. Anaerob bakterilerin duyarlık deneyi yapılacaksa NCCLS'in önerdiği referans yöntem agar dilüsyon yöntemidir ve *Brucella* agar tavsiye edilmektedir. Fakat agar dilüsyon yönteminin

Klinik Mikrobiyoloji Labotratuvarında rutin uygulanması pratik değildir. Buyyoda dilüsyon yöntemleri hem makro hem de mikro dilüsyon kullanılabilir. Buyyonda dilüsyon yöntemi için hemin, sodyumbikarbonat ve vitamin K ilave edilmiş *Brucella* buyyon besiyeri kullanılmasının uygun olacağı belirtilmektedir. Makro dilüsyon yönteminin mikro dilüsyona oranla daha güvenilir olduğu bildirilmekle birlikte pratik değildir. Ticari olarak hazırlanmış mikropaklarla anaerob bakterilerin duyarlık deneyleri yapılabilmektedir ancak bu mikropakların kullanılmasının pigmentli anaeroplarda sorun yaratabileceği unutulmamalıdır.

Bu yöntemlerin dışında Spiral-Gradient-End point (SGE) ve PDM Epsilometer (E test) anaerob bakterilerin duyarlık deneyi için alternatif olarak düşünülebilir.

Aerob bakteriler için kullandığımız disk diffüzyon yöntemi ve buyyonda disk yöntemi anaerob bakterilerin duyarlıkları için kullanılmaması gereken yöntemlerdir.

NCCLS tarafından önerilen duyarlık deneylerinde mutlaka kontrol suşları kullanılmalıdır.

Bu suşlar;

- *B.fragilis* (ATCC 25285)
- *B.thetaiotaomicron* (ATCC 29741)
- *E.lentum* (ATCC 43055)

Sonuç olarak Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında anaerob bakterilerin antimikrobik

maddelere dirençlerinin araştırılması için NCCLS'in tavsiye ettiği yöntemler kullanılmalıdır.

Ticari olarak hazırlanmış mikro yöntemler dikkatli kullanılmalı mutlaka standart suşlarla kontrollü çalışılmalıdır. Rutin olarak ancak belli bakteriler için duyarlık deneyi yapılmalıdır. E test özellikle çabuk üreyen anaerob bakteriler için uygun bir yöntemdir. Fakat çok pahalı olduğundan akılcı bir şekilde kullanılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Dougherty SH:**Antimicrobial culture and susceptibility testing has little value for routine management of secondary bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 25 (suppl 2):S258 (1997).
2. **Duerden BI:** Role of the reference laboratory in susceptibility testing of anaerobes and a survey of isolates referred from laboratories in England and Wales during 1993-1994. *Clin Infect Dis* 20 S180 (1995).
3. **Engelkirk PG, Engelkirk-Duben S:**Anaerobes of Clinical Importance," *CR Mahon, G Manuselis* (eds):*Diagnostic Microbiology* " 2.baskı kitabında s.565,W.B Saunders Co,Philadelphia (2000).
4. **Finegold SM, NCCLS Working Group on Anaerobic Susceptibility Testing:** Susceptibility testing of anaerobic bacteria. *J Clin Microbiol* 26:1253(1998).
5. **Finegold SM:**Mechanisms of resistance in anaerobes and new development in testing. *Diag Microbiol Infect Dis* 12:117S (1989).
6. **Finegold SM:**Anaerobic Gram- negatif rods:*Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium, Bilophila* , "SL Gorbach, JG Bartlett, NR Blacklow (eds): *Infectious Diseases*" p.1571,WB Saunders Co Harcourt Brace Jovanovich (1992).
7. **Finegold SM:**Anaerobic Infections in humans : An overview. *Anaerob* 1:3 (1995).
8. **Finegold SM:**Anaerobic bacteria:General concepts," *GL Mandel, JE Bennett, R Dolin* (eds):*Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4th Ed.p.2156 Churchill Livingstone, New York (1995).
9. **Finegold SM:**Perspective on susceptibility testing of anerobic bacteria. *Clin Infect Dis* 25(Suppl 2):S251 (1997).
10. **Finegold SM:** *Anaerobic Bacteria: General Concepts*," *GL Mandel, JE Bennett, R Dolin* (eds):*Principles and Practice of Infectious Diseases*" 5.baskı, ch.233, s-2519-2542, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).

11. **Gürler N:** Anaerop bakterilerin duyarlık deneyleri, *ANKEM Derg.* 10(2):229 (1996).
12. **Gürler N:** Antibiyotik duyarlık testlerinde sorunlar: Anaerop mikroorganizmalar, *Antibiyotik Duyarlık Testlerinin Standardizasyonu Toplantısı, Toplantı Kitabı* s.65, 11-12 Nisan 1997, İstanbul.
13. **Gürler N:** Anaerop bakterilerde kısıtlı antibiyogram, 4. *Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Klinik-Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler, Program ve Özet kitapçığı*, s.126, 17-19 Mayıs 1999.
14. **Gürler N:** Anaerop İnfeksiyonlara Genel Bakış ve Antimikrobiyallere Direnç Durumu, *ANKEM Derg.* 15 (3):593 (2001).
15. **Hecht DW, Lederer L:** Effect of choice of medium on the results of in vitro susceptibility testing of eight antibiotics against the *Bacteroides fragilis* Group. *Clin Infect Dis* 20:S346 (1995).
16. **Hecht DW, Lederer L, Osmolski JR:** Susceptibility results for the *Bacteroides fragilis* Group: Comparison of the broth microdilution and agar dilution methods. *Clin Infect Dis* 20:S342 (1995).
17. **Isenberg HD:** Essential Procedures for Clinical Microbiology, ASM Press, Washington, D.C (1998).
18. **Johnson MJ, Thatcher E, Cox ME:** Antimicrobial susceptibility tests for anaerobic bacteria with use of disk diffusion method. *Clin Infect Dis* 20:S334 (1995).
19. **Koneman EW, Allen SP, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC:** Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology 4th Ed, JB Lippincott, Philadelphia (1992).
20. **National Committee for Clinical Laboratory Standards:** Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria 4th Ed, Approved Standard M11-A3, Vol 13, No.26, Villanova (1997).
21. **Nord CE:** Beta lactam resistance in *Provetella*, *Porphyromonas* and *Fusobacterium-species*. (Abstract Book.p.225). 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Vienna March 26-30 (1995).
22. **Peleaz MT, Rando C, Conde P, Coque T, Rodriguez Creixems M, Cercenado E:** Incidence of metronidazol resistance in *Bacteroides fragilis* group (BEG). 17th International Congress of Chemotherapy Abstract No.1014, Berlin, June 23-28 (1991).
23. **Rosenblatt JE:** Antimicrobial susceptibility testing of anaerobic Bacteria." V Lorian (ed): *Antibiotics in laboratory Medicine*, 4th Ed. P.112 Williams-Wilkins, Baltimore (1996).
24. **Rosenblatt JE, Gustafson DR:** Evaluation of the E test for susceptibility testing of anaerobic bacteria. *Diag Microbiol Infect Dis* 22 :279 (1995).
25. **Schieven BC, Massey VE, Lannigan R, Hussain Z:** Evaluation of susceptibility of anaerobic organisms by the E test and reference agar dilution method. *Clin Infect Dis* 20:S337 (1995).
26. **Wexler HB:** Susceptibility testing of anaerobic bacteria: Myth, Magic or Method, *Clin Microbiol Rev* 4:470 (1991).
27. **Wexler HM, Doern GV:** Susceptibility testing of anaerobic bacteria. "PR Murray, EJ Baron, MA Pfaller FC Tenover, RN Tenover (eds): *Manual of Clinical Microbiology* 6th Ed .p.1350, ASM Press, Washington (1995).
28. **Wexler MH, Molitoris E, Molitoris D:** Susceptibility testing of anaerobes : old problems, new options ? *Clin Infect Dis* 25 (Suppl 2) S275 (1997).

ANAEROP BAKTERİ İNFEKSİYONLARINDA KLİNİK SORUNLAR

Levent GÖRENEK

GATA, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Ankara

İnsanlarda mukokutanöz yüzeler de aerop ve anaerop bakteriler normal flora elemanları oluşturmaktadır. Bu bakterilerin konsantrasyonları ve cinsleri anatomik bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Anaerop bakteriler bu flora elemanlarının en önemli kısmını oluşturmakta, kültür alınabilen bölgelerde bu bakterilerin oranı %99-99,9 oranlarına kadar ulaşabilmektedir (1,2). Bu bakteri türlerinin sayısının bir bireyde 500'ü aşmaktadır. Normal florada yer alan aerop ve anaerop bakterilerin anatomik bölgelerdeki görülme oranları tablo-1'de sunulmuştur.

Anaerop enfeksiyonlara hemen hemen her anatomik alanda saptanabilmektedir. Bir alanda enfeksiyona neden olan anaerobik bakteriler komşu mukokutanöz alandaki floraya bağlı olarak değişiklikler göstermektedir. İnsan vücut florasının en önemli kısmını anaerop bakteriler oluşturmaktadır. İnsan vücudunda anaerop bakteriler ağız boşluğu, gastrointestinal sistem, kadın genital organları ve cilt florasında bulunmaktadır. Anaerop enfeksiyonların oluşmasında en önemli faktör, normal florada bulunan bu bakterilerin anatomik bütünlüğün bozulması sonucunda, buldukları bölgeden başka bölgelere özellikle de steril vücut bölgelerine geçmeleridir. Enfeksiyonu başlatıcı olayın aynı zamanda anaerop bakterilerin üreyebilmesi için gerekli koşulları da oluşturması gerekir. Travma, doku hasarı, iskemi ve nekroza yol açan durumlar, organ perforasyonları, aspirasyon gibi çeşitli patolojik durumlar cilt yada mukozal bariyerin bütünlüğünün bozulmasına ve lokal doku oksido-redüksiyon potansiyelinin düşmesine neden olarak anaerop bakterilerin üremesine uygun koşullar hazırlarlar. Hemen tüm anaerop enfeksiyonlar, normal floradan köken aldıkları için endojen enfeksiyonlardır, ancak bazı klostridial enfeksiyonlarda olduğu gibi

ekzojen kaynaklı da olabilirler. Anaerop enfeksiyonlar genellikle anaerop ve fakültatiflerin birlikte katıldığı miks enfeksiyonlar şeklinde görülürler (3).

Vücut savunma direncinin kırılması ve uygun ortamların oluşması halinde organizmanın tüm doku ve organlarında, gram olumsuz anaerop enfeksiyonların oluşması olanaklıdır. Bu tür enfeksiyonların başlıcaları; septisemi, beyin abseleri, subdural ve epidural ampiyemler, akut otitis media, mastoidit, kronik sinusitler, diş eti ve ağızın çeşitli enfeksiyonları, aspirasyon pnömonileri, akciğer absesi, plevra ampiyemi, intraabdominal enfeksiyonlar, vulvovajinal abseler, tuboovarian abseler, pelvis organları enfeksiyonları, septik abortuslar, endometritler, anaerobik miyonekroz, gazlı sellulit, perirektal abseler, osteomyelit'dir. Anaerop gram olumsuzların florasız organ ve dokularda yaptıkları enfeksiyonlarda bu bakteriler çoğu kez saf kültür olarak izole edilir. Floral dokulardaki enfeksiyonlarda ise bu bakterilerden birden çoğu ve diğer bakterilerle birlikte bulunurlar. Anaerop enfeksiyonların yaklaşık %25'inden *B.fragilis* ve *B.thetaiotaomicron* soyutlanır. Bunlardan sonra özellikle ağız ve çevresi enfeksiyonlarından *B.melaninogenus*, *B.oralis* görülür. Fusobacteriumlardan enfeksiyonlarda en çok rastlananlar *F.nucleatum*'dur (4).

Dışkıının 1/5'i bakterilerden oluşmaktadır. Kolonun normal florasının >%95'i anaeroptur ve bunların büyük bir kısmını *B.fragilis* oluşturmaktadır. Buradaki *Bacteroides* sayısı, *E.coli*'nin 1000 katıdır. *B.fragilis* ağız florasında üyesidir. Genelde endojen ve abse formunda enfeksiyonlara yol açarlar. Abse formundaki hemen hemen tüm intraabdominal enfeksiyonlardan ve gram negatif anaerobik sepsislerin

Tablo-1: Normal Flora Bakterileri

Anatomik alan	Total bakteri sayısı (ml'de)	Anaerop/aerop oranı
Üst solunum Yolu		
Nazal	10 ³ -10 ⁴	3-5:1
Tükrük	10 ⁸ -10 ⁹	1:1
Diş yüzeyleri	10 ¹⁰ -10 ¹¹	1:1
Gingiva	10 ¹¹ -10 ¹²	1000:1
Gastrointestinal sistem		
Mide	10 ⁹ -10 ⁵	1:1
İnce barsak	10 ² -10 ⁴	1:1
Ileum	10 ⁴ -10 ⁷	1:1
Kolon	10 ¹¹ -10 ¹²	1000:1
Kadınlarda genital alan		
Endoserviks	10 ⁷ -10 ⁹	1-5:1
Vajina	10 ⁷ -10 ⁹	1-5:1

Tablo-II: Antimikrobiyal Ajanların Anaeroplara Karşı Aktiviteleri

Antimikrobiyal ajan	Yorum	
Hemen daima etkili	Metronidazol	Mikoaerofilik streptokoklar (<i>S.milleri</i>), <i>Propionibacterium</i> , <i>Actinomyces</i> türlerine karşı etkilidir.
	İmipenem	Birçok <i>Bacteroides</i> β -laktamazlarına dirençlidir, bununla birlikte nadir olarak <i>B.fragilis</i> suşlarında bulunan ve imipenemi inhibe eden yeni bir β -laktamaz bulunmuştur (5).
	β -laktam +	
	β -laktamaz inhibitörleri	Bir çok β -laktamaz üreten <i>B.fragilis</i> suşlarının hidrolizine β -laktam antibiyotiklerden sa dece karbapenemler ve sefamisinler (sefoksitin) dirençlidir. Bununla birlikte β -laktamaz inhibitörlerinin eklenmesi invitro aktiviteyi belirgin olarak artırmaktadır.
	Kloramfenikol	Klinik olarak önemli tüm anaeroplara hemen hemen etkilidir*.
Çoğunlukla etkili	Klindamisin	<i>B.fragilis</i> grubunun %10-20 suşu dirençlidir. <i>C.perfringens</i> dışındaki Clostridia'lar dirençlidir.
	Sefoksitin	<i>B.fragilis</i> suşlarının %5-15'inde direnç görülebilir. Clostridia'lara karşı düşük aktiviteye sahiptir.
	Antipseudomonal penisilinler	Nispeten <i>Bacteriodes</i> türlerinin β -laktamazlarına karşı dirençlidir, genellikle yüksek doz kullanılır.
Değişken aktivite	Penisilin	Çoğu penisilnaz üreten anaeroplara, çoğu <i>B.fragilis</i> grubu, <i>Prevotella melaninogenica</i> suşları, <i>P.intermedia</i> , <i>P.bivia</i> , <i>P.disiens</i> ve bazı Clostridi'lara karşı etkilidir.
	Sefotetan, Sefoksitin ve Sefmetazol dışındaki sefalosporinler	Anaeroplara karşı penisilin G'ye göre daha düşük etki gösterirler. Klinik etkinliği hakkında basılmış yayın sayısı sınırlıdır.
	Tetrasiklin	Birçok anaeroplara ve çoğu <i>B.fragilis</i> suşlarına etkisizdir. Doksisisiklin ve minosiklin tetrasikline göre biraz daha fazla etkilidir.
	Vankomisin	Gram pozitif anaeroplara etkili, buna karşın Gram negatif anaeroplara etkisizdir.
	Makrolitler	Bir çok <i>Fusobacterium</i> suşlarına ve bazı <i>B.fragilis</i> suşlarına karşı etkisizdirler, ketolitler <i>Fusobacteria</i> 'lara karşı düşük aktivite gösterirler.
	Florokinolonlar	3 jenerasyon florokinolonlar (travofloxacin, gatifloxacin, moxifloxacin ve gemifloxacin) invitro iyi aktivite gösterirler, kullanımı ile ilgili kısıtlı veri vardır.
Zayıf aktivite	Aminoglikozidler	Trimetoprim-sülfametoksazol
	Monobaktamlar (Aztroemam)	

(*):Invitro aktivitesi mükemmel olmasına rağmen, kloramfenikol ile klinik başarısızlıkların belirlenmesi nedeniyle, kloramfenikol anaerobik infeksiyonların tedavisinde kullanılan diğer ajanlara göre daha az tercih edilen bir ilaç olmuştur.

%75-80'inden sorumludur. *B.fragilis* önceki bir batın travması veya operasyonuna sekonder olarak gelişen apendisit, peritonit, akciğer ve beyin abseleri, üriner sistem infeksiyonu ve yara/yumuşak doku infeksiyonlarına neden olur. *B.fragilis*, yumuşak dokuda en çok infeksiyona neden olan anaerop bakterilerdir. Aerop (A grubu beta hemolitik streptokok, enterokok, *E.coli*) + non-klostridyal anaerop (*B.fragilis*, peptokok, peptostreptokok) miks bakteriyel infeksiyonlarından birisi olan ve yoğun skrotal ödem, uyluk-kalça ve karın ön duvarında nekrozlarla seyreden Fournier gangreninin de başta gelen etyolojik ajanı *B.fragilis*'dir.

Anaerop bakteriler insanda normal florasında yer alan ve burada önemli miktarlarda bulunan bakterilerdir. Bu bakterilerle vücudun değişik yerlerinde hafif den çok ciddi infeksiyonlara kadar değişen çeşitli infeksiyonlar meydana gelebilmektedir. Anaerobik bakteriyel infeksiyonlarda çoğunlukla klinisyen kendini laboratuvar desteğinden uzak bulmakta, klinik tanı koyduktan sonra ampirik tedavi seçeneklerini seçmek zorunda kalmaktadır. Bu bakterilerin mikrobiyolojik tanısı her zaman mümkün olamamaktadır. Anaerop bakterilerin izole edilmeleri aerop bakteriler kadar kolay olmamakta, özel besi yerleri, özel ortamlar (anaerop jar v.b.) ve identifikasyon işlemleri gerektirmektedir. Anaerop bakteri identifikasyonu oldukça geç ve zaman alıcıdır. Bu güçlükler nedeniyle çoğu rutin laboratuvar

anaerobik izolasyona yönelik çalışma yapılmamaktadır. Anaerobik infeksiyonlarda identifikasyonun her rutin laboratuvarlarda yapılması, yapılsa bile işlemlerin güçlüğü ve uzun zaman alması klinisyeni laboratuvar desteğinden oldukça mahrum etmektedir. Klinisyen mikrobiyolojik tanıyı beklemeden ampirik tedaviye başlamak zorunda kalmaktadır. Özellikle tetanoz, botilizm ve gazlı gangren gibi infeksiyonlarda mikrobiyolojik tanı koymak güçtür ve zaman alır bu nedenle klinik tanıdan sonra hemen tedaviye geçilmelidir. Ampirik tedavi gerektiğinde klinisyen tarafından anaerobik antimikrobiyal ajanların aktiviteleri iyi bilinmelidir. Anaerobik etkili antimikrobiyal ajanların anaerobik aktiviteleri Tablo-II'de özetlenmiştir (5,6). Anaerobik infeksiyonlarda anaerobik örnek almakta özellik taşımaktadır. Örnek mutlaka infekte olan bölgeden alınmalıdır. Örnek alırken materyal flora bakterileri ile kontamine edilmemelidir. Örnek havasız ortamda süratli bir biçimde laboratuvara gönderilmelidir (3).

Anaerobik infeksiyonlarda hangi alanda infeksiyon meydana gelmiş ise olası etken gözönüne alınarak etkili antimikrobiyal ajanlar seçilmelidir. Yine anaerobik infeksiyonlarda infeksiyonların çoğunlukla polimikrobiyal olması nedeniyle infeksiyon etkeni olabilecek mikroorganizmaların hepsine etkili bir antimikrobiyal seçim yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. James PA, al-Shafi KM. Clinical value of anaerobic blood culture: a retrospective analysis of positive patient episodes. *J clin Pathol* 2000;53:231.
2. Sutter VL. Anaerobes as normal oral flora *Rev Infect Dis* 1984;6:62.
3. Tunçkanat F. Anaerob bakterilerin genel özellikleri. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Cilt 2*, 2002:1705-1718.
4. Bilgehan H. Klinik Mikrobiyolojik tanı. 1992:445-447.
5. Edwards R, et al. *J Antimicrob Chemother* 1999;42:273.
6. Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ et al. Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacterioides* bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. *Clin Infect Dis* 2000;30:870.

İNFEKSİYON HASTALIKLARININ RADYOLOJİK TANISINDA ALGORİTMA: KARIN RADYOLOJİSİ

Gürsel SAVCI

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AB Dalı, Bursa

GİRİŞ

Kaynağı bilinmeyen enfeksiyon hastalıklarının başarılı tanı ve tedavisi, günümüzde sorun oluşturmaya devam etmektedir. Bu hastalarda, çoğu zaman bilincin uygun olmaması veya fizik muayenenin optimal yapılamaması, hastalığın kaynağının saptanmasına yönelik çabaları zorlaştırmaktadır. Bunun yanında, bu hastalarda çeşitli nedenlerle eşlik eden bağışıklık sistemindeki baskılanma gibi durumlar, fırsatçı enfeksiyonların kolayca etken olmasına neden olmaktadır. (1-12)

Başarılı bir tedavinin ilk basamağı tanının doğru bir şekilde konmasıdır. Spesifik klinik semptom ve laboratuvar verileri varlığında, tanının doğrulanmasına yönelik radyolojik yöntemlere başvurulur. (13) Hastalığı lokalize edici spesifik semptom veya bulguların olmadığı durumlarda, tarama amaçlı radyolojik yöntemlere uygulanabilir. Ancak, yöntemlerin verisinin çeşitli klinik durumlarda değişkenlik gösterebilmesi ve günümüzde, birçok radyolojik yöntemin bulunması ideal yöntem seçiminde sorun yaşanmasına neden olmaktadır. (1-12,14-18) Eskiden hastalıkların kaynağının saptanmasında baş vurulan bir yöntem olan radyoloji, günümüzde saptanan odağın enfeksiyon kaynağı olup olmadığının belirlenmesinde de rol oynar. Bu durum, yöntem seçiminde daha bilinçli hareket edilmesini zorunlu hale getirmektedir. Bu nedenle, yöntemlerin sınırları ve başarılı olduğu durumların bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Çoğu zaman, saptanan lezyonların görünümünü spesifik tanı koydurmaktan uzaktır. Saptanan patoloji, hastanın öykü ve klinik verilerine göre değişik şekillerde yorumlanabilir. Bu sorunun çözümünde, klinisyen-radyolog işbirliğinin sağlanarak radyoloğun saptanan lezyonun karakterizasyonuna yönelik klinik öykü ve verilerle bilgilendirilmesi en akılcı yol olarak görünmektedir. Bu yazıda, karında yerleşen enfeksiyon hastalıklarının saptanması ve çağdaş tedavisinde önerilen radyolojik algoritmeler üzerinde durulacaktır.

Radyolojik yöntemler: yöntemlerin sınırları ve üstünlükleri

Düz Grafiler: Ayakta karın grafisi veya dekubitus pozisyonunda elde edilen karın grafileri, gastrointestinal sistem perforasyonunun saptanmasında kullanılır. Portal venöz sistemde hava izlenmesi, barsak nekrozunu, içinde hava kabarcıkları bulunan bir kitle, intraabdominal apse formasyonunu temsil edebilir. Bunun yanında, kalsifiye safra taşları, böbrek taşları veya akut apendisitin bir bulgusu olarak apendikolit olası enfeksiyon kaynağını işaret edebilir. (19-20)

Ultrasonografi (US): US, ucuz, kolayca yapılabilen, radyasyon riski bulunmayan, çoğu zaman hasta yatağı başında uygulanması mümkün olabilen (portable cihazlarla) harika bir görüntüleme yöntemidir. Safra kesesi, karaciğer, böbrekler ve kadın iç genital organlarının incelenmesinde seçilmesi gereken ilk yöntem konumundadır. Ancak, bu yöntemin verisinin sınırlı olduğu durumlar da bulunmaktadır. Barsak distansiyonunun söz konusu olduğu durumlarda, barsak loopları ara-

sında yerleşen her hangi bir apse formasyonunun US ile saptanması zordur. Ayrıca, eşlik eden obezite, derin dokulara yeterli ses penetrasyonu önleyerek görüntü kalitesini olumsuz etkilemektedir. (19-20) Bunun yanında, hastanın son zamanlarda geçirdiği karın ön duvarıyla ilgili operasyon, transduser ile uygun yaklaşım yapılmasını engelleyebilir. US incelemesini yapan hekimin bilgi ve deneyimi ile kullanılan cihazın teknik kapasitesi de incelemenin performansını etkileyen diğer durumlardır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): İnceleme tüm abdomeni kapsamalıdır. (21) BT, etyolojisi bilinmeyen enfeksiyon hastalıklarının saptanmasında en duyarlı yöntemdir. Barsak gaz distansiyonundan olumsuz etkilenmez. Ancak, kalça protezi gibi metalik yoğunlukların bulunması görüntü kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. (19-20) Ayrıca, radyasyon riskinin bir hayli fazla olması, çocuk hastalar ile sık inceleme gereken hastalarda klinik kullanımını azaltmaktadır. Yöntemin doğası gereği yatak başı inceleme mümkün değildir. (19-20)

Yukarıda vurgulanan konular dışında uygun teknik protokol ile yapılmadığında tanı değeri azaltmaktadır. Kaliteli bir inceleme için barsakların kontrast madde ile doldurulması gerekir. Bu amaçla şuuru açık hastalarda oral yolla kontrast verilir. Ayrıca, rektal yolla verilen kontrast madde ile tüm kolon segmentlerinin doldurulması opasifikasyonu sağlar. İntravenöz opasifikasyon sağlanmadığında yöntemin tanı değeri azalmaktadır. Bu amaçla, 40 gr iyot içeren kontrast maddenin periferdeki bir damar yolundan tercihan otomatik enjektör yoluyla bolus tarzda verilmesi gerekir. Uygun ve yeterli miktardaki bekleme sonrasında (delay-time) hızlı bir inceleme yapılmalıdır. Son yıllarda geliştirilmiş "helical" yöntem sayesinde, kontrast maddenin vasküler ve parenkimal opasifikasyonunun maksimum olduğu bir zaman aralığında 20-40 sn gibi zaman aralığında tüm abdomenin incelenmesi mümkün olabilmektedir. (22)

Manyetik Rezonans (MR): Her organ ve bazen her patoloji için özel sekans ve inceleme protokolleri gereklidir. Bu nedenle tarama amacıyla uygulanmaz. Bazen, diğer yöntemlerle saptanmış bir lezyonun karakterizasyonu için MR uygulanabilir.

Radyoizotop Görüntüleme (RG): Genellikle, BT ve US ile negatif sonuç alınan, abdominal enfeksiyon bulunma olasılığı yüksek olan hastalarda başvuru bir yöntemdir. US veya BT ile saptanan bir kolleksiyonun enfeksiyona ait olup olmadığının belirlenmesi de RG'nin diğer bir endikasyonudur. Galyum-67 ile yapılan çalışmalar ucuz olmasına rağmen incelemenin 24-72 saat sürmesi, genel durumu kritik olabilen bu hastalarda kullanımını azaltmaktadır. Ayrıca, Ga-67'nin gastrointestinal sistemden ekskresyonunun söz konusu olması tanı değerini azaltan diğer bir faktördür. İndiyum-111 veya teknisyum-

99 ile işaretli lokositlerle yapılan çalışmalar daha kısa sürede sonuç vermesine rağmen, radyofarmasötüğün hazırlanmasının titizlik gerektirmesi, yaygın kullanımını önlemektedir.(23)

Girişimsel Radyoloji: Kesitsel görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, hastalıkların tanısında rol alan radyolojistleri, günümüzde hastalıkların tedavisinde rol oynar konuma getirmiştir. Enfeksiyon kaynağını temsil edebilecek her hangi bir kolleksiyondan radyolojik yöntemler eşliğinde yapılan aspirasyon, etkenin saptanması ve aynı seansta yerleştirilecek drenaj kateteri ile tedavisine olanak tanımaktadır. Akalkülöz kolesistitte olduğu gibi safra kesesinden aspirasyon yapılarak enfeksiyon kaynağının belirlenmesi ve aynı seansta kolesistostomi yoluyla başarılı bir şekilde tedavisine katkıda bulunur. (19-20,24)

ORGAN SİSTEMLERİ

Hepatobiliyer sistem: Hepatobiliyer sistemin enfeksiyon hastalıklarında seçilmesi gereken yöntem, US'dir. Karaciğer apselerinin saptanması ve karakterizasyonu, kalkülöz veya akalkülöz kolesistitin tanısında US son derecede duyarlı bir yöntemdir.(19-20,25-28)

Pankreas: Pankreatit tanısında çoğunlukla klinik ve laboratuvar testleri kullanılır. Tanısı şüpheli olgularda ve şiddetli klinik seyir gösteren tanısı konmuş pankreatit olgularında, hastalığın şiddetinin ve prognozunun belirlenmesi amacıyla radyolojiye başvurulur. Yukarıdaki durumlarda seçilmesi gereken yöntem, BT olmalıdır. Biliyer litiyazis nedenli bir pankreatit tablosunun belirlenmesinde ise US tercih edilmelidir. Tanısı konmuş pankreatitli olguların izleminde de US'ye başvurulur.(19-20,29)

Dalak: Dalağın parenkimal enfeksiyon hastalıklarında US yeterli olabilir. US ile tanı konamamış, ancak, klinik şüphenin devam ettiği olgularda BT tercih edilir.(30-31)

Üriner sistem: Üriner sistemin enfeksiyon hastalıkları, genellikle asendan yolla yayılır. Hastalık, basit bir üretrit ile uygun tedavi edilmiş olgularda şiddetli pararenal apseye kadar gidebilen bir seyir gösterebilir. Komplike olmamış üriner sistem enfeksiyonlarının tanısında, idrarın bakteriyolojik incelemesi yeterlidir. Tanı problemi olan akut pyelonefrit olgularında, bir çok yöntem ile tanı konabilirse de en duyarlı yöntem BT'dir. Renal apse ve perirenal apse formasyonunda hastalığın yayılımı ve çevre organlarla ilişkisi BT ile daha iyi gösterilir. Enfeksiyonun toplayıcı sistemde lokalize olduğu pyonefroza ise US tercih edilir. Kronik enfeksiyon tiplerinden birisi olan ksantogranülomatöz pyelonefrit tanısında da BT tercih edilir. Renal apse ve pararenal apselerin radyolojik yöntemler eşliğinde drenaj yoluyla tedavisinde prognoz çok iyidir.(32-33)

Kadın genital sistemi: Pelvik inflamatuvar hastalık adıyla bilinen bu tabloda da asendan bir seyir, söz konusudur. Olay basit bir vaginal akıntı ile şiddetli seyrin söz konusu olduğu tuboovarian apse arasında değişkenlik gösterebilir. US, seçilmesi gereken yöntem olmalıdır. Transvaginal incelemenin duyarlılığı, mesane dolu iken yapılan transabdominal incelemeye kıyasla daha fazladır.(34)

Gastrointestinal sistem: Özofagustan anüse kadar uzanan bu sistemin her hangi bir segmenti enfeksiyon kaynağı olabilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen fırsatçı etkenlerle oluşan tablolar sık görülür. Gaita incelemesi ile tanı konamamış olgularda, ilgili bölgenin baryumlu incelemesi,(13) bazı olgularda US veya tarama amaçlı BT tetkikine başvurulur.(35) Tiflitis veya pseudomembranöz ente-

rokolit gibi bazı durumlarda, radyolojik olarak spesifik tanı mümkün olmakla birlikte, hastalıkların çoğunda tutulan kesimde izlenen duvar kalınlaşması o bölgenin endoskopik incelemesini gerektiren nonspesifik bir bulgudur.(36)

İntraperitoneal ve retroperitoneal boşluk: Bu potansiyel boşluklar, gastrointestinal sistem perforasyonunda olduğu gibi doğrudan veya cerrahi sonrasında sekonder olarak etkilenerek enfeksiyona yatkınlık edebilir. Bazen, hiç akıla gelmeyen ancak tıpkı malign bir tabloyu taklit edebilen tüberküloz veya aktinomikozis gibi enfeksiyonlar söz konusudur.(14-18) Ayakta direkt karın grafisi, gastrointestinal sistem perforasyonunun tanısında ilk yöntem olabilir. Ancak, hava kaçığının az olduğu durumda tanı değeri düşük olduğu için, BT tercih edilmelidir.

BT, anatomik ayrıntıyı iyi göstermesi nedeniyle, barsak loopları arasında yerleşmiş apse formasyonlarının saptanması ve enfeksiyonun barsak duvarı dışına yayılımının değerlendirilmesi, divertikülit ve apandisit gibi hastalıkların tanısı ve komplikasyonlarının araştırılmasında seçilmesi gereken yöntem konumundadır.(35)

KAYNAKLAR

1. Miller FH, Gore RM, Nemcek AA, Fitzgerald SW. Pancreaticobiliary manifestations of AIDS. *AJR* 1996; 166: 1269-1274
2. Miller FH, Parikh S, Gore RM, Nemcek AA, Fitzgerald SW, Vogelzang RL. Renal manifestation of AIDS. *RadioGraphics* 1993; 13: 587-596
3. Wetton CWN, McCarty M, Tomlinson D, Rosbotham J, Crofton ME. Ultrasound findings in hepatic mycobacterial infections in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Clin Radiol* 1993; 47: 36-38
4. Wyatt SH, Fishman EK. The acute abdomen in individuals with AIDS. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 1023-1043
5. Wu CM, Davis F, Fishman EK. Radiologic evaluation of the acute abdomen in the patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): the role of CT scanning. *Semin US CT MRI* 1998; 19: 190-199
6. Benya EC, Sivit CJ, Quinones RR. Abdominal complications after bone marrow transplantation in children: sonographic and CT findings. *AJR* 1992; 161:1023-1027
7. Silva FD, Boudghene F, Lecomte I, et al. Sonography in AIDS-related cholangitis: prevalence and cause of an echogenic nodule in the distal end of the common bile duct. *AJR* 1993;160:1205-1207
8. Collins CD, Foebes A, Webster JN, et al. Radiological and pathological features of AIDS-related polypoid cholangitis. *Clin Radiol* 1993; 48: 307-310
9. Pastakia B, Shawker TH, Thaler M, O'Leary T, Pizzo PA. Hepatosplenic candidiasis: wheels within wheels. *Radiology* 1988; 166: 417-421
10. Tsuda K, Nakamura H, Murakami T, et al. Peliosis of the spleen with intraperitoneal hemorrhage. *Abdom Imag* 1993; 18:283-285
11. Vieco PT, Rochon L, Lisbona A. Multifocal cytomegalovirus-associated hepatic lesions simulating metastases in AIDS. *Radiology* 1990; 176:123-124
12. Murray JG, Patel MD, Lee S, Sandhu JS, Feldstein VA. Microabscesses of the liver and spleen in AIDS: detection with 5-MHz sonography. *Radiology* 1995;199:723-727
13. Jeffrey RB. Abdominal imaging in the immunocompromised patient. *Radiol Clin North Am* 1992; 30:579-596
14. Wu C, Chow KS, Lü TN, Huang FT. Sonographic features of tuberculous omental cakes in peritoneal tuberculosis. *JCU* 1988; 16:195-198
15. Ha HK, Lee HJ, Ro JH, Parj YH, Cha SJ, ShiNN KS. Abdominal actinomycosis: CT findings in 10 patients. *AJR* 1993; 791-794
16. Chan Y, Cheng CSK. Mesenteric actinomycosis. *Abdom Imag* 1993; 18: 286-287
17. Lee DH, Lim JH, Ko YT, Yoon Y. Sonographic findings in tuberculous peritonitis of wet-ascitic type. *Clin Radiol* 1991;44: 306-310
18. Zirinsky K, Auh YH, Kneeland JB, Rubenstein WA, Kazam E. Computed tomography, sonography and MR imaging of abdominal tuberculosis. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9: 961-963
19. McDowell RK, Dawson SL. Evaluation of the abdomen in sepsis of unknown origin. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 177-190
20. Gazelle GS, Mueller PR. Abdominal abscess: imaging and intervention. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 913-932

21. Taourel P, Paradel J, Fabre JM, et al. Role of CT in the acute nontraumatic abdomen. *Sem US CT MRI* 1995; 16: 151-164
22. Savcı G, Ellergezen A, Topal U, Tuncel E. Karaciğer BT teknikleri: ülkemizdeki durum. *Türk Radyoloji Dergisi* 1997; 32: 32-37
23. Thrall JH, Ziesman HA. Infection and inflammation. In: Thrall JH, Ziesman HA. Eds: *Nuclear Medicine: the requisites*. St Louis, Mosby, 2001, 167-192
24. Lee MJ, Saini S, Brink JA, et al. Treatment of critically ill patients with sepsis of unknown cause: value of percutaneous cholecystostomy. *AJR* 1991; 156: 1163-1166
25. Shamsi K, Schepper AD, Deckers F, Bergeyck E, Ende JV. Role of ultrasound in the diagnosis and treatment follow-up of amoebic liver abscess. *Eur Radiol* 1993; 3: 434-438
26. Juimo AG, Gervez F, Angwafo FF. Extraintestinal amebiasis. *Radiology* 1992; 182:181-183
27. Weltman DI, Zeman RK. Acute diseases of the gallbladder and bile ducts. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 933-950
28. Han JK, Choi BI, Cho JM, Chung KB, Han CM. Radiological findings of human fascioliasis. *Abdom Imag* 1993; 18: 261-264
29. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990 Feb;174:331-336.
30. Freeman JL, Jafri SZH, Robert JL, Mezwa DG, Shirkhoda A. CT of congenital and acquired abnormalities of the spleen. *RadioGraphics* 1993; 13:597-610
31. Goerg C, Schwerek WB, Goerg K. Sonography of focal lesions of the spleen. *AJR* 1991;156: 949-953
32. Levine E. Acute renal and urinary tract disease. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 989-1004
33. Talner LB, Davidson AJ, Lebowitz RL, Palma LD, Goldman SM. Acute pyelonephritis: can we agree on terminology? *Radiology* 1994;192:297-305
34. Kiser JW, Sutton CL, Abbitt PL. The sonographic evaluation of the adnexal mass. *Radiology* 1993; 13:85-102
35. Birnbaum BA, Balthazar EJ. CT of of appendicitis and diverticulitis. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 885-898
36. Fishman EK, Kavuru M, Jones B, et al. Pseudomembranous colitis: CT evaluation of 26 cases. *Radiology* 1991;180: 57-60

KEMİK VE EKLEM İNFEKSİYONLARININ RADYOLOJİK TANISINDA ALGORİTMA

Kaya KANBEROĞLU

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji AB Dalı, İstanbul

Radyolojik olarak yaklaşıldığında kemik ve eklem infeksiyonlarının üç başlık altında incelemekte fayda vardır.

1. Osteomyelit
2. Spondilodiskit
3. Septik artrit

Skeletal infeksiyonların incelenmesinde kullanılan radyolojik modaliteler şunlardır:

1. Direkt grafiler
2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)
3. Manyetik Rezonans (MR)
4. Sintigrafi (Nükleer Tıp tarafından yapılır)

OSTEOMYELIT'in ilk basamak radyolojik incelemesinde **direkt grafi** vardır. İlk iki hafta hiç direkt grafi bulgusu olmayabilir. *Akut* dönemde ilk bulgular metafizer strüktür çözümleri ve periost reaksiyonudur. *Kronik* döneme geçerse sekestr, kloaka ve involukrum bulguları görülür. Sekestr; ölü kemik dokusudur. Kloaka; sekestrenin yumuşak dokuya çıkmak için kullandığı kortikal penceredir. İnvolutrum; subperiosteal yeni kemik yapımıdır.

Bilgisayarlı Tomografi'de bütün direkt grafi bulguları axial kesitlerde daha hassas bir şekilde görülür. BT'de normal meduller doku hipodensdir; infektif süreç meduller alanda hiperdens olarak izlenir.

Manyetik Rezonans periost reaksiyonuna BT kadar duyarlı değildir ancak meduller süreçlerin mevcudiyetini ve uzanımlarını net bir şekilde gösterir. İnfektif süreç MR' da T1 ağırlıklı kesitte hipointens, T2 ağırlıklı kesitte hiperintensdir. Dolayısıyla kronik osteomyelit direkt grafi bulguları olan bir hastada aktif infektif sürecin var olup olmadığının tesbiti MR' la yapılabilir. İnfektif süreç kemiğin çevresindeki yumuşak dokuya çıkarsa radyolojik olarak Ewing sarkoma veya eosinofilik granuloma' dan ayırtetmek çok güçtür.

SPONDİLODİSKİT akut dönem **direkt grafi** bulguları: vertebra kontur kaybı ve osteolizdir. Paraspinal yumuşak doku direkt grafiler-

de seyrek de olsa görülebilir. Kronik dönemde vertebra konturu geri gelir, eklem aralığı daralır.

Bilgisayarlı Tomografide eklem yüzlerindeki erozif düzensizlikler ve paraspinal yumuşak dokular seçilir. BT yumuşak doku kalsifikasyonlarını MR'dan daha iyi gösterir.

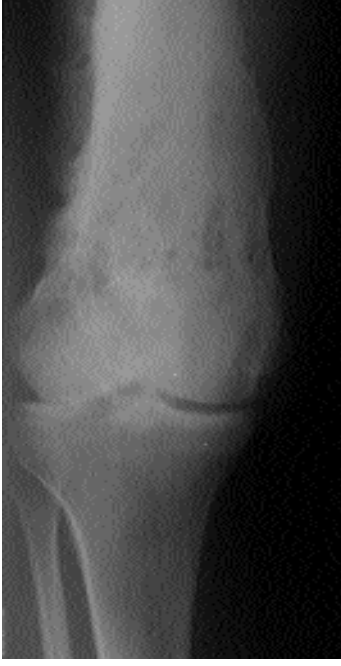
Manyetik Rezonans spondilodiskit tanısında en iyi radyolojik modalitedir. Spinal infeksiyonların çoğunda diskite vardır ancak şart değildir. Diskit T2 ağırlıklı kesitlerde diskte sinyal artışı olarak görülür. Spondilodiskitlerin %96'sına paraspinal yumuşak doku eşlik eder. Bunun anlamı paraspinal yumuşak dokusu olmayan şüpheli bir olguda spondilit tanısından uzaklaşılır. Spondilitin diğer MR bulguları vertebra kontur kaybı ve vertebralardaki patolojik sinyal değişikliğidir.

Spesifik ve nonspesifik infeksiyonları radyolojik olarak ayırmak çoğu zaman mümkün değildir. Adale içinde ilerleyen absenin görülmesi spesifik infeksiyon için en güvenilir kriterdir. Ancak bu bulgu her spesifik infeksiyonda görülmez. Gibbosite oluşumu ilerlemiş vertebra tuberkulozunun istenmeyen bir bulgusudur.

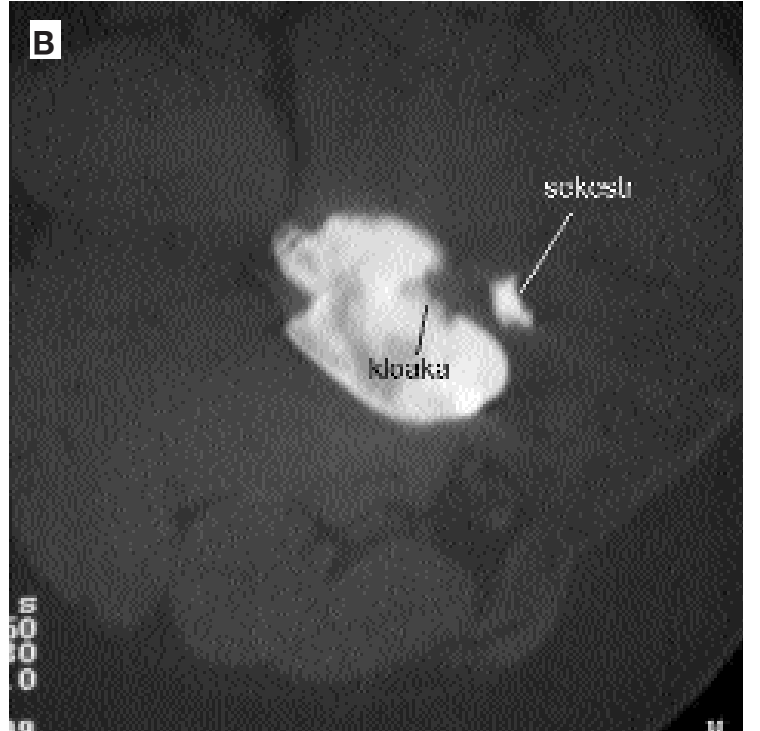
Tedavi takibinde en güvenilir radyolojik kriter kaybolan vertebra konturunun geri gelmesidir. Vertebra konturları direkt grafi ile de takip edilebilir. MR'da paraspinal yumuşak doku ve vertebralardaki patolojik sinyal değişikliği klinik tam iyileşme olduktan sonra da devam edebilir; dolayısıyla iyileşme takibi için bu bulgular iyi kriter değildir. Buna mukabil hastanın klinik gidişi daha kötü ise vertebralardaki patolojik sinyal değişikliğinin artması ve paraspinal yumuşak dokunun genişlemesi hastalığın progresyonu açısından anlamlıdır.

SEPTİK ARTRİT tanısı nonspesifik infeksiyonun eklemi tuttuğu durumlarda kullanılır. Nonspesifik septik artrit gürültülü bir klinik tablo ile karşımıza gelir. Hızlı kırık harabiyeti oluşur. Tedavi başarılı olamazsa eklem ankilozu ile sonlanır. Eklem aralık genişliği en iyi direkt grafiler ile takip edilir. Septik artrit başlangıç döneminde MR'da eklem yüzlerinde patolojik sinyal değişikliği görülür. Tbc artirite epifizyel osteoliz daha ön plandadır.

Sonuç olarak kemik ve eklem infeksiyonlarının tanısında ve takibinde önemli radyolojik modaliteler vardır.

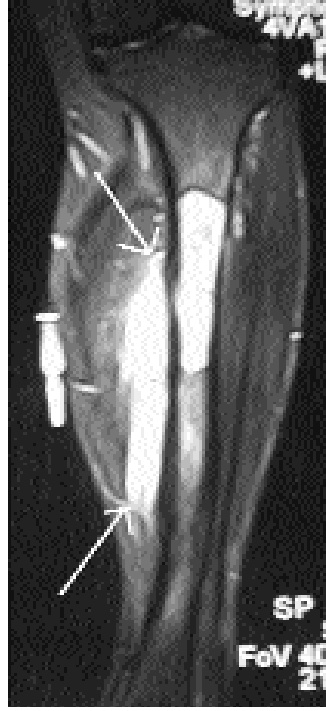


Resim 1. Distal femurda kronik osteomyelitin tipik direkt grafi görünümü.



Resim 2a. Direkt grafi; femur diafizinde kronik osteomyelit ve kloakası görülüyor.

Resim 2b. Axial BT kesiti; femur meduller alanında yoğunluk artışı ve kloakanın önünde yumuşak dokuya çıkmış sekestr.



Resim 4. Koronal T2 ağırlıklı MR kesitinde tibiadaki osteomyelitin yumuşak dokudaki komponenti görülüyor (oklar).

Resim 3. Koronal T1 ağırlıklı MR kesitinde her iki tibia meduller alanında infeksiyöz



Resim 5a. T1 ağırlıklı sagittal MR kesitinde dorsal spondilodiskitte vertebra kontur kaybı (ok) ve paraspinal yumuşak doku görülüyor.

Resim 5b. T2 ağırlıklı MR kesitinde sinyal artışı gösteren disk (diskit) seçiliyor (ok).

Resim 5c. T1 ağırlıklı MR kesitinde tedavi edilmiş spondilodiskit olgusunda vertebra konturlarının geri geldiği

MSS ENFEKSİYONLARINDA GÜNCEL RADYOLOJİK YAKLAŞIM

Naci KOÇER

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyoloji AB Dalı, İstanbul

Nöroradyolojideki devam eden gelişmeler, gerek tanı gerekse takip aşamasında intrakranial ve intraspinal sinir sistemi tutulumlarında, klinik ve laboratuvar bulgularının yanı sıra her geçen gün yeni sayfalar açmaktadır.

Radyolojinin elindeki ana **tanı** yöntemleri; direkt grafi, BT (Bilgisayarlı Tomografi), MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme) DSA (Digital Subtraction Angiografi)'dir. Gelişmiş MR çekim teknikleri MR'ın tanı değerini artırmaktadır. MRA (MR angiografi), MRS (MR Spektroskopi), DWI (Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme), PWI (Perfüzyon ağırlıklı görüntüleme) bu tekniklerin bazılarıdır. FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery), MT (magnetik transfer) ve MR kontrast madde enjeksiyonu gibi bazı teknikler artık standart çekim protokollerine girmiştir. MR incelemenin temel problemi artefaksız bir görüntü için hastanın belli bir süre hareketsiz kalması gerekliliğidir. Bilinci açık olmayan kooperasyon problemlili olgularda anestezi desteği şarttır. MR uyumlu anestezi cihazları yavaş yavaş üniversite hastanelerine alınmaya başlanmıştır. BT de multislice çekim yapan yeni jenerasyon cihazlar ve volumetrik hızlı çekim programları BT'nin tanı değerini artırmıştır. Her bir radyolojik modalite kendi avantaj ve dezavantajlara sahiptir. Bu konuşmada olgular üzerine güncel optimum radyolojik yaklaşım tartışılacaktır.

Enfeksiyon hastalıklarında bir çok hastalıkta olduğu gibi temel yaklaşım klinik veriler olmalıdır. Bu ana görüş ışığında, radyoloğun ilk görevi lezyon veya lezyonların varlığının saptanması ve varsa hangi kompartmanda yerleştiğinin belirlenmesidir.

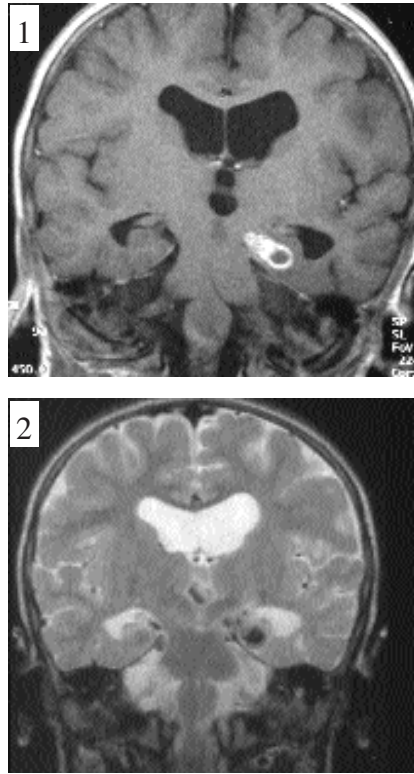
Kompartman	Öncelikli tetkik
Osseöz	.BT, mr
Parankimal	.MR, bt, us
Meningeal (lepto-paki)	.MR, bt
Vasküler	.BT, MR, MRA, DSA

Özellikle osseöz konturların değerlendirilmesinde (otit, mukosel, penetran yaralanmalar vb.) BT avantajlı olmasına karşın spongios kemik tutulumlarında MR tercih nedeni olabilmektedir. İntrakranial ve spinal parankim lezyonlarında (ödem, gliosis, enfarkt vb.) tartışmasız MR üstünlüğü vardır. Ancak intraparakimal kalsifikasyon saptanmasında (granülom, sistiserkozis, TORCH vb.) BT altın standarttır. Kontrast enjeksiyonu hem BT hem de MR'ın tanı değerini artırır. (Kan beyin bariyerinin bozulduğu tüm durumlar.) Özellikle pial ve dural tutulumlarda MR incelemesi kontrastlı istenmelidir. Posterior fossa gibi kemik artefaktlarının yoğun olduğu lokalizasyonlarda BT'de küçük parankimal ve meningeal lezyonlar gözden kaçabilir. Fontaneller kapanmadan önce US belirli lezyonların takibinde pratik bir radyolojik modalite olabilir.

Enfeksiyon hastalıklarında **takip** protokollerinin oluşturulması me-

dikal tedavinin etkinliği, cerrahi tedavi gereksinimi (hidrosefali, eksizyon) ve takibi, komplikasyonların saptanması ve tedavisi amaçlıdır.

MSS'de semptomatolojinin genelde nonspesifik olduğu göz önüne alınırsa ayırıcı tanının önemi ortaya çıkar. Olgu örnekleri ile güncel radyolojik pratik yaklaşımlara bakarsak;

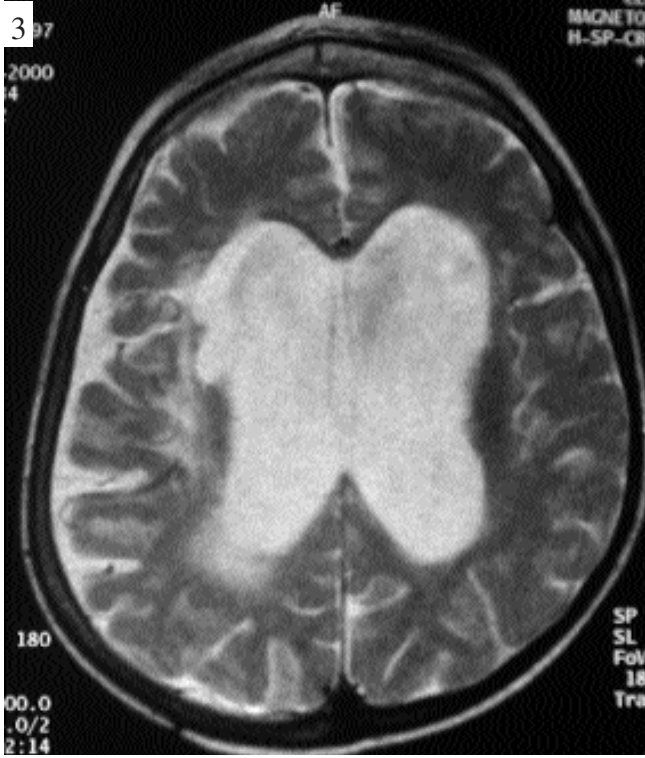


Şekil 1-2

Tbc granülomunun T1 ağırlıklı koronal kesitte çepersel kontrastlanması T2 ağırlıklı koronal kesitte ise granülom santalinde hipointensite görülmektedir. Lezyon çevresinde ödem olmaması dikkat çekicidir.

İntraparakimal çepersel kontrastlanma gösteren bu tip lezyonların ayırıcı tanısında; tbc, sarkoidoz, abse, nörosistiserkozis, glioma, metastaz, lenfoma düşünmek gerekir. Bu listeyi kısaltmak için lezyonun soliterliği ve morfolojik özelliklerinin yanı sıra mutlaka sistemik bulgular ve laboratuvar değerlerle birlikte yorum yapmak gereklidir. Bu olguda meningeal tutulum veya ek parankimal lezyonların varlığının belirlenmesi için kontrastlı MR tercih edilmelidir.

MSS Tbc tanısı konmuş ve komplikasyon olarak hidrosefali saptanmış olgularda, başlangıçta olası parankimal lezyon varlığı için kontrastlı MR gerekli ancak sadece ventriküler genişleme takibi için BT yeterlidir. Kontrol BT ne zaman yapılmalıdır? Hastanın parankimal lezyonu olmadığı saptanmış ve cerrahi bir işlemi gerektirecek klinik bul-



Şekil 3 TBC hidrosefali

gusu yok ,ek semptom yada bulgu saptanmaz ise 3.-4. ay kontrolu yeterlidir.Eğer kontrol döneminde yeni ortaya çıkan bulgular fokal bir alanı işaret ediyor ise kontrol incelemenin kontrastlı MR ile yapılması yeni parankimal bir lezyon açısından tercih edilir.Kontrastlı MR yada kontrastlı BT'nin, saptanmış tüberkülozların verilen tedaviye cevabının moniterizasyonundada yeri vardır.Önerilen süre en erken 3 aydır.İlaça cevabın azaldığı durumlarda tüberkülozların paradoksik

expansiyonu bu kontrollerde incelenmelidir.

Alt kafa çiftlerinin tutulumlarında meningeal tutulum gibi kontrastlı MR tercih edilmelidir.Bazal meniks ve vasküler tutulumlarında gene MR, BT'ye göre üstündür.Kavernöz sinüs infiltrasyonlarında gerek ayırıcı tanıda gerekse takipte MR , MRAngio özelliğide kullanıldığında ilk kullanılacak radyolojik tetkiktir.

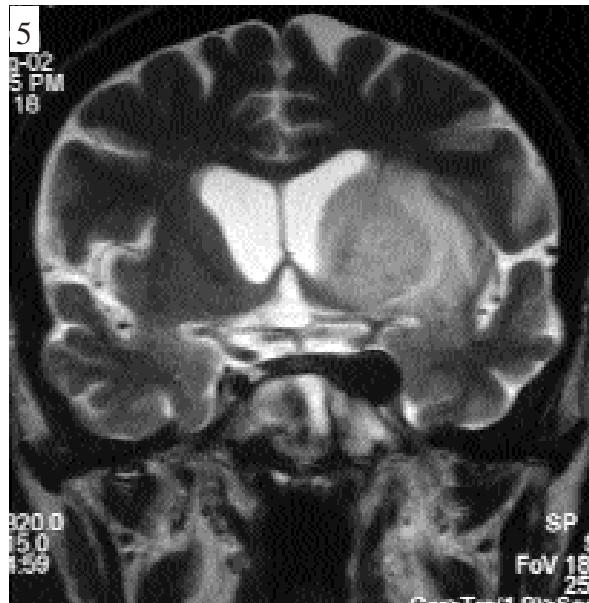
Otit yada sinüsit komplikasyonu olarak gelişen abse formasyonu giderek azalan oranda görülmektedir.BT kemik destrüksiyonunu MR'a göre daha iyi göstermesine karşın abse oluşumu için kemik harabiyeti şart değildir.Emitter venler ajan patojeni destrüksiyon olmadanda uygun şartlar var ise intraaksiel plana taşıyabilir.Diffüzyon ağırlıklı MR inceleme ve MR spektroskopinin kullanılması ile nekrotik tümör-abse ayırıcı tanısı daha kolay yapılabilir.

Viral tutulumlar ve post enfeksiyöz ensefalomyelitlerin gerek tanısı gerekse takibi bazı zorluklar içermektedir.Özellikle Herpes ensefalitinde tanı olabilecek en kısa zamanda konulmalıdır.Parankimde gri ak madde ayırımının yapabilen, hemorajik transformasyonu saptayabilen MR, şüpheli durumlarda ilk tercih edilmelidir.Gene ADEM(akut dissemine ensefalomyelit),ANE(Akut nekrotizan ensefalit),SSPE(subakut sklerozon ensefalomyelit) 'te Fokal ak madde veya gri madde tutulumlarını,derin gri madde değişikliklerini MR ile değerlendirmek gereklidir.

Genel olarak morfolojideki değişimler üzerine kurulmuş olan radyolojik değerlendirmeler, olgunun semptom ve klinik bulguları,laboratuar değerleri ile yoğurulduktan sonra her bir radyolojik modalitenin teknik özellikleri göz önüne alınıp yorumlanmalıdır.Bu perspektif içinde olgular kendi içlerinde değerlendirilmeli,kesin tanısı konulduktan sonra benzer yaklaşımla radyolojik modalitelerin teknik kapasiteleri düşünülüp, radyolojik takip protokolleri belirlenmelidir.

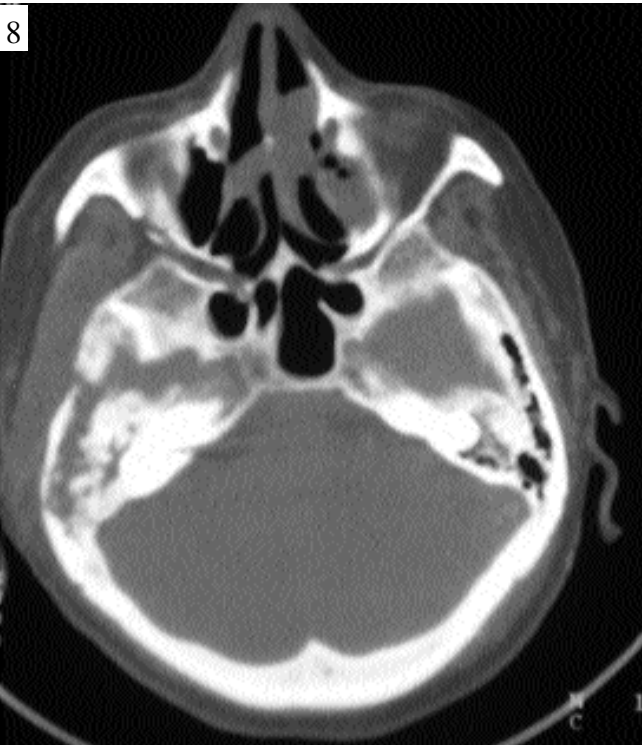
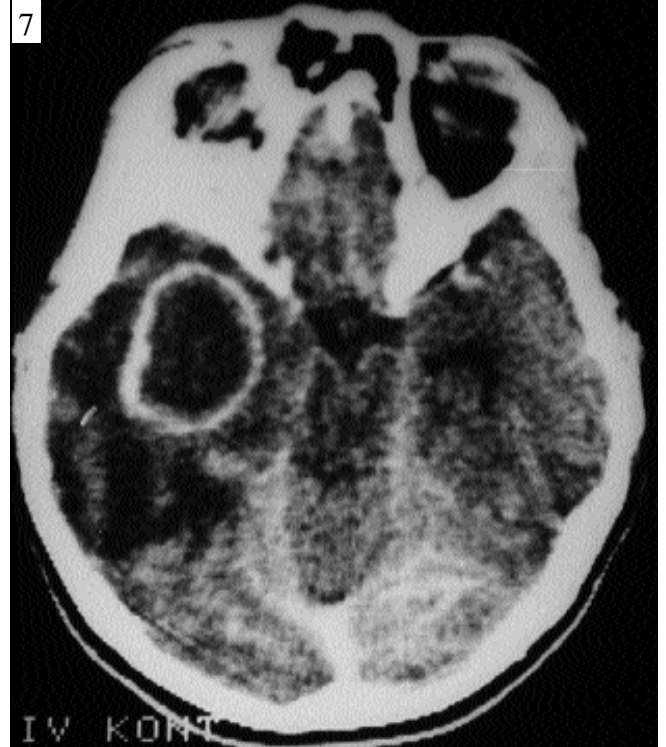
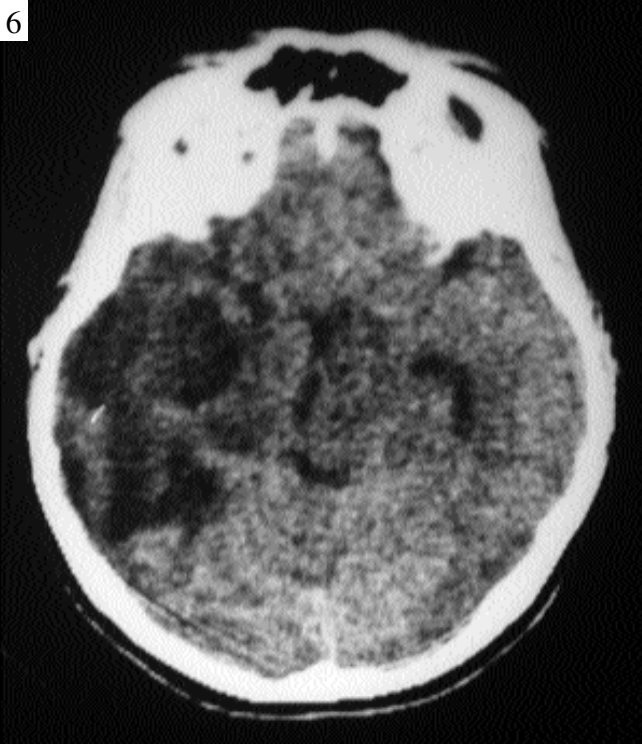
KAYNAKLAR

1. Zee CH,Go JL.Intracranial Infectious Diseases.Neuroimaging Clin N Am 2000 May 10;2: 297-459
2. Goodman PC,Jenkins JR. Imaging of tuberculosis and craniospinal tuberculosis. Radiol Clin North Am 1995 Jul 33:4:619-824



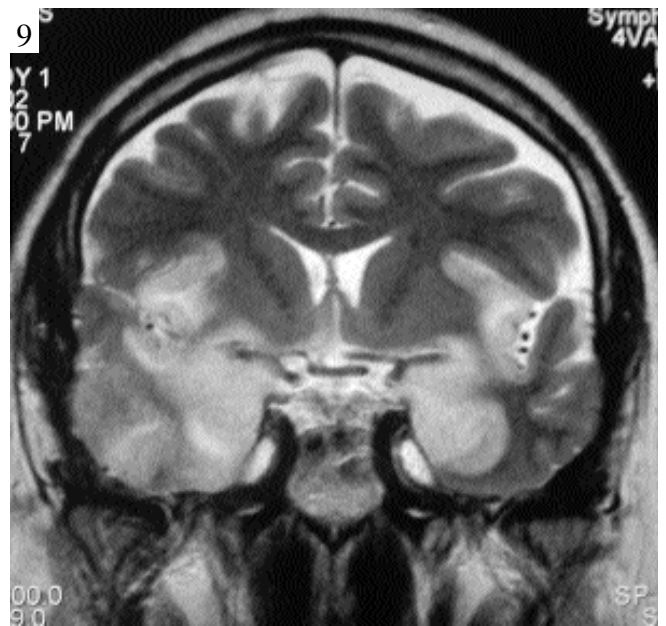
Şekil 4-5

Mukor mikosis tanısı alan olgunun kontrastlı aksial MR incelemesi sol sfenoid sinüste mukozal kalınlaşma,sol kavernöz sinüste ve internal karotis arter çeperinde patolojik kontrast tutulumu görülmektedir.Koronal T2 ağırlıklı kesitte, internal karotis arter kavernöz segmentinde anevrizma formasyonu ve vasküler komplikasyona sekonder MCA terituarında iskemik değişiklikler vardır.



Şekil 6-7-8

Sağ temporal abse .Kontrassız ve kontrastlı Bt incelemesinde abse sınırları ve çevresel ödemi seçilebilmektedir.Kemik penceresinde otite bağlı orta kulak ve mastoit havalanmalarının kaybolduğu.ve temporal kemikte local destrüksiyon alanları dikkati çekmektedir.



Şekil 9 Bilateral mezial temporal ve insuler bölgerin herpes tutulumu. T2WI.

ANTIBIOTIC RESISTANCE GENES: MOLECULAR EPIDEMIOLOGY AND FOLLOW-UP

Thierry NAAS

Service de Bactériologie-Virologie, Hôpital de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, Faculté de Médecine Paris-Sud, France

Mapping, and ultimately preventing, the dissemination of infectious agents is an important topic in public health. Newly developed molecular-microbiological methods have contributed significantly to advances in the efficient tracking of the nosocomial and environmental spread of microbial pathogens.

Identification and typing was routinely carried out on the basis of microbiological, biochemical, serological, and physiological characters, gathered by the so-called 'phenotypic' procedures which, even combined have limited discrimination power. The molecular typing methods (genotypic) have several advantages over conventional (phenotypic) testing in being faster and unambiguous, more accurate, and able to detect masked resistances. They are used to address many different problems such as the study of genomic organization and evolution, the identification of patterns of infection and sources of transmission, the epidemiological surveillance of infectious diseases and outbreak investigations. Currently, genetic identification of microbes is within the reach of clinical microbiology laboratory professionals including those without specialized technology research interests.

The emergence of antibiotic resistance is one of the most worrisome phenomena of the last 20 years. The spread of micro-organisms that have become resistant to many clinically important antibiotics and the various mechanisms of resistant-gene exchange (rapid diffusion of plasmid-mediated enzymes, transposons, mobile gene cassettes and integrons...), underscores the need of molecular techniques capable of distinguishing the clonality of antibiotic-resistant micro-organisms with respect to horizontal transfer of the determinants of resistance.

In order to discriminate bacterial strains as much as possible, the best approach would be to sequence the whole genome of each strain. That would however, be time consuming and not cost effective, and therefore only parts of the genome are examined. The most widely used molecular typing methods [for example, pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) and arbitrarily primed PCR (AP-PCR)] rely on

comparisons of DNA fragment patterns on agarose gels. These methods are highly discriminatory and rely on uncharacterized genomic differences between isolates of bacterial species and the genetic variation indexed by these methods appears to accumulate relatively rapidly. This is important for short-term epidemiological studies, as it leads to extensive variation within the pathogen of interest. Multi-locus sequence typing (MLST) provides a new approach to molecular epidemiology that can identify and track the global spread of virulent or antibiotic resistant isolates of bacterial pathogens using the Internet. MLST databases, together with interrogation software, are available for *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* and *S. aureus*. MLST is based on the well-tested principles of MLEE but assigns the alleles at each locus directly by nucleotide sequencing, rather than indirectly from the electrophoretic mobilities of their gene products on starch gels. The nucleotide sequence of 500-bp internal fragments of seven housekeeping genes, provides sufficient variation to identify many different alleles within a population.

Several molecular techniques are available for determining the genotypic drug-resistance and monitoring epidemic spread of a particular antimicrobial resistance gene in a hospital or patient population. These techniques, ranging from simple plasmid analysis, through Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP), Polymerase Chain Reaction (PCR), PCR coupled with RFLP (PCR-RFLP), PCR-single strand conformational polymorphism (SSCP) analysis up to sequencing, have been shown useful for epidemiological studies involving resistance genes. These molecular tests will be addressed in respect to their applications and limitations using several examples. Furthermore, the latest trends in the search for new approaches to improve understanding of the constantly evolving molecular epidemiology of antibiotic resistance in microorganisms will be discussed. New techniques for investigation will always need to be developed in order to keep pace with nature's inexhaustible resources for survival.

ANTİTÜBERKÜLOZ İLAÇLARA KARŞI DİRENÇ MEKANİZMALARI VE TÜRKİYE'DE DURUM

Özlem TANSEL

Trakya Ün. Tıp Fak. İnfeksiyon Hast. ve Kl. Mikrobiyoloji AB Dalı, Edirne

Günümüzde *Mycobacterium tuberculosis*'in etken olduğu tüberküloz hastalığının tedavisi birinci seçenek ve ikinci seçenek antitüberküloz ilaçlarla yapılmaktadır (1). Birinci seçenek ilaçlar isoniazid, rifampisin, pirazinamid, streptomisin ve etambutoldür. İkinci seçenek grubu ise sikloserin, ethionamid, tiasetazon, kanamisin, kapreomisin, amikasin, para-aminosalisilik asit, florokinolonlar, rifabutin, klofazimin gibi ilaçlardır (1, 2).

Her 10^{5-8} basil topluluğunda bir basil, kullanılan tüberküloz ilaçlarından sadece birine karşı kendiliğinden mutasyonel dirençlidir (2). Bu direnç bakteri antibiyotikle karşılaşmadan da doğal olarak vardır. *M. tuberculosis* için bilinen bütün direnç mekanizmaları kromozomaldır ve bağımsız bir gende meydana gelen mutasyona bağlıdır. Genetik çalışmalar antitüberküloz ilaçlara direncin; ilacın hedef bölgesini yada aktivasyonunda rol alan enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlarla oluştuğunu göstermiştir (3). Direnç olasılığı tiasetazon, ethionamid, kapreomisin, sikloserin, viomisin gibi ilaçlar için çok yüksek (10^{-3}), isoniazid, streptomisin, etambutol, kanamisin, para-aminosalisilik asit için orta seviyelerde (10^{-6}), rifampisin için en azdır (10^{-8}) (4).

Primer direnç, daha önce hiç tüberküloz ilacı kullanmamış bir hasta da gelişen dirençtir. Bu durum kişinin enfeksiyonu, ilaçlara dirençli basillerle sahip bir hastadan aldığı gösterir. Sekonder direnç ise hatalı tedavi protokollerinin kullanılması veya tedaviye uyumsuzluk gibi nedenlerle tedavi sırasında gelişen dirençtir (2). Tüberküloz kontrol programlarının etkin uygulandığı ülkelerde antitüberküloz ilaçlara primer direnç oranı %5'in altında iken, etkin bir kontrol programının bulunmadığı ülkelerde bu oran %15 ve daha fazladır (2). Türkiye genelinde yapılmış direnç testi sonuçları bulunmamakla birlikte bir veya daha fazla antitüberküloz ilaca karşı primer direnç oranı %14-27, sekonder direnç oranı %37-66 düzeyindedir (2).

İsoniazid

İsoniazid, sentetik yapıda ve çoğalan basiller üzerine bakterisid etkili bir ilaçtır (1). Türkiye'de tek başına isoniazide primer direnç %5-12, sekonder direnç %27-48 olarak saptanmıştır (2). İsoniazid bir ön ilaçtır, katalaz-peroksidaz enzimiyle aktive olur. Katalaz-peroksidaz enzimini kodlayan *katG* genindeki mutasyonlar %60-70 oranında isoniazide karşı yüksek MİK değerli dirençten sorumludur (4). Bu gende en sık görülen Ser 315 Thr mutasyonudur (%40) (4). *KatG* geninde sıklıkla saptanan Arg 463 Leu mutasyonunun polimorfizm olduğu Çin, Rusya ve bazı Asya ülkelerinde isoniazide duyarlı izolatlarda da bulunduğu gösterilmiştir (5).

Mikolik asit biyosentezinde rol alan iki genden enoyl-ACP (acyl carrier protein) reduktaz enzimini kodlayan *inhA* geni (< %10) ve yağ asidi uzamasında önemli olan beta ketoasil ACP sentaz enzimini kodlayan *kas A* genindeki mutasyonlar da isoniazid direncinden sorumlu tutulmuştur (3, 4). Ancak *kasA* geninde mutasyon saptanan izolatlarda aynı zamanda *katG* veya *inhA* genlerinde de mutasyon bulunduğundan

bu genin isoniazid direnciyle ilişkisi şüphelidir (3). Oksidatif strese karşı hücresel cevaptan sorumlu alkil-hidroperoksid reduktaz enzimini kodlayan *ahpC* genindeki mutasyonların da (~%10) dirençten sorumlu olduğu düşünülmüş ancak bu mutasyona da *katG* genindeki mutasyonların eşlik edebildiği görülmüştür (3,4,5).

Türkiye'nin değişik bölgelerinden toplanan hem isoniazid hem de rifampisine dirençli 92 *M. tuberculosis* izolatının 52'sinde (%56.5) *katG* geninde Ser 315 Thr mutasyonu, 10'unda (%10.9) *inhA* geninde Thr 209 Met mutasyonu saptanmıştır. Bir izolatta her iki gende de mutasyon bulunmuştur (%1.0) (6). Bu verilere dayanarak Türkiye'de isoniazid direncinden %68.4 oranında *katG* (Ser 315 Thr) ve *inhA* (Thr 209 Met) genlerindeki mutasyonların sorumlu olduğu söylenebilirken, İspanya'da bu oran %62.3 olarak bulunmuştur (7).

Rifampisin

Rifampisin yarısentetik, bakterisidal etkili bir ilaçtır (1). Türkiye'de tek başına rifampisine primer direnç %5-15, sekonder direnç %15-58 olarak saptanmıştır (2).

Bu ilaç DNA'ya bağımlı RNA polimerazın beta alt ünitesine bağlanıp RNA sentezini inhibe ederek etkisini gösterir. Yaklaşık 500 rifampisine dirençli *M. tuberculosis* izolatının %96'sında rifampisin direncinden, RNA polimerazın beta alt ünitesini kodlayan *rpoB* geninin 81 bp'lik bölgesindeki (27 kodon, 507-533) mutasyonların sorumlu olduğu gösterilmiştir (5). En sık görülen ve yüksek MİK değerli dirençten sorumlu mutasyonlar 526 ve 531. kodonlarındadır (%65-86) (3). Düşük MİK değerli rifampisin direnci 511, 516, 518 ve 522. kodonlardaki mutasyonlarla ilişkili bulunmuştur (3). En sık Ser 531 Leu (%42) ve His 526 Tyr (%23) mutasyonları saptanmıştır (5).

Türkiye'den izole edilen hem isoniazid hem de rifampisine dirençli 92 *M. tuberculosis* izolatında *rpoB* genindeki 27 kodonda mutasyonlar DNA dizi analizi yöntemiyle incelendiğinde suşların %18.5'inde mutasyon bulunamamıştır (6). Benzer şekilde rifampisine dirençli *M. tuberculosis* izolatlarında Almanya'da %33, Sierra Leone'de %8, İspanya'da %8.5 oranlarında *rpoB* geninde mutasyon saptanamamıştır (7, 8). *RpoB* geninde mutasyon bulunamayan izolatlarda rifampisin geçirgenliğinin değişmesi, RNA polimerazın diğer alt ünitelerinde mutasyon gibi diğer muhtemel direnç mekanizmalarının rol oynadığı düşünülmektedir (9).

Türkiye'den toplanan 92 rifampisine dirençli *M. tuberculosis* izolatında en sık mutasyonlar 531. kodonda (%53.3), 526. kodonda (%13) ve 516. kodonda (%6.5) saptanmıştır. En sık görülen amino asit değişikliği Ser 531 Leu (%50) olarak bulunmuştur (6). Çavuşoğlu ve arkadaşları (10) Ege Bölgesinden izole edilen 41 rifampisine dirençli *M. tuberculosis* izolatında benzer şekilde en sık mutasyonları 531. kodonda (%56.1), 526. kodonda (%19.5) saptamış, en sık görülen amino asit değişikliğini Ser 531 Leu (%46.3) olarak bulmuştur.

Etambutol

Etambutol, sentetik yapıda, bakteriyostatik etkili bir ilaçtır (5). Türkiye’de tek başına etambutole primer direnç %1-5, sekonder direnç %2-27 olarak saptanmıştır (2).

Etambutol arabinogalaktan ve lipoarabinomannan sentezinde rol alan arabinozil transferaz enzimiyle etkileşerek *M. tuberculosis*’in hücre duvarı sentezini bozar (5). Arabinozil transferaz enzimini kodlayan *embCAB* geninde meydana gelen mutasyonlar %70 oranında etambutol direncinden sorumludur (4, 5). Özellikle en sık görülen mutasyonlar %60 oranında *embB* geninin 306. kodonundaki Met aminoasidindeki değişikliğe bağlıdır (4, 5). Yüksek MİK değerli etambutol direnciyle Met 306 ile mutasyonundan ziyade Met 306 Leu, Met 306 Val mutasyonları ilişkili bulunmuştur (4).

Türkiye’den izole edilen etambutole duyarlı 26, dirençli 66 toplam 92 *M. tuberculosis* izolatında reverse hibridizasyon yöntemiyle *embB* geninin 306. kodonundaki mutasyonlar araştırılmıştır. Duyarlı izolatlarda mutasyon bulunmazken dirençli izolatların sadece 19’unda (%29) mutasyon saptanmıştır. Yüksek MİK değerli etambutol direnciyle Met 306 ile ve Met 306 Val mutasyonları ilişkili bulunmuştur (Basılmamış veri). Türkiye’deki etambutole dirençli *M. tuberculosis* izolatlarında farklı bir direnç mekanizmasının rol oynayabileceği düşünülmekle birlikte bu konuda yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir. Rusya’da yapılan bir çalışmada ise *embB306* mutasyonunun etambutole dirençli izolatların %48,3’ünde olmakla birlikte duyarlı izolatların da %31,2’sinde bulunduğu öne sürülmüştür (11).

Pirazinamid

Pirazinamid, sentetik yapıda, bakterisidal etkili bir ilaçtır (1). Türkiye’de tek başına pirazinamide primer direnç %3, sekonder direnç %13 olarak saptanmıştır (2).

M. tuberculosis suşlarının ürettiği pirazinamidaz enzimi, pirazinamidi pirazinik asit denilen aktif şekline dönüştürür. Pirazinamidaz enzimini kodlayan *pncA* genindeki mutasyonlar pirazinamid direncinden %70-100 oranında sorumlu bulunmuştur (5). Yüksek MİK değerli pirazinamid direnci olan ancak *pncA* geninde mutasyon içermeyen izolatlarda başka direnç mekanizmalarının etkili olduğu düşünülmektedir (3). *M. bovis* ve *M. bovis* BCG doğal olarak pirazinamide dirençli olup *pncA* geninin 169. kodonunda C nükleotidinin G nükleotidiyle yer değiştirmesi gösterilmiştir (3).

Türkiye’den izole edilen pirazinamide duyarlı beş *M. tuberculosis* izolatında *pncA* geninde mutasyon bulunmazken, pirazinamide dirençli beş izolat da farklı genotipler saptanmış olup bunlar daha önce literatürde bildirilmemiştir ancak daha fazla *M. tuberculosis* izolatında *pncA* geninin incelenmesi bu konudaki bilgilerimizi arttıracaktır (12).

Streptomisin

Streptomisin, bakterisidal etkili bir aminoglikozittir (1). Türkiye’de tek başına streptomisine primer direnç %7-21, sekonder direnç %12-32 olarak saptanmıştır (2).

Streptomisin bakteri ribozomuna bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Ribozomal protein S12’yi kodlayan *rpsL* genindeki mutasyonlar (%60) ve 16S rRNA’yı kodlayan *rrs* genindeki mutasyonlar (< %10) streptomisin direncinden sorumludur (4). En sık görülen *rpsL* genindeki Lys 43 Arg mutasyonu olup daha nadiren Lys 43 Thr mutasyonu da görülmektedir (4, 5). Bu gende ayrıca Lys 88 Arg veya Lys 88 Gln mutasyonları da saptanmıştır. Bu gendeki mutasyonlar yüksek MİK değerli streptomisin direncinden sorumlu bulunmuştur (5). Streptomisin direncinden sorumlu diğer mutasyonlar *rrs* geninin 530 halkası ve 915 bölgesinde bulunmaktadır. 530 halkasında C 491 T, C 512 T, C 516 T, A 513 C, A 513 T nükleotid değişiklikleri görülmüştür. 915 bölgesinde ise C 903 A, C 903 G, A 904 G nükleotid değişiklik-

leri siktir (5). Victor ve arkadaşları (13) *rrs* genindeki C 491 T değişikliğinin polimorfizm olabileceğini, dirençli olmayan izolatlarda da bulunduğunu öne sürmüşlerdir. Streptomisine karşı düşük değerli MİK direncinin, hücre zarında oluşan değişiklikler sonucu ilacın hücre içine girişinin azalmasıyla olabileceği düşünülmektedir (5).

Kanamisin, Amikasin, Kapreomisin

Kanamisin, amikasin ve kapreomisin protein sentezini inhibe ederek etkilerini gösteren aminoglikozitlerdir (5). Streptomisin ile kanamisin veya amikasin arasında çapraz direnç bulunmazken, kanamisin ve kapreomisin arasındaki çapraz direnç değişkendir. Kanamisin ve amikasine karşı yüksek MİK değerli dirençten *rrs* geninde A 1400 G nükleotid değişikliğinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (5).

Florokinolonlar

Florokinolonların bakterideki hedefi DNA giraz (Topoizomeras II) enzimidir. Bu enzim kromozomal çift sarmallı bakteri DNA’sında reversibl kesme, tekrar bağlama fonksiyonuyla negatif kıvrılmalar yaparak, DNA’yı hücre içine sığdırır (4, 5). DNA giraz enzimi *gyrA* geni tarafından kodlanan iki A alt ve *gyrB* geni tarafından kodlanan iki B alt birimden oluşur. *M. tuberculosis*’in *gyrA* genindeki küçük bir bölgesinde oluşan mutasyonlar yüksek MİK değerli kinolon direncinden sorumlu bulunmuştur (> %90) (4, 5). *GyrA* genindeki Ser 95 Thr mutasyonu polimorfizm olarak değerlendirilmiştir, duyarlı izolatlarda da vardır. Bununla birlikte *gyrB* genindeki mutasyonlar nadirdir, düşük MİK değerli dirençten sorumludur ve fenotipe her zaman direnç olarak yansımamaktadır. Türkiye’den izole edilen ofloksasine duyarlı üç *M. tuberculosis* izolatının ikisinde ve üç dirençli izolatda Ser 95 Thr mutasyonu (polimorfizm) bulunmuştur. Bu dirençli üç izolata ayrıca Ala 90 Val, Asp 94 Gly mutasyonları eşlik etmiştir (14). Diğer bazı yayınlarda da 90. aminoasitteki değişikliğe %27, 95. aminoasitteki değişikliğe %42 oranında rastlanılmıştır (15).

Rifabutın

Rifampisin, rifamisin-B’nin yarı sentetik türevidir, rifabutın ise rifamisinin spiroperidil derivativesidir (5, 16). Etki mekanizması rifampisinle aynıdır. Rifampisin ve rifabutın arasında çapraz direnç oranı yüksektir ve İstanbul’da yapılan bir çalışmada %88, Avustralya’da yapılan diğer bir çalışmada %81 olarak saptanmıştır (16, 17).

RpoB geninin 511, 516 ve 531 kodonlarında meydana gelen mutasyonların bu çapraz dirençle ilgili olduğu düşünülmektedir (18).

Ethionamid

Ethionamid, isoniazidin yapısal analogu olup, *M. tuberculosis*’de mikolik asit biyosentezini inhibe eder (1, 5). İsoniazid ve ethionamid arasında çapraz direnç vardır ve ülkemizden yapılan bir çalışmada bu oran %65,6 olarak bulunmuştur (19).

Ethionamid direncinden *inhA* genindeki mutasyonların sorumlu olduğu düşünülmektedir (1, 5).

KAYNAKLAR

- Wallace RJ. Antimycobacterial agents. In: Mandell G, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 436-448.
- Kocabaş A. Akciğer tüberkülozu. In: Topcu Willke A, Söyletir G, Doğanay M, eds. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 396-443.
- Somoskovi A, Parsons LM, Salfinger M. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. Respir Res 2001; 2: 164-168.
- Rattan A, Kalia A, Ahmad N. Multidrug-resistant *Mycobacterium*

- tuberculosis: molecular perspectives. *Emerg Infect Dis* 1998; 42: 195-207.
5. Ramaswamy S, Musser JM. Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. *Tuberc Lung Dis* 1998; 79:3-29.
 6. Tansel Ö, Brown TJ, Yüksel P, Drobniewski F ve Çalışma Grubu: Özakin C, Avkan Oğuz V, Bayram A, Hoşoğlu S, Saniç A, Gündüçüoğlu H, Albayrak A, Yaylı G. Türkiye'deki çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarında *rpoB*, *katG*, *inhA* genlerinde mutasyonların araştırılması. XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (30 Mart- 4 Nisan 2003, İstanbul) Kongre Kitabı. 2003.
 7. Torres M J, Criado A, Gonzalez N, Palomares JC, Aznar J. Rifampin and isoniazid resistance associated mutations in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in Seville, Spain. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 160-163.
 8. Rinder H, Dobner P, Feldmann K, Rifai M, Bretzel G, Rüsç-Gerdes S, Löscher T. Disequilibria in the distribution of *rpoB* alleles in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Germany and Sierra Leone. *Microb Drug Resist* 1997; 3:195-197.
 9. Musser JM. Antimicrobial agent resistance in *Mycobacteria*: molecular genetic insights. *Clin Microb Rev* 1995; 8: 496-514.
 10. Çavuşoğlu C, Hilmioğlu S, Güneri S, Bilgiç A. Characterization of *rpoB* mutations in rifampin-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Turkey by DNA sequencing and line probe assay. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4435-4438.
 11. Mokrousov I, Otten T, Vyshnevskiy B, Narvskaya O. Detection of *embB306* mutations in ethambutol-susceptible clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* from Northwestern Russia: implications for genotypic resistance testing. *J Clin Microbiol* 2002; 40:3810-3813.
 12. Brown TJ, Tansel Ö, French GL. Simultaneous identification and typing of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates by analyses of *pncA* and *rpoB*. *J Med Microbiol* 2000; 49:651-656.
 13. Victor TC, van Rie A, Jordaan AM, Richardson M, van der Spuy GD, Beyers N, van Helden PD, Warren R. Sequence polymorphism in the *rrs* gene of *Mycobacterium tuberculosis* is deeply rooted within an evolutionary clade and is not associated with streptomycin resistance. *J Clin Microbiol* 2001; 39:4184-4186.
 14. Tansel Ö. Ofloksasine dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kompleks suşlarında *gyrA* geninde mutasyonların belirlenmesi. Uzmanlık Tezi. 1999.
 15. Delgado MB, Telenti A. Detection of fluoroquinolone resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. In: Persing DH ed. *Selected PCR protocols for emerging infectious diseases*. Washington DC, American Society for Microbiology. 1996;138-143.
 16. Uzun M, Erturan Z, Anç Ö. Investigation of cross-resistance between rifampin and rifabutin in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6 :164-165.
 17. Yuen LKW, Leslie D, Coloe PJ. Bacteriological and molecular analysis of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Australia. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3844-3850.
 18. Bodmer T, Zurcher G, Imboden P, Telenti A. Mutation position and type of substitution in the beta-subunit of the RNA polymerase influence in-vitro activity of rifamycins in rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35: 345-348.
 19. Avkan Oğuz V, Akbal H, Sarıbaş S, Karagöz T, Öztürk R. Edinsel çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının major ve minör antitüberküloz ilaçlara duyarlılığı. *İnfeksi Derg* 2000; 14:383-386.

MUTANT ENGELLEME KONSANTRASYONU, ÖLÇÜMÜ VE ÖNEMİ

Zeynep GÜLAY

Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İzmir

Antibiyotik direncinin gelişebilmesi için birbirini izleyen iki olayın gerçekleşmesi gerekmektedir. Bunlardan ilki dirençli mutantların ortaya çıkması, ikincisi ise bunların bakteri popülasyonu içerisinde avantajlı nedeniyle seçilerek çoğalmalarıdır. Direnç ile ilgili genetik değişimler, DNA sentezi sırasında belirli bir sıklıkta doğal olarak oluşmaktadır. Dolayısıyla, bir bakteri topluluğunda antibiyotik ile karşılaşmadan önce de dirençli mutantlar bulunmaktadır. Spontan mutasyon adını verdiğimiz bu değişimlerin sıklığı 10^6 - 10^8 bakteride 1'dir. Mutant sayısı bu düşük düzeyde tutulabilir, seçilme ve çoğalma fazı engellenebilirse, az sayıdaki dirençli bakteri konak bağışıklık sistemince kolaylıkla temizlenebilir ve antibiyotik klinik etkinliği korunabilir. Kinolon grubu antibiyotiklerle yapılan çalışmalarda dirençli mutantların seçilerek çoğaltıldığı bir antibiyotik konsantrasyon penceresi bulunduğu gösterilmiştir (**mutant seleksiyon penceresi; MSP**) (Şekil-1). Bu pencerenin alt sınırı $MİK_{50}$ değeridir. Üst sınırı ise birinci basa-

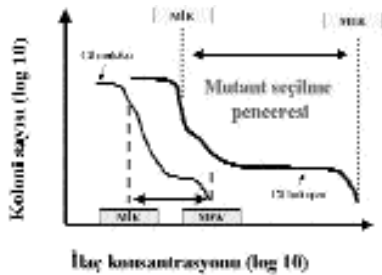
mak mutantlarının üremesini engelleyen antibiyotik konsantrasyonudur. Dolayısıyla, bu antibiyotik konsantrasyonunda ancak iki mutasyon bir arada taşıyan (ikinci basamak) mutantlar üreyebilmektedir. Bir bakteri topluluğunda böyle bir mutantın bulunma olasılığı ise 10^{12} - 10^{16} bakteride 1'dir. Eğer bir infeksiyon bölgesindeki bakteri sayısı, böyle bir mutant görülme olasılığı olan sayıdan düşükse, bir seleksiyon süreci oluşmayacaktır. İşte, mutant üremesine engel olan veya belirgin ölçüde kısıtlayan bu antibiyotik konsantrasyonuna **mutant engelleme konsantrasyonu (MEK; mutant prevention concentration)** adı verilir ve teknik açıdan 10^{10} bakteri/ml içeren bir inokulum yoğunluğunda üreme görülmeyen en düşük konsantrasyon olarak hesaplanır. MSP'nin alt ve üst sınırları ölçülebilir değerler olduğuna göre bu pencerenin dar olduğu - bir başka deyişle, $MİK$ ve MEK arasındaki farkın az olduğu - bileşikler dirençli mutant seçilmesinin engellenmesi açısından daha avantajlıdır. Örneğin, C-8 pozisyonunda bir metoksi grubu taşıyan florokinolonların bu açıdan, C-8 H türevlerine kıyasla üstün olduğu bildirilmektedir (Şekil-2). Bir bileşiğin $MİK/MEK$ oranı **seleksiyon indeksi** olarak adlandırılmaktadır. Dolayısıyla, bir antibiyotik için indeks değeri ne kadar düşükse ve antibiyotik serum konsantrasyonlarının MSP'de kaldığı süre ne kadar kısa ise, mutant seleksiyonu da o kadar az olacaktır. Günümüzde direnç probleminin engellenmesi için; seleksiyon indeksi düşük ve güvenli olarak MEK üzerindeki serum/doku konsantrasyonlarına ulaşılacak dozlarda uygulanabilen bileşiklerin geliştirilmesinin önemli olduğu belirtilmektedir. Bu stratejiler dışında, mutant seleksiyon penceresi kombine ilaç tedavisi ile tamamen de kapatılabilir.

MSP hipotezinin tüberküloz tedavisindeki yeri konusunda çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. *M. tuberculosis* için izoniyazid (INH), rifampisin ve streptomisinin MEK değerleri, bu ilaçların uygulanabilen dozları ile ulaşılan maksimal serum düzeylerinin çok üzerindedir. Dolayısıyla, bu ilaçların monoterapi şeklinde uygulanmaları halinde her zaman mutant seleksiyon penceresi içinde olacakları görülmektedir. Bu durumda mutant seleksiyon penceresi bu ilaçların kombinasyonu ile kapatılmaktadır. Çünkü iki veya daha fazla farklı etki mekanizmasına sahip antitüberküloz ilaç varlığında üreyebilmesi için, mutant bakterinin bunların her birine dirence yol açan ayrı bir mutasyon taşıması gereklidir-ki bu tip bir mutantın bakteri popülasyonunda bulunma sıklığı $< 10^{-12-16}$ (iki ilaç için) ve daha az olacaktır. Günümüzde tüberküloz tedavisi kombinasyon tedavisi için iyi bir örnek olmakla birlikte, hastanın tedavi uyumsuzlukları, ilaçların monoterapi şeklinde kullanılmasına benzer sonuç doğurabilmektedir. Yine kombinasyon tedavisinde kullanılan ilaçların farmakokinetik uyumsuzlukları nedeniyle, tedavi sırasında antibakteriyellerden sadece birinin $MİK$ düzeyinin üzerinde, diğerlerinin altında olduğu zaman aralıkları mutant seleksiyonuna neden olabilmektedir.

Mutant seçilme penceresi



Şekil 1



Şekil 2

Dağdelen, A/07199, 05 176

MEK'in klinik önemi bilinmemektedir. Günümüzde yapılan çalışmalar in vitro olup, bu hipotezin hayvan modellerinde ve klinik çalışmalarda etkinliğinin gösterilmesi gereklidir.

Sonuç olarak; direnç gelişiminin yavaşlatılması için antibiyotiklerin farmakokinetik özellikleri son derece önemlidir. Bir antibiyotik infeksiyon bölgesinde ne kadar uzun süre birinci basamak mutantlarını engelleyebilecek düzeyin üzerinde kalıyorsa, o antibiyotiğin direnç gelişimini önleme açısından o kadar etkin olması beklenir. MİK ve MEK arasındaki aralık (mutant seleksiyon penceresi) ne kadar darsa, ilaç düzeyinin bu pencere içine düşmesi olasılığı o kadar azdır. Buna karşın, mutant seleksiyon penceresi çok geniş olan bileşiklerle monoterapiden kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zhao X, Drlica K. restricting the selection of antibiotic resistant mutants: a general strategy derived from quinolone studies. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (suppl 3): S147-56.
2. Dong Y, Zhao X, Domagala J, Drlica K. Effect of fluoroquinolone concentration on selection of antibiotic resistant mutants of *Mycobacterium bovis* BCG and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1756-1758.
3. Sindelar G, Zhao X, Liew A, ve ark. Mutant prevention concentration as a measure of fluoroquinolone potency against mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3337-3343.
4. Dong Y, Zhao X, Kreiswirth BN, Drlica K. Mutant prevention concentration as a measure of antibiotic potency: studies with clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2581-4.
5. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutant bacteria: measurement and potential use of the mutant selection window. *J infect Dis* 2002; 185: 561-5.
6. Gür D. Mutant engellenim konsantrasyonu. 5. Antimikrobik Kemoterapi Kongresi, kongre kitabı; Nisan 2002, İstanbul.

BAKTERİLERE KARŞI İMMÜN YANIT

Necla TÜLEK

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

Bir bireyde infeksiyon hastalığının gelişimi mikroplar ve konakçı arasındaki karmaşık etkileşime dayanmaktadır. İnfeksiyonun temel olayları; mikropların girişi, konakçı dokusuna invazyon ve kolonizasyonları, konakçı immünitesinden kaçmaları ve doku hasarı veya fonksiyonel bozukluktur. Bazı mikroplar konakçı dokusunda yaygın kolonizasyon olmadan da toksin salarak hastalığa neden olabilir. Bakteriyel infeksiyonlarda morbidite ve mortalite sadece bakteri yükü ve virülans faktörleriyle değil, konakçı faktörleriyle de belirlenir; yaş, beslenme, deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması gibi birçok faktör yanında immün yanıt çok önem kazanır. Mikroorganizmaya karşı etkin konakçı savunması yabancı patojenin tanınması ve hızla antimikrobiyal etkili yanıtın gelişmesini gerektirir. İmmün sistem farklı mikrobiyal infeksiyonlara karşı niteliksel olarak farklı yanıt oluşturma özelliğine sahiptir. Son yıllardaki gelişmelerle bu karmaşık görevi nasıl yaptığı konusunda oldukça önemli bilgiler edinilmiştir. Mikroplara karşı konakçı yanıtı çok farklı ve değişken olmasına rağmen mikroplara karşı immünitenin birçok önemli genel özellikleri vardır:

- 1- Mikroplara karşı savunma doğal ve özgül immünitenin etkili mekanizmaları aracılığıyla olur. Mikrobiyal invazyonun erken tanınması ve erken yanıt doğal immünite aracılığıyla olur, T ve B hücre reseptörlerinin aksine doğal immünite reseptörleri yapısal olarak ifade edilir, infeksiyondan önce vardır ve/veya infeksiyonla ifade edilmeleri artar, tekrarlayan infeksiyonlara da aynı şekilde yanıt verir, bellek yanıt yoktur. Doğal immünite erken yanıt nedeniyle yaşamsal önem kazanmasına rağmen, birçok patojenik mikroorganizmalar doğal savunma mekanizmalarına karşı koyarlar ve bu tür mikroplara karşı savunma özgül immün yanıtı bağlıdır. Özgül immünite özgül antijen reseptörü içeren B ve T lenfositlerin klonal seçilmesini kapsar, somatik gen arrajmanı ile olur. Özgül immün yanıt doğal immünitenin koruyucu mekanizmalarını genişletir ve bu mekanizmaları infeksiyon bölgesine yönlendirir ve ardından gelişecek infeksiyonlara karşı koruyucu bellek hücreleri indükler ve koruyucu immünite olarak da adlandırılır. Bu ayırımı rağmen günümüzde özgül immünitenin yönlendirilmesinde infeksiyonun başlangıcındaki doğal immün yanıtın rol oynadığı ve birbirlerinden bağımsız olmadığı bilinmektedir.
- 2- İmmün sistem, infeksiyöz ajanlara en etkin bir şekilde savaşmak için farklı mikroorganizmalara farklı ve özel yollarla yanıt verir. Mikroplar konakçı invazyonu ve kolonizasyonunda farklı modeller gösterdiğinden eliminasyonları farklı etkili sistemleri gerektirir.
- 3- Bir konakçıda mikropların yaşaması ve patojenitesi; immüniteden kaçış ve karşı koyma özelliklerinden kritik olarak etkilenir. İnfeksiyöz mikroplar ve konakçı arasındaki çarpışmada mikrobiyal stratejiler ve konakçının yanıtı infeksiyonun sonucunu belirler.
- 4- Birçok infeksiyonda doku zedelenmesi ve hastalık, mikrop ve ürünlerinin bizzat kendisinden çok konakçının onlara yanıtı nedeniyle oluşur. Birçok savunma mekanizması gibi immünite de konakçının yaşamı için gereklidir ama konakçıda hasara yol açabilen potansiyeli vardır (1.2).

- 5- İnfeksiyonlara yatkınlıkta immunogenetik farklılıklar da önem kazanır. Sitokinlerde mutasyon, reseptör polimorfizmleri gibi (3).

Bir mikroorganizma vücuda girdiğinde immün sistem bir seri mücadeleyle karşı karşıya kalır. Önce bu mikroorganizmaya yanıt verilip verilmeyeceğinin kararı gerekir, eğer yanıt gerekiyorsa bu mikroba karşı bir savaş başlar. Örneğin hücre içi mikroplara karşı CD4⁺ T yardımcı (T_H) hücreler interferon- γ (IFN- γ) salgılayan T_H1 hücrelere farklılaşırken, hücre dışı patojenlerde farklı bir yol izlenir. Doğru immün yanıtın oluşturulması tek başına yaşam ya da ölüm olabilir (4).

HÜCRE DIŞI BAKTERİLERE KARŞI İMMÜNİTE:

Birçok hücre dışı yerleşen bakteriyle (ör. stafilokoklar, streptokoklar, *Escherichia coli*) hastalık iki temel mekanizma ile oluşur: 1-Bu bakteriler inflamasyonu teşvik eder ve infeksiyon bölgesinde doku hasarı oluşur. 2- Çoğu çeşitli patolojik etkileri olan toksinler üretir. Bu toksinler endotoksin olabilir ki bakteri hücre duvarının ürünleridir ya da bakteri tarafından salgılanan ekzotoksinlerdir. Gram negatif bakterilerin endotoksinleri lipopolisakkarit(LPS)ler makrofajlardan sitokin salınımının güçlü uyarıcılarıdır. Birçok ekzotoksinler sitotoksiktir, diğerleri de hücreyi öldürmeden normal hücresel fonksiyonlarla interfere olurlar ve ekzotoksinler de hastalığa neden olan sitokinleri uyarabilirler.

Hücre Dışı Bakterilere Karşı Doğal İmmünite

Doğal immünite filogenetik olarak eskidir. Fiziksel ve kimyasal bariyerler, epiteliyal yüzeyde antibakteriyel ürünlerin (ör: defensin) yanı sıra, fagositik hücreler (nötrofil, makrofaj) ve doğal öldürücü hücreler (NK) ve seçici olarak birçok patojen yapıyı bağlayan moleküller (kompleman, mannoz bağlayan lektin, C-reaktif protein (CRP), koagülasyon faktörleri ve sitokinlerle) karakterizedir. Klasik doğal immünite hücreleri (dendritik hücreler, nötrofil, makrofajlar, ve profesyonel olmayan diğer bazı hücreler ;keratinosit, barsak epiteli gibi.) , membran ya da çözünür kalıp algılama reseptörleri (PRR) ile seçici olarak patojen ilişkili moleküler kalıpları (PAMP) tanırlar. Mannoz reseptörleri en iyi bilinen membrana bağlı kalıp algılama reseptörleri iken por oluşturan proteinler ör: defensin barsakta esas doğal savunma molekülüdür. Doğal immünite mekanizmaları mikropların ortak grup yapılarıyla uyarılır ve yabancı maddeler arasında iyi bir ayırım yapamaz (5.).Hücre dışı bakterilere doğal immünitenin temel mekanizmaları; kompleman aktivasyonu, fagositoz ve inflamatuvar yanıtıdır.

Kompleman sistemi:

Kompleman sistemi doğal immünitede temel elemandır. Membrana bağlı veya çözünür PRR' ler geniş bir PAMP' ları tanıyabilir ve antikor yokluğunda dahi kompleman aktivasyonu patojenin nötralizasyonuna yol açar. Kompleman sistemi 30 sıvı faz veya membrana bağlı protein içerir ve sadece patojenleri tanımak değil, kendi hücrelerini korurken bakteri, virüs infekte hücreleri öldürür: 1- Patojen veya infekte hücre-

leri membranda por oluşturarak (membran *attack* kompleksi) doğrudan eritir. 2- Patojen veya infekte hücrelerin opsonizasyonunu sağlayarak onların kompleman reseptör bağlayan hücreler tarafından fagositozunu sağlar. 3- Lenfosit aktivasyonu (hücre içi sinyal mekanizmasıyla) ve özgül immün yanıtı katkı sağlar. 4- Proinflamatuvar peptitlerin oluşumuna katkıda bulunur. 5- İmmün komplekslerin dolaşımından temizlenmesini sağlar. 6- Kompleman reseptörleriyle hücre adezyonunu oluşturur. 7- C5a yoluyla kemotaksisi artırır ve olay yerine nötrofil göçünü sağlar (6). Komplemanın klasik yol aktivasyonu C1q'nun immün komplekslerle aktivasyonu ile olur ama polianyonlar (LPS), DNA ve RNA, CRP, serum amiloid A gibi immün olmayan moleküller de aktive edebilir. C1q bağımsız olarak da mannan bağlayan lektin (MBL) kullanarak yüzeylerinde şeker olan bakterileri tanıır, böylece kompleman aktivasyonu lektin yoluyla da olur. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarlarındaki peptidoglikan, komplemanın alternatif yolunu, yol C3 konvertazın oluşmasını artırarak aktive eder. Gram negatif bakterilerdeki LPS, antikor olmadan alternatif kompleman yolunu aktive edebilen ajanlardan birisidir (1,2).

Fagositoz

Fagositoz mikrop-doğal immünite etkileşiminin klasik bir modeli, 19. yüzyıldan bu yana bilinen bir mekanizmadır. Fibronektin, fibrinogen, mannoz bağlayan lektin, ve C-reaktif protein gibi bazı proteinler de mikroorganizmaları kaplar ve özgül olmayan opsoninler olarak işlev görüp fagosit reseptörlerine bağlanırlar. Fagosit-mikrop temasına hücre içi sinyaller eşlik eder, bunlar hücresel işlemleri ve sitoskeletal yerleşimi tetikler, membran trafiğini değiştirir, mikrobiyal öldürme mekanizmalarını aktive eder, pro- ve antiinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi, apoptoz aktivasyonu ve özgül immün sisteme etkin antijen sunumu için gerekli moleküllerin üretimini sağlar. PAMP'ların hücresel kalıp tanıyan reseptörlere bağlanması başlangıç immün yanıtı oluşturur. PAMP benzeri LPS, peptidoglikan, lipoteikoinik asit, bakteriyel lipopeptit ve CpG-DNA'nın makrofaj ve dendritik hücreler gibi hücrelerden hücresel yanıtı başlattığı gösterilmiştir. Fagositler yüzeylerinde tanıma ve içeri alım için birçok reseptör bulundurlar: Fc reseptörler, kompleman reseptörler, integrinler, *scavenger* (çöpçü) reseptörler, mannoz reseptörler, *dectin-1*, CD14 (LPS ve peptidoglikan ligandı), C1qR gibi (7). Farklı mikrop tanıma reseptörleri farklı sinyal yolunu indükler ve bu sinyaller birlikte hareket eder. CD14 başlangıçta LPS ile monositlerin aktivasyonunda temel ko-reseptör olarak gösterilmiştir ama CD14'ün hücre içi bağlantısının olmaması LPS-LBP'nin nasıl bağlanarak hücre aktivasyonuna yol açtığı anlaşılmalıdır. Toll-benzeri reseptörler (TLR)in keşfi ile bu belirsizlik çözümlenmiştir. TLR'ler doğal immün tanıma reseptör familyasındandır ve lipopolisakkarit, peptidoglikan ve bakteriyel lipopeptitlerin dahil birçok mikrobiyal ürünün tanınmasında gerek duyulur. Mikropların internalizasyonunda birçok TLR aile üyesi fagozoma gider, bu da hangi fagositoz ve inflamatuvar yanıtın belirleneceği mekanizmasını oluşturur. Bakteriye karşı doğal immünitede TLR'ler 'in birçok fonksiyonu vardır: 1-TLR'ler mikroorganizmalar üzerinde bulunan moleküler yapıların tanınmasında rol oynar. 2-TLR'ler mikrobiyal invazyonun olduğu bölgede çevre yüzeyinde bulunur. 3-TLR aktivasyonu kostimülasyon molekülleri ve sitokin yön çizer. 4-TLR aktivasyonu doğrudan antimikrobiyal efektör yolların yön çizer ve böylece yabancı işgalcinin eliminasyonu sağlanır. Günümüzde 10 civarında TLR tanımlanmıştır. TLR4; LPS reseptörü, TLR2; ise predominant olarak Gram+ hücre duvar yapılarını tanımaktadır. TLR5; flagellin reseptörü, TLR9; bakteriyel DNA'daki CpG elementleri tanıır. Ek bir hücre yüzey molekülü MD-2 tanımlanmış ki bu da TLR4 için gereklidir. TLR aktivasyonu sonrası, TLR sinyal yollarının *Drosophila*'rdakine benzer olduğu görülmüştür. LPS'lerin TLR yoluyla akti-

vasyonu hücre içi sinyal kaskatını indükler ki o da adaptör protein MyD88, IL-1R aksesuar protein kinaz (IRAK), TNF-R ilişkili faktör 6 (TRAF-6) ve NF-κB-indükleyen kinaz (NF-κB) (bir transkripsiyon faktörü, birçok proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonunda yer alır) ve ardından gen transkripsiyonunu götürür. TLR/IL-1R sinyal kaskatının birçok yeni komponenti de çok yakınlarda tanımlanmıştır; MAP kinaz TAK1, ECSIT (evolutionary conserved intermediate in the Toll pathway). Farklı sinyal yolları TLR aktivasyonunda tetikleyici ve ona göre farklı sonuçlar ortaya çıkar: Örneğin apoptoz veya sitokin üretimi. Yine mikrobiyal ligandın yapısına göre farklı TLR aile üyeleri aktive olur. Başka birçok yol da hücrelerin mikrobiyal yapılarını tanımaktadır. Peptidoglikan tanıma proteini (PGRP); gram pozitif ve gram negatif infeksiyonları ayırırlar. Miyeloid hücrelerde bulunduran reseptör (TREM-1) ve miyeloid DAP12 ilişkili lektin (MDL-1) son zamanlarda ayırt edilmiş reseptörlerdendir. Hücre içi proteinler NOD1 ve NOD2 (*nükleotid-binding oligomerization domain*) de bakterilere yanıt vermede önemli yanı fark edilmiş proteinlerdendir (7-11).

Nötrofil ve makrofajlar mikroorganizmaları veziküle alır ve tahrip eder. Nötrofil ve makrofajların temel efektör fonksiyonu fagosite mikroorganizmaları; fagozomların lizozomlarla füzyonunu sağlayarak ve mikrobisidal molekülleri üreterek öldürmesidir. Fagolizozomda lizozomlarda depolanan proteolitik enzimler (ör: elastaz) aracılığıyla mikroorganizmaları tahrip eder. Diğer öldürme mekanizması ise serbest radikallerin oluşmasıdır (1,2,7).

İnflamatuvar yanıt

Doğal immünitenin erken lokal reaksiyonu inflamatuvar yanıtıdır. Fagositlerin a-helikel reseptörleri, mikrobiyal ürünler ve infeksiyonlara yanıt olarak üretilen mediyatörler (İnterlökin-8 (IL-8), C5a, trombosit aktive eden faktör, prostoglandin E, lökotren B₄ gibi lipid mediyatörler) algılar ve transmembran reseptör sinyaliyle lökositlerin olay yerine göçü sağlar. İnflamasyon sitokinler özellikle de TNF-α ve kemokinlerle başlatılır ve endotel ve lökosit hücreleri üzerine etkiyle hücrelerin infeksiyon bölgesinde toplanması sağlar. Sitokinler adezyon moleküllerini etkiler, onlar da lökositlerin endotelten geçerek bölgeye gelişinde önemli rol oynar. Önce nötrofiller gelir, monositler ve lenfositler daha sonra katılır. Sitokinler infeksiyonun ateş ve akut faz reaktanları da dahil olarak sistemik bulgularını da indükler. Normalde inflamasyon mikroorganizmadan daha az doku hasarına neden olur, infeksiyonun eradikasyonunda doğal immün sistemin savunma mekanizmalarını genişletir ama bazen konakçı inflamatuvar yanıtı büyük hasarlara; sistemik doku hasarı ve ölüme neden olabilir. Bu yanıtta da en önemli rolü sitokinler oynar. Sitokinler infeksiyonun sistemik bulgularını indükler ateş ve akut faz proteinlerinin sentezini sağlar. Daha önceleri LPS ve lipoproteinler sitokin üretiminin potent indükleyicileri olarak biliniyordu. Günümüzde kritik proinflamatuvar ve immün modülasyon sitokinlerin IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF-α'nın TLR'ün mikrobiyal ligandlarla aktivasyonu sonrası indüklendiği görülmüştür. Onlar da bir seri ikincil yanıtı başlatır. (3, 11-12). Son zamanlarda bakteriyel hastalıklara karşı yanıtta mast hücrelerinin rolüne de dikkat çekilmektedir (13-14).

Hücre Dışı Bakterilere Özgül İmmün Yanıt

Humoral immünite hücre dışı bakterilere karşı temel koruyucu immün yanıtıdır ve mikroorganizmaları elimine etmek ve toksinlerin nötralizasyonu olarak fonksiyon görür. Özgül immün yanıt ancak patojen doğal immün sistem elemanları tarafından tanındıktan sonra yanıt verir. Hücre dışı bakterilere karşı antikor yanıtı hücre duvar antijenlerine, hücre ilişkili ve salgılanan toksinlerine (polisakkarit veya proteinler olabilir) yöneliktir. Polisakkaritler prototipik timus bağımsız antijenlerdir (örnek; lipopolisakkarit; endotoksin), protein antijenler timus

bağımlıdır. Humoral immüitenin majör fonksiyonu polisakkaritten zengin kapsüllü bakteriye karşı savunmadır. Timus bağımlı antijenler B hücre reseptörlerine bağlanır, B hücreleri polisakkaritlerden epitoplara işlemez ve T hücrelerine sunmadığı kabul edilir, bu nedenle de antikor yanıt daha erken olur. Tüm bu patojenlere erken antikor yanıtı da hematogen yayılımını önlemek, santral sinir sistemi ve diğer hayati organlara yayılımını önlemek açısından önemlidir. Protein antijenler ise B hücreleri, T hücre yardımı aldıktan sonra antikor yanıtını indükleyebilirler, o da peptitlerin T hücrelerine sunulmasıyla olur ve birkaç gün alır. Timus bağımsız antijenler yüksek afinitede bellek B hücrelerini uyarmada, böylece tekrarlayan karşılaşmalarda yanıtı uyarmada yetersizdir. Bununla birlikte persistan polisakkarit antijenlerine bağlı olarak B hücre aktivasyonu ve uzun süreli antikor yanıtına yol açabilirler (15) Antikorlar tarafından bu infeksiyonlarla mücadele için kullanılan efektör mekanizmalar nötralizasyon, opsonizasyon, fagositoz ve komplemanın klasik yoldan aktivasyonudur. Nötralizasyon yüksek afinitede IgG ve IgA izotipleriyle yönelir, opsonizasyon IgG alt sınıfları, kompleman aktivasyonu IgM ve IgG alt sınıflarıyla olur.

İnsanlar protein antijenlere karşı doğuştan itibaren yanıt verebilirken, polisakkarit antijenlere karşı antikor yanıtı iki yaştan önce olmamakta, beş yaşa kadar da erişkin seviyeye ulaşmamaktadır. Erişkinde tekrarlayan kapsüllü bakteriyel infeksiyonlar *common variable* immün yetmezliğin habercisi olabilir veya bazen antipolisakkarit antikorların üretiminde izole yetersizlikler olabilir. Kapsüllü mikroorganizmalara karşı güçlü bir immün yanıt sadece antikapsüler antikorların oluşumunu değil bu antikorların serum komplemanı ve fagositler üzerindeki kompleman fragmanları ve Ig için opsonik reseptörlerle etkileşimine de gerektirir. Kliniğe yansması da kompleman ve Ig defektleri kapsüllü mikroorganizmalara yatkınlığı artırır. Bu patojenlerle tekrarlayan infeksiyonlarda araştırma şu anahtarlaraya yönelik olmalıdır: 1-Özgül antikor ve IgG alt sınıfları defekti, 2-Kompleman defektleri, 3-Hipospelenizm, splenektomi. Klasik kompleman yolunda defektler kapsüllü mikroorganizmalarla infeksiyonlara zemin hazırlar. Özellikle de opsonizan C3 degradasyon fragmanında sorun olunca pnömokoklar daha sık görülür(1,2, 5,15).

Hücre dışı bakterilerin protein antijenleri CD4⁺ yardımcı T hücrelerini de aktive eder. Onlar antikor üretimini stimüle eden sitokinler üretir, lokal inflamasyonu indükler ve makrofajların fagositik ve mikrobisidal aktivitelerini artırır. IFN- γ makrofaj aktivasyonundan sorumlu sitokindir ve TNF lenfotoksin inflamasyonu tetikler.

Bakteriyel infeksiyona humoral immün yanıtın geç komplikasyonu hastalık üreten antikorların üretimi olabilir. En iyi tanımlanan örnekler; streptokoklarla boğaz ve cilt infeksiyonlarından haftalar hatta aylar sonra sekelleridir.

Hücre dışı bakterilerin immün yanıtın kaçması

Hücre dışı bakterilerin virülansı konakçı immünesine karşı koyan bir sayıda mekanizma ile ilişkilidir; antifagositik mekanizma, kompleman inhibisyonu veya kompleman ürünlerinin inaktivasyonu. Polisakkarit kapsüllü patojenlerde meningokok, pnömokok, *Haemophilus influenzae* tip B gibi, kapsül virülansı artırır, çünkü bakterinin doğal ve özgül immün savunma mekanizmalarından kaçışını sağlar. Kapsül fagositozu inhibe eder, hücre duvarında *phosphoryl-choline* kalıntılarında gizlenerek CRP'den korunur ve komplemanın litik aktivitesine direnç oluşturur. Kapsül immunojenik protein, lipid, ve gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritlerini de gizler. Böylece kapsüller polisakkaritlere karşı komplemanı fikse eden, opsonize antikorların üretimi bu organizmalara karşı erken konakçı yanıtında önemlidir.

Polisakkaritten zengin kapsüllü olan bakteriler fagositoza karşı koyar ve kapsülsüz homolog suşlarına göre daha virülandırlar. Birçok gram pozitif ve negatif bakterinin kapsüllü sialik asit artıkları içerir ki

o da alternatif yolla kompleman aktivasyonunu inhibe eder.

Farklı bakteriler farklı stratejiler kullanırlar. Ör: enteropatojenik *Escherichia coli* gibi bazı bakteriler fagositlerde PI 3-kinazı sinyalini inhibe ederek içeri alınmayı engeller. Humoral immüiteden kaçmak için bakterilerin kullandığı diğer bir yol yüzey antijenlerinde genetik değişimdir. Gonokok ve *Escherichia coli* gibi bazı bakterilerin yüzey antijenleri pilileri içindedir ve konakçı hücrelerine adezyondan sorumlu yapıdır. Gonokoklarda pilin antijeni genetik değişime uğrar ve 10⁶ kadar farklı pilin molekülü oluşur. Bu özellik bakterinin pilin özgül antikorlara karşı korunmasını sağlar. Bakteriler konakçı hücrede apoptozu, konakçı hücre ölümünü; örneğin lenfosit, monosit gibi önemli hücreleri elimine ederek, konakçı hücre protein sentezini bakteriyel toksinlerle inhibe ederek, por oluşturan toksinlerle hücre membranını değiştirerek modüle edebilirler (16)

HÜCRE İÇİ BAKTERİLERDE İMMÜNİTE

Patojen ve konakçının her biri süre geçtikçe kendi yaşamını optimize etmeye uğraşır. Birçok bakteriyel patojen memeli konakçı hücrelerinden kendini korur. *Listeria monocytogenes*, *Shigella* ve *Rickettsia* konakçı hücre sitozolüne girerken diğer hücre içi bakteriler ör: *Salmonella* ve *Mycobacteria* vakuoler komponentde kalır. Patojenlerin hücre içi yerleşimi konakçı tarafından tespiti ve eliminasyonunda önemlidir, eliminasyonları hücrel immün mekanizmaları gerektirir ve hücre dışı bakterilere savunmadan çok farklıdır. Birçok hücre içi bakteriye karşı infeksiyonun patolojik sonucu bu mikroplara karşı olan konakçı yanıtına bağlıdır.

Hücre İçi Bakterilere Karşı Doğal İmmünite

Hücre içi bakterilere karşı doğal immün yanıt temel olarak fagositleri ve doğal öldürücü hücreleri kapsar. Fagositler başlangıçta nötrofiller daha sonra lenfositler mikroorganizmaları içine alır ve harap etmeye uğraşır, fakat hücre içi bakteriler fagositlerde yıkıma dayanıklıdır. Hücre içi bakteriler doğal öldürücü (NK) hücreleri doğrudan ya da makrofajdan IL-12 üretimini uyararak aktive ederler. NK hücreler IFN- γ üretirler, o da makrofajları aktive ederek fagosite olmuş bakterilerin ölümünü sağlar. Böylece NK hücreler bu mikroplara karşı özgül yanıt gelişmeden önce erken savunmada rol alır. Hatta ciddi kombine immün yetmezliği olan, T ve B hücreleri olmayan farelerde NK'lar, *L. monocytogenes* infeksiyonlarını NK hücre kökenli IFN- γ üretimiyle sınırlayabilirler. Doğal immünite bakteriyel çoğalmayı sınırlayabilir ama genellikle bu infeksiyonları eradike etmede yetersiz kalır ve eradikasyon için özgül immün yanıtı gerek duyulur (1,2).

Bir örnekte incelersek; genital immün mukozanın epiteliyal hücreleri enteroinvaziv mikrobiyal patojenlerle konakçı arasında etkileşimin başlangıç yeridir. Enteroinvaziv bakterilerle infeksiyon (ör: *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella* spp.) sonrası intestinal hücreler 2-3 saat içinde konakçı genlerini düzenler ve onların ürünleri mukozal inflamatuvar ve immün yanıtı aktive eder ve epiteliyal hücre fonksiyonunu değiştirir. Bu epiteliyal hücre inflamatuvar programı proinflamatuvar ve kemoatraktan sitokinlerin (TNF- α , IL-8, büyüme faktörü ilişkili onkojen-a (GROa), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP), siklooksijenazın indüklenbilir izoformu (COX), COX-2, prostoglandin E2 ve F2a, nitrik oksit sentetaz (NOS)'ın indüklenen formu, NOS2 ve nitrik oksit ve adezyon molekülü ICAM-1'in apikal hücre membranında artmış yüzey sunumu ve üretimini içerir. Enteroinvaziv bakteriyel patojenler fagositik olmayan intestinal epitel hücrelere alınmalarını indüklemek için birçok strateji kullanırlar. Bakteriyel invazyon sonrası aktive olan genlerin çoğu transkripsiyon faktör NF- κ B'nin hedef genleridir. NF- κ B enteroinvaziv bakteriyel patojenlerle infeksiyonu takiben intestinal epiteliyal hücre doğal immün yanıtının temel komponentlerinin akti-

vasyonunda temel düzenleyicidir. Bununla birlikte 12-18 saat gibi geç periyotta kolon epitel hücreleri apoptoza gider. Bu aktivasyonda NIK, TRAF-2(TNF reseptör ilişkili faktör) IL-8 ,TNF- α , MEKK-1 (MEK kinaz), NF- κ B indükleyen kinaz NIK MAP3(mitojen aktivasyon protein) gibi birçok molekül yer alır(17).

Hücre İçi Bakterilere Karşı Özgül İmmün Yanıt

Hücre içi bakterilere karşı temel korunma mekanizması hücrel immünitedir. Birçok enfeksiyonda efektör T hücrelerinin hücre içi enfeksiyonları kontrol etmek ve temizlemekte birinci sorumlu olduğu gösterilmiştir. Hücrel immünite başlıca iki tip reaksiyon içerir: T hücreleriyle makrofaj aktivasyonu -C40 sinyal ligandı ve IFN- γ - fagosite mikrobu öldürülmesiyle sonuçlanır ve infekte hücrelerin sitolitik T hücreleriyle (CTL) lizisi olur.

CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri fagosite mikropların protein antijenlerine yanıt verirler ki onlar sırasıyla Klas II ve Klas I majör doku uygunluk kompleksi (MHC) molekülleriyle sunulur. CD4⁺ hücreler makrofaj ve dendritik hücrelerden üretilen IL-12 etkisiyle Th1 efektörlerle farklılaşır.

Özgül immün yanıtın başlangıcında dendritik hücreler çok önemlidir , protein antijenleri işleme ve Klas I ve II MHC molekülleri üzerindeki antijenik peptitleri antijenik olarak doğal T hücrelerine sunma özellikleri vardır. Dendritik hücreler kostimülasyonda rol oynayan CD40, CD80 ve CD86 gibi molekülleri yüksek seviyede bulundurlar. Mikrobiyal ürünler ve onların dendritik hücreler üzerindeki reseptörlerinin Th1 , Th2 aracılı özgül immüniteyi regüle edebileceği konusunda ilgi ve kanıtlar artmaktadır (18). Th hücreler B hücrelerin antikor yapımına yardım ederler. Antikor sınıf ve alt sınıfları T-B etkileşimi ve özellikle salınan sitokinlerin tipiye ilişkilidir.

Patogenlerin hücre içi yerleşimi, konakçı tarafından tespit ve eliminasyonunda önemlidir. Bu işlemler de CD4⁺ ve CD8⁺ lenfositler tarafından yönetilir. CD4⁺ T hücreleri peptit antijenleri MHC klas II molekülleri aracılığıyla tanır, onlar da antijeni asidik hücre içi veziküllerden alırlar. MHC klas I molekülleriyle sunulan peptitler sitozol ya da stoplazmada olanlardır(19) .

Stoplazmaya giren mikroorganizmalar fagositlerin mikrobisidal mekanizmalarına duyarlı değildir ve enfeksiyon infekte hücrenin CTL ile öldürülmesiyle eradike olur. Böylece hücrel immünitenin efektörleri CD4⁺ T hücreler makrofajları ve CD8⁺ CTL'leri aktive ederek hücre içi bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada birlikte çalışırlar.(c)

T hücreleri CD40 ligandı bulundurur ve IFN- γ sekrete ederler, bu iki sinyal reaktif oksijen ara ürünleri, nitrik oksit ve lizozomal enzimler dahil birçok mikrobiyal ürünleri üretmek için makrofajları uyarırlar. IFN- γ antikor izotiplerinin üretimini de uyarır, bu da komplemanı aktive eder, fagositoz için bakteriyi opsonize eder ve böylece makrofajların efektör fonksiyonlarına yardımcı olur. CD4⁺ T hücreleri vakuoler bakterilere yanıtta, CD8⁺ T hücreleri sitozolik patojenlere yanıt rol almakla birlikte , birçok durumda CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri hücre içi bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada birlikte çalışırlar(19,20).

Legionella pneumophila fakültatif hücre içi bir patojendir , enfeksiyonun akciğerde nasıl kontrol edildiği bilinmemektedir. Ama legionellozu kontrolde hücre içi bakterinin büyümesini baskılamada makrofajların aktivasyonu temel efektör mekanizmadır. Th1 hücreleri, hücrel aracılı immünitenin gelişiminde esastır ve *L. pneumophila* enfeksiyonuna karşı savunmada esas rol oynarlar. Th1 sitokin IFN- γ , *L. pneumophila* çoğalmasını inhibe etmek için makrofaj ve monositleri aktive eder. IFN- γ ve IL-12'nin (T hücre fenotiplerinin farklılaşmasında majör rolü vardır), ikisi de makrofajlar tarafından üretilir. Ek olarak, pnömonik gerilemede inflamatuvar sitokin TNF- α 'nın fagosit aktivasyonundaki direkt rolü de gösterilmiştir. Diğer inflamatuvar sitokinler

ör:IL-6 'nın da enfeksiyonları kontrol ettiği bilinmektedir. Tersine Th2 sitokinleri ör: IL-10 özellikle *L. pneumophila*'nın mononükleer fagositlerde yaşamasını TNF- α sekresyonunun inhibisyonu ve IFN- γ aracılı mononükleer fagosit aktivasyonunu baskılayarak yapabilir. Tüm bu sitokinler IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α hatta IFN- γ bakteriyel enfeksiyonlara yanıt olarak makrofajlardan üretilirler ve enfeksiyonlara karşı savunmada kritik rol alırlar. Bu nedenle de bu sitokinlerin üretimini modülasyonu enfeksiyonun sonucunu etkiler(22).

Brusellalar da hücre içi patojenlerdir. *Brucella abortus*'a karşı immünite antijene özgül T hücre aktivasyonu, CD4⁺ ve CD8⁺ T hücrelerini ve humoral yanıtı içerir. *B. abortus*'a karşı enfeksiyonun seyrinde infekte hücreler bakteriyi öldürmek ya da öldürülme zorunda ki böylece *B. abortus* klirensi diğer mekanizmalarla ör. antikor aracılı olarak temizlenebilir. Birçok enfeksiyonda *B. abortus* da dahil olarak immün sistemin farklı kolları antijen sunan hücreler (ASH), NK; T ve B hücreler koordine bir yanıt oluşturma için birlikte hareket ederler. ASH'ler makrofajlar ve dendritik hücreleri içerir, NK' larla birlikte işgal eden mikroorganizmaya karşı erken yanıt veren hücrelerdir. Stratejik olarak deri ve mukozal bölgelerde pozisyon alırlar. Mikroorganizmanın yüzeyindeki patojen ilişkili kalıplar öncelikle daha önce de söz edildiği gibi Toll benzeri reseptörlerle algılanır, onlar da antijen sunan hücrelere aktive edici sinyalleri gönderir. Isıda öldürülmüş *B. abortus*'un ASH fonksiyonları üzerindeki farklı etkileri çalışılmıştır. In vitro çalışmalar *B. abortus*'la indüklenen insan monositlerinin TNF- γ , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri algıladığını ama *B. Abortus*'un LPS'sinin *E. coli*'ninkinden sitokin salgılamada daha az potent olduğunu göstermişlerdir. NK hücreler işgal eden mikroorganizmaya karşı erken yanıtta anahtar rolü oynarlar. Aktivasyonu takiben de infekte hedefi öldürürler. *B. abortus* NK hücreleri ASH'lerin IL-12 salınımını indükleyerek aktive eder. IL-12, NK hücreleri aktive eder, öldürücü hücrelere dönüştürür ve T hücrelerinden IFN- γ salınımı için uyarır. Th0 hücrelerin Th1 efektör ve bellek hücrelere dönüşümünü sağlar. NK hücreleri IFN- γ salgılama ve hedef hücreleri uyarma yoluyla hücre içi mikroorganizmaları kontrolde önemli rol oynar. *B.abortus*' a karşı korunmada rolleri olmasına rağmen NK hücrelerin kaldırılması farelerin B.abortusa karşı savaşını değiştirmez , bu da fonksiyonel NK yanıtı yokluğunda bile diğer immün yanıtın yeterli olabileceğini gösterir. Fagosite olan bakteri ve apoptotik hücreler, ASH' ler tarafından işlenir. MHC klas I ve II moleküllerinin yivlerine yüklenir, hücre yüzeyine geçer. MHC ve kostimülator moleküller B7.1/2'yi düzenler. ASH'ler periferden lenfoid organlara göç eder, orada dendritik hücreler T hücre bölgelerine yerleşir. T hücreleri MHC-peptit kompleksleri aracılığıyla uyarırlar. T hücreleri, peptit-MHC kompleksini, T hücre reseptörleri (TCR) aracılığıyla tanır. CD4⁺ T hücreleri peptit Klas II, CD8⁺ T hücreleri peptit Klas I kompleksini tanır. ASH'ler T hücre aktivasyonu için gerekli iki sinyal sağlarlar. T hücre reseptörü (TCR) ve kostimülator faktörler ör: B7.1/2 ile T hücreleri üzerindeki CD28'i uyarırlar. Bu iki sinyal T hücreleri antijene özgül olarak aktive ederler;özümlü immün yanıt gelişir. Aktive T hücreler de ASH' leri CD40 ligandı ve ASH üzerindeki CD40 aracılığıyla ve IFN- γ sekresyonuyla aktive ederler. *B. abortus* insan monositlerinde ICAM-1 ekspresyonunu artırır, bu da ASH ve T hücreleri arasındaki adrensiz dolayısıyla T hücre aktivasyonunu güçlendirir. Th1 sitokin, IFN- γ makrofajları aktive etme ve brusella enfeksiyonlarını sınırlamada rol oynar. Tersine Th2 sitokin IL-10 makrofaj fonksiyonunu baskılar ve enfeksiyona duyarlılığı artırır. Bu da olasılıkla inflamatuvar yanıtı baskılamak için negatif düzenleme mekanizması olarak hareket eder. Sitokin dengesi farklı fare suşlarında enfeksiyona duyarlılık farkını açıklar.

B. abortus'un vücutta persistan kalması ve kronik enfeksiyona yol açması makrofajlarda fagolizozomal füzyonla interfere olarak yaşa-

masına bağlıdır. Ek olarak *B. suis*'in infekte hücre. apoptozunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte aktive makrofajlar bakteri öldürülmesini süperoksit anyon ve hidrojen peroksit üretimiyle artırabilir(23). *B. abortus*; CD4⁺ T hücreleri IFN- γ üretimi için indükler ve bellek Th1 hücreleri haline dönüşür, T sitotoksik CD8⁺ hücreler IFN- γ üretir ve Tc1 bellek hücreleri haline gelir ve MHC-KlasI peptit hedeflerini içeren hedef hücreleri öldürür. Fare deneylerinde CD8⁺ T hücreleri eksik olanlarda. *B. abortus* infeksiyonlarının alevlendiği görülmüştür. Bu çalışma da CTL'lerin *B. abortus*tan korunmada kritik olduğunu ve hatta fonksiyonel CD4⁺ T hücreleri yokluğunda da *B. abortus*un CTL'leri indükleyebileceği göstermiş.*B. abortus*'un T hücre bağımsız antikor yanıtı ve CD4⁺ T hücre bağımsız CTL yanıt oluşturmada CD4⁺ T hücre. fonksiyonu baskılanmış bireylerde aşı yapımında yararlanabilir (24,25).

Farklı T hücre alt gruplarının rolleri *L. monocytogenes* ile infekte farelerden T hücreleri normal farelere transfer edip ve sonra bakteri ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Özel hücre gruplarını baskılayarak hangi efektör popülasyonun özgül immüniteden sorumlu olduğunu belirlemek olasıdır. Bu tür deneyler CD4⁺ ve CD8⁺ hücrelerin her ikisinin de *L. monocytogenes* infeksiyonunu elimine etmede birlikte fonksiyon gördüğünü göstermişlerdir. Buna rağmen listeria infeksiyonlarında CD8⁺ sitotoksik T lenfositler koruyucu immünitede daha geniş rol almaktadır. CD8⁺ T hücreleri ve CD4⁺ T hücreleri tarafından tanınan birçok listeria epitopu tanımlanmıştır(26). Yakında yapılmış bir çalışmada CD8⁺ T hücrelerinin *L. monocytogenes*'e karşı IFN- γ sekresyonundan bağımsız olarak immünite sağladığını göstermiştir. CD8⁺ T hücreleri patojenle infekte hücreleri hücre içi veziküllerden perforin ve granzyme salarak öldürebilirler, bu da Fas ve Fas ligandı etkileşimiyle infekte hücrelerin lizisi ile sonuçlanır (27,28).Bu bulgular T hücrelerinin doğrudan bakteri tahribinde yol alabileceğini göstermesinden çok önemlidir.

Hücre içi bakteriler fagositler içinde öldürülmeye karşı koyarak uzun süre kalabilirler ve kronik antijenik stimulusa ve T hücre makrofaj aktivasyonuna neden olabilirler ve mikroorganizmayı kuşatan granüloma formasyonu oluşabilir. Bu tip inflamatuvar yanıt mikroorganizmanın yayılımını önleme ve lokalize etmeye yardım eder ama doku nekrozu ve fibrozisle sonuçlanan fonksiyonel bozukluklara da yol açabilir. Böylece hücre içi bakterilerle oluşan infeksiyonlarda konakçı immün yanıtı, doku hasarı ve hastalığın temel nedenidir. Koruyucu immünite ve patolojik aşırı duyarlılık birlikte olabilir çünkü onlar aynı tip özgül immün yanıtın bulgularıdır ve en iyi örneği de mikobakteriyel infeksiyonlar oluşturur.

Hücre içi mikroplara karşı T hücre yanıtı paterninde bireyler arasındaki farklılık hastalık seyri ve klinik sonucu belirlemede önemlidir. Bu ilişkinin bir örneği *M. leprae* ile oluşan infeksiyonlarda T hücre yanıtı ve sonuç arasındaki ilişkidir. Hastalık birçok hasta daha az belirgin ara grupta olsa da iki polar formla karakterizedir. Lepramatöz leprada *M.leprae* antijenlerine karşı özgül antikor titreleri varken hücresel yanıt zayıftır. Mikobakteri makrofajlar içinde çoğalır ve çok sayıda tespit edilebilir. Bakteriyel büyüme ve kalıcılık fakat yetersiz makrofaj aktivasyonu deri ve alttaki dokuda destrüksiyonlara neden olur. Tersine tüberküloid lepralı hastalarda güçlü hücresel immün yanıt ama düşük antikor yanıtı vardır. İmmünitenin bu modeli sinirler çevresinde oluşan granülomlarda yansıtılır ve periferik duyuşal sinir defektleri ve sekonder travmatik lezyonlar oluşur. Daha az doku harabiyeti ve lezyonlarda daha az bakteri görülür. Aynı mikroorganizma ile oluşan bu iki formu açıklayabilecek olan nedenlerden biri bireylerde T hücre farklılaşmasında ve sitokin üretimi de farklı paternler olmasıdır. Bazı çalışmalar tüberküloid formu olan hastaların lezyonlarında IFN- γ ve IL-2'yi (Th1 aktivasyonunun göstergesi) üretildiğini göstermektedir, lepramatöz lepralı hastalar ise daha çok IL-4 ve IL-10 üretirler (tipik

Th2 hücreleri). Lepramatöz leprada IFN- γ da yetmezlik, IL-10 ve IL-4'ün makrofaj baskılayıcı etkileri zayıf hücresele immünite ve bakteri yayılımını engellemekte yetersizlikle sonuçlanır (2).

Hücre içi bakterilerin immün mekanizmalardan kaçışı

Farklı hücre içi bakteriler fagositlerce eliminasyondan kurtulmak için çeşitli stratejiler geliştirirler. Fagositoza direnç bazı bakterilerin yıllarca süren kronik infeksiyonu ve uygun tedavi sonrası nüksü ve eradike etmede güçlüğü açıklar. Bazı patojenler fagositozu inhibe ederken bazıları internalizasyonlarını yönetir. Bazıları fagozomların maturasyonunu ve inflamatuvar yanıtı modifiye ederler. Örneğin salmonella fagositik vakuolde destüksiyondan korunur. Salmonella patojenite adaları SPI2, makrofajın fagozomlarında bakteriyel yaşamı için gerekli bir tip III sekresyon sistemi kodlar. Birçok hücre içi bakteri vakuollerinin maturasyonu ile interfere olur (29)

Bakterilere karşı immün yanıt çok karmaşık ve birbiriyle etkileşimde birçok mekanizmayı kapsamaktadır. Bu konuda bilgiler sürekli bir gelişme göstermektedir. Aslında immün mekanizmaları bu şekilde ayırmak çok da doğru olmayacaktır. Örneğin *Bordetella pertussis* infeksiyonu için aşılama sonucu Thücrelerin bağışıklık rolüne dair kanıtlar bulunmuştur. Fare çalışmasında T hücrelerin doğrudan kazanılmış bağışıklıkta rol oynadığı gösterilmiştir (30). .Son zamanlara kadar *B. pertussis* noninvaziv bakteri olarak tanımlanmış ve koruyucu bağışıklığın diğer hücre dışı bakteriler gibi antikor aracılı olduğu düşünülüyordu.

Tüm bu gelişmeler de bakteriyel infeksiyonlarla olan patogenezi daha iyi anlamamızı ve daha etkin tedavi ve aşıların geliştirilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kılıçtırgay K. İmmünoloji 2000, İkinci baskı,
2. Abbas AK, Litchman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology , 4th ed, W.B.Saunders Company,Philadelphia, 2000.
3. van Deventer SJH. Cytokine and cytokine receptor polymorphisms in infectious disease. Intensive Care Med 2000; 26: S98-S102.
4. Pulendran B, Palucka K, Banchereau J. Sensing pathogens and tuning immune response. Science 2001; 293: 253-256.
5. Medzhitov R, Janeway C. Innate immunity. N Engl J Med, 2000; 343:338-344.
6. Speth C, Dierich MP, Gasque P. Neuroinvasion by pathogens: a key role of the complement system. Mol Immunol 2001; 38:669-679.
7. Underhill DM, Ozinsky A. Phagocytosis of microbes: Complexity in action. Annu Rev Immunol 2002; 20: 825-52.
8. Krutzig RS, Sieling PA, Modlin RL. The role of Toll-like receptors in konakçı defence against microbial infection. Cur Opin Immunol 2001; 13:104-108.
9. Girardin SE, Sansonetti PJ, Philpott DJ. Intracellular vs extracellular recognition of pathogens-common concepts in mammals and flies. Trends Microbiol 2002;14: 193-199.
10. Akira S. Mammalian Toll-like receptors. Curr Opin Immunol 2003;15:5-11.
11. Nathan C. Points of control in inflammation. Nature 2002; 420: 846-851.
12. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature 2002;420:885-891
13. Feger F, Varadaradjalou, Gao Z, Abraham S, Arock M. The role of mast cells in konakçı defence and their subversion by bacterial pathogens. Trends Immunol. 2002; 23: 151-158.
14. Malaviya R, Georges A. Regulation of mast cell mediated innate immunity during early response to bacterial infection. Clin Rev Allergy Immunol. 2002; 13: 189-204.
15. Vnuesa CG, Lucas C, Cook MC. Clinical implications of the specialised B cell response to polysaccharide encapsulaed pathogens Postgrad Med J 2001; 77:562-569

16. R. Weinrauch Y, Zychlinsky A. *The induction of apoptosis by bacterial pathogens.* *Annu Rev Microbiol* 1999; 53: 155-187.
17. Elewaut D, DiDonato JA, Kim JM, Truong F, Eckmann L, Kagnof MF. *NF- κ B is a central regulator of the intestinal epithelial cell innate immune response induced by infection with enteroinvasive bacteria.* *J Immunol* 1999; 163: 1457-1466
18. Wick MJ. *The role of dendritic cells during Salmonella infection.* *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 437-443.
19. Kerkseik KM, Pamer EG. *T cell responses to bacterial infections.* *Curr Opin Immunol* 1999; 11:400-405.
20. Shen H, Miller Jf, FanX, Kolwyck D, Ahmed R, Harty Jt. *Compartmentalization of bacterial antigens: differential effect on priming of Cd8 T cells and protective immunity* *Cell* 1998 92; 535-545.
21. Braud Vm, Allen DSj, McMichael AJ. *Functions of nonclassical MHC and non-MHC –encoded Class I molecules.* *Curr Opin Immunol* 1999, 11:101-108.
22. Park DR, Skerren SJ. *IL-10 enhances the growth of Legionella pneumophila in human mononuclear phagocytes and reverses the protective effect of IFN-g.* *J Immunol* 1996; 157: 2528-38.
23. Goldin B, Scott DE, Scharf O et al. *Immunity and protection against Brucella abortus.* *Microbes an Infection* 2001; 3: 43-48.
24. Scott DE, Golding H, Huang L-Y, Inman J. Gold-ing B., *HIV peptide conjugated to heat-killed bacteria promotes antiviral responses in immunodeficient mice.* *AIDS Res Hum Retroviruses* 14 1998; 1263-1269.
25. Oliviera S, Splitter Ga. *CD8+ type 1 CD44 Cd45 lymphocytes control intra cellular Brucella abortus infection as demonstrated in major histocompatibility complex class I and classII deficient mice.* *Eur J Immunol* 1995; 25: 2551-2557.
26. Campbell Dj, Shastri N. *Bacterial surface proteins recognised by CD+T cells during murine infection with listeria monocytogenes.* *J Immunol* 1998;161:2339-2347.
27. White DW, MacNeia A, Busch DH, Pilip IM, Parner EG, Harty JT. *Perforin-deficient CD8+ T cells. In vivo priming and antijen-spesific immunity against Listria monocytogenes* *J Immunol* 1999:162; 980-988.
28. Stenger S, HansonDA, Teitelbaum R, Dewan P, Niazi KR, Froelich C et al. *An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin* *Science* 1998;282:121-125
29. Elewaut D, DiDonato JA, Kim JM, Truong F, Eckmann L, Kagnof MF. *NF- κ B is a central regulator of the intestinal epithelial cell innate immune response induced by infection with enteroinvasive bacteria.* *J Immunol* 1999; 163: 1457-1466
30. Mills KHG, Barnard A, Watkins J, Redhead K. *Cell-mediated immunity to Bordetella pertussis: Role of Th1 cells in bacterial clearance in a murine respiratory infection model.* *Infect and Immunity* 1993; 61: 399-410

VİRÜSLERE KARŞI İMMÜN YANIT

Ali ŞENGÜL

GATA İmmünoloji Bilim Dalı, Ankara

Küçük ve zorunlu hücre-içi parazitler olan virüslere karşı hem doğal (NK hücreleri, interferonlar vb.), hem de spesifik immün yanıt elemanları tarafından (lenfositler) yanıt oluşturulur. Bu yanıtlar doğrudan virüse yönelik olabileceği gibi, infekte hücreleri öldürerek ya da değiş-tirerek virüs replikasyonunu önlemeye yönelik olarak dolaylı yoldan da olabilir.

A. Nospesifik İmmün Yanıt:

1. Giriş kapısı engelleri:

Virüslere karşı ilk direnç basamağı giriş kapısı engelleridir. Deri ve mukozalar bir yandan fiziksel ve kimyasal olarak engelleme yapılar-ken diğer taraftan da hücre membran reseptörlerine bağlı olarak yalnızca seçici bir girişe izin verebilirler. Örneğin HIV CD4 reseptörüne, EBV CR2 reseptörüne, influenza A ise glycoporin A reseptörüne bağlanarak hücre içine girebilir.

2. Sıvısal elemanlar:

a. İnterferon (IFN): Virusun kendisine değil, infekte edebileceği hücreye etki ederek onu enfeksiyona dirençli hale getiren bir proteindir. İnfeksiyon gerçekleşir gerçekleşmez erkenden ortaya çıkmaya başlar. Üç tipi bilinmektedir: IFN- α (Lökosit IFN), IFN- β (Fibroblast IFN) ve IFN- γ (İmmün IFN). IFN- α ve IFN- β , Tip-I; IFN- ise Tip-II-IFN olarak da bilinir. IFN- α 'nın yaklaşık 20 subtipi varken diğerlerinin subtipleri yoktur. Normalde hücrelerde önceden yapılmış IFN yoktur. IFN gen transkripsiyonu ancak uygun bir uyarı ile hücrenin uyarılması sonrasında gerçekleşir. Tip-I IFN'ların uyarıcıları; virüsler, dsRNA (poly inosinic:polycytidylic acid = poly I:C), LPS ve bazı bakteriyel yapılarıdır. RNA virüsleri, DNA virüslerine göre daha güçlü uyarıcılarıdır (Pox virüsleri hariç). Tip-II IFN uyarıcıları ise lenfositleri uyaran yapılar, yani antijen ve mitojenlerdir. Salınan IFN komşu hücrelerin IFN-reseptörlerine bağlanarak antiviral protein kodlayan genlerin transkripsiyonuna yol açar. Bu antiviral proteinler, hücrede viral replikasyonu engeller. IFN etkisindeki hücrelerin antiviral durumları, protein sentezini inhibe eden iki enzim sentezi ile oluşur. Bunlardan biri (protein kinase) viral mRNA'yı inhibe ederek indirekt olarak, diğeri (2'5'Oligo A synthetase) ise elongasyonu inhibe ederek direkt yolla protein sentezini inhibe ederler. IFN'lar bu etkileri dışında MHC moleküllerinin ekspresyonunu artırarak spesifik immün sistem yanıtını da güçlendirirler. IFN- γ , NK hücrelerini aktive eder, makrofajların intrensek ve ekstrensek antiviral aktivitelerini güçlendirir.

b. Kompleman: Virüslerin çoğu alternatif yolu aktive etmezler. Ancak klasik yol ile virüse infekte hücrelerin ya da zarflı virüslerin lizi, anafatoksini oluşumu ve opsonizasyon mümkündür. (Zarf kaybı, reseptör kaybı demektir.)

c. Sitokinler: IFN dışındaki sitokinler de antiviral immün yanıtta rol oynarlar. TNF- α , IL-1, IL-6 gibi bazı sitokinlerin antiviral etkileri in vitro olarak gösterilmiştir. Aktive makrofajlarca üretilen bu sitokinlerin *in vivo* etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamıştır.

3. Hücresel elemanlar:

a. Makrofajlar: Vücudun hemen her yerinde yaygın olarak bulunmaları nedeniyle virüslerle ilk karşılaşan hücrelerdendir. Bu hücrelerin antiviral immün yanıtta önemli rolleri olduğunu gösteren birçok deneysel çalışma bildirilmiştir: 1. İntrensek antiviral aktivite (Makrofajlar infekte edilebilirler ancak, virüslerin çoğu, makrofajda replike olamaz). 2. Ekstrensek antiviral aktivite (Virüsle infekte hücreleri tanıyarak onları öldürme yeteneğine sahiptir). 3. Antikora bağımlı hücresel sitotoksiste 4. IFN, IL-1 gibi sitokinlerin üretimi (Th uyarımı ve diğer growth faktörlerin artışına yol açarlar).

b. Doğal öldürücü Hücreler (NK): Virüsle infekte hücreleri non spesifik NK-Activating Receptor'ler (NKAR) ile tanıyarak sitolizinin ile öldürme yeteneğine sahip hücrelerdir. Bu tanıma MHC'den bağımsız bir tanımadır ve antijene spesifik değildir. NK hücreleri antikora bağımlı hücresel sitotoksiste de rol oynarlar. Özellikle sitokinlerle aktive olduklarında antiviral etkileri güçlenir.

B. Spesifik İmmün Yanıt:

Viral enfeksiyonların iyileşmesi ve bağışıklık gelişimi lenfositler tarafından oluşturulan immün yanıt sayesinde. Spesifik yanıtın da sıvısal ve hücresel olarak iki boyutu vardır.

1. Sıvısal yanıt:

B lenfositlerin uyarılmasıyla üretilen immünglobulinlerin hangi izotipinin antiviral rol oynayacağı virüs ve giriş kapısına bağlı bir husustur. Örneğin IgA, mukozadan giren virüsler için önemli iken, IgG daha çok viremi yapan virüsler için önemlidir. Diğer yandan, antikolar fayda yerine zarar da verebilirler.

a. Faydalı etkileri: 1. Virüsün hücredeki reseptöre tutunmasını sağlayan antijenini bağlayarak doğrudan nötralizasyon. 2. Virüsün proteinlerini etkileyerek "uncoating" basamağında blokaj. 3. Klasik yoldan kompleman aktivasyonu (Lizis, opsonizasyon, kemotaksis ve inflamasyon). 4. Opsonizasyon. 5. Aglutinasyon.

b. Zararlı etkileri: 1. İmmünopatolojik hasar (kompleman aktivasyonu) 2. İmmün adherens ve virüsün yayılması.

2. Hücresel yanıt:

T hücreleri tarafından oluşturulan hücresel yanıt, viral enfeksiyonlarda major role sahiptir. Sitotoksik T hücreleri (CTL), MHC sınıf-I antijenleri ile antijen sunan infekte hücreleri tanıyıp, öldürme yeteneğindedir. Bu sayede replikatif hücreler ortadan kaldırılarak virüsün çoğalması ve yayılması önlenir. Yardımcı T hücreleri (Th), hem CTL oluşumunu, hem B lenfositlerin antikör üretimini ve hem de NK hücreleri ve makrofajları uyarak virüse karşı organize bir saldırıyı yürütür.

Virüslerin immün sistemden korunma yolları:

1. Virüs, immün sistemden saklanabilir: İnaktif veya latent virüsler varlıklarını belli edecek bir sinyal vermezler. Ya da immün sistemin ulaşamayacağı bir dokuda replike olurlar. (Ör: Rabies nöral doku-

da, CMV makrofajlarda). İntersellüler transmisyon da immün sistemden saklanmalarını sağlayabilir.

2. Viral growth faktörler hücre metabolizmasını aktive edebilir: Murine Mammary Tumor Virus, süperantijen oluşturarak B lenfositlerinin MHC –II molekülleri ile Th lenfositleri güçlü bir şekilde uyarır. Bunlardan salınan sitokinler de virüs replikasyonunu artırır.

3. Virüs, antijenlerini değiştirebilir veya kaybedebilir: (HCV, HIV, Influenza gibi)

4. Virüs, immün sistemi baskılayabilir: Virüs immün sistem hücrelerini infekte ederek aktivasyonlarını engelleyebilir. (Hücrenin self mRNA 'larını bloke ederek ribozomları viral materyal üretmeye sevk eder).

5. Virüs, sitokin sinyallerini bloke edebilir: Sitokin ya da reseptör analogları üreterek immün sistemin sinyallerini bloke edebilir ve immün yanıtı etkisizleştirebilirler (EBV, hIL-10 ile homolog bir faktör salgılar).

6. Virüs, moleküler benzerlik yoluyla nonfonksiyone yapılara yol açıp, yanıt verilmesini engelleyebilir: (Ör: CMV, non-fonksiyonel bir MHC-I homolog protein ekspresyonuna yol açar. Bu da hücre yüzeyinde CMV antijen ekspresyonuna engel olur).

7. Virüs, immün yanıt elemanlarını bloke edebilir: Virüsler, anti-apoptotik faktörler salgılatarak ya da immün yanıt elemanlarını bloke ederek infekte hücrelerin öldürülmesini bloke edebilir.

8. Post viral supresyon: Kronik viral ya da bakteriyel infeksiyonlardan sonra immünosupresif faktörler salgılayan (TGF- β , IL-4 v.b.) ve Th3 olarak da adlandırılan lenfositlerin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu hücreler Th1 fonksiyonlarını inhibe ederek supresyona yol açarlar. Solubl viral antijenlere karşı gelişen antikolar da immün kompleks eliminasyonunu artırarak immünojenisiteyi azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Brostoff et al. *Clinical Immunology, Chapter 22. Gower Medical Publishing,1992*
2. Murray et al. *Medical Microbiology, 3rd Ed. 115-121, 382-384.*
3. Roitt et al. *Immunology, 5th Ed. Chapter 16. Gower Medical Publishing,1992.*
4. Baines MG: *Viral pathogenesis and Immunity. 466lects.not. 1 january, 2003.*
5. Abbas K et al. *Cellular and Molecular Immunology. Chapter 15. W.B. Saunders,1991.*
6. Mims et al. *Medical Microbiology, Chapters 4-9. Mosby,1993.*
7. Fuller O: *Prevention and control of microbial infections. www.umich.edu. Lecture 11.2002*
8. Mayer G: *Medical Microbiology. Chapter12. www.med.sc.edu 2002.9.*

MANTARLARA KARŞI İMMÜN YANIT

H. Barbaros ORAL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AB Dalı,
İmmünoloji Bilim Dalı, Bursa

İmmün sistemi bozulmuş hastaların sayılarındaki artış ile birlikte funguslar insanlarda oluşan enfeksiyon hastalıklarının önde gelen patojenlerinden olmaya başlamışlardır. Şu anda tanımlanmış 100 000 fungus türü vardır ve bunların çok küçük bir kısmı insanda hastalığa sebep olabilir.

Fungal enfeksiyona karşı defansta kullanılan doğal, hücresel ve/veya humoral immünte mekanizmalarının şekillenmesi fungusun birtakım özelliklerinin yanı sıra konağın özellikleri ve enfeksiyonun oluştuğu anatomik bölgeyle de ilişkilidir. Funguslara karşı immün yanıtta, konağın immün sistemi ile fungusların geliştirdiği bir takım immün sistemden kaçış mekanizmaları arasında kıyasıya bir mücadele söz konusudur.

Kandidozda İmmün Yanıt

Kandidoz, konağın defans mekanizmaları bozulduğu durumlarda meydana gelir. Mukokutanöz ve dissemine (sistemik) olarak iki ana klinik formda görülür.

Dissemine kandidozlar için başlıca risk faktörlerini nötrojeni ve nötrofil bozuklukları ile deri ve mukozal bütünlüğün bozulması (intravenöz kateter enfeksiyonu veya gastrointestinal perforasyon gibi) oluşturur. Dissemine enfeksiyonda periton, karaciğer, dalak ve endovasküler yapıların tutulumu söz konusudur.

Dissemine kandidoza karşı ana koruyucu mekanizma doğal immüntedir. Doğal immünte, fungal yükü kontrol ederek, sitokin yapımı ve ko-stimülör moleküllerin ekspresyonunun regülasyonu ile spesifik immüntenin gelişimini kontrol eder. Fagositler büyük hifaları ve psödhifaları fagosite edemedikleri için bunlara karşı ekstrasellüler öldürme mekanizmalarını kullanırlar. Oksijen-bağımlı ve -bağımsız mikrobisidal mekanizmalar veya fungisidal aktiviteye sahip olan lizozomal katyonik proteinlerin ekstrasellüler çevreye salınması fagositlerin kullandıkları başlıca mekanizmalardır (1).

Dissemine enfeksiyonların kontrolünde hücresel immünteden ziyade humoral mekanizmalar önemli bir yer tutar. Uzamış antikor yanıtları saptanan dissemine kandidozlu hastalarda prognozun daha iyi olduğu gösterilmiştir (2). Yine, sistemik kandidoz geçirmiş kişilerden alınan serumlar intravenöz olarak farelere verildiğinde *C. albicans*'la enfeksiyona karşı direnç geliştiği ortaya konmuştur. İnsanlarda ise, dissemine kandidozda humoral immün yanıtın rolü ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Örneğin, pür-B hücre anormalliği olan kişilerde kandidoz gelişme oranında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (3). Ancak, kandidal mannan Ag'lere karşı gelişen antikorların kompleman klasik yolunu aktive ettikleri gösterilmiştir (4).

Mukokutanöz kandidoz hücresel immün sisteminde defekt olan kişilerde görülür (5). DiGeorge Sendromu ve Kronik mukokutanöz kandidoz gibi primer immün yetmezliklilerin yanı sıra HIV enfeksiyonlu, hücresel yetmezliği olan veya kortikosteroid kullanan hastalarda sıklıkla görülür. Özellikle AIDS'lu hastalarda reküran olarak seyredir.

Diabetes mellitus ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması da risk faktörleri arasında sayılır.

Lokal defanslar doğal ve spesifik immünte içerir (5). Nötrofiller ve monositler mukozal doku ve sıvıda bulunur, ancak farelerde yapılan çalışmalar bunların korunma için mutlaka gerekli olduğunu göstermemiştir. Antikandidal IgA ve IgG'nin *C. albicans*'a bağlandığı gösterilmiştir ve bu fungusun dokuya bağlanma yeteneğini azaltabilir. Mukozal epitel hücrelerinin de sitokin üreterek immün yanıtta rol aldıkları gösterilmiştir.

Mukozal dokuda, *C. albicans*'a karşı konağın en uygun yanıtı Th1 tip cevaplara bağlıdır. Bununla beraber, bu mekanizmanın vulvovajinal kandidoz'da (VCC) etkisiz olduğu düşünülmektedir. Enflamasyon ve enfeksiyon bölgesinde kemokinlerin salınımı lökositlerin vasküler epitel boyunca ve dokular içine etkin göçü için kritiktir (6). Ayrıca, monosit kemotaktik protein-1'in (MCP-1) vajinal enfeksiyon sırasında fungal yükü azaltmada önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Aspergillozda İmmün Yanıt

Aspergilloz sıklıkla havadaki konidyalardan inhalasyonu sonucunda meydana gelir. Duyarlı konakta konidyalardan invazif form olan hifaya dönüşür. Aspergillus'a allerjik veya aşırı duyarlı atopik kişilerde akciğerdeki kavitelelerin saprofitik kolonizasyonu sonucunda aspergillozma'lar gelişebilir. Buna karşın ciddi immün yetmezlikli kişilerde ise invazif hastalık görülür. Fagosit fonksiyonunun kalitatif ve kantitatif bozuklukları invazif aspergilloz için en önemli risk faktörlerinden biridir (7). En sıklıkla nötrojeni ve/veya yüksek doz kortikosteroid kullanımıyla birlikte görülür.

Çoğunlukla akciğerler daha sonra sinüsler tutulur. Bronşlardaki mukosilyer defans mekanizmaları tarafından dışarı atılmayıp inhale edilen Aspergillus konidyalardan bronkoalveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir. Bu öldürme yüksek doz kortikosteroidlerle inhibe edilebilir. Bronkoalveolar defans mekanizmalarında bozukluk olduğunda konidya hifaya gelişir, hücreyi delip çıkarak ekstrasellüler olarak ürer. Gelişen konidya ve hifalar, aktive makrofajlar ve PNL'ler tarafından oksidatif ve/veya non-oksidatif mekanizmalarla öldürülürler. Bu hücrelere bağlanma kompleman, C-tip lektinler, glikolipitler ve IgA aracılı opsonizasyonla olur. Sürfaktanın yanı sıra bu faktörler aynı zamanda sporların epitele bağlanmasını da önleyerek etkili olurlar. Fagositoz ve öldürme RANTES gibi epitel hücre kaynaklı kemokinler ve GM-CSF tarafından desteklenir.

Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz'un (ABPA) duyarlı kişilerin inhale ettikleri aspergillus sporlarına karşı geliştirdikleri aşırı duyarlık reaksiyonu olduğu düşünülür ve özellikle kistik fibrozisli (%3-11) ve astmatik (%7-11) kişilerde sıklıkla (8). Bu hastalarda, bronşiyal APC'ler tarafından alınıp T hücrelerine sunulan *A. fumigatus* Ag'i Th2 yanıtını tetikler (9). Th2 yanıtı B hücre aktivasyonu, spesifik-*Aspergillus fumigatus* IgE, IgG ve IgG tipi antikorların yapımı ile sonuçlanır. Total

IgE yapımında da artış olur. Th2 sitokinler eozinofillerin maturasyonu ve aktivasyonuna da yol açar. *A. fumigatus* Ag'leri mast hücrelerine bağlı IgE ile çapraz bağlanıp lökotrienler, histamin ve PAF'ün salınımına yol açar. Bu bronş düz kaslarının kasılmasına ve vasküler geçirgenliğin artmasına sebep olur.

Kriptokokkozda İmmün Yanıt

Hemen tüm kriptokokkoz enfeksiyonları *C. neoformans* ile oluşturulur. SSS ve akciğerler en sık tutulmakla birlikte tüm organ sistemleri tutulabilir. *C. neoformans* diğer patojen fungusların farklı olarak polisakkarit bir kapsüle sahiptir ve bu majör virülans faktörüdür (5).

Enfeksiyon aerosol kriptokokkal partiküllerin inhalasyonu ile olur. *C. neoformans* ya fagositlerle ya da granulom formasyonu ile akciğerlerde sınırlı tutularak elimine edilir. Ancak enfeksiyon sınırlı tutulmazsa (örneğin hücrel immünitede defekt olan olgularda) pnömonit ve/veya disseminasyona neden olabilir. Diğer kapsüllü patojenlerde olduğu gibi bozulmuş opsonofagositozdaki defektler muhtemelen önemli katkıda bulunur (5). *C. neoformans*'ın majör virülans faktörleri; polisakkarit kapsül, melanin, mannitol ve mating tüp alfa'dır (10). Özellikle giluronoksilomannan (GXM) hem humoral hem de hücrel immün yanıtı belirleyici kapsül materyalin ana komponentidir. GXM'in geç tipte aşırı duyarlık yanıtlarının inhibisyonu, fagositler tarafından proenflamatuvar sitokin sekresyonu, lökosit akümülyasyonunun inhibisyonu, spesifik T hücre yanıtı ve spesifik Ab yanıtının süpresyonuna yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca kapsül materyalin minör komponentlerinden biri olan mannoprotein IL-12 ve IFN- γ sekresyonunu indükler; sonuçta doğal efektör hücrelerin antifungal aktivitesi artırılır ve fungal lezyonun temizlenmesi sağlanır (11).

Birinci hat defans alveolar boşluklarda başlar ve kriptokoklara karşı fungistatik etki gösteren alveolar makrofajlar aracılık eder (6). Ayrıca insan alveolar makrofajlar tarafından üretilen TNF- α ve IL-12 gibi proenflamatuvar sitokinler *in vivo* kritik bir role sahiptir. IFN- γ 'nın rolü enfekte dokuda doğal immün hücrelerin antimikrobiyal fonksiyonlarının bir indükleyicisi olarak ve IL-12 yapımını indükleyerek gerçekleşir. Bu ikinci hat savunmayı temsil eder. Enflamatuvar yanıtlarla aktive edilen PNL ve makrofajlar akciğerlerdeki kriptokok enfeksiyonunun direncini de etkiler. *In vitro* olarak insan PNL ve makrofajları opsonize edilmiş kriptokokları öldürmede çok etkilidir.

C. neoformans enfeksiyonuna karşı daha ileri defans mekanizmaları B ve T hücreleri tarafından oluşturulan immün yanıtıdır (6). Normal insan serumu *C. neoformans*'a reaktif Ab'lara sahiptir, ancak bunlar opsonik değildir. Gerçekten de kriptokokkozda güçlü bir Ab yanıtı nadiren görülür. Ancak, Hem CD4⁺ hem de CD8⁺ T hücreleri tarafından salgılanan IFN- γ gibi sitokinlerin sentezi farelerde NO-aracılı mekanizmalarla mayanın eradikasyonu için gerekli olduğu görülmüştür (12). Ayrıca IL-12 ve IL-18 farelerde T hücre ve NK hücreleri ile beraber IFN- γ yapımını arttırmış ve *C. neoformans* maya hücrelerine direnç artmıştır (13).

Histoplazmozda İmmün Yanıt

Histoplasma capsulatum dünyanın birçok bölgesinde kanatlıların çıkartıları ile kontamine toprakta bulunan dimorfik bir fungusdur. Enfekte kişilerin çoğu akciğer ve ekstrapulmoner bölgelerde hayat boyu dorman kalan kendini sınırlayan hastalığa sahiptir. İmmün sistemi normal kişilerde dissemine aktif hastalık sık görülmezken, hücrel immünitesinde anormallik olan kişilerde görülme sıklığı artar.

H. capsulatum toprakta miçel fazında bulunur. Havadaki sporların (mikro- ve makro-konidya) terminal bronşiolle ve alveollere inhalasyonunu takiben meydana gelir, ve buralarda makrofajlar tarafından

fagosite edilir. Fagositler CD11/CD18 integrin reseptör ailesi aracılığıyla fungusa bağlanır. Makrofajlar tarafından öldürülemeyen sporlar maya formuna dönüşürler. Mayaların ömrü fagolizozomun pH'sının değiştirilmesi ile uzatılabilir (14). Konağın mikroorganizmayı nasıl inhibe ettiği ve öldürdüğü açık değildir, ancak oksidatif öldürme ve hücrel demirin azalması sorumlu mekanizmalar olabilir (5). Kemirici enfeksiyonlarında RNM'lerin önemli anti-histoplazmal efektör moleküller olduğu saptanmasına karşın, bu insanda gösterilememiştir. *H. capsulatum*'un makrofaj tarafından öldürülmesi T hücre sitokinleri tarafından artırılır. İnsanlar fungusu dokulardan tamamen eradike edemezler. Aktive makrofajlar hem primer hem de daha sonraki enfeksiyonlarda vazgeçilmezdirler. Nötrofiller *H. capsulatum*'u genellikle non-oksidatif mekanizmalarla öldürür (özellikle erken enfeksiyonda T hücre yanıtı gelişmeden önce).

Hücrel immünitenin rolü primer *H. capsulatum* enfeksiyonunda konağın yanıtında ve enfeksiyondan sonraki latent dönemin idamesi için önemlidir. CD4-eksik fareler mikroorganizma ile enfekte edildikten sonra ölmüş, oysa CD8-eksik fareler enfeksiyonu temizlemekte daha yavaş hareket etmişler fakat yaşamışlardır. *H. capsulatum*'un kontrolünde sağlam hücrel immünitenin önemi AIDS'li ve diğer T hücre fonksiyonları bozuk kişilerde daha yüksek oranda yaygın hastalık görülmesiyle ortaya konmuştur (15).

Koksidioidomikozda İmmün Yanıt

Koksidioidomikoz herhangi bir organı (en sıklıkla kas, kemik, SSS ve deri) tutabilen bir hastalıktır. Hücrel immün sistem defekti olanlarda disseminasyon ve reaktivasyon riski vardır.

Enfeksiyonda inhale edilen artrokonidya direkt olarak ve kompleman aktivasyonu aracılığıyla fagositleri atrakte eder. Artrokonidya sonunda fagositik aktiviteye dirençli olan (daha büyük olduğu ve kalın bir duvara sahip olduğu için) sferüllere olgunlaşır. Endozomların yanısıra sağlam ve rüptüre olmuş sferüller nötrofillerin atağına maruz kalır (16). Sağlam bir hücrel immünitenin varlığı *C. immitis*'in etkin bir fagositik aktiviteyle öldürülmesi için önemlidir.

C. immitis birçok insanda oldukça immünojeniktir. Th1 yanıtının gelişimi progressif hastalığın gelişimini önler ve ayrıca *C. immitis* Ag'lerine (coccidioidin) karşı hücrel immüniteyi güçlendirir. Th2 yanıtı olursa coccidioidine hücrel anergi, IgG ve IgE düzeylerinde; C1q, anti-coccidioides IgG ve *C. immitis* Ag'lerini içeren dolaşan IC'lerde artış görülür. Enfeksiyonun iyileşmesiyle coccidioidine hücrel yanıt geri gelir ve humoral immünite zayıflar (17).

Blastomikozda İmmün Yanıt

Blastomyces dermatitis toprakta ve çürüten organik materyalde bulunan dimorfik bir fungusdur. Çevrede miçel fazında bir saprofit olarak bulunurken, hayvanda parazitik maya formuna dönüşür.

Olguların %76'sı pulmoner, %18'i ekstrapulmoner, %6'sı hem pulmoner hem de ekstrapulmoner formdadır. Ekstrapulmoner tutulum her organda olabilir fakat en sıklıkla deri, kemik ve gastrointestinal sistem tutulur. İmmün yetmezlikli hastalarda blastomikoz insidansının daha yüksek olup olmadığı tam açık değilse de enfeksiyonun daha ciddi ve dissemine geliştiği gerçektir.

Makrofajlar, monositler, nötrofiller, T ve B hücreleri hepsi deneysel modellerdeki konak defans sistemlerinde rol alır. Bronkoalveolar makrofajlar inhalasyonu takiben *Blastomyces dermatitis* konidyasını fagosite eder ve maya formuna dönüşümü engeller (18). Konidyalar nötrofiller ve monositler tarafından sindirilir öldürülür. Maya hücreleri konidyalardan daha büyüktür ve bu nedenle fagositoza daha dirençlidirler. *B. dermatitis* kompleman alternatif ve klasik yollarını aktive eder; konidya ve mayaların nötrofiller tarafından öldürülmesine yardımcı olur.

Mukormikoz ve Diğer Mikozlarda İmmün Yanıt

Mukormikoz aerosol sporların inhalasyonu sonucunda efeksiyon oluşturur. Diabetik ketoasidoz, aşırı demir yüklenmesi ve deferoksamin tedavisi mukormikoz için başlıca risk faktörlerini oluşturur. Bu kişilerde serumun fungostatik etkisi ortadan kalkar. Nötropeni de ayrı bir riskdir.

Son zamanlarda *Pseudoallescheria boydii*, *Fusarium*'lar ve *Trichosporon*'lar nötropenik kişilerde mikozlara sebep olmaya başlamıştır. *Penicillium marneffe*i Kuzey Tayland'ta yaşayan AIDS'li hastalarda en sık hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyon etkenlerindedir (5).

Dünyada immün yetmezlikli popülasyonun gün geçtikçe artmasıyla birlikte fungal enfeksiyonlar önemli bir sağlık sorunu olmaya başlamıştır. Bu nedenle bu enfeksiyonların tanı ve tedavisine yönelik çalışmalar son yıllarda biyoteknoloji alanındaki ilerlemelerle birlikte ivme kazanmıştır. Fungal enfeksiyonlar sırasında güçlü koruyucu defansa yol açan immün mekanizmaların ortaya konması yeni tanisal, profilaktik ve terapötik stratejilerin geliştirilmesi için önemli olabilir.

KAYNAKLAR

1. Mencacci A, Cenci E, Bistoni F, Bacci A, Del Sero G, Montagnoli C, Fe d'Ostiani C, Romani L. Specific and non-specific immunity to *Candida albicans*: a lesson from genetically modified animals. *Res Immunol* 1998; 149: 352-61.
2. Matthews R, Burnie J. The role of antibodies in protection against candidiasis. *Res Immunol* 1998; 149: 343-52.
3. Fidel PL Jr, Sobel JD. Protective immunity in experimental *Candida* vaginitis. *Res Immunol* 1998; 149: 361-73.
4. Ashman RB. *Candida albicans*: pathogenesis, immunity and host defence. *Res Immunol* 1998; 149: 281-8.
5. Shoham S, Levitz SM. Immune responses to fungi. In: Rich RR, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder Jr HW, eds. *Clinical Immunology*, Second ed. London: Mosby International Limited, 2001: 31.1-31.7.
6. Altamura M, Casale D, Pepe M, Tafaro A. Immune responses to fungal infections and therapeutic implications. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001; 1:189-97.
7. Levitz SM. Overview of host defences in fungal infections. *Clin Infect Dis* 1992; 14 (suppl1): s37-42.
8. Novey HS. Epidemiology of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998; 18: 641-.
9. Kurup VP, Grunig G, Knutsen AP, Murali Ps. Cytokines in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Res Immunol* 1998; 14: 466-77.
10. Dong Z, Murphy JW. Intravascular cryptococcal culture filtrate (CneF) and its major component, glucuronoxylomannan, are potent inhibitors of leukocyte accumulation. *Infect Immun* 1995; 63: 770-8.
11. Pietrella D, Cherniak R, Strappini C, Perito S, Mosci P, Bistoni F, Vecchiarelli A. Role of mannoprotein in induction and regulation of immunity to *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 2001; 69: 2808-14.
12. Lovchik JA, Lyons CR, Lipscomb MF. A role for gamma interferon-induced nitric oxide in pulmonary clearance of *Cryptococcus neoformans*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 116-24.
13. Zhang T, Kawakami K, Qureshi MH, Okamura H, Kurimoto M, Saito A. Interleukin-12 (IL-12) and IL-18 synergistically induce the fungicidal activity of murine peritoneal exudate cells against *Cryptococcus neoformans* through production of gamma interferon by natural killer cells. *Infect Immun* 1997; 65: 3594-9.
14. Eissenberg LG, Goldman WE. *Histoplasma* variation and adaptive strategies for parasitism: new perspectives on histoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 411-21.
15. Deepe GS. The immune response to *Histoplasma capsulatum*: unearthing its secrets. *J Clin Lab Med* 1994; 123: 201-5.
16. Drutz DJ, Huppert M. Coccidioidomycosis: factors affecting the host-parasite interaction. *J Infect Dis* 1983; 147: 372-90.
17. Cox RA, Magee DM. Protective immunity in coccidioidomycosis. *Res Immunol* 1998; 14: 417-28.
18. Sugar AM, Picard M. Macrophage and oxidant mediated inhibition of the ability of live *Blastomyces dermatitidis* conidia to transform to the pathogenic yeast phase: implications for the pathogenesis of dimorphic fungal infections. *J Infect Dis* 1991; 163: 371-5.

PARAZİTLERE KARŞI İMMUN YANIT

Şükran KÖSE

SSK Tepecik Eğitim Hastanesi, Yenişehir, İzmir

Parazitik hastalıklar başta az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde kiler olmak üzere dünya genelinde milyonlarca insanı etkilemektedir. İnsektisid direnci ve ekonomik sorunlar vektör kontrolünün zayıf veya etkisiz kalmasına neden olmaktadır. Paraziter hastalıkların immunolojisi, helmint ve protozoal enfeksiyonlardaki immun yanıt olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

HELMİNT ENFEKSİYONLARINDA İMMUNİTE

Helmint enfeksiyonları, konakta TGF- α , IL-4, IL-10 gibi sitokinlerin üretilmesine neden oldukları için konağın immun savunmasını zayıflatmaktadır. Ayrıca, IgM ve IgG2 gibi blokan antikorların IgE ve IgG4'ü nötralize etmesi de reinfeksiyonlara sebebiyet vermektedir. Konak dokusundaki parazitlerin varlığı, konakta immünolojik reaksiyon derecesine göre patolojik bulguların ortaya çıkmasına neden olurlar. Düşük doz antijen salınımı nedeniyle oluşan immun komplekslerin böbreklerde de çeşitli hasarlara yol açtığı gösterilmiştir. Birçok helmint enfeksiyonunda görülen granülomlar, fibrozise sebep olarak T hücre yanıtını oluştururlar. Granülomlarda Tip 1 ve 2 sitokin yanıtının olduğu ve TNF- α ile IL-13'ün önemli olduğu belirtilmiştir.

Helmint enfeksiyonları geniş ve farklı Tip1 hipersensivite reaksiyonlarına sebep olurlar. Bunlar IgE antikorları üretimiyle dokularda ve kanda eozinofiliye sebep olmakta ve bazofiller ile mast hücrelerini duyarlılaştırmaktadırlar. Th1 hücreleri IL-2 ve IFN- γ üretmek üzere cevap vermekte, buna karşılık Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-10, IL-6 üretimine sebep olmaktadır. Helmint enfeksiyonları total IgE düzeyini yaklaşık 100 kat kadar arttırdığı ancak bu artışın bir kısmının da paraziter olmayan antijenlerden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu artışta, T lenfositler tarafından üretilen IL-4 ve IFN- γ 'nın B lenfositlerin IgE üretmesine neden olarak rol aldığı düşünülmektedir.

MIP alfa, Exotokin-1, Exotokin-2 RATES gibi kemokinler ve Mast hücreleri, eozinofillerin helmint antijenlerinin yanına gelmesini sağlayarak lokal antikor konsantrasyonlarını arttırmaktadırlar. Mast hücreleri invaziv parazitlere karşı direkt iltihabi reaksiyonlarda bulunurlar. Kan ve dokulardaki eozinofil artışı ise IL-3, IL-5 ve granülosit koloni stimüle edici faktörlere bağlıdır.

İnsan helmint enfeksiyonlarda Kazanılmış immünite zor olmasına rağmen, ilk enfeksiyondan 6-8 gün sonra oluşan IFN- γ üretimine bağlı IL-12 salınımı koruyucu etki yapmada önem taşımakta ve IgE üretimini de arttırmaktadır. Ayrıca, yaşla birlikte artan direnç ve spesifik IgE artışı, kronik hastaların varlığı ve genetik faktörler de koruyucu immun cevabın gelişmesinde rol oynamaktadırlar. Helmint enfeksiyonuna karşı oluşan antikorlar ise koruyucu cevapta minör rol oynamaktadırlar.

Helmint enfeksiyonunda eozinofiller de önemli bir koruyucu olup, henüz antikorlar ve kompleman belirmeden doku invazyonu yapan birçok helmint türünü öldürebilirler. Bu mekanizmanın eozinofillerin peroksidaz bağımlı O₂ radikalleri oluşturarak çalıştığı düşünülmektedir. Eozinofiller ayrıca IL-5 antikorları da oluşturarak larvaların öldürülmesini de sağlarlar. Koruyucu immunitede de önemli olan Mast

hücreleri bu etkisini gastrointestinal parazitlere ve deride bulunan şistozomüllere karşı yapmaktadır. Bğırsak parazitleri, ince bğırsakta mast hücrelerini artmasına sebep olarak, bu hücreler tarafından salınan proteaz lökotrienlerin dokuya ve seruma geçmesini sağlarlar. Helmintli parazit aktivasyonlarında mast hücrelerinin yüksek IgE ile ilişkisi tam saptanamamıştır.

Helmint enfeksiyonlarına karşı yapılan aşı çalışmalarından ise, reinfeksiyonların aniden oluşabilmesi, vektör kontrolünü sağlamadaki güçlük, dokuda transmisyonun devam etmesi ve direnç gibi sorunlar nedeniyle şimdiye kadar olumlu sonuç alınamamıştır.

PROTOZOON ENFEKSİYONLARINDA İMMUNİTE

Dünya genelinde önemli mortalite ve morbidite nedeni olan protozoon enfeksiyonları özellikle tropik bölgelerdeki ülkelerde başlıca problemlerdendir ve AIDS'li hastalarda da fırsatçı enfeksiyonlara sebep olmaktadır. Protozoonlar eritrositler, makrofajları ve diğer hücre tiplerini etkilemektedirler. Ekstrahüresel parazitlere karşı makrofajlar etkili bir immün yanıt oluşturur. Intrahüresel parazitler için doğal yanıtta en önemli rolü NK hücreleri ile aktive olmuş makrofajlar oynar. Doğal sitokin cevabı immün cevap gelişmesi üzerine kritik role sahiptir. Intraselüler patojenlerden *Leishmania* spp, *T. cruzi*, *T. gondii* IL-12 ve IFN- γ üretmek üzere T hücre farklılaşması ile Th1 fenotip yanıtını oluşturur. CD4 ve CD8 T hücreleri primer hücresel immunitede önemli bir role sahiptir.

Sıtma: *P. falciparum*'un sebep olduğu sıtmada, parazitin şizogonik evrimi sırasında eritrositleri çeşitli reseptörleri aracılığıyla etkilemesi sonucu hücre membranında anomalliklere ve rüptüre olmasına yol açmaktadır. Rüptüre olan hasarlı eritrositler sayesinde makrofojlardan TNF- α üretimi artar. Salınan endotel adhezyon molekülleri ile ateş oluşur ve mikrovasküler sistem etkilenmeye başlar. TNF- α ise endotel hücrelerinden NO sentezini artırır, bunun sonucu olarak beyinde iltihabi lezyonlar oluşur. TNF- α transkripsiyonunun artması yüksek TNF- α seviyesini, antijenlerin çapraz reaktivasyonu sonucu IFN- γ üretimini yapar. IL-10 bağımlı down-regülasyonu ile Th1 salınımı ve TNF- α salınımı kontrol altına alınır.

Doğal immünite : Sporozoit ve merozoit fazlarında kompleman lizisi oluşurken eksoeritrositik fazına karşı direnç IL-12 ve IFN- γ bağımlı yol ile olur. NK hücreleri tarafından oluşturulan IFN- γ *P. chabaudi* isimli parazitte bulunmuştur. Bazı sıtma olgularında yüksek TNF- α seviyesi ateş yanıtından, makrofaj aktivasyonundan ve parazitin preeritrositik evrede temizlenmesinden sorumludur.

Kazanılmış immünite : Enfeksiyonun sık tekrarlandığı endemik bölgelerde görülür. Sporozoitlerin hepatositlere invaze olmasını önlemek için oluşan anti-protozoal antikorların yüksek titrede olması gerekmektedir. Kazanılmış immunitenin primer mekanizmasının preeritrositik fazda CD8(-) T hücreleri tarafından, daha az olarak da CD4(+) T hücreleri tarafından parazit hepatosit içine girerken oluşturulduğu saptanmıştır. Spesifik T hücreleri IFN- γ sekrete eder, NO salınımı ya-

par ve parazitleri öldürerek sitotoksik aktivite yapar. T hücre bağımlı immunité açık olmamakla birlikte, parazite ve konağa bağılı olarak değişme gösterir. Kronik parazitemde T hücreler tarafından eksprese olan Vd. reseptörü kontrolde önemli rolü vardır.

Konak immunitésinden kurtulma yolları : Sıtma paraziti çeşitli mekanizmalar kullanarak konak immün cevabından kurtulmaya çalışır. Dolaşan antikorlardan kurtulmak için sporozoit ve merozoitler hızlı bir şekilde hepatosit ve eritrositlere girmeye çalışır.

Leishmaniasis: İmmün sistemin önemli unsurlarından olan makrofajlar içinde çoğalarak enfeksiyona yol açan *Leishmania* parazitleri, lokalize deri leishmaniasisinde lokal doku yanıtı sonucu granülatöz cevap oluşumuna sebep olur. Mukokutanöz leishmaniaside hiperaktif hücrel immün cevap meydana gelir, TNF ve antijen spesifik Th1 sitokin cevabı yükselir. Yaygın kutanöz leishmaniasisli ve visseral leishmaniasisli hastalarda parazit antijenlerine karşı anerji gelişmesi enfeksiyonun ilerleyici olmasını sağlar. Visseral leishmaniasiste yüksek TNF- α düzeyi kaşeksi, kemik iliği supresyonu, parazit yoğunluğu ve sitokinlerle ilgili bulunmuştur.

Doğal immunité : *Leishmania*'ya karşı doğal immün cevap NK hücreleri, sitokinler, mononükleer ve polimorfonükleer fagositler tarafından oluşturulur. Dentritik hücreler tarafından üretilen IL-12, NK hücrelerinin erken aktivasyonu ve IFN- γ üretiminden sorumludur. Erken NK hücre aktivasyonu kemokinlerden IP-10 ve MCP-11 ve lemfotaktin tarafından indüklenir. *Leishmania* ile infekte olan makrofajlar için sitoksik etki aktive olmuş NK hücreleri tarafından oluşturulur. Ama NK bağımlı IFN- γ konak cevabında önemli olup makrofajları aktive ederek intrasellüller paraziti reaktif O₂ ve reaktif nitrogen kullanarak etkiler. Aktive olan polimorfonükleer lökositler parazitleri primer oksidatif mekanizmayı kullanarak öldürür.

Kazanılmış immunité : Endemik bölgelerde yapılan çalışmalar, parazit ile karşılaşmanın göstergesi olan deri testi pozitifliğinin arttığı ve yaşla birlikte hastalık insidansının azaldığını göstermiştir. Ayrıca birçok kişinin enfeksiyonu subklinik geçirdiği veya enfeksiyonun hiç gelişmediği de belirtilmektedir. Antileishmanial antikorlar kutanöz leishmaniasiste az, visseral leishmaniasiste ise yüksek düzeyde görülür. Derideki parazitlerin bölgesel lenf noduna taşınması ile T hücre bağımlı yanıt oluşur. Kutanöz leishmaniaziste, CD4(-) T hücrelerinden IFN- γ üretimi sağlanır. CD4 ve CD8 T hücreleri visseral enfeksiyonda efektif yanıt oluşturur, fakat CD8 T hücre rolü açık değildir. Th1 cevap gelişimi IL-12 bağımlı olup, buna NK hücreleri tarafından salınan IFN- γ eşlik eder. TNF- α koruyucu immunité üretiminde IFN- γ ile aynı etkiyle makrofajları aktive eder ve bu IL-12 bağımlı fakat IFN- γ 'den bağımsız bir mekanizmadır. NO de *Leishmania* öldürücü mekanizmada önemli bir rol oynamaktadır. İnfeksiyonun ilk günlerinde IL-4 üretimi, IL-12 reseptöründeki zincirlerini kırarak down regülasyonu yapar ve Th2 yanıtını sürdürür. Visceral leishmaniasiste geç tip aşırı duyarlılığa bağılı anerji gelişiminde IL-10'nun baskılayıcı etkisi ve düşük IL-12 seviyesinin rolü vardır. Aktif hastalarda tedavide antijene spesifik Th1 cevabı gereklidir.

Konak immunitésinden kurtulma yolları: *Leishmania* parazitleri çeşitli yollarla konağa adapte olarak immün sistemden kaçış yolu bulmaktadır. Promastigotlar, konakta makrofajlar tarafından fagosite edilir. Parazit yüzeyinde bulunan LPG ve yüzey proteini gp63, hem parazitin kompleman aracılığıyla hücreye girişini sağlar hem de hücre içinde paraziti koruyucu rol oynar. İnfekte makrofajlar IL-12 sentezini düşürür. JAK/STAT bağılı sinyal transdülasiyonunu önler ; immunsupresif molekülleri sentezini artırır. IL -10 TGF- ve PGEz. IFN- γ bağımlı up-regülasyon MHC class II geni ile, ROI ve RNI üretimini azaltır, IL-1 üretim kapasitesini azaltır, T-hücrelerinin antijen sunmasını bozar ve IFN- γ bağılı intrasellüller sinyali bozar.

Trypanosomiasis : Genellikle kalp ve gastrointestinal kanalı tutan *T.cruzi* enfeksiyonunun direkt etkisi ile konakta inflamatuvar cevap oluşur. Patolojik mekanizma kronik Chagas hastalığı ile ilişkili olup parazit bağımlı yanıt ve autoimmün inflamatuvar cevap oluşur. *T.cruzi* ile infekte olan hücrelerde IL-10 üretimi patolojik immün cevabı azaltır.

Doğal immunité: *T. cruzi*'ye bağılı erken klinik cevap ilk olarak NK hücreleri tarafından ve makrofajların IL-12 üretimini sağlaması ile olur. Bunun sonucu artan IFN- γ makrofajları aktive ederek parazit çoğalmasını kontrol altına almaya çalışır.

Kazanılmış immunité : Artan parazitemi birkaç hafta sonra konağın ölümüne yol açmazsa Kazanılmış immunité tarafından kontrol altına alınabilir. Kompleman ve antikorların cevapta önemli olduğu ancak T hücrelere (CD4 ve CD8) bağılı immunitenin birinci derecede rol oynadığı belirtilmiştir. İnfeksiyonu kontrolde sitokin üretimi IFN- γ ve TNF- α (parazit spesifik CD8 T hücre tarafından) önemlidir. Ayrıca *T. cruzi* enfeksiyonlarında IL-4 de başlıca rol oynayan sitokinlerdendir. Spesifik T hücrelerin ve makrofajların yüksek IL-10 üretimi makrofajların traonosidal aktivitesini inhibe eder. TGF- α makrofaj aktiviteyi inhibe ederek parasitemi ve mortaliteyi artırır.

Konak immunitésinde kurtulma yolları: Parazitin kompleman regülatör proteini olan GP-160'a karşı oluşan antikorlar komplemanı hücre duvarını bağlayarak parazitin lizis olmasına sebep olurlar.

Toxoplasmosis: Farklı yollarla alınabilen *T. gondii* enfeksiyonu, konağın immün sistemi sağlamsa genelde kontrol altına alınır ve hücre içindeki takizoit formlar, doku kisti şekline (bradizoit) şekline dönüşür. Konak herhangi bir şekilde immunsuprese olduğunda kist içindeki parazitler çoğalarak beyin de dahil olmak üzere birçok dokuyu etkiler.

Doğal immünite : Parazitin çoğalmasını önlemek için IL-12 ve IFN- γ önemli rol oynarlar ve TNF- α ve NK hücreleri ile birlikte *T. gondii* enfeksiyonunun erken döneminde kontrolünü sağlar. T hücreleri ayrıca makrofaj ısı şok proteini salınımı sağlayarak makrofajları apoptosisten korur. *T. gondii*'nin virulansı makrofaj apoptosisine bağılıdır

Kazanılmış immünite : *T. gondii*'ye bağılı Kazanılmış immün cevapta sistemik antikor cevabı rol oynamaz. *T. gondii* kistlerinin oral enfeksiyon oluşturmasında direnç mukosal IgA üretimine bağılıdır. *T. gondii* CD4 ve CD8 T hücrelerinin patent aktivatördür. Makrofaj aktivasyonu *T.gondii*'ye bağılı Kazanılmış immünitede anahtar rol oynar. Toxoplasmosiste IFN- γ ve TNF- α nitrik oksid sentez üretimini artırır ve reaktif nitrogen radikalleri üretimi artır.

Konak immünitesinden kurtulma yolları : Parazitin parazitofor vakuol içinde saklanması lizozomlardan kurtulmalarına yardımcı olur. MHC class II ekspresyonu ile infekte makrofaj T hücre bağılı immünitede hedef olmadan çıkar. İnfeksiyon aynı zamanda kontrol regülatör sitokin olan IL-10 ve TGF- α üretimini artırarak patolojik immün cevap yanıtını azaltır, aynı zamanda Th1 sitokin sentezi ve makrofaj aktivasyonunu inhibe eder.

Ameobiasis: Bağırsak epitel hücreleri arasına giren trofozoitler mukozaya da penetre olarak mekanik etki yaparlar. *E. histolytica* trofozoitleri birçok hücre tipini lizise uğratar. Trofozoitlerin submukozaya geçip dolaşımına karaciğere gitmesi ve burada hepatositleri etkilemesi sonucu karaciğere amip absesi de oluşabilir.

Doğal immünite : Trofozoitler epitel hücrelerine bağlanarak, IL-6, IL-8, IL-1 α ve GCSF salınımını artırarak nötrofillerin invazyona hare-

ket etmesini sağlar. Kc absesinde en erken konak yanıtı nötrofiller olup abseyi çevreliyerek infeksiyonu kontrol altına alır. Diğer hücreler makrofaj ve NK hücreleri infeksiyonun geç fazında ortaya çıkar.

Kazanılmış immünite : Amebiasisde sıvısal immün yanıt meydana gelir. Anne sütünde de bulunan sekretuar IgA yanıtı da vardır. IgA düşüğe daha az infeksiyon olur. Amebiasisde hücresele immüntenin rolü tam tanımlanmıştır. Hücresele immünitede değişiklik gebelik, splenektomi, kortikosteroid tedavisi gibi durumlarda görülebilmektedir. Bu durumlarda infeksiyon yayılır. Lenfositler lektin subunitleri ile birlikte IL-2 ve IFN- γ üretir. IFN- γ bağımlı makrofajlar NO üretimine yol açar. *E. histolytica* dinlenme halindeki makrofaj ve nötrofilleri lizise uğratar, fakat IFN- γ ve TNF- α aktivasyonunda bu hücreler amebisidial etki gösterir. Makrofajların amibi öldürmesinde NO önemlidir. NO, hepatosit apoptozisini inhibe eder ve hepatik rejenerasyonda rol oynar.

Konak immünitesinden kurtulma yolları : *E.histolytica* doğal, humoral ve hücresele immün cevaptan kaçmak için çeşitli stratejilerden faydalanır. *E.histolytica* komplemana bağlı lizisten C3 ve C5 degradasyonu yaparak kaçır. Sitoliz nekroz ve apoptozis yapar, konağın apoptotik mekanizmasını kullanarak lokal inflamatuvar cevap oluşturur. Trofozoidler makrofajları inhibe ederek solunum hasarı IL-1 ve TNF- γ üretimini inhibe eder.

Giardiasis: *Giardia* trofozoitleri intestinal epitele mannoz bağılı lektin ile bağlanır ve kronik iltihabi reaksiyona yol açar ve trofozoitler makrofaj ve nötrofiller tarafından fagosite edilir. Anne sütünde bulunan serbest yağ asidi de *Giardia* kistine öldürücü etki gösterir. IgA, IgG ve IgM antikorları ve kompleman da giardiasise karşı önemli savunma elemanlarıdır. T hücreye bağılı immünite de gelişmele irlikte mekanizması tam aydınlatılamamıştır. İmmünitede CD8 T lenfositler önemli değıldir

Cryptosporidiasis: Enterositler içine giren *Cryptosporidium* geniş çaplı salgınlara yol açabilmektedir. Konaktaki serum ve IgG, IgM ve IgA cevabı sexual fazlarına etki ederek diyare ve ookist dökülmesine yol açar. Hipogamaglobinemi ve IgA eksikliği kalıcı enfeksiyona yol açar. İkincil karşılaşmada anti-*Cryptosporidium* IgG ve IgA serokonversiyonun arttığı, fakat serolojik cevabın semptomlarla korele olmadığı ve antikorların hastalığı önlemede daha az etkili olduğunu gösterilmiştir. CD4 T hücrelerinin cryptosporidiasis kontrolünde önemli rolü vardır. CD4 ve IFN- γ da infeksiyonun önlenmesi ve korunmada gereklidir. IL-12 eksikliği infeksiyon sıklığını artırır ve IL-12 tedavisi (IFN- γ da içeren) infeksiyon sıklığını azaltır. IL-5 içeren antikor ek-

sikliği infeksiyon seviyesini artırır ve ookist sekresyonunu artırır. IL-4 eksikliğinin infeksiyon üzerine etkisi bulunmaz.

Microsporidia : Omurgalı ve omurgasızlarda infeksiyon oluşturan Microsporidia (ör: *Enterocytozoan bienuesi*) normal konakta eritrosit, makrofaj, fibroblast, böbrek endoteli gibi yaygın ve değışik hücre tiplerini işgal edebilir. Erken dönemde NK hücreleri yükselmesine rağmen, NK hücre eksikliği fatal infeksiyona yol açmaz. TNF- α makrofajları aktive ederek paraziti öldürmede önemlidir. İmmüncompenent hayvanlarda, antijen spesifik T hücreleri sitokin üretir, makrofajları aktive ederek *Microsporidia*'ları öldürür. CD4 T hücreleri erken infeksiyonu sınırlarken CD8 sitotoksik T hücreleri koruyucu etki yapar. Konakta, IFN- γ düzeyi yüksek IL-4 düzeyi düşük bulunur. Encephalitozoon sporlar fagozom ile lizozom birleşmesini bozarak ve makrofajlardan kaçarak korunurlar.

Trichomoniasis: Sadece trofozoit formunda olan bu parazit adheinerler ile vaginal squamatöz epitele yayılmak suretiyle yapışarak mukoza ve submukozada iltihabi sekresyon oluşturur. Anaerobik vaginal infeksiyon yaptığından nötrofillerin oksidatif mikrobisidal aktiviteleri azalır. Makrofajlar T ve B hücrelerinden bağımsız olarak *Trichomonas*'ları parçalar. *T. vaginalis*'e karşı hem serumda hem de vaginal sekresyonda antikor oluşur. Menstrual kanamanın sağladığı Fe, kompleman C3'ün parazitin yüzeyine bağlanmasını ve immünglobülin sekresyonunu azaltır. Parazit ayrıca çözünen antijen salgılayarak, antikor nötralizasyonu ve sitotoksik T hücre nötralizasyonunu sağlar. Antikorlardan kaçmak için fenotipik yüzeyel varyasyonlar geçirir. Tekrarlayan *T. vaginalis* infeksiyonu immünite oluşturmaz.

KAYNAKLAR

1. Melby PC, Anstead GM. Immune responses to Protozoa. In: Clinical Immunology, Rich RR, Fleisher T, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW, (eds). 2nd Edition, p.3/29.1-3/29.13. 2001.
2. Nutman TB. Immune Responses to Helminth Infection. In: Clinical Immunology, Rich RR, Fleisher T, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW, (eds). 2nd Edition p.3/30.1-3/30.12. 2001.
3. Pearce EJ, Tarleton RL. Overview of the Parasitic Pathogens. In: Immunology of Infectious Diseases, Kaufmann AS, Sher A. and Ahmed R, (eds). p.39-50. 2002.
4. Melhorn H (ed). Encyclopedic Reference of Parasitology, Disease, Treatment and Therapy. Second Edition. 2001.

MİLİYER TÜBERKÜLOZ

Ali MERT

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

Tanımı, patogenezi ve patolojisi

Miliyer tüberküloz (TB) terimi oluşan histopatolojik tabloya bakılmaksızın, bol miktarda TB basilinin kan yoluyla (hematojen yol) yayılması sonucu oluşan, ilerleyici ve yaygın TB'un bütün formlarını tanımlamak için kullanılmaktadır (1-7). Bol miktarda TB basilinin hematojen yayılması sonucu her organ değişik oranda tutulabilmektedir (Tablo 1) (1, 8-10). Lenfo-hematojen yayılma, primer enfeksiyon sonucu oluşabildiği gibi, pulmoner veya ekstrapulmoner reaktivasyon TB döneminde bol miktarda basilin kan yoluyla yayılmasına bağlı olarak da oluşabilmektedir. Ana odak sıklıkla akciğerlerdir ve basiller buradan hiler lenf düğümleri ve duktus torasikus yoluyla kana dökülmektedir. Miliyer odaklardaki histopatolojik değişiklikler, hücrel immün sistemin normal olması veya yetersizlik derecesiyle ilişkilidir (2). CD4 lenfosit düzeyleri normal olan hastalarda, klasik ve iyi organize olmuş tüberküller oluşmaktadır (tipik odaklar). Ciddi lenfopenili olanlarda ise; atipik odaklar (iyi organize olamamış granülomlar; az sayıda dev hücreler) oluşmaktadır. Bu odaklar genellikle bol nekroz ve yoğun basil içermesine karşın, çevreye hücrel reaksiyon yetersizdir. Bazı lezyonlar ise polimorfonükleer lökosit ve bol basil içeren mikroabselardan oluşmaktadır. Otopside, bir olgu farklı organlarda tipik tüberküllerden mikroabselere kadar değişen histopatolojik spektrumu gösterebilir. Hücrel immün sistem yetersizliği derinleştiğinde (AIDS, tüylü hücreli lösemi, immünsüpresif tedavi alma) akciğer TB'nun dissemine olma olasılığı artar ve basilemi sonucu başta karaciğer olmak üzere birçok organ tutulmaktadır.

Miliyer TB birbirine bitişik olmayan en az 2 organda tutulumunun gösterildiği bir klinik tablodur ve bu hastalıkta tüberkül varlığı aranan ana koşuldur. Tutulan organlarda tüberkül varlığı dolaylı (göz dibi muayenesi ile, radyolojik, hematolojik, biyokimyasal) veya dolaysız (mikrobiyolojik / histopatolojik) olarak gösterilebilmektedir.

Kişisel düşünceme göre, miliyer TB ve dissemine TB iki ayrı klinik formdur. Her ikisi de bol miktarda TB basilinin kan yoluyla (TB bakteremisi) tüm dokulara yayılması sonucu oluşmaktadır ve her organ değişik oranda tutulabilmektedir. Primer odak sıklıkla akciğerlerdir ve

basiller buradan hiler lenf düğümleri ve duktus torasikus yoluyla kana dökülmektedir. TB basilemi sonucu; hücrel immün sistemi normal kişilerde daha çok miliyer TB, hücrel immün sistem yetersizliği durumunda ise dissemine TB gelişme olasılığı artmaktadır. Akcğer TB'u olan immünsüprese bir hastanın kan ve/veya kemik iliği kültüründe TB basilleri üretilirse ve başka organlarda da (karaciğer, deri ve lenf düğümü gibi) tutulum saptanırsa bu olgu dissemine TB olarak kabul edilmelidir. Her iki klinik tabloda ekstrapulmoner TB'un bir klinik formudur ve NBA'e yol açabilmektedir

Epidemiyoloji

Günümüzde dünyada her yıl, %95'i gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere 10 milyon yeni TB olgusunun olduğu ve yılda 3.5 milyon kişinin bu hastalıktan öldüğü sanılmaktadır (11). Ülkemizde de TB endemik bir hastalıktır ve insidansın 1999'da 28/100 000 olduğu bildirilmiştir. Bu rakamlar Türkiye'nin TB yönünden orta insidanslı ülkeler arasında yer aldığını göstermektedir

Ekstrapulmoner TB, akciğer dışı TB klinik formlarına verilen genel bir isimdir. Tüm TB olgularının %80'i pulmoner, %20 ise ekstrapulmoner TB'dur. Miliyer TB, ekstrapulmoner TB'un bir klinik formudur ve ekstrapulmoner TB'ların %7'sini, tüm TB olgularının ise %1'ini oluşturmaktadır (Tablo 2) (12). Kliniğimizde son 20 yıllık süreçte (1983-2002) 362 TB olgusu izlenmiştir ve tüm TB olgularımızın 50'sinin (%14) miliyer TB olduğu görülmüştür. Bu olguların klinik formlara göre dağılımları da Tablo 3'te verilmiştir.

Klinik ve laboratuvar özellikleri

Miliyer TB'lu hastaların yakınmaları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar verileri bu hastalığı düşündürücü yönde değildir (4,5,7,9,13,14). ARDS'den nedeni bilinmeyen ateşe (NBA) kadar gelişebilen geniş bir klinik dağılıma yol açabilir. Yalnız bir fizik muayene bulgusu olan koroidal tüberküller, miliyer TB için son derece tanıtıcı bir bulgudur. TB menenjitte de koroidal tüberküllerin görülebileceğinden söz edilse de TB menenjitli olgularımızın hiçbirinde bu bul-

Tablo 1. Miliyer TB'dan ölen olguların otopsisinde organ tutulum oranları

Organ	3 serinin sonuçları ⁸⁻¹⁰ (155 olgu)	Olgularımız ¹ (5 olgu)
Akcığerler	%92 (86-1000)	5*
Karaciğer	91 (85-97)	5
Dalak	88 (79-100)	5
Kemik iliği	49 (24-77)	3
Göz	50	Rapor edilmemiş
Böbrekler	61 (56-64)	2
Adrenaller	32 (14-53)	1
Tiroid	13 (7-19)	1

*Olgu az olduğu için % de verilmemiştir

Tablo 2. ABD'de 1986'da bildirilen 22506 TB olgusunun klinik formlara göre dağılımı¹²

Klinik form	%
I-Pulmoner	82
II-Ekstrapulmoner	18
1. TB lenfadenit	31
2. TB plörezisi	23
3. Genitoüriner TB	12
4. Kemik-eklem TB	10
5. Miliyer TB	7 (Tüm TB olgularının %1)
6. TB menenjit	5
7. TB plörezi	3
8. Diğer formlar	10

Tablo 3. Kliniğimizde izlenen 362 tüberküloz olgusunun klinik formlara göre dağılımı

Klinik form	Olgu (%)
I.Pulmoner tüberküloz	51
1.Postprimer TB	58
2.Primer TB	7
II.Ekstrapulmoner tüberküloz	304
1.TB menenjit	50
2.Miliyer TB	50
3.TB lenfadenit	50
4.TB plörezi	37
5.TB peritonit	30
6.Kemik eklem TB'u	24
7.Mediastinal TB LAP	18
8.Deri TB'u	8
9.TB perkardit	5
10.TB poliserözit	5
11.Renal TB	3
12.Meme TB	2
13.Gastrointestinal sistem TB'u	1
14.Genital TB	1
15.Nazofarenks TB	1
16.Parotis bezi TB	1
17.Surrenal TB	1
18.Sakroiliak eklem TB	1
19.Lokalize hepatik TB	1

Tablo 4. Miliyer tüberkülozlu 50 hastanın klinik belirti ve bulguları

Klinik özellik	Olgu sayısı	%
Yakınmalar		
Ateş	49	98
İştahsızlık	50	100
Halsizlik	50	100
Kilo kaybı	50	100
Gece terlemesi	50	100
Öksürük	37	74
Baş ağrısı	11	22
Karın ağrısı	6	12
Dispne	2	4
Hemoptizi	1	2
Bulgular		
Ateş	49	98
Hepatomegali	16	32
Splenomegali	14	28
Ral	13	26
Koroid tüberkül	4/27	15
Lenfadenopati	7	14
Bilinç bozukluğu	5	10
Kişilik değişikliği (delirium, psikoz)	5	10

guya rastlanılmamıştır. Son 20 yıllık süreçte kliniğimizde izlediğimiz 50 miliyer TB'lu olgumuzun klinik belirti ve bulguları (koroidal tüberküller ve pleval efüzyon dışında) yapılmış çalışmaların sonuçları ile benzer bulunmuştur (Tablo 4 ve 5) (5-7,9,13-15). Serimizde miliyer TB için tanıttıcı bir bulgu olan koroidal tüberkül sıklığı yüksek bulunmuştur (%15). Bu oran Proudfood'un (13) serisindeki değere (%21) yakındır. Koroidal tüberküllere çocuklarda daha sık rastlanıldığı (16); erişkinlerde ise göz muayenesinin ve bu muayenelerde midriyatik ilacın rutin uygulanmaması nedeniyle daha az rastlanıldığı bildirilmiştir (6,7,9,13-15). Bir otopsi serisinde, koroidal tüberküller %50 oranında bildirilmiştir (8). Miliyer TB serilerinde (5-7,9,13-15), pleval sıvıya olguların %5-38'inde rastlanılmış olmasına karşın, bu bulguya olgula-

Tablo 5. Miliyer tüberkülozlu 50 hastanın hematolojik ve biyokimyasal bulguları

Sonuç	Olgu sayısı	%
Hemogram		
Hematokrit K/E		
<37/<42	38	76
>42/>37	12	24
Lökosit, /ml		
<4000	14	28
4000-11000	32	64
>11000		4 8
Lenfosit, /ml		
<1500	35	70
1500-7000	15	30
Nötrofil, /ml		
<2000	10	20
2000-7000	33	66
>7000	7	14
Monosit (>800/ml)	5	10
Eozinofili (>400/ml)	0	0
Trombosit, /ml		
<150 000	10	20
150 000-400 000	36	72
>400 000	4	8
Pansitopeni	5	10
Biyokimya		
Hipertransaminazemi*	26	52
Alkalen fosfataz artışı*	24	48
Hiperbilirubinemi*	6	12
Hipoalbuminemi (<3.5 g/dl)	32	64
Hiponatremi (<135 mmol/L)	10	20
Hiperkalsemi	0	0
ESH mm/saat		
<205	10	
20-100	25	50
>100	20	40
CRP		
Normal	2/24	8
1-6 kat artış	1/24	4
6-12 kat artış	4/24	17
>12 kat artış	17/24	71

*<normal sınırın üst değerinin 6 katı,

rımızın sadece %4'ünde rastlanıldı.

Miliyer TB'da anemi, lökopeni, lökositoz, monositoz, lökoid reaksyon, trombositopeni, agranülositoz ve pansitopeni gibi hematolojik değişiklikler görülmeyle birlikte bu bulguların hastalığı belirleyici özelliği ve de önemi tartışmalıdır (4-7, 9,13-15). Miliyer TB'da sıklıkla karşılaşılan hematolojik bulgu kronik hastalık anemisi. Pansitopeni nadir olmasına karşın, lökopeni veya trombositopeniye daha sık rastlanılmaktadır. Ateş ve zayıflama ile birlikte pansitopeni varlığı miliyer TB'u da akla getirmelidir. Hematolojik bulguların prognozla ilişkisi gösterilememiştir (4,6). Olgularımızda anemi genellikle (~%75) görülürken, lökopeni ve trombositopeniye ~%25, pansitopeniye ise %10 oranında rastlanıldı.

Miliyer TB'da alkalen fosfataz, transaminaz, bilirubin ve kalsiyum seviyelerinde artma, sodyumda ise düşme gibi biyokimyasal değişiklikler bulunabilir (5-7,9,13-15). Hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması ile ilgilidir ve menenjitten bağımsız olarak da görülebilen bir bulgudur (8). Hiperkalsemi, diğer granüloamatöz hastalıklarda olduğu gibi miliyer TB'da da bildirilmiştir. Fakat sık karşılaşılan bir bulgu değildir (4). Miliyer TB olgularının yaklaşık yarısında alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde yükselmeler bildirilmiş-

Tablo 6. Miliyer TB'lu 50 hastamızda kolaylaştırıcı faktörler

Kolaylaştırıcı faktör	No (%)	Ek bilgiler
Kollajenoz	5 (10)	Tümü kortikosteroid kullanıyordu
Tip-2 diabetes mellitus	2 (4)	
Gebelik	2 (4)	Bu olgulara gebeliğin 3 ve 4. aylarında miliyer TB tanısı konuldu. Endometrial kanamadan dolayı küretaj yapıldı.
Tüylü hücreli lösemi	2 (4)	
Kronik böbrek yetersizliği	1 (2)	
Renal transplantasyon	1 (2)	Kortikosteroid ve azatioprin kullanıyordu
Behçet sendromu	1 (2)	Kortikosteroid ve infliximab kullanıyordu
AIDS	1 (2)	
Common variable immunodeficiency	1 (2)	
Ektopik ACTH sendromu	1 (2)	
Geçirilmiş TB öyküsü	1 (2)	
Toplam	19 (38)	

Tablo 7. Miliyer TB'lu 50 hastamızın akciğer radyolojik bulgularına göre sınıflaması

Radyolojik bulgu	7 miliyer TB serisinin sonuçları ^{5-7,9,13-15} (Toplam. 498 olgu)	Olgularımız (50 olgu)
I-Miliyer paternli miliyer TB	%70 (40-100)	%70 (35/50)
1-Tipik miliyer patern	%50	%56 (28/50)
2-Atipik miliyer patern	%20	%14 (7/50)
II-Kriptik miliyer TB	%30	%30 (15/50)

(Olgularımızdan 3'ünde miliyer patern HRCT ile belirlendi)

Tablo 8. Miliyer tüberkülozlu 50 olgumuzda klinik örneklerin mikrobiyolojik inceleme sonuçları

Klinik örnek	EZN (%)	TB kültürü (%)
Balgam	8/15 (53)	8/9 (89)
Mide suyu	2/8 (25)	
Kan		5/5 (100)
BOS	1/9 (11)	2/2
Bronkoalveolar lavaj	5/10 (50)	4/4
Dış kulak ve fistül akıntısı	2/2	2/2
Toplam	18/44 (41)	21/22 (96)

Tablo 9. Miliyer tüberkülozlu 50 olgumuzda granülomlu doku örneklerinin EZN boyaması ve PZR çalışması sonuçları

Doku örnekleri	EZN (%)	PZR (%)
Kemik iliği	0/6 (0)	3/6 (50)
Karaciğer	0/8 (0)	4/7 (57)
Akciğer	0/3 (0)	0/1
Lenf bezi	0/4 (0)	0/1
Toplam	0/21 (0)	7/15 (47)

tir (6,9,14). Karaciğer fonksiyon testleri ile karaciğer histolojisi arasında bir ilişki bulunamamıştır (9,14). Olgularımızın yaklaşık yarısında transaminaz ve alkalin fosfataz düzeyleri artmış olarak bulundu. Hepatomegali ve/veya karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olmaksızın da granülomatöz hepatitin görülebileceği unutulmamalıdır. Miliyer TB'da, akut faz göstergelerinden ESH genellikle yüksek olmasına karşın, negatif bir akut faz göstergesi olan albumin ise çoğunlukla düşüktür. Olgularımızın çoğunda sedimantasyon yüksekliği ve hipalbuminemiye rastlanıldı (sırası ile %90 ve %64). Sık görülmemekle birlikte sadece 2 hastada ciddi hipalbuminemi (<2.0 gr/dl) saptandı ve

bunlardan birinde hastaneye yatışının 20.gününde generalize ödem (anazarka) gelişti, ancak bu bulgu tedavi ile düzeldi.

Yapılan çalışmalarda (5-7,9,13-15), hastaların %30-66'sında kollajenoz, diabetes mellitus, neoplazm, kronik renal yetmezlik, gebelik, steroid kullanımı ve alkol gibi TB oluşumunu kolaylaştırıcı faktörlere rastlanılmıştır. Bu faktörlerden sadece gebelik ve steroid kullanımı ile mortalite arasında ilişki gösterilebilmiştir (5-7,14,17). Olgularımızın ise yaklaşık 1/3'ünde predispozan faktörlere rastlanıldı (Tablo 6) ve bu faktörlerle mortalite arasında ilişki gösterilemedi. Behçet sendromlu bir olguda miliyer TB gelişmişti. Bu olgu prednizolon ve infliximab kullanıyordu. İnfliximab, TNF- α ya karşı monoklonal bir antikordur. FDA 1998'de diğer anti-inflamatuvar ilaçlara yanıtız romatoid artrit ve Crohn hastalığının tedavisinde infliximab'ın kullanılmasını onaylamıştır. Bu iki hastalıkta infliximabın kullanılmaya başlamasından sonra, reaktivasyon TB'larında (daha çok ekstrapulmoner ve dissemine TB) bir artma görülmüştür (18). İnterferon- ve interlökin-12'nin aksine, TNF- α 'nın insanda mikobakterilere karşı immün yanıtındaki koruyucu rolü gösterilememiştir. Buna karşın, infliximab kullananlarda reaktivasyon TB'nun artmış olması, bu sitokinin latent TB kontrolünde anahtar bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Anti-TNF- α tedavisinden sonra, granülomlarda canlı *M. tuberculosis* basillerinin kontrol edilememesi söz konusu olabilir. Ancak altda yatan mekanizma açık değildir. Tüm bu nedenlerden dolayı, infliximab kullanılacak hastalarda latent TB enfeksiyonu ayrıntılı bir biçimde aranmalıdır. Ülkemizde TB endemik bir hastalık olmasına karşın, TB reaktivasyonuna yol açan HIV enfeksiyonu nadirdir. Bu nedenle ülkemiz TB olgularında, HIV enfeksiyonu için risk faktörü olmayanlarda anti-HIV antikorları bakılmayabilir. Olgularımızın birinde miliyer TB, AIDS'li bir hastada gelişmişti. Bu hastada tipik miliyer patern oluşmadan önce, uzamış ateşi nedeniyle anti-HIV antikorlarına da bakılmıştı.

Miliyer TB'lu hastalarda PPD deri testi pozitiflik oranı özellikle son 20 yıllık süreçte giderek azalmış ve %80'lerden %32'ye kadar düşmüştür (5-7,9,13-15). Bu azalmanın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. PPD deri testinin negatif oluşu, prognozun kötü olduğunu göstermez (4,6,14). Tedavi ile iyileşen olgularda PPD deri testi pozitifleşmektedir. Olgularımızın da %33'ünde (15/45) PPD

deri testi pozitifliği saptandı ve bu testin negatifliği ile mortalite arasında ilişki kurulamadı.

Miliyer TB, hem nedeni bilinmeyen ateşe (NBA) hem de rekürren NBA'ye yol açabilmesine karşın, Proudfoot ve ark. (13)'ün serisi hariç, miliyer TB çalışmalarında (5-7,9,13-15) NBA tartışılmamıştır. Yalnız Proudfoot ve ark. (13), miliyer TB serilerinde olguların %25'inin NBA ölçütlerini doldurduğunu bildirmişlerdir. Böttiger ve ark. (19) da NBA'ye yol açan 5 dissemine TB olgusu yayınlamışlardır. Olgularımızın ise yaklaşık yarısı (%52, 26/50) NBA olarak izlenmiştir. Miliyer TB'lu 50 olgumuzdan 22'sinde tanı yattığı gün çekilen ak-

Tablo 10. Miliyer tüberkülozlu 50 olguda histopatolojik bulgular

Doku	Granülom (%)	Kazeifikasyon (%)
Kemik iliği	10/17* (59)	3/10 (30)
Karaciğer	17/17** (100)	8/17 (47)
Akciğer	12/14** (86)	9/19 (75)
Lenf bezi	13/13** (100)	12/13 (92)
Toplam	52/61 (85)	32/52 (62)

* 4'ü otopsi örneği, **5'i: otopsi örneği,

ciğer grafisinde miliyer paternin görülmesiyle konuldu. NBA tanı ölçütlerini tamamlayan 26 olgunun 12'sinde tanı, hastaneye yatırılışlarının 1-4. haftaları arasında akciğer grafisinde (3'ü HRCT ile) miliyer paternin gelişmesiyle konuldu. Bir olguda ise tipik miliyer patern ateş başlangıcının 110. gününde gelişti. Dört olgunun kan kültüründe 21-38. günler arası *M. tuberculosis* üretildi. Diğerlerinde ise tanı kemik iliği biyopsisi, karaciğer biyopsisi, laparotomi ve otopsi (4 olgu) ile konuldu.

NBA serilerinde ise, miliyer TB veya dissemine TB NBA'nin önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Son 40 yıllık süreçte yayınlanan 10 büyük NBA serisinde yer alan toplam 1329 olgunun (20-29); 411'i (%31) enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlar içinde ise NBA'nın en sık nedeni (n=104/411; %25) TB'dur. TB olgularının ise 11'i (□~%10) pulmoner, 93'ü (□~%90) ekstrapulmoner TB olarak bildirilmiştir. Ekstrapulmoner TB olgularının ise 34'ünde klinik form dağılımı verilmemiştir. Klinik form dağılımı verilenlerde ilk 3 sırada dissemine TB (21 olgu), TB lenfadenit (13 olgu) ve miliyer TB (6 olgu) gelmektedir.

Rekürren NBA ise, NBA'nın klasik tanı ölçütleri ve ayrıca birkaç gün ile birkaç hafta sürebilen ateşli dönemi, ateşsiz aralıkların izlediği ve ateşsiz aralıklarda hastanın kendisini iyi hissetmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (30,31) Yaptığımız İngiliz-dili medikal literatür taramasında (Medline 1966-2002) rekürren NBA'ye yol açabilen 16 ekstrapulmoner TB olgusuna (5'i miliyer TB) rastlayabildik (32-39). Miliyer TB olgularımızdan birinin de rekürren NBA'ye yol açtığı belirlendi.

Tablo 11. Miliyer TB serilerinde karaciğer biyopsi sonuçları

Granülom (%)	Kazeifikasyon (%)	ARB (%)	PZR (%)	Kaynak
6/9 (67)	3	3		12
31/38 (82)	14	Belirtilmemiş		48
15/17 (88)	10	5		8
11/11 (100)	5	5		6
11/12 (92)	4	5		5
4/7 (57)	1	2	6/7	42
6/9 (67)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş		49
17/17 (100)	8	0/8	4/7	Olgularımız
Toplam 101/120 (84)	45/101 (45)	20/92 (22)	10/14 (71)	

Tablo 12. Miliyer TB serilerinde kemik iliği biyopsi sonuçları

Granülom (%)	Kazeifikasyon (%)	ARB (%)	PZR (%)	Kaynak
10/30 (33)	6	6		12
2/2	2	2		49
3/6	2	3		8
18/22 (82)	9	3		6
9/22 (41)	2	2		5
12/41 (29)	3	5	30/41 (73)	43
3/11 (27)	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş		50
10/17 (59)	3	0/6	3/6 (50)	Olgularımız
Toplam 67/151 (44)	27/67 (40)	21/63 (33)	33/47 (70)	

Tanı

Bu hastalığın tanısı genellikle güçtür. Tanıda; radyolojik (akciğer grafisi, HRCT, karın-pelvis BT), mikrobiyolojik ve histopatolojik tüm tanı yöntemlerine başvurulmalıdır.

Tipik miliyer odaklar akciğer grafisinde tipik miliyer patern şeklinde görülmesine karşın, atipik odaklar ise atipik miliyer nodüller olarak görülmektedir. Miliyer nodüller radyolojik olarak ya mikronodüldür (%90), ya da makronodüldür (%10) (40,41). Mikronodüller iki taraflı, sayısız, küçük (1-3 mm arası; ~2mm) ve aynı boyutlarda olan interstisyuma yerleşmiş yuvarlak opasitelerdir. Klasik miliyer nodüller mikronodüldür ve akciğer grafisinde tipik miliyer patern şeklinde görülür. Makronodüller ise 3-10 mm arasındaki nodüllerdir ve akciğer grafisinde atipik miliyer nodüller şeklinde görülmektedir. Akciğer grafisinde miliyer odakların görülmediği miliyer TB klinik formu, kriptik miliyer TB olarak isimlendirilmektedir (2,13). Kriptik miliyer TB demeden önce HRCT de çekirtilmelidir. Çünkü HRCT'nin mikronodülleri gösterme duyarlılığı akciğer grafisinden üstündür (40,41). Kriptik form daha çok hücrel immün yetersizliği olanlarda görülmektedir ve bu olgularda tam mikrobiyolojik ve histopatolojik yöntemlerle ile konulabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, akciğer grafisinde miliyer nodüllerin miliyer TB olgularında %40-100 oranında görüldüğü bildirilmiştir (5-7,9,13-15). Hastalığın başlarında miliyer infiltrasyonların görülmemesi, tanıyı dışlatmaz (5-7,9,13-15,19). Çünkü lezyonların radyolojik olarak görülebilir duruma gelebilmesi için ateş başlangıcının üzerinden en az 2½ hafta geçmelidir (17). Olgularımızın ise, %70'inde radyolojik olarak miliyer patern (22'sinde başvurduğu gün çekilen akciğer grafisi ile, 13'ünde yatırılışının birinci haftasından sonra çekilen akciğer grafileri ve HRCT ile) görüldü. Başlangıçta miliyer görünüm olmasa bile haftalar içinde gelişebileceği önemle vurgulanmasına karşın (9), hastalarımızın %30'unda bu radyolojik bulgu gelişmedi (kriptik form). HRCT, miliyer görünümün saptanmasında faydalı bir radyolojik yöntemdir ve özellikle akciğer grafileri normal olan, buna karşın miliyer TB'dan kuşku edilen olgularda önerilmektedir (40,41). Akciğer grafisi normal olan olgularımızdan üçünde tanı, HRCT ile miliyer görünümün saptanmasıyla konuldu. Miliyer TB'lu hastalarımızın akciğer radyolojik bulgularına göre sınıflaması Tablo 7'de verilmiştir.

Tüberküloz kesin tanısı aside dirençli basillerin (ARB) vücut sıvılarında ve/veya doku örneklerinde gösterilmesine ya da üretilmesine dayanır. Olgularımızın sonuçları Tablo 8'de verilmiştir.

Non-radyometrik tam otomatize TB hemokültür sistemlerinde, diğer bakteriler gibi *Mycobacterium* türleri de yüksek oranlarda üreyebilmektedirler. Archibald ve ark (42). BACTEC MYCO/F LYTIC kan kültür şişelerini kullanarak 12 *Mycobacterium* türünün 11'ini (%92) izole etmişlerdir. Bu çalışmada tek kezde 5'er ml kan alınmış ve aynı anda iki ayrı şişeye ekilmiştir. İkinci şişenin üreme oranına katkısı olmamıştır. Malawi'de yapılan bu çalışmada, TB'un klinik formları ve hastaların HIV enfeksiyonlu olup olmadıkları hakkında bilgi verilmemiştir. Brezilya'dan Grinsztejn ve ark. (43) da kesin dissemine TB olduğu kanıtlanmış 42 AIDS'li hastadan ardışık alınan 3 kan kültüründe %71(30/42) oranında üreme saptamışlardır (11'i MAC kompleksi, 19'u *M. tuberculosis*). Olgularımızdan 5'inde nonradyometrik tam otomatize TB kan kültür sistemine ekim yapıldı ve tümünde 21-38. günler arasında *M. tuberculosis* üretildi.

Yapılan çalışmalarda, tüberküloz granülomlarında ARB %0-%44 oranında gösterilebilmiştir (6,43-45). Polimeraz zincir reaksiyo-

nu (PZR) gibi moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesiyle TB'un hızlı ve erken tanısı yeni bir boyut kazanmıştır. Bu yöntemle, vücut sıvıları ve doku örneklerinde, *M. tuberculosis* DNA'sını saptama duyarlılığı %42 ile %100 arasında değişmektedir (44-50). Çalışmamızda, 21 granülomlu doku örneğinin hiçbirinde ARB görülmezken, yaklaşık yarısında (%47; 7/15) PZR pozitif bulundu (Tablo 9).

Miliyer TB tanısında akciğer, karaciğer, kemik iliği ve lenf bezi doku örneklerinde granülomların gösterilmesi de son derece önemlidir. İki ayrı çalışmada (5,6), transbronşiyal biyopsi örneklerinde granülomların sıklığı sırası ile %63 ve %75 olarak bulunmuştur. Olgularımızın akciğer doku örneklerinde granülomlar %86 (12/14) oranında saptandı. Miliyer TB serilerinde (5,6,9,13,43,49,50), hepatic granülomlara %67-100 oranında rastlanılmıştır. Bu olgularda hepatomegali bulunmayışı ya da karaciğer fonksiyon testlerinin normal oluşu granülomların varlığını dışlatmaz (9,14). Çalışmamızda da, hastaların yaklaşık 1/3'ünde karaciğer fonksiyon testlerinin normal oluşu ve hepatomegali bulunmayışına karşın, karaciğer biyopsisi yapılan 17 olgunun tümünde granülom saptandı. Karaciğer biyopsilerinde tanı değerinin yüksek olmasına karşın, morbidite ve mortalitesinin kemik iliğine göre daha fazla olması nedeni ile karaciğerden önce kemik iliği biyopsisinin denenmesi önerilmektedir. İncelenen serilerde, kemik iliğinin tanı değerinin ~%50 olduğu bildirilmiştir (5,6,9,13,43,49,50). Olgularımızda ise kemik iliğinin tanı değeri %59 (10/17) olarak bulundu. Miliyer TB'lu hastaların doku örneklerinin histopatolojik değerlendirme sonuçları Tablo 10, 11 ve 12'de verilmiştir. Kazeifikasyon nekrotik granülomların TB için özgül olmadığı unutulmamalıdır. Akciğerlerde (51), karaciğerde (52) ve kemik iliğinde (53) granülom oluşumuna yol açabilen birçok hastalık vardır. Fakat granülomlarda kazeifikasyonun varlığı, ARB'lerin gösterilmesi, PZR pozitifliği veya doku ezmesi kültüründe *M. tuberculosis*'in üretilmesi tanı koydurucudur.

Tedavi ve prognoz

Miliyer TB tedavisi pulmoner TB'la aynıdır, yalnız tedavi süresi daha uzundur (12 ay). Dörtlü anti-TB tedavi kombinasyonu (INH/RMP/PZA ve EMB veya SM) başlanmalı, PZA ve EMB (veya SM) 2 ay kullandıktan sonra kesilmeli, INH/RMP ile tedaviye 12 ay devam edilmelidir (2). Menenjit ya da ARDS gibi komplikasyonların eşlik ettiği olgularda kortikosteroid eklenmesi önerilmektedir (3,4,9,14). Tedavi sırasında pnömotoraks, ince barsak perforasyonu, ARDS ve paradoksal derialtı apseleri gibi komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir (50,54-59). İncelenen serilerde, klinik düzelmeye (ateşin kayboluşu, iştahın geri gelmesi ve hastanın kendini iyi hissetmesi) genellikle tedavi başladıktan sonraki 3 hafta içinde olmasına karşın birkaç aya kadar da uzayabileceği bildirilmiştir (6,13,14). Miliyer TB'da radyolojik düzelme ise genellikle 2.5-5 ay arasında olmaktadır (6,13,15). Bu hastalıkta mortaliteyi arttıran ana rizik faktörleri; 40 yaşın üzerinde olma (4,6,9), tedavinin gecikmesi (4,6) ve menenjit gelişmiş olmasıdır (4,5,9). Tedavi edilmeyen miliyer TB olguları genellikle bir yıl içinde ölmektedirler (5). Bu hastalıktaki mortalite oranı (%21-28) son 25 yıllık süreçte değişiklik göstermemiştir (4-6,9,13-15,50).

Olgularımızda mortalite oranı %20 (10/50) olarak saptandı. Mortaliteyi etkileyen bağımsız değişkenler; menenjit (3 olgu) ve ARDS (2 olgu) gibi komplikasyonların eşlik etmesi, tanı konulamama nedeniyle tedavi verilmemesi veya gecikmesi olarak belirlendi. Hastaların çoğuna 4'lü anti-TB tedavi verildi. Ayrıca 4 hastaya (3 menenjitli, bir ARDS'li olgu) kortikosteroid uygulandı. Tedavi sürerken, birer olguda komplikasyon olarak pnömotoraks, ARDS, paradoksal deri altı apseleri ve ince barsak perforasyonu geliştiği görüldü. Ateş, hastalarımızın çoğunda (%87) 21 gün içinde kayboldu, radyolojik düzelme ise genellikle 2-3 ay içinde oldu.

Sonuç olarak, ateşi olan bir olguda akciğer grafisinde tipik miliyer paternin görülmesi, miliyer TB tanısını güçlü bir şekilde destekler. Kesin tanı için kültür ve biyopsi çalışmaları yapılmalıdır. Her ne kadar akciğer ve karaciğer biyopsilerinde granülomu görme olasılığı daha yüksekse de, girişim risklerinin az olması nedeni ile kemik iliği biyopsisine öncelik verilmelidir. Granülomlarda ARB görülmemesi TB

tanısını dışlatmaz. Biyopsi örneklerinde PZR ile *M. tuberculosis* DNA'sının araştırılması tanıda önemli bir metod gibi görünmektedir. Klasik veya rekürren NBA olgularında, özellikle TB'un endemik olduğu ülkelerde, öncelikle miliyer TB düşünülmelidir. Bu hastalıkta mortalitenin yüksek olması nedeniyle, miliyer TB'dan kuşulanıldığı durumlarda tanı yöntemleri hızla tamamlanarak anti-TB tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mert A, Bilir M, Tabak F, Ozaras R, Ozturk R, Senturk H, Akı H, Seyhan N, Karayel T, Aktuğlu Y. Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology* 2001; 6: 217-24.
2. Divinagracia R, Harris HW. Miliary tuberculosis. In: Schlossberg D, ed. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 271-84.
3. Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2576-2607.
4. Baker SK, Glassroth J. Miliary tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM, eds. *Tuberculosis*. 1th ed. New York: Little, Brown and Co, 1996; 493-511.
5. Kim JH, Langston AA, Gallis HA. Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis* 1990;12: 583-90
6. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: Rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990; 89:291-296.
7. Alvarez S, McCabe W. Extrapulmonary tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine* 1984; 63: 25-55.
8. Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD. Late generalized tuberculosis: a clinical pathologic analysis and comparison of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras. *Medicine* 1980;59: 352-366.
9. Gelb AF, Leffler C, Brewin A, Mascarello V, Lyons HA. Miliary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:1327-33.
10. Prout S, Benatar SR. Disseminated tuberculosis. *S Afr Med J* 1980; 835
11. Maher D, Raviglione MC. The global epidemic of tuberculosis: a World Health Organization perspective. In: Schlossberg D, ed. *Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 104-15.
12. Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 347-51.
13. Proudfoot AT, Akhtar AJ, Douglas AC, Horne NW. Miliary tuberculosis in adults. *BMJ* 1969;2: 273-6.
14. Munt PW. Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 American adults. *Medicine* 1972;51:139-55.
15. Sharma SK, Mohan A, Pande JN, Prasad KL, Gupta AK, Khilnani GC. Clinical profile, laboratory characteristics and outcome in miliary tuberculosis. *Q J M* 1995; 88: 29-37.
16. Debré R. Miliary tuberculosis in children. *Lancet* 1952;2: 545-9.
17. Sahn SA, Neft TA. Miliary tuberculosis. *Am J Med* 1974; 56: 495-505.
18. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- α -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1104.
19. Bottiger LE, Nordenstam HH, Wester PO. Disseminated tuberculosis as a cause of fever of obscure origin. *Lancet* 1962;1:19.
20. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40:1-30.
21. Howard P, Hahn HH, Palmer RL, Hardin WJ. Fever of unknown origin: a prospective study of 100 patients. *Tex Med* 1977; 73: 56-9.
22. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980. *Medicine* 1982;61:269-91.
23. Barbado FJ, Vazquez JJ, Pena JM, Arnalich F, Ortiz-Vazquez J. Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of diseases in two consecutive series. *Postgrad Med J* 1992; 68: 884-7.
24. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ. Fever of unknown origin in the 1980s. *Arch Intern Med* 1992;152:51-55.
25. Kazanjian PH. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals. *Clin Infect Dis* 1992;15:968-73.
26. Shoji S, Imamura A, Imai Y, Igarashi A, Yazawa M, Hirahara K, Kagoshima M, Ono M, Nakajima K, Iguchi K. Fever of unknown origin: a review

- of 80 patients from the Shinetsu area of Japan from 1986-1992. *Intern Med* 1994;33:74-76.
27. Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S. Current fever of unknown origin 1982-1992. *Intern Med* 1994;33:67-73.
 28. Handa R, Singh S, Singh N, Wali JP. Fever of unknown origin: a prospective study. *Trop Doct* 1996;26:169-70.
 29. de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JWM. Fever of unknown origin (FUO). I. A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria. *Medicine* 1997;76:392-400.
 30. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ. Recurrent or episodic fever of unknown origin: review of 45 cases and survey of the literature. *Medicine* 1993; 72: 184-96.
 31. Majeed HA. Differential diagnosis of fever of unknown origin in children. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 439-44.
 32. Strand CL, van Tassel RA. Abdominal pain, confusion, and intermittent fever in an elderly male. *Minn Med* 1972; 55: 67-73.
 33. Anyanwu CH, Nassau E, Yacoub M. Miliary tuberculosis following homograft valve replacement. *Thorax* 1976; 31: 101-6.
 34. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med* 1979; 67: 597-602.
 35. Forslund T, Laasonen L, Höckerstedt K, Stenman S, Edgren J. Tuberculosis of the colon in a kidney transplant patient. *Acta Med Scand* 1984; 215: 181-4.
 36. Brusko G, Melvin WS, Fromkes JJ, Ellison EC. Pancreatic tuberculosis. *Am Surg* 1995; 61: 513-5.
 37. Fischer G, Spengler U, Neubrand M, Sauerbruch T. Isolated tuberculosis of the pancreas masquerading as a pancreatic mass. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 2227-30.
 38. Takhtani D, Gupta S, Suman K, Kakkar N, Challa S, Wig JD, Suri S. Radiology of pancreatic tuberculosis: a report of three cases. *Am J Gastroenterology* 1996; 91: 1823-34.
 39. Collazos J, Guerra E, Mayo J, Martinez E. Tuberculosis as a cause of recurrent fever of unknown origin. *J Infect* 2000; 41: 269-72.
 40. Kwong JS, Carignan S, Kang EY, Müller NL, Gerald MF. Miliary tuberculosis: diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest* 1996; 110: 339-42.
 41. Andreu J, Mauleon S, Pallisa E, Majo J, Martinez-Rodriguez M, Caceres J. Miliary lung disease revisited. *Curr Probl Diagn Radiol* 2002; 31: 189-97.
 42. Archibald LK, Dobbie H, Kazembe P, Nwyanwu O, McKnight C, Byrne T, Addison RM, Bell M, Reller LB, Jarvis WR. Utility of paired BACTEC MYCO/F LYTIC blood culture vials for detection of bacteremia, mycobacteremia, and fungemia. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1960-2.
 43. Grinsztejn B, Fandinho F, Veloso V, Joao EC, Lourenco MCS, Nogueira SA, Fonseca LS, Werneck-Barroso E. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2359-63.
 44. Akcan Y, Tuncer S, Hayran M, Sungur A, Ünal S. PCR on disseminated tuberculosis in bone marrow and liver biopsy specimens: correlation to histopathological and clinical diagnosis. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 271-274.
 45. Harrington PT, Gutiérrez JJ, Ramirez-Ronda CH, Quiñones-Soto R, Bermudez RH, Chaffey J. Granulomatous hepatitis. *Rev Infect Dis* 1992;4: 638-655.
 46. Iles PB, Emerson PA. Tuberculous lymphadenitis. *BMJ* 1974;1:143-145.
 47. Hawkey PM. The role of polymerase chain reaction in the diagnosis of mycobacterial infections. *Rev Med Microbiol* 1994;5:21-32.
 48. Forbes BA, Hicks KE. Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens in a clinical laboratory by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1688-1694.
 49. Schluger NW. The polymerase chain reaction in the diagnosis of tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM, Bloom BR, eds. *Tuberculosis*. 1st ed. Boston: Little, Brown and Company, 1996; 233-239.
 50. Eisenach KD, Cave MD, Bates JH, Crawford JT. Polymerase chain reaction amplification of a repetitive DNA sequence specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1990;161:977-981.
 51. Tanoue LT, Elias JA. Systemic sarcoidosis. In: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinky JB, eds. *Textbook of pulmonary diseases*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998; 407-430.
 52. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. 10th ed. London: Blackwell Science Ltd, 1997; 486-492.
 53. Bodem CR, Hamony BH, Taylor HM, Kleopfer L. Granulomatous bone marrow disease: a review of the literature and clinico-pathologic analysis of 58 cases. *Medicine* 1983;62: 372-382.
 54. Chandra KS, Prasad AS, Prasad CE, Murthy KJ, Shrinivasulu T. Recurrent pneumothoraces in miliary tuberculosis. *Trop Geogr Med* 1998;40: 347-349.
 55. Seabra J, Coelho H, Barros H, Alves JO, Goncalves V, Rocha-Marques A. Acute tuberculous perforation of the small bowel during antituberculosis therapy. *J Clin Gastroenterol* 1993;16: 320-322.
 56. Heap MJ, Bion JF, Hunter KR. Miliary tuberculosis and the adult respiratory distress syndrome. *Respir Med* 1989;83:153-156.
 57. Mert A, Bilir M, Öztürk R, Tabak F, Ozaras R, Tahan V, Sentürk H, Aktuğlu Y. Tuberculosis subcutaneous abscesses developing during miliary tuberculosis therapy. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:37-40.
 58. Mert A, Bilir M, Ozaras R, Tabak F, Goksel S, Sentürk H. A rare complication of miliary tuberculosis: intestinal perforation. *Acta Chir Belg* 2001; 101: 42-5.
 59. Mert A, Bilir M, Akman C, Ozaras R, Tabak F, Öztürk R, , Sentürk H, Aktuğlu Y. Spontaneous pneumothorax: a rare complication of miliary tuberculosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7: 45-8.

OSTEOARTİKÜLER TÜBERKÜLOZ

Hürrem BODUR

Ankara Numune EAH 2. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Dünyada yaklaşık 30 milyon tüberkülozlu (TB) hasta vardır. Bunun yaklaşık %1-3'ünde (300 000-900 000) osteoartiküler sistem tutulumu vardır. Bunların da %50'sinde tutulum vertebradır. Vertebral tutulum dışında; kalça, diz, ayak, dirsek, el, omuz eklemlerinde, bursalarda veya herhangi bir uzun kemikte tutulum olabilir. Tutulum genellikle monoartiküler veya tek bir vertebral bölgededir. Vakaların yaklaşık %10'unda ise multifokal tutulum görülür. Ayrıca osteoartiküler TB'li olguların yarısında akciğerde de tutulum vardır.

1985 yılından bu yana HIV enfeksiyonu pandemisi ile immünyetmezlik durumunun artması, tüberkülozun dünyada daha yaygın hale gelmesine sebep olmuştur. Endemik bölgelerde tanı klinik ve radyolojik olarak konmasına rağmen, atipik klinik yerleşimler veya klinik maruziyetin olmayışı histopatolojik ve mikrobiyolojik tanıyı zorunlu kılmıştır. Eğer osteoartiküler TB tanısı erken dönemde konulur ve tedavi edilirse olguların %90-95'i iyileşir ve normal fonksiyonlarına kavuşur. Tedavinin esası, 9-12 ay süre ile multi-drug anti TB tedavi ve tutulan eklem uygun fiziksel egzersizlerin yapılmasıdır. 4-5 aylık medikal tedaviye cevap vermeyen vakalarda cerrahi debritleme ve sinovektomi gerekir. Eklem replasmanı tedavi sonrası 10 yıl ve daha uzun süre inaktif kalmış olgulara uygulanır. 4-6 aylık aralıksız tedaviye yanıt alınamayan olgularda çoklu ilaç direncinden şüphelenilmelidir. Bu hastaların oranı %5-10 arasındadır. Bunlar ikincil anti TB ilaçlar ve immunomodülatörlerle kontrol altına alınmaya çalışılır.

Patogenez

Mikroorganizma, akciğerlerdeki lenf nodlarından ve diğer visseral organlardaki aktif yada inaktif, belirgin yada latent primer odaktan hematogen yayılımla osteoartiküler sisteme ulaşır. Etken iskelet sistemine genellikle arteriyel yolla, aksiyel iskelet sistemine ise Batson'un venöz pleksusu yoluyla ulaşır.

TB basilleri eklem yüzeyine subsynovyal damarlar yolu ile veya epifizeal (daha çok erişkinlerde) ve metafizeal (daha çok çocuklarda) tutulumlardan indirek olarak ulaşır. Artiküler kartilaj harabiyeti periferden başlar ve ağırlığın bindiği yüzey birkaç ay korunur. Hastalık kemik veya sinovyal membrandan da başlayabilir. Radyolojik olarak lokal destrüksiyon ve demineralizasyon vardır. Kemiklerin süperfisiyal kortikal yüzeylerinde litik bölgeleri çeviren reaktif subperiosteal yeni kemik formasyonları vardır. Metafizeal tüberküloz lezyonları kapsülü aşarak komşu eklemi veya epifizeal plağı infekte edebilir. Tüberküloz subkondral bölgeye ulaştığında, kartilajın beslenmesi ve kemiğe tutunması bozulur ve eklem boşluğuna düşebilir. Çocukluk çağındaki fiziksel tutulumları boy kısalığına ve angülasyonlara neden olabilir.

İnfeksiyon sinovyalardan başlarsa ilerleme genellikle yavaştır. Sinovyal membran şişer, konjesyonedir ve efüzyon gelişir. Eklem bir yüzeyinde gelişen granülasyon dokusu karşı eklem yüzeyinde kissing lezyonlar yapabilir.

Eksudatif reaksiyonlar iskelet sisteminin TB enfeksiyonlarında yaygındır. Likefaksiyonların yapımı ile soğuk apse oluşur. Soğuk ap-

se, serum, lökosit, kazeöz materyal, kemik parçaları ve TB basilinden oluşur. Apse kemik ve ligamanları geçer, yer çekiminin etkisiyle, fascia, damar ve sinir trasesi boyunca değişik yönlere hareket ederek ilerler. Piyojenik enfeksiyonlardaki gibi ateş yükselmez. Yüzeysel apseler sinüs ve ülserler oluşturabilirler. Apsenin büyüklüğü enfeksiyona bağlı bozuklukla orantılı değildir. Sinüs ve yüzeysel ülserler çoğunlukla flora bakterileri ile sekonder olarak infekteldirler.

İnfeksiyona sekonder ciddi osteoporoz gelişir. Yumuşayan kemik ağırlığın ve kasların tonik etkisi ile eğilir, kompresyon kırıkları olur ve buna bağlı çeşitli deformiteler gelişir. Nekroz kemik segmentlerinde iskemik infarktlara sebep olabilir.

Anti TB ilaçlardan önce osteoartiküler tüberkülozlu hastaların %30'u 5 yıl içinde ölmekte idi. Modern anti TB ilaçlarla; mikroorganizmanın duyarlılığı, konak direnci, tedavi başlangıcındaki lezyonun seviyesine bağlı olmak üzere hastalığın seyri değişmiştir. 1- Lezyon tamamen iyileşebilir, 2- Deformite ve fonksiyon kaybı ile iyileşebilir, 3- İnfeksiyon komşuluk yoluyla lokal olarak veya kan yoluyla sistemik olarak yayılabilir.

Etken

Pastörizasyondan önce osteoartiküler TB etkeni yüksek oranda bovin tipi mikobakteriler idi. Şimdi ise etken çoğu kez *M.tuberculosis*'dir. Hastaların yarısından daha azında etken üretilebilir (paucibacillary diseases). Mikrobiyolojik değerlendirme için en uygun numune apse materyalinin, soğuk apse duvarı veya sinüs küretajının santrifüjü ile elde edilir. Çoklu ilaç tedavisi ile dirençli suş gelişimi minimize edilir. Mikrobiyolojik olarak rifampisin ve izoniazide direnç varsa çoklu ilaç dirençli mikobakteri olarak adlandırılır.

M.tuberculosis ve *M. bovis* dışındaki etkenler atipik mikobakterilerdir. Bunlar nadiren osteoartiküler sistem TB etkeni olurlar. Atipik etkenler kemik tutulumundan ziyade sinovyal tutulumlar yaparlar ve insandan insana bulaşı nadirdir. Atipik mikobakterilerin etken olduğu durumlarda daha çok travma, açık kırık, eklem içi steroid injeksiyonu, cerrahi müdahale veya kontamine sularla temas öyküsü vardır. Hastaların çoğunda diyabet veya immünyetmezlik gibi eşlik eden bir hastalık vardır. *M. kansasii*, *M. avium complex*, *M. fortuitum* ve *M. marinum*'un etken olduğu osteoartiküler tutulum vakaları tanımlanmıştır.

Spinal tüberküloz (Pott hastalığı)

Spinal TB osteoartiküler tutulumun hem en yaygın görülen hemde en tehlikeli tipidir. Osteoartiküler TB nin yaklaşık %50 si vertebral tutulum şeklindedir. Tam ve tedavide gecikme spinal kord kompresyonu ve spinal deformiteye neden olur. Ülkemizde yapılan bir meta analizde, en önemli semptomlar; bacaklarda güçsüzlük (%96), gibbus (%46), ağrı (%21) ve palpabl kitle (%10)'dir. Hastaların çoğunda hastalık tipik olarak vertebral gövdenin paradiskal bölgesinden başlar. Diskte daralma en erken radyolojik bulgudur. Bu değişiklik enfeksiyon başlangıcından 3-6 ay sonra görülür. Posterior elemanlar (lamina, spinöz çıkıntılar, pe-

dikül) nadiren tutulur. Şayet tutulursa daha ciddi nörolojik bulgular görülür. En sık alt torakal ve üst lumbal bölgeler tutulur. Daha sonra alt lumbal en az da sakral ve servikal bölge tutulumları görülür. İlk bulgular sırt ağrısı veya paravertebral adalelerde sertliktir. Sistemik bulgular genellikle yoktur. Hastalığın ilerlemesi durumunda deformite (kifoz veya gibbus), paralizisi, sinüs ve soğuk apse gelişebilir. Soğuk apse yaklaşık vakaların %50'sinde gelişir ve tüm spinal ekstradural apselerin %25'ini oluşturur. Paravertebral ligamanlar boyunca doku arasından iliak kanatlara, popliteal fossa ve karın boşluğuna ulaşarak drene olabilir. İnguinal herni ve inuinal lenfadenopatilerle karışır. Apsenin posterior olarak yayılımı spinal kanala bası açısından daha ciddi bir durumdur.

Vertebral tutulumu olanların %50-80'inde, hastalığın evresine göre değişmekle birlikte, tedavi başlangıcında ya da sonrası alt ekstremitelerde güçsüzlük (paralizi veya parapleji) vardır veya gelişir. Doku yada pü kültürlerinin ancak 1/3'ünde üreme olur. Spinal tutulumların çoğu cerrahi müdahaleye gerek olmaksızın iyileşir. Bununla birlikte tanıda kesinlik yoksa, kemik destrüksiyonu progresifse ve uygun kemoterapiye rağmen nörolojik semptomlar ilerliyorsa cerrahi müdahale gerekir.

Periferik eklem ve kemik tüberkülozu

Osteoartiküler TB'nin yaklaşık yarısını vertebra dışı tutulumlar oluşturmaktadır. Sıklıkla diz ve kalça eklemi tutulumu şeklindedir. El bileği, dirsek, kaburga kemiği, kafa tası, parmak, pelvis veya herhangi bir kemik tutulumu da görülebilir. Çoğu hastada haftalar veya aylar öncesine dayanan travma öyküsü vardır. İnflamasyon ve radyolojik bulgulardan önce ilk semptom ilgili eklem veya kemikte ağrıdır. Başlangıçtaki röntgen bulguları yumuşak dokuda şişlik, daha sonra osteopeni, periartiküler kemik destrüksiyonu, periostal kalınlaşma ve nihayetinde kırık ve kemikte destrüksiyon gelişir. Kronik olgularda soğuk apse ve drene sinüs gelişir. Eşlik eden ekstraartiküler TB yokluğunda tanı biyopsi ile konur.

Vertebral tutulumdan sonra ikinci sıklıkta %15 ile kalça eklemi tutulumu gelmektedir. En çok 2. ve 3. dekatta görülür. Tedavi edilmeyen olgularda progressif bir seyir görülür. Sinovyal ve osseoz olmak üzere iki formu vardır. Osseoz form intra artiküler veya ekstra artiküler olabilir. Sinovyal ve intraartiküler osseoz form, transien sinovit, ramotoid artrit, osteoartrit ve osteonekrozis ile karışabilir. Kalçada TB lezyonları asetabuler veya femoral taraftan başlayabilir. Nereden başlarsa başlasın lezyon hızla artiküler yüzeye ilerler ve eklem hareketini etkiler. Asetabuler taraftaki lezyonlar, femoral taraftakilere oranla daha yavaş ilerler. Eklemde herhangi bir yerinde soğuk apse gelişebilir. Genellikle ağrı ve deformite gibi semptomlar vardır. Özellikle gece ağrısı tipiktir, hastayı uykudan uyandırabilir. Geç dönemde sinüslü yada sinüs olmaksızın soğuk apse, eklem deformitesi ve patolojik dislokasyon görülebilir. Tipik bir fizik muayene bulgusu olmamakla birlikte kalça eklemi tutan diğer durumlardan farklı olarak tüm yönlere hareket kısıtlılığı vardır. Eklem çevresi adalelerde ciddi spazm görülür. Tutulum 4 evrede ele alınır. Evre 1: Sinovit, Evre 2: Erken artrit, Evre 3: Artrit, Evre 4: İlerlemiş artrit. Tanıda direk grafiler yanında BT ve MRG lezyonun erken tanınması ve yaygınlığı açısından daha değerlidir. Tanının doğrulanması açısından BT eşliğinde biyopsi alınabilir. Erken tedavi fazında anti TB tedavi ve traksiyon uygulanır ve 3-4 hafta sürer. İkinci fazda pasif ve aktif hareketler başlar. Hasta 3-4 ay sonra yataktan kaldırılır eklem hafif ağırlık verilir, 4-6 ayda tamamen basabilir. Evre 3 deki hastaların bir kısmı ve evre 4 deki hastaların hemen tamamı üçüncü tedavi fazı denenen cerrahi girişimin yapıldığı fazdır.

Tanı

Osteoartiküler TB gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla ilk 3 dekatta, gelişmiş ülkelerde ise daha ileri yaşlarda görülür. Karakteristik olarak sinsi başlangıçlıdır. Sub-febril ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı,

gece terlemesi, taşikardi ve anemi gibi konstitüsyonel semptomlar vardır. Hareketlerde ağrı nedeni ile kısıtlılık, adale atrofisi ve bölgesel lenf nodu büyümesi gibi lokal semptom ve bulgular vardır. Akut dönemde koruyucu adele spazmı görülür. Lezyon bölgesinde özellikle gece artan ağrı tipiktir.

Gelişmekte olan yada osteoartiküler TB nin sık görüldüğü ülkelerde tanı klinik ve radyolojik olarak konur. Daha az görülen ülkelerde deneyimin olmaması nedeni ile histopatolojik tanıya gidilmelidir. Ayırıcı tanıda; kronik ya da subakut monoartiküler artritler, kronik apse ve kronik osteomyelitler göz önüne alınmalıdır.

Kan incelemesinde; hastalığın aktif döneminde rölatif lenfositoz, hemoglobin düşüklüğü, artmış sedimentasyon hızı vardır. Sedimentasyon hızındaki artış enfeksiyonun aktivitesinin delili değildir.

PPD pozitifliği bir ayı geçmiş TB enfeksiyonlarında kuraldır. Negatifliği genellikle hastalığı dışlamada yeterlidir. Ancak aktif TB olmasına rağmen immün yetmezlik durumlarında negatif olabilir.

Özellikle hastalığın erken döneminde tanı için biyopsi almak zorunludur. Granülomlardan, sinoviyadan, kemikten, lenf nodundan veya ülser kenarlarından biyopsi alınabilir. Kemik ve eklemde granülomatöz lezyon yapan; mikotik enfeksiyonlar, brusellozis, sarkoidozis ve lepra gibi hastalıklarla histopatolojik ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tedavi

Modern kemoterapi ile TB ye bağlı ölümler ve sekeller ciddi ölçüde azalmıştır. Tanı ne kadar erken dönemde konur ve ciddi şekilde takip edilirse ankiloz ve fonksiyon kaybı olmaksızın iyileşme o kadar yüksektir. Kemoterapinin süresi 9-12 ay olmalıdır. Tedaviye cevap vermeyen olgularda direnç ve intolerans düşünülmelidir. TB artritinde eğer apse yoksa hastalığın tabii seyri fibrosis ve ankilozdur. Artiküler TB'nin prognozu spesifik tedavi başlandığında hastalığın hangi evrede olduğuna bağlıdır. Eşlik eden hastalık varsa tedavi edilmelidir. Hastalar komplikasyonlu ise ve traksiyon gerektiriyor ise hospitalize edilmelidir.

Aktif dönemde eklem istirahate alınmalı, ancak uzamış immobilizasyonun eklemde ankiloz yapacağı unutulmamalıdır. Bu dönemde 1-2 saatlik aktif ve pasif egzersizler yapılmalıdır. Özellikle vertebral tutulumlarda tedavi başladıktan 3 ay sonra uygun korseler kullanılarak hasta hareket ettirilebilir. Bu korselerin kullanımı kontrollü olarak 2 yıla kadar uzatılabilir.

Büyük eklem efüzyonu varsa aspire edilmeli, aspirasyon yapılan eklem içine 1000 mg streptomisin ve 300 mg İNH enjeksiyonu önerilmekle birlikte, drenaj öncesi anti TB tedavi başlanmış ve yeterli kan düzeyi sağlanmışsa buna gerek yoktur. Eğer aspirasyon yetersiz olursa açık drenaj gerekir. Radyolojik olarak paravertebral apse varlığında, spinal bası belirtileri yoksa drenaj gerekmez. Cerrahi drenajdan mümkün olduğunca sekonder enfeksiyona yol açacağından dolayı kaçınmak, bunun yerine aspirasyon ile apsenin boşaltılması önerilir. Apse servikal bölgede ise ve yutma ve nefes almada sıkıntı yaratıyorsa drene edilmelidir. Yine paravertebral apse tedaviye rağmen genişliyor ise drenaj gerekir.

Ülser ve sinüslerin büyük bir kısmı 6-12 haftalık sistemik tedavi ile iyileşir. Sinüslerin %1'inden daha azında debritleme ve eksizyon gerekir.

Eğer mikroorganizma rifampisin ve İNH dirençli ise çoklu direnç kabul edilir. Çoklu ilaç tedavisine rağmen 4-5 ayda hastalık kontrol altına alınamıyorsa ikincil anti TB ilaçlara geçilmelidir. Uygun anti TB tedavi ile hastaların yaklaşık %85-95'inde yanıt alınabilmektedir.

Anti TB tedaviye yanıt alınamayanlarda immünomodülatör tedaviler yapılmaktadır. Bu amaçla 150 mg levamizol haftada 3 gün, gece birer tablet olmak üzere toplam 45 tablet veya 0.1 ml BCG intra dermal 2 doz, ardından 3. ve 4. dozlar da DBT aşısı yapılır.

Hiçbir cerrahi tedavi anti TB tedavinin yerini alamaz. Sinovyal, dü-

şik evreli veya erken dönem artritlerde, hatta üst ekstremitenin evre 3 ve 4'ünde dahi cerrahi müdahale gereksizdir ilaçla tedavi başarılı olur. Cerrahi tedavi uygulanacaksa önce ilaç tedavisi ile hastanın durumu stabil hale getirilmelidir. Major cerrahiden önce minimum 1-4 haftalık tedavi tavsiye edilmektedir.

Relaps ve tekrarlayan komplikasyonlar

Tedavi ile iyileşen hastaların %2-5'inde 20 yıl içinde reaktivasyon görülür.

Reaktivasyon; uzun süre sistemik kortizon kullanımı, malnütrisyon, diyabet veya immün yetmezlik gelişmesi durumlarında veya önceden infekte bölgeye travma ya da cerrahi uygulanması durumlarında görülür. Dokuda bulunan dormant basillerin yukarıda bahsedilen durumlarda çoğalmaya başlaması ile reaktivasyon gelişir.

HIV enfeksiyonu ve osteoartiküler tüberküloz

HIV enfeksiyonu pandemisinin TB ile infekte kişilerin artmasında önemli bir yeri vardır. HIV enfeksiyonunun yaygın olduğu Sahra Altı Afrika'da son 10 yılda osteoartiküler TB'nin 4 kat arttığı ve hastaların %60'ının HIV ile infekte hastalar olduğu bildirilmektedir. HIV ile TB birlikteliğinin tanı ve tedavide çeşitli zorlukları vardır. HIV' li hastalarda immünyetmezliğin seviyesine bağlı olarak çeşitli fırsatçı enfeksiyonlar görülmektedir. TB virüsünün yüksekliği açısından bunların başında gelir. Etken yeni alınmış basiller olabileceği gibi daha çok dormant halde bulunan basillerdir. HIV'de görülen kilo kaybı, zayıflama gibi semptomlar TB de de görülebileceğinden karışabilir. Bu hastalarda tanı dikkatli bir fizik muayene ve gerekli tetkiklerin yapılması ile konur. Tam kan sayımı, sedimentasyon hızındaki artış tanıya yardımcı olmaz. PPD deri testi genellikle anejektir. Lezyonların histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesi tanıyı kesinleştirir. Mikrobiyolojik incelemede miks enfeksiyonun bu hastalarda beklenenden daha sık olabileceği unutulmamalıdır.

HIV pozitif ve osteoartiküler TB tanısı alan 188 hastalık bir çalışmada; tutulumun %66 sının omurgada, %18 kalçada, %10 diz ve %6sının da diğer eklemlerde olduğu rapor edilmiştir. Ancak bu hastalarda vertebral tutulumların daha çok lumbal bölgede görüldüğü bildirilmektedir.

HIV pozitif TB'li hastaların tedavisinde çeşitli güçlüklerle karşılaşmaktadır. TB tedavisinde temel ilaç olan rifampisin özellikle proteaz inhibitörü antiretroviral ilaçlarla birlikte kullanılmıyor olması önemli bir dezavantajdır. Yine HIV' li hastalarda thiasetazon kullanımına bağlı %3 civarında Steven-Johnson sendromu görülmesi

nedeni ile bu hastalarda kullanılamaz. Ayrıca TB ilaçları ile tedavide allerjik yan etkiler de daha sık görülmektedir.

Bu hasta grubunda cerrahi tedavinin yara iyileşmesinde gecikme ve immün yetmezliği artırma gibi çeşitli dezavantajları vardır. Dolayısı ile cerrahi tedavi bu hastalarda mutlaka gerekiyorsa ve kısıtlı şekilde uygulanmalıdır. Cerrahi girişim uygulama kararında CD4 hücre sayısı da önemlidir. 200 ün altında genellikle cerrahi tedavi uygulanmaz.

HIV pozitif TB' li hastalar evre 4 olarak kabul edilmelidir. Bu hastalardaki prognozu TB den ziyade HIV enfeksiyonunun kendisi belirler.

Genellikle HIV pozitif hastalar anti TB tedaviye iyi beslenme olması kaydı ile yanıt verirler. Ancak bu hasta grubunda rekürrens daha sık görülür.

Poncet hastalığı

Başka bir aktif tüberküloz odak varlığında gelişen aseptik poliartit karakterize tartışmalı bir klinik antitedir. Mikobakterium tüberküloze karşı poliartiküler bir immün yanıt olduğu düşünülmektedir. Birden fazla eklem TB ile aynı anda infekte olabileceğinden sinovyal biyopsi dahil tüm tetkikler yapılarak noninfeksiyöz olduğu gösterildikten sonra Poncet hastalığından söz edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Tuli SM. General Principles of Osteoarticular Tuberculosis. Clinical orthopedics and related research. 2002; 398: 11-19
2. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of Bones and Joints. The Journal of bone and joint surgery. 1996;78-A(2): 288-98
3. Babhulker S, Pande S. Extraspinal tuberculosis: Tuberculosis of the hip. Clinical orthopedics and related research.2002;398: 93-99
4. Turgut M. Spinal tuberculosis (Pott's disease): Its clinical presentation, surgical management, and outcome. A survey study on 694 patients. Neurosurg Rev. 2001;24:8-13
5. Garrido G, Gomez-Reino JJ, Fernandez-Dapica P, Palenque E, Prieto S. A review of peripheral tuberculous arthritis. 1988;18(2):142-49
6. Jellis J. Human Immunodeficiency Virus and Osteoarticular Tuberculosis. Clinical orthopedics and related research. 2002;398:27-31
7. Havlir D, Barnes PF. Tuberculosis in patient with human immunodeficiency virus infections. The New Eng J med. 1999; 340(5):367-73
8. Karim KHM, Islam N, Gibson T. The diagnosis of Poncet's disease. British J of Rheum. 1993;32:824-26
9. Southwood TR, Hancock EJ, Petty RE, Malleson PN, Thessen PN. Tuberculous rheumatism (Poncet's disease) in a child. Arthritis and Rheumatism. 1988;31(10):311-13

YENİ TÜBERKÜLOZ VAKALARININ TEDAVİSİ VE SORUNLAR

Kemal TAHAOĞLU

SSK Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi, İstanbul

Tüberküloz tedavisi yapılmadan önceki ilk iş tüberküloz olgusunun doğru tanımlanmasıdır. Önceden hiç tüberküloz tedavisi görmemiş ya da dört haftadan daha az tüberküloz tedavisi görmüş olgular “Yeni olgu” olarak tanımlanır. Bu yazının konusu da yeni olgularda tüberküloz tedavisi ve sorunlardır.

Tüberküloz Tedavisinin Teorik Dayanakları

Tüberkülozda tedavi ilkeleri, Streptomisin (S) kullanımında ilk haftalarda iyileşen hastaların, ilaç kullanmaya devam ettikleri halde kötüleşmeleri gözlemi ile oluşmaya başlamıştır. Bu gözlem güçlü laboratuvar deneyler sonucu, tüberküloz basil topluluğunda değişen sayılarda da olsa her bir tüberküloz ilacına karşı dirençli basillerin (rezistant mutant basiller) olduğu hipotezi ile açıklanmaktadır (1). Örneğin her bir milyon basil içerisinde 1 adet İzoniazide (H) dirençli, her 10 ile 100 milyon basilde 1 adet Rifampisine (R), her 100 ile 1000 basilde 1 adet S' e dirençli basil vardır. Tek ilaç kullanıldığında o ilaca duyarlı basiller ölürken, dirençli basiller çoğalmaya devam ederek önceki popülasyonun yerini kullanan ilaca dirençli homojen bir popülasyon alacaktır. Düşüş ve yükseliş fenomeni olarak bilinen bu durum Şekil (1) de görülmektedir. Art arda yapılan monoterapiler sonucu çok sayıda ilaca direnç gelişir (2,3,4)

Sonuç olarak tedavinin temel ilkelerinden birincisi “tüberküloz tedavisinde çok sayıda ilaç kombine kullanılmalıdır” şeklinde ifade edilebilir (5,6).

Mitchison' ın 1980' de öne sürdüğü ve 1985' de genişlettiği özel basil toplulukları teorisinden sonra, tüberkülozda tedavinin diğer ilkeleri ortaya konulmuştur (7).

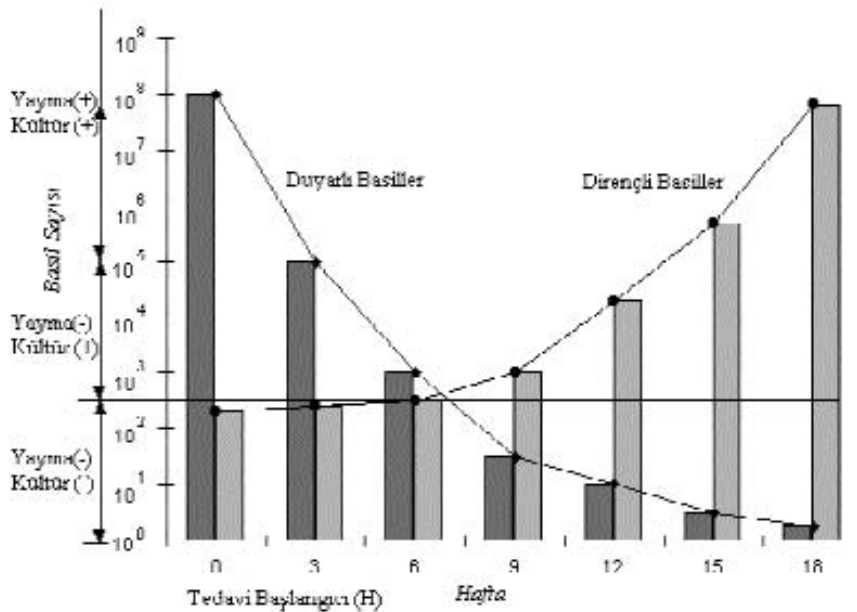
Bu hipotez şekil 2' de özetlenmiştir.

- A . Hızlı çoğalan basiller, en çok H etkilidir.
- B . Asid ortamda baskılanmış yarı- dormant basiller, en çok Z etkilidir.
- C . Aralıklı çoğalan yarı- dormant basiller , en çok rifampisin etkilidir.
- D . Tam- dormant basiller, etkili ilaç yoktur.

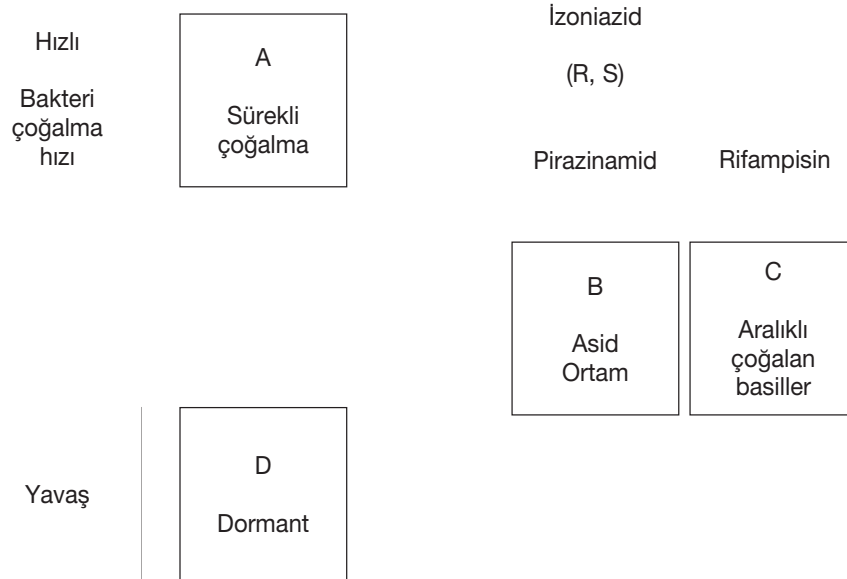
Bu hipotez ışığında farklı basil topluluklarının uygun ilaçlar ile yok edilmesi hedeflenmelidir.

Diğer önemli nokta tüberküloz ilaçlarının direnç gelişimini önleyici etki, erken bakterisidal aktivite ve sterilizan etki açısından farklılıklarının olmasıdır.

Tablo (1) de antitüberküloz ilaçların aktivite dereceleri gösterilmiştir (8).



Şekil-1: Düşüş-Yükseliş Fenomeni.



Şekil-2: Özel basil toplulukları hipotezi

Sonuç olarak tüberküloz tedavisi, çok ilaç ile, farklı basil tyopluluklarını hedefleyerek ve ilaçların etki özellikleri gözönüne alarak H, R ve Prazinamidi (Z) mutlaka içeren bir rejim ile yapılmalıdır.

Tablo-1: Tüberküloz ilaçlarının aktivite dereceleri

Etki	Direnç gelişimini önleme	Erken bakterisidal Aktivite	Sterilizan aktivite
Yüksek	Izoniazid	Izoniazid	Rifampisin
	Rifampisin		Pirazinamid
	Etambutol	Etambutol	
	Streptomisin	Rifampisin	Izoniazid
Düşük		Streptomisin	Streptomisin
	Pirazinamid	Pirazinamid	Tiasetazon
	Tiasetazon	Tiasetazon	Etambutol

Ayrıca primer H direncinin yüksek olduğu toplumlarda rejime 4. ilaç (S veya E) ilave edilmelidir (10). Dört ilaçtan oluşan bu rejim 2 fazda uygulanır.

Başlangıç Fazı:

Dört ilacın kullanıldığı bu dönemde hedef, hızla bölünmekte olan ve yüksek sayılara erişen basil topluluğunu küçültmek ve ilaçlara karşı direnç gelişimini önlemektir. Kombinasyonda çok sayıda ilaç bulunmasının temel nedeni direnç gelişmesinin önüne geçilmesidir. Bu fazda ayrıca değişik biyolojik ortamlarda bulunan basil topluluklarını etkilemek amaçlanır. Özellikle H hızla çoğalan A grubu basilleri etkilerken, Z önemli miktardaki makrofaj içinde bulunan ve asidik ortamdaki B grubu basilleri etkiler(5,8,9) Başlangıç Fazı 2 ay sürdürülür. Yayma pozitif olgularda yayma negatif hale gelince idame faza geçilir. 2. ay sonunda yayma pozitif devam ediyor ise başlangıç fazı 1 ay uzatılır.

Izoniazid

(R, S)

Pirazinamid

Rifampisin

B

Asid Ortam

C

Aralıklı çoğalan basiller

İdame Fazı:

Bu faza geçildiğinde yoğun ve hızlı çoğalan basil topluluğu yok edilmiştir. Rejim H ve R den oluşmaktadır. Hastanın yakınmaları geçmiş, klinik bulguları iyileşmiştir. Ancak gerek histolojik düzeyde gerek bakteriyolojik olarak hastalık devam etmektedir. Hasta metabolik olarak inaktif az sayıda dormant basilleri ve ne zaman aktive olacağı bilinmeyen yarı-dormant C grubu basilleri taşımaktadır. Ne zaman aktif hale geçecekleri bilinmeyen C grubu basiller, aktif hale geçtiklerinde ortamda antitüberküloz ilaç bulunmuyorsa hızla çoğalmaya devam ederek metabolizmaları daha aktif olan (A ve B grubu) basil topluluklarına dönüşüp, hastalığın yeniden alevlenmesine neden olabilirler. İdame fazda başta R olmak üzere serum ve dokuda etkin ilaç konsantrasyonlarının bulunması sterilizasyonu sağlayacaktır. Özet olarak idame faz sterilizasyonun hedeflendiği, C grubu basillere karşı verilen bir savaş sürecidir(5,8,9) İdame fazda süre 4 aydır. Sonuç olarak duyarlı basillerin neden olduğu akciğer tüberkülozu olgularında 6 aylık tedavi yapılır.

Tüberküloz Tedavisine Cevabın Değerlendirilmesi

Tanıda olduğu gibi, tedavinin başarısının değerlendirilmesinde de temel yöntem, yayma kontrolüdür. Olgular tedavinin inisiyal fazının sonunda, idame fazının ortasında ve tedavinin sonunda yayma ile kontrol edilmelidir. Hastalığın radyolojik seyri, sedimantasyon ölçümü ve kilo takibi tedavinin başarısının değerlendirilmesinde önemli değildir.

İlaç Yan Etkilerin Takibi

Yeni tüberküloz olgularının tedavisinde kullanılan ilaçlar iyi tolere edilen ve yan etkileri az güvenilir ilaçlardır. Bununla birlikte basit cilt döküntülerinden nörolojik semptom ve bulgulara, hafif transaminaz yükselmelerinden toksik hepatitten ölüme kadar geniş bir spektrum gösterirler. Nadir de olsa, rifampisine bağlı akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi, ve şok ilacın kesilmesini gerektirir. Yine S bağlı oto ve nefrotoksiste, etambutole bağlı optik nörit ilacın kesilmesini gerektiren durumlardır.

Görece olarak sık görülen ve yönetimi önemli olan sorun hepatotoksisitedir. İlginç olarak yeni olguların tedavisinde kullanılan temel üç ilaç da (H, R ve Z) hepatotoksiktir. Üstelik birlikte kullanımların bu yan etkilerini artırırlar. Diğer yandan bu ilaçlar olmaksızın (özellikle H ve R) başarılı bir tedavi olanağı çok azdır. Tüberküloz tedavisinde gözlenen SGOT ve SGPT düzeylerindeki her yükselme toksik hepatit anlamına gelmez.

Aşağıdaki kriterlerden bir veya daha fazlasının olması durumunda toksik hepatit kabul edilmeli ve ilaçların tümü kesilmelidir.

1. Hepatite ait klinik semptomlarla (iştahsızlık, mide bulantısı, kusma, karaciğer bölgesinde ağrı) birlikte serum transaminazlarında normalin üst sınırında herhangi bir yükselme,
2. Serum SGOT ve SGPT düzeyinin normalin üst sınırının 5 katını (200 U/L) aşması,
3. Serum total bilirubin 1.5 mg/dl üzerinde olması.

Tedavinin yeniden başlanması için klinik ve laboratuvar bulgular normale gelmelidir. Aynı ilaçlar aynı dozlarda yeniden başlanacağı gibi, Z içermeyen bir rejimde 1. sıra ilaçlar kademeli olarak başlanabilir (11).

Tüberküloz tedavisinin başarılı olarak tamamlanması için hastanın yayma negatif hale gelmesi gerekir. Kür olarak tanımlanan bu sonuç tüberküloz kontrolündeki temel noktadır. Tedavi boyunca karşılaşılan değişik sorunlar çoğunlukla çözümlüdür. Ancak tüberküloz tedavisinde başarılı olmak için esas nokta tedavi boyunca ilaçların düzenli kullanımıdır. Açıkça söylemek gerekirse tedavideki her dozun bir sağlık personeli tarafından gözetim altında verilmesi gereklidir. Doğrudan Gözetim Altında Tedavi Stratejisi olarak bilinen (DOTS) sistemin en önemli komponentlerinden birisi de budur.

KAYNAKLAR

1. Toman K. *Tuberculosis Case-Finding and Chemotherapy. Questions and Answers. Switzerland: WHO, 1979: 84-86.*
2. Simone PM, Dooley SW. *The phenomenon of multidrug-resistant tuberculosis, in Rossman MD, MacGregor RR (ed's), Tuberculosis. New York, McGraw-Hill, 1995: 291-311.*
3. Lambregts-van Weezenbeek CSB. *Drug-resistant tuberculosis. Eur Respir Mon 1997; 4: 298-326.*
4. Toman K. *Tuberculosis Case-Finding and Chemotherapy. Questions and Answers. Switzerland: WHO, 1979: 91-92.*
5. Çalısır HC, Şipit T, Öğretensoy M. *Tüberküloz: Tanı ve Tedavisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46 (1): 81-89.*
6. Varedzis BP, Grosset J, Kantor I, Crafton J, Lazslo A, Felten M, Raviglione MC, Kochi A. *Drug-resistant tuberculosis: laboratory issues. World Health Organization recommendations. Tubercle 1994; 75: 1-7.*
7. Jacobs RF. *State of the art clinical article; Multiple-Drug-Resistant tuberculosis. Clin Infect Dis 1994; 19: 1-10.*
8. Mitchison DA. *The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. Tubercle 1985; 66: 219-225.*
9. Rossman MD, Öner- Eyuboğlu AF. *Clinical Presentation and Treatment of Tuberculosis, in Fishman AP (ed), Pulmonary Diseases and Disorders. McGraw - Hill 1998:2483-2501.*
10. *Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis. MMWR 1993; 42 (RR-7): 1-8.*
11. Tahaoğlu K, Ataç G, Sevim T, et al. *Tehe management of antitüberküloz drug induced hepatotoxicity . İnt. J. Tubercle Lung Disease*

TÜBERKÜLOZ İLAÇLARINDA TOKSİSİTE

Reşit MİSTİK

Uludağ Ü Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, BURSA

Tüm anti-tüberküloz ilaçların diğer ilaçlarda olduğu gibi yan etkileri vardır. Bazen bu etki tedaviyi etkileyecek veya kesilmesini gerektirecek düzeylere ulaşabilir. Başlıca yan etkileri hepatotoksisite,

periferik nöropati, mental bozukluk, deri döküntüleri ve ateştir (1-3). Yan etkiler daha çok HIV (+) hastalarda görülmekle beraber diğer hastalarda da görülebilir (4). İkincil ilaçlardan tiasetazon'un deri reaksiyonları ciddi hatta fatal seyirli olabildiği gösterilmiştir. Bu yazımızda önce ilaçların yan ve/veya toksik etkileri tek tek anlatılacak, daha sonra etkileşimleri ve genel değerlendirme yapılacaktır.

İzoniazid (INH)

Yan etkiler hafiftir ve yavaş asetilatörle meydana geliyor olması daha olası görünmektedir. Uykusuzluk, huzursuzluk, periferik nöropati, optik nörit ve daha ciddi ancak daha az sıklıkta psikiatrik bozukluk ve ansefalopati yapabilir. Ancak en önemli yan etkisi hepatotoksisitedir. Ansefalopati özellikle diyaliz hastalarında görülmekte ve piridoksin (vitamin B6)'e yanıt vermemektedir, bu nedenle toksisitede ilacı kesmek gerekir. INH piridoksinin itirahını kolaylaştırdığından; 10-50 mg piridoksin ile birlikte verilirse nörolojik yan etkileri önlenir. Kötu beslenme, alkolizm, diyabet, üremi gibi predispoze faktörü olan olgular

da ilaç doz değişikliği olmadan yavaş asetilatör etkiyle daha yüksek plazma konsantrasyonuna sahip olmakta ve nöropati daha yüksek oranda görülebilmektedir. Karaciğer (KC) hastalarında, gebelerde, alkoliklerde, diyaliz olgularında, malnütrüsyonlularda, yaşlılarda ve HIV(+)'lerde piridoksin verilmesi şarttır. Optik nöropati nadir olup, piridoksin eksikliğinden değil de INH'nın toksik etkisinden kaynaklanmaktadır. Asemptomatik ve genellikle geçici transaminaz yüksekliği yaklaşık %15-20 olguda görülmektedir. Hepatotoksisite herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir. Ancak genellikle tedavinin ilk 4-8. haftalarında ortaya çıkar ve yaşla direkt ilgilidir. Bir meta analizde 1978 yılında 2321 olgunun 19'unda hepatotoksisite ortaya çıkmış ve 2 ölüm görülmüştür(3). Normalin üst sınırının 4-5 katı yüksekliğe (bazılarına göre ise 3 katına) çıkması durumunda kesilmelidir (5). Pratik olarak RIF ve PYR ile birlikte ortaya çıkar; tek başına INH'nın hepatotoksisite göstermesi genellikle mümkün görülmemektedir. Fakat bu ilaçlar tek tek tedaviye eklendiğinde genellikle 2. hepatotoksisite atağı düşük oranda gelişmektedir (5,6).

Bölümümüzde yapılan bir çalışmada INH için hepatotoksisite oranı RIF, INH, ETB ve STM alan grupta (1. tedavi grubu) %9.7 (7/82); RIF, INH, PYR ve ETB grubunda (2. tedavi grubu) bu oran %13.3 (4/30) bulundu. Hepatotoksisite çıkış günü 2-165 arasında idi (Tablo-1) (7). Kısaca başlangıçta KC fonksiyon testleri yapılmalı ve monitörize edilmelidir.

Rifampisin (RIF)

Hepatik mikrozomal enzimlerle (sitokrom p-450); safrayla atılan desasetil derivelerine metabolize edilir. Bu enzim aktivitesinin indüklenildiği hayvan deneyleri ile de gösterilmiş (8) ve bu nedenle RIF

tedavisi sırasında RIF'in plazma klirensinin arttığı gösterilmiştir. Bu enzimin indüklenmesi birçok diğer ilacın metabolizmaları üzerine klinik olarak belirgin etkilere sahip olabilir. RIF paradoksal olarak influenza benzeri klinik sendroma günlük tedaviden çok intermittan tedavi protokolleri sırasında yol açar. Klinik olarak belirgin hepatit yapma oranı düşük olmasına karşın hafif transaminaz yüksekliğine daha sık neden olur. En önemli yan etki hepatotoksisite olup 500.000'de 16 ölüm görülmüştür (3).

Teratojenik etkisi sınırlı olduğu bilinmesine rağmen gebeliğin ilk üç ayında vermektan kaçınmak gerekir. Bölümümüzdeki çalışmada 1. tedavi grubunda RIF'e bağlı olarak; bir hipersensitivite reaksiyonu (1/82, %1.2) dört olguda hepatotoksisite (4/82, %4.87); 2. tedavi grubunda 2 olguda hipersensitivite(2/30, %6.6); 4 olguda hepatotoksisite (4/30; %13.2) görüldü (Tablo-1) (7). Tedavi başlangıcında KC fonksiyon testleri yanında tam kan sayımı yapılmalı ve izlenmelidir.

Pirazinamid (PYR)

En önemli yan etki bulantı, kusma ve hepatotoksisitedir. Hepatotoksisite 40-50 mg/kg/gün dozunda verilirse %15'lere kadar çıkabilir ancak 20-35 mg/kg/gün dozunda daha güvenle kullanılmaktadır(1-3).

Subklinik KC hasarı olanlarda dikkatlice kullanılmalı, semptomatoloji ve transaminazlar monitorize edilmelidir. İştahsızlık, bulantı, deride fotosensitivite, artralji ve pirazonik asit tarafından ürik asit atılımının inhibisyonu ile gut'a yol açabilir. Hepatotoksisitesi; KC aminotransferazlarının yükselmesinden, ikter ve KC yetmezliğini içine alan geniş bir spektrumu içerir. Bölümümüzdeki çalışmada tek başına PYR hepatotoksisitesi görülmedi, bir olguda ise INH ile birlikte hepatotoksisite gelişti (1/30; %3.3) (Tablo-1)(7).Tedavi başlangıcında ürik asit ölçümü yapılmalı ve izlenmelidir.

Etambutol (ETB)

Başlıca yan etkisi nöropati ve özellikle retrobulber optik nörittir. İrreversibil olabilir. Eğer iki aydan az bir süre 25 mg/kg veya daha uzun bir süre 15 mg/kg dozunda verilirse bu yan etki seyrek te olsa görülür. Ancak ilaç kullanılırken dikkat edilmesi gerekir ve olgu izlenmelidir. Görme toksisitesi; ilk olarak renk ayırımının (kırmızı-gri renkli görme) yapılamaması, daha sonra görme keskinliğinin kaybolması ve son olarak bilateral bulanık görmenin ortaya çıkması ile belirlenir. Bu nedenle her 4-6 haftada göz muayenesi (görme alanı ve renkli görme) yapılmalıdır. Çalışmamızda; her gruptan birer olguda 73 ve 98. günlerde ortaya çıkan optik nörit saptandı (sırasıyla 1/82; %1.2, 1/30; %3.3)(Tablo-1) (7).

Streptomisin (STM)

Diğer aminoglikozidler gibi ototoksik ve nefrotoksiktir. Vestibüler toksisitesi daha fazla görülür. Tinnitus, işitme azlığı durumunda verilmemeli veya veriliyorsa hemen kesilmelidir. Sekizinci sinire toksik etkileri vardır. Fötüse de toksiktir ve bu nedenle gebelikte kullanılmama-

malıdır (1-3). Renal fonksiyon bozukluğu ve hipersensitivite reaksiyonları (makülopapüler döküntü, ateş, eozinofili, ekzfoliyatif dermatit, anafaksi) ve nöromusküler blokaj yapabilir.

Çalışmamızda; üç olguda (3/76; %3.9, yaşları 31, 38, 33) vertigo ve hafif işitme kaybıyla karakterize ototoksitenin sırasıyla 50, 30 ve 42. günlerde geliştiği saptandı (9). Streptomisin alan olgularda; odyometrik, vestibüler ve böbrek fonksiyon testleri 2-4 hafta aralıklarla izlenmelidir.

Amikasin

Streptomisine çapraz direnç gösterir. Kullanımı sırasında streptomisin gibi ototoksik, nefrotoksik ve hipersensitivite reaksiyonu görülebilir.

Para aminosalisilik asit (PAS)

Yüksek oranda GİS yan etkileri görülen bir ilaçtır(%30). Bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal sıktır. Hipotiroidi, kristallüri, hematolojik bozukluklar ve seyrek olarak Löffler sendromu, ansefalit, lupus benzeri tablo, lenfoid hiperplazi, döküntü, ateş, toksik hepatit, ve adenopati ile seyreden mononükleoz benzeri tablo ve hipersensitivite reaksiyonu yapabilir. Sodyum tuzu olarak verildiğinde sodyum yüklemesi yapabilir.

Kapreomisin ve Viomisin

Aminoglikozidlerle çapraz direnci ve yüksek düzey direnç göstermeleri kullanımlarını kısıtlamıştır. Ototoksik, nefrotoksik ve enjeksiyon yerinde ağrı, kanama, endüryasyon ve hipersensitivite gösterebilirler.

Etyonamid ve Protiyonamid

GİS irritasyonu en sık görülen yan etkidir ve ilacın kesilmesi ile geçer. Deri reaksiyonları, %5 oranında reversibl hepatit, impotans, jinekoma, menstrüel düzensizlik, konvülsiyon, depresyon, periferik nöropati, alopesi yapabilir. Diabetin kontrolünü zorlaştırabilir. Nörolojik yan etkileri piridoksin veya nikotinamid tarafından hafifletilebilir.

Tiasetazon

Yan etkileri sık, özellikle HIV(+) tüberkülozlu olgularda ciddi ve bazen fatal seyirli olabilir (ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson sendromu). Daha az oranda GİS yan etkileri, hepatit, hemolitik anemi ve nadir olarak agranulositoz (GİS intoleransı, kemik iliği depresyonu) ve ototoksiste gösterebilir.

Florokinolonlar

Kusma ve karın ağrısı en sık görülen yan etkileridir. Baş ağrısı, vertigo, uykusuzluk, huzursuzluk, psikiyatrik bozukluklar, epileptiform ataklar, döküntü, hepatit ve hatta renal yetmezlik yapabilir.

Rifabutın ve Rifapentin

Rifampisinle kros direnç gösterirler. HIV(+) olgulardaki M avium kompleks enfeksiyonlarının korunma ve tedavisinde kullanılır. Yan etki ve toksisite rifampisindeki gibidir.

Siklozerin

Psikotik epizod piridoksin ile önenebilir. Allerjik döküntü nadirdir. Değişik MSS bozukluğu (konfüzyon, huzursuzluk, somnolans, baş ağrısı, vertigo, felçler, dizartri, nöroz) yapabilir. Bu nedenle depresyon ve felç geçirenlerde kontrendikedir. İntihar girişimini artırır.

Genel olarak 3'lü veya 4'lü rejimde belirgin yan etki nedeniyle geçici veya kalıcı bir veya daha fazla ilacın kesilmesi gerekebilir. Bu oran kombinasyonda kullanılan ilaçlarla yakın ilişkilidir. GİS irritasyonun tolere edilmesi için uğraşılmalıdır. Tedavide birincil seçenek ilaçlardan üçü (INH, RIF, PYR) hepatotoksiktir. Klinik problemleri asgari düzeye indirmek için karaciğer fonksiyonları monitorize edilmelidir.

Predispoze faktörü olan olgularda daha ciddi KC hasarını önlemek için hasta hepatitin semptomları için uyarılmalıdır. Toksikitede enzimler normale inene kadar beklenmeli ve sonra tek tek eklenmelidir. Bu durumda da tedavinin kesilmesini gerektiren toksisite ortaya çıkabilir (6,7,9). Ayrıca toksisite sınırına çıkmamış enzim yüksekliğinde, uzun

Tablo-1:Tüberküloz Hastalarının Özellikleri ve Tüberküloz İlaçlarının Oluşturdukları Toksikite(7)

Özellikler	Tüm Olgular (112)	Birinci Grup** (82)	İkinci Grup*** (30)
Ort.yaş (SEM*)(yaş aral)	35.2(2.1)(14-80)	34.3(1.8)(14-73)	37.6(3.2)(14-80)
Cinsiyet, K:E	61:51	44:38	17:13
Hepatotoksiste, % (Sayı)	16.9(19)	13.4(11)	26.6(8)
Ort yaş,(SEM)(yaş ara.)	37.9(4.4)(17-73)	38.4(6.9)(17-73)	37.2(5.1)(19-57)
Ort. gün,(SEM)(gün ara.)	23.6(8.5)(2-165)	20.6(5.3)(6-55)	27.7(19.6)(2-165)
Ototoksiste,%(sayı/total)	3.9(3/76)	3.9(3/76)	—
Ort yaş, (yaş ara.)	34(31-38)	34(31-38)	
Ort. gün, (gün ara.)	40(30-52)	40(30-52)	
Optik nörit, %(sayı)	1.7(2)	1.2(1)	3.3(1)
Ort yaş, (yaş ara.)	34(31-38)	31(31)	31(31)
Ort. gün, (gün ara.)	85(73-98)	98(98)	73(73)
Hipersensitivite, %(sayı)	2.6(3)	1.2(1)	6.6(2)
Ort yaş, (yaş ara.)	26(22-31)	31(31)	23.5(22-25)
Ort. gün, (gün ara.)	16.5(9-30)	10(10)	19.5(9-30)
Total Toksikite %(sayı)	24.1(27)	19.5(16)	36.6(11)

* Standart Error of Mean

! aralığı

**STM, INH, RIF, ETB tedavisi alan grup

***INH, RIF, ETB ve PYR tedavisi alan grup

süre devam ediyorsa ilaçlar enzimler normale dönene kadar bir süre için fraksiyone verilebilir. CDC kayıtlarına göre latent tüberkülozlu olgulara verilen 2 aylık RIF+PYR tedavisi sırasında ciddi hatta fatal seyirli yüksek oranda hepatotoksosite görülmüş ve hastaların KC enzimleri açısından monitorize edilmesi önerilmiştir (10). Bizim çalışmamızda PYR içeren 2. tedavi grubunda birinciye göre yaklaşık oran olarak 2 kat fazla hepatotoksosite saptanmıştır, ancak aralarında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (Tablo-1)(7). Daha yüksek sayılara ulaşılması ile daha net sonuçlar çıkabilir.

Bazı çalışmalarda kronik viral hepatit etkenleri ve HIV ile tüberküloz tedavisindeki hepatotoksosite incelenmiş ve rölatif risk olarak hepatit C'nin (HC) 4; HIV pozitifliğinin 5 ve HC ve HIV birlikteliğinin 14.4 kat olduğu hesaplanmıştır (4). Bizim çalışmamızda ise iki olguya eklenen anti-epileptikten 3gün sonra transaminazlar birdenbire üst sınırın 5 katının üzerine çıkmış ve tedavi kesilmiştir.

HIV enfeksiyonlarında kullanılan AZT ile beraber kullanılan PYR, INH ve RIF'e bağlı mortalite oranları 3-4 kat daha fazla bulunmuştur (11).Hepatotoksositeyi arttıran bir durum da hepatit B'li olgularda görülmüştür (normal grupta hepatotoksosite %9.4 iken, HBV taşıyıcısı 43 olguda bu oran %34.9; p<0.001) (12). Bir başka çalışmada ise çıkan hepatotoksitenin yaklaşık %10'nunun hepatit viruslarına bağlı olduğu vurgulanmıştır (13).

KC fonksiyonları; ilk 2 hafta haftada iki; 2 aya kadar 15 günde bir izlenmelidir. Transaminazlar normalin üst sınırının 5 katı üzerine çıkarsa (bazılarına göre 3katı) kesilmeli, normale düştükten sonra ilk olarak düşük dozlarda INH daha sonra RIF eklenmeli ve PYR tedaviden çıkarılmalıdır (5). Sonuç olarak; hastalar tedavi başlangıcında pre-dispoze faktör yönünden incelenmeli; tam kan sayımı, KC ve böbrek fonksiyon testleri, ürik asit, odyometri ve vestibüler testler yapılmalı ve belirli aralıklarla izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Iseman MD. Tuberculosis. In Goldman L, Bennett JC eds. Cecil Textbook of Medicine 21st Edition WB Saunders Company, 2000:1723-1731.
2. Wright PW, Wallace RJ. Antimycobacterial Agents. In Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper DL, Jamesson JL eds. Harrison's Principles of Internal Medicine 15th Edition, Vol 1, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001:1017-1024.
3. Wallace RJ. Antimycobacterial Agents. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Basic Principles in the Diagnosis and Management Infectious Diseases, 5th Edition, Vol 1, Churchill Livingstone, 2000:436-448.
4. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et. Al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:1871-1876.
5. Durand F, Jebrak G, Pessayre D, Fournier M, Bernuau J. Hepatotoxicity of anti-tubercular treatments: Rational for monitoring liver status. Drug Saf 1996; 15:394-405.
6. Tahaoglu K, Ataç G, Sevim T, et al. The management of anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity. Int Tuber Lung Dis 2001; 5:65-69.
7. Mıstık R, Özakin C, Oral B, et al. PZA-Associated enhanced hepatotoxicity during the treatment of tuberculosis. In 10th International Congress on Infectious Diseases (March 11-14, 2002, Singapore) Abstract Book, Singapore, 2002:105.
8. Saraswathy SD, Shyamala Devi CS. Modulating effect of liv.100 an ayurvedic formulation on anti-tuberculosis drug-induced alterations in rat liver microsomes. Phytother Res 2001; 15:501-505.
9. Uzun K, Özbay B, Gülsün A, Zehir İ. Tüberküloz tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testleri. T Klin Tıp Bilimleri 1999; 19:137-140.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin, and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revision in American Thoracic Society/ CDC recommendation. United States 2001. MMWR, Morbid Mortal Wkly Rep 2001; 50:733-735.
11. Rao GN, Lindomoad C 3rd, Heath JE, Farnell DR, Giles HD. Subchronic toxicity of HIV, and tuberculosis combination therapies in BLC3F1 mice. Toxicol Sci 1998; 45:113-127.
12. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. Hepatology 2000; 31:201-206.
13. Türктаş H, Ünsal M, Tülek N, Oruç O. Hepatotoxicity of antituberculosis therapy (RIF, PYR, INH) or viral hepatitis. Tuber Lung Dis 1994; 75:58-60.

RİKETSİYA ENFEKSİYONLARI: ETKEN VE EPİDEMİYOLOJİ

Metin OTKUN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Edirne

Riketsiyozlar insanoglundun tanıdığı en eski ve keşfettiği en yeni enfeksiyon hastalıklarını içerir. M.Ö. 5. yüzyılda Atina'yı yıkan afetin epidemik tifüs olduğu düşünülmektedir. Bu hastalık 16. yüzyılda kendine özgü döküntüsü ile ilk defa tanımlanmış ve 1836'da *tuphos*'lu hastalıklar içinde tifodan ayrılmıştır. Buna karşılık 1989'da sayısı altı olarak bilinen benekli ateş grubundaki riketsiyozların sayısı halen 15'e ulaşmıştır (1).

Riketsiya grubu içinde yer alan bakterilerin en önemli özellikleri zorunlu hücre içi paraziti olmaları ve eklem bacaklıların bu etkenler için rezervuar/vektör olarak rol oynamalarıdır. İnsan epidemik tifüs dışındaki riketsiyozlar için ancak ikincil önem taşıyan, çoğunlukla rastlantısal konaktır (2).

Bu grupta yer alan bakterilerin sınıflaması son yıllarda büyük değişiklikler göstermiştir ve halen son-kesin sınıflamanın yapılmamış olduğu genel bir kanıdır. Bunun nedeni sınıflama kurallarında meydana gelen değişimdir. Besiyerlerinde üretilmemeleri nedeniyle sınıflamaları başlangıçta ortaya çıkardıkları klinik görünlere (tifüs-benekli ateş-çalılık ateşi), vektörlerine (tifüs grubu -TG- içinde epidemik tifüs

için vücut biti, endemik tifüs (fare tifüsü) için pireler, benekli ateş grubu -BAG- için keneler, çalılık ateşi etkeni için fare akarı), daha sonra kobay ve farelere inokülasyonla üreterek hücredeki üreme bölmelerine (TG ve çalılık ateşi etkeni sitoplazmada, BAG çekirdek ve sitoplazmada), üremede tercih ettikleri ısılara (TG ve çalılık ateşi etkeninde 35°C, BAG'da 32°C), antijenik özelliklerinin çeşitli antiserumlarla nötralize olması gibi fenotipik özelliklerine göre yapılmıştır. Daha yakın zamanda özellikle "shell vial" hücre kültür tekniğinin ve ardından bakterileri saflaştırma yöntemlerinin gelişmesine paralel olarak pek çok yeni köken izole edilmiş ve bunların daha önceki kökenlerle ilişkisi genotipik yöntemlerle araştırılmıştır. Şu anda riketsiyalar 16S rRNA genleri, sitrat sentaz enzimini kodlayan *gltA* geni, dış membran proteinlerinden birini kodlayan *ompA* genindeki dizi değişikliklerine göre ayrılmaktadır (1, 3-5). Tablo 1'de riketsiyalar için değişik kaynaklardan birleştirilerek hazırlanan bir sınıflama gösterilmektedir. Aynı tabloda bu etkenlerin sorumlu oldukları hastalıklar, vektörleri ve

Tablo 1. Riketsiyaların oluşturdukları hastalıklar, vektör ve konakları ile coğrafi dağılımları (1-5)

Tür	Hastalık	Vektör	Coğrafi dağılım
Tifüs grubu			
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Epidemik tifüs	Pediculus humanus corporis	Tüm dünyada yaygın
Vahşi tifüs	Sincap piresi, biti	ABD'nin doğusu	
Brill-Zinsser hastalığı	Yok	Tüm dünyada yaygın	
<i>R. typhi</i>	Fare tifüsü (endemik tifüs)	Xenopsylla	Tüm dünyada yaygın
Benekli ateş grubu*			
<i>R. rickettsii</i>	Kayalık dağlar BA†, Brezilya BA	Dermacentor, Amblyomma	Kuzey ve Güney Amerika
<i>R. conorii</i>	Akdeniz BA, düğmeli ateş	Rhipicephalus, Haemophysalis	Akdeniz havzasından Hindistan'a
<i>R. caspii</i>	Astrakhan BA	Rhipicephalus	Rusya
<i>R. sibirica</i>	Sibirya kene tifüsü	Dermacentor, Haemophysalis	Sibirya, Ermenistan, Pakistan, Kuzey Çin
<i>R. japonica</i>	Doğu (Japon) BA	Dermacentor, Haemophysalis	Güneybatı Japonya
<i>R. australis</i>	Queensland (Avustralya) BA	Ixodes	Queensland (Avustralya)
<i>R. africae</i>	Afrika kene ısırığı ateşi	Amblyomma	Sahra altı Afrika
<i>R. sharonii</i>	İsrail kene tifüsü	Rhipicephalus	İsrail, Sicilya, Portekiz
<i>R. akari</i>	Riketsiya çiçeği	Allodermanyssus (fare akarı)	ABD, Kore, Ukrayna, Hırvatistan
<i>R. honei</i>	Flinders adaları kene tifüsü	Ixodes	Tazmanya
<i>R. amblyommii</i>	Hafif seyirli BA	Amblyomma	ABD'nin güneyi
<i>R. helvetica</i>	İsmlendirilmemiş BA	Ixodes	Avrupa
<i>R. slovaca</i>	İsmlendirilmemiş BA	Dermacentor	Avrupa, Asya
<i>R. mongolotimonae</i>	İsmlendirilmemiş BA	Hyalomma	Moğolistan, Sahra altı Afrika
<i>R. felis</i>	Kaliforniya pire ateşi	Ctenocephalides (kedi piresi)	ABD'nin batı ve güneybatısı
Çalılık ateşi grubu			
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Çalılık ateşi	Chigoe piresi	Afganistan, Hindistan, Sibirya, Pasifik adaları, Güneydoğu Asya, Avustralya

*: Bunların dışında kenelerden izole edilmiş ancak insanda hastalık etkeni olduğu henüz gösterilmemiş *R. canada*, *R. parkeri*, *R. montana*, *R. rhipicephali*, *R. massillae*, *R. heilongjiangi*, *R. bellii*, *R. peacockii* türleri de tanımlanmıştır.

†: Benekli ateş

coğrafi dağılımları da yer almaktadır.

Tarihteki tüm savaşlardan daha çok insan ölümüne yol açan epidemik tifüsün insidansı "insanoğlunun yaşadığı deliliklerin bir göstergesidir" (1). Epidemik tifüs esas olarak insanın hastalığıdır ve vücut bitisiyle bulaşır. Bit enfekte insandan kan emdiğinde kendisi de enfekte olur. Konağın yüksek ateşli olması veya ölümü bitin yeni bir konak aramasına yol açar. Vücut biti *R. prowazekii* enfeksiyonuna iyi adapte olmadığından hızla çoğalan bakteri nedeniyle yaklaşık 2 hafta içinde ölecektir, ama genellikle bu süre enfeksiyonun yayılması için yeterlidir. Bağsızlıkta çoğalan bakteriler bitin dışkıyla atılır ve çoğunlukla kaşınma sonucu deride ortaya çıkan hasar ile insan vücuduna girer. Yine bu dışkının solunması da etkenin girişini sağlayabilir. Vücut bitileri ile enfestasyonun arttığı koşullar (savaş, fakirlik, hijyen yokluğu, soğuk ve giysileri değiştirmeme) tifüs salgınları riskini artırır. Hastalık günümüzde Güney Amerika, Asya ve Afrika'nın dağlık kesimlerine sınırlanmışsa da Burundi'de çıkan iç savaş sırasında 30,000'den fazla olguyla kendini yeniden göstermiştir (6). Bunun dışında yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nin doğu ve güneydeki eyaletlerinde uçan sincaplar ve onların bit ya da pirelerinden de etken izole edilmiştir ancak insan hastalığında bu ek konakların rolü son derece azdır. Bunun yerine daha önceden epidemik tifüs geçirmiş ve kendiliğinden iyileşmiş olgularda özellikle stres koşullarında tekrarlayan riketsiyemiler (Brill-Zinsser hastalığı) yeni salgınların esas kaynağıdır (1-4).

Endemik tifüs pire, bit, kene, akar gibi çeşitli eklembacaklılar aracılığıyla sıçanlar arasında (*Rattus norvegicus* ve *Rattus rattus*) varlığını sürdürür. Nadiren pirelerde transovaryal bulaş olabilir. Sıçanlarda enfeksiyon ölümcül değildir ve 7-12 gün içinde sıçandaki bakteremi sona erer. Buna karşılık etkeni orta bağırsaklarında üreten pireler (*Xenopsylla cheopis*) yaşamları boyu yani yıllarca dışkıyla atmaya devam ederler ve kendileri bundan etkilenmezler. Omurgalı konağa bulaş enfekte pire dışkısının veya onunla kontamine tozların solunum, konjunktiva, hasarlı deriden girişi yoluyla olur ve insan yalnızca rastlantısal konaktır. Epidemik tifüse göre daha ılıman iklimlerin bir hastalığıdır (1-4).

BAG içinde yer alan bir riketsiya türü omurgasız konaklarını (keneyi) enfekte ettiğinde onun tüm organlarında çoğalır. Erişkin dışı kene ovaryum ve oositlerinin enfeksiyonu sonucu etkeni transovaryal olarak bir sonraki nesle de geçirir. Enfekte bir yumurtadan çıkan kene tüm yaşamı boyunca enfekte kalacaktır. Larva, nemf ve erişkin dönemlerinde sürekli enfekte olduklarından keneler BAG için esas rezervuar olarak kabul edilir. Beslenme sırasında riketsiya enfekte kenenin tükrük bezlerinden omurgalı konağa bulaşacaktır. Döngünün başarılı bir şekilde devam edebilmesi için omurgalı konağın vektörün de normal konağı olması, riketsiya enfeksiyonuna duyarlı olması ve yeterli süre bakteremik kalması gerekir. İnsanlar kenelerin uzun süre kan emebildikleri konaklar olmadıkları, uzun süre bakteremik kalmadıkları ve antibiyotik kullanabildikleri için BAG açısından iyi rezervuar değildirler. BAG'da yer alan belirli bir riketsiya türünün coğrafi dağılım sınırlarını konak kenenin insidansı saptar ve hastalığın mevsimsel olarak görülmesi kenelerin aktivasyonu ile ilgilidir. Olgunlaşmamış kenelerin de bulaştırıcı olması nedeniyle erişkin kenelerin aktivasyonunun en fazla olmadığı dönemlerde de hastalık görülebilir. Örneğin *R. conorii*'nin etken olduğu Akdeniz benekli ateşi, *Rhipicephalus sanguineus* türü kenelerle bulaşır; hastalığın insidansı bu kene türünün erişkinlerinin sayısının en fazlaya ulaştığı mayısta değil, larva ve nemf sayısının en çok olduğu ağustos ayında en yüksektir (1-4).

Riketsiya çiçeği etkeni *R. akari* kırsal değil, kentsel bir hastalıktır ve ev faresi (*Mus musculus*) ile onun *Allodermomyssus* cinsi akar ile varlığını sürdürür. İnsanlar genellikle fareyle mücadele girişimlerinden sonra rastlantısal olarak ısırılır (1).

Çalılık ateşi etkeni genetik dizilerindeki farklılıklar nedeniyle *Ori-*

entia tsutsugamushi adıyla ayrı bir genusa alınarak riketsiya cinsi dışına çıkarılmıştır. Bu hastalık güney ve güneydoğu Asya ile Okyanusya'da görülmektedir (1, 3, 4).

Türkiye'de 1925-1970 yılları arasında 20,483 tifüs olgusu görülmüştür (7). Olgu sayısı özellikle 1943-1946 döneminde en yüksektir (tüm olguların yarısından fazlası); daha sonra gittikçe azalarak 1970'de 1'e kadar düşmüştür. Bunun yanı sıra ulusal dergilerde ikinci dünya savaşı döneminde yapılmış olgu sunumları da vardır (kaynak 8'e bakınız). Olgu sunumları 1940'lardan sonra uzun bir süre kesilmiş, ancak 1990'lı yıllarda İstanbul'daki hastanelerden benekli ateş olguları bildirilmeye başlamıştır (8-10). Yine yaklaşık aynı döneme ait 24 olguyu içeren bir bildiri de Edirne'den yapılmıştır (11). Buna karşılık değişik dönemlerde yapılan serolojik taramalar riketsiyoz/benekli ateş olgularının İstanbul ve Trakya Bölgesi'ne sınırlı kalmadığını düşündürmektedir. (12, 13). Ancak serolojik tarama testlerinin yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiği de bildirilmektedir (1): yeni sendromların, yeni klinik görünümünün ve yeni endemik alanların tanınmasında seroloji yalnızca ilk adım olabilir; esas gereken etkenin izole edilmesidir.

Türkiye'de izole edildiği bildirilen bir riketsiya türü yoktur, ancak dünyada bildirilen etkenlerin dağılımlarına bakıldığında ülkemiz tüm dünyada yaygın olarak görülebilen *R. prowazeki*, *R. typhi* ve *R. akari*'ye ek olarak *R. conorii*, *R. sibirica*, *R. caspii*, *R. sharonii*, *R. helvetica* ve *R. slovacica*'nın bildirildiği bölgelerin çok yakınında ya da ortasında kalmaktadır. Aslında BAG enfeksiyonlarının tanısında bugün için en çok kullanılan test olan immunofloresans testinin de tıpkı Weil-Felix testi gibi BAG içindeki etkenleri ayırt etme şansı yoktur (14). Bu nedenle serolojik olarak tanı koymak ancak çok pahalı ve yorucu bir uğraş olacak absorpsiyon çalışmaları ile mümkündür. 90'lı yıllarda bildirilen olguların özellikleri incelendiğinde öncelikle "tache noire" a çok sık rastlanmaması da ülkemizde *R. conorii* dışındaki etkenlerin varlığı konusunda şüphe uyandırmaktadır. Örneğin İsrail benekli ateşi de klinik olarak Akdeniz benekli ateşine benzer şekilde seyretmekte, ancak sıklıkla tache noir saptanmamaktadır ve etkenin antijenik yapısı *R. conorii* ile aynıdır (1).

KAYNAKLAR

- 1- Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 694-719
- 2- Azad AF, Beard CB. Rickettsial pathogens and their arthropod vectors. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 179-86
- 3- Dasch GA, Weiss E. The Rickettsiae. In: Collier L, Balows A, Sussman M (eds). *Topley Wilson's Microbiology and Microbial Infections, Vol 2: Systematic Bacteriology. 9th ed. New York: Oxford University Press, 1998: 853-76*
- 4- Kelly DJ, Richards AL, Temenak J, Strickman D, Dasch GA. The past and present threat of rickettsial diseases to military medicine and international public health. *Clin Infect Dis* 2002; 34 (Suppl. 4): S145-69
- 5- Parola P, Raoult D. Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe. *Clin Microbiol Infect* 201; 7: 80-3
- 6- World Health Organization. A large outbreak of epidemic louse-borne typhus in Burundi. *WHO Weekly Epidemiol Rec* 1997; 21: 152-3.
- 7- Eren N, Hamzaoğlu O. Türkiye'de Bulaştırıcı Hastalıklar (1925-1993). Ankara: Türk Tabipleri Birliği, 1996: 80-1
- 8- Mert A, Tabak F, Dumankar A, Eroğlu C, Öztürk R, Aktuğlu Y. Dört Marsilya humması olgusu. *Klimik Derg* 1997; 10: 146-8
- 9- Erten N, Karan MA, Taşçıoğlu C, Yurci A, Dilmener M, Kayısı A. Rickettsia conorii enfeksiyonu: Olgu sunusu. *Klimik Derg* 2000; 13: 36-8
- 10- Özgüneş N, Ergen P, Yazıcı S, Aksoy Y, Bekler G, Sargın F. Yirmi riketsiyoz Vakası. *Klimik Derg* 2001; 14: 91-2
- 11- Kuloglu F, Tansel Ö, Akata F, Otkun M, Tuğrul M. Son beş yılda Trakya

- Bölgesindeki benekli ateş (riketsiyoz) olgularının özellikleri [Özet]. In: XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya) Kongre Kitabı. Antalya: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2002: 303*
- 12- Payzın S, Akan E. *Rickettsia prowazekii, R. mooseri, R. conorii, R. burnetti ve neorickettsiyalara karşı orta ve doğu Anadolu halkının kanlarında artık aglütininer.* *Türk Hij Tec Biyol Derg* 1964; 24: 44-62
- 13- Vurat T, Ergin Ç, Sayın F. *Investigation of Rickettsia conorii antibodies in the Antalya area.* *Infection* 1998; 26: 170-8
- 14- Hechemy KE, Raoult D, Fox J, Han Y, Elliott LB, Rawlings J. *Cross-reaction of immune sera from patients with rickettsial diseases.* *J Med Microbiol* 1989; 29: 199-202

RİKETSİYA İNFEKSİYONLARI

Özcan NAZLICAN

SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Rickettsiaceae ailesi içinde *Rickettsia*, *Coxiella*, *Rochalimae* cinslerinden başka *Ehrlichia* cinsinin de yer aldığını görüyoruz(1).

Klasik tıp kitaplarındaki riketsiya infeksiyonlarının klinik sınıflaması da yeni bir boyut kazanmıştır (1, 8). Bu kaynaklara dayanarak Riketsiya infeksiyonlarını şöyle sınıflıyabiliriz (Tablo)

VI-Q ATEŞİ: (Balkan gribi)

Benekli ateş grubu, Tifüs grubu, Ehrlichia infeksiyonları ve Q ateşini ayrı alan sınıflamalarda yer almayan (1) ve klasik kitaplarımızda Siper humması(Beş gün ateşi) olarak yer alan tablo ile Kedi tırmığı hastalığı bazı kaynaklarda tabloya dahil edilmiştir(8). Etkenleri *Rochalimae quintanae* ve *R. hensalae* olan Siper ateşi ve Kedi Tırmığı Hastalığı riketsiya enfeksiyonlarının bir sınıfını oluşturmaktadır(8).

Q Ateşi dışındaki Tifüs grubu ve Lekeli ateş grubundakiler vaskülit yaparlar(1, 7, 8).

EPİDEMİK TİFÜS :Tifüs grubu riketsiya infeksiyonlarının prototipi olup classic typhus exanthematicus, Tabardillo, fleck feber, jail fever (1) isimleri kabul görmüş olup klasik tıp kitaplarımıza tifüs exanthematicus, typhus fever, morbus hungaricus ve historik tifüs adlarıyla girmiştir(8). Tarihte savaş humması, gemi humması, Huggincher feber, İrlanda humması adlarıyla da anılmıştır(8). Tifüs grubunda bulunan Epidemik tifüs ilk çağlardan beri bilinen ve 16. yy'dan itibaren

dünyanın her yerinde tanınmaya başlayan bir hastalık olmuştur(1, 2, 8). 1083 yılında Salerno manastırındaki salgın Tifüs olup, 1489'da Granada'da İspanyol ordusundaki salgında 17. 000 ölüm olmuştur(8). 1814'te Napolyon'un Moskova hezimetine yol açıp tahtından eden hastalık salgını da tifüstür (2, 8). 1557'de Meksika'da 2 milyon kişi tifüsten ölmüştür. 1836'da Gerhard tifüs ile tifonun ayrı hastalıklar olduğunu bildirmiştir.

Tifüs ülkemize Ruslardan geçmiş, Balkan savaşında Çatalca'da Bulgarlardan yayılan salgın İstanbul'a girmiş, 1. Dünya savaşında Alman, Sırp ve Rus ordularında 30 milyon kişi hastalanarak 3 milyon kişi ölmüştür. 1943'te ülkemizdeki epidemik tahratsız sona ermiştir.

Sosyoekonomik yetersizlik , kıtlık ve harp zamanlarında ortaya çıkan sefalet hastalığı olan tifüs kapalı bir infeksiyondur. İnsandan insana bulaşmaz. Afrikada Ethiopia , Orta ve G. Amerika'da hala rastlanabilmektedir. Buralardaki olgular sayılmamıştır. 1984'te WHO tarafından 3759 olgu rapor edilmiştir. (Weekly Epidemiol Rec. 1984; 57: 45-46). 1995-97 yıllarında Burundi'de süren savaş sırasında 45000 tifüs olgusu görülmüştür(1,21). Tifüs etkeni olan *R. prowazeki* insan vücut biti *Pediculus corporis* tarafından insanlara bulaştırılır. Bit hortumu ile infekte insandan kan emerek infekte olur. Bitin barsağında yerleşerek çoğalan riketsiyalar bit başka insana sıçradığında bitin dışkıyla çıkarılarak veya bitin ezilmesiyle deriden kaşınma sırasında çatlaklardan girer. Kılcal damarların endotel hücrelerinin protoplazmalarına yerle-

Hastalık	Etken	Vektör	Rezervuar
I-TİFÜS GRUBU: EPİDEMİK TİFÜS Brill-Zinser hastalığı (Tekrarlayan Tifüs)	<i>R. prowazeki</i>	Bit	İnsan
ENDEMİK TİFÜS	<i>R. mooseri</i>	Pire	Sıçan
II-ÇUÇUGAMUŞI (SCRUB TYPHUS) (Çalılık humması)	<i>R. tsutsugamushi</i> (<i>R. orientalis</i>)	Akar larvası	Kemiriciler, akar
III-LEKELİ ATEŞ(BENEKLİ HUMMA) GRUBU KAYALIK DAĞLAR ATEŞİ	<i>R. rickettsii</i>	Kene	Kemiriciler, kene
MARSİLYA HUMMASI: Akdeniz benekli ateşi, Tick-borne tifüs, Fieber escaronoduler, Kenya tifüsü, Güney Afrika kene humması, Moracco humması), Hindistan kene tifüsü	<i>R. conorii</i>	Kene	Köpek, yabani kemirgen, kedi
KUZEY ASYA (benekli humması) KENE TİFÜSÜ Böbrek Riketsiyozisi	<i>R. sibirica</i> <i>R. pavlovski</i>		
RİKETSİYA ÇİÇEĞİ	<i>R. akari</i>	Akar	Fare, Sıçan
QUEENSLAND KENE TİFÜSÜ	<i>R. australis</i>	Kene	Kene, küçük yırtıcılar
IV-SİPER ATEŞİ (Febris quintana)	<i>Rochalimae quintanae</i>	Bit	İnsan
KEDİ TIRMIĞI HASTALIĞI	<i>Rochalimae hensaleae</i>	Kedi	Kedi
V-EHRLICHİOSIS İnsan monositik Erlichiosis'i İnsan granülositik Erlichiosis'i	<i>Ehrlichia chaffensis</i> <i>Ehrlichia phagocytophila</i>		

şen riketsiyalar 5-6 günde 1-2 üreme dönemi sonucunda atıkları da dolaşıma katılarak klinik tabloyu oluşturur. Tifüste oluşan tablo intraseküler çoğalan riketsiyaların yaptığı vaskulit'e bağlanır. Arterizasyon- dan zengin olan sürrenal kapsül kapillerlerinde yoğun hasar ve tıkanmalar sürrenal fonksiyonlarını bozar, endokrin salgısı azalır, elektrolit metabolizması ve dolaşım bozulur. Şok, kollaps ve koma sonucu ölüme gider. 10'uncu günde oluşan spesifik nötralizan antikorlar hastalığı sınırlandırıp nekahet dönemine sokarlar. Damar içine endotel hücrelerin proliferasyonu ile Frankel nodülü (endarteritis nodosa) sonucu sürrenal korteksi, SSS, myocardi ve deri kılcallarında hastalığın ilk dönem lezyonları ve deri döküntüleri ortaya çıkar. 12-14 günlük inkasyon sonunda klinik oluşur. Hafif kırıklık, baş ağrısı, ürpermelerle birdenbire başlayarak ateş birkaç saatte 38. 3 dereceye çıkar. 3. gün 41 derece olur(remittan bazen intermittan). 4-5. günü deri belirtileri çıkar. Omuzlardan başlayarak göğüs yanlarına maküler ve makülopapüler tarzda yayılırlar. Başlangıçta pembe iken baskı ile kaybolurken, morlaştıkça baskı kaybolmazlar. Döküntüler el ayası taban ve başta bulunmazlar. Fotofobi, konjunktivit, yüzde kızarıklık, gözlerde sulanma ve MSS belirtileri(dalgınlık, zeka geriliği, amnezi, hayaller görme, fantezik düşünceler, ajitasyonlar), sürrenal korteks yetersizliğine bağlı sıvı kaybı sonucu kilo azalması, kaybedilen elektrolitlerin yerini azot bileşiklerinin almasıyla üremi gibi komplikasyonlar oluşur. Hastalığın 2. ve 3. haftası en kritik dönemdir. Halsizlik artarak bilinç bulanıklığı uyku hali sonunda oligüri ve üremi ölümü haber verir. Splenomegali, myocardiit, böbrek yetmezliği gelişir. Tifüsle birkaç kuşak karşılaşmamış toplumlarda tifüs ağır seyirlidir. İlk olgularda klinik hafiftir. Epidemiy sayısı arttıkça ağır vaka sayısı artar. Epidemiy sonunda vaka sayısı azalırken ölüm oranı artar(7).

Tifüsün tanısında döküntülerin omuz başları, kol, göğüs ve bacaklarda olması, baskı ile kaybolmaması, ateşin ani çıkması tipik belirtiler olarak ayırıcı tanıda rol oynar. Tifüste yüzde döküntü bulunmaz(Kızamıktan farkı). Tifüste döküntünün çıktığı gün ateş en yüksek seviyesindedir. Tifüs tifonun prodrom belirtilerinden şiddetli baş ağrısı olmasıyla ayrılır. Tifo döküntüleri rozeol niteliğinde ve karındadır(Tifüs abdominalis). Tifüs diğer riketsiyozlardan NEIL-MOOSER testi ile anlaşılır(7, 8).

Tedavisinde Tetrasiklin(25-50mg/kg/gün) ve Kloramfenikol(50-75mg/kg/gün) etkilidir.

Korunmada etkili olabilen inaktif aşı Dünya'da ilk kez Tefik Sağlık tarafından savaş yıllarında üretilmiş ve sağlamları korumada kullanılmıştır. Bitte üretilerek hazırlanan Weigl aşısı ölü aşı, embriyonlu yumurta sarı kesesinde üretilerek formolle inaktif edilen Cox aşısından başka endemik bölgelere gidecekleri veya çalışma yapanlara uygulanabilen avirulan canlı E suşu aşısı ve atenüe *R. mooseri* aşısı vardır(8).

1973-1974 yıllarına kadar WHO 8422 Tifüs vak'ası bildirmiştir(7).

Vücut direnci kırılan şahıslarda R. Prowazeki 10-30 yıl sonra canlanarak sporadik vakalar halinde ortaya çıkan Brill-Zinzer hastalığında belirtiler epidemik tifüse benzer.

R. typhi (*mooseri*)nin etken olduğu endemik tifüs fare tifüsüdür. Bu na pire tifüsü, şehir tifüsü, dükkan tifüsü de denir(8).

Scrub typhus(Çalılık humması(1, 7, 8), Benekli humma grubundan Kayalık dağlar ateşi(3), Kuzey Asya kene humması(7), Riketsiya çiçeği(4) ve Queensland kene tifüsü(7, 8) ülkemiz için sorun olmayan riketsiya enfeksiyonlarıdır.

Rochalima quintanane'nin etken olduğu Siper ateşi(Beş gün humması) 1. Dünya savaşında büyük salgınlar yapmıştır(7, 8).

2000'li yıllarda Ülkemizde Riketsiyal enfeksiyonlar:

MARSİLYA HUMMASI

Bugün ülkemizde Riketsiyal enfeksiyonlara rastlamaktayız (6, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18,20). Ancak bu riketsiya enfeksiyonları Tifüs

grubu enfeksiyonlar değildir. Tifüs grubu riketsiya enfeksiyonları kıtlık sefalet döneminde görülürler(1, 2, 7, 8). Son 20 yılın başından itibaren yoğunlaşarak dikkatimizi çekmeye başlayan riketsiya enfeksiyonu(6) Benekli humma grubunda yer almaktadır. Klasik kitaplara Marsilya humması, *Tick-borne typhus*, Fievre exanthematique, Fievre boutonneuse, Fievre escaronoduler isimleriyle(7) geçmiştir. Kenya tifüsü ve Güney Afrika kene humması isimlerinin de yer aldığı ve R. conorii'nin etken olduğu kene ısırması ile bulaşıp kenenin ısırıldığı yerde tipik bir kara leke oluşan, Akdeniz ülkelerinde sık görülen bu riketsiya enfeksiyonuna ülkemizde "Akdeniz benekli ateşi" adıyla yapılan çalışmalarına rastlamaktayız(11). Komşu ülkelerde de yayınlara katkılar olmuştur(14).

Haseki EAH'nin 1983 yılındaki dökümanite edilmiş 13 vakasından(6) başka 1989-2001 yıllarına ait kayıtlarında azımsanmayacak sayıda 35 Marsilya humması olgusu vardır(15). Okmeydanı EAH'nin 1998-2002 yıllarına ait 15 olgusu(17), Kartal EAH'nin 1994-2002 yıllarına ait 9 olgunun dökümanite edildiği(16), Şişli Etfal Hastanesinin de yayınlanmış 5 olgusundan (9) başka 12 olgusu (20) vardır. Bu bulgularla, ülkemizde Marsilya hummasının tanı ve tedavisinin dikkati çekecek boyutlarda olduğu ortaya çıkmaktadır. Ancak birçok komplikasyonları yazılmasına rağmen, rastladığımız birkaç böbrek yetmezliği yanında çoğunlukla selim seyirli olması kaygımızı azaltmakla beraber ülkemizin önemli riketsiya enfeksiyonları arasında yer almaktadır. (6, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18,20).

Marsilya humması(Akdeniz Benekli Ateşi)'nin etkeni olan R. conorii İnsanlara köpek kenesi olan *Rhipicephalus sanguineus* ısırması veya dışkılarıyla bulaşır.

Bu hastalığın üç ana semptomu vardır: **1-Ateş, 2-Ekzantem, 3-Tache noire (eskar)** (6).

İnkubasyon süresi 6-8 gün(3-29gün). Ateş ani başlar, kısa zamanda 40 dereceye yükselir. Şiddetli baş ağrısı, konjunktivit, yaygın myalgiler ve artralji vardır. Çocuklarda 6-7 erişkinlerde 10-14 gün sürer(6). Ekzantem 3. gün en geç 4. gün çıkar. Diğer riketsiya enfeksiyonlarında gövde ve karından başlamasına karşın Marsilya hummasında ekstremiteleden başlar. Eklem yerlerinde, yüz, el ve ayak tabanı, saçlı deride ve gövdede yerleşir. Arada sağlam doku bulunur. Papül, makül, nodül, düğme şeklinde olan dökümler başlangıçta baskı ile silinirken 2, 3 günde hemorajik hale geçerler, kahverengine dönerler. Büyüklükleri değişik olup düzleşirler. 10-15 gün kadar devam edip sonunda deskuamasyon gözlenir. **Tache noire de Pieri** (eskar):Kenenin ısırıldığı yerde merkezi siyahımtırak kabukla örtülü 1 cm çapındadır. Hastaların %65-75'inde eskar görülür. Satellit adenopati olup 8 gün sürer(6). Böbrek yetmezliği, stomatit, ansefalit, menenjal sendrom, myocardiit, santral ven ve arter trombozu, retinit, uveit, koroidit gibi komplikasyonlar olabilir. Doksisisiklin, Tetrasiklin, Kloramfenikol, Kinolonlar(ofloksasin, siprofloksasin), Spiramisin gibi tedavi seçenekleri vardır. (6, 7, 16, 17).

Q Humması:Balkan Gribi(Query fever):Coxiella burnetinin etken olduğu, değişik tür kene ve sincap ve kemiriciler rezervuar olabilmekle beraber kuruluğa dirençli olan etkenin zorunlu bir vektöre gereksinimleri yoktur. Sü, süt ürünleri, kene ısırması ve tozla bulaşabilir. 2-6 haftalık inkubasyon döneminden sonra baş ağrısı retroorbital ağrı, myalji, öksürük, bulantı-kusma, ishal gibi belirtiler olmakla beraber genellikle atipik pnömoni ile seyredir

. Subklinik, akut veya kronik olabilir. Akut Q hummasında erken dönemde spesifik IgM saptanarak tanı konur. IgM ve IgG'lerin aynı anda saptanması geçirilmiş veya kronik enfeksiyonu gösterebilir. Kronik Q humması endokarditinde faz I antijenlerine yüksek titrede IgA ve IgG antikorları oluşur(5, 7, 8).

Ehrlichiosis:1987'ye kadar hayvanların hastalığı olarak bilinirken ilk kez 51 yaşındaki bir yaşlı adamda kene ısırmasından 12-14 gün

sonra ABD’de Arkansas’ta ateş, hipotansiyon, konfüzyon ve hemodiyaliz gereksinimi olan pansitopeni, koagulopati, deri, sindirim sistemi kanamaları ve hepatoselüler etkilenme ile seyreden tablo (Human Monocytotropic Ehrlichiosis: HME, etkeni: *Ehrlichia chaffeensis*) tarif edildi. 1994 te benzer bir mikroorganizmanın yaptığı tablo 1999’da Human Granulositik Ehrlichiosis (HGE) tarif edildi (etkeni: *Ehrlichia ewingii*)(19).

Benekli Akdeniz ateşi bölgemizde varlığını sürdürürken, bitle yayılan hastalıklar da Dünya’nın özellikle savaşlarla yıpranmış bölgelerinde bir sağlık sorunu olarak önemini sürdürmektedir (20, 21).

KAYNAKLAR

1. Saah AJ: *Introduction to Rickettsioses and Ehrlichioses*. Mandell, Douglas and Bennet’s *Principles of Infectious Diseases 5th ed.* 2000; 174, 2033-2034
2. Schreiber W. *Infectious Diseases in the History of Medicine*. Infectio (Switzerland)1987 Editions Roche. 143-152
3. Walker DH, Rault D. *Rickettsia rickettsii and other Spotted Fever Group Rickettsiae*. Mandell, Douglas, and Bennet’s *Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed.* 2000;175;2035-2042
4. Saah AJ. *Rickettsii akarii (Rickettsialpox)*. Mandell, Douglass, and Bennet’s *Principles of Infectious Diseases 5th ed.* 2000; 177: 2043-2049
5. Thomas J Marie(Q Fever). Mandell, Douglass and Bennet’s *Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed.* 2000; 177; 2043-2049
6. Pala Ö, Dalmak R, Nazlıcan Ö, Öztürk H, Sevik E, Mustafa H. *Hastanemizde rastladığımız riketsiyal enfeksiyonlar. XXII. Türk Pediatri Kongresi 25. kitabı Ufuk matbaası, 1983, 239-241*
7. Onul. B :*İnfeksiyon Hastalıkları. A.Ü.Basımevi. 1980;473-529*
8. Anğ Ö :*Riketsiya enfeksiyonları. A. W. Topçu, G. Söyletir, M. Doğanay. İnfeksiyon Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi 1996;58;537-547*
9. Seber E, Yaşar AY, Çetin BD, Sucu R. *Riketsiyoz. Beş vaka bildirisi (özet) 6. KLİMİK kongresi (11-15 Nisan 1994 Antalya) özet kitabı. İstanbul Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti 1994:24*
10. Özgüneş N, Ağaç E, Hallaç E, Dinç E, Aktüre S. *Dört Riketsiyoz olgusu (özet). XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (11-15Nisan 1994 Antalya) özet kitabı. İstanbul Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1994:24*
11. Mert A, Tabak F, Dumankar A, Eroğlu C, Öztürk R, Aktuğlu R. *Dört Marsilya Humması Olgusu. KLİMİK Derg. 1997; 10: 146-8*
12. Bağdatlı Y, Başaran G, Usalan N, Engin A. *Akdeniz benekli ateşi. İki olgu bildirisi. Flora. 1998, 3: 204-6*
13. Coşkun D, Özyürek S, Göktaş P. *Bir Akdeniz benekli ateş olgusu (Editöre mektup). Flora 1999; 4: 72*
14. Mumcuoğlu KY, Keysary A, Gileald L. *Mediterranean spotted fever in Israel: a tick borne disease. IMAJ 2002, 4: 44-9*
15. Nazlıcan Ö. S. B Haseki EAH *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği. 1991-2002 yıllarında kliniğimize yatan 35 Riketsiyoz olgusunun kaydı.*
16. Özer S. S. B Kartal EAH *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği. 1994-2002 yıllarında dökümanite edilmiş 9 olgu (yayınlanmamış veri)*
17. Yıldırım T. SSK *Okmeydanı EAH. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği. 1998-2002 yıllarındaki 15 Riketsiyoz olgusunun semtlere göre dağılım tablosu (yayınlanmamış veri)*
18. Mert A. *Akdeniz benekli ateşi. 14 olgunun değerlendirilmesi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Klinik Bakteriyoloji İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği (yayınlanmamış veri).*
19. Walker DH, Dumler JS. *Ehrlichia chaffeensis (Human monocytotropic ehrlichiosis), Ehrlichia phagocytophilia (Human granulocytotropic ehrlichiosis), and other Ehrlichiae. Mandell, Douglass, and Bennett’s Principles and practice of Infectious Diseases. 5th ed. 2000; 181; 2057-2064*
20. Seber E, Durmaz B. *Şişli Etfal EAH. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği. 12 olguluk riketsiyoz serisi (yayınlanmamış veri)*
21. Raoult D, Ndihokubwayo JB, Tissot-Dupont H, Roux V, Faugere B, Abeginni R, Birtles RJ. *Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. Lancet 1998 Aug 1;352(9125):353-8*
22. Raoult D, Birtles RJ, Montoya M, Perez E, Tissot-Dupont H, Roux V, Guerra H. *Survey of three bacterial louse-associated diseases among rural Andean communities in Peru: prevalence of epidemic typhus, trench fever, and relapsing fever. Clin Infect Dis 1999 29(2):434-6*

RİKETSİYA İNFEKSİYONLARINDA MİKROBİYOLOJİK TANI

Figen KULOĞLU

Trakya Üni. Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Edirne

Mikrokültür yöntemi, moleküler biyolojik yöntemler gibi yeni tanı araçlarının geliştirilmesi riketsiyöz tanısının etkinliğini, yeni riketsiya türlerinin tanınmasını dramatik olarak arttırmıştır.

1. Riketsiya İnfeksiyonlarının Serolojik Tanısı

Serolojik testler riketsiyalarla oluşan hastalıkların tanısında ilk basamak olarak düşünülmelidir. Akut riketsiya infeksiyonu tanısında bir testin yararlı olabilmesi için en önemli kriterler duyarlılık ve hastalığın başlangıcı ile saptanabilir antikor titrelerinin görülmesi arasındaki gecikmenin uzunluğudur (1). Tam tersi, test seroepidemiolojik çalışmalar için kullanıldığında çapraz reaksiyon veren antikorlara bağlı oluşabilecek yalancı pozitif sonuçları önlemek için çok özgül olmalıdır (1). Testin ticari olarak elde edilebilir olması, gerekli antijen miktarı, fiyatı, gerekli materyel miktarı dikkat edilmesi gereken diğer kriterlerdir. Yeni sendromlar, yeni belirtiler, yeni endemik infeksiyon alanları tanımlanmadan önce patojen riketsiyanın kesin saptanması gerekir. Sadece seroloji yeterli değildir, kültür ile mikroskopik veya genetik saptamaya yönelik tekniklerin kombinasyonu ile etkenin gösterilmesi gerekir (1,2,3).

a) Weil-Felix testi: İlk kullanılan serolojik testtir. Üç *Proteus* kökenine ait antijenler içerir: *P. vulgaris* OX2, *P. vulgaris* OX19, *P. mirabilis* OXK. *Rickettsia akari* dışındaki *Rickettsia* cinsi üyelerinin antijenleri ile çapraz reaksiyon veren antijenler içeren çeşitli *Proteus* türlerine karşı oluşmuş antikorları saptamaya dayanır (1,2,4).

P. vulgaris OX2 Kayalık Dağlar Benekli Ateşi (KDBA) dışındaki Benekli Ateş Grubu (BAG) riketsiyalar ile kuvvetli reaksiyon verir. *P. vulgaris* OX19 KDBA ve Tifus Grubu (TG) riketsiyalar ile infekte kişilerin serumları ile reaksiyon verir. *P. mirabilis* OXK çalılık tifüsü olan hastaların serumları ile aglütinasyon verir, *Orientia tsutsugamushi* ile ilişkili infeksiyonların tanısında kullanılır (1,2,4,5).

Weil-Felix testi ile aglütinasyon oluşturan antikorlar semptomların başlamasından 5-10 gün sonra saptanabilir, antikorlar daha çok IgM tipindedir. Brill-Zinsser hastalığı olan veya *R. akari* ile infekte kişiler Weil-Felix testi ile saptanabilen antikorlara sahip değildir. Her ne kadar duyarlılığı ve özgüllüğü düşükse de, hastalığın laboratuvar tanısında uzun yıllar kullanılmış, yeni riketsiyözlerin tanınmasına katkıda bulunmuştur (1, 2, 4). Weil-Felix testinde dört kat titre artışı veya 320 tek bir titrede pozitiflik saptanması olası tanıyı destekler (6).

b) Mikroimmünofloresans (IFA): Riketsiya ile oluşan hastalıkların serolojik tanısında tercih edilmesi gereken altın standart testtir. Günümüzde pekçok laboratuvar referans test olarak kullanılmaktadır. KDBA tanısında 1/64 titrede özgüllük %100, duyarlılık %84,6; 1/32 titrede özgüllük %99,8 duyarlılık %97,4'dür. Akdeniz Benekli Ateşi (ABA) tanısı için tanısıl 1/40 titrenin duyarlılığı hastalığın başlangıcı ve örnek alınması arasındaki gecikmenin uzunluğu ile artar; 5-9 günler arası %46, 20-29 günler arası %90, sonrasında %100'dür

(1,2,4). Çalılık tifüsü için yüksek özgüllük istenir ise IFA metodunun duyarlılığı düşüktür (1).

Aynı anda çok sayıda riketsiya antijenine karşı oluşmuş hem IgG ve hem IgM yapısındaki antikorları saptayabilmektedir. Çeşitli riketsiya türlerine karşı oluşmuş özgül IgM antikorlarının saptanması son dönemde geçirilmiş aktif infeksiyon tanısını kuvvetle kanıtlaya da tanı prozon fenomeni ile gizlenebilir. Bu teknik romatoid faktör pozitifliğinden de etkilenebilmektedir. BAG riketsiya infeksiyonları arasında ayırım sağlamaz. TG ve BAG riketsiya infeksiyonlarında antikorlar uzun süre saptanabilir; iki grup arasında çapraz reaksiyon gösteren antikorlar nadir değildir. Çalılık tifüsü olan hastalarda antikorların ne kadar süre pozitif kaldığı tartışmalıdır (1,2,3).

c) İmmunperoksidaz testi: Uygulanan işlemler IFA testi ile aynıdır. Sadece floresan yerine peroksidaz kullanılmaktadır. İmmunperoksidaz testinin üstünlüğü sonuçların ışık mikroskopunda değerlendirilebilmesi ve lamaların saklanabilmesidir. Çalılık tifüsü, epidemik tifüs ve ABA'nın serolojik tanısı için duyarlılık ve özgüllük IFA ile elde edilenlere benzerdir (1,2,4).

d) ELİSA: İlk olarak *R. typhi* ve *R. prowazekii*'ye karşı oluşmuş antikorların saptanmasında kullanılmıştır. IFA kadar hassas ve tekrarlanabilir bir tekniktir. IgG ve IgM yapısındaki immünglobulinlerin ayrımını sağlar. Geç konvelesan dönemde görülen düşük düzeyde antikorların saptanması için ELİSA IFA'dan daha duyarlıdır. Bu metod daha sonra RMSF, çalılık tifüsü tanısı için de kullanılmıştır (1,2,4,5).

e) Kompleman fiksasyon testi: Spesifik riketsiya antikorlarını, özellikle Ig G tipi antikorları saptar. Riketsiya antijenleri BAG ve TG için tür spesifiktir ama gruplar arasında çapraz reaksiyon veren antikorlar gözlenmiştir. *O. tsutsugamushi* için köken spesifiktir. Özgüllüğü yüksek ama KDBA veya TG infeksiyonların tanısında erken dönemde duyarlılığı düşüktür. Seroepidemiolojik çalışmalarda tercih edilmelidir (1,2,4).

f) İndirekt hemaglütinasyon testi: İnsan veya koyun eritrositleri antijenik eritrosit duyarılaştırılan madde (EDM) ile kaplanır; IgG ve IgM yapısındaki antikorlar aranır, IgM antikorları ile aglütinasyon daha belirgindir. Grup spesifiktir ama KDBA, ABA ve riketsiya çiçeği arasında çapraz reaksiyon vardır. BAG ve TG'na karşı oluşmuş antikorları erken dönemde saptayabilen çok duyarlı bir testtir. KDBA'de başlangıçtan sonraki birinci hafta içinde dört kat titre artışı saptanabilir ama ABA'den sonra saptanamaz. Özellikle akut infeksiyon tanısında yararlıdır, seroepidemiolojik çalışmalarda kullanılmamalıdır (1,2,4).

g) Lateks aglütinasyon testi: Lateks boncukları EDM ile kaplanır. 15 dakikada sonuç verir, alete ihtiyaç yoktur. IgG ve IgM antikorlarla

reaksiyon verir. IgM/IgG1 ise aglütinasyonun etkinliği daha fazladır. Hastalığın başlamasından bir hafta sonra antikorlar saptanır. İki ay sonra belirgin antikor titresi kaybolur. *R. rickettsii*, *R. conorii*, *R. typhi*, *R. prowazekii*'nin saptanması için geliştirilmiştir. Grup spesifiktir, duyarlılığı IFA ile karşılaştırılabilir. İlk sırada kullanılacak testler arasındadır. Weil-Felix' den pahalıdır (1,2,4).

h) Western blot immunassay: Seroepidemioloji ve konvansiyonel testlerle elde edilen sonuçların doğrulanmasında güçlü bir serolojik tanı aracıdır. Riketsiyalarla oluşan hastalıkların gerçek prevalansını saptamada spesifik bir metodudur. Çapraz reaksiyon veren antikorlarla oluşan yalancı pozitif sonuçları gerçek pozitiflerden ayırmada özellikle yararlıdır. Çapraz reaksiyon veren antikorlar biyogruplar arasında (BAG ve TG) ve türler arasında saptanmıştır; lipopolisakkaride karşı oluşmuş IgM sınıfı antikorlardır, hem lipopolisakkarid hem protein antijenlere karşı oluşmuş IgG yapısında antikorlar da saptanmaktadır. BAG içinde ayrımı sağlar. Test iki tip antijeni, lipopolisakkarid ve iki yüksek molekül ağırlıklı proteini (rOmpA ve rOmpB) saptar. Bu proteinler tür spesifiktir, riketsiyaların serotiplendirmesinin temelini oluşturur (1,2,4).

2. Riketsiya İzolasyonu

Riketsiyalar Gram boyama ile zayıf, Giemsa ve Gimenez metodu ile iyi boyanan kısa çomaklardır. Bazık karbol fuksini alarak riketsiya ile karışabilen (Wolbachia benzeri) organizmalar vardır, ancak kültür için gerekli ihtiyaçları ile ayrılabilirler (1,2,4).

Riketsiyalar heparinli kanın "buffy coat" tabakasından, defibrine tam kandan, plasmadan, ölü dokudan, cilt biyopsisinden, arthropod örneklerinden izole edilebilmektedir (1,2,4).

a) Hayvan inokülasyonu: Yaygın olarak kullanılmıştır. Önceleri kobaylarda daha sonra sıçanlar ve tarla farelerinde denenmiştir. Kedi pirelerinden geçen *R. felis*, Sprague-Dawley erkek sıçanlarda, hücre kültüründen önce üretilmiştir. Hayvan inokülasyonu postmortem dokulardan organizmanın izolasyonu gerektiği durumlarda kullanılabilir (1,2,4).

b) Embriyonlu yumurta: Uzun yıllar kullanılmış, artık tercih edilmeyen bir yöntemdir.

c) Hücre kültürü: Klinik örneklerden riketsiya izolasyonu için en yaygın kullanılan methodur. Hücre kültürü ile riketsiya izolasyonu heparinli kandan ("buffy coat" tabakasından), antibiyotik tedavisi öncesi cilt biyopsi örneklerinden ve arthropotlardan yapılmaktadır. Pek çok riketsiya (*R. conorii*, *R. rickettsii*, *R. massiliae*, *R. aeschlimannii*, *R. slovacca*, *R. helvetica*, *R. mongolotimonae*, *R. africae*) bu methodla izole edilmiştir. Önceleri insan embriyonik akciğer fibroblastları ile "centrifugation-shell vial" tekniğini içeren bir yöntem kullanılmıştır. Riketsiyalar coversliplerin immunfloresan boyanması ve mikroskopik incelenmesi ile "shell vial" içinde doğrudan saptanmıştır. Asetonla fikse edildikten sonra coverslipler anti-*R. conorii* tavşan antikorları veya anti-*R. prowazekii* insan antikorları ile inkübe edilip; SFG için iki hafta, TG için üç hafta beklenmiştir. Bu süre sonunda immunfloresans negatif ise kültür negatif kabul edilmiştir. İmmunfloresans pozitif ise paralel shell vialler birleşik tek katlı insan embriyonik akciğer hücrelerine inoküle edilmiştir. Daha sonraları iki tip hücreye inokülasyon yapılması önerilmiştir. Riketsiya izolasyonunda Vero veya L929' un, HEL veya MRC5' den daha iyi ve hızlı sonuç verdiği gösterilmiştir. 48-72 saatte sonuç verebilmektedir (1,2,4). Kültürün önemi azımsanamaz çünkü kene veya hastadan etkeni üretmek hastalığın tanısında ana hedeftir.

3. Riketsiyanın İmmünolojik Saptanması

İmmunfloresans ile riketsiyanın saptanması serokonversiyondan önce hastalarda infeksiyonun doğrulanmasını ve spesifik tedavinin erken başlamasını sağlar. Spesifik poliklonal veya monoklonal antikorları içeren bu metodun kullanımı kan veya diğer dokulardan riketsiyaların saptanmasını sağlar. Döküntülü deri bölgelerinden, tercihen peteşiyel lezyonlardan alınan biyopsi örnekleri, "tache noire" dan alınan biyopsi örnekleri en sık kullanılan örneklerdir. Deri biyopsi örnekleri taze doku, tesbit edilmiş veya parafine gömülü doku olabilir. "Tache noire" çok sayıda riketsiya içerir, varsa kesinlikle biyopsi yapılmalıdır. KDBA ve ABA tanısı için özgüllüğü %100, duyarlılığı % 53-75 arasında bildirilmektedir (1,2,4).

Dolaşımdaki endotel hücrelerinde riketsiyaları immunolojik olarak saptayan bir teknik geliştirilmiştir. Endotel hücreleri tam kandan immunomanyetik boncuklar (endotel hücrelerine spesifik monoklonal antikorlar ile kaplı) ile ayrılır. Bir ml tam kan fosfat tampon içeren tuzlu su ile 1/4 seyreltilir, monoklonal antikor kaplı boncuklar içeren süspansiyon ile karıştırılır. İnkübasyonu takiben manyetik boncuklar ve rozet oluşturan hücreler diğer kan içeriğinden manyetik partikül ayırıcı (extracter) ile ayrılır. Yıkandıktan sonra rozet oluşturan hücreler ikiye bölünür. Yarıyı akridin oranj ile boyanır ve hemositometre ile sayılır. Diğer yarıyı cam bir lam üzerine sitosantrifüj edilir. Bu yaymalar tesbit edilir ve bakteriler, poliklonal *R. conorii* antiserumu ile immunfloresans varlığı araştırılarak saptanır. Bu metodun duyarlılığı %50'dir. Antibiyotik kullanımından veya özgül antikorların varlığından etkilenmez.

Dolaşımdaki endotel hücre sayısı infeksiyonun ciddiyeti ile doğru orantılıdır. Bu nedenle bu metodun prognostik değeri de vardır.

4. Riketsiyanın PCR ile Saptanması

Periferik kan mononükleer hücreleri, cilt biyopsi örnekleri ve arthropod dokularında PCR amplifikasyonu ile riketsiya saptanabilir. Hücre kültürü için heparinli kan kullanılsa da heparin PCR'ı inhibe ettiği için EDTA veya sodyum sitratlı kan kullanılması gerekmektedir. PCR amplifikasyonu antibiyotik tedavisi başlamadan ve antikorlar saptanabilir düzeye gelmeden önce uygulanmalıdır. "Tache noir" veya kan örneklerinin PCR amplifikasyonu ile infeksiyon, hücre kültürü pozitifleşmeden veya serokonversiyondan önce saptanabilir. PCR' a dayalı metodlar duyarlı ve özgüldür. Halen az sayıda riketsiya geni çalışılmıştır, spesifik PCR primerleri için uygun hibridasyon bölgelerinin seçimi sınırlıdır. Şu bölgelerdeki dizilerin tanınmasına dayanan çalışmalar vardır: 16S rRNA geni, 17 kDa protein kodlayan gen, sitrat sentaz kodlayan gen, OmpA ve OmpB dış membran proteinini kodlayan genler. *R. rickettsii*, *R. prowazekii*, *R. japonica* için 17 kDa'luk proteini kodlayan genin, *O. tsutsugamushi* için 56 kDa'luk proteini kodlayan genin amplifikasyonu ile etkenin saptanabildiği bildirilmiştir. Bugüne kadar yapılan PCR testlerinin hiçbiri riketsiya türleri için spesifik değildir. Türü tanımlamak için PCR ürünleri daha ileri tetkik edilmelidir (1,2,4).

5. Riketsiyaların Tanımlanması

a) Serolojik tanımlama: Geleneksel serolojik tanımlama riketsiya kültürü yapılabilen ve geniş bir özgül antiserum paneli olan bir laboratuvar gerektirir. Bu da referans laboratuvarlarda mümkündür. Tanımlanan ilk serolojik tetkik konvelesan faz koby serumları ile kompleman fiksasyon testidir. Daha sonra farelerde toksin nötralizasyon testi, fare poliklonal antiserumları ile mikroimmunfloresans metodu tanımlanmıştır. Bu tekniklerde ana problem riketsiya kökeni ile infekte referans serum ihtiyacıdır. Her yeni izolat test edildiğinde, o ve diğer bütün antijenler bütün antiserumlarla taranmalıdır. *R. rickettsii*, *R. akari*, *R. conorii*, *R. prowazekii*, *R. japonica*, *O. tsutsugamushi* ve *R.*

africae epitoplarına karşı monoklonal antikorlar geliştirilmiştir (1,2,4).

Sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jel elektroforezi ile protein analizi riketsiya türlerinin ayırımında kullanılmaktadır. *R. rickettsii* için iki majör protein antijenlerinin molekül ağırlıkları, OmpA ve OmpB, 115 ve 155 kDa'dur. Diğer türlerde farklılık gösterebilir. Farelerde bu proteinler serospesifiteyi belirler. PAGE'nin tekrarlanabilirliği iyi değildir, jel koşullarına, ısı çözünürlüğüne bağlıdır. Yeni bir izolat tanımlarken bütün türleri içermesi gerekir. Diğer türler ve kökenlerle karşılaştırılması gerektiğinden bütün saflaştırılmış riketsiyaların kullanılması gerekir, zaman alıcı ve oyalayıcı bir tekniktir (1,2,4).

Western blot testi yapılırsa majör antijenik protein veya tür spesifik protein antijenler, dış membran proteinleri olan OmpA ve OmpB ile ilişkili büyük molekül ağırlıklı proteinlerdir (1,2).

b) Moleküler Biyolojik Tanımlama: Omp A proteinin kodlayan genin PCR-RFLP analizi duyarlı ve tekrarlanabilir bir metoddur. Bu metod daha sonra Omp B proteinini kodlayan genin PCR-RFLP analizi ile kombine edilmiştir. Sitrat sentaz ve OmpA kodlayan genlerin PCR ile amplifiye edilmiş fragmanlarının RFLP analizinin yararı gösterilmiş; daha sonra OmpB gen fragmanının RFLP analizi ile birleştirilerek bütün Rus, Avrupa ve pek çok Çin izolatını tanımlamıştır. 17 kDa luk proteini kodlayan genin RFLP analizi de yapılmıştır. Türe spesifik RFLP profilleri veritabanında saklanabilir, daha sonraki tanımlamaları kolaylaştırır (1,2,4).

PFGE ile riketsiyanın makrorestriksiyon analizi türlerin ayrımı için duyarlı bir metoddur. Riketsiyanın tanımlanması için de kullanışlı bir metoddur ama jel üzerinde profilin tam olarak karşılaştırılabilmesi için diğer riketsiyaların da bulunması gerekir (1,2,4).

PCR ürünlerinin nükleotid baz dizi analizi riketsiyaların tanımlanmasında hızlı ve duyarlı bir tekniktir. Dizi analizlerine ait bir veritabanı oluşturularak saptanan dizi öncekilerle karşılaştırılabilir. Riketsiya tanımlaması için beş genin kullanılması önerilmektedir: 16S rRNA, sitrat sentaz, 17 kDa'luk protein, OmpA ve OmpB'i kodlayan genler. 16S

rRNA geninin nükleotid dizi analizi cins düzeyinde tanımlama için yararlıdır ama birkaç tür benzer 16S rRNA gen dizisini paylaştığı için bu genin çalışılması tür düzeyinde doğru tanımlama sağlamaz (1,2).

Omp A geni BAG riketsiyalar için spesifiktir, genin 5' ucundaki 632 bp'lik bölgesinin karşılaştırılması bu gruptan bakterilerin doğru tanınması sağlamak için yeterli heterojenite sergiler (1,2).

Riketsiya izolasyonu amacı ile toplanan keneler test edilmeden önce canlı tutulmalıdır. Taşınmaları veya uzun süre saklanmaları gerekirse nemli bir ortam sağlanmalıdır. Keneler canlı iken yüzey sterilizasyonu sonrası hemolimf testi yapılmalıdır. Bu işlemde kenenin bir bacağı koparılır, böylece bir damla hemolimf toplanır; bir lama yayılır. Gimenez boyama veya immunolojik metodlar ile etken gösterilir. Daha sonra kene kesilir. Organları, üreme dokusu ayrılır, ileri testler uygulanır (1,2).

Ülkemizde mikrobiyoloji laboratuvarlarında riketsiyöz olgularının serolojik tanısında en çok uygulanan yöntem olan Weil-Felix testinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Riketsiyöz düşünülen olguların mikrobiyolojik tanısında mutlaka duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan IFA metodu tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. La Scola, Raoult D. Laboratory diagnosis of rickettsioses: current approaches to diagnosis of old and new rickettsial diseases. *J. Clin. Microbiol* 1997; 35(11): 2715-27.
2. Raoult D, Roux V. Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 694-719.
3. Parola P, Raoult D. Tick-borne bacterial diseases emerging in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(2): 80-3.
4. Walker DH. *Rickettsia*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. *Manual of clinical microbiology*. 7th ed. Washington, DC: ASM Press, 1999:807-14.
5. Walker DH, Raoult D. *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group *Rickettsiae* (Rocky Mountain Spotted Fever and other spotted fevers). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 2035-42.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR*. 1997; 46: 28-9.

YANIK YARASI KLİNİK MİKROBİYOLOJİSİ

Ahmet BAŞUSTAOĞLU

GATA, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Ankara

Yanıklarda mortalitenin artmasına yol açan en önemli faktör enfeksiyonlardır. Yanıklı hasta anatomik ve fizyopatolojik olarak enfeksiyonlara son derece duyarlı hale gelmiştir. Öncelikle primer doğal direnç mekanizmalarından olan derinin bütünlüğü kaybolmuş, ayrıca canlılığını kaybetmiş olan deri katmanları, mikroorganizmalar için iyi bir üreme ortamı meydana getirir, plazma ve diğer kan elemanlarının kaybı ile de vücudun immün savunma mekanizmalarında zayıflama meydana gelir. Yanık hastası açıkça immüno-supressif bir konaktır. Yanığın total büyüklüğüyle direkt orantılı olarak granülositlerin kemotaksis, fagositoz ve bakteri öldürme gibi primer fonksiyonlarının hepsi bir dereceye kadar baskılanmıştır. Bir diğer yönden immünomodülatuar moleküllerin (TNF- α ve diğer sitokinler gibi) düzensiz salınımları bu zayıflamayı daha da artırabilmektedir. Nonspesifik, humoral ve hücreli immün fonksiyonlar yanık olayının başlamasından hemen sonra ve giderek artan bir şekilde deprese olur. Dolanımındaki immün globulin düzeyleri yanık oranına ve plazma kayıplarına bağlı olarak azalır (1). IgG'deki azalma oranına bağlı olarak mortalite oranları da artar. Hücreli immün sistemin temel elemanı olan supressör T-hücrelerinde de sayı ve fonksiyon azalması olur. Ayrıca monositlerde de aktivite azalması saptanır (2, 3). Bütün bu immünolojik değişikliklerin yanında, yanıklı hastaları enfeksiyonlara yatkın hale getiren en önemli faktör nötrofil sayı ve fonksiyonlarında gözlenen azalmadır. Belli açılardan, yanıklı hastaların nötrofenik hastalarla enfeksiyonlar açısından çok büyük benzerlikleri bulunmaktadır. Bu tip hastalarda sepsis gelişimine ve mortaliteye yol açan en önemli faktör nötrofil fonksiyonlarındaki azalmadır. Plazma kayıpları ile meydana gelen çok sonucunda birçok organda enfeksiyonlarla mücadele için kullanılabilir yedek rezervlerin tüketildiği görülmektedir. Bu kayıpların yerine konması için ve genel olarak yanık hastalarının birçok tıbbi-cerrahi girişime mutlak gerek duymaları, bu girişimlerin ortaya çıkartabileceği nosokomial enfeksiyonlar açısından da mortalitenin yükselmesine neden olacaktırlar.

Yanık dokusu ya da eskar cansızdır ve mükemmel bir kültür ortamıdır. Yanık yarası yüzeyinde bakterilerin supra eskar kolonizasyonun ya da çoğalmasının büyük bir önemi yoktur. Bununla birlikte bakteriler intraeskar bir kolonizasyon oluşturmak için ısıyla denatüre olmuş kollajenden kolayca penetre olurlar. Sadece bakteriler yanık eskarının altındaki canlı dokuyu işgal etmeye başladıkları zaman "yanık yarası enfeksiyonu" terimi kullanılır. Bu invazyon olayı eskardaki bakteri miktarı ile çok iyi bir korelasyon gösterir. İnvazyon genellikle bakteri sayısı tam kalınlıktaki bir eskarda gram başına 10^3 'i aştığı zaman başlar. Bu sayı alttaki canlı dokunun savunma mekanizmalarını baskılayacak gibidir. Bakteriyel konsantrasyon eskarın gram başına 10^9 'a yaklaştığı zaman kan damarı invazyonu ortaya çıkar ve bakteriyemi ile sonuçlanır.

Yara yüzeyindeki bakteri varlığının ortaya konması yanık yarası enfeksiyonu için diyagnostik değildir, çünkü bütün yanıkların yüzeyinde kolonizasyon oluşur. Enfeksiyon bulunduğu vakit bile standart klinik

parametreler güven verici değildir. Fulminant yanık sepsisinden ölen hastaların sadece %50'sinde kan kültürü pozitif bulunmuştur. Yani, primer enfeksiyon bölgesinden endotoksin gibi toksik bakteriyel ürünlerin salıverilmesiyle ölüm oluşabilir. Yanık dokusunda bakteri sayısının belirli bir değere ulaşmasına kadar enfeksiyonun tanısı büyük bir sorundur.

ETİYOLOJİ

Yanık sonrası kısa bir süre için yanık yarasının yüzeyi başlangıçta çok büyük bir kontaminasyon olmadıkça sterilidir. Genellikle ikinci gündün sonra yaranın bakteriyel kolonizasyonu başlar. Başlangıçta, bakteriler hastanın kendi endojen florasından veya çevreden gelir: *S. epidermidis*, *S. aureus* ve diğer gram-pozitif bakteriler ve fekal floradan enterik basiller gibi. Bir kaç hafta sonra ya da yanık yarasının büyüklüğüne bağlı olarak daha da erkenden gram-negatif basiller hakim olmaya başlarlar. Bunların en önemlisi *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter spp.*'dir. Bununla birlikte son zamanlarda *Providencia spp.* ve *Serratia marcescens* artan bir sıklıkla sahneye çıkmışlardır. Bu üç tür gram-negatif basil sıklıkla bir çok konvansiyonel antibiyotiğe dirençlidirler.

Mayalar ve filamentöz mantarlar da yanık yaralarında kolonize olabilirler ve nadiren sepsise yol açarlar. *Candida spp.*'leri çok yaygındır, *Fusarium spp.*, *Aspergillus spp.* ve *Zygomycetes*'ler daha az sıklıkla görülürler.

Yanıklı hastalarda gözlenen yanık eskar dokusu enfeksiyonları diğer sistemik ve jeneralize enfeksiyonlara kaynak oluşturmaktadır. Eskar dokusundaki enfeksiyonlar merkezden merkeze, ülkeden ülkeye ve yanık zamanına bağlı olarak etiyolojik farklılıklar gösterebilmektedir. Örneğin ABD'de bulunan "Cornell University, Trauma-Burn" merkezinde yanık dokusu biyopsilerinden alınan kültürlerde en sık üreyen bakteriler *Enterobacter cloaca* ve MRSA iken, ülkemizdeki en eski yanık merkezi olan GATA Yanık merkezinde ilk iki sırayı *Pseudomonas aeruginosa* (%42) ve *Staphylococcus aureus* (%26) almaktadır (5).

Mikrobiyolojik etkenler açısından her yanık merkezinin kendi flora araştırmalarını yapmaları ve bunu düzenli periyodlarla (aylık periyodlar) izlemeleri ve gerektiği zaman bu sonuçlara göre ampirik-sistemik tedavilerin başlanması birçok merkez tarafından kabul görmektedir. Yanık eskarını infekte eden en sık rastlanan etkenler Tablo 1'de sunulmuştur.

Yanıklı hastalarda hayatı tehdit eden birçok enfeksiyonun orijini daha çok, hastanın kendi florası veya çevre kontaminasyonu (Cross-contamination) bakterileridir. Çapraz kontaminasyon (Cross-contamination) önlenmesi açısından disposable olmayan tüm materyalin dezenfeksiyon ve sterilizasyondan sonra mikrobiyolojik kontrollerinin yapılmasında da büyük yarar bulunmaktadır. Birçok beklenmeyen ortam hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlar için kaynak olabilmektedir. Bu açıdan sepsis gibi yaşamı tehdit edebilecek enfeksiyöz patolojiler

Tablo. 1: Yanık Eskarını İnfekte Eden Mikroorganizmalar**BAKTERİLER**

– **Gram pozitif koklar:** *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp.

– **Gram negatif Basiller:** *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. ve diğer Gram (-) bakteriler,
– *Bacteroides* spp.

Funguslar: *Candida* spp., *Aspergillus* spp.

Virüsler: Human herpes virus I ve II

ortaya çıkmadan hastanın mikrobiyolojik profilinin çıkartılmasında yarar bulunmaktadır. Yanıklı hastaların yanık eskarı, burun, boğaz, balgam, idrar kültürleri ve sepsis bulgusu varsa kan kültürleri rutin olarak yapılmalıdır.

Solunum sisteminin bakteriyel infeksiyonları yanıklı hastalarda gözlenen diğer sık infeksiyonlardır. Genellikle yanık pnömonisinin temelinde duman ve alev inhalasyonu, travma sonrası hiperventilasyon ve şuur kaybı ile yanığa bağlı olarak gelişen tidal volüm azalması sonunda meydana çıkan atelektaziler bulunmaktadır. Geç dönemlerde nasogastrik tüp beslenmesine bağlı olarak aspirasyon pnömonisi açısından da dikkatli olmak gerekmektedir. Solunum sisteminde mukosilier aktivitenin de tahrip olması pulmoner infeksiyonlara yakınlığı arttırmaktadır.

İnfekte süpüratif tromboflebit de yanıklı hastalarda yaşamı tehdit eden bir infeksiyondur. Tanısı infekte venin yanık eskarı altında kalabilmesi nedeniyle zaman zaman güçlükler göstermektedir. Tedavi başlanan tromboflebitlerde bile mortalitenin %50-60 olduğu unutulmamalıdır. Alev ve sıcaklığın direk etkisi ile derin kas dokularında da nekroz ve infektif odaklar meydana gelebilmektedir.

Ayrıca hastanede kalış süresi içerisinde üriner sistem infeksiyonları gelişme olasılığı göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle sıklıkla kontrol edilmesinde yarar vardır.

Sonuç olarak, yanıklı hastalarda öncelikle kontaminasyon ve çapraz kontaminasyon önlenmelidir; tam izolasyon sağlanmalı, hastanın hemen hemen tüm tıbbi-cerrahi alet ve sarf malzemeleri kendine ait olmalıdır. Erken dönemlerde mikrobiyolojik profil ve her yanık merkezinin kendine ait nosokomiyal mikrobiyolojik profilleri oluşturulmalı, gerektiğinde antibiyotik seçimleri bu profile göre yapılmalıdır.

MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARI VE YANIK:

Yanık eskarı mikropların üremesi için çok elverişli cansız, damarsız bir yapıdır. Yanığın siyah, dejenere ya da sağlıklı bölgelelerinden alınan biyopsi örneklerinden ya da yanık yaralarından drene olan sıvılardan yapılan kalitatif veya kantitatif kültürler yerel ya da invaziv infeksiyonların etyolojisinin belirlenmesinde yararlı olabilir. Diğer doku tipleri de bu yöntem kullanılarak işleme tabi tutulabilir. Yaralar etraflarındaki deri ya da mukozaların normal florasıyla kontamine ya da infekte olabilir. Bu nedenle, kültürlerde vücut bölgesine göre potansiyel patojenlerin izole edilmesini sağlayacak besiyerleri kullanılmalıdır. Yaralar çok çeşitli organizmalarla hızla kolonize olur; bu da, karışık kültürlerin yorumunu güçleştirir.

Yanık eskarının biyopsi kültürünün günümüzde güvenilir bir diyagnostik metot olduğu gösterilmiştir. Kısaca, yıkanmış yanık yarasının tam kalınlıktaki bir biyopsisi bir skalpel (ufak ve düz bıçak) ya da punch (zamba) biyopsi cihazı kullanılarak elde edilir. Materyal ya subeskar bakteriyel invazyonun oluşup oluşmadığını saptamak için mikroskopik olarak incelenir ya da materyalin gram başına düşen bakteri

sayısını saptamak için sayısal bakteriyolojik analizi yapılır.

Orijinal örnekteki organizmaların rölatif sayısı, orijinal inokülasyon alanından başlayarak üreyen koloniler esas alınarak tahmin edilebilir.

Dört kadrana ekim yapılan tüm plaklarda organizma sayısını aşağıdaki şekilde belirlenebilir:

Derece	Ekim bölgesindeki koloni sayısı
Nadir =	1. kadranda 1-9 koloni
1+ =	1. kadranda ≥ 10 koloni fakat 2. kadranda < 10 koloni
2+ =	2. kadranda ≥ 10 koloni fakat 3. kadranda < 10 koloni
3+ =	3. kadranda ≥ 10 koloni fakat 4. kadranda < 10 koloni
4+ =	4. kadranda ≥ 10 koloni

Örneklerde bulunan bakteri miktarı, her vücut bölgesi için rapor etme kriterlerine uygun olarak tek tek ya da grup halinde (örneğin 2+ *Staphylococcus aureus* ya da 2+ mikst Gram pozitif organizmalar) şeklinde rapor edilir.

Ancak aşağıdaki yöntemde belirtilen kriterler bu işlemin standardizasyonunu sağlar. Bazı vücut bölgelerinde bulunan bakterilerin rölatif sayısı, izole edilen bakterinin önemini belirlemede yardımcı olur ve suş üstünde laboratuvarın yapacağı işlemlerin boyutunu belirler.

Kantitatif kültür yöntemi:

Değerler yanık dokunun gramı başına bakteri sayısı olarak ifade edilir. Bütün bu işlemler yaklaşık 24 saat gerektirir. Dokunun gramı başına 10^5 bakteri sayısı bulgusu yanık yarası enfeksiyonu için tanısal değer taşır (6).

Yöntem:

1. Yanık birimi alınan doku örneğini tanımlayın.
2. Örneği aşağıdaki şekilde tartın:
 - a. Steril bir petri plağının kapağını otomatik dara terazisine yerleştirin ve teraziye yeniden sıfırlayın.
 - b. Dokunun ağırlığını saptamak için, petri plağı hâlâ terazideyken doku örneğini petriye yerleştirin ve tartın.
3. Dokuyu 2 ml Brain heart infuzyon buyyonuyla bir doku öğütücüsünde ezin.
4. Kalibre edilmiş özeleri kullanarak süspansiyondan 0.001 ml ve 0.01 ml miktarlarda 2 adet %5 koyun kanlı agar ve MacConkey agar iki li plağına ekim yapın.
5. Plakları CO_2 'li ortamda, $35^\circ C$ 'de 18-24 saat inkübe edin.
6. Plakları 18-24 saat ve 48 saat inkübasyondan sonra inceleyin ve üreme olursa koloni sayısını saptayın.
7. Aşağıdaki formülü kullanarak her bir koloni tipi için ayrı ayrı kantitatif tayin yapın:

$$\frac{N \times D \times 2}{W(g)}$$

- N = Sayılan koloni sayısı
 D = Plaktaki nihai dilüsyon (örneğin 1,000)
 W = Biyopsi örneğinin gram cinsinden ağırlığı
 2 = 2 ml BHI buyyonunda hazırlanan örnek için kullanılan sabit

Örnek: 25 mg'lık bir örnekte 1:1,000 dilüsyonda 50 koloni ürerse:

$$\frac{50 \times 1,000 \times 2}{0.025} = 4 \times 1,000,000 (4 \times 10^6) \text{ organizma/g}$$

8. Koloni sayısını dokunun gramı başına olacak şekilde rapor edin “(sayı) koloni/gram (organizmanın adı)” ve identifikasyon ve antimikrobiyal duyarlılık testi yapın.
9. Eğer plakta üreme yoksa <100 ya da <1000 CFU/g olarak rapor edin.

Aynı hastadan farklı günlerde alınan birden fazla örnek için 7 gün süreyle önceki kültürlerin identifikasyon ve duyarlılık sonuçları kullanılabilir. stafilokoklar, *Serratia*, *Enterobacter* ve *Citrobacter*'in tekrar izole edilen suşları için çoğu antimikrobiyal duyarlılık sonucu 7 güne kadar değişmez. Ancak *Pseudomonas aeruginosa*'nın tekrar izole edilen suşları için 3 gün öncesine kadar kültürlerin sonuçları kullanılabilir, 4. günden sonra izole edilen suşlar yeniden işleme alınır. Gerktiğinde koloni morfolojisi, Gram boyama ve biyosimik reaksiyonları karşılaştırılır.

KAYNAKLAR

1. Artwson G, Hogman CF, Johansson SGO, et al: *Changes in immunoglobulin levels in severely burned patients. Lancet* 1969; 1: 546-8.
2. Shelbay J, Merrel SW.: *In-vivo monitoring of postburn immune response. Journal of Trauma* 1987; 27: 213-6.
3. Alexander JW, Ogle CK, Stinnett JD, et al.: *A sequential prospective analysis of immunologic abnormalities and infection following severe thermal injury. Annals of Surgery.* 1978; 188: 809-16.
4. Yurt R.G.: *Burns. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.(eds): Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed. 2000; pp: 3198-3201.*
5. Şengezer M, Selmanpakoğlu N, Türegün M.: *Yanık yarasının mikrobiyolojik yönü, prospektif bir çalışma. GATA Bülteni* 1993; 35: 489-495.
6. Loebl EC, Marvin JA, Heck EL, Curreri PW, and Baxter CR. *The method of quantitative burn-wound biopsy cultures and its routine use in the care of the burned patient. Am J Clin Pathol* 1974;61:20.

YANIK YARASININ CERRAHİ İZLEMİ

Oğuz ÇETİNKALE

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AB Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Bu bölümde yanığın genişliği ve derinliğinden, ve tedavide konservatif kalmak ya da cerrahi girişim yapılmasına ait kurallardan bahsedilecektir.

Bundan başka eksizyon teknikleri ve yara enfeksiyonunun tedavisi yer alacaktır.

Yanık yarasının erken olarak kapatılması, son 15 yıl içinde yanık tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Buna göre; derin yanığı olan olgularda cerrahi girişim yapılarak eskar eksizyonu yapılır ve hemen akabinde yara kapatılır. Erken yara kapatılmasının yanıklı hastalarda mortaliteyi azalttığı açıkça gösterilmiştir. Yaranın erken kapatılması ile hastanın hastanede kalış süresi kısalmış ve böylece tedavi masraflarının azalmasını yanı sıra rehabilitasyon programlarına da erken dönemde geçilir. Diğer komplikasyonlar eşlik etmediği zaman % 15 ile 20 genişliğindeki yanık mortalite için önemli bir risk teşkil etmez iken % 70 ve üzerindeki yanıklarda yara kapatılmasındaki bir kaç günlük geçikme yara komplikasyonu nedeniyle ölüme yol açabilir. Bu nedenle yara kapatılması hasta geldikten sonra bir kaç gün içinde başlatılmalıdır.

Yanık yarasının cerrahi olarak başarılı bir şekilde kapatılması bir çok faktöre bağlıdır ve bu faktörler arasında en önemlilerinin başında başlangıçtaki değerlendirilmenin doğruluğu gelmektedir. Cerrahi girişimin zamanlaması belki de bunların en önemlisidir. Resüstasyon döneminde durumu stabil olmamış hastada erken dönemde yapılan girişim uygun değildir ve girişimin geciktirilmesi de hastayı yaradan gelişecek enfeksiyon ve sepsis riskine sokar.

Üçüncü derece yanıklar derinin tam kat yanıklardır ve 5-10 mm kadar küçük olmadıkça cerrahi olarak kapatılması gereken yanıklardır.

Yanık derinliğinin doğru tayini için bir çok yeni teknik ve gelişme kullanılmasına rağmen bu konuda ne yazık ki çok az ilerleme olmuştur. Bir çok teknik tanımlanmasına rağmen bunların hiç biri klinik kullanıma girememiştir. Yanık yarasının görünümünde ilk 2 veya 3. günlerde değişiklikler olur ve yaranın derinliğinin doğru olarak tanımlanması ilk 72 saatten önce oldukça zordur. Her hangi bir hareket planı yapmadan önce yaranın dikkatlice muayenesi ve tekrar muayenesi esastır. Derinlik tayinindeki esas zorluk özellikle çocuklarda sıvı ile haşlanma ile oluşan kısmi kalınlıktaki yanıklardadır. Tedavinin nasıl sürdürüleceğine dair karar vermek için ilk muayeneden sonra 48-72 saate kadar beklemek daha doğru olur.

İLK DEĞERLENDİRME

Eğer hastanın durumu ameliyathanede bir kaç saat sürecek ve önemli kan kaybına yol açacak bir cerrahi işlem için yeterince stabil değilse yaranın primer eksizyonu ve kapama işlemi mutlaka daha uygun bir zamana kadar ertelenmelidir. Benzeri şekilde yine, hasta hastaneye geç baş vurmuş ve yarası enfekte, etrafı hiperemik yara sepsisi ya da genel sepsis hali varsa ameliyat yine ertelenmeli ve topik ya da sistemik antibiyotiklerle yaradaki bakteriler temizlenmelidir. Ağır kontamine yarada yapılan eksizyon bakterilerin ani dağılımına, endo-

toksemi, septik şok ve ölüme yol açabilir.

Ameliyatı erteleme, geciktirmenin en sık rastlanan sebeplerinden biri de yanık yarası derinliği hakkında yaşanan ikilemdir. Eğer yaranın derinliği hakkında şüphe varsa konservatif tedavi seçilerek her gün veya iki günde bir olmak üzere pansumanı değişmeli, yara debridmanı yapılmalı ve topik yara tedavisi uygulanmalıdır, tabii bu arada yara yakından takip edilmelidir. Eğer hastanın genel durumu zayıfsa, bu destek daha da önem kazanır. Yaşlı hastalarda yanığın derinliğini belirlemek erişkin ve çocuklardan da daha uzun zaman alır.

CERRAHİ ÖNCESİ LOKAL TEDAVİ

Ciddi yanıkların tedavisinde erken eskar eksizyonu ve ardından yara kapatılması yanık merkezlerinin çoğunda esas tedavi prensibi olarak uygulanmaya başlandığından bu yana primer lokal yara tedavisi ve topik uygulamalar artık eski primer önemini kaybetmeye başlamıştır. Bundan önce yanık eskarının kendiliğinden ayrışmasına müsaade edildiğinde yara yüzeyinden alınan biyopsiler, kültürler ve buna uygun olarak seçilen invaziv bakterilerin topikal antibakteriyel tedavisi uygulanan genel yöntemlerdi. Artık günümüzde bu şekilde değil, erken dönemde yara kapatılması başlatıldığı için bu gibi işlemler ve yanık yarasının yakın takibi gerekli olmamaktadır. Bununla birlikte eksizyon öncesi dönemde ve ya eksizyon girişimi uzayacaksa bu uzun bekleme periyodunda yine bakteriyolojik etkili ajanlar enfeksiyon riskinden korunmak için geniş olarak kullanılmaktadır.

Bugün kullanılan en popüler topikal tedavi ajanı gümüş sülfadiazin'dir. Sülfamylon krem ya da diğer adıyla Mafenide Sülfat krem daha derin doku destrüksiyonu olan (yüksek voltaj yanık yaraları gibi) yaralarda tercih edilir. Bu krem hızlı bir şekilde derin dokulara penetre olur. Küçük yanık yaraları bacitracin veya bacitracin/polymyxin krem'le tedavi edilebilir. Ancak stafilokokların % 20 sinin Bacitracin'e, pseudomonas Aeruginosa'nın aynı oranda polymyxine direç kazandığı gözlenmiştir. Bazı yanık merkezlerinde %0.5 gümüş nitrat solusyonu ve povidone iodine (Betadine) kullanılmaktadır.

ESKAR EKSİZYONU

Geniş yanıkların kapatılması ve başarılı bir eksizyonun yapılması için gerekli olan bir takım şartlar vardır. **Tanjansiyel eksizyon** elle, Humby dermatomu veya diğer mekanik dermatomlarla yapılır. Alttı sağlıklı ve kanamalı dokulara gelene kadar eskar dokusu ince dilimlerle halinde kesilerek alınır. Hemostaz sağlandıktan sonra yara kapatılır. Tanjansiyel eksizyonun yapıldığı en uygun yanıklar derin ikinci derece yanıklardır ve en sık el sırtı yanıklarında uygulanır. El sırtında yapılan bu ameliyat erken kapama ve erken mobilizasyon sağladığından oldukça başarılıdır. Eğer klinik olarak tam kat yanık olduğu ve hatta cilt altı yağ dokusunda yandığı düşünülüyorsa **fasya eksizyonu** tekniği kullanılır. Cilt altı yağ dokusu zaten az vasküler olduğundan üzerine greftin tutma şansıda az olur, halbuki fasya üzerine konan greftlerin tutma şansı daha fazladır. Fasya eksizyonunda amaç fasyaya kadar olan tüm nekrotik dokuların eksizyonudur. Bu işlem bistüri, koter ve-

ya laser ile yapılabilir. İnsizyon ve kesiler genellikle yanık alanın tüm çevresi boyunca ve tam kalınlıkta yapılarak eskar çıkartılır. Fasya derinliğine indikten sonra bu plandan ilerleyerek üzerindeki tüm nekrotik dokular eksize edilir ve hemen dikkatli bir hemostaz yapılır. Bu işlem, tanjansiyel eksizyon tekniğine göre daha az kanamalıdır, ancak subkutan yağ dokusu da çıkarıldığından daha büyük kozmetik deformite bırakır. Bu fasya eksizyonu ekstremelerde yapıldığında ciddi lenfödem gelişebilir. Bazen, ameliyat tanjansiyel eksizyon şeklinde başladığında eğer hala sağlıklı ve normal kanamalı dokulara ulaşılmıyorsa, bu sefer ameliyat yani eksizyon şekli fasya eksizyonu şekline dönüştürülür.

Eskarektomi veya **nekroktomi** deyimleri daha geç yapılan eksizyonlar için kullanılır ve ayrışmakta olan eskar dokusunun cerrahi olarak çıkarılması ve alttaki alanın greftleme için hazır hale getirilmesi anlamına gelir. Bu aşamada artık yara tüm yanık ve ölü dokulardan temizlenmiştir ve yara cerrahi kapama için hazır durumdadır.

YARA KAPATILMASI

Yara kapatılmasının en uygun şekli eksizyondan hemen sonra yapılmasıdır. Eğer debridman ve eksizyondan sonra yarada hala ölü dokuların kalmış olduğundan şüpheleniliyorsa veya yarada yaygın infeksiyon ve kolonizasyon varsa eksizyondan sonra yara basit bir pansumanla kapatılarak hasta bir gün bekletilir ve ertesi gün tekrar ameliyata alınan hastaya tekrar debridman yapılır ve yara kapatılmasına geçilir. Mümkünse bu şekilde davranmaktan kaçınılmalıdır, çünkü yara erken dönemde kapatılmazsa yarada istenmeyen etkiler ve kuruma görülür.

Yanık yarasının kapatılmasında esas prensip yaranın otojen ince deri grefi ile kapatılmasıdır. Eğer yanık küçük ve hem fonksiyonel hem de kozmetik olarak önemli bir bölgede ise (el sırtı gibi) tek parça otogreft kullanılmalıdır. Alınan deri greftlerinin delinerek ağ şekline (mesh) getirilmesi veya genişletilmesi alınacak alanların durumuna bağlıdır. Alınan deri greftlerinde uygulanacak genişletme teknikleri sonuçta azda olsa bir takım izler ve şekiller bırakır. Vucudun "langer" çizgileri yönünde yerleştirilen mesh edilmiş greftlerin bırakacağı izler daha az dikkat çekici olabilir. Çok geniş olan yanıkları kapamada kullanılan greftleri bire 3, hatta bire 6 oranında genişletmek gerekebilir, tabiki bu durumda kozmetik görüntü iyi olmayacağı gibi elde edilen sonuç yaranın sadece kapatılmış olmasıdır. Tüm bu yaraların kapatılmasında greft konmadan önce çok dikkatli bir hemostaz sağlanmalıdır.

İdeal olanı, daha az kozmetik öneme sahip alanların daha fazla genişletilmiş otogreftlerle kapatılması, yüz ve el gibi kozmetik öneme sahip alanlarda ise "mesh" edilmemiş, genişletilmemiş otogreftlerin kullanılmasıdır. Epidermis ve dermisin tamamını ihtiva eden tam kalınlıkta deri greftlerinin yara kapatılmasında kullanılması en iyi sonucu verir. Kontraktür olasılığını azaltır, görünümünü diğer ince deri greftlerine göre çok daha iyidir

Yanık yarasının erken dönemde otogreft ile kapatılmasına çok fazla istekli olunamama konusunda bir kaç gerekçe vardır.

- Yanık zemininin yeterince canlı veya yeterince kırmızı olmaması,
- yanık yarasına ilaveten oluşturulacak donör sahalardan risk oluşturması,
- eksize edilen yanık alanları çok geniş olduğunda bunu kapatacak yeterli greft alınacak donör sahanın olmaması.

Bu gibi durumlarda eksizyondan sonra yarayı kapamak için yapılacak değişik alternatif çözümler vardır. Bu çözümleri düşünürken, bunlar geçici ve kalıcı olarak sınıflandırılabilir. Geçici pansuman kullanıldığında bundan anlaşılan mutlaka daha sonra bu alanların otogreftlerle kapatılacak olmasıdır.

Genel olarak kullanılan geçici örtü materyalleri şunlardır:

Silastik veya diğer maddelerden üretilmiş tabakalar, Allogreft, Ksenogreft, Amnion zarı. Bundan başka diğer; örneğin: dermogreft vs gibi (Non-biyodegradable)

Hastanın kendinden alınan ince deri grefti dışında kullanılan kalıcı örtüler ise:

- kültür epiteli otogreftleri
- deantijenize edilmiş allojenik dermis (allogreft) bunun üzerine otojen epidermis ihtiyacı vardır
- Kompozit greft : silastik + siğir kollajeni (integra) Burada da silastik çıkarıldıktan sonra üzerine otojen epidermis konmaktadır.

Kültür epiteli otogreftleri gerçek büyük ve masif yanıklı hastalarda (> 80 % TVYA), yani donör alanların gerçekten sınırlı ve az olduğu durumlarda yararlıdır. Kültür epitelinin dezavantajı elde edilme süresinin (2-3 hafta) uzun olması, greft tutma oranının % 50 - %70 arasında bulunması, mekanik travmalara direncinin düşük olması, kötü nedbe potansiyelinin yüksek olması ve pahalı olmasıdır. Bugün en uygun kapama yöntemi otojen ince deri greftleridir.

YARA İNFEKSİYONU

Yanık yarası sepsisi nedeniyle olan mortalite oranı 1980 lerdeki % 30 rakamından 1993 lerde % 12 rakamına düşmüştür. Günümüzde bu tür invaziv yara sepsisi artık sadece erken dönemde yeterince eksizyon yapılmayan ve yarası kapatılmayan hastalarda görülmektedir. Bu tür geçikmeler hastanın durumu, anestezi şartları veya hastanın hastaneye geç gelmesi gibi nedenlerle olabilir. Yanık yarası sepsisi teşhisi kolay değildir, yüzeysel sayılacak derinlikteki bir yaranın aniden 1-2 gün içinde derin hale gelmesi bunun bir işareti olabilir. İnfekte olan kısmı kalınlıktaki yanıklar kısa sürede tam kalınlıkta yanığa dönüşür. Rengi değişen, kötü kokulu, akıntısı olan ve sağlıklı görünmeyen yara, yanık yarası sepsisi bulgularıdır. Bu tipte yara karama, kahverengileşme şeklinde renk değiştirme eğilimindedir. Yanık yarası çevresinde sellülitis, ödem, pembemsi renk değişimi vardır, eskarda noktavi çevresel erime veya eskarın hızlı ayrılması görülür. Eskar altı dokusu piyosiyantotik bir görünüme sahiptir. Ciltaltı dokusunda hemorajik renk değişikliği olur. Eskar altında veya çevresinde çeşitli boyutlarda apseler görülebilir.

Yaradaki bu lokal sepsis bulgularına ilaveten sistemik sepsis bulguları bulunabilir.

Yanık yarasının invaziv yara sepsisi yoğun şekilde tedavi edilmelidir, aksi takdirde sistemik sepsis gelişebilir ve greft alınan donör alanlar ve ikinci derece yanık alanlar üçüncü derece yanık yarası şekline dönüşebilir ve yeni konmuş deri greftleri tutmaz ve kayıp edilebilir. Sistemik yayılımını tespit etmek için mutlaka kan kültürleri yapılmalıdır.

İnvaziv sepsisin etkili tedavisi yanık yarasının erken eksizyonu ve akabinde hemen kapatılmasıdır, bu işlem ciddi yanıklı hastalarda mortalitenin azalmasına ağırlıklı olarak katkıda bulunur. Eskar eksizyonunun erken yapılması deprese olmuş immun sistemi tekrar düzenlenirken bir çok faaliyetide tekrar restore eder. Bakteriyel translokasyonunda erken ekser eksizyonu ile azaltılabildiği gösterilmiştir. Yanık ve ölü dokuların erken eksizyonu ve erken dönemde çıkarılması yara infeksiyonlarını önler ve yara ile ilgili inflamasyonu azaltır.

KAYNAKLAR

1. Çetinkale O. Yanık Yaraları. Çeviri: Güncel Cerrahi Tedavi, Çeviri editörleri: Ergüney S, Çiçek Y. Avrupa Tıp Kitapçılık Ltd. Şti. 2001 : Sayfa: 986-991.
2. Çetinkale O, Çizmeci O, Ayan F, Şenyuva C, Büyükdavran S, Pusane A. The restorative effect of early eschar excision and grafting on depressed

- immune response in burned mice. Türk Plastik Cerrahi Dergisi, 1993; 1; 1-5.*
3. Çetinkale O, Anđ Ö, Bilgiç L, Şenyuva C, Pusane A. Yanık eskarının erken eksizyonu ve greftlemenin barsakta oluşan Bakteriyel translokasyon üzerine etkisinin deneysel olarak araştırılması. *Çağdaş Cerrahi Dergisi 1992; 6; 35-41.*
 4. Çetinkale O, Ulualp K, Ayan F, Düren M, Çizmeci O, Pusane A. Early wound excision and skin grafting restores cellular immunity after severe postburn trauma. *Brith J Surg, 1993; 80; 1296-1298.*
 5. Gibran NS, Heimbach DM. Current status of burn wound pathophysiology. *Clin Plast Surg 2000; 27: 11-22.*
 6. Heggors J, Linares HA, Edgar P, Villerreal C, Herndon DN. Treatment of infections in burns. Chapter 11 in: *Total Burn Care, ed. Herndon DN. WB Saunders Co. London, 1996: 98-135.*
 7. Heimbach DM. Early burn excision and grafting. *Surg Clin North Am 1987; 67: 93-108.*
 8. Heimbach D, Mann R, Engrav L. Evaluation of the burn wound. Management decisions. Chapter 9 in: *Total Burn Care, ed. Herndon DN. WB Saunders Co. London, 1996: 81-87.*
 9. Muller MJ, Nicolai M, Wiggins R, Macgill K, Herndon DN. Modern management of a burn wound. Chapter 12 in: *Total Burn Care, ed. Herndon DN. WB Saunders Co. London, 1996: 136-147.*
 10. Stil JM, Law EJ. Primary excision of the burn wound. *Clin Plast Surg 2000; 27: 23-48.*
 11. Townsend Jr. CM. Burns, Chapter 18, *Text Book of Surgery, Sixteenth edition, WB Saunders Company, Philadelphia 2002 ,184 -194.*
 12. Yowler CJ, Fratianne RB. Current status of burn resuscitation. *Clin Plast Surg 2000; 27: 1-10.*

YANIK İNFEKSİYONLARINDA ANTİBİYOTERAPİ VE PROFİLAKSİ

Oral ÖNCÜL

GATA, Haydarpaşa İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

Yanıklı hastalar, uygun şartlarda yapılan genel ve yara bakımına rağmen yoğun bakımlarda mortalite ve morbiditenin en fazla görüldüğü hasta gruplarından biridir. Yanık derecesi, yaşı, altta yatan nedenler ve uygulanan bakım ne olursa olsun bu hastaların tümü değişen oranlarda infeksiyonla karşılaşma riskine sahiptir. Yanıklı hastalarda infeksiyon riskini artıran başlıca faktörler şöyle sıralanabilir (1):

- 1- Hastalar yanık nedeniyle deri bütünlüğünü kaybetmiş olmaları nedeniyle dış ortama daha duyarlıdır.
- 2- Yanıklı hastalarda humoral ve hücrel immünite diğer hasta gruplarına göre daha fazla bozulmuştur
- 3- Hastaların iyileşme süreci diğer hastalara oranla daha uzun sürdüğü için yoğun bakımda kalış ve infeksiyon etkenleri ile karşılaşma olasılığı daha yüksektir.
- 4- Yanıklı hastalarda deri bütünlüğünün kaybedilmesinin yanında sıvı ve elektrolit dengesinde bozukluklar ve metabolik kaynaklı sorunlar da daha sık görülür ve bu da infeksiyon riskini artırır.
- 5- Yanık alanlarının kapatılabilmesi için hastalar birkaç kez cerrahi girişime maruz kalırlar.

Yanıklı hastalarda görülen infeksiyonların tedavisinde kemoterapik yaklaşımlar tedavi yöntemlerinden yalnızca bir bölümünü oluşturur. İnvaziv yanık alan infeksiyonlarının kontrolünde etkin topikal antibiyotik tedavi ve sistemik tedavinin daha öncesinde asıl yapılması gereken, acil cerrahi eksizyon, yanık alanının kapatılması ve hastaların dış ortamdan korunmasını sağlayacak olan tekli odalara yerleştirilmesidir. Son 30 yılda yanıklı hastalara uygulanan yaklaşımların radikal değişikliği ile mortalite ve morbidite oranlarında ciddi azalmalar saptanmıştır (2).

Yanıklı hastalarda ortaya çıkan infeksiyon riskinin azaltılması için yapılabilecek bu tür koruyucu önlemlere paralel olarak, infeksiyon gelişen hastaların tedavisinde antibakteriyel direnç gelişimini önleyici yaklaşımlar da önemlidir. Örneğin hastalarda infeksiyon tanısı kesinleşmeden önce ya da mikroorganizmanın henüz kolonizasyon aşamasında, erken dönemde başlatılan sistemik antibakteriyel tedavinin bu bakteri popülasyonunda direnç gelişimini artırıcı etki oluşturduğu bilinmektedir (1). Bu risk dirençli mikroorganizmaların ortaya çıkmasının yanında, kullanılan antibiyotiklerden ötürü kazanılan yalancı güven hissi nedeniyle infeksiyonun yayılımı açısından zaman kaybettirici bir sorun teşkil edebilir. Bu nedenle yanıklı hastalarda infeksiyon kriterleri çok iyi belirlenmeli, infeksiyon tanısı kesinlik kazandırılmadan sistemik etkili antibiyotik kullanımından kaçınılmalıdır.

Yanıklı hastalarda sistemik antibiyotik profilaksisinin bir yararı bulunmamaktadır. Aksine sistemik antibiyotik profilaksisinin beraberinde getirdiği, direnç artışı ve maliyet artışı gibi çeşitli sorunlar da bulunur. Bu hastalarda infeksiyonlara neden olabilen mikroorganizmaların yanık alanı üzerinde oluşturduğu kolonizasyon safhasında uygulanan profilaktik tedavi en iyi topikal antimikrobiyal ilaçlarla sağlanabilmektedir.

TOPIKAL ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Yanıklı bir hastanın yara bakımı, travmayı takip eden en kısa sürede yara yüzeyinin temiz ve steril bir bez ya da örtüyle kapanarak dış kontaminasyondan korumak ve ısıyı muhafaza etmek amacıyla yapılır. Büyük bir kontaminasyon yoksa, yanık ilk 24-48 saat içinde topikal antibiyotiklerin kullanımına gereksinim olmadan da güvenle tedavi edilebilir. Yanık alanı ne olursa olsun hastalar uygun merkezlere ulaştırıldığı anda cerrahi debritleme yapılmalı, kontaminasyon düşünülen olgularda bakteriyel invazyonun önüne geçebilmek amacıyla topikal antibiyotik kullanımına geçilmelidir. Genel anestezi gerekli değildir ve bu amaçla çoğunlukla intravenöz analjezik ilaçlar kullanılır. Uygun cerrahi debritleme sonrası yara dezenfektan cerrahi deterjanlar ile güzelce temizlenir ve cansız dokular ortamdaki uzaklaştırılır. Bölge sağlam dokuyu da içerecek şekilde traşlanmalıdır.

Yanıklı hastaların topikal antibakteriyel ilaçları içinde en sık başvuru olan 3 ilaç bulunmaktadır. Bunlar, mafenid asetat, gümüş sülfadiazin ve gümüş nitrat'dır. Bu ajanlardan ilk ikisi topikal krem, gümüş nitrat ise %2.5'lik solüsyon formlarında bulunur. Krem formları ilk debritleme sonrası yara yüzeyine ince bir tabaka halinde (1/8 kalınlıkta) sürülür ve bu işlem genellikle 12 saat arayla uygulanır. Yara yüzeyinin büyüklüğü ve derinliği ile kontaminasyon derecesine bağlı olarak gerektiğinde devamlı uygulama da yapılabilir. Gümüş nitrat koruyucu örtüler ile çok katlı olacak şekilde sarılır ve günde iki kez tekrarlanır.

Mafenid Asetat: Bu topikal antimikrobiyal ajanın %11.1'lik suda eriyen baz içinde süspansiyon formu bulunmaktadır. En önemli özellikleri skar dokusu içine yüksek düzeyde penetrasyon göstermeleri ve güçlü etkinlik oluşturmalarıdır. Bu nedenle özellikle yanıklı hastalarda gecikmiş ilk yara bakımının yapıldığı ya da ciddi kontaminasyon riski bulunan olgularda tercih edilebilecek antimikrobiyal ajanlardır. Gram negatif mikroorganizmalara ve pseudomonas suşlarının çoğuna etkili olması en önemli avantajlarından biridir. Bununla birlikte mafenid asetatın çeşitli yan etkileri söz konusudur. Bunlardan en önemlisi hastaların %7'sinde görülen hipersensitivite reaksiyonlarına neden olmalarıdır (3). Uygulanımı sonrası hastalarda 20-30 dakika boyunca süren huzursuzluk yaygındır. Bu ajan aynı zamanda bir karbonik anhidraz enzim inhibitörüdür. Bu nedenle uygulanımı sonrası sıklıkla bikarbonatın idrarla atılımı gözlenir. Yanık sonrasında hiperventilasyon sonucu metabolik asidoz gelişimi engellenmektedir. Ancak kompenzatuvar hiperventilasyonun bozulduğu durumlarda ciddi asidemi tabloları oluşur. Bu enzim inhibisyonu bazen 7-10 günden daha uzun sürer ve asidozun şiddeti mafenid asetat yerine gümüş sülfadiazin kullanılarak azaltılabilir.

Gümüş Sülfadiazin: Bir baz madde içinde %1'lik krem formu bulunur. Mafenid asetattan farklı olarak, gümüş sülfadiazin suda kısmen erir. Bu nedenle skar dokusuna penetrasyonu sınırlıdır. Yanık yüzeyinde bakteriyel proliferasyonu azaltmak için yanıktan hemen sonra uygulandığında çok etkindir. Mafenid asetattan farklı olarak bu ajanın

uygulanımı ağrısızdır. Ayrıca uygulanımı sıvı-elektrolit dengesini ve asid-baz dengesini etkilemez. Hipersensitivite reaksiyonlarına neden olmaz. Bununla birlikte çok az sıklıkla eritematöz makülopapüler dö-küntülere yol açabilir. Gümüş sülfadiazin direkt kemik iliği süpsesyono oluşturarak nadiren nötropeniye neden olur. Ancak bu etkisi geçicidir ve bir süre sonra lökosit sayısı normal değerlerine döner. Gümüş sülfadiazinin uzun süreli kullanımı başta pseudomonaslar olmak üzere çeşitli enterobakter türlerinde yaygın direnç gelişimine neden olmaktadır. Bununla birlikte, bu ajanın özellikle mafenid asetat ile dö-nüşümlü kullanılması halen en çok kabul gören topikal tedavi yöntemlerinden birini oluşturmaktadır (4).

Gümüş Nitrat: Nitrik asidin %05'lik solusyonuna bir gümüş iyonu eklenmesi ile elde edilir ve geniş bir antibakteriyel etkinlik sağlar. Bu ajan diğerlerinden farklı olarak skar dokusuna penetre olamaz. Çünkü gümüş herhangi bir katyonik proteinle karşılaştığında derhal çökelti oluşturur. Bu ajanın kullanımı, yara yüzeyinde bulunan koruyucu elbise ya da örtü değişimi esnasında ortaya çıkan ağrı duyusu dışında herhangi bir ağrıya neden olmaz. Bu ajanla kaplanmış örtüler günde bir iki kez değiştirilerek kullanılır. Evoperasyonla gelişebilecek kaybi önlemek amacıyla iki saat arayla gümüş nitrat uygulaması sürdürülmelidir. Gümüş nitrat kullanımı esnasında sodyum, potasyum, klor ve kalsiyum gibi iyonlar skar dokusundan geçiş yapabilir ancak bunlar ciddi sıvı elektrolit bozukluğu oluşturacak düzeylere erişmez. Bu güne kadar olan kullanımları esnasında gümüş nitrata bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları ile karşılaşılmamıştır.

Mafenid asetat, gümüş sülfadiazin ve %0.5'lik gümüş nitrat invaziv yanık yara infeksiyonlarının tedavisinde halen yaygın olarak kullanılan en seçkin topikal antibakteriyel ilaçlardır. Bununla birlikte bunların skar doku penetrasyonu yetersiz olduğu için, gümüş nitrat sıvı formları ve gümüş sülfadiazinin krem formları özellikle yanıkta hemen sonra kullanıldığında etkili olurlar.

Bu antibakteriyel ajanların dışında iyotlu antiseptik maddelerin de yanık yarasının topikal profilaktik tedavisinde yeri bulunmaktadır. Normal tuzlu su ile yapılan yara temizliğinin ardından gümüş sülfadiazin/povidon iyot birleşikleri kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır. Povidon iyot hem sıvı sabun olarak vücuda sürülmekte hem de saçlı deri için kullanım avantajı sunmaktadır. Fusidik asidin yanık üzerine topikal kullanımı özellikle stafilkoksik infeksiyonların yaygın olduğu hastanelerde başvurulan bir profilaksi yöntemidir. Yapılan deneysel bir çalışmada metisilin dirençli stafilkoklar üzerinde fusidik asidin, mupirosin ve gümüş sülfadiazin uygulamasından bir üstünlüğü gösterilememiştir (5).

SİSTEMİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Yanıklı hastaların yara infeksiyonlarında antibiyotik tedavisi, infeksiyon tanısı kesinleştirdikten sonra başlanır. Bunun için en geçerli yöntem yanık dokusu altında bulunan canlı dokuda histopatolojik inceleme ile mikroorganizmanın saptanmasıdır. Yalnızca skar dokusu ya da skar dokusu ile canlı doku arasında bulunan ancak henüz canlı dokuya penetrasyon göstermeyen olgularda (evre 1a-1c) sistemik antibiyotik tedavisi gerekmez. Bu durumda günde 2 kez mafenid asetatın gümüş sülfadiazin ile dönüşümlü kullanılması yeterlidir. Buna karşın, canlı dokuda mikroorganizma saptandığı durumda (evre 2a-2c) uygun antibiyogram sonucuna göre sistemik antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır.

Sistemik antibiyotik tedavisinde daha önceki sürveyans bilgileri göz önünde bulundurulmalı ve mikroorganizmanın antibiyotik duyarlılık profili saptanmalıdır. Kültür sonuçları elde edilene kadar o merkezle ilgili daha önceden elde edilen sürveyans bilgileri ampirik antibiyotik tedavisinin seçimi konusunda klinisyeni yönlendirici rol oynar. Ampirik amaçla başlanan antibiyotik tedavisinde, yaranın büyüklüğü, yanığın kaçınıcı gün olduğu, hastanın genel durumu, altta yatan risk faktör-

leri de önemlidir. Ancak asıl göz önünde bulundurulması gereken ve rasyonel antibiyotik seçiminde geçerli olan kültür antibiyogram sonuçlarıdır. Kullanılan antibiyotik tedavisine paralel olarak hemodinamik ve solunum desteğinin sağlanması, lokal yara bakımının izlenmesi ve hastaların metabolik parametrelerinin yakından izlenmesi gerekmektedir (6).

Yanıklı hastalarda skar dokusu altına subkutanöz doku içinden antibiyotik solusyonunun injekte edilmesi infekte yaranın cerrahi eksizyon öncesinde hematogen yayılım riskini azaltmakta ve septik olayları azaltıcı etki oluşturmaktadır. Piperasilin ya da tikarsilin gibi geniş spektrumlu antipseudomonal bir antibiyotığın günlük dozunun yarısı 500-1000 ml'lik tuz solusyonu içinde 20 nolu spinal iğne kullanılarak skar dokusu altına birkaç uygulama ile injekte edilebilir. Bu işlemin cerrahi eksizyondan 6-12 saat öncesinde uygulanması önerilmektedir (7).

Yanıklı hastalarda ortaya çıkan yara infeksiyonları ya da sepsisin etiopatogenezinde bazen de mantarlar sorumlu tutulur. Mantarlar içinde en sık *Candida albicans* yer alır. Bunu aspergillus gibi diğer fungal ajanlar izleyebilir. Yanıklı hastalarda mantarlar tarafından gelişen infeksiyonların tedavisinde diğer bakteriyel ajanlarla gelişenlerde izlenen yöntemler aynı şekilde uygulanır. Erken dönemde yanık yarası üzerindeki ölü dokuların kaldırılması, yara yüzeyinin cerrahi dezenfektan sabunlarla yıkanması, yaranın kapatılması ve topikal antimikrobik ajanların kullanılması gerekmektedir. Erken dönemde greftleme ve günde 2 kez topikal antimikrobik ajanların kullanımı mortalite ve morbidite üzerinde oldukça olumlu etkiler oluşturur. Mantar infeksiyonlarından şüphelenildiğinde klotrimazol krem ya da sikloproksilamin krem kullanılabilir. Bununla birlikte skar dokusu penetrasyonu daha az olan topikal farklı antifungal ajanlar da bulunmaktadır. Bu tedavi genellikle yüzeysel kolonizasyonu kontrol eder ve invazyon gelişimi göstermeyen yüzeysel funguslara karşı yeterli kemoteropatik etkinlik oluşturur. Bununla birlikte invazyon geliştiğinde ya da sistemik sepsis bulguları ön plana çıktığı takdirde parenteral amfoterisin-B kullanımı gerekli olur. Hastaların genel durum bozukluğu, bağışıklık sisteminin düşük olması ve mikroorganizmaların direnç geliştirme potansiyelleri göz önünde bulundurularak güçlü bir antifungal tedavinin sistemik tedavi aşamasında kullanımından kaçınmamak gereklidir. Topikal antifungal ajanların bu hastalarda kullanımı günde iki kez uygulanmalı, hastalar yara yüzeyini tamamen kapatan steril giysilerle örtülmelidir. Bu giysiler topikal antimikrobiklerin dışarıdan uygulanmalarına izin verebilen yapılardadır.

Yanıklı hastalarda yanık alan infeksiyonlarının dışında olguların duyarlılık durumlarına göre en sık görülen infeksiyon türlerinden biri de sepsistir. Sepsis olguların %20-50'sinde ortaya çıkar (8). Hastaların içinde bulunduğu ciddi durum nedeniyle çok ağır seyrederek ve mortalitesi yüksektir. Sepsis gelişen hastalarda yara yüzeyinde kolonize olan bakterilerin bu tabloyu oluşturma olasılığı oldukça yüksektir. Bununla birlikte sepsis kaynağı olabilecek diğer odaklar da araştırılmalı ve vakit geçirilmeden geniş spektrumlu bir antibiyotik kombinasyon tedavisine geçilmelidir.

Yanık hastalarında yara yüzeyinde erken dönemde kolonize olan bakteriler çoğunlukla gram pozitif koklardır. Bunların yerini 7-10 günlük bir sürenin ardından gram negatif bakteriler alır. Bu bakterilerin büyük bir kısmını *Pseudomonas aeruginosa* oluşturur. Pseudomonaslar çeşitli dezenfektanlara karşı direnç geliştirebilen ve yoğun bakım ortamında sık rastlanılan bakterilerdir. Yapılan çalışmalarda yanıklı hastalarda görülen infeksiyonların önemli bir kısmından bu bakteriler sorumlu tutulmaktadır. Bunların dışında son zamanlarda çoğul dirençli *Acinetobacter baumannii* ve çeşitli fungal ajanların da etken oldukları görülmektedir (9). Kültür sonuçları elde edilene kadar, yanık yara infeksiyonu gelişen hastalarda ampirik tedavinin antipseudomonal bir

antibakteriyel ile yapılması önerilmektedir. Ancak bu ajanın seçiminde göz önünde bulundurulması gereken önemli nokta, sürveyans bilgileri doğrultusunda hareket edilmesi ve kullanılacak olan antibiyotiğe karşı o yanık ünitesinde yüksek direnç oranlarının gelişmemiş olmasıdır. Ampirik amaçla seçilecek antibiyotik mümkün olduğunca dar spektrumu kapsamalı, çok gerekli kalındığı durumda daha geniş spektrumlu antibiyotiklere tercih edilmelidir.

Yanık enfeksiyonlu hastalarda yara yüzeyi, kateter alt ucu, balgam, sonda ucu gibi periyodik olarak alınan kültürlerin antibiyotik seçimi konusunda bize oldukça yarar bulunmaktadır. Henüz kolonizasyon aşamasında saptanan bu bakterilerin türü ve antibiyotik duyarlılıkları büyük oranda saptanmış olur. Bununla birlikte bazen enfeksiyon etkeni olan bakteriler, periyodik kültür alınırken izole edilen bakterilerden farklı olabilir. Bu nedenle enfeksiyon şüphesi bulunduğu anda ampirik antibiyotik tedavisi başlatılmadan önce hemen mikroskopik inceleme ve kültür yöntemleri için örnekler alınmalı ve sonuçlar en kısa sürede önceki verilerle karşılaştırılarak uygun antibiyotik tedavisine geçilmelidir.

Antibiyotik tedavisinde antipseudomonal etkili piperasilin, seftazidim, sefepim, piperasilin tazobaktam, karbapenem gibi antibiyotiklerin yanısıra antistafilokoksik glikopeptidler en sık kullanılan antibiyotikler arasındadır. Bu antibiyotikleri tikarsilin klavulonat, sefaperazon sulbaktam ve diğer üçüncü kuşak sefalosporinler izlemektedir. Yanık yara enfeksiyonlarında vasküler yapı bozukluğu ve buna bağlı olarak antibiyotik farmakokinetiğindeki bozulma göz önünde bulundurularak hastanın renal ve karaciğer fonksiyonları da göz önünde bulundurularak yüksek dozda ve uzun süre kullanımı gerekmektedir. Çoğu kez bu süre yanıklı alanın epitelize olmaya başlaması ve greft alanlarının kapanması boyunca devam eder ve 3-4 haftayı bulabilir (10).

Yanıklı hastalarda gelişen enfeksiyonların sistemik antibiyotik tedavisinde alınan kültür – antibiyogram sonuçları iyice irdelenmeli ve ampirik tedavide başlatılan antibiyotiğin değiştirilip değiştirilmemesi konusunda derhal karar verilmelidir. Antibiyotiğin değişmesi gereken durumlarda mümkün olduğunca etkeni kapsayan dar spektrumlu antibiyotik tercih edilmelidir. Bununla birlikte tedavinin başlatılması ardından hastanın genel durumu, ateş, lökositoz ve greft alanlarının tedaviye yanıtı yakından izlenmelidir. Bazen invitro ortamda o antibiyotiğe duyarlı olduğu görülen bakteri, invivo ortamda dirençli olabilir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır. Tedavinin yüksek doz ve uzun süreli kullanımından kaynaklanabilecek sorunlar açısından hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonları yakından izlenmelidir.

Yanıklı hastalarda inhalasyon yanığı söz konusu olduğunda alt solunum yollarında gelişebilecek enfeksiyon hemen hemen kaçınılmazdır. Yanık esnasında alt solunum yolunun epitel hasarı aynı zamanda o dokunun lokal savunma sistemini de ortadan kaldırdığı için bu hastalarda gelişebilecek solunum yolu enfeksiyonları oldukça ciddidir. Bu gibi durumlarda hastaların çoğu kez entübe edilmesi ve solunum desteğinin sağlanması gerekmektedir (11). Hastaların entübasyon süresi uzun olacağından trakeostomi açmak faydalı bir yaklaşımdır. Bu hastalarda kullanılan her türlü girişim araçlarının sık aralarla değiştirilmesi ve enfeksiyon kontrol yöntemlerine titizlikle uyulması gerekmektedir. Hastalardan periyodik aralıklarla alınan bronşiyal lavaj sıvısı, bronş aspiratı, balgam ya da uygulanan solunum apareylerin alt uç kültürleri ile mikrobiyolojik takip yapılmalıdır. Solunum yolu enfeksiyonu geliştiğinde hastalara mümkün olduğunca erken tedaviye baş-

lanmalı ve mortalitesi yüksek olan bu hasta grubunda geniş spektrumlu kombinasyon tedavisi tercih edilmelidir. Hastalarda gelişecek alt solunum yolu enfeksiyonlarına çoğunlukla *P.aeruginosa*, *A.baumannii* gibi gram negatif non fermentatif bakterilerin yanısıra, anaerobik bakteriler, gram pozitif koklar ve mantarlar da eşlik edebilir. Yanık ünitesinin bakteri florası, hastadan daha önce alınan kültür sonuçları ve antibiyotik direnç profili göz önünde bulundurularak ampirik tedavide karbapenem ve aminoglikozid, piperasilin tazobaktam, sefaperazon sulbaktam gibi antibiyotiklere başlanabilir. Kültürde mantar izole edilirse tedavide amfoterisin B kullanılmalıdır.

Sonuç olarak yanıklı hastalar enfeksiyon riski en yüksek hasta gruplarından biridir. Bu hastalarda henüz enfeksiyon gelişmemiş dahi olsa, her an gelişebileceği göz önünde bulundurulmalı ve bunun önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olabileceği asla unutulmamalıdır. Bu nedenle yanıklı hastalar enfeksiyon gelişimi açısından yakından izlenmeli, periyodik kültürlerle başvurulmalı, enfeksiyon gelişmeden sistemik antibiyotik profilaksisi başlatılmamalıdır. Doğru zamanda, doğru antibiyotiğin kullanımı yalnızca direnç ve maliyet sorununu olumlu etkilemez, aynı zamanda yanık enfeksiyonları ile hastalarda yaşam kurtarıcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. *Kluytmans J. Surgical Infections including burns. In: Wenzel RP, editor. Prevention and Control of Nosocomial Infections. (3rd ed) Pennsylvania: Williams & Wilkins 1997, p.841-65.*
2. *Pruitt BA, Mc Manus AT, Kim SH, Goodwin CW. Burn wound infections: current status. World J Surg 1998; 22: 135-45.*
3. *Mc Manus AT, Mason AD Jr, Mc Manus WF, et al. A decade of reduced gram negative infections on mortality associated with improved isolation of burn patients. Arch Surg 1994; 129: 1306-9.*
4. *Modak S.M., Samph L., Fox C.L.: Combined topical use of silver sulphadiazine and antibiotics as a possible solution to resistance in burn wounds. J Burn Care Rehabil 1988; 9: 359-63.*
5. *Acikel C, Oncul O, Ulkur E, Bayram I, Celikoz B, Çavuşlu Ş: Comparison of silver sulphadiazine 1 per cent, mupirocin 2 per cent and fusidic acid 2 per cent for topical antibacterial effect in methicillin-resistant staphylococci infected full skin thickness rat burn wounds. Journal of Burn Care and Rehabilitation 24 (1): 37-41, 2003.*
6. *Hooton TM, Haley RW, Culver DH. A method for classifying patients according to the nosocomial infection risks associated with diagnoses and surgical procedures. Am J Epidemiol 1980; 111: 556-73.*
7. *Mc Manus WF, Goodwin CW Jr, Pruitt BA Jr. Subeschar treatment of burn-wound infection. Arch Surg 1983; 118: 291-4.*
8. *Bang RL, Mosbah KM. Epidemiology of burns in Kuwait. Burns including Thermal Injury 1998; 14: 194-200.*
9. *Wong TH, Tan BH, Ling ML, Song C. Multi-resistant Acinetobacter baumannii on a burns unit-clinical risk factors and prognosis. Burns 2002; 28: 349-57.*
10. *Oncul O, Yuksel F, Altunay H, Açikel C, Çavuşlu Ş. The evaluation of nosocomial infection during one-year period in the Burn Unit of a training hospital in Istanbul-Turkey. Burns 2002; 28: 738-44.*
11. *de La Cal MA, Cerda E, Garcia-Hierro P, et al. Pneumonia in patients with severe burns: a classification according to the concept of the carrier state. Chest 2001 119: 1160-5.*

YABANCI CİSİM İNFEKSİYONLARININ PATOGENEZİ

S. Bora GÖKSAN

İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AB Dalı, İstanbul

İnsan vücudunda tedavisi zor, ciddi infeksiyonlara yol açabilen yabancı cisimlerin başında biyomateryaller gelir. Bir doku veya organın işlevini üstlenmek, iyileştirmek veya güçlendirmek için kullanılan doğal ya da sentetik malzemelere biyomateryal denir. Biyomateryal kullanımı sayesinde birçok cerrahi branşta olduğu gibi ortopedik cerrahide de büyük gelişmeler sağlanmıştır. Bunların başında kırık ve osteotomilerin tespiti için geliştirilen cihazlar ve eklem protezleri gelmektedir. Buna karşılık, biyomateryal kullanımının daha da yaygınlaşmasını engelleyen başlıca faktörler arasında doku entegrasyonunun sağlanamaması ve biyomateryal infeksiyonları gelmektedir.

İmplantların doku integrasyonunu artırmak için geliştirilen yaklaşımlardan biri, biyomateryal yüzeylerinde değişiklik yapmaktır. Ancak, yüzeylerde doku hücrelerinin adezyonunu artırmaya yönelik girişimler bakterilerin adezyon riskini de artırabilir (1). Biyomateryal infeksiyonları ek morbiditeye sebep olmakta ve implantın çıkarılmasını gerektirerek tedavi ile ilgili olumlu beklentileri kabusa dönüştürebilmektedir. Bu nedenle biyomateryal infeksiyonları sık görülmeseler de, en çok çekinilen komplikasyonların başında yer alırlar.

Bu yazıda, ortopedik biyomateryaller üzerine yapılan çalışmalar gözden geçirilerek, biyofilm oluşumu ve mikroorganizmaların implantların yüzeyine tutunma mekanizmaları hakkında güncel görüşler incelenecektir.

Mikroorganizmalar doğada bir sağkalım stratejisi olarak cansız yüzeylerde kolonize olmakta ve çoğu bakteri bir biyofilm tabakası içinde çoğalmaktadır. İnsanda bu biyofilm bir biyomateryal varlığında oluştuğunda ciddi klinik infeksiyonlara yol açmaktadır. Hasarlı dokular, periostu sıyrılmış kemik fragmanları, canlılığını yitirmiş doku parçaları da benzer bir yabancı cisim etkisine sahiptir (2).

Vücuda yerleştirilen biyomateryal, yara ortamındaki makromoleküllerden oluşan bir tabaka ile kaplanır (*conditioning film*). Kan ile temas eden biyomateryallerin plazma proteinlerini adsorbe etmesi şeklindeki bu süreç saniyeler içinde gerçekleşir. Mikroorganizmalar genellikle çıplak biyomateryal yüzeyine değil, bu film tabakasına tutunurlar. Biyomateryal yüzeyine ulaşmaları ise diffüzyon, konveksiyon veya sedimentasyon gibi nakil mekanizmaları ile olur (3).

Ortopedik implantlar ameliyat sırasında doğrudan kontaminasyon ile infekte olabilirler. Ancak, ürogenital infeksiyonlar ya da diş tedavisi ardından mikroorganizmaların hematogen yolla implant yüzeyine ulaşarak oluşturduğu infeksiyonların sanıldığından daha sık olduğu bildirilmiştir (4,5). Buradaki mekanizma, organizmanın biyomateryale karşı oluşturduğu inflamatuvar yanıt nedeniyle implant etrafında oluşan immün-yetersiz fibro-inflamatuvar bölgenin infeksiyona yatkın olmasıdır (6).

Mikroorganizmaların ilk adezyonu geri dönüşümlü gevşek bir tutunma tarzındadır. Bu ekzopolimer üretimi ile sıkı bir tutunmaya dönüşebilir. Ekzopolimerler, makromoleküllerin oluşturduğu film

tabakasını sararak glikokaliks (slime) denen tabakayı oluşturur. Bakteriler bu glikokaliks tabaka içinde vücudun savunma mekanizmalarından ve antibiyotiklerden korunurlar (2).

Ortopedik biyomateryal infeksiyonları, rutin hastane laboratuvarlarında kültüre edildiklerinde genellikle tek mikroorganizma infeksiyonu olarak görünmektedirler. Mikroorganizmalar biyofilm tabakası içinde çoğalarak kalın bir film tabakasına yol açarlar. Genişleyen biyofilm tabakasının periferinde yer alan organizmalar ayrışabilirler (2,3).

Biyofilm oluşumunda bir adım olan bakteri adezyonu, biyolojik bir sıvı ortamında iki yüzeyin birbiriyle etkileşimini içermektedir. Etkileşen mikroorganizma ve substratum yüzeylerinin özellikleri bu açıdan çok önemlidir. Bakterilerin biyomateryal yüzeyine ilk tutunmasında Van der Waals kuvvetleri, asit-baz etkileşimleri ve elektrostatik etkileşimler rol oynamaktadır. Van der Waals kuvvetleri oluşturma yeteneği yüzeyin hidrofobik ya da hidrofilik olmasıyla ilişkilidir. Biyomateryal yüzeyinin hidrofobik olması plazmadan hangi proteinlerin yüzeye adsorbe olacağını belirleyerek bakteri adezyonunu kontrol etmektedir. Bu etkileşimlerin daha iyi anlaşılması infeksiyona dirençli biyomateryallerin tasarlanmasında yeni yollar açabilir (3).

Ortopedide, bir çok bakteri biyofilm oluşturarak infeksiyon yapabilmektedir. Ortopedik infeksiyonlardan izole edilen bakterilerin büyük çoğunluğunu *S. epidermidis* ve *S. aureus* oluşturmaktadır. Biyomateryal yüzeylerinin farklı fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle bakterilerin bu yüzeylere tutunabilmesi de farklılık gösterir. Polimer infeksiyonlarında sıklıkla *S. epidermidis* ile karşılaşılır. *S. aureus* ise sıklıkla metal implantların ya da ölü kemiğin substratum olarak bulunduğu infeksiyonlarda saptanmaktadır. Kemik çimentosu (polimetilmetakrilat) infeksiyona yatkın bir malzeme olarak görülmektedir. Titanyum (Ti) ve kobalt-krom (CoCr) ise infeksiyona görece dirençlidir. Malzeme yüzeyinin pürüzlü olması da deneysel çalışmalarda klinik infeksiyon oluşması için gereken inokulum miktarını azaltmıştır. (7) Dolayısıyla, farklı substratum yüzeylerinin infeksiyona yatkınlığı da farklıdır. Çalışmalar, bakterilerin adezyon ve çoğalmasının biyomateryalin yüzey özellikleri (hidrofobisite, elektrik yükü, pürüzlülük, vs.) tarafından kontrol edildiğini, bu süreçte bakteri hücre yüzeyindeki bazı spesifik moleküllerin de önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (3,8).

Günümüzde, infeksiyona direncin artırılması için düşünülen çözümlerden biri implantların bazı maddeler ile kaplanmasıdır. Hidroksiapatit kaplı vidalar kullanılarak yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda doku integrasyonunun daha iyi olduğu ve infeksiyona direncin arttığı gösterilmiştir (9,10). Ancak, lokal infeksiyon varlığında, Gristina'nın tanımladığı yüzey için yarıştı bakteriler kazanmaktadır. Dolayısıyla, kontaminasyonu önlemek (asepsi) ve/veya infeksiyonu önlemek (perioperatif antibiyotikler) hidroksiapatit kaplı implantlarda daha da önemli görülmektedir (11). Gümüş kap-

lamanın da antibakteriyel özellik arzu edildiğinde faydalı olabileceği bildirilmiştir (12). Deneysel bir modelde sürfaktan irrigasyon protokolünün ortopedik implantların *S. aureus* kontaminasyonunda etkili bir yöntem olduğu, *S. epidermidis* kontaminasyonunda ise normal serum fizyolojik ile yapılan irrigasyonun yeterli olabileceği bildirilmiştir (13).

İnfekte implantların tedavisi implantın çıkarılmasını ve bakteriyel biyofilmin eradike edilmesini gerektirebilmektedir. Cerrahi debridmanı takiben ölü boşluğa antibiyotikli kemik çimentosu koyulması yaygın bir uygulama haline gelmiştir. Bu sayede lokal olarak yüksek antibiyotik seviyeleri sağlanmaktadır. Ancak, zamanla antibiyotik salınımının düşük seviyelere inmesiyle kemik çimentosunun kendisinin bir substratum oluşturacağı ve antibiyotik direnç gelişme riski endişe uyandırmaktadır (14). Bu nedenle, yüksek düzeyde lokal antibiyotik konsantrasyonu sağlamak için çalışmalar antibiyotik içeren osteokondüktif ve vücut tarafından emilebilir malzemelere yönelmiştir (15,16).

Biyomateryal infeksiyonlarının eradikasyonu için implantın çıkarılmasının gerekli görülmesi ortopedistler ile infeksiyon hastalıkları uzmanları arasında bazen görüş ayrılıklarına yol açabilmektedir. Bazı durumlarda implantın korunması iskelet stabilitesi açısından kaçınılmaz olmaktadır. Dolayısıyla, cerrah infeksiyonun tedavisi için implantı çıkartmak veya iskelet stabilitesi için implantı vücutta bırakmak ikilemi ile karşı karşıya kalır. Böyle durumlarda, her iki disiplinin ortak çabası sayesinde, implantın vücutta bırakılmasına rağmen biyomateryal infeksiyonlarının özellikleri göz önünde bulundurularak yapılan tedaviler ile iyi sonuçlar alınabilmektedir (17,18).

KAYNAKLAR

1. Dexter SJ, Camara M, Davies M, Shakesheff KM. Development of a bioluminescent ATP assay to quantify mammalian and bacterial cell number from a mixed population. *Biomaterials* 2003;24(1):27-34.
2. Gristina AG, Naylor PT, Webb LX. Molecular mechanisms in musculoskeletal sepsis: the race for the surface. *Instr Course Lect* 1990;39:471-82.
3. van de Belt H, Neut D, Schenk W, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. *Acta Orthop Scand* 2001;72(6):557-71.
4. Schmalzried TP, Amstutz HC, Au MK, Dorey FJ. Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1992;280:200-7.
5. Laporte DM, Waldman BJ, Mont MA, Hungerford DS. Infections associated with dental procedures in total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81:56-9.
6. Gristina AG. Implant failure and the immuno-incompetent fibro-inflammatory zone. *Clin Orthop* 1994;298:106-18.
7. Cordero J, Munuera L, Folgueira MD. The influence of the chemical composition and surface of the implant on infection. *Injury* 1996;27(Suppl 3):SC34-7.
8. Simpson KH, Bowden MG, Hook M, Anvari B. Measurement of adhesive forces between *S. epidermidis* and fibronectin-coated surfaces using optical tweezers. *Lasers Surg Med* 2002;31(1):45-52.
9. Pommer A, Muhr G, David A. Hydroxyapatite-coated Schanz pins in external fixators used for distraction osteogenesis: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A(7):1162-6.
10. Moroni A, Vannini F, Mosca M, Giannini S. State of the art review: techniques to avoid pin loosening and infection in external fixation. *J Orthop Trauma* 2002;16(3):189-95.
11. Oosterbos CJ, Vogely H, Nijhof MW, Fleer A, Verbout AJ, Tonino AJ, et al. Osseointegration of hydroxyapatite-coated and noncoated Ti6Al4V implants in the presence of local infection: a comparative histomorphometrical study in rabbits. *J Biomed Mater Res* 2002;60(3):339-47.
12. Bosetti M, Masse A, Tobin E, Cannas M. Silver coated materials for external fixation devices: in vitro biocompatibility and genotoxicity. *Biomaterials* 2002;23(3):887-92.
13. Marberry KM, Kazmier P, Simpson WA, Christensen GD, Phaup JG, Hendricks KJ, et al. Surfactant wound irrigation for the treatment of staphylococcal clinical isolates. *Clin Orthop* 2002(403):73-9.
14. Neut D, van de Belt H, Stokroos I, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(6):885-91.
15. Shirliff ME, Calhoun JH, Mader JT. Experimental osteomyelitis treatment with antibiotic-impregnated hydroxyapatite. *Clin Orthop* 2002(401):239-47.
16. McKee MD, Wild LM, Schemitsch EH, Waddell JP. The use of an antibiotic-impregnated, osteoconductive, bioabsorbable bone substitute in the treatment of infected long bone defects: early results of a prospective trial. *J Orthop Trauma* 2002;16(9):622-7.
17. Schmidt AH, Swiontkowski MF. Pathophysiology of infections after internal fixation of fractures. *J Am Acad Orthop Surg* 2000;8:285-91.
18. Talu U, Göksan SB, Şar C, Hamzaoğlu A, Domaniç Ü. Posterior spinal enstrümantasyon sonrasında erken derin enfeksiyon ve tedavi yaklaşımı. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2000;34:16-22.

ORTOPEDİK PROTEZ (İMLANT) İNFEKSİYONLARI

Ufuk TALU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AB Dalı, İstanbul

Kas ve iskelet sisteminde cerrahi tedavi amacıyla uygulanmış olan implant zemininde ortaya çıkabilen infeksiyonlar, tedaviye karşı oldukça dirençli olmaları sebebiyle, ortopedik cerrahların halen en büyük kabusudur. Ortopedik biyomateryallere veya yabancı cisimlere ait infeksiyonların patogenezi oluşturan moleküler mekanizma ve tedavi sürecinde, konağın durumunun yanısıra biyomateryallerin mekanik ve biyolojik özellikleri, uygulanma şekli ve tekniği, doku ve mikroorganizmaların biyomateryallere karşı yanıtı son derece önemlidir.

Ortopedik cerrahideki ilerleme ve gelişmelere paralel olarak, biyomateryal kalitesi ve kullanım alanı gittikçe artmakta ve biyomateryallere dayalı ortopedik cerrahi girişimlerle tedavi başarısı ve hastanın yaşam kalitesi artmaktadır. Ancak implant zeminindeki infeksiyonlar ortopedik cerrahi işlemin başarısını gölgelediği gibi, bazı durumlarda hastayı ameliyat öncesi halini arar hale getirebilmektedir. Ortopedik implant zemininde gelişen, cerrahi veya medikal olarak tedavi edilemeyen derin infeksiyon durumunda, tedavi sonuçlanmadan implantın çıkarılması gerekebilir. Kırık iyileşmeden çıkarılan implant enfekte ve bazen kemik defekti de içeren bir psödoartrozla, eklem replasmanı cerrahisi sonrasında protezin çıkarılması ise, eklem hareketinin kaybı ve ciddi bir aksama ile sonuçlanacaktır. Derin infeksiyonun yolaçabileceği her iki koşulda da hasta ve hekim aylar, bazen yıllar boyunca çok sayıda cerrahi girişim ve antibiyotik tedavisine maruz kalmaktadır. Cerrahi travmanın yanısıra hastanın hareket yeteneğinin azalması ciddi bir iş gücü kaybını, hastanın günlük yaşam aktiviteleri için orteز veya başka kişilere bağımlı olmasını beraberinde getirecektir.

Biyomateryaller ve implantları mekanik ve biyolojik davranışları çerçevesinde, ortopedik uygulama açısından kırıkların cerrahi tedavisi ve eklem replasman (protez) cerrahisi gibi iki ana grup içinde ele almak yerinde olacaktır.

Kırık Tedavisinde Kullanılan Biyomateryal ve İmplantlar:

Kırık tedavisinde kullanılan materyallerin ana grubunu kuvvet ve dayanıklılıkları sebebiyle metaller oluşturur. Metallerin insan vücudundaki tuzlu su ortamında elektriksel potansiyel oluşturdukları ve sonuç olarak lokal doku nekrozu, metalde aşınma ve paslanma ile başlayan implant gevşemesi ile karşılaşabileceği endişesi, en düşük elektrolitik katsayıya sahip metallerin araştırılması ve geliştirilmesini sağlamıştır. Buna uygun olarak günümüzde kullanılan ortopedik implantların çoğunda 316L paslanmaz çelik (demir, krom ve nikel karışımı), titanyum-aluminyum-vanadium alaşımları veya saf titanyum (titanyum ve oksijen) kullanılmaktadır. Krom ve nikel metal duyarlılığı açısından sorgulanmıştır ancak kırık rejenerasyonuna olumsuz bir etkisi saptanmamıştır. Diğer yandan tüm metaller ve alaşımlar tuzlu su ortamında paslanırlar ancak özel işlemler ile paslanmaya dirençli hale getirilirler. Bu yüzden kullanım esnasında bu implantların çizilmemesi veya kullanılmış bir implantın tekrar kullanılmaması son derece önemlidir. Son yıllarda poliglukolik asit gibi emilebilen polyesterler ile yapılan implantlar klinik kullanım açısından değerlendirilmektedir. İmplant emilirken bir yandan da kemiğin rejenerasyonu olması ve yükü ta-

şımaya amaçlanmıştır ancak %8 oranında geç inflamasyon ile karşılaşmıştır.

Özellikle büyük, uzun kemik kırıklarında internal tesbit amacıyla kullanılan ortopedik implantları mekanik ve biyolojik farklılıklar sebebiyle, plaklar ve intramedüller (kanal içi) çiviler olarak ikiye ayırmak doğru olacaktır. Internal tesbit araçları genel olarak kırık hematomunun çevre ortama temas etmediği ve kontamine olmadığı kapalı kırıklarda kullanılırlar. Plak ile tesbit yapabilmek için cilt kesisi ile direkt olarak kırık bölgesine ulaşmak, kemiği çevreleyen yumuşak dokulardan arındırmak, kırığı açık repoze etmek ve plağı kemik dış yüzeyine adapte etmek gereklidir. Plak uygulanırken açık repozisyon yapıldığı için kırık iyileşmesi açısından son derece faydalı ve önemli olan kırık hematomu kaybedilecektir. Ayrıca kırık seviyesinde zaten bozulmuş olan endosteal kanlanmaya ek olarak periosteal kanlanma da zarar görecektir ve ortalama 3 hafta süreyle kemiğin kanlanması açısından yetersizlik söz konusu olacaktır. Bu sebeplerle plak ile tesbit sonrasında kemiğin kaynamama ve cerrahi infeksiyon oranı görece yüksektir.

İntramedüller çivi ile osteosentez ise günümüzde femur, tibia gibi uzun kemiklerin kırık sonrası tesbitinde altın standart yöntem haline almıştır. Artmış stabilite ve kemik ile beraber aynı eksende yük paylaşma gibi mekanik avantajlarının yanısıra, genellikle kapalı yöntemlerle uygulandığı için kırık bölgesi açılmaz, kırık hematomu ve periosteal dolaşım korunur. Bu yüzden kaynamama ve derin infeksiyon oranı %1'in altındadır.

Protez Cerrahisinde Kullanılan Biyomateryal ve İmplantlar

Daha iyi implant materyalleri araştırılıyor olmakla beraber, günümüzde en sık kullanılan, klasik kombinasyon metal ve polietilen eklemleşmesidir. Yük taşıyan eklem yüzeylerinde aşınma açısından yüksek dirençli kobalt-krom-molibden alaşımı tercih edilir. Kemik-protez ara yüzeyindeki etkileşimi kuvvetlendirmek amacıyla kemik çimentosu (polimetilmetakrilat) kullanılmaktadır. Polimetilmetakrilat ve polietilen bakteriler için oldukça çekici, adhezif materyallerdir ve fizyolojik doku ile bütünleşmeden ziyade inflamatuvar tabaka oluşumunu uyarırlar. Metal alaşımları ise sağlıklı doku ile bütünleşmeye daha yatkındırlar. Polimer infeksiyonlarında daha çok *S. epidermidis*, metal ve yumuşak doku infeksiyonlarında ise daha sık *S. aureus* infeksiyonu görülmektedir.

Ortopedik İmplant Zemininde İnfeksiyon ve Tedavi Yaklaşımı

İmplant kullanılan ortopedik cerrahi girişimler sonrasında infeksiyon oranı %0.1-3.5 arasında değişmektedir. Ameliyat sırasında yaraya giren veya implant bölgesine kan yoluyla gelen bakteriler ise bir sağkalım stratejisi olarak cansız biyomateryal yüzeyine yapışır ve zamanla bir biyofilm tabakası içinde mikrokoloniler oluştururlar. Biyofilm tabakası bakterileri hem fagositoza hem de antibakteriyel serum faktörlerine karşı korur. Kolonizasyonun artmasıyla bakteriler antibiyotiklerden, bakterisit ve opsonizan antikorlardan da korunmaya baş-

larlar. İmplant zemininde gelişen infeksiyonun tedavisi planlanırken infeksiyon tipi, etkeni, glikokaliks varlığı, antibiyotik duyarlılığı, hastanın genel durumu, implantın stabilitesi, kemik kalitesi, cerrahi beceri ve olanaklar gibi çok sayıda faktör göz önünde bulundurulmalıdır.

Total eklem protezleri düşünüldüğünde sadece antibiyotik tedavisi biyofilm ve hücre içi bakteri gibi sebeplerle, sıklıkla (tüberküloz dışında) başarısız kalır. Protezin yerleştirilmesinden sonra, kontaminasyon sonucu veya hematogen yolla ilk bir ay içinde gelişen akut (erken) infeksiyon durumunda implant stabilitesi bozulmamışsa, cerrahi debridmanla beraber antibiyotik tedavisi genellikle uygun yaklaşımdır. Zaman kaybedilmeden uygulandığında bu yaklaşımın başarı oranı kalça protezleri için %70, diz protezleri için ise %25-30'dur. Bir aydan sonra ortaya çıkan kronik infeksiyon olarak adlandırabileceğimiz tabloda genellikle derin infeksiyon, bakteri kolonizasyonu ve hücre içi bakteri varlığı gibi faktörler söz konusudur ve bu yaklaşımın başarı oranı son derece düşüktür. Kalça protezi durumunda protezin çıkarılması ve geniş debridman sonrası sarsak kalça eklemi bir çözümdür ancak 3-11cm arası alt ekstremitte kısalığı, eklem instabilitesi ve aksama sebebiyle memnuniyet oranı yaklaşık %40'tır. Bu yüzden ancak yürüemeyen, senil demans veya uzun süreli immun sistem baskısı olan hastalarda tercih edilmelidir. Genel olarak yapılan uygulama infekte protez çıkarıldıktan en az 6 hafta sonra, mümkünse antibiyotikli kemik çimentosuyla ikinci protezin konulmasıdır. Diz eklemine ise protez çıkarıldıktan sonra daha uzun süre beklemek gereklidir.

Dizde protez çıkarıldıktan sonra eklem aralığını korumak ve lokal olarak yüksek konsantrasyonda antibiyotik seviyesi sağlamak için antibiyotikli (sıklıkla gentamisinli) kemik çimentosu kullanılır. 3-6 ay gibi bir süre sonrasında ikinci bir protez konulabilir ancak başarısız olması durumunda artrodez tek çözüm olacaktır.

Bir uzun kemiğin osteosentezi (tesbit) sonrasında geç (>3-4 hafta) ve derin infeksiyon ile karşılaşıldığında, geniş ve gerekirse tekrarlayan debridmanlara yanıt alınmazsa internal tesbit için kullanılan implant çıkarılır ve kemik greftlenerek eksternal fiksator ile tesbit yöntemine başvurulur. %80 oranında başarı sağlanabilir. Omurga cerrahisi sonrasında gelişen infeksiyon durumunda ise yaklaşım oldukça farklıdır. Omurga ve omurilik için mekanik stabilite son derece önemlidir ve stabilite korunduğu sürece güvenilir ölçüde artrodez veya kemiksel füzyon gelişene kadar implant çıkarılmaz. Tekrarlayan debridman ve antibiyoterapi ile yetinilir.

Sonuç olarak, tüm infeksiyonlar için geçerli olduğu üzere; önemli olan asepsi, antisepsi, antibiyotik profilaksisi ve uygun cerrahi teknik ve yaklaşım gibi ilkeler çerçevesinde yabancı cisim (implant, protez) infeksiyonlarından korunmaktır. Özellikle implant içeren derin infeksiyonların tedavisinde etkene yönelik uygun antibiyoterapi sıklıkla yetersiz kalır. İnfekte dokuların adeta habisi bir tümör çıkarılmışçasına geniş ve agresif debridmanı tedavinin başarısı açısından kaçınılmazdır.

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ŞANT İNFEKSİYONLARI

Hüseyin TURGUT

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Denizli

Çoğu SSS hastalığının modern tedavisinde SSS'ne yerleştirilen kateter veya tıbbi gereçleri kullanılmaktadır. İntrakranial basıncı izleme, BOS'u drene etme, bazı ilaçları beyin ve BOS'a verme veya örnek alma, intraventriküler kanama ve hidrosefali gibi birçok nedenle invaziv girişimlere gereksinim duyulmaktadır. Geçici veya kalıcı olarak yerleştirilen bu protez maddeleri infeksiyon tehdi altındadır.

SSS'ne yerleştirilen gereçlerin distal uçları vücut içinde veya dışında sonlanabilir. Kafa içi basıncının izlenmesi amacıyla epidural, subdural veya intraventriküler boşluğa yerleştirilen kateterlerin distal bölümleri vücut dışında sonlandırılmaktadır. Hazne kısmı derialtına yerleştirilmekte ve zaman zaman perkütan yol için kullanılmaktadır.

Ağrı kontrolü için morfin veya kan-beyin bariyerinden geçemeyen bazı antibakteriyel, antifungal, antiviral veya antineoplastik ilaçların aralıklı infüzyonu için geçici kateter yerleştirilmektedir.

İntraventriküler kanama ve hidrosefali yakınmaları olan hastalarda bazen drenaj amaçlı kalıcı aygıtlar kullanılmaktadır.

1950'lerden buyana hidrosefalinin etkin tedavisi BOS'un diğer vücut bölümlerine drenajı ile orada absorpsiyonunun sağlanmasıdır. Bu işlem için kullanılan yöntem "şant" olarak isimlendirilmektedir. Sıklıkla tercih edilen şant ventrikuloperitoniyal ve ventrikuloatriyal şanttır.

Tipik bir şantın temelde birkaç komponenti vardır.

1. BOS boşluğuna giren proksimal bölüm.
2. Basıncı regüle eden valf (genellikle vücut dışında).
3. Periton, plevra veya atriyumda sonlanan distal bölüm.
4. Rezervuar.

İnfekte şantın tedavisinde genellikle vücut dışına açılan şantlar kullanılır.

Şantın en önemli komplikasyonu infeksiyona yol açmasıdır. İnfeksiyonun morbititeyi iki kat, şanta ilişkin operasyon sayısını üç kat artırdığı bilinmektedir.

Burada şant komplikasyonu olarak karşılaşılan infeksiyonların etiolojisi, patogenezi, tanısı, tedavisi ve profilaksisi konusunda bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

İnsidansı

ABD'de yılda 33 000 şant ve 6000 şant revizyonu ameliyatı yapılmaktadır. Şant infeksiyonu sıklığı ortalama %5-15 arasındadır. Son yıllarda şant materyali kalitesindeki artış, operasyon süresindeki kısalma, operasyon öncesi invaziv girişimlerde azalma ve diğer faktörlere bağlı olarak infeksiyon oranlarının azaldığı görülmektedir.

İnfeksiyon riskini artıran faktörler

- a. Yaş: düşük doğum ağırlıklı infantlarda immünolojik, nutrisyonel ve özellikle bakteriyel faktörlerle ilişkili olarak infeksiyon riski artmıştır. İleri yaşında infeksiyon oranını artırdığı bilinmektedir.
- b. Hidrosefalinin etiolojisi: bazı uzmanlar tarafından açık nöral tüp

defektinin infeksiyon riskini artırdığı bildirilmektedir.

- c. Şant revizyonu: tartışmalıdır.
- d. Şant tipi: ventrikuloatriyal şantın, ventrikuloperitoniyal şanta göre daha sık infeksiyona yol açtığı ileri sürülmektedir
- e. Sistemik infeksiyonun eşlik etmesi şant infeksiyonu riskini artırır.
- f. Uzamış prosedür.
- g. Deneyim ve cerrahi teknik
- h. Deri bütünlüğünün bozulması, florası veya infeksiyonun varlığı
- i. Operasyon odasında fazla sayıda kişinin bulunması

Şantı olan hastalar menenjit yönünden artmış risk altındadırlar.

Şant infeksiyonunun sınıflandırılması

Şant infeksiyonları "internal" veya "eksternal" infeksiyonlar olarak sınıflandırılabilir.

Şant kateterinin rezervuarı, valfı veya lümeninin infeksiyonu internal infeksiyon olarak tanımlanır. Ventrikülite neden olması nedeniyle morbitide ve mortalitesi yüksektir.

Eksternal infeksiyon tanımı, şant lümeni dışında, lümenin geçtiği subkütanöz trase boyunca gelişen infeksiyon için kullanılmaktadır. Yara yerinden başlayan sellülite bağlı olarak sık görülür. Eksternal şant infeksiyonunun ciddi menenjite yol açabildiği iddia edilmektedir.

Şant infeksiyonu erken ve geç şant infeksiyonu olarak da sınıflandırılmaktadır. Geç şant infeksiyonu işlemden 6 ay sonra ortaya çıkan infeksiyon için kullanılmakla birlikte bazı uzmanlar süreyi 2 ay olarak belirlemesini tercih etmektedirler. Şant infeksiyonlarının %70'i operasyondan sonraki ilk iki ay içinde, %80'i ilk altı ayı içinde geliştiği bilinmektedir. Çoğu eksternal şant infeksiyonları post-op dönemde gelişmektedir.

Mikrobiyoloji

Şant infeksiyonlarının %70-85'inden *Staphylococcus epidermidis* sorumludur. *Staphylococcus aureus* %25'inden ve gram negatif bakteriler ise %5-10'undan sorumludur. Anaerob bakteriler şant infeksiyonlarının %2-35'inde etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken şant infeksiyonlarında etken genellikle stafilkokoklar olmakla birlikte geç şant infeksiyonlarında distal ucun barsaklara erozyona uğratması ile gram-negatif etkenlerin ön plana çıkabilmektedir.

Patofizyoloji

Şant kateterinin infekte olmasından sorumlu üç temel mekanizma vardır.

1. Kolonizasyon: Etkenin kateterin yerleştirilmesi sürecinde cerrahi yara yerinde kolonize olması primer sorumlu faktördür. İnvaziv cerrahi girişim sürecinde veya cilt lezyonu boyunca organizmanın yerleşmesi sekonder faktör olarak ortaya çıkmaktadır. İnfeksiyon etkenleri sıklıkla deri florası elemanları, özellikle *Staphylococcus epidermidis*'dir. İnfeksiyon cerrahi işlemden sonraki ilk iki ayda ortaya çıkmaktadır.

2. Hematojen yolla mikroorganizmanın şant aparatına yerleşmesi; özellikle VA şantta ve sıklıkla da toplumdan kazanılmış *H.influenzae* ve *Streptococcus pneumoniae* infeksiyonlarında bu mekanizma işler.
3. Şantın kontamine distal ucundan (barsak erozyonu sonucu) etkenin retrograd olarak ilerlemesi ile şant infeksiyonu ortaya çıkabilir. Tipik olarak polimikrobiyaldir ve gram negatif organizmalar ön plandadır.

Klinik Tablo

Klinik belirtiler infeksiyonun yeri, etkenin cinsi, hastanın yaşına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Bulantı/kusma, letarji, anoreksi, irritabilite, akut batına benzer belirtiler olabilir. Klasik infeksiyon belirtilerinden ağrı ve ateş şant infeksiyonlarında bildik şekilde görülmeyebilir. Bununla birlikte ateş en sık görülen belirtidir, %14-92 oranında ateş vardır. Ağrı plevral veya periton boşluğunda sonlanan şantların veya yara yerinde ortaya çıkan şant infeksiyonlarının %60'ında vardır.

İnfeksiyona sıklıkla şant disfonksiyonu (olguların % 65'inde) da eşlik eder. İnfeksiyona sekonder şantın fonksiyon bozukluğunda en sık ortaya çıkan belirtiler baş ağrısı, bulantı, letarji veya mental durumda değişikliktir.

Yara veya subkütanöz şant trasesi boyunca ortaya çıkan infeksiyonların tanınması çok kolaydır. Yara infeksiyonunda pürülan akıntı karakteristiktir. Deri altı şant trasesinde görülen selülit veya insizyon yarası infeksiyonunda tabloya eritem ve ağrı değişik oranlarda eşlik eder. İnfeksiyon lokal olduğu için sistemik ateş görülmez.

Şantın proksimal veya distal ucunun yerleşimine bağlı olarak olası klinik tablolar değişebilmektedir.

Şant kateterinin proksimal komponenti BOS boşluğunda ise ventrikülit, apse, ampiyem'e ilişkin klinik tablolar öne çıkacaktır. Spinal subaraknoit alanda ise menenjit belirtileri daha sık görülecektir.

Şantın distal komponenti periton boşluğunda ise peritonit, kist ve absorbsiyonun azalmasına ilişkin belirtiler öne çıkacaktır. Batında psodokist varlığı sıklıkla infeksiyonun göstergesidir. Şant vasküler boşlukta

sonlanıyorsa, bakteriyemi, subakut bakteriyel endokardit, şant nefriti klinik tabloları görülme olasılığı artacaktır. Plevral boşlukta ise plörit ve BOS absorbsiyonunda azalmaya ilişkin klinik tablolar beklenmelidir.

Tanı

İlk adım olarak özellikle çocuklarda viral hastalıklar, tonsillit/farenjit, üriner sistem infeksiyonları, pnömoni, otitis media ve gastrointestinal belirtiler gibi olası infeksiyonlar değerlendirilmelidir. İnfeksiyon yeri kateterin distalı ile sınırlı değilse, rezarvuardan alınan BOS kültürü %95 olasılıkla pozitif sonuç vermektedir. Lomber ponksiyon (LP) ile elde edilen BOS kültürü ancak %25 olasılıkla pozitif sonuç vermektedir. Kateter uçlarının kültürü yararlı olabilir. Bunun için kateter kontamine edilmeden çıkartılıp kültür için gönderilmelidir.

Şant infeksiyonu düşünüldüğünde klinik duruma göre önerilen tanısal yaklaşımlar tablo-1'de görülmektedir.

Tedavi

Santral Sinir sistemi şant infeksiyonlarının standart tedavisinde şu aşamalar vardır.

- I. İnfekte şantın uzaklaştırılması (veya distal ucun eksterne edilip III veya IV. adımdan devam edilmesi)
- II. Eksternal ventrikuler drenajın sağlanması
- III. Etkili sistemik antibiyotik verilmesi
- IV. Eksternal ventrikuler drenaj ile birlikte, günde bir veya iki defa, etkili intraventrikuler antibiyotik verilmesi (İlaç uygulamasından sonra 30 dakika dren klemplenir)
- V. Ventrikuler infeksiyon klinik olarak iyileştikten 3 ila 5 gün sonra, eksternal ventrikuler drenin çıkarılıp intraventrikuler antibiyotiğin kesilmesi
- VI. Yeni bir şantın tercihen uzaklaştırılan infekte şanttan farklı bir yere yerleştirilmesi
- VII.İnfekte şant uzaklaştırıldıktan sonra, 3-7 gün sistemik antibiyotik tedavisinin sürdürülmesi

Tablo-1: Şant infeksiyonunda klinik duruma göre önerilen tanısal girişimler

Klinik durum	Tanısal girişim
Şantın iyi çalışmaması	Rezarvuar pompası ile şant fonksiyonu kontrolü BOS incelemesi Batin veya beyin CT'si Kontrastlı radyografi ile şant kontrolü
Yara veya Şant trasesinde inflamasyon	İnflamasyonlu alan, rezarvuar ve lomber ponksiyon (LP) aspiratının incelenmesi
Proksimal ucun infeksiyonu: menenjit, ventrikülit, beyin apsesi	Beyin ve şant CT'si LP (kitle yoksa)
Distal ucun infeksiyonu <i>Ventrikuloatriyal şant</i> Bakteriyemi (akut veya kronik) Septik tromboflebit Septik pulmoner embolizm İmmun kompleks hastalıkları: Nefrit ve artrit <i>Ventrikuloperitoniyal şant</i> Akut batin, peritonit, barsakta obstrüksiyon veya perforasyon, batin veya karaciğerde apse, peritonda kist	Kan kültürü, endokardit yönünden değerlendirme Kan kültürü Kan kültürü, göğüs filmi, Balgam incelemesi/kültürü Kan kültürü, serum kompleman ve immün kompleks ölçümü, idrar incelemesi Şant ve distal kateter boyunca var olan inflmasyondan alınan aspiratın incelenmesi Batının klinik ve radyolojik olarak cerrahi yönden değerlendirilmesi

Antibiyotik seçimi

Şant rezarvarından elde edilen BOS'nın gram boyası ile incelenmesi, ampirik antibiyotik tedavisi için önemlidir. Kültür sonucu geldiğinde tedavi tekrar değerlendirilmelidir.

Şant infeksiyonlarının çoğundan stafilokoklar sorumlu olduğundan tedavi ve profilakside antistafilokokal antibiyotikler öncelikle düşünülmelidir.

Profilaksi için, operasyondan bir saat önce, ilk doz antistafilokoksik antibiyotik, intravenöz yoldan verilip, 24 saat sürdürmelidir.

Şant infeksiyonlarını önleme stratejisini belirlemede etkenin kaynağı, etkenin alındığı zaman, infeksiyonun doğası ve patogenezi ile risk faktörlerinin dikkate alınması en doğru yaklaşım olacaktır. Bu nedenle çabalar şant materyelinin teknik olarak geliştirilmesine (iyi dizayn edilmiş valf ve rezarvar, silikon elastomer kullanılması), cerrahi ortamın ve şant yerleştirme tekniklerinin iyileştirilmesine yönelmiştir.

Şant infeksiyonlarından kaçınmanın tek yolu şantın kullanılmamasıdır. Bununda alternatif tekniklerin geliştirilmesi ile mümkün olduğu kesindir. Hidrosefali tedavisinde şant ameliyatının yerine en-

doskopik ventrikulotomi uygulaması ile hastalarda daha az şant gerekeceği umudunun gerçekleşmesi ile mümkün olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Blount JP, Hains SJ. *Infections of Cerebrospinal Shunt. Youman's Neurological Surgery, In: Youmans JR, ed. Neurological Surgery, 5th ed. W.B. Saunders Company. 2001*
2. Kaufman BA. *Infections of Cerebrospinal Fluid Shunts. In: Scheld WM, Whitley RJ, Durack DT, eds. Infections of The Central Nervous System. 2nd ed. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, 1997:555-577.*
3. Sadigh M, Gardner P, Leipzig TJ. *Central Nervous System Shunt Infections. in: Gorbach SL, Barlet JG, Blacklow NR, eds. Infectious Diseases, 2nd ed. W B Saunders Co.1998:1425-1431.*
4. Drake JM, Kulkarni AV. *CSF shunt infections. Neurosurg Q 1993; 3:283-294.*
5. O'Brien MS, Haris ME. *Longterm results in the treatment of hydrocephalus. Neurosurg Clin North Am 1993; 4:625-632*
6. Kang JK, Lee IW. *Long-term follow-up of shunting threpy. Child' Nerv Syst 1999; 15:711-717*

LEPTOSPIRA İNFEKSİYONLARI: TÜRKİYE VE DÜNYADA DURUM

Neşe SALTOĞLU

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Adana

Leptospiroz, *Leptospira* cinsi spiroketlerin neden olduğu muhtemelen dünyanın en yaygın, önemli zoonotik enfeksiyonlarından biridir. *Leptospira* sınıfının üyeleri 2 grup altında sınıflanmıştır. *Leptospira interrogans* patojen tür, *Leptospira biflexa* saprofitik türdür. Leptospiroz, *Leptospira interrogans*'ın neden olduğu 240'ın üzerinde serovarin kemiriciler, memeliler, bazı kuşlar ve sürüngenlerde görüldüğü bir enfeksiyondur. *L. interrogans* zorunlu, aerop, heliksoidal, ince, iki periplazmik flagellaya sahip hareketli mikroorganizmadır. Genellikle 6-20 µm uzunluğunda, 0.1 µm çapındadırlar. Spiralleri sık ve sabit olup bir veya iki uçları çengel gibi kıvrımlıdır, burğu hareketi yaparak veya yana doğru hareket eder. Karanlık alan mikroskopisinde veya diğer özel boyalar ile boyanarak görülür.

En sık tanınan serovarları *L. icterohaemorrhagiae* farelerle (*Rattus norvegicus*), *L. hardjo* sığırlarla, *L. canicola* köpeklerle, *L. pomona* domuzlarla atılır. *L. grippityphosa*'nın neden olduğu hastalığa "Bataklık humması", *L. hebdomadis* ve *L. autumnalis*'in neden olduğu hastalığa "Yedi gün humması", *L. pomona*'nın "Domuz çobanı hastalığı" adları verilmiştir.

Leptospiralar birçok konakçı hayvan ile simbiyotik ilişki kurabilir. Renal tübüllerde hastalık oluşturmaksızın uzun süre kalabilir. Leptospiraların infekte hayvanın idrarı veya plasenta ve amniotik sıvı gibi materyalle atıldığı saptanmıştır. Suda veya toprakta haftalar ve aylarca yaşayabilir. Deniz suyunda bile 24 saat yaşayabilir. Özellikle tropikal iklim özelliğini gösteren yerlerde sık olup, çöller hariç tüm dünyada bulunabilir. Onların çevredeki yoğunluğu uygun evcil ve vahşi taşıyıcı hayvanların varlığı ile çevresel değişiklikler, mevsimler ve nemle ilişkilidir. Serovarların bulunma eğilimi sıcak tropikal bölgelerde ılıman alanlardan fazladır. Bu tropik alanlarda hayvanlarda yoğunluğu ve çeşitliliği yansıtabilir. Konak serovar ilişkisi dinamik ve coğrafik alanlar arasında ve zamanla değişir. İzlemler önceki yabancı serovarlara özel türlerde taşıyıcılık için adaptasyonunu gösterebilir.

İnfekte hayvan ile direkt temasla veya infekte hayvanların idrar gibi çıkartıları, kontamine toprak veya su ile indirekt temasla geçebilir. Leptospiralar genellikle tahrip olmuş deri ve muköz membranlardan vücuda girer, konjonktiva ve inhalasyon ile bulaşma nadirdir.

ABD'de fareler insan enfeksiyonunun en sık vektörüdür, bunu köpekler, çiftlik hayvanları, diğer kemiriciler, vahşi memeliler ve kediler izler. İnsanlar son konaktır. İnsandan insana geçiş son derece nadirdir. Detroit bölgesinde Norveç farelerinin %90'ında, ABD'de %42'sinde leptospira taşıyıcılığı bildirilmiştir. Sağlıklı görünen köpeklerin %30-40'ında leptospira taşıyıcılığı saptanmıştır. Evcil hayvanlar arasında leptospira mikroorganizmaları ekonomik olarak önemli hastalığa ve ölüme neden olabilir. Akut ve uzun süre enfeksiyonun belirtileri süt üretiminde azalma, abortus, infertilite, ölüm ve canlı organizmaların kronik olarak üriner yolla atılmasını içerir. Hayvanlar leptospiraları aylar hatta yıllarca çıkarabilir. Hayvanlarda enfeksiyon transplasental,

veneryal veya sütle geçebilir, asemptomatik ya da ölümcül seyredebilir.

Hastalığın pik insidansı yaz süresinde ve erken sonbahardır. Sıklıkla genç erkekler infekte olurlar. Bunda kontamine sularla meslek dışı aktiviteler nedeni ile uğraşın etkisi olduğu bildirilmiştir. Çocukların yüzey suları ve toprakla temasının çok olmasına rağmen leptospiroz onlarda sık saptanmamıştır. Bu, şüphelenme indeksinin düşüklüğü veya klinik görünümün orta şiddetli veya diğer enfeksiyon hastalıklarını önerir olmasından olabilir. Barbados'ta 15 yaş altı çocuklarda insidans 2.25 iken, 15 yaş üzerinde 17.2 olarak belirlenmiştir. Ayrıca klinik bulgu ve belirtiler de erişkinlerden hafif ve mortalite oranı sadece 1.9 olarak belirlenmiştir. Bolivya'da 10 yaş altında seroprevalansı %23, Gabonda ise çocuklarda erişkinlerle karşılaştırılabilir bulunmuştur. Bu durum çocukların leptospira teması olmasına rağmen subklinik hastalık gösterdiğini önermektedir. Seroprevalans çalışmaları dünyada subklinik enfeksiyonun sık olduğunu göstermiştir. Dünya prevalansı oranı tahminin altında olmayı sürdürmektedir. Bunda tanı sorunları oldukça önemlidir. Dünyada leptospiroz ile ilişkili Uluslar arası toplantı 1996'da yapılmıştır. 23 Temmuz 1996'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) organizma ilgili ilk raporu yayınlamıştır.

Leptospiroz uzun süre çiftçiler, veterinerler, kanalizasyon işçileri için mesleki bir hastalık olarak düşünülmüştür. Pirinç ve şeker kamışı üreticileri, kömür madeni işçileri, kasaplar, hayvan toplayıcılar, avcılar, çöp toplayıcılar ve endemik bölgelerde askerler gibi gruplar risk altındadır. Mesleki kazanılan leptospiroz direkt hayvan teması veya hayvan ürünleri ya da kontamine toprak, su ile karşılaşmanın bir sonucu olarak görülebilir.

Son zamanlarda insanın çevre ile ilişkisini izleyebilen ilave bulaş yolları ve enfeksiyon tanımlanmıştır. Çoğu gelişmiş ülkede kontamine sularla yüzme, nehirde rafting gibi kişisel aktiviteler ile ilgili bulaşlar ve epidemiler bildirilmiştir. Özellikle macera turuna katılan turistlerde ve endemik ülkelerde su ile ilgili aktivitelerle görülebilir. Bir çalışmada nehirde yüzmeye atfedilen risk %38'dir. 1987-1991 yılları arasında Hollanda'da bildirilen 237 vakanın hemen tamamı seyahat edenlerde tanımlanmıştır. ABD'de triatlona katılan atletlerde muhtemelen yarış sırasında 1.5 millik yürüyüşle ilgili olarak leptospira enfeksiyonu bildirilmiştir.

Leptospirozun büyük epidemileri Orta ve Güney Amerika ve Karayibler'de tufanlar, tropikal fırtına ve kasırga ile ilişkili açıklanamayan ateşli hastalıkların araştırılmasından sonra bildirilmiştir. Irmak, dere, küçük çay boyunca yürüyüşler, kirli göl veya su birikintisinde yüzülmesi ile yemek hazırlanan alanda kemiricilerin bulunması gibi durumlar hastalıkla ilişkili tanımlanan risk faktörleridir.

İngiltere Halk Sağlığı laboratuvarı yılda sadece 50 insan izolasyonu, hastalığın Ekim ayında pik yaptığı, ancak tanının hafif seyirli olgularla gözden kaçabileceğini bildirmiştir. ABD'de sıklıkla Florida ve Lu-

isiana'da yılda yaklaşık 100, Fransa'da 400 olgu bildirilmiştir. Hawaii'de yıllık insidansı 100.000'de 128'dir. Hawaide insan leptospirozunda %500 artış bildirilmiştir. Tropikal bölgelerde özellikle yağmurlu mevsimlerde leptospiroz nedeni bilinmeyen ateşin önemli sebebidir. Bazı tropikal ülkelerde lokal serovarlarla antikor prevalans oranları geçirilmiş veya yakın zamanda infeksiyon için %80'lere çıkabilir. ABD'de oran %0.5 iken Hawaide %1.8 olarak belirlenmiştir. Tayland'da yıllık insidansı 100.000de 0.3, İrlandada milyonda 1.3, Seyşel adalarında 100.000de 45, Barbadosda 19.2 olarak tanımlanmıştır. Bangladeş çalışmasında kontrol grubu olarak seçilen 30 kişinin %48'inde leptospira antikor pozitifliği saptanmıştır.

Gelişmekte olan ülkelerde leptospiroz hem endemik hem de epidemik olarak görülebilir. Bulaş riski mesleki veya diğer aktiviteler ile sınırlanmamıştır, ancak geniş popülasyonda yaygındır. Gelişmekte olan ülkelerde artış kent popülasyonunu artışı, sel, şehir tahribi ile ilişkilidir. Salgınlar Hindistan, Salvador ve Brezilya gibi dünyanın çeşitli kesimlerinde şiddetli yağmurlarla ilişkilidir. Değişen iklim, su baskınları topraktan organizmaların hareketini veya yüzey sularına kanalizasyon karışımını kolaylaştırır. Leptospiroz olgularında artış toprak hareketi ile ilişkili olabilir.

Türkiye'de leptospiroz ile ilgili çalışmalar sıklıkla hayvanlarda yapılan seroepidemiolojik çalışmalar ile insanlarda olgu sunumları niteliğindedir. Türkiye'de leptospiroz insidansı ve prevalansının bildirildiği geniş seri çalışmalar yoktur. Pirinç ekimi yapılan Çukurova bölgesi, Bursa'da Karacabey harası, Karadeniz bölgesinde infeksiyonun sıklığı bildirilmiştir. İnsanlarda sero-epidemiolojik çalışmalarda %2-12, hayvanlarda ise %3.5-63 oranlarında saptanmıştır. Türkiye'de *L icterohaemorrhagiae*, *L grippityphosa*, *L bovis*, *L hebdomatis*, *L autumnalis*, *L seiroe*, *L pomona*, *L butembo* ve diğer serotiplerin izole edildiğini bildirmişlerdir. Türkiye'de leptospiroz ile ilgili ilk yazı 1915 yılında Reşat Rıza bey tarafından yayınlanmış, hayvan deneyleri ise 1922 yılında Hüsameddin Şerif bey tarafından yapılmıştır. Daha sonra Plevnelioğlu Batı Trakya'da askerler arasında II. Dünya savaşı sırasında 2 leptospiroz vakasını kesin olarak kanıtlamıştır. Unat ve ark 1960'lı yıllarda leptospira şüpheli hastaların kanlarında %9 oranında *L icterohaemorrhagiae*, *L grippityphosa* ve *L bovis*'e karşı antikor belirlemiştir. Fazlı'nın orta ve güneydoğu Anadolu bölgesinde kemiricilerde yaptığı çalışmada *L grippityphosa* sık olmakla birlikte *L autumnalis*, *L djasiman*'a karşı antikor saptanmıştır. Fazlı leptospira şüpheli insanların serumlarında leptospira antikor pozitifliğini %3 oranında bildirmiştir. Vakaların yarısında *L butembo* belirlenmiş, ayrıca *L icterohaemorrhagiae* ve *L grippityphosa*'ya karşı da antikor mevcuttur. Vardar ve ark. hayvanlardan *L grippityphosa*'yı izole etmişlerdir. 1972 yılında Tuncel ve ark Erzurum ve çevresinde hayvan teması olan kişilerde leptospira antikorlarının yüksek olduğunu belirlemiştir. Walter ve ark. Çukurova bölgesinde hayvanlarda *L hebdomatis*'e karşı %61 ve *L grippityphosa*'ya karşı %26 oranında antikor saptamışlardır. Yine aynı bölgede 1995 yılında Sadr ve ark'nın seroepidemiolojik çalışmasında hayvancılıkla uğraşan asemptomatik kişilerin serumlarında sıklıkla *L icterohaemorrhagiae* ve daha az oranda *L grippityphosa*'ya karşı antikor bulunmuştur. Trakya ve Batı Anadolu'da Ulaş ve ark'nın 1973 yılında yaptıkları çalışmada hayvanlarda *L grippityphosa*, *L seiroe* ve *L icterohaemorrhagiae*'ya karşı antikorlar saptanmıştır. Sümbül ve ark Karadeniz bölgesinde farelerde *L interrogans*'i doku ve organlarda belirlemiştir. 1999 yılında Şencan ve ark Orta Karadeniz bölgesinde risk grubu kişilerde leptospira antikor pozitifliğini %4, kontrollerde ise %0.05 olarak bildirmişlerdir. 2001 yılında Refik saydam Hıfzısıhha Merkezinin Ankara'da mezbaha işçilerinde yaptığı çalışmada *L australis*'e karşı %2 oranında antikor saptanmıştır. Weil hastalığı ile ilgili bildirilen olgu sunumları ise sıklıkla Çukurova, Karadeniz, Marmara bölgelerini içermektedir. Saltoğlu ve

ark. Çukurova bölgesinde; Leblebicioğlu, Sümbül ve ark. Orta Karadeniz bölgesinde; Çaylan ve ark doğu Karadeniz bölgesinde; Hasman ve ark İstanbul'da Weil hastalığı tanısı almış olguları bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda MAT ve ELİSA testi ile sıklıkla *L icterohaemorrhagiae*'ya karşı antikor pozitifliği saptanmıştır. Ülkemizde tarım ve hayvancılığın önemi ve iklimin özellikleri nedeni ile kuşkusuz bu oranların insanlarda daha yüksek bulunacağı söylenebilir. Çok merkezli çalışmaların olmaması, spesivitesi yüksek, ucuz ve hızlı tanıda halen sorunlar ülkemizde gerçek sonuçların ortaya konulmasını engellemektedir. Özellikle yağışın bol olduğu, sulu tarımla uğraşılan, subtropik iklim özelliği olan bölgelerimizde leptospira infeksiyonların görülmesi kaçınılmazdır. Subklinik seyir gösteren hastaların varlığı nedeni ile klinik tanıda kayıplar olabilir. Bununla birlikte Weil hastalığına ait bulgulara sahip hastalarda leptospiranın araştırılması bildirilen vaka oranlarını etkileyecektir.

Leptospira cinsinin patojen üyeleri ile insanlarda meydana gelen infeksiyonlar asemptomatik infeksiyondan sarılık, hemorajik diyatez, akut renal yetmezlik, aseptik menenjitte neden olabilen ve ölüme sonuçlanabilen Weil hastalığı adı verilen klinik tabloya kadar çok geniş bir spektrum gösterebilirler. Weil hastalığı tüm hastaların %10 kadını kapsar, erken tanı hastalığın yönetimi ve tedavisinde çok önemlidir. Leptospirozda inkübasyon periyodu 7-12 gün arasındadır. Septisemik faz ve immun faz olarak 2 fazda görülebilir. Fatalite hastalığın seyri-ne bağlı olarak %18-40 oranında bildirilmektedir. Hastalar sıklıkla renal yetmezlik, ARDS, kollaps, aritmiler nedeni ile yaşamlarını kaybedebilirler. Çocuklarda fatalite solunum yetersizliği ile ilişkili bulunmuş, az sayıda vakada dializ ihtiyacı belirlenmiştir. Weil hastalığında destek tedavi ve yakın izlem önemlidir. Antimikrobiyal tedavi hastalığın şiddetini ve süresini azaltmaktadır. Antibiyoterapiden maksimum yararlanmak için erken tanı gereklidir. Tanıda sıklıkla mikroskopik aglutinasyon testi (MAT), kültür, ELİSA, dot-ELİSA yöntemleri kullanılmaktadır. Tedavide penisilin ve amoksisilin, doksisisiklin ve tetrasiklinler önerilmektedir. Ciddi olgularda parenteral penisilin tedavisi oldukça etkili bulunmuştur. Oral doksisisiklinin hastalığın süresini kısalttığı, leptospirürü önleyebileceği bildirilmiştir.

Korunmada doksisisiklinden yararlanılabilir. Genel koruyucu önlemler evcil hayvanların aşılanması, kemiricilerin kontrolü ile. İnsanlarda profilaksi için aşı kullanılması sadece Rusya, Çin, Japonya, Vietnam gibi ülkelerde bildirilmektedir, ancak aşının etkisi iyi bilinmiyor. Ayrıca çok sayıda serovarin varlığı immunizasyon ile genel korunmayı hemen hemen imkansız kılar. Hayvan aşıları etkilidir ve birçok insan infeksiyonunu azaltabilir. Bununla birlikte aşılanmış köpeklerin hala insanları infekte edebileceği bildirilmiştir. Bunun yanısıra çevre koşullarının düzeltilmesi, kontamine sularla temasın önlenmesi toplum sağlığı açısından önemli görünmektedir. Su sporları sırasında leptospira ile temas koruyucu elbiselerin kullanımı ile azaltılabilir. Su sanitasyonunda iyileşme, çevresel teması azaltma için davranış değişiklikleri endemik bölgelerde leptospiroz riskini azaltabilir. Risk grubundaki mesleklerde koruyucu elbiseler etkilidir. Bazı risk gruplarında örneğin askerlerde endemik alanlar için haftada bir 200mg doksisisiklin kullanımı önerilmiştir.

Sonuç olarak, ciddi leptospiroz (Weil hastalığı) yaşamı tehdit eden bir hastalıktır. Özellikle subtropikal bölgelerde yaşayan, sulu tarımla uğraşan veya mesleki bulaş olabilecek kişiler risk altındadır. Hastalığın fatalitesi yüksek olduğu için ateş, sarılık, kas ağrıları, konjonktival kızarıklık, baş ağrıları gibi şikayetleri olan hastalarda ayırıcı tanıda leptospirozun prognostik değeri vardır.

KAYNAKLAR

1. Ashford DA, Kaiser RM, Spiegel RA, et al. Asymptomatic infection and risk factors for leptospirosis in Nicaragua. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 63

- (5): 249-54.
2. Babür C, Kılıç S, Özdemir V, Erol E, Esen B. Ankara ili mezbahaları çalışanlarında anti-leptospira antikorlarının araştırılması. X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana, Kongre Kitabı, s: 247.
 3. Çaylan R, Aydın K, Köksal İ. Leptospirosis tanısıyla izlediğimiz olgular. ANKEM Derg 2001; 15 (2): 211.
 4. Farr WR. Leptospirosis. Clin Infect Dis 1995; 21: 1-8.
 5. Fazlı ŞA. Leptospirolojide son gelişmeler ve şimdiye kadar Türkiye'de tespit edilen Leptospira serotipleri. Mikrobiyoloji Bül 1970; 4: 216-22.
 6. Fazlı ŞA. Türkiye'de insan, evcil hayvan ve yabani kemirici serumlarında leptospira yönünden serolojik incelemeler. Türk Hij Tec Biyol Derg 1970; 30: 155-84.
 7. Haake DA; Dundoo M, Cader R, et al. Leptospirosis, water sports, and chemoprophylaxis. Clin Infect Dis 2002; 34(9): e40-3.
 8. Hasman H, Gündüz A, Çetin B, Çalıcı A, Seber E. Yedi leptospiroz olgusunun değerlendirilmesi. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 15-19 Ekim 2001, Adana, Kongre Kitabı, s: 247.
 9. Kocabalkan F. Türkiyede leptospiroz ve leptospiroz tanısına ilişkin sorunlar. 3. Ulusal İnfeksiyon hastalıkları Kongresi, 22-26 Nisan 1991, Antalya, Kongre Kitabı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No: 15, 154-62.
 10. Kupek E, de Sousa Santos Faversoni MC, Souza Philippi JM. The relationship between rainfall and human leptospirosis in Florianopolis, Brazil, 1991-96. Braz J Infect Dis 2000; 4 (3): 131-4.
 11. Leblebicioğlu H, Şencan İ, Sünbül M et al. Weil diseases: report of 12 cases. Scand Infect Dis 1996; 28: 637-39.
 12. Marotto PC, Marotto MS, Santos DL, Souza TNL, Seguro AC. Outcome of leptospirosis in children. Am J Trop Med Hyg 1997; 56 (3): 307-10.
 13. Outbreak of leptospirosis among white-water rafters-Costa Rica, 1996. (From CDC) JAMA 1997; 278 (10): 808.
 14. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of Leptospira spp. in humans. Microbes and Infect 2000; 2 (10): 1265-76.
 15. Saltoğlu N, Aksu HS, Taşova Y, Arslan A, Düdar İH, Köksal F. Leptospirosis: Twelve Turkish patients with Weil Syndrome. Acta Med Okayama 1997; 61: 301-4.
 16. Saltoğlu N. Leptospiroz ve yurdumuzdaki önemi. İnfeksiyon Derg 1998; 12 (2): 261- 65.
 17. Sunbul M, Esen S, Leblebicioğlu H, Hokelek M, Pekbay A, Eroglu C. Rattus norvegicus acting as reservoir of Leptospira interrogans in the Middle Black Sea region of Turkey, as evidenced by PCR and presence of serum antibodies to leptospira strain. Scand Infect Dis 2001; 33 (12): 896-8.
 18. Şencan İ, Leblebicioğlu H, Sünbül M ve ark. Samsun'da insan ve hayvanlarda leptospiroz sıklığı. Flora 1999; 4 (1): 58-63.
 19. Tangkanakul W, Tharmaphornpil P, Plikaytis BD, et al. Risk factors associated with leptospirosis in Northeastern Thailand, 1998.
 20. Tappero JW, Ashford DA, Perkins BA. Leptospira species (Leptospirosis). In: Mandell GL, Douglas R, Bennett J eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. New York, Churchill Livingstone, 2000: 2495-501.
 21. Tuncel E, Ögütman R. Erzurum bölgesinde leptospiroz incelemeleri. Türk Hij Tec Biyol Derg 1974; 34: 101-21.
 22. Update: Leptospirosis and unexplained acute febrile illness among athletes participating in triathlons-Illinois and Wisconsin. JAMA 1998; 280 (17): 1474-75. (MMWR 1998; 47: 673-76.) Vinetz JM, Glass GE, Flexner CE, Mueller P, Kaslow DC. Sporadic urban leptospirosis. Ann Intern Med 1996; 125(10): 795-98.
 23. Update: Outbreak of acute febrile illness among athletes participating in Eco-Challenge-Sabah 2000-Borneo, Malaysia, 2000. Center for Diseases Control and Prevention, MMWR, 2000: 50: 21-24.
 24. Vardar T. Türkiyede 1963-1974 yılları arasında evcil hayvanlarda leptospirosis. Etlik Vet Enst Derg 1976; 4: 147-62.
 25. Vinetz JM. Leptospirosis Curr Opin Infect Dis 2001; 14 (5): 527-38.
 26. Walter E, Brewer A, Alexander D, Hakkioğlu F. Rice-field leptospirosis in Turkey. A serological survey. Am J Trop Med Hyg 1960; 9: 229-39.
 27. Watt G, Tuazor ML, Calubaquib C, Santiago E, Ranoa CP, Laughlin LW. Placebo-controlled trial of intravenous penicillin for severe and late leptospirosis. Lancet 1988; 1: 433-35.
 28. Yersin C, Bovet P, Merien F, Wong T, Panowsky J, Perolat P. Human leptospirosis in the Seychelles (Indian Ocean) : A population-based study. Am J Trop Med Hyg 1998; 59 (6): 993-40.

LEPTOSPIROZİSİN KLİNİK BULGULARI

Mustafa SÜN BÜL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Samsun

Leptospira infeksiyonları subklinik hastalıktan; renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği ve hemorajik diyatez ile birlikte olan ölümcül hastalığa kadar değişebilir. İnkubasyon dönemi birkaç gün ile 30 gün arasında olup, ortalama 1-2 haftadır (1). Leptospirozisli hastaların % 90'ında hastalık hafif, anikterik ve kendi kendini sınırlayan ateşli bir hastalık şeklindedir (2). Hastalık nonspesifik semptomlarla başlar. Çoğu kez hastalar hekime başvurmamış veya hastalıktan şüphelenmediği için gözden kaçırılır. Ciddi ikterik leptospirozis veya Weil hastalığı vakalarının % 5-10'unda görülür (3). Hastalığın hem subklinik formunda ve hem de ciddi formunda, akut ve bir immun fazın takip ettiği septisemik faz olmak üzere iki döneme ayrılır (1). Leptospirozis dönemi genellikle bir hafta sürer (4-7 gün). Bu dönemde leptospiralar kan, BOS ve diğer dokularda saptanabilir. Hastalığın ikinci haftasında, kanda antikorlar oluşmuştur; 4-30 gün kadar devam eden bu "immun" dönemde kanda ve BOS'da leptospiralara rastlanmazken, böbrekte, idrarda ve göz sıvısında bulunurlar (2).

Anikterik Leptospirozis: Çoğu hasta subklinik veya hafif semptomlarla başlar. Az sayıda hastada ise ani başlangıçlı olup ateşle birlikte diğer semptomlar titreme, baş ağrısı, miyalji, karın ağrısı ve daha seyrek olarak cilt döküntüleridir. Ateş bifazik olabilir ve geriledikten 3-4 gün sonra tekrar edebilir (4). Özellikle sırt, karın ve baldır kaslarını tutan miyalji leptospiral infeksiyonun önemli bir özelliğidir. Boğaz ağrısı ve döküntü daha seyrek görülen belirtilerdir. Bazan fotofobi gelişebilir. Bu anikterik sendrom genellikle bir hafta sürer, antikorların ortaya çıkmasıyla geriler. Semptomlu veya semptomsuz aseptik menenjit hastalığın immun fazının karakteristiğidir ve yaklaşık hastaların % 25'inde görülür. Semptomatik hastalar bitemporal ve frontal yoğun baş ağrısından şikayet ederler. Mental konfüzyon görülebilir. Birçok vakada öksürük, göğüs ağrısı ve az sayıda hastada hemoptizi pulmoner tutulumun bulgularıdır (3,5).

Fizik muayenede saptanan en sık bulgu ateştir. Ateş 1-3 gün içinde azalır. Önemli klinik bulgular kanamalı veya kanamasız konjunktival hiperemi, fotofobi, göz ağrısı, kas tonusunda artış, hepatosplenomegali ve lenfadenopatidir. Daha az saptanan bulgular ise maküler, makulopapüller, eritematöz, ürtikeryal veya hemorajik olabilen döküntüdür. Nadiren koma, hemipleji ve transvers myelit gibi ciddi nörolojik bozukluklar gelişebilir. Hastalığın başlangıcından 5-7 gün sonra leptospiralar idrardan izole edilebilir. Rutin idrar analizleri hafif proteüri, lökositüri ve /veya hematüri ve hyalen, granüler silindirleri gösterir (1,3).

Hastaların birçoğu 1 hafta içerisinde asemptomatik olurken diğer bir kısmında 1-3 günlük intervallerden sonra hastalık nüks eder. Bu ikinci fazda serumda aglutinin antikorlar oluşur. Leptospirozis birinci faza göre semptomlar daha değişkendir. Genellikle bu semptomlar birkaç gün içinde sonlanır, fakat bazen da haftalarca sürebilir. Ateş ve miyalji leptospirozis faza göre daha hafiftir. İmmun fazda önemli bir bulgu aseptik menenjitin gelişmesidir. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda lenfositik pleositoz vardır ve hücre sayısı mm³'de 500'ün altındadır. Protein hafif artmıştır, glukoz düzeyi normaldir. Meningeal semptomlar birkaç gün içinde azalırken, pleositoz iki hafta kadar sürer (5) .

İkterik Leptospirozis (Weil Hastalığı): Leptospirozisin ciddi formu olan Weil hastalığı sarılık, renal disfonksiyon, hemorajik diyatez ve yüksek mortalite ile karakterizedir (6) Sıklıkla L. icterohaemorrhagiae/copenhageni serovarlarıyla meydana gelmekle beraber, diğer serotiplerle de görülebilir (7). Hastalığın başlangıcı anikterik formdan farklı değildir, bununla beraber başlangıçtan 4-9 gün sonra sarılık, kardiyak aritmiler, renal ve vasküler disfonksiyon gelişir. Weil hastalığı seyrinde görülen sarılık ciddi olabilir ve deriye portakal sarısı bir renk verir. Sarılık tipik olarak hepatik kapillerlerin vasküler hasarı nedeniyle oluşur, hepatosellüler nekroz yoktur. Hepatomegali ve batin sağ üst kadranda hassasiyet bulunur. Hastaların % 20'sinde splenomegali vardır. Serum bilirubin seviyeleri genellikle 20 mg/dl'nin altındadır, fakat nadiren 80 mg/dl'ye kadar çıkabilir. Serum transaminaz seviyeleri, genellikle 200 U/lt'yi geçmez, iyileştikten sonra karaciğer enzimleri normale döner (1,8). Hipoprotrombemi sık değildir ve K vitamini tedavisine yanıt verir. Akut olarak ikter gelişen hastada, serum transaminaz seviyelerinde orta derecede yükselme, kreatinin fosfokinaz düzeyinde belirgin artış, leptospirozis için uyarıcı olmalıdır. Ciddi sarılığı olan hastaların bazılarında sadece minimal renal tutulum olabilir ve leptospirozisten ölüm nadiren karaciğer yetmezliğine bağlıdır (2,5).

Renal Tutulum

Akut renal yetmezlik, sıklıkla sarılığın eşlik ettiği, hastalığın ikinci haftasında üremi ve oligürinin hızlı başlangıcı ile karakterizedir. Kan üre azot düzeyleri 100 mg/dl'nin altındadır ve serum kreatinini hastalığın akut döneminde 2-8 mg/dl düzeyindedir, fakat bazen bu değerler sırasıyla 300 ve 18 mg/dl'yi aşabilir (1,7). Aynı anda gelişen hipovolemeye neden olan dehidratasyon ve hipotansiyon renal hasarı şiddetlendirir. Anürinin gelişmesi kötü prognosis işaretidir. Vakaların bir kısmı diyaliz gereksizdir, diyalizle düzelebilen, diğer bir kısmında diyalize gereksinim vardır. Renal fonksiyonlar sekel bırakmaksızın düzeldir (5,8). Akut böbrek yetmezliği ile birlikte olan vakalarda serum amilaz düzeyleri belirgin olarak yüksektir, fakat klinik olarak pankreatit semptomları sık değildir (4).

Akciğer Tutulumu

Leptospirozisde akciğer tutulumu sık görülür. Öksürük, dispne, göğüs ağrısı vardır. Ciddi hemorajik pnömonit ve akut pulmoner distress sendromu infeksiyonun önemli bulgularından olabilir ve hepatik ve renal yetmezliğin olmadığı durumlarda da gelişebilir. Akut hastalığın seyri sırasında öksürükle aynı anda hemoptizi ortaya çıkar. İlerleyici akciğer tutulumu ile birlikte daha sık alt loblarda olmak üzere ekmeke içi tarzında küçük nodüller dansiteler, konsolidasyonlar görülür. Radyolojik tutulum yoğun olduğunda bibasiler raller duyulabilir (1).

Kalb Tutulumu

Kalb tutulumu çoğu hastada vardır. İkterik ve nonikterik hastalarda çeşitli elektrokardiyografik değişiklikler saptanır. Kardiyak moni-

tarizasyon yapılan hastaların beşte birinde atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, taşikardi, prematüre ventriküler vuruuları içeren ventriküler taşikardi izlenmiştir. Şokla birlikte kardiyovasküler kollaps ciddi destek tedavisinin olmadığı hastalarda aniden gelişebilir ve fatal seyredir. Akut koroner arterit ve aortit postmortem incelemede sık görülmüştür. Konjestif kalb yetmezliği nadir görülür (1,9).

Hematolojik Sistem Tutulumu

Weil hastalığında peteşi, purpura, ekimoz ve burun kanaması gibi hemorajik bulgular görülebilir. Ayrıca gastrointestinal kanama, pankreas, adrenal ve subaraknoidal kanama nadiren bildirilmiştir (1). Trombositopeni bir çok vakada görülmektedir ancak geçicidir ve yaygın damar içi pıhtılaşmasına neden olmaz (10).

Göz Tutulumu

Ciddi leptospirozisde göz bulguları bildirilmiştir. Bazı serilerde konjunktival hiperemi hastaların çoğunluğunda rapor edilmiştir. Skleralarda ikerle birlikte konjunktival hipereminin varlığı Weil hastalığı için patognomoniktir. Az sayıda vakada akut hastalık iyileştikten sonra unilaterale veya bilateral anterior uveit meydana gelebilir. Uveit akut hastalıktan haftalar, aylar veya yıllar sonrasına kadar devam edebilir (4).

Diğer Komplikasyonlar

Gebelikte akut infeksiyonun abortusa ve ölü doğuma neden olduğu bildirilmiştir. Leptospiral anne sütünden izole edilmiştir. Nadir komplikasyonlar serebrovasküler olaylar, rabdomiyoliz, trombotik trombositopenik purpura, akut kolesistit, eritema nodozum, aortik stenoz, Kawasaki sendromu, reaktif artrit, epididimit, sinir paralizileri, erkeklerde hipogonadizm, Guillain-Barre sendromudur. Serebral arterit rapor edilmiştir (4). Weil hastalığının mortalitesi yüksek olup % 5-15 arasında değişir (1).

Kronik veya Latent İnfeksiyon

Anektodal raporlar leptospirozisin, Lyme gibi diğer spiroketal infeksiyonlara benzer semptomlar meydana getirebildiğini göstermektedir. Ancak bu kuramı destekleyecek çok az bulgu vardır. Yukarıda belirtildiği gibi akut leptospirozisin bir sekeli olarak üveit kronik bir tablodur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda leptospiral DNA hastaların göz sıvısında gösterilmiştir. Bir çalışmada 11 hasta akut leptospirozis düzeldikten sonra ortalama 22 yıl takip edilmiş ve bunların 4'ün-

de kronik başağrısı, ikisinde görme bozukluğu saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda karaciğer ve böbrek hastalığının sürdüğünü gösteren herhangi hematolojik ve biyokimyasal anormallik saptanmamıştır. Daha sonra diğer nedenlerden dolayı kaybedilen hastaların dokularında leptospiral kronik olarak kaldığını gösteren bir çalışma yoktur (4).

Ayırıcı Tanı

Leptospirozisin viral hepatit, infeksiyöz mononükleoz, sarı humma, Hantavirus infeksiyonları, riketsiya infeksiyonları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (6).

KAYNAKLAR

1. Tappero JW, Ashford DA, Perkins BA. *Leptospira species (leptospirosis)*. In: Mandell G.L, Bennett J.E, Dolin R. (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th edition. New York, Churchill Livingstone 2000;2495-2501.
2. Gültekin M. *Leptospira türleri*. In: *İnfeksiyon Hastalıkları*, (Eds) Topçu A W, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2002;1757-1764.
3. Kelley PW. *Leptospirosis*. In Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (Eds). *Infectious Diseases*. Second edition. Philadelphia. W.B. Saunders Company 1998:1580-1587.
4. Levett PN. *Leptospirosis*. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(2):296-326.
5. Speelman P. *Leptospirosis*. In Fauci SA, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. (Eds). *Principles of Internal Medicine*. 14th Edition. New York. McGraw-Hill Companies Inc 1998:1036-1038.
6. Leblebicioğlu H, Sünbül M. *Leptospirosis: Diagnosis and treatment*. *Infectious Diseases Practice* 2003;27(1):171-174.
7. Leblebicioğlu H, Şencan I, Sünbül M, Altıntop L, Günaydın M. *Weil's Disease: Report of 12 cases*. *Scand J Infect Dis*. 1996;28:637-639.
8. Şencan I, Sünbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydın M, Leblebicioğlu H. *Leptospirozisli hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi*. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1998;32:273-283.
9. Cowan G. *Leptospirosis*. In Armstrong D, Cohen J (Eds). *Infectious Diseases*. Mosby Harcourt Publishers. First Edition Vol 2. Philadelphia. 1999:34.18-34.19.
10. Turgut M, Sunbul M, Bayirli D, Bilge A, Leblebicioğlu H, Haznedaroglu I. *Thrombocytopenia complicating the clinical course of leptospiral infections*. *J Int Med Res* 2002;30:535-540.

LEPTOSPIROZİSTE KLİNİK MİKROBİYOLOJİK TANI

Vildan ÖZDEMİR

Etilik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü Leptospira Teşhis Laboratuvarı, Ankara

Leptospirozis, genel adı Leptospira olan uzun sarmal mikroorganizmaların evcil hayvanlarda, insanlarda ve rodentlerde neden olduğu infeksiyöz hastalıklara verilen ortak bir isimdir. Şimdiye kadar insan ve hayvanlardan izole edilmiş parazitik leptospiralarda, 26 serogrup içinde 210'den fazla serotip saptanmıştır

Leptospira'lar Gram negatif, hareketli, sporsuz, obligat aerob, kapsülsüz, sarmal biçimde mikroorganizmalardır. Serotipler morfolojik olarak aynıdır. Konvansiyonel mikroskoplarla görülemezler. Karanlık saha mikroskobu ile incelendiğinde sıvı besi yeri içerisinde karakteristik hareketleri gözlenebilir (8).

İnsanlarda görülen leptospiral infeksiyonlar, sebep olan serotiplere göre isimler almışlardır (10). Serotip icterohaemorrhagiae için 'Weil's disease', serotip hebdomadisi için 'Seven-day fever', serotip autumnalis için 'Autumn-fever' veya 'Fort-Bragg fever', serotip batavia için 'Rice-field-fever' veya 'Short-term spirochaetal fever', serotip grip-potyphosa için 'Swamp' veya 'Mud-fever', serotip pomona için 'Swine-herd's fever' adları kullanılmıştır. Veteriner dalında da, köpeklerdeki serotip icterohaemorrhagiae için 'Yellows', serotip canicola için 'Stuttgart' hastalığı veya köpek tifosu ve sığırlardaki serotip grip-potyphosa için 'İnfeksiyöz hemoglobini' gibi terimler kullanılmıştır.

DİREK TANIDA ÖRNEKLERİN TOPLANMASI, GÖNDERİLMESİ VE SAKLANMASI

İnsan ve hayvanlardaki leptospirozisin teşhisi her zaman sorun olmuştur. Laboratuvar teşhisi ya etkenlerin kan, idrar, karaciğer ve böbrek gibi organlardan izole edilmesi ile direkt, ya da dolaşımdaki spesifik antikorların ortaya konmasıyla indirekt olarak sağlanabilir (12).

Leptospiraların direkt teşhisi kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve idrardan karanlık saha ya da floresan mikroskobu ile yapılabilir. Az sayıda leptospiralardan santrifüj ile çöktürülseler bile fibriller ve hücre atıklar nedeniyle teşhiste tecrübe gerektirir. Anilin boyalarıyla kolay ve iyi boyanmayan leptospiralar, Giemsa ve daha iyi olarak da fiziksel olarak dokularda gümüşleme (Levaditi, Fontana, Warthin-Starry) yöntemleriyle boyanırlar ve görülebilirler (24). Ayrıca immunperoksidad (21) ve immunogold (23) boyama tavsiye edilmektedir. Dokular ve vücut sıvılarındaki leptospiraları ortaya koymada floresan antikor tekniğinden de yararlanılmıştır. Ancak serotiplere özgü konjugat kullanılmalıdır (7).

Kan, BOS ve idrar leptospiraların ortaya konmasında hastalardan alınacak materyallerdir. Antibiyotik tedavisine başlamadan ve ateş devam ediyorsa ilk 10 gün içinde kan ve BOS kültür için çok uygundur. Kültür hemen yapılmıyorsa kan, heparin veya sodyum okzalate bulunan tüplere alınmalıdır. İnhibitör etkisi olabileceğinden sitrat solüsyonlarından kaçınılmalıdır (29). Örnekler 5-20°C'de saklanmalı ve bir hafta içinde kültür yapılmalıdır. Leptospiraların kültürleri ve izolasyonu için çeşitli besi yerleri kullanılır. Üremelerinde tiamin (B₁) siyanocobalamin (B₁₂), demir ve 15 veya daha fazla karbon içeren uzun zincirli yağ asitlerine gereksinim duyarlar (14). Patogen suşlar için besi yerlerine %10 sığır serum albumini (6,16) veya tavşan serumu ilave edilir. Serotipler, biyokimyasal aktiviteleri ile ayırlamazlar (20).

Birinci haftadan sonra uygun olan örnek idrardır. Asidik olması nedeniyle birkaç saat içinde kültür yapılmalıdır veya 5-20°C'de %1'lik sığır serum albumin ile 1/10'lük dilüsyonu yapılarak saklanmalıdır (4).

Ölüm gerçekleşmiş ise çeşitli dokulardan özellikle de karaciğer, böbrek ve beyinden, leptospiraların otolitik dokuda yaşayamayacağı düşünülerek 4 saat içinde kültür yapılmalıdır (4).

Az sayıda leptospiraların izolasyonunda suni besiyerleri yetersiz kaldığından alınan materyaller laboratuvar deney hayvanlarına enjeksiyon yolu ile verilmektedir. En çok yavru hamster ve kobaylar kullanılmaktadır. Bunun yanısıra yavru tavşan, şinşila ve civcivlerden de faydalanılmaktadır.

Leptospiraların doğasındaki bu seçicilik, çabuk ve hassas nükleik asit hibridizasyonuna dayanan testlerin geliştirilmesinde öne çıkarmıştır (18,26). PCR tekniği ile doku serum ve idrardan leptospiraları tespit etmek mümkün olmaktadır (25). Örneklerden leptospiraların teşhisinde genomik DNA problemleri ile direkt hibridizasyon karanlık saha ve floresan mikroskop veya gümüş boyama kadar hassas değil ancak spesifiklerdir.

İNDİREK TANI

Bakteriyoskopi ile kesin sonuca gidilememesi ve kültür sonuçlarının çok zaman alması nedeniyle leptospira antikorlarını belirlemede, aglutinasyon, komplement fikzasyon, hemaglutinasyon test ve ELISA gibi serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Serolojik yöntemlerle leptospirozisin teşhisi uygun zamanda alınan kan örneklerinden yapılmaktadır. Akut leptospirozisin ateşli döneminde alınan örneklerde spesifik antikorlar bulunmaz, bundan dolayı 10 -14 gün sonra tekrar örnek alınmalıdır. Bir serogrup içindeki serotipler arasında ve bazı serogruplar arasında kros reaksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir (11).

Makroskopik aglutinasyon test için antijenler formol ile inaktive edilip santrifüj edildikten sonra standart yoğunluğa ayarlanır. Aglutinasyon gözle okunabilir. Mikroskopik aglutinasyon test kadar spesifik değildir ve eski infeksiyonlar ile yeni infeksiyonlardaki antikorları birbirinden ayıramaz (13).

Mikroskopik Aglutinasyon Test (MAT), (3, 8) standart prosedür olarak kabul edilir ve serolojide en yaygın kullanılan yöntemdir. Test edilecek serumlarda ısı ile inaktivasyona gerek yoktur. Test için bazı laboratuvarlar formollü antijenleri canlı antijenlere tercih etmektedirler. Yoğunluğu ve saflığı uygun 4-7 günlük kültüre %0.3 konsantrasyonunda nötral formalin ilave edilir. Antijen 5°C'de birkaç hafta saklanabilir. Ancak, bu testte lizis oluşmaz. MAT, leptospirozisin teşhisinde referans test olmasına rağmen, hassaslığı ve güvenilirliği, kronik taşıyıcıları belirlemede ve aşı antikor titresi ile infeksiyon antikor titresini ayırmada zayıf kalmaktadır.

MAT için seri dilüsyonu yapılan serumlar, aynı miktardaki 4-7 günlük iyi üremiş leptospira süspansiyonu ile belli ısı ve sürede bekletilirler. Pozitif kontrolden ve en yüksek sulandırılmadan başlamak üzere, serum-antijen karışımı karanlık saha mikroskobunda değerlendirilir. %50 aglutinasyon görülen son sulandırma serum titresi olarak belirlenir (3).

Katı faz ELISA,1980'lerden beri leptospirosis dahil olmak üzere insan ve hayvanlardaki birçok infeksiyöz hastalığın serolojik teşhisinde kullanılmıştır (5,9,27). Araştırmacılar testin MAT ile uyumlu sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir. Hartman ve ark. (12), deneysel yolla infekte edilen köpeklerde ELISA ile ilk IgM'lerin 4. günden sonra saptandığını, IgG'lerin ise 2-3 ayda en yüksek düzeye çıktığını bildirmişlerdir. MAT ile ELISA'nın karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ELISA'nın daha duyarlı olduğu ve infeksiyonu daha erken dönemde saptadığı bildirilmiştir (28). Bununla birlikte MAT gibi ELISA da aşı ile infeksiyon antikor titresini ayıramamaktadır. Sonike edilmiş veya ısı ile inaktif edilmiş antijenler kullanılabilir.

Hastalığın erken dönemlerinde alınan kan serumu kullanılarak, IgM antikorlarına özel ve hassas olan mikrokapsül aglutinasyon testi geliştirilmiştir. MAT'a göre 8-128 kere daha hassas olan bu testte, sentetik polimerlerin mikrokapsülleri, leptospiral antijenler için taşıyıcı olarak kullanılmıştır (1,2).

İndirek hemagglütinasyon test daha çok küçük laboratuvarlarda hastalığın akut dönemlerinde kullanılır. Alyuvarlara adsorbe edilen leptospiral antijenik komponentlerin, şüpheli serumlardaki antikorları ortaya koymada duyarlı olduğu bildirilmiştir.

Komplement fiksasyon test değerleri kadar iyi çalışır. Veteriner alanda pek tercih edilmemektedir ancak insan leptospirozunun teşhisinde patoc-1 suşundan elde edilen genus spesifik antijen kullanılarak test çalışır.

IgM için Dipstick metodu insan serumlarında, insana karşı IgM boyalı konjugat ile leptospira spesifik IgM antikorlarının çevrelenmesi esasına dayanır (13).

KAYNAKLAR

- ARIMITSU, Y. (1988). A new method for diagnosis of Leptospirosis: A microcapsule agglutination (MCA) Test. *Isr. J. Vet. Med.*, 44, 1-8.
- ARIMITSU, Y., KOBAYASHI, S., AKAMA, K., MATUHASI, T. (1982). Development of a simple serological method for diagnosing Leptospirosis: a Microcapsule Agglutination Test, *J. Clin. Microbiol.*, 15, 835-841.
- COLE 12- J.R., SULZER C. R., PURSELL A. R (1973). Improved microtechnique for the leptospiral microscopic agglutination test, *Appl. Microbiol.*, 25, 976-980.
- COLE, J.R.(1990). Spirochetes, p. 41-60. In G. R. Carter and J. R. Cole (ed.), *Diagnostic Procedures in Veterinary Bacteriology and Mycology*, fifth ed. Academic Press, Inc., Newyork.
- COUSINS, D.V., ROBERTSON, G.M., HUSTAS, L.(1985). The use of the enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) to detect the IgM and IgG antibody response to *Leptospira interrogans* serovars hardjo, pomona and tarassovi in cattle, *Vet. Microbiol.*, 10, 439-450.
- ELLINGHOUSEN 14- H. C, McCULLOUGH W.G (1965). Nutrition of *L.pomona* and growth of 13 other serotypes: Fractionation of oleic albumin complex and a medium of bovine albumin and polysorbate 80, *Am. J. Vet. Res.* 110, 45-51.
- ELLIS, W. A., O'BRIEN, J. J., NEILL, S. D., FERGUSON, H. W., HANNA, J. (1982b). Bovine leptospirosis: Microbiological and serological findings in aborted fetuses, *Vet. Rec.*, 110, 147-150.
- FAINE 15- S (1982). Guidelines for the control of Leptospirosis, World Health Organisation-Geneva
- GODDARD, R.D., LUFF, P.R., THORNTON, D.H. (1991). The serological response of calves to *Leptospira interrogans* serovar hardjo vaccines and infection as measured by the microscopic agglutination test and anti-IgM and anti-IgG enzyme-linked immunosorbent assay, *Vet. Microbiol.*, 26, 191-201.
- GSELL, O.(1984). The history of Leptospirosis: 100 Years, *Zbl. Bakt. Hyg.*, 257, 473-478.
- HANSON18- L.E (1982). Leptospirosis in domestic animals: The public health perspective, *J Am. Vet. Med. Assoc.*, 181, 1505-1509.
- HARTMAN, E.G.(1984b). Epidemiological aspects of canine leptospirosis in the Netherlands, *Zbl. Bakt. Hyg.*, 258A, 350-359.
- HARTSKEERL, R.A., SMİTS, H.L., KORVER, H., GORIS, M.G.A., and TERPSTRA. W.J.(2000). International course on laboratory methods for the diagnosis of leptospirosis. Royal Tropical Institute, Dep. Of Biomed. Res., The Netherlands
- HOLT22- J. G, KRIEG N. R, SNEATH P. H. A, STALEY J. T, WILLIAMS S. T (1994). *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology Ninth Ed.*, Williams & Wilkins, Baltimore.
- JOHNSON23- R.C, FAINE S (1984). *Leptospira*, *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*, 1, 62-67.
- JOHNSON24- R. C, HARRIS V. G (1967). Differentiation of pathogenic and saprophytic Leptospire, *J. Bacteriol.*, 94, 27-31.
- JOHNSON25- R. C, ROGERS P (1964a). 5-Fluorouracil as a selective agent for growth of *Leptospirae*, *J. Bacteriol.*, 87, 422-426.
- Mc CORMICK, B. M., MILLER, B. D., MONCKTON, R. P., JONES, R.T., CHAPPEL, R. J., and ADLER, B. (1989) Detection of leptospire in pig kidney using DNA hybridization. *Res. Vet. Sci.* 47:134-135.
- MICHNA26- S. W (1970). Leptospirosis, *Vet. Rec.*, 86,484-496.
- MOHN27- S. F, SANDVIK O (1976). Serological investigations of leptospiral deoxyribonucleases, *Acta Vet. Scand.*, 17, 354-358. Blobel, H., Schlieber, T.(1985). *Leptospira*, *Handbuch der bakteriellen Infektionen bei Tieren*, V, 90-154.
- SCANZIANI, E. (1991). Comparison between specific immunoperoxidase staining and bacteriological culture in the diagnosis of renal leptospirosis of pigs, *Res. Vet. Sci.*, 50, 229-232.
- Serodiagnosis of canine leptospirosis by solid- phase enzyme- linked immunosorbent assay, *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 7,33-42.
- SKILBECK, N. W., CHAPPEL. (1987). A serological survey of dogs, cats and horses in south- eastern Australia for leptospiral antibodies, *Aust. Vet. J.*, 70, 389-390.
- SULZER, C.R. and JONES W. L.(1978). *Leptospirosis. Methods in Laboratory Diagnosis*, revised ed. Publication no.(CDC) 74-8275. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Washington, D.C.
- SÜNBUİL, M., ESEN, Ş., LEBLEBİCİOĞLU, H., HOKELEK, M., PEKBAY, A., and EROĞLU, C.(2001). *Rattus Norvegicus* Acting as Reservoir of *Leptospira interrogans* in the Middle Black Sea Region of Turkey, as Evidenced by PCR and Presence of Serum Antibodies to *Leptospira* Strain. *Scand.J. Infect. Dis.*33: 896-898.
- TERPSTRA, W.J., SCHOONE, G.J., LIGHART, G.S. ,and TER SCHEGGET, J. (1987). Detection of leptospira interrogans in clinical specimens by in situ hybridization using biotin- labeled DNA probes. *J. Gen. Microbiol.* 133: 911-914.
- THIERMAN, A.B., GARRET, LA.(1983). Enzym-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies to *Leptospira interrogans* serovars hardjo and pomona in cattle, *Am. J. Vet. Res.*, 44, 884-887.
- VENKATARAMAN, K.S., NEDUNCHELLIAN, S., RAMADASS, P., RAMKRISHNA, J.(1992). Serodiagnosis of canine leptospirosis by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). *J. Vet. Med.*,12,37-38.
- WOLFF, J.W. (1954). *Laboratory Diagnosis of Leptospirosis*. Charles C Thomas, Publisher, Springfield, III.

LEPTOSPIROZİSTE TEDAVİ VE PROFİLAKSİ

İrfan ŞENCAN

ABANT İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Düzce

Leptospirozis tedavisi, hastalık etkeninin ortadan kaldırılması, semptom ve bulguların şiddeti ve süresinin, komplikasyonların ve ölüm oranının azaltılması için uygulanan antibiyotik tedavisine ek olarak hipoksemi, hipotansiyon, hemoraji ve böbrek yetmezliğinin destekleyici tedavisinden oluşmaktadır. Leptospiraların oldukça geniş bir antibiyotik grubuna karşı duyarlı olduğu ve yeni direnç geliştirmedeği bilinmektedir.

Leptospirozisin tedavisi ile ilgili invitro çalışmalar ve deneysel hayvan çalışmaları ile 1940' ların sonlarından 1960' lı yılların ortalarına kadar leptospiralara karşı birçok antibiyotiğin etkili olduğu bulunmuştur. Genelde etkili olmakla birlikte, leptospiralar bütün beta-laktam antibiyotiklere karşı duyarlı değildirler (1). Ciddi leptospiroziste intravenöz penisilin veya ampisilin, orta derece hastalıkta oral doksisisiklin, ampisilin veya amoksisilin tavsiye edilmektedir (2,3,4). Erken dönemde anikterik leptospiroziste doksisisiklin ile, ağır seyirli leptospiroziste ise penisilin G ile 7 gün tedavi verildiğinde leptospirürü dahil, semptom ve laboratuvar anormalliklerinin azaldığı görülmüştür (5,6). Ancak, ciddi hastalıkta penisilin tedavisinin klinik bulgularda önemli derecede gerilemeye yol açmadığı, buna karşın leptospirürünün azaldığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Antibiyotik tedavisi ile organlarda oluşan hasarda geri dönüş olmadığı ve bu yüzden semptomların gerilemediği düşünülmektedir (7). Çocukların ciddi hastalığında da İV penisilin veya ampisilin tedavisinin trombosit sayısının ve kreatin değerinin normale dönmesini önemli derecede hızlandırdığı görülmüştür.

Leptospiroziste, ilk septisemik fazdan sonra 4-30 günlük periyodun ardından immun faz başlamaktadır. Antimikrobik tedavinin immun fazdan önce başlamasının daha etkili olduğu 1950' lerde gösterilmiştir. Fakat ciddi seyirli leptospiroziste geç dönemde başlanan antibiyotik tedavisinin de hastalık süresi ve şiddeti üzerine olumlu etkiler yaptığı bilinmektedir(4). Ampisilin, piperasilin, mezlosilin, sefotaksim ve doksisisiklin geç başlanıldığında bile mortaliteyi azalttığı, bununla beraber sefalekssin, sefamandol ve sefaperazon'un etkisiz olduğu hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir(1). Leptospiroziste antibiyotik tedavisi hastalık süresinin kısalmasını ve şiddetinin azalmasını sağlamaktadır. Hastalığın süresi, antibiyotik tedavisi ne kadar erken başlatılırsa o kadar kısa olmaktadır. Tedaviye ilk iki gün içinde başlanıldığında hastalık süresinin önemli derecede kısalacağı, ilk yedi gün içinde ve daha sonra tedavisine başlanan olguların hastalık süreleri arasında anlamlı fark olduğu, yedi günden sonra başlanan tedavinin ise hastalık süresi üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (8). Hastalığın erken tanımlanması; klinisyenin hastalığı tanıyıp olması ile ve akut ateşli hastalığın ayırıcı tanısında dikkate alınması ile mümkün olmaktadır. Antibiyotik tedavisine genelde semptomların ilk dört günü içinde başlaması önerilmekle birlikte, geç evrede tanı konulmuş olsada tedavi mutlaka uygulanmalıdır.

Duyarlılık testleri

Leptospiraların duyarlılık test yöntemleri standardize edilmemiştir. Duyarlılık çalışmaları için hayvan (hamster) deneyleri ve minimal inhibitör

konsantrasyon (MİK) ve minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK) değerlerini tesbit etmek için de tüp dilüsyon metodu kullanılmaktadır.

Klinik olarak rapor edilen antibiyotiklere direnç geliştirmiş köken yoktur. Yaygın kullanılmasına rağmen özellikle penisiline karşı herhangi bir direnç gelişimi bildirilmemiştir (3). Ancak invitro testler penisilin ve tetrasiklin duyarlılığında kökenler arasında farklar olduğunu göstermiştir (9,10).

Leptospirürü penisilin G veya doksisisiklin ile ortadan kaldırılabilir veya süresi kısaltılabilir(11). Geleneksel tedaviler leptospiraları immun yanıtın korunmuş olan organlardan uzaklaştırmamaktadırlar (7). *L. interrogans* kökenleri antibiyotik verilmesine rağmen vücut dokularında kalabilirler. Leptospiraların renal proksimal tübüllerde, meninkslerde, göz anterior kamarasında, genital kanalda ve muhtemelen kemiricilerin beyninde sekestre olmasına yol açan mikrobiyolojik özellikleri ve immünolojik durumu hakkında çok az şey bilinmektedir (3).

Leptospirozisin tedavi ve takibinde antibiyotik tedavisi yanında etkili ve hızlı bir destek tedavisi uygulanmalıdır. Destekleyici tedavide özellikle mortalite ile ilişkili semptom ve bulguların yakından izlenmesi ve tedavisi önem kazanmaktadır.

Leptospirozise bağlı mortalite %1-15 arasında bildirilmektedir. Ağır hastalık gelişenlerde bu oran %40' a kadar çıkabilmektedir. Güney Vietnam'da leptospirozis nedeni ile hospitalize edilen 150 ABD askerinde sarılık %1.5, mortalite sıfır olarak bulunurken (12), Salvador'da ortaya çıkan salgında 326 hastadan %91'inde sarılık görülmüş ve mortalite %15 olarak bulunmuştur (13). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise Şencan ve ark.(14) mortaliteyi %20.8 olarak bulmuşlardır.

İleri yaş, mortalitede artışa yol açan önemli bir faktördür(8). Ağır seyirli leptospiroziste pulmoner komplikasyonların mortalite ile yakın ilişkili olduğu bulunmuştur. Böbrek fonksiyonlarında bozulma olmadan ortaya çıkan karaciğer hasarının ise mortaliteyi artırmadığı bildirilmiştir (4,15). Leptospirozisli hastalarda oligüri, hiperkalemi, pulmoner raller ve hipotansiyonun yüksek mortalite belirtisi olduğu gösterilmiştir (16). Yapılan bir çalışmada kantitatif PCR metodu ile kanda ml'de 10⁴ leptospira yoğunluğunun prognoz için kritik eşik olduğu bulunmuştur (1). Başka bir çalışmada yaş, oligüri, serum potasyum düzeyleri ve uygulanan tedavi, mortalite üzerine etkili bulunurken, en önemli belirleyicinin kardiyopulmoner komplikasyonlar olduğu gözlenmiştir (17). Samsun'da yapılan bir çalışmada trombositopeni ve böbrek yetmezliğinin leptospirozisin fulminan gidişi ile en iyi uyum

Tablo. Leptospiroziste mortalite ile ilişkili bulgular (kaynak 16'dan alınmıştır).

	RR	% 95 CI	p
Hipotansiyon	10.3	1.3-83.2	<0.05
Oligüri	8.8	2.4-31.8	<0.01
Hiperkalemi	5.9	1.7-21	<0.01

gösteren bulgular olduğu bulunmuştur (18).

Leptospirozis takip ve tedavisinde komplikasyonların önlenmesine yönelmenin daha uygun bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Renal bulgular çoğu vakada kendiliğinden düzelmektedir, bazılarında ise geçici hemodiyaliz uygulanması gerekmektedir. Cengiz ve ark.(19) ciddi seyirli 36 leptospirozisli hastadan 27'sinde akut böbrek yetmezliği bulguları ortaya çıktığını ve bunlardan 13'üne renal replasman tedavisi uygulandığını, bu 13 hastadan 8'ine yalnızca hemodiyaliz, diğer 5'ine ise hemodiyalize ilaveten hemoperfüzyon tedavisi uygulandığını bildirmişlerdir.

Ciddi leptospirozisli hastalarda ortaya çıkan hipoprotrombineminin vitamin K tedavisine oldukça iyi yanıt verdiği gözlenmiştir.

Leptospirozisli hastalarda nonspesifik EKG değişiklikleri sık olmasına rağmen konjestif yetmezlik nadirdir. Kardiyak monitorizasyon uygulanan hastaların %20'den fazlasında, taşikardi, flutter, fibrilasyon, prematür ventriküler atım gibi kardiyak aritmiler gözlenmekte ve etkili bir destek tedavisi uygulanmazsa aniden gelişen kollaps ve şok ile ölüme yol açabilmektedir.

Jerisch-Herxheimer reaksiyonu spiroketal infeksiyonların antimikrobiyal tedavisi sırasında komplikasyon olarak ortaya çıkabilir ve şok benzeri bir tablo oluşur (4). Tedaviye başlandıktan sonra hangi hastada Jerisch-Herxheimer reaksiyonu gelişeceğini öngörmek mümkün değildir. Penisillin, tetrasiklinler ve sefotaksim gibi antibiyotikler bakteriden lipopolisakkarit (LPS) salınımını tetikleyebilmektedir. Salınan lipopolisakkaritler ; TNF-alfa, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin salınımını artırır. Lipopolisakkaritler sistemik dolaşımında nitrik oksit aracılığıyla vazodilatasyonu indükler ve hipotansiyona neden olur. Bunun aksine pulmoner damarlar ise lipopolisakkarite yanıt olarak tromboksan üreterek vazokonstriksiyon ve hipertansiyona neden olur (20). Ağır Jerisch-Herxheimer reaksiyonu vakalarında dehidratasyon, hipotansiyon, hemorajiler, böbrek yetmezliği ve pulmoner tutulum için ciddi destek tedavisi uygulanmalıdır. Pulmoner tutulum için kortikosteroidlerde olduğu gibi nitrik oksit tedavisinin de yararlı olduğunu gösteren vakalar bildirilmiştir. Hekimler bu reaksiyonda ortaya çıkan bulguların yakından izlenmesi gereğini ve uygun destek tedavisi ile tam olarak iyileşebileceğini bilmelidirler (7).

Profilaksi;

Leptospirozis önlenmesinde, infekte hayvanlar ile direkt temas ve kontamine olmuş toprak, su ve çamur ile indirekt temasın önlenmesi etkili bir yoldur. Çiftlik ve mezbahalar ile çevresinde hijyenik önlemlerin uygulanmasına dikkat edilmelidir. Meslekleri nedeniyle yüksek risk altında olanların koruyucu elbise, eldiven ve çizme giymeleri tavsiye edilmektedir. Özellikle yağmurlu sezonların ardından zararlı kemiricilerin kontrolüne yönelik çalışmalar yapılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir (21). Leptospirozisli hastaların serumlarında leptospiralardan dış membran ve periplazmik aralıktaki LPS gibi çeşitli proteinlerine karşı antikorların bulunduğu gösterilmiştir. Patojenik leptospira serogruplarından tam ölü bakteriler ile yapılan aşılamada çalışmalarında, aşıda kullanılan serogruba göre biraz daha düşük olmak üzere, diğer serogrurlara karşı da çapraz koruyuculuk olduğu gözlenmiştir(22). LPS yapılarında serovarlarda farklılıklar olmasına rağmen insanlar için uygulanabilir bir aşı geliştirme çabaları sürmektedir. Tüm patojenik leptospira türlerinde önemli transmembran proteinleri ekspresde edilmekte ve bunlar LPS 'e göre daha uniform olmaları nedeniyle aşı çalışmaları için daha uygun olarak görülmektedir(7).

Son zamanlarda leptospira ile ilgili çalışmaların önemli bir kısmını, leptospirozis için aşı geliştirme ve konjuge leptospiral lipopolisakkarit aşısının üretim ve test çalışmaları oluşturmaktadır.

Halen immunizasyonda, kültürde üretilmiş leptospiralardan öldürülmesi ile elde edilmiş aşılar uygulanmaktadır. Bu aşılardan hayvanlarda hastalığın önlenmesinde ve etkenin diğer hayvanlara ve insanlara geçişinin azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Aşıların etkinliği, oluşan antikorların genelde kullanılan serovara spesifik olma eğilimi

nedeniyle sınırlıdır. Bölgedeki yaygın serovarlara içeren polivalan aşılar hayvanlar için uygun olmasına rağmen, insanların mesleki farklılık ve seyahatleri nedeniyle pek etkili olmamaktadır. Bu tür aşılar bazı ülkelerde maden işçisi ve çiftçiler gibi yüksek riskli mesleklerde çalışanlar için uygulanmış ve başarılı olduğu yapılan çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Oral immunizasyon çalışmaları hayvanlarda denenmektedir. Lipopolisakkarit veya polisakkaritler ile deneysel immunizasyonda başarı sağlanmış olup yeni aşı geliştirme çalışmaları sürdürülmektedir (3,23).

Kemoprofilaksi, hastalığın endemik olduğu bilinen bölgelerde sınırlı temas durumunda endikedir. Su sporları yapanlara, yüksek riskli bölgelerde özellikle yağışlı sezon veya taşkınlar sonrası eğitim yapan askeri personele ve canlı leptospiralar ile kazara perkütan teması olan laboratuvar çalışanlarına uygulanabilir. Haftada bir kez 200 mg oral doksisisiklin uygulamasının kemoprofilakside etkin olduğu gösterilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışmada ise leptospirozisin endemik olduğu bir bölgede, bulaşmanın en yoğun olduğu sezonda haftada bir kez, üç hafta süre ile uygulanan doksisisiklin profilaksisinin infeksiyon oranını azaltmadığı ancak klinik hastalık oranını anlamlı derecede azalttığı (3.11 vs. 6.82%) bulunmuştur (24).

Kemoprofilaksi amacıyla önceleri oral penisilin uygulamasının çeltili işçilerinde etkin olduğu belirtilmiş olmasına rağmen laboratuvar kazaları sonrasında uygulamada yetersiz olduğu gösterilmiştir (4).

KAYNAKLAR

1. Truccolo J, Serais O, Merien F, Perolat P. Following the course of human leptospirosis: evidence of a critical threshold for the vital prognosis using a quantitative PCR assay. *FEMS Microbiology Letters* 2001; 2: 317-321.
2. Farr R. W. Leptospirosis. *Clin. Infect. Dis.* 1995;21:1-8.
3. Faine S. Leptospirosis. In: Hausler WJr, Sussman M, (Eds) *Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections*. 9th ed. London: Arnold; 1998: 849-869.
4. Tappero JW, Ashford DA, Perkins B. Leptospirosis. In: Mandell LG, Bennett JE, Dolin R. (Eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Churchill Livingstone, New York, 2000 :2495-2505.
5. Sperber SJ, Schleupner CJ. Leptospirosis: A forgotten cause of aseptic meningitis and multisystem febrile illness. *South Med J.* 1989; 82 (10):1285-9.
6. Schmidt RD, Winn RE, Keefe TJ. Leptospirosis, *Epidemiological Features of Sporadic Case.* *Arch Intern Med.* 1989;149: 1878-1880.
7. Plank R, Dean D. Overview of the epidemiology, microbiology, and pathogenesis of *Leptospira* spp. in humans. *Microbes and Infection*. 2000;2: 1265-1276.
8. Katz AR, Ansdell VE, Effler PV, Middleton CR, Sasaki DM. Assessment of the Clinical Presentation and Treatment of 353 Cases of Laboratory-Confirmed Leptospirosis in Hawaii, 1974-1998. *CID* 2001;33 :1834-1842.
9. Kaufmann AF, Weyant RS. Leptospiraceae In: Patrick R M, Baran EJ, Michael AP, Fred CT, Robert HY (Eds). *Manual of Clinical Microbiology*, ASM press, Washing DC. 1995: 621-626.
10. Dieter WG. Antimicrobial Susceptibility Testing for some Atypical Micrororganisms; Chlamydiae, Mycoplasmas, Rickettsia, and Spirochetes. In: Victor L. (Ed), *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 1996: 212-230.
11. Binder WD, Mermel L A. Leptospirosis in an urban setting: case report and review of an emerging infectious disease. *Journal of Emergency Medicine* 1998;6: 851-856.
12. Berman SJ, Tsai C-C, Holmes K. Sporadic anicteric leptospirosis in South Vietnam. *Ann Intern Med* 1973; 79:167-73.
13. Ko A, Galva'o RM, Reibeiro DCM, et al. Urban epidemic of severe leptospirosis in Brazil. *Lancet* 1999; 354: 820-5.
14. Şencan İ, Sünbül M, Eroğlu C, Esen Ş, Günaydn M, Leblebicioğlu H. Leptospirozis'li hastaların klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bül* 1998; 32: 273-83.
15. Carvalho CR, Bethlem EP. Pulmonary complications of leptospirosis *Clin Chest Med* 2002 ; 23:469-78.
16. Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Thinkamop B. Prognostic factors of death in leptospirosis: a prospective cohort study in Khon Kaen, Thailand. *Int J Infect Dis* 2002; 6: 52-9.
17. Ribeiro MA, Cliquet MG, Santos MGS. Leptospirosis: a problem for

- transfusion medicine. *Journal of Clinical Epidemiology* 1996; 49(Suppl 1); 4S.
18. Turgut M, Sunbul M, Bayirli D, Bilge A, Lelebicioglu H, Haznedaroglu I. Thrombocytopenia complicating the clinical course of leptospiral infection. *J Int Med Res* 2002; 30: 535-40.
 19. Cengiz K, Uahan C, Sunbul M, Lelebicioglu H, Cuner E. Acute renal failure in leptospirosis in the black-sea region in Turkey. *Int Urol Nephrol* 2002; 33:133-6.
 20. Tunbridge AJ, Dockrell DH, Channer KS, McKendrick MW. Breathless triathlete. *The Lancet*, 2002; 359: 130-132.
 21. Vinetz JM. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14: 527-38.
 22. Sonrier C, Branger C, Michel V, Ruvoën-Clouet N, Ganière JP, André-Fontaine G. Evidence of cross-protection within *Leptospira interrogans* in an experimental model. *Vaccine* 2000 ; 19: 86-94.
 23. Masuzawa T, Suzuki R, Yanagihara Y. Comparison of Protective Effects With tetra-valent glycolipid antigens and Whole-cell-inactivated vaccine in experimental infection of leptospira. *Microbiol Immunol.* 1991 ;35: 199-208.
 24. Sehgal SC, Sugunan AP, Murhekar MV, Sharma S, Vijayachari P. Randomized controlled trial of doxycycline prophylaxis against leptospirosis in an endemic area. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2000;13:249-255.

DNA DİZİLEME TEKNİKLERİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI ALANINDA KULLANIMLARI

Kenan MİDİLLİ

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

DNA dizilemesinde 1977 yılında Sanger ve Maxam-Gilbert'in peşe geliştirdikleri yöntemler çığır açmıştır. Sanger'in geliştirdiği dideoksi zincir sonlanması yönteminde, uzamakta olan DNA zincirinin yapısına girdiğinde zorunlu zincir sonlanmasına yol açan dideoksi nükleotid trifosfatlar (ddNTP) kullanılmaktadır. Bunun sonucunda ortaya çıkan DNA parçaları akrilamid jel elektroforezi ile ayrılır ve otordiyografi ile analiz edilir. Maxam ve Gilbert'in yöntemi ise DNA zincirinin bazlara özgü kimyasal reaksiyonlarla ilgili noktalardan parçalanıp, parçaların yine yukardaki gibi analiz edilmesine dayanmaktadır. Analizi yapılan dizilerin kısa olması, reaksiyonların yavaş olması ve güvenilir olmaması gibi nedenlerden dolayı Maxam-Gilbert yöntemi yaygınlaşmamıştır. Bu iki yöntemin dışında pyrosequencing, hibridizasyon ya da kütle spektrofotometrisine dayalı yöntemlerden sadece pyrosequencing kısa dizilerin analizi ve SNP (tek nükleotid değişikliği) saptanması için ticari ürüne dönüşmüştür (1-4).

Sanger'in dideoksi yönteminde yapılan değişiklikler sayesinde dizileme hızında ilk zamanlara göre büyük artışlar sağlanmış ve radyoisotoplarla işaretleme yerine floresans ya da kemoluminisans verici

maddelerle işaretleme geçilerek uygulama kolaylığı sağlanmıştır. Dideoksi nükleotidler ya da primerler boyalarla işaretlenebilir. Böylelikle reaksiyonlar tek tüpe indirgenebilmiştir. Örneğin 1977'de 200 baz çiftlik bir DNA dizisinin analizi 2 ay sürerken, bugün günde yaklaşık 5 milyon nükleotidlik bir dizi analizi yapılabilmektedir. Ancak bunlara rağmen yöntemin temel ilkesinde bir değişiklik olmamıştır. Polimeraz zincir reaksiyonunun geliştirilmesiyle birlikte, dizileme için gerekli kalıp DNA miktarını azaltan ve PCR ürünlerinin dizilenmesine olanak veren siklik dizileme (cycle sequencing) yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntemle, bir yandan kalıp DNA çoğaltılırken, bir yandan da boya ile işaretli dideoksi nükleotidlerle DNA parçaları oluşmaktadır. Floresans enerjisi transfer (FRET) boyaları ve kapiller elektroforez sistemlerinin geliştirilmesi ile birlikte, DNA dizileme cihazlarını kapasitelerinde büyük artış elde edilmiş ve tam otomatizasyon sağlanabilmiştir (5-8).

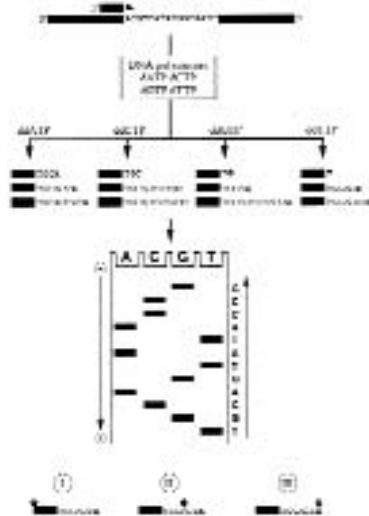
Günümüzde çeşitli boya sistemleri ve detektörlerin kullanıldığı, farklı otomatizasyon düzeyleri ve kapasitelere sahip, kapiller elektroforez ya da jelli DNA dizileme cihazları mevcuttur. Belli başlı DNA dizileme cihazlarının üreticileri ve özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bunlarla ilgili daha ayrıntılı bilgiler ilgili firmaların internet sitelerinden edinilebilir (5-8).

Bu cihazlar çeşitli işletim sistemleri altında çalışan analiz programlarına sahip olmakla birlikte, elektroferogramların daha etkin bir şekilde değerlendirilmesi, dizilerin eşleştirilmesi, yerel ya da internet üzerinden karşılaştırmalar ve filogenetik analizlerin yapılabilmesi için çeşitli bilgisayar programlarına gereksinim olabilmektedir. Bütün bunların tümünü birden yapabilen paket programlar (GCG, Vector NTI, DNASTar) bulunduğu gibi, aynı işlevleri yerine getirebilen bazı programlar (Phylip, Mega, BioEdit, Staden gibi) internet üzerinden akademik kullanım amaçlı olarak indirilebilmektedir. Ayrıca bu tarz programların ve bağlantılarının listelerinin bulunduğu internet siteleri de vardır.

DNA dizilemesinin infeksiyon hastalıklarındaki yeri

Dizileme tekniklerindeki gelişmelerle birlikte, genomları ilk analiz edilen canlılar, genomlarının kısa oluşundan dolayı viruslar ve bakteriler olmuştur. Günümüzde bilinen virusların yarısından fazlasının tam genom analizleri yapılmış durumdadır ve çoğu patojen ya da ekonomik açıdan önemli bakteriler olmak üzere genomlarının tamamı analiz edilmiş bakterilerin sayısı 50'nin üzerindedir. (9,10).

Bunlarla birlikte, insan genomunun da analizi, özellikle konak-patojen arasındaki etkileşimlerin daha iyi anlaşılmasına olanak vermiştir. Böylelikle hastalık etkenlerinin antijenik yapıları hakkında daha ayrıntılı bilgiler edinilmiş; hastalık etkenlerinin gerek konak savunması ge-



Şekil-1: Dideoksi yöntemi

Tablo-1: Başlıca DNA dizileme cihazları ve üretici firmalar.

Firma	WEB sitesi	Ürün adı	Elektroforez yöntemi	Örnek kapasitesi	Boya
Amersham Biosciences	www.amershambiosciences.com	MegaBACE	Kapiller	48-384	DYEnamic ET (4'lü)
Applied Biosystems	www.biosystems.com	ABI PRISM	Kapiller/jel	1-384	Big Dye (4'lü)
Beckman Coulter	www.beckmancoulter.com	CEQ	Kapiller	8	Dye terminator (4'lü)
LI-COR-NEN	www.bio.licor.com	Global IR ² ,ALF	Jel	48	2'li (çift yönlü)
SpectruMedix Corp.	www.spectrumedix.com	SCE9610	Kapiller	24-384	Adapte edilebilir
Visible Genetics	www.visgen.com	OpenGene, MicroGene Clipper	Jel	4	Tek ya da ikili

rekse antimikrobiklere karşı geliştirdikleri direnç mekanizmaları çözümlenmiş ve daha yakından izlenebilir hale gelmiştir. Bütün bunların sayesinde daha iyi aşılardan, direnç mekanizmalarına dayanıklı kemoterapötiklerin geliştirilmesi beklenmektedir. Ayrıca hastalık etkenlerinin sınıflandırılmasındaki belirsizlikler giderilmiş ve yeni etkenler tanımlanabilmiştir. Moleküler eğidemiyolojik çalışmaların yapılması kolaylaşmış, hastalık etkenlerinin coğrafi dağılım ve davranış kalıpları izlenmeye başlamıştır (9-11).

DNA dizilemesinin rutine yönelik olarak kullanılabileceği bazı durumlar da vardır:

1. Virusların genotiplendirilmesi ve ilaç direncine yol açan mutasyonların saptanması: Çeşitli dolaylı yöntemler geliştirilmiş olmakla birlikte, virusların genotiplendirmesinde dizileme hala altın standarttır. Virus genotipleri, bazı viral hastalıkların tedavisinde (hepatit C) önem taşımaktadır. Ayrıca HIV, HBV gibi viruslarda ilaç direncine yol açan mutasyonların saptanması, tedavinin yönlendirilmesinde önem taşıyabilir.
2. Broad range PCR: 16S, 23S RNA ve giraz B gibi tüm bakteri türlerinde kısmen korunmuş olan bölgeler universal primerler kullanılarak PCR ile çoğaltıldıktan sonra, DNA dizilemesi ile enfeksiyon etkeni tanımlanabilir. Ayrıca kültürde üretilmiş tanımlanmasında güçlük çekilen bakterilerin tanımlanmasında da kullanılabilir (12).
3. MLST (Multilocus sequence typing): "House keeping" genleri adı verilen hücrelerin rutin işlevlerinin sürdürülmesinden sorumlu genlerin birkaç tanesinin dizilemesine dayanan yöntemdir. Elde edilen veriler internet üzerinde bulunan bir veri tabanında özel bir karşılaştırma programı ile değerlendirilip tiplendirmeye gidilebilmektedir (13).

Gerek enfeksiyon etkenlerinin daha güvenilir bir şekilde tanımlanması, gerekse enfeksiyon hastalıklarının immünopatogenesinin daha iyi anlaşılması daha etkin aşı ve kemoterapötiklerin geliştirilmesinin yanı sıra enfeksiyon hastalıklarının epidemiyolojisinin iz-

lenmesinde daha şimdiden büyük bir yere sahip olan DNA dizileme ve DNA'ya dayalı diğer teknikler, gelecekte sağlanacak teknik ilerlemelerle birlikte enfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisinde çok daha yaygın ve geniş bir yer edinecek görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. *Alphex L. DNA-Sequencing. BIOS Scientific Publishers, 1997.*
2. *Crain PF and McCloskey JA. Applications of mass spectrometry to characterization of oligonucleotide and nucleic acids. Curr Opin in Biotechnol 1998, 9:25-34.*
3. *Sterky F and Lundeberg. Sequence analysis of genes and genomes. J Biotechnol 2000, 76:1-31.*
4. *Ronaghi M. Pyrosequencing sheds light on DNA sequencing. Genome Res 2001, 11:3-11.*
5. *Swanson D. The art of the state of nucleic acid sequencing. TheScientist 2000, 14(3):23-.*
6. *Pisano JM. The core of DNA sequencing. TheScientist 2002 16(6):41-.*
7. *Schmalzing D, Koutny L, Salas-Solano, Adourian A, Matsudaira P and Ehrlich D. Recent developements in DNA sequencing by capillary and microdevice electrophoresis. Electrophoresis 1999, 20:3066-77.*
8. *Righetti PG, Gelfi C and D'Acunto. Recent Progress in DNA analysis by capillary electrophoresis. Electrophoresis 2002, 23:1361-74.*
9. *Fraser CM, Eisen JA and Salzberg SL. Microbial genome sequencing. Nature 2000, 406(17):799-803.*
10. *Sasseti C and Rubin EJ. Genomic analysis of microbial virulence. Curr Opin Microbiol 2002, 5:27-32.*
11. *Clarke SC. Nucleotide sequence based typing of bacteria and impact of automation. BioEssays 2002, 24:858-62.*
12. *Watanabe K, Nelson JS, Harayama S and Kasai H. ICB database: the gyrase B database for identification and classification of the bacteria. Nuc Acids Res 2001, 29(1):344-5.*
13. *Chan MS, Maiden MC and Spratt BG. Database-driven Multi Locus Sequence Typing (MLST) of bacterial pathogens. Bioinformatics 2001, 17:1077-83.*

KANTİTATİF GERÇEK ZAMANLI PZR

Haluk VAHABOĞLU

KOU Tıp Fakültesi , İnf. Hst. ve Klin. Mikr. AB Dalı, Kocaeli

Kantitatif real-time (gerçek zamanlı) PZR testi viral yük değerlendirmek amacı ile HBV, HCV ve diğer bazı enfeksiyon hastalıklarının takip ve tedavisinde bir süredir kullanılmaktadır (1, 3, 4). Son yıllarda önemli olarak bu teknik gen ekspresyonu (gen anlatımı) ve hücre fonksiyonu arasında ki ilişkinin araştırılmasında kullanılmaya başlanmıştır. Teknik yoğun olarak saflaştırılan ve ayrıştırılan total hücresel RNA içerisinde aranan genin mRNA miktarını ölçmek amacı ile kullanılmaktadır. Gen anlatımı ile fonksiyon arasında ki ilişki daha çok relatif olarak normale göre değerlendirilerek anlaşılmaya çalışılır (2). Güvenilir bir kıyaslamalı değerlendirme mutlak surette stabil genlerin de çalışılarak bunlar aracılığı ile sonuçların düzeltilmesine dayanmaktadır. Bu stabil genlere çoğu kez housekeeping genler denilmektedir (5).

KAYNAKLAR

1. Abe, A., K. Inoue, T. Tanaka, J. Kato, N. Kajiyama, R. Kawaguchi, S. Tanaka, M. Yoshida, and M. Kohara. 1999. Quantitation of hepatitis B virus genomic DNA by real-time detection PCR. *J Clin Microbiol* 37:2899-903.
2. Pfaffl, M. W. 2001. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res* 29:e45.
3. Shi, L., J. Ho, L. A. Norling, M. Roy, and Y. Xu. 1999. A real time quantitative PCR-based method for the detection and quantification of simian virus 40. *Biologicals* 27:241-52.
4. Takeuchi, T., A. Katsume, T. Tanaka, A. Abe, K. Inoue, K. Tsukiyama-Kohara, R. Kawaguchi, S. Tanaka, and M. Kohara. 1999. Real-time detection system for quantification of hepatitis C virus genome. *Gastroenterology* 116:636-42.
5. Vandesompele, J., K. De Preter, F. Pattyn, B. Poppe, N. Van Roy, A. De Paepe, and F. Speleman. 2002. Accurate normalization of real-time quantitative RT-PCR data by geometric averaging of multiple internal control genes. *Genome Biol* 3:RESEARCH0034.

DNA 'CHIP' TEKNOLOJİSİ

Hakan SAVLI

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AB Dalı, Kocaeli

Bilişim teknolojisindeki gelişime İnsan Genom Projesinin sonuçları da eklenince tıbbi tanı sistemlerinde olağanüstü bir dönemin eşğine gelindi. İnsan hastalıklarına ait oluşum mekanizmalarının çözümlenmesinden söz edilebiliyor ya da kişiye özgü ilaç sentezi gibi yeni kavramlar gündemde. Bu heyecanı yaratan yeni gen teknolojileri arasında en dikkat çekici olanı DNA 'chip' teknolojisidir. Bu yöntem belki biyoteknolojinin de kavramsal olarak ulaşabileceği son noktadır.

Bir zemin üzerinde sabitlenmiş sentetik gen dizileriyle serbest nükleik asitleri melezleştirme düşüncesi moleküler biyolojinin önemli adımlarından biriydi. DNA 'chip' analizlerindeki ileri amaç ise bunu eş zamanlı olarak bir çok gen bölgesinde yüksek duyarlılıkla ölçmek. Tekniğin başlangıç girişimleri Schena (1) ve Shalon (2) tarafından gerçekleştirildi. Bu teknoloji binlerce cDNA'nın aynı anda analiz edilebilmesine imkan sağlamaktadır. 'Chip' lerin yer aldığı zeminleri hazırlamaya ait ilk ekip Brown ve arkadaşlarıncı oluşturulmuş ve sonra onlara başka ekipler de eklenmiştir (<http://cmgm.stanford.edu/pbrown>). Bu amaçla GenBank, UniGene gibi bir çok veri kaynağı kullanılmaktadır. DNA 'chip' yapımı bu kaynaklardan seçilen genlerin PCR ürünlerinin (yaklaşık 0.6- 2.4 kb) sabitlenmesiyle gerçekleşir. Bu sabitleme işlemi robotlarla yürütülür ve yaklaşık her bir noktacığa 100-500 µg/ml PCR ürünü sabitleştirilir. Bu oran santimetre kare başına 2500 noktacığa kadar artabilmektedir. Seçilmiş binlerce farklı hedef gen bölgesi solusyonlar içinden otomatik olarak seçilmekte ve mikroskopi slaytları üzerine püskürtülmektedir. Bu slaytlar daha sonra kişisel gen zincirleriyle melezleştirilmektedir. Bu esnada kullanılan 'probe', fluoremer bitiştilerle oluşturulmaktadır. Daha sonra gelen aşamada her bir noktacığa oluşan farklı anlatımlar bir yüksek duyarlılık 'scanner' aracılığıyla taranmaktadır.

Bilindiği gibi, tüm insan hücreleri binlerce gen eksprese eder. Bu anlatımların düzeyleri hücre farklılaşması için anahtardır. DNA 'chip' teknolojsi günümüzde ana olarak gen anlatım analizlerinde kullanılmaktadır Böylece, Biyoinformatik ve istatistik bilimlerinin de yardımıyla geniş genom bölgelerinin taranmasına olanak sağlanmaktadır (3). Test edilen örnek ve referans örneklerde ortak bulunan ve aynı oranda anlatıma girmesi beklenen housekeeping gen bölgeleri bir iç kontrol olarak kullanılmaktadır, bu sayede sinyalin göreceli değişikliği standardize edilebilmektedir.

Bu teknolojiyle aynı gene ait binlerce tek nükleotid değişikliği de eşzamanlı olarak saptanabilir. Böylece mutant ya da polimorfik formlara ait bilgi çok zenginleşmektedir ve genom haritalama çalışmaları hızlanmaktadır. (4, 5, 6, 7). Bununla birlikte insan genomuna ait mutasyon analizi kullanımında olan bu yapıdaki DNA 'chip' lerinin sayısı henüz sınırlıdır. Kullanıma giren p53 ya da BRCA1 ve BRCA2 gibi onkogenlere yönelik DNA 'chip'leri ticari olarak mevcuttur (8, 9). Ayrıca kistik fibrozis ve Ataxia telenjektazi hastalıklarından sorumlu genlere yönelik oligonükleotid DNA 'chip' leri de düzenlenmiştir. Spesifik mutasyonların tanısında kullanılan çeşitli oligonükleotid DNA 'chip' leriyle DiGeorge sendromu, Duchenne Distrofisi hastalıklarının tanısı da bu gün mümkündür.

Tüm doku gruplarının yer aldığı DNA 'chip'lerin transplantasyonda kullanımının ya da bilinen tüm onkogenlerin yer alacağı DNA 'chip'leriyle onkolojik taniya gidilmesi de yakın gelecekte mümkün olacağını umuyoruz. (10, 11, 12, 13).

Prokaryotik genomlar da DNA 'chip' teknolojsiyle mutasyon ve polimorfizm açısından analiz edilmektedir. Bunlar arasında HIV proteaz geni dizilerinde yapılan DNA 'chip' taramaları çok değişken bir mikroorganizma genomuyla karşı karşıya olunduğunu ortaya koymuştur (14). Özellikle son iki yılda mikrobiyolojide bu teknolojinin kullanımını yaygınlaştırmıştır. Yayınlanan yüzlerce çalışma arasında örneğin 'transcriptome' analizlerinin yapıldığı çalışmalar anılabilir. Bu yöntemle Gama herpesvirus ve Neisseria meningitidis'in infeksiyon sırasındaki anlatımında azalan ve artan genleri binlerce gen arasından taranarak belirlenmiştir (15, 16). Öte yandan, bu teknolojiyle genotipler de gerçekleştirilmektedir. Örneğin bir çalışmada insan papillomavirus 'chip' leri kullanılarak 658 deneğin servikovajinal yaymalarından yapılan 22 spesifik oligonükleotid genotiplenmeli bir analizden sonra, insan papillomavirus tipleri içinde 16, 18 ve 58'in servikal karsinogenezis için daha majör etkili olduğu konfirme edilmiştir (17). Ya da viral patojenlerin genotiplenmesine ve saptanmasına yönelik kendi sekans spesifik primerlerini dizayn ederek 'chip' taramaları yapanlar da mevcuttur (18).

Gerek klinik mikrobiyoloji gerek sitogenetik açısından yeni ufuklar açan bir yönü de CGH 'chip' lerinin oluşumudur. Klasik bir karşılaştırmalı genomik melezleştirme (CGH) tekniğinde genomik kazanç ve kayıplar tek bir deneyde tümör DNA'sı ve normal referans DNA'sını karşılaştırarak elde edilir. Bu amaçla tümör DNA ları normal metafaz kromozomlarıyla melezleştirilir (19). DNA 'chip' CGH de ise normal metafaz kromozomlarının yerini aynı kromozomun bir çok gen bölgesinin bulunduğu bir DNA 'chip' platformu alır. Böylece 5000 noktacığa yaklaşık 1 mb çözünmeye ulaşan genomik kayıp ve kazancı taramak olanağı doğar (20). Yani başka bir deyişle Klasik CGH'in laboratuvarlarda rutin tanıda kullanılmasındaki büyük bir engel olan çözünürlük problemi ortadan kalkabilecektir. CGH teknolojsi ve silikon 'chip'lerin kullanımıyla yapılan çok geniş ölçekli bir çalışma geçtiğimiz yıl tamamlanmış ve Streptococcus agalactiae'nin 2.160.267 baz çiftli genomu taranmış; genetik heterojenite ve virulans mekanizmalarının evrimi açısından ilginç sonuçlara ulaşılmıştır (21).

DNA 'chip' anlatım analizleri henüz çok sınırlı olmakla birlikte klinik amaçlı olarak da kullanılmaktadır. Tümörlerin, bu teknolojiyle, gen anlatım paternlerine göre primer mi sekonder mi olduklarını tayin etmek, tedavi şemaları ve risk ölçümü için önemlidir (22). Yine tümörlerin, prognoz tahminleri ve ilaç rezistansıyla olan ilişkileri de DNA 'chip' kökenli gen anlatım analizlerinin potansiyel uygulama alanları arasındadır. Öte yandan DNA 'chip'leriyle tedavide kullanılan ajanlara karşı genetik anlatımda oluşan yanıtın ölçülmesiyle ilgili başlangıç çalışmaları da gerçekleştirilmiş durumdadır (23, 24). Özellikle ilaç toksisitesine yol açan özel genlere ait bilgilerin DNA

'chip'leriyle taranarak dökümlenmesinin çok değerli olacağı düşünülmektedir (25, 26).

Bu gün için teknolojiyi uygulayacak yetişmiş insan gücündeki azlık uygulamaların toplumsallaşması önündeki en büyük engeldir. Üstelik farklı DNA 'chip' sistemleri arasında elde edilen bilginin standardize edilemesinin zorluğunu da yaşıyoruz. Bu yüzden bu teknolojiyi henüz olgunluk dönemine ulaşmamış olarak kabul etmemiz gerekiyor. 1995 den bu yana önemli gelişmeler kaydetmekle birlikte, daha düşük maliyetli ve yüksek yoğunluklu, uyarlanma yeteneği geniş DNA chip lerine kavuşmayı bekliyoruz. Yakın bir gelecekte belki yalnız tanı ve prognoz için yeni olanaklardan değil, histopatolojik sınıflandırmalarda da bir yeniden değerlendirmeden söz edeceğimiz (27). İlginç olan nokta patoloğun, mikrobiyoloğun, ya da başka bir laboratuvar disiplinin atlanarak 'chip' laboratuvarıyla klinisyen arasında bu yönde hızlı bir gelişime ve yeni bir tıp anlayışının doğumuna işaret ediyor. Teknolojinin gücüne ve koruyucu hekimlikteki olası kullanımına paralel olarak yaklaşan bir dizi problem de uluslararası yasaları zorunlu kılmaktadır. (28).

KAYNAKLAR

- Schena M, Shalon D, Heller R, Chai A, Brown PO, Davis RW. Parallel human genome analysis: microarray-based expression monitoring of 1000 genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;106:14-9.
- Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science*. 1995;
- Bassett DE Jr, Eisen MB, Boguski MS. Gene expression informatics—it's all in your mine. *Nat Genet*. 1999;5:1-5. Review.
- Lipshutz RJ, Fodor SP, Gingeras TR, Lockhart DJ. High density synthetic oligonucleotide arrays. *Nat Genet*. 1999 ;21:20-4. Review.
- Gerhold D, Rushmore T, Caskey CT. DNA chips: promising toys have become powerful tools. *Trends Biochem Sci*. 1999;24:168-73. Review.
- Cheung VG, Morley M, Aguilar F, Massimi A, Kuchelapati R, Childs G. Making and reading microarrays. *Nat Genet*. 1999;(1 Suppl):15-9. Review.
- Yershov G, Barsky V, Belgovskiy A, Kirillov E, Kreindlin E, Ivanov I, Parinov S, Guschin D, Drobishchev A, Dubiley S, Mirzabekov A. DNA analysis and diagnostics on oligonucleotide microchips. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996; 93:4913-8.
- Ahrendt SA, Halachmi S, Chow JT, Wu L, Halachmi N, Yang SC, Wehage S, Jen J, Sidransky D. Rapid p53 sequence analysis in primary lung cancer using an oligonucleotide probe array. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 ;96:7382-7.
- Sapolsky RJ, Hsie L, Berno A, Ghandour G, Mittmann M, Fan JB. High-throughput polymorphism screening and genotyping with high-density oligonucleotide arrays. *Genet Anal*. 1999;14:187-92.
- Hacia JG, Sun B, Hunt N, Edgemon K, Mosbrook D, Robbins C, Fodor SP, Tagle DA, Collins FS. Strategies for mutational analysis of the large multixon ATM gene using high-density oligonucleotide arrays. *Genome Res*. 1998;8:1245-58.
- Cronin MT, Fucini RV, Kim SM, Masino RS, Wespi RM, Miyada CG. Cystic fibrosis mutation detection by hybridization to light-generated DNA probe arrays. *Hum Mutat*. 1996;7:244-55.
- Wang DG, Fan JB, Siao CJ, Berno A, Young P, Sapolsky R, Ghandour G, Perkins N, Winchester E, Spencer J, Kruglyak L, Stein L, Hsie L, Topaloglou T, Hubbell E, Robinson E, Mittmann M, Morris MS, Shen N, Kilburn D, Rioux J, Nusbaum C, Rozen S, Hudson TJ, Lander ES, et al. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science*. 1998;282:1077-82.
- Hacia JG, Brody LC, Chee MS, Fodor SP, Collins FS. Detection of heterozygous mutations in BRCA1 using high density oligonucleotide arrays and two-colour fluorescence analysis. *Nat Genet*. 1996;14:441-7.
- Kozal MJ, Shah N, Shen N, Yang R, Fucini R, Merigan TC, Richman DD, Morris D, Hubbell E, Chee M, Gingeras TR. Extensive polymorphisms observed in HIV-1 clade B protease gene using high-density oligonucleotide arrays. *Nat Med*. 1996;2:753-9.
- Ebrahimi B, Dutia BM, Roberts KL, Garcia-Ramirez JJ, Dickinson P, Stewart JP, Ghazal P, Roy DJ, Nash AA. Transcriptome profile of murine gammaherpesvirus-68 lytic infection. *J Gen Virol*. 2003;84:99-109.
- Dietrich G, Kurz S, Hubner C, Aepinus C, Theiss S, Guckenberger M, Panzner U, Weber J, Frosch M. Transcriptome analysis of *Neisseria meningitidis* during infection. *J Bacteriol*. 2003;185:155-64.
- Cho NH, An HJ, Jeong JK, Kang S, Kim JW, Kim YT, Park TK. Genotyping of 22 human papillomavirus types by DNA chip in Korean women: comparison with cytologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:56-62.
- Wang D, Coscoy L, Zylberberg M, Avila PC, Boushey HA, Ganem D, DeRisi JL. Microarray-based detection and genotyping of viral pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99:15687-92.
- Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science*. 1992;258:818-21.
- Pinkel D, Seagraves R, Sudar D, Clark S, Poole I, Kowbel D, Collins C, Kuo WL, Chen C, Zhai Y, Dairkee SH, Ljung BM, Gray JW, Albertson DG. High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet*. 1998;20:207-11.
- Tettelin H, Masignani V, Cieslewicz MJ, Eisen JA, Peterson S, Wessels MR, Paulsen IT, Nelson KE, Margarit I, Read TD, Madoff LC, Wolf AM, Beanan MJ, Brinkac LM, Daugherty SC, DeBoy RT, Durkin AS, Kolonay JF, Madupu R, Lewis MR, Radune D, Fedorova NB, Scanlan D, Khouri H, Mulligan S, Carty HA, Cline RT, Van Aken SE, Gill J, Scarselli M, Mora M, Iacobini ET, Brettoni C, Galli G, Mariani M, Vegni F, Maione D, Rinaudo D, Rappuoli R, Telford JL, Kasper DL, Grandi G, Fraser CM. Complete genome sequence and comparative genomic analysis of an emerging human pathogen, serotype V *Streptococcus agalactiae*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:12391-6.
- Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, Coller H, Loh ML, Downing JR, Caligiuri MA, Bloomfield CD, Lander ES. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science*. 1999;286:531-7.
- Gray NS, Wodicka L, Thunnissen AM, Norman TC, Kwon S, Espinoza FH, Morgan DO, Barnes G, LeClerc S, Meijer L, Kim SH, Lockhart DJ, Schultz PG. Exploiting chemical libraries, structure, and genomics in the search for kinase inhibitors. *Science*. 1998;281:533-8.
- Marton MJ, DeRisi JL, Bennett HA, Iyer VR, Meyer MR, Roberts CJ, Stoughton R, Burchard J, Slade D, Dai H, Bassett DE Jr, Hartwell LH, Brown PO, Friend SH. Drug target validation and identification of secondary drug target effects using DNA microarrays. *Nat Med*. 1998;4:1293-301.
- Nuwaisir EF, Bittner M, Trent J, Barrett JC, Afshari CA. Microarrays and toxicology: the advent of toxicogenomics. *Mol Carcinog*. 1999;24:153-9. Review.
- Braxton S, Bedilion T. The integration of microarray information in the drug development process. *Curr Opin Biotechnol*. 1998;9:643-9. Review.
- Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, Rees CA, Eisen MB, Ross DT, Pergamenschikov A, Williams CF, Zhu SX, Lee JC, Lashkari D, Shalon D, Brown PO, Botstein D. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96 :9212-7.
- Henn W. Genetic screening with the DNA chip: a new Pandora's box? *J Med Ethics*. 1999;25:200-3.

GEBELİKTE İNFEKSİYONLAR

Fatih KÖKSAL

ÇÜ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyolojisi AB Dalı, İstanbul

Gebeliğin hazırlık döneminden plasental ve fetal gelişime ve doğuma kadar giden süreçte gebeliği sağlıklı sürdürmek ve sonlandırmak üzere maternal immün sistem önemli değişimler gösterir. Fetusu rejeksiyondan koruyan bu değişimler konağa da zarar vermeden düzenlenir. Bu ilişki fetus ile konak arasında ve muhtemelen lokal olarak düzenlenir ve iki tarafta katılır. Gebelikte artan progesteron bir taraftan TNF- α ve NO üretimini baskılar ve NK hücrelerin aktivitesini durdururken diğer taraftan da Th2'lerin proliferasyonunu uyarır. Fetal ve plasental hücre ve dokuların sekrete ettiği sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-10 rahim içi immün yapının düzenlenmesine yardım eder. Desidual lökositler ve preimplant embriyonun sekrete ettiği IL-10, Th1 lenfositlerin proliferasyonunu durdurur. Sitotrofoblastların (CTB) ürettiği IL-4, T0 ların Th2 ye dönüşümünü tetikler ve gebelikteki immünitinin karakteristiği olan dolaşımdaki Th2 sayısında artış Th1 sayısında azalma gerçekleşir. Gebe intrasellüler protozoon ve virus infeksiyonlarına karşı duyarlı hale gelir. Özellikle gebeliğin 30-32. haftalarında CD4 sayısında azalma ve CD8 sayısındaki artışla birlikte nötrofil, monosit, makrofajların ve PMNL'lerin fagositik aktiviteleri ve kemotaksis özelliklerinin durması ile mikroorganizmaların invazyon yeteneği artar. Gebedeki infeksiyonlar kişisel immün yapıya bağlı olarak sıklıkla asemptomatik olmak üzere farklı derecelerde klinik tablolar oluşturabilir. Ancak prenatal dönemde plasental yolla fetusa, perinatal ve postnatal dönemde maternal kanal veya emzirme ile yenidoğana geçen infeksiyonlar, ajanın organ tropizmine ve gebelikteki infeksiyon yaşına göre değişmek üzere embriyosidal veya teratojenik komplikasyonlar yaratırlar. Yani gebedeki ani hormonal değişimler sonucu görülen immünolojik stres fetus açısından daha ciddi infeksiyon ve komplikasyon riski taşımaktadır. Gebelerin çoğunda infeksiyonların asemptomatik oluşu ve tatminkar laboratuvar yöntemlerinin olmayışı maternal ve prenatal tanıyı zorlaştırır ve tedaviyi geciktirir.

Gebelerde infeksiyonlar : Gebelerde görülen infeksiyonları viral, bakteriyel ve paraziter in-feksiyonlar olarak sınıflandırmak mümkündür. Ancak gebe ve gebe olmayan kadınlarda infeksiyonların benzer sıklıkta görülmesine karşılık gebelik infeksiyonlarının anneden çok fetus ve yenidoğan sağlığı için önemli olması nedeni ile gebelik infeksiyonlarını intrauterin, perinatal ve postnatal infeksiyonlar olarak sınıflandırmak daha doğru olacaktır. İntrauterin infeksiyonlar arasında *T.gondii*, Rubella, Cytomegalovirus (CMV), Parvovirus B19, Varicella-Zoster (VZV), Enteroviruses, HIV, HTLV-1, Hepatitis C, Hepatitis B, Lassa Fever, Japanese Encephalitis ve *T. pallidum*, perinatal ve postnatal infeksiyonlar arasında da: *C. trachomatis*, Human Herpes Simplex, VZV, Enteroviruses, HIV, Hepatitis B, Hepatitis C ve HTLV-1 infeksiyonları sayılabilir. Burada gebelikteki infeksiyonların laboratuvar tanısında sağlanan bazı yenilikler ile bu infeksiyonlardan özellikle plasental yolla geçen ve klinik mikrobiyoloji açısından önemli olanlar hatırlatılacaktır.

Tanıma yenilikler: Tanısında güçlük çekilen infeksiyon hastalıklarında yüksek duyarlılık ve özgüllük gösteren *Polimeraz Zincir Reak-*

siyonu (PCR) maternal ve konjenital hastalıkların çoğunda kullanılmaktadır. PCR ile gebeye ait kan, idrar ve boğaz çalkantı suyu gibi vücut sıvıları ile 20-22 haftalık gebelerde kordosentezle alınan fetal kan ve amniosentezle alınan amniotik sıvıda postnatal dönemde de plasenta, mekonyum veya fetusa ait doku örneklerinde etken mikroorganizmanın spesifik nükleik asit dizilerini çoğaltarak gösteren bu yöntemle CMV, Rubella Toxoplazma ve HPV B19 gibi önemli ajanların prenatal ve postnatal tanısında 1-10 mikroorganizmaya kadar %98-100 oranında duyarlılık ve sağlamıştır. Plasental dokunun maternal kan ile kontaminasyon riski, postmortem doku ve organ alınmanın zorluğu ve örnekteki inhibitörler yöntemin yumuşak karnıdır. Serolojik tanıma gebe ve fetusta ortaya çıkan antikorların kişiye bağımlı değişkenliği, IgM ve IgA türü antikorların bazen hiç görülmemesine karşılık bazı hastalarda aylar hatta yıllarca ölçülebilir düzeylerde kalışı ve sekonder enfeksiyonlarda mikroorganizmanın farklı antijenlerine karşı yeniden üretilmeleri klasik yöntemlerin zayıf yanıtıdır. Ancak *IgG avidite* testleri maternal ve prenatal tanıma yeni ve eski infeksiyonları ayırt edebilen hızlı ve güvenilir sonuçları ile PCR kadar değerlidir. IgG avidite multivalen antijenlerle bunlara karşı oluşan IgG antikorlarının bağlanma gücüdür. Primer infeksiyonlarda B hücre klonları çok sayıdaki mikrobiyal antijeni tanımaya ve onlara karşı IgG türü antikor üretmeye çalışır. Ancak primer infeksiyondan 3-4 ay sonra veya sekonder infeksiyonlarda zayıf antijenik epitoplara tanıyan B hücre klonları kaybolur ve sadece güçlü antijenleri tanıyan klonlar kalır. Fakat infeksiyonun gebeliğin ilk 6 haftası içerisinde geçirilmesi halinde fetusun immün sisteminin inmatür olması nedeni ile gerek antijeni tanıma gerekse B hücre klonlarının olgunlaşması ve klonal seçim doğumdan sonraki ilk 1 hatta 2. yıla kadar gecikebilmektedir. Bu özellik prenatal enfeksiyonların perinatal ve post natal enfeksiyonlardan ayırt edilmesi içinde bir kriter olarak kullanılmaktadır. Çalışmada kuşkulu hastadan alınan serum örnekleri 2 farklı plakta ELISA yöntemi ile IgG yönünden değerlendirilir. İlk plakta birinci inkübasyon süresince serumdaki özgül IgG türü antikorların tamamı kuyulardaki antijenlerle bağlanır. İnkübasyon sonunda içerisinde 6 veya 8 M üre gibi bir denatüre edici ajan (DEA) bulunan solüsyon ile yıkanır. Yıkama esnasında DEA düşük aviditeli IgG leri antijenden koparır sadece yüksek aviditeli olan güçlü IgG ler bağlı kalır. Daha sonra klasik ELISA testinin diğer adımları normal yıkama solüsyonu kullanılarak tamamlanır. Aynı serum paralel olarak 2. plakta denatüre edici ajan kullanılmadan klasik ELISA ile değerlendirilir, sonuçlar spektrofotometrik olarak kaydedilir. DEA edici ajan ile elde edilen optik dansitenin klasik ELISA ile elde edilen optik dansiteye oranı avidite indeksi %'si olarak kaydedilecektir (DEA optik dansite/Klasik optik dansite X 100). Böylece annedeki primer infeksiyon ve muhtemel plasental geçiş ile zamanı doğru tespit edilecektir. Bu yöntem invaziv işlemlere gerek kalmadan gebedeki primer enfeksiyonun ve muhtemel plasental geçişin belirlenmesinde en iyi seçenek gibi görünmektedir.

TOXOPLASMA GONDİİ İNFEKSİYONU:

T. gondii tek hücreli bir protozoandır. Ana konak *Felidae* ailesine mensup evcil ve yabani kedigiller olup insan tesadüfi konaktır. İnsana bulaş enfekte hayvan dışkıları ile kirlili eller, dışkı ile enfekte gıdaların tüketimi ve transplental yolla olur. İnfeksiyon immünsistemi sağlıklı yetişkinlerde asemptomatik seyredir. Gebelerde primer infeksiyonlar konjenital infeksiyonlara neden olabilir. *T. gondii* infeksiyonu tüm dünyada ve topluluklarda görülür. Bölgesel farklılıklar göstermesine rağmen yetişkinlerin %50-90'ın seropozitifdir. Gebelerde immünolujik ve hormonal yapıdaki ani değişimler infeksiyon riskini gebe olmayanlara göre 2.2 tüm popülasyona göre de 7.7 defa artırmaktadır. Transplental geçiş riski I. trimestrede %10-15 iken III. trimestrede %60'la rakar ulaşır.

Gebelerde infeksiyonlar: Gebe kadınlarda *T. gondii* primer infeksiyon sıklığı %10-35 arasındadır. İmmünsistemi sağlıklı olan kadınların %85-90'ında infeksiyonlar asemptomatiktir. Semptomatik hastalarda mononükleosis benzeri semptomlarla görülür. Bazen hafif derecede kas ağrısı, uyusukluk, lenfadenopati ve görme bozuklukları görülebilir. Ancak trans-pasental geçiş riski nedeni ile asemptomatikte olsa primer infeksiyonların erken tanı ve tedavisi önemlidir. Gebeliğin I. trimestredeki primer infeksiyon nadiren konjenital infeksiyona neden olur, ancak fetustaki hasar son derece ciddidir. Buna karşılık ileri dönem gebeliklerde, özellikle gebeliğin 2. yarısından sonra, bulaş riski artar fakat fetal hasar riski azalır. Konjenital infeksiyonun fetustaki klasik üçlüsü; Korioretinit, intrakraniyal kalsifikasyonlar ve hidrosefalidir. Tabloya karaciğer ve dalak büyümesi ile mikrosefali gibi diğer konjenital malformasyonlarda eklenir. Bu tablo bebeklerin % 10-15'inde görülür.

İmmünolojik cevap: Toksoplazma infeksiyonu geçirenlerde IgG, IgM, IgE ve IgA türü antikor cevabı görülür. Antikorlar immün sistemi sağlam olanlarda ömür boyu koruyuculuk sağlarken immün sistemi baskılanmış hastalarda koruyucu immünite yoktur. Toksoplazmaya karşı oluşan IgM türü antikorlar primer infeksiyonlardan sonraki 10-14 gün içerisinde görülmeye başlar ve 6-18 ay kadar yüksek düzeylerde kalabilir. Hastaların %5'inde yıllarca ölçülebilir düzeyde de kalabilmektedir. Bazen sekonder infeksiyonlarda da görülebilir. IgG türü antikorlar da primer infeksiyonlardan sonraki 1-2 hafta içerisinde yükselmeye başlar ve 6-8. haftada 1/1024 seviyelerine çıkarak pik yapar. Ayırları süren bir düşüş trendinden sonra 1/64 düzeyinde yıllarca kalır.

Tanı: Gebelerin sıklıkla asemptomatik olmaları nedeni ile tanı laboratuvarında konmaktadır. Ancak halihazırda kullanılan yöntemlerin akut primer infeksiyon ile geçirilmiş infeksiyonu ayırt ettimde yeterli olmaması nedeni ile de hasta hakkında karar serolojinin desteklediği klinik bulgulara göre verilmelidir. Ultrasound bulgularını tanıyı desteklemek amacı ile kullanılmalıdır.

Laboratuvar tanı: Taniya maternal, prenatal ve postnatal serum örneklerinde spesifik antikorların gösterildiği, Sabin feldman boya testi (SFBT) IFAT, ELISA, enzyme-linked immunofiltration assay (ELIFA), Westernblotting (WB) ve differensial aglutinasyon testi gibi serolojik yöntemler, ya dokuda paraziti gösteren immunperoksidad gibi immunohisto-kimyasal yöntemlerle veya maternal kan, prenatal dönemde alınan fetal kan ve amniotik sıvı örnekleri ve postnatal dönemde alınan kan ve plasenta örneklerinden *T. gondii*'nin üretildiği veya parazite ait spesifik gen bölgelerinin araştırıldığı PCR ile konmaktadır. Son yıllarda B1 ve TGR1E gen bölgelerini hedef alan PCR'ın özellikle prenatal tanıda amniosentezle alınan amniotik sıvıdan transplental geçişi %98-100 oranında belirlendiği ve örnekteki 1-10 paraziti tespiti ettiği gösterilmiştir.

Serolojik tanı: Gebede IgM türü antikorların varlığı, bu antikorların uzun ömürlü olmaları ve bazen de sekonder infeksiyonlarda da görülebilmeleri nedeni ile her zaman akut primer infeksiyonu göstermez. Bu nedenle tek başına IgM titrelerine bakarak gebelik hakkında karar vermek doğru değildir. Gebede erken dönemde IgG titreleri araştırılmalı, seropozitif olan hastalarda IgM antikorları ve 3-4 hafta sonra alınan serum örneklerinde serokonversiyona bakılmalıdır. Rutin tarama testlerinden birisi ile seropozitif bulunan gebede IgM-SFBT kombinasyonu ile konfirmasyon yapılabilir. IgM pozitif ve SFBT ile 300.IU/ml veya >1/1000 üzerindeki total antikor cevabı henüz geçirilmiş bir enfeksiyona IgM'e bakılmaksızın SFBT < 300 IU/ml ise ve 3 hafta sonraki serumda titre artışı yoksa o zaman bu eski bir enfeksiyondur Ancak serolojik tarama kuşku halinde yapılmalıdır. Konjenital infeksiyonlarda annedeki serokonversiyon ve prenatal tanıda 22 haftadan sonra kordosentezle alınan fetal kan örneğinde spesifik antikorların tespiti taniya yardım edebilir. Ancak fetusta IgM'in 22. haftadan sonra üretilmeye başlaması ve anneden geçen pasif IgG antikorların IgM üretimini inhibe etmesi sadece prenatal değil postnatal dönemde bile olguların %10-25'inde IgM görülmemesine neden olur. Anneden fetusa pasif olarak geçen IgG tür antikorlar nedeni ile prenatal ve postnatal dönemde alınan tek kan örneklerinde ELISA veya IFAT ile IgG gösterilerek konjenital infeksiyonu tanısı yapılamaz. Ancak fetusun kendi ürettiği IgG izotiplerini WB veya ELIFA gibi bir yöntemle annenin serumu ile karşılaştırıp, yenidoğanda farklı IgG antikorları yardımı ile konjenital infeksiyon belirlenebilir. Bir başka seçenekte postnatal dönemde yenidoğanda serokonversiyona bakmak veya en az 8 ay aynı düzeyde kalan IgG titrelerine dayanarak konjenital infeksiyon tanısını koymak olabilir. Ancak gereksiz zaman kaybı yaratılmış olur. Gebedeki primer infeksiyonu ve plasental geçişi belirlemek için ideal olan gerek maternal gerek prenatal gerekse postnatal serum örneklerinde düşük aviditeli IgG antikorları göstermektir. Akut primer enfeksiyonlarda avidite indeksi %15 iken 5 aydan eski enfeksiyonlarda indeks % 30 ve üzerinde değere sahiptir.

CMV İNFEKSİYONU

İnsan cytomegalovirus (HCMV veya CMV) *Herpesviridae* ailesi üyesidir. Akut infeksiyonlardan sonra dokularda latent infeksiyonlar oluşturabilir. Tüm dünyada ve etnik gruplarda yaygın olarak görülebilen en önemli virüslere dendir. CMV infeksiyonları düşük sosyoekonomik yapıya sahip toplumlarda ve doğurganlık yaşlarında daha yüksektir. Prevalans oranı yetişkinler arasında 15-35 yaş grubunda en yüksek olmak üzere %50-85 kadardır. Virüs enfekte kişilerin tüm vücut salgı ve sıvılarında bulunur ve bu nedenle de direkt temasla kolay yayılır. Gebelikte primer infeksiyon geçiren kadınlardan plasental geçişle fetusa enfekte eder. CMV en sık karşılaşılan prenatal ve konjenital infeksiyon olup tüm yeni doğanların yaklaşık %3'ünde görülür. Anne, doğum esnasında ve doğum sonu emzirme döneminde de yenidoğana infeksiyon bulaştırır. Bebekler de tüm vücut sıvıları ile virüs yaydığı için yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kalmaları halinde diğer bebekleri ve bakıcıları da enfekte ederler.

Gebelerde infeksiyon: Gebelerde CMV infeksiyonu sıklığı normal popülasyondan farklı değildir. İnfeksiyonlar primer (%0.7-4) veya sekonder (%10-13.5) olabilir ve olguların %90'ı asemptomatiktir. Semptomatik gebelerdeki klinik bulgular mononükleosis'i taklit eder. Hastalarda hafif ateş, boğazda yanma, kas ağrıları, kronik yorgunluk ve ishal görülür. Bazen döküntüler, lenfadenopati, faranjit ve hepatosplenomegali tabloya katılabilir. Gebelikteki CMV infeksiyonu anneden çok fetusun sağlığı için izlenmelidir. Gebe anneden fetusa transplental geçiş oranı primer infeksiyonlarda %40, reinfeksiyonlarda %0.2-1.8 arasında görülmektedir. Bu nedenle de asemptomatik-

te olsa gebede akut infeksiyonun, başlangıcının ve primer olup olmadığının tespiti son derece önemlidir.

Konjenital infeksiyonlara bağlı olarak yenidoğanın %10'unda semptomlar görülürken %90 oranında yenidoğan asemptomatiktir. Semptomatik bebeklerde intrauterin gelişme geriliği, mikrosefali, pe-teşiler, hepatit, hepatosplenomegali, trombositopeni, intraserebral kal-sifikas-yonlar ve işitme kaybı gibi semptomlar görülür. Semptomatik bebekler arasında mortalite %20-30 oranına ulaşmaktadır. Asempto-matik bebeklerin %5-15'inde 2 yıl içerisinde sensorinöral işitme kay-bı ve motor defektler gelişebilir.

İmmünoloji: CMV ile primer infeksiyondan sonra konakta humo-ral ve hücrel immün cevap uyarılır. CMV spesifik IgM ve IgG türü antikorlar 2-4 hafta içerisinde pik yapar ve IgM türü antikorlar hastan-dan hastaya değişmek üzere aylar hatta yıllarca IgG türü antikorlarda ömür boyu ölçülebilir düzeyde kalır. IgM tür antikorlar sekonder in-feksiyonlarda virüsün farklı antijenlerine karşı spesifik veya EBV in-feksiyonlarında da nonspesifik olarak yükselebilir. Bu nedenle gebede her zaman primer infeksiyonu göstermeyebilir. Gebelikte 3-4 hafta ara ile alınan IgG türü antikorlardaki 4 kat ve üzerindeki artış akut infek-siyonu gösterir. Ancak primer infeksiyon tanısını vermez. Bu nedenle mutlaka IgG avidite indeksine bakılmalıdır.

Tanı: CMV infeksiyonlarının gebelerde asemptomatik veya spesi-fik olmayan bulgularla seyretmesi nedeni ile klinik tanı zordur. Ancak gebelerdeki primer infeksiyonun yüksek transplasental geçiş riski ne-deni ile tanısı önemlidir. Bu nedenle tanı mutlaka laboratuvarıda kon-malıdır. Tanıda maternal, kordosentezle elde edilmiş fetal ve postna-tal yenidoğan serum örneklerinde IgM ve IgG türü antikorların araştı-rıldığı; indirek floresan antikor (IFA), antikompleman immunoflore-san, kompleman fiksasyon, lateks aglutinasyon ve enzyme-linked im-munosorbent assays (ELISA) gibi serolojik testler rutin olarak kulla-nılmaktadır. İdeal olarak gebeler erken dönemde klasik ELISA yön-temleri ile IgG türü antikorlar yönünden taramalı, seropozitif olan ka-dınlardan IgM antikorları ve serokonversiyon araştırılmalı, mümkün-se IgG avidite testi mutlaka yapılmalıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda %65 ve üzerindeki aviditeli IgG'nin en az 3 ay önce geçirilmiş bir in-feksiyonu %50'nin altındaki aviditeninde son 3 ay içerisinde geçiril-miş bir infeksiyonu gösterdiği %50-65 arasındaki aviditeninde gri zo-nu oluşturduğu gösterilmiştir. Karşılaştırmalı çalışmalarda IgG avidite testlerinin duyarlılığının capture IgM sonuçları ile aynı duyarlılıkta bulunmuştur. Ancak gebelerde rutin tarama önerilmemektedir.

Ayrıca gebeden idrar, boğaz çalkantı suyu, tükrük, antikoagülanlı kan, prenatal dönemde amniosentezle alınan amniotik sıvı ve fetal kan ile postnatal dönemde ilk yenidoğanın plasenta, mekonyum ve 1-2 hafta içerisinde alınan idrar ve kan örneklerinden, WI-38, MRC-5 ve IMR-90 gibi insan fibroblast hücre kültürlerinde veya shall vial yöntemi ile virus izolasyonu yapılabilir. Hücre kültürlerinde haftalar alan si-topatolojik etki oluşumu Shall vial yönteminde 16 saata kadar düş-müştür. Ayrıca shall vial yönteminin duyarlılığı (%85) klasik kültürden (%65) daha yüksektir. Virus izolasyonu için kullanılan tüm ör-nekler ve özellikle mekonyumda PCR ile CMV major intermediated early (MIE) ve geçleri (late antijen, LA) kodlayan gen bölgelerinin ka-litatif ve kantitatif analizi %98 gibi yüksek duyarlılık göstermiştir. Vi-rus kantitasyonu ve antijenemi için kan örneklerinde flow sitometre ile CMV phosphoprotein pp65 antijeninin tespiti daha uygundur.

RUBELLA VİRÜS İNFEKSİYONLARI:

Rubella virus Togavirus'lerden *Rubivirus* genusunda yer alır. Ru-bella'nın farklı bir hastalık olduğu 1881 yılında, konjenital yolla bu-laştığı da 1941 yılında fark edilmiştir. Hastalık insidansı 1969 yılında

etkin aşının bulunmasından sonra süratle düşmeye başlamıştır. Ancak aşılama çalışmalarına rağmen halen 1/6.000-10.000 gebe kadında gö-rülmektedir. Rubella solunum yolları ile bulaşan bir virustur. Ancak gebeliğin erken dönemlerinde plasental yolla fetusu enfekte edebilir.

Gebelerde infeksiyonlar: Gebelerin en az %60'ında infeksiyon asemptomatiktir. Semptomatik olgularda gripal bir infeksiyonu taklit eden bulgular ve özellikle postauricular lenf nodlarında büyüme görü-lür. Ateş 37.2°C civarında seyredir. Karakteristik makülopapüler dö-küntüler önce yüz ve göğüste daha sonra ekstremitelerde görülür ve 3 gün sürer. Bu nedenle 3 gün kızamığı olarak da adlandırılır. Bazen ge-çici eklem ağrıları görülür. Benzer tablo enterovirus, adenovirus ve parvovirus infeksiyonları ile karışır. Gebedeki döküntüler viremi ve plasental geçişe işaretler. Reinfeksiyonlar genellikle asemptomatiktir. Hastalık angede ömür boyu bağışıklık bırakarak komplikasyonsuz ola-rak iyileşir. Ancak gebenin immün yapısına ve primer infeksiyona ve infeksiyon yaşına bağlı olarak transplasental geçiş ve fetusta hasar meydana gelir. I. trimestredeki primer rubella infeksiyonlarında fetal infeksiyon ve *Konjenital Rubella Sendromu* (KRS) riski ortalama %50 olup mortalite oranı %20'ye çıkar. KRS'nin klasik bulguları katarkt, trombositopeni ve kanamalar, kalpde ventricular septum defektleri, pulmonar arter stenozu, trikuspit kapak anomalileri, hepatosplenome-gali, mikrosefali ve işitme kayıplarıdır. KRS riski erken gebelikte ar-tar ve gebeliğin ilk 4-6. haftalarında %100'e, 7-12. haftalarda %80'e, 13-16. haftalarda % 45-50'ye ulaşır. KRS riski ileri gebelikte yani 17. haftadan sonra %6 oranındadır. Gebelikteki re-infeksiyonlarda trans-plasental geçiş riski %5 (0-30) kadar olup 12. haftadan sonra bildi-ri-lmemiştir. *Rubella* infeksiyonunda gebede humoral ve hücrel immün cevap uyarılır. Hastalık sonrası kazanılan IgG türü antikorlar ömür bo-yu koruyucudur. Gebelikte anneden fetusa geçen veya fetusun kendi yaptığı IgG türü antikorlarda fetusu korur. Ancak enfekte yeni doğan asemptomatik de olsa virüsü idrar ve tükürüğü ile 2 yıl boyunca çıkart-maya devam eder.

Tanı : Primer infeksiyonlu gebelerin en fazla %35'i semptomatik-ler ve semptomlar da kesin tanı koydurmaz. Kuşku kadınlarda tanı mutlaka laboratuvarıda konulmalıdır.

Laboratuvar tanı: Tanı sıklıkla serolojik yöntemlerle ve nadiren de virus izolasyonu ile konulur. Primer infeksiyonlarda serolojik tanı, maternal, prenatal ve postnatal kan örneklerinde spesifik IgM cevabı-nın gösterilmesi, IgG antikor cevabındaki serokonversiyon ve 8 ay ile 12 ay sabit kalan IgG titreleri ile konulur. IgM türü antikor cevabı kı-sa sürede kaybolabilir, hiç üretilemeyebilir veya uzun süre ölçülebilir düzeyde kalabilir. Bu nedenle maternal serumda IgM cevabı her za-man akut primer infeksiyonu göstermeyebilir. Serum örneklerindeki spesifik antikorlar; hemaglutinasyon inhibisyon testi (HIA), Single Radial Haemolysis (SRH) testi, Lateks aglutinasyon testi ve ELISA testleri ile aranabilir. Lateks aglutinasyon testi ucuz, hızlı, basit yüksek sensitivite ve spesifite oranına sahip iyi bir tarama testidir. IgG tür an-tikorların ölçüldüğü IHA testi ile 1/8 ve üzerindeki titrasyonlar immü-nite için kriter kabul edilir. IgG grupları ve IgM türü antikorları ka-litatif ve kantitatif olarak ölçen ELISA kitleri mevcut olup bu yöntem-le serumdaki 10 IU/ml/IgG varlığı immünite için kriter kabul edilmek-tedir. ELISA yöntemi ile IgG avidite ölçümleri yapılarak primer infek-siyonların tanısı konulmaktadır. Konjenital dönemde fetus tarafından üretilen IgG matürasyonu 3 yıla kadar gecikirken, postnatal infeksi-yonlarda üretilen IgG matürasyonu 2-3 ay içerisinde tamamlanır. Bö-yüce IgG avidite testi infeksiyonun perinatal dönem mi yoksa postna-tal dönemde mi kazanıldığını da gösterebilir. Avidite indeksinin ölçül-düğü testlerde denatüre edici ajan olarak 6M üre kullanıldığında %15

ve altı düşük, %16-25 grizon ve %25'in üzeri yüksek avidite olarak kabul edildiği 8M üre kullanıldığında ise bu oranların sırası ile %25, %26-40 ve %40 olduğu bildirilmiştir. Dilüe serum örnekleri ile çalışıldığında yeni enfeksiyonlarda duyarlılık çok daha yüksek olmaktadır.

İNSAN PARVO VİRUS B19 (HPV-B19) İNFEKSİYONU

İnsan parvovirus B19 (B19) bir erythrovirus olup duyarlı hastalarda akut ve kronik anemiye yol açmaktadır. Çocuklarda hastalık erythema infectiosum ve 5. hastalık olarak tanınır. HPV-B19 solunum yolu ile ve gebelikte transplasental yolla bulaşır. Doğurganlık yaşına gelmiş kadınlar arasında prevalans oranı %50-70 civarındadır. Gebelerde primer enfeksiyonda %30-50 oranında fetusa geçiş riski vardır. İnfeksiyonların insidansı kışın artarak mevsimsel değişimler gösterir ve her 4 yılda bir büyük epidemiler yapar.

Gebelerde enfeksiyon: Sıklıkla asemptomatiktir. Ancak bağışık olmayan kadınlarda şiddetli anemi ile orta derecede ateş ve döküntüler, kas ve eklem ağrıları görülebilir. Virus akut hastalık süresince her ml kanda 10^{11} partikül miktarında bulunur. Akut dönemde semptomatik ve asemptomatik gebelerde transplasental geçiş olur. Sıklıkla HPV-B19 nedeni ile fetal kayıp görülen annelerde geçirilmiş bir enfeksiyon hikayesi alınmaz ve tanı ancak laboratuvar yöntemleri ile konulur. Bu kadınların %7-12'sinde II. trimestrede olmak üzere ortalama %5'inde gebelik fetal anemi, fetal hidrops, yalancı gebelik ve intrauterin ölü doğum ile sonlanabilir. Ölü doğum maternal enfeksiyondan sonraki 1-12 hafta içerisinde şekillenir.

HPV-B19 immatür eritroblastları enfekte ederek non striktürel proteinleri ile apoptozu indükler, hem eritrosit yıkımını artırır hem de yeni eritrositlerin yapımını geciktirir. Böylece eritrosit yapım ve yıkımının çok hızlı olduğu fetusta ciddi anemiye neden olur. Karaciğerde demir birikimi lizisin en önemli göstergesidir. Anemi kardiyak yetmezlik ve büyük fetusta hidropsa yol açar. Ancak I ve III. trimestredeki fetal ölümlerde hidrops görülmez. Fetusta plasental ödeme bağlı olarak gelişen venöz obstrüksiyon ve kapiller yataktaki hipoksi ile endoteldeki hasarda ölüm nedenidir. HPV-B19 teratojenik değil embriyosidal etkinlik gösterir.

İmmünoloji : Gebede primer enfeksiyonlarda klinik tablonun şekillenmesinde 10-15 gün sonra olguların %90'ında virüsün VPI ve VP2 kapsid proteinlerine karşı IgM türü, bundan 2-5 gün sonrada IgG türü antikorlar gelişir. IgM türü antikorlar 8-10 hafta içerisinde kaybolurken özellikle VP2'nin koformasyonel epitoplarna karşı gelişen IgG türü antikorlar ömür boyu kalır ve nötralizan aktivite gösterir.

Tanı: Gebelerde enfeksiyon asemptomatik veya non spesifik semptomludur. İnfeksiyonun 6-10. haftalarında yapılabilecek USG bulguları nonspesifiktir. Maternal serum alfa-fetoprotein seviyesi ölçümünün intrauterin B19 enfeksiyonlu vakalarda fetal aplastik kriz için faydalı bir marker olduğunu göstermiştir. Tanı laboratuvarında konur.

Laboratuvar tanı: Serolojik ve histopatolojik yöntemler ve PCR yardımı ile konur. Gebede sıklıkla ölü doğum şekillendiğinde IgM türü antikorlar kaybolacağı için maternal serum örnekleri ile serolojik olarak tanı koymak zordur. Prenatal tanıda; IgM türü antikorların gebeliğin 2. yarısından sonra sentezlenmeleri, kısa ömürlü oluşları ve rubella virus, cytomegalovirus, ve Epstein-Barr virus ile sistemik lupus ve romatoid faktör ile krosreaktif oluşu ve IgG türü antikorların da pasif yolla fetusa geçişi prenatal dönemde kordosentezle alınan kan örneklerinde serolojik tanının değerini düşürür. Gebede tanı maternal kan ör-

neklerinde ELISA, IFAT ve WB yöntemi ile serolojik olarak, amniotik sıvı, plasenta ve fetal doku örneklerinde de polymerase chain reaction (PCR), in situ hybridization (ISH) ve immünohistokimyasal (IHC) yöntemlerle, virüs genomu veya viral antijenlerin tespiti ile konulur. PCR gebeliğin tüm evrelerinde görülen ölü doğumlarda özellikle fetal dokudan virus tespitinde en duyarlı yöntemdir. Bu nedenle tanı fetal doku örneklerinde PCR ile viral gen bölgelerini tespiti ile konmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cosme A.E., Shneh S., Klaus J., Helmut H. ve Oliver L. Comparison of Two Commercially Available Avidity Tests for Toxoplasma-Specific IgG Antibodies Archives of Medical research 2002 33:6 520-23
2. Florence R.G., Marie-F.G., Thierry A., Josette R., Claudine T.S., ve Jean D.C.. Value of Prenatal Diagnosis and Early Postnatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: Retrospective Study of 110 Cases Journal of Clinical Microbiology, 1999, 37:9. 2893-2898,
3. Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, Witkin SS. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by detection of immunoglobulin M antibodies to the 70-kd heat shock protein in fetal serum. Am J Obstet Gynecol 2002 187(4):955-9
4. Krijger RR, Elsacker-Niele A M, Mulder-Stapel A, Malimans M M, Dreef E, Weiland H T, van Krieken J H, Vermeij-Keers C. Detection of parvovirus B19 infection in first and second trimester fetal loss. Pediatric Pathology & Laboratory Medicine 1998 18:1,23-24
5. Kumazaki K; Ozono K; Yahara T; Wada Y; Suehara N; Takeuchi M; Nakayama M Detection of cytomegalovirus DNA in human placenta. Journal of medical virology J Med Virol. 2002 ; 68 (3), 363-9.
6. Maria Esterlita T. Villanueva. David M Svinarich. Bernard Gonik. Enrique M Ostrea Detection of Cytomegalovirus in the meconium of infected newborns by PCR. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 8:166-71. 2000.
7. Margareta Nyman MD, PhD Thomas Tolfvenstam MD, PhD, Karin Petersson MD, Cristina Krassny MD .Lottie Skjöldebrand-Sparre MD, PhD and Kristina Broliden MD, PhD. Detection of human parvovirus B19 infection in first-trimester fetal loss-Obstetrics & Gynecology 2002,99:5, 795-798
8. Nilesh M Mehta, Roslyn M Thomas, Antenatal screening for rubella infection or immunity BMJ 2002;325:90-91
9. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev 2002 Oct;15(4):680-715
10. Rivera LB; Boppa SB; Fowler KB; Britt WJ; Stagno S; Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Pediatrics] 2002 . 110 (4), 762-7.
11. Skjöldebrand-Sparre L.; Tolfvenstam T.; Papadogiannakis N.; Wahren B.; Broliden K.; Nyman M Parvovirus B19 infection: Association with third-trimester intrauterine fetal death British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2000, 107: 4, 476-480
12. Stenner S, Enders G, Klee A, Eiden U, Weidner A, Gonser M. Diagnostic and therapy of a severe fetal parvovirus-B19-infection with persistence of viral DNA in the mothers blood but inconspicuous serological tests. Neonatol 2002 ;206(3):102-6
13. S. Steve Y. PhD ve Daniel P. F. PhD Recent advances in laboratory diagnosis of human cytomegalovirus infection Clinical and Applied Immunology Reviews Clinical and Applied Immunology Reviews 2002 .2:3, 155-167
14. Sylvia Siegfried Gagne MD Toxoplasmosis Primary Care Update for OB/GYNs 2001,8:3. 122-126
15. Takako S., Yasuhiko M, Yi Fu, Hiroshi F., Takao K, Eiji M, Keiko I and Takeshi S. Evaluation of anti-parvovirus B19 activity in sera by assay using quantitative polymerase chain reaction. J. Virological methods 2003 107:1 81-87
16. Tiziana L. PhD, Stefania V. MD, Brunella G. MD, PhD, Alfredo N. MD, PhD, Marcello L. MD, PhD ve Maria Paola L. MD, PhD Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection The journal of pediatrics .200.137:1 90-95
17. Thomas Tolfvenstam Nikos Papadogiannakis, Oscar Norbeck, Karin Petersson ve Kristina Broliden Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. The Lancet 2001 ;357:9267, 1494-1497

GEBELİK DÖNEMİNDE İNFEKSİYONLARIN TAKİBİ, SORUNLAR VE ÇÖZÜMLER

Rıza MADAZLI

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AB Dalı, İstanbul

Embriyo, daha sonra fetus ve doğduktan sonra da yenidoğan, kendini pek çok ve farklı mikroorganizmadan (bakteri, virus, mantar veya parazit), korumak zorundadır. Yaşamın, bu erken dönemlerinde karşılaşılabilecek mikroorganizmaların kaynağı, annenin kanı, doğum esnasında annenin genital ve rektal florası ve doğum sonrası da yenidoğanın yakın çevresi olabilir. İntrauterin infeksiyonlar perinatal mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Fetusda infeksiyon, hiçbir sorun oluşturmamaktan, abortusa, intrauterin ölüme, konjenital anomalilere, yenidoğan döneminde infeksiyonlara ve daha ileri yaşlarda sağrlık ve siroz gibi problemlere kadar uzanan, geniş bir spektrumda sorunlara neden olabilir.

Klinik uygulamada bir gebede fetal infeksiyon sorunu ve şüphesi başlıca üç şekilde ortaya çıkabilir:

1. Gebede semptomatik infeksiyon varlığında: Gebede klinik olarak tanısı konan spesifik bir infeksiyon mevcutsa, fetusunda infekte olma riski söz konusudur. Burada gebede infeksiyon semptomatiktir ve infeksiyona ait şikayetler ile karşımıza gelir. Gebelikte geçirilen kızamıkçık, suçiçeği gibi infeksiyonlar bu gruba örnektir.
2. Gebede antenatal serolojik tarama testleri ile saptanan asemptomatik infeksiyon varlığında: Gebede herhangi bir şikayet oluşturmayan ve gebe açısından sorun yaratmayan ancak fetusa geçtiği zaman fetusda sorun yaratabilecek infeksiyonlar vardır. Asemptomatik seyreden bu tip infeksiyonların tanısı ancak antenatal tarama testleri ile konabilir. Akut toksoplazma, sitomegalovirus gibi infeksiyonlar bu gruba örnektir.
3. Fetusda sorun tespit edildiğinde: Fetusda, nonimmünhidrops, izole sıvı birikimi, hidrosefali, intrakranial kalsifikasyon, plasenta yetmezliğine bağlı olmayan gelişme geriliği saptandığında ayrırtı tanıda fetal infeksiyondan da şüphelenilmelidir.

Fetusun infeksiyonlarının değerlendirilmesinde ve bu gebeliklerin yönetiminde şu sistematığe sahip olmalıyız. Öncelikle infeksiyöz ajan annede bulunmalıdır, bu ajan annede infeksiyona neden olabilir (semptomatik veya asemptomatik) veya anne taşıyıcı olabilir. İkinci aşamada annedeki mikroorganizma fetusa geçmelidir, fetusda mikroorganizmanın varlığı fetal infeksiyonu gösterir. Üçüncü aşamada ise mikroorganizmanın fetusda oluşturacağı hasar ve hastalık tablosu söz konusudur, fetusda mikroorganizmanın mevcudiyeti mutlaka hastalık oluşturacağı veya ciddi sorunlar yaratacağı anlamına gelmez. Infeksiyon fetusda bulaşma riski ve fetusda oluşturacağı hasarın derecesi açısından;

- Maternal infeksiyonun tipi (primer, sekonder veya tekrarlayan)
- ve geçirildiği gebelik haftası, son derece önemlidir.

Bir gebelikte maternal infeksiyon saptanırsa (semptomatik veya asemptomatik) klinisyenin o infeksiyon için cevaplandırması gereken başlıca sorular şunlardır:

- Infeksiyonun fetusa bulaşma riski nedir
- Infeksiyöz ajanın fetus açısından oluşturduğu riskler nelerdir
- Fetusda bulaşma ve fetusda oluşacak hasar açısından infeksiyonun geçirildiği gebelik haftasının değerlendirilmesi
- Fetusda infeksiyonun tanısı (prenatal tanı) mümkünmüdür ve bunun pratik anlamı nedir
- Fetusda bulaşmayı ve fetusda oluşacak hasarı önleyici bir tedavi var mıdır
- Gebeliğin sonlandırılmasına gerek var mıdır

TOKSOPLAZMA İNFEKSİYONU

Fetusun Riskleri

Annedeki akut infeksiyon fetus açısından risk taşır. Annede akut infeksiyon tanısı, en doğru olarak gebelikte serokversiyonun saptanması (gebelikten önce Ig G negatifken, gebelikte pozitif olması) ile konulur. Gebelikte bakılan tek kan örneğinde (gebelikten önceki veya gebeliğin başındaki değer bilinmiyorsa) Ig M'in müspet, Ig G'nin negatif olması çok büyük bir olasılıkla yeni geçirilmiş infeksiyonun göstergesidir. Ig M ve Ig G'nin birlikte müspet saptandığı durumda ise 3 hafta sonra testi tekrarlıyarak, antikor titresindeki artışı (en az 4 kat) göstermek gerekir.

Fetusun infeksiyon riski maternal infeksiyonun olduğu gebelik haftasıyla birlikte artar ancak infekte olan fetusdaki hasarın şiddeti azalır. Dolayısıyla erken gebelik haftalarında fetusun infeksiyon riski düşüktür fakat fetus infekte olmuş ise hasarın derecesi fazladır. Konsepsiyondan önce geçirilen akut maternal infeksiyon fetus açısından risk taşımaz. Antenatal tedavi yapılan gebelerde fetusun infeksiyon oranları; perikonsepsiyonel dönemde %2'nin altında; 7 ile 15 gebelik haftası arasında %5 dolayında; 16 ile 25 gebelik haftası arasında %20 dolayında; 28 gebelik haftası üzerinde %45 dolayında ve miada yakın dönemde %80'e çıkmaktadır.

Prenatal tanı önerilmeli mi ?

Prenatal tanı amaç infekte olmuş fetusu saptayarak, terminasyona veya tedavinin biçimine karar vermektir. Dolayısıyla gebeliğin yönetimini prenatal tanıdan elde edilecek sonuçta göre yönlendirmek gerekir. 6. gebelik haftasından önces geçirilen maternal infeksiyonda, fetusun infekte olma riski, infeksiyonun belirlenmesi için yapılacak işlemin riskinden daha yüksektir. 30. gebelik haftası üzerinde ise fetusun infeksiyon riski %60'in üzerinde ve fetusda oluşturacağı hasarın şiddeti az olacağından prenatal tanı önerilmemektedir.

Prenatal tanı yöntemleri ve etkinliği

Prenatal tanı, akut maternal infeksiyondan en az 4 hafta sonra yapılmalıdır. Daha önce yapılacak tetkiklerde, fetusda infeksiyonu belirleme olasılığı azalır. Fetus kanında Ig M'in veya parazitini tespiti veya amnios mayiinde parazitini tespiti ile yapılır. Fetal kanda Ig M'e ISA-

GA yöntemi ile bakılmalıdır. Infekte fetusda Ig M yapımı 19 gebelik haftasında başlar ve pozitif özgül Ig M oranı gebelik haftası ile orantılı olarak artar. Fetal kanda IgM'in fetal infeksiyonu belirlemekdeki sensitivitesi %21 ile 60 arasında bildirilmiştir. Amnios mayiinde PCR'in sensitivitesi %50 ile 98 arasında bildirilmektedir ve paraziti belirlemede en etkin yöntemdir. Amnios mayiinde PCR tekniği, erken gebelik haftasında yapılması (18 gebelik haftasından önceki etkinliği geniş serilerde sınanmış değil), fetal kan örneklemesine gerek olmaması ve 24 saat içinde sonuç vermesi nedeniyle tercih edilen yöntemdir.

Antenatal tedavi

Tedavideki amaç, parazitin fetusa geçmesini, eğer geçmişte infekte fetusda doku hasarını önlemektir. Tedaviye, annede akut toksoplazma tanısı koyar koymaz başlanmalı ve gebelik boyunca devam etmelidir. Spiramisin parazitin fetusa geçişini önlemek, sulfadiazin+primethamin ise fetusu tedavi etmek amacı ile kullanılır. Anne akut toksoplazma tanısı alınca spiramisin tedavisine başlanır, prenatal tanı uygulanır, eğer fetusda infeksiyon saptanırsa primethamin+sulfadiazin tedavisine geçilir, fetusda infeksiyon saptanmaz ise spiramisin tedavisine gebeliğin sonuna kadar devam edilir. Gebeliğinde akut toksoplazma infeksiyonu geçiren annelerden doğan çocukların, doğduktan sonra da tedavilerine devam edilmelidir.

Gebeliğin sonlandırılması

Prenatal tanı ile fetusda infeksiyon saptanan olgularda düşünülür. Birinci trimesterde geçirildiği belirlenen fetal infeksiyonda önerilebilir. Antiparazitik tedavi yapılan fetal infeksiyon olgularında, ultrasonografide patoloji saptanırsa önerilmelidir.

SİTOMEGALOVİRUS İNFEKSİYONU

Gebeye bulaşma

İnfeksiyon, insandan bulaşır. Bulaşma, cinsel temas yoluyla, solunum yoluyla, infekte idrar veya tükürük ile direk temas yoluyla veya infekte süt ve kan transfüzyonu yolu ile olur. Gebelikte primer SMV infeksiyonu, 250 - 300 seronegatif gebenin 1'inde olur (%0.3 - 0.4)

Fetusun Riski

Fetus açısından önem taşıyan gebelikte geçirilen primer maternal infeksiyondur. Primer maternal infeksiyonun tanısında en güvenilir yöntem serokonversiyonun serolojik olarak tespittir. Primer maternal infeksiyonda, infeksiyonun fetusa geçme riski %20 ile 40 arasındadır. Infekte fetusların %10'unda semptomatik hastalık tablosu ortaya çıkar, %10-15 dolayında ise uzun dönemde işitme kaybı, zihinsel gelişme geriliği gibi sekeller oluşabilir. Dolayısıyla 25 ile 30 primer maternal infeksiyonun birinde, fetus SMV infeksiyonundan ciddi zarar görür. Gebelik haftasının anneden fetusa SMV infeksiyonun geçişi ve fetal infeksiyonun şiddeti üzerine etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Gebeliğin erken döneminde geçirilen maternal infeksiyonda fetusda hasarın daha ağır olacağı düşünülmektedir.

Prenatal tanı önerilmeli mi ?

Prenatal tanı gereksiz gebelik sonlandırılmalarını önler. Konjenital SMV infeksiyonu hakkındaki bilgilerimiz, doğum sonrası tanı konulan olgulara dayanmaktadır. Prenatal tanı hastalığın doğal ve gerçek seyrini ortaya koyacak bilgi birikimini sağlar.

Prenatal tanı yöntemleri ve etkinliği

Fetusda infeksiyonun tanısı, amnios mayiinde virüs kültürü, PCR ile virüs DNA'sının gösterilmesi ve fetal kanda özgül Ig M bakılması ile konulabilir. Bu yöntemlerin fetusda infeksiyonu göstermekdeki et-

kinliği kesin olarak bilinmemekle birlikte, virüs izolasyonu ve PCR'in fetus kanında Ig M bakılmasından daha etkin yöntemler olduğu bildirilmektedir. Unutulmamalıdır ki bu yöntemler de %100 sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. Fetusda infeksiyon tanısının konulması, virüsün fetusda yaptığı hasarı ve hastalığın şiddetini göstermez. Prenatal testlerden önce fetusun ciddi norolojik hasar görme riski ampirik olarak %3-5 iken, testlerin pozitif olduğu olgularda bu oran yaklaşık %10 ile 15'e çıkmaktadır. Fetusda hastalığın ağırlığının değerlendirilmesinde, ultrasonografi ile hastalığın belirteçlerine bakmak faydalı olur.

Gebeliğin sonlandırılması

Akut maternal SMV infeksiyonu gebeliğin sonlandırılması endikasyonu değildir. Prenatal tanı ile fetusda infeksiyonun dışlandığı olgularda gebelik devam ettirilir. Gebeliğin devam ettiği olgularda, ultrasonografi ile fetusu yakından takip etmek ve gelişebilecek anomalilerde prenatal tanıyı tekrarlamak gerekir. Fetusda infeksiyonun saptandığı olgularda ise, yapılacak detaylı ultrasonografi bulgularıyla beraber, riskler aileye tüm ayrıntıları ile anlatılmalı ve aile karar vermelidir. İn utero SMV infeksiyonu tanısı alan olguların ancak %20 ile 25'inde yenidoğanda semptomatik infeksiyon veya geç sekeller gelişir.

SUÇİÇEĞİ VE ZONA İNFEKSİYONU

(Varicella ve Herpes Zoster)

Gebeye bulaşma

İnfeksiyon, insandan bulaşır. Su çiçeği en bulaşıcı infeksiyonlardan biridir. Suçiçeğine karşı bağışık olmayan gebe, suçiçeği geçiren çocukla aynı evde yaşıyorsa %90, geçici veya kazara temas ettiyse %18 oranında infeksiyonun bulaşma riski vardır. Bulaştırıcılığın en fazla olduğu dönem döküntülerin ortaya çıkmasından önceki iki gün ile son lezyonun kabuklanmasına kadar geçen süredir.

Fetusun Riskleri

Gebeliğin ilk 20 haftasında geçirilen suçiçeği infeksiyonunda %2 dolayında varisella embriyopatisi olma riski vardır. Doğumdan önceki 5 gün içinde geçirilen infeksiyonda ise %20 ile 60 oranında neonatal infeksiyon riski vardır ve bu infeksiyon yenidoğanda %20 ile 30 oranında ölüme neden olur. Herpes zoster infeksiyonu fetus açısından risk taşımaz

Prenatal tanı önerilmeli mi ?

Prenatal tanı için invazif girişimlere gerek yoktur. Detaylı ultrasonografi ile anomaliler taranmalıdır. Invazif prenatal tanı yöntemleri bilgi birikimini artırmak amacıyla akademik merak için yapılabilir.

Prenatal tanı yöntemleri ve etkinliği

Varisella infeksiyonunun prenatal tanısı konusunda yeterli deneyim yoktur. Ultrasonografi ile oluşabilecek anomaliler saptanabilir.

Gebeliğin sonlandırılması

Gebeliğin sonlandırılmasına gerek yoktur.

İnfeksiyonu geçiren biriyle temas

Maternal immunizasyon değerlendirilmeli. Daha önce suçiçeği infeksiyonu geçirilmişse, ilave bir yaklaşım gerekmez. Su çiçeğine karşı bağışık değilse, annede oluşabilecek infeksiyonun şiddetini azaltmak amacı ile VZV- immunglobulin verilir.

HERPES SIMPLEKS VİRUS İNFEKSİYONU

Fetusun Riskleri

Temel sorun doğum sırasında virüsün fetusa geçerek neonatal infeksiyona neden olmasıdır. Doğum eylemi sırasında geçirilen semptomatik primer infeksiyonda, vaginal doğum sırasında neonatal infeksi-

yon riski %40-50, primer asemptomatik infeksiyonda %33, tekrarlayan semptomatik infeksiyonda ise %3 'dür. Latent infeksiyonu olan birinin, doğum sırasında virüsü salma olasılığı %0.2-4 arasındadır. Fetusa bulaşan infeksiyon, yenidoğanların %50'sinde sistemik yaygın infeksiyona, %30'unda lokalize nörolojik bulgulara, %20'sinde ise lokalize mukolokutaneoz lezyonlara neden olur

Prenatal tanı önerilmeli mi ?

Prenatal tanının yeri yoktur

Gebeliğin sonlandırılması

Gebeliğin sonlandırılması endikasyonu yoktur. Temel sorun doğum sırasında virüsün fetusa geçerek, neonatal infeksiyonun gelişmesini önlemektir

Doğumun yönetimi

Doğum esnasında genital kanalda herpes lezyonu yoksa vaginal doğum, herpes lezyonları varsa sezaryen önerilmektedir.

KIZAMIKÇIK (RUBELLA)

Gebeğe bulaşma

Bulaşma, asıl olarak solunum yoluyla olur. Bulaştırıcılığın olduğu dönem, klasik döküntülerin ortaya çıkmasından önceki 5 ile 7 günlük ve sonraki ilk bir iki günlük dönemdir. Seronegatif bir gebeğe infeksiyonun bulaşması için uzun süreli ve yakın temas gerekir. Gebeliklerinde rubella infeksiyonu geçirmeye aday gebelerin %0.5'inde bu infeksiyona rastlanmaktadır.

İnfeksiyonu geçiren biriyle temas

Rubella infeksiyonu geçiren biriyle temas eden gebede aşılama hikayesine bakmaksızın temasdan hemen sonra serolojik test yapılmalıdır. Test sonucunda, Ig G düzeyi etkin bağışıklığı gösteren düzeyde (10-15000 iu/ml üzerinde) olan gebeler ile temasdan 10 günden daha uzun süre geçmiş olup, serumlarında özgül Ig M düzeyleri negatif bulunan gebelere, bir sorun olmayacağı konusunda güvence verilir.

Fetusun Riskleri

Gebeliğin ilk 12 haftasında geçirilen rubella infeksiyonunda, %90 oranında fetus infekte olur ve bunların %70 ile 85'inde multisitem tutulumu ve ağır hasar meydana gelir. Gebeliğin 13 ile 16 gebelik haftası arasında geçirilen infeksiyonda %50 oranında fetus etkilenir ve bunların yaklaşık %50'sinde izole işitme kaybı gelişir. 17. gebelik haftasından sonra virüsün fetusa geçmesine karşın infeksiyondan zarar görme riski çok düşüktür ve anomali oranı genel populyasyondan farklı değildir. Son adet tarihinden önce geçirelen maternal infeksiyonda, konjenital rubella infeksiyonu görülmez.

Prenatal tanı önerilmeli mi ?

Maternal infeksiyonun geçirildiği gebelik haftasıyla ilgili şüphenin olduğu durumlarda, asemptomatik reinfeksiyon saptandığında ve fetusun riskinin tam belirlenemediği 12 ile 16. gebelik haftaları arasında geçirilen maternal infeksiyonda prenatal tanı önerilmektedir. 12 gebelik haftasından önce ve 17 gebelik haftası ve üzerinde geçirilen maternal infeksiyonlarda prenatal tanıya gerek yoktur.

Prenatal tanı yöntemleri ve etkinliği

Prenatal tanı, koryon villusunda ve amnios mayiinde virüsün, viral antijenlerin veya virüs RNA'sının tespiti veya fetus kanında özgül Ig M'in saptanması ile yapılabilir. Testlerin etkinlikleri ve birbirlerine olan üstünlükleri tam olarak bilinmemektedir. Testlerde elde edilecek pozitif sonuç, fetusda viral infeksiyonu gösterir ancak fetusda oluşacak hasar konusunda bilgi vermez. Negatif sonuçta ise infeksiyonu tamamen dışlamak mümkün değildir.

Gebeliğin sonlandırılması

Gebeliğin ilk 12 haftasında rubella infeksiyonu geçiren gebelerde, gebeliğin sonlandırılması endikasyonu vardır. 16 gebelik haftasından sonra geçirilen infeksiyonda, fetusun ciddi zarar görme riski düşüktür. 12 ile 16 gebelik haftaları arasında ise, prenatal tanı uygulamakta ve fetusda infeksiyon saptanan gebelere, olası riskleri detaylı olarak anlatmakta ve bu arada gebeliğin sonlandırılması seçeneğini de sunmakta fayda vardır.

DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ: GENEL PRENSİPLER VE ETİK

Tuncay ALTUĞ

İÜ Deneysel Hayvanlar Merkezi Müdürü, Cerrahpaşa, İstanbul

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı Yöneticisi

Günümüzde sahip olduğumuz biyolojik bilgilerin çok büyük bölümünün deney hayvanlarına borçluyuz. Gerek genel biyolojinin bilinmeyenlerini gerekse çeşitli etkenlerin bu biyolojik yapıda meydana getirdikleri değişimleri onlar üzerinde yaptığımız çalışmalar sayesinde elde etmiş bulunuyoruz. Fakat bu bilgileri elde ederken hayvanların doğru ve yerinde kullanılması ve üretilen bilginin hem doğru olmasını sağlar hem de zaman, ekonomi ve yersiz hayvan kayıplarına engel olur. Bu nedenle araştırmaya başlayanların mutlaka deney hayvanları ve onların bu kullanımlarıyla ilgili temel bilgilere sahip olarak çalışmalarına başlamaları gerekir.

Araştırmaya yeni başlayan bir kişinin deney hayvanları hakkında bilmesi gereken özelliklerin ana başlıklarını şöyle sıralayabiliriz:

- I. ÜRETİM ÖZELLİKLERİ
- II. FİZYOLOJİK ÖZELLİKLER
- III. ANATOMİK ÖZELLİKLER
- IV. SİSTEMATİK ÖZELLİKLER
- V. DAVRANIŞ ÖZELLİKLERİ
- VI. ÖZEL ÜRETİM TEKNİKLERİ
- VII. ETİK KURALLAR
- VIII. HAYVAN ÇALIŞMALARINDAN GELEBİLECEK RİSKLER

Üretim özelliklerinin bilinmesi hem araştırmanın programlanması hem de yanlış dönemde bulunan seçilmiş bir hayvan kullanılması nedeniyle elde edilen bulguların geçersiz hale gelmesini engeller. Özellikle gebelik ve yeni doğan dönemini ilgilendiren çalışmalarda bu çok önemlidir. Uygulamanın doğru trimesterde yapılması sonuçların yorumu açısından çok önemlidir. Hayvanların ne zaman puberteye ulaştıkları, ne zaman üretim özelliklerini bitirdikleri, ne zaman yaşlı kabul edilecekleri bilinmelidir. Hayvanların ömür uzunluklarının bilinmesi kronik ilaç uygulamalarında ve kullanılan hayvanın hangi yaşta insanlara karşılık geldiğinin hesaplanmasında önemlidir.

Fizyolojik özellikleri: Belki de tüm araştırmacıların kesinlikle bilmesi gereken bölüm olan fizyolojik özelliklerden öncelikle gerek üretimde gerekse deneylerde kullanım sırasında hayvanlarımızın sağlık durumlarının iyi gittiğini saptayabilmemizin en kolay normalin nasıl olduğunu bilmemizdir. Normali bilince anormali yakalama şansımız olur.

Örneğin laboratuvar hayvanları küçük yapıda hayvanlar oldukları için metabolizmaları çok hızlıdır bu nedenle nabız ve soluk sayıları insanla karşılaştırılmayacak düzeyde yüksektir. Sıçan ve farede nabız 350'ler soluk sayısı 50'leri bulmaktadır. Özellikle kanda yapılacak testleri gerektiren çalışmalar sırasında doğru planlamayı yapabilmek için önce analizler için gerekli olan serum veya plazma miktarları saptanıp, seçilecek türün öldürmeden veya öldürülürken tetkikler için gerekli miktar kanı verip vermeyeceği hesaplanmalıdır. Deney hayvanlarının vücut ağırlıklarının %5-7'si kadar kanları vardır ve en ideal koşullar sağlandığında öldürülürken bunun %50'si alınabilir. Deney sürerken öldürmeden alınabilecek kan miktarı ise %10'u geçmemelidir. Bunun üstüne çıkılırsa hipovolemi oluşur tabii hayvanın fizyolojisi de değişeceği için deneye yeni bir etken katılmış olur. Elde edilebilecek serum hesabı yapılırken bu hayvanların hemotokrit değerlerinin de yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Deneyler için diğer önemli fizyolojik parametrede günlük içilen su ve çıkardıkları idrar miktarıdır. Bu değerlerin anormallerini yakalamamız hayvanların sağlıkları ile ilgili yorum yapmamızı sağlar. Ayrıca eğer idrar analizi yapmamızı gerektiren bir çalışma planlıyorsak o hayvanın 24 saatlik normal idrar miktarını bilip kullanacağımız hayvan türünü ona göre seçmemiz gerekir. Örneğin bir farenin 24 saatlik idrar miktarı 2 ml kadardır ve fareler bu tip çalışmalar için uygun hayvanlar değildir. Su içme miktarındaki değişimlerde sağlık takibinde önemlidir. Ama oral yolla verilmek zorunda olduğumuz maddelerin gerçek dozunda verilirken verilmemişinden emin olmamız için onların günlük su tüketimlerini bilip o dozda maddemizi çözmemiz gerekir. Fakat yine de hayvanın verdiği ilaç suyu tüketip tüketmediğini izlememiz gerekir. Çünkü verdiğimiz ilaç suyun tadını değiştirip içimini azaltabilir. Eğer yapabiliyorsak oral yolla verilecek maddeyi gavaj yöntemiyle verebiliriz. Bu durumda da hayvanın mide hacmi bilinmeli ve maddemiz o miktarın altındaki suda çözülmelidir.

Hayvan çalışmalarının fizyolojiklerini ilgilendiren bir başka koşul ise yapacağımız enjeksiyonlar kullanacağımız çözücülerin özelliklerinin ve kullanılan çözücü miktarlarının hayvanın fizyolojisini olumsuz etkilenmemesidir. Bunun için vereceğimiz madde miktarını hesapladıktan sonra onun ne kadarlık bir volümde çözülebileceğini hesaplamamız sonrada o miktardaki bir sıvıyı seçtiğimiz hayvana verip vermeyeceğimizi düşünülmalıdır. Hayvanların bütün enjeksiyon bölgelerine istediğimiz kadar sıvı veremeyiz, her bölgeye verilebilecek maksimum sı-

TÜR	SUBKUTAN (deri altı)	İNTRA- MUSKULER (kas içi)	İNTRA- PERİTONİAL (karn boşluğu içi)	İNTRA -VENÖZ (Toplar damar içi)	İNTRA -DERMAL (deri içi)
FARE	1-3	0,05	2-3	0,2	0,05
SIÇAN	5-10	0,3	5-10	0,5	0,05
TAVŞAN	30-50	0,5-1,0	50-100	1-5	0,1

Enjeksiyon bölgelerine göre maksimum enjeksiyon volümleri (ml)

vı miktarları belirlidir. Aşağıdaki tabloda en çok kullanılan deney hayvanlarının enjeksiyon bölgelerine verilebilecek maksimum çözelti miktarı gösterilmiştir. Deneylerde bu miktarların aşılmasıdır.

Anatomik özellikler: Burada da seçilecek türün yapılacak çalışmaya uygun olması gerekir. Özellikle girişimler için organın büyüklüğü, damarlanması, sinir dallanmaları gibi. Bazen de seçilen tür çalışılacak organa sahip olmayabilir. Örneğin sıçanlarda safra kesesi bulunmaz. Ayrıca organlardan hücre elde ederken o hücre grubunun en zengin olduğu yerlerin anatomik yerleşimi bilinip mümkün olduğu kadar az hayvan kullanıp iyi sonuç elde etmek amacıyla da anatomi iyi bilinmelidir. Örneğin sıçanda B veya T lenfositler izole edilip çalışılacaksa, makrofaj elde edilecekse o türdeki zengin elde edilme bölgeleri bilinmelidir. Bir bölüm türde ise bazı organların eksikliği bizim çalışmalarımız için çok uygun zemin oluşturur. Örneğin nud-farelerde kalıtsal olarak timus bezi yoktur. Bunun sonucu bu hayvanlarda doku reddi reaksiyonlarının elemine edilmesi gereken modellerde çok ideal seçimidir.

Sistemik özellikler: Deneye hayvan seçerken öncelikle tür bazında düşünmemiz gerekir. Tür bazındaki bilgi hayvanın büyüklüğü, anatomik uygunluğu, histolojik özellikleri açısından önemlidir. Türü seçtikten sonra ise türlerin içinde bulunan soylardan hangisinin yapılacak işleme uygun olduğu araştırılmalıdır. Deneysel çalışmalarla ilgili literatürlere bakılırsa deneyin sadece sıçanda veya farede yapıldığı yazılmaz. Hangi soy ve farede yapıldığı yazılır. Örneğin sıçanda Wistar albino, Sprague Dawley, Fisher 344 gibi. Bunun bilinmesinin en etken olduğu alanlardan birisi kimyasal madde kullanılarak geliştirilen hastalık modelleridir. Bilindiği gibi başta diyabet, kanser ve birçok metabolik hastalık modelleri kimyasal madde verilerek geliştirilir. Fakat bütün soylar o kimyasal maddeye aynı duyarlılıkta değildir, hatta bir bölümü tamamen dirençlidir. Bu nedenle eğer bu inceleme zamanında yapılmaz ve rastgele bir soy kullanılırsa sonuçta boş yere hayvan, madde ve zaman kaybedilmiş olur. Aynı şekilde hücre pasajlarıyla yapılan çalışmalarda da her soy pasajı yapılan hücreyi kabul etmez ve rejekte edebilir. Bu da yine aynı kayıplara neden olur. Bu nedenle büyük araştırma merkezleri mümkün olduğu kadar fazla sayıda soyu üretmektedir. Ayrıca bazı soyanın içersinde bazı hastalık modelleri spontan olarak meydana gelmektedir. Örneğin Spontan Tip I diyabetik BB sıçanları, Spontan hipertansif sıçanlar (SHR sıçanları) gibi.

Davranış Özellikleri: Hayvanlarımızın üretim sırasında veya deney sırasında sağlıklarının bozulup, bozulmadığını onların davranışlarından çıkarabiliriz. Özellikle kafeslerini açtığımızda gösterdikleri tepkilerini iyi bilmemiz gerekir. Bunun dışında örneğin hareketsiz kamburu çıkmış gibi bir davranışla karşılaşsak, dokunduğunuzda hiç tepki vermiyorsa hayvanın bu durumunun pnömonik bir durum olduğunu teşhis etmeliyiz. Ayrıca deney sırasında kendimize bir zarar gelmemesi için de mutlaka hayvanların ne zaman nasıl davranacaklarını bilmeliyiz, örneğin gayet sakin hayvanlar olan tavşan ve sıçanlar yeni doğum yaptıkları günlerde oldukça agresif olurlar. Böyle günlerde onlara yaklaşırken daha dikkatli olunmalıdır. Bu hayvanların menstruel döngü değişimlerinde çiftleşmelerinde de oldukça farklı davranışlar vardır. Dolayısıyla bunların da bilinmesi üretim açısından önemlidir.

Özel Üretim Teknikleri: Deneylerimizin gereğine göre hayvanlarımızın bazı özel tekniklerle üretilmeleri gerekebilir, en azından bu tekniklerin varlığı ve neye yaradığının bilinmesi projemizin planlaması açısından çok önemlidir.

Bu yöntemleri şöyle sıralayabiliriz:

a. Saf döl üretim

I. İnbred üretim tekniğiyle

II. Blastomer ayırma tekniğiyle

- b. Transgenik olarak istenilen özellik kazandırılarak
c. Mikroplardan arındırılmış olarak üretim gibi.

Etik: Araştırmacıların günümüzde belki de en fazla bilinmesi gereken özellik hayvanların etik kurallara uygun olarak yetiştirilmesi ve kullanılmasıdır. Ülkemizde belirgin bir yasa bulunmamaktadır. Dünyada bir çok ülkede değişik yasalar ve Uluslararası antlaşmalar vardır. Bu yasalarda kanunların içeriği uygulamayı kontrol edecek kuruluşlar anlatılmaktadır. Fakat bütün bu yasaların ortak özelliğini biz 3R kuramı ile açıklayabiliyoruz. 3R, İngilizce R ile başlayan 3 kelimedenden kaynaklanmaktadır. Bunlar sırasıyla,

- a. Reduction (azaltma): Bu madde deneylerde yersiz hayvan kullanımını ve kaybedilmesini önleyip mümkün olduğu kadar az hayvan kullanılarak en iyi sonucu varmayı önermektedir. Örneğin çalışmayı yapmadan literatürlerin iyi taranıp böylece önceden sonuçları çok net aydınlatılmış çalışmaların tekrar yapılmasının önüne geçilmesi en önemli ilkelerindedir. Ayrıca deney yapacakların, önceden bir teknik ve etik kurstan geçirilmesi o kişilerin yetersizliği nedeniyle boş yere hayvan kayıplarının da önüne geçecektir.
b. Replacement (yerine bir şey koyma): Bu madde eğer mümkünse çalışmanın deney hayvanı üzerinde değil de alternatif yöntemlerle yapılmasını önermektedir. Önerilen alternatif teknikleri şöyle sıralayabiliriz:

1. Doku kültürü
2. Omurgasız hayvanlar
3. Bilgisayar programları
4. Eğitimin model hayvanlar üzerinde yapılması
5. Embriyonlu yumurta

Tabi bu yöntemlerin ne kadar yeterli olabileceği tartışmalı olduğu gibi, bazı çalışmaların bu tip koşullarda yapılması mümkün değildir.

- c. Refinement (Hayvan rahatının sağlanması): Bu maddeye göre hayvanların doğumlarından deney bitiminde sakrifiye edilmelerine kadar geçen süreçte en iyi koşullar içinde bulundurulmaları gerekir. Beslenme, sağlık, yaşanılan ortamın ısı, ışık, nem, havalandırma düzeyi, o türe uygun olmalıdır. Hayvanların hangi yaşta hangi alandaki kafese en fazla kaçır adet konacakları dahi belirlenmiştir. Bu sayının üstüne çıktığınızda hayvan haklarına aykırı davranmış olursunuz.

Refinement maddesinin içinde hayvanların deney sırasındaki durumları da belirtilmiştir. Deneylerde hayvanlara acı verilmesinden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Anestezi gerektiren her koşulda en iyi anestezi sağlanmalıdır. Operasyon sonrası eğer maddelerin kullanımı deney sonuçlarımızda yan etki yapmayacaksa ağrı eliminasyonu yapmanız gerekir. Deney bitiminde de ötanazi uygularken ötanaziyi uzman kişinin en az acı vererek en hızlı şekilde yapması ve belirtilen tüm kurallara uyması gerekir. Ayrıca refinement maddesi bazı çalışmaları yasaklamıştır. Örneğin uzun süreli açlık çalışmaları gibi. Tümör çalışmalarında da surviyi saptamak için beklenen hayvanlar eğer terminal noktada iseler ölümlerini beklemeden, acı çekmelerini engellemek için ötanazi yapılması önerilmektedir.

Hayvan Çalışmalarından Gelebilecek Riskler: Üretimde ve deneylerde çalışmaların mutlaka deney hayvanlarından ve bu amaçla kullanılan her türlü araçtan gelebilecek riskleri öğrenmeli ve onlara karşı önlemlerini almalıdırlar. Bunları şöyle sıralayabiliriz:

- a. Fiziksel zararlar: Kafes veya kapaklarının batması, kesmesi, çizmesi, hayvanların ısırması tırmalaması sonucu oluşan zararlar.

Bunun için tüm personelin yara temizliğini iyi bilmesi ve mutlaka tetanoz aşısı bulunması gerekir.

- b. Zoonozlar: Deney hayvanları tamamen izole sistem içerisinde yetiştirildiği için çok önemli bir zoonoz bildirilmemiştir.
- c. Kullanılan kimyasal maddeler ve onların metabolitleri: Bu tip maddeler kullananların mutlaka maddelerinin bütün özelliklerini bilip, bulaşırsa yapması gerekenleri, hayvana verildikten sonra ne kadar zamanda metabolize edileceğini ve metabolitinin ne olduğu,

hangi yolla atıldığı gibi özellikleri bilmelidir. Radyoaktif madde kullanıyorsa gereken önlemler alınarak çalışılmalıdır.

Atıkların Yok Edilmesi: Deney sırasında hayvanların yataklıkları deney bitiminde de ölüleri ve doku parçaları atıkları oluşturur. Bunların ideal yok edilmesi yakma fırınlarında yakma fırını yoksa bunların soğuk odalarda depolanıp ayrı ve belirgin bir ambalajlama ile ilgili yerlere teslim edilmelidir.

DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ: BAKTERİ VE MANTAR HAYVAN MODELLERİ

Reşat ÖZARAS

İÜ. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

Bakteri ve Mantar Modellerinin Genel Özellikleri

Mikrobiyoloji alanında iki önemli olay, hayvan modelleri aracılığı ile gerçekleştirilmiştir: Birincisi 1935 yılında Domagk tarafından sulfonamidin, farenin pnömokok enfeksiyonunda etkili olduğunun gösterilmesi, ikincisi ise önce Fleming tarafından lokal bir antiseptik olarak kullanılmaya başlanan penisilinin daha sonra 1940'larda Florey ve Chain tarafından fare modelinde etkili bir antibiyotik olduğunun gösterilmesi (1).

Enfeksiyöz modellerin önemli bir bölümü ilaç çalışmaları için kullanılmıştır. In vivo olarak etkili olduğu gösterilen bir ilaç daha sonra hayvan modellerinde denenir. Etkinlik, toksisite, farmakokinetik ve farmakodinamik gibi pek çok parametre farklı dizayn edilmiş modellerde çalışılır.

İnfeksiyöz Hayvan Modellerinin Genel Dezavantajları

Bir hayvan modeli dizayn ederken yada uygularken insanla seçilen hayvan arasındaki benzerlikler ve farklılıklar mutlaka değerlendirilmelidir. Deneysel çalışmanın dizaynı, gerçek hayatta görülen hastalığın, küçük bir grupta benzerini oluşturmaktır. Ancak genetik olarak farklı mikroorganizmaların ve kökenlerin yine genetik olarak farklı insanları enfekte ettiği gerçek hayat ile, genellikle tek tip bir mikroorganizmanın neredeyse birbirinin eşdeğeri olan hayvanları enfekte ettiği deneysel model arasında önemli farklar olacaktır (2). Bazı hayvanların kendi genetik yapıları ve farklı konak yanıtları, deneyin sonucunu önemli ölçüde etkileyebilir. Ayrıca seçilen hayvanda bazı mikroorganizmalar hiç hastalık yapmıyor olabilir ve cerrahi yada medikal bir girişimle bir hastalık durumu oluşturulur. Bu doğal seyri içinde gelişen hastalıktan farklıdır. Örneğin tedavi modellerini çoğunda bakteri ile birlikte antibiyotik uygulaması aynı anda yapılır: bu tedaviden çok profilaksi ile ilgili sorulara yanıt verebilir.

İnfeksiyöz Hayvan Modellerinin Genel Avantajları

Hayvan çalışmaları insan çalışmalarına göre bazı avantajlı yönlerde sahiptir. Küçük hayvanların yaşam döngüleri hızlıdır. Bu, deneyin süresini ve maliyetini olumlu etkiler. Hayvan çalışmalarında birbirine eşdeğer pek çok canlı ile aynı anda deney yapma imkanı sunar. Bu şekilde, güvenilir değerlendirilme ve istatistiksel olarak yeterli veri elde edilmiş olur. İnsan çalışmalarında çoğu kez yapılması güç olan değişkenlerin kontrolü, hayvan modeli ile gerçekleştirilir. Böylece deneyin sonucunun, bakteri-konak arasındaki ilişkilere mi, yoksa araya giren diğer pek çok parametreye mi bağlı olduğu anlaşılabilir. Enfektif ajan dışardan verildiği için enfeksiyonun başlangıcı bilinmektedir. Böylece yapılacak gözlemler ve bulgularla enfeksiyonun kronolojik ilişkisi daha sağlıklı yapılır. İnsanlarda denemesi imkansız olan morbiditesi ve mortalitesi yüksek hastalıklar denenebilir. Ayrıca insanlarda çok seyrek olarak ortaya çıkan enfektif hastalıklar, etkenin pek çok hayvana verilmesi ile rahatlıkla çalışılır.

Günümüze kadar binlerce enfektif hayvan modeli tanımlanmıştır. Bu modellerden denenecek hipoteze en uygunu seçilirken belli özelliklere dikkat etmek gerekir. Çalışılacak enfeksiyon hastalığı için, insandaki patofizyolojisine en benzeyen hayvan seçilmelidir. Yapılacak işlemlerin ve hayvan temininin kolaylığı ve ayrıca maliyetin de düşük olması nedeniyle modele uygun hayvanlar içinde en küçük olanı seçilmelidir.

İlaç yada diğer maddelerin uygulanması da başka bir problemdir. Sık intravenöz uygulama yada bazı hayvanlarda oral uygulama pratik olmayabilir. Suyuna katılması, orogastrik sonda ile uygulama, intraperitoneal uygulama seçilecek modele bağlı olmak üzere birer çözüm olabilir.

Antimikrobiallerle ilgili çalışmalarda, hayvanların bu maddeleri genellikle insanlardan çok daha hızlı metabolize ettikleri unutulmamalıdır. Bu, örneğin antibiyotik konsantrasyonuna dayanan bir çalışmanın sonucunu önemli düzeyde etkileyecektir. Bu problem, infüzyon yoluyla ilaç verilmesi, dozların sık aralarla verilmesi, yada metabolizmayı etkileyecek girişimler yapılması (önceden nefrotoksik bir ajan verilmesi gibi) ile aşılanabilir.

Bakteri Modelleri

Binlerce "bakteri hayvan modeli" tanımlanmıştır. Deney yapılacak model, detaylı tanımlandığı kaynaktan alınmalı ve deneye özgü düzenlemeler dışında, metodoloji değiştirilmeden uygulanmalıdır.

İki ayrı bakteri hayvan modeli örnek olarak verilmiştir:

Bakteriyel sepsis modeli

Bu modelde ratlarda *Escherichia coli* sepsisi oluşturmak için, 2×10^{10} cfu *E. coli* verilir. (3,4). Uygulama, kuruk veninden yapılabilir. Bu amaçla, uygulama sırasında kuyruk, proksimal kısımdan bir turnike ile bağlanarak venodilatasyon sağlanır. Ayrıca kuyruğun sıcak su ile ısıtılması da ayrıca venodilatasyona katkıda bulunur. Ven ponksiyone edilince turnike açılır ve enjeksiyon yapılır.

Sepsis oluşturmak için lipopolisakkarit (LPS) de verilebilir: bu amaçla her bir rata 0,3 mg/100 gr vücut ağırlığı *E. coli* LPS verilebilir (5). LPS, 0,15 mol/L tuzlu suyun 1,5 mL'si ile çözelti halinde, intraperitoneal olarak verilir.

Eter, yada CO₂, yada 50 mg/kg pentobarbital verilerek anestezi yapıldıktan sonra cerrahi işlem yapılır (yada rat feda edilir).

Sirotik Rat Modelinde Pnömokok Bakteremisi ve Pnömonisi

Ratlarda siroz, haftalık CCl₄ uygulaması ile yapılır. Fenobarbital, CCl₄'ün hepatotoksitesini artırdığından önce 10-14 günlük fenobarbital (1,5 ml/L fenobarbital içeren içme suyu) uygulamasından sonra, 0,04 ml CCl₄ uygulaması başlatılır ve 0,02 ml artırılır (6). CCl₄ intragastrik gavaj ile verilir: Ucuna pediatik nazogastrik tüp takılmış bir enjektör yoluyla uygulama yapılır. 8-12 haftalık bir uygulama sonrası

ratların %70 kadarı sirotik olurlar ve asit birikimi dışardan rahatlıkla farkedilir.

pnömöni oluşturmak için, trakea üzerine mini bir insizyon yapıp bir kateter yerleştirilir. Bu katetere önce 0,3 mL, *S. pneumoniae* içeren fosfat tamponlu tuzlu su içeriği verilir, ardından 0,3 ml hava verilir. Kateter çıkarılır ve bölge kapatılır. Kuyruk veninden 0,2 mL, *S. pneumoniae* içeren fosfat tamponlu tuzlu su içeriği verilir.

Mantar Modelleri

Klinik olarak, mantar enfeksiyonlarının önemli bir bölümünü mayalar, *Candida* türleri oluştururlar. Antibiyotik uygulaması, nötopeni, kateterlerin kullanımı, kemoterapi, parenteral beslenme, transplantasyon sonrası immümsüpresif tedavi gibi nedenlerle *Candida* enfeksiyonlarının sıklığı artmıştır. Genel olarak antifungal ilaçların etkinlik ve direnç sorunları, klinik uygulamalarda belirgin hale gelmektedir. Bu nedenlerle, mantarlara bağlı hastalıkların patogenezini anlama ve uygun antifungal tedavi seçeneklerini araştırma açısından hayvan modelleri önemli bilgiler sağlamaktadır.

Pek çok mantar hayvan modeli yanında, en sık başvurulanlardan biri olan generalize *Candida* enfeksiyonu modeli, bir örnek olarak anlatılacaktır:

Ratlarda Generalize *Candida albicans* Enfeksiyonu Modeli

Farelerde intravenöz *Candida* modelinde, infektif ajanın böbreğe yüksek bir afinitesi olduğu görülür (7). Rat modellerinde ise, daha yaygın iç organ tutulumu olur.

Deneyin Yapılışı:

5×10^6 koloni oluşturan birim *C. albicans*, 0,5 ml fosfat tamponlu tuzlu su ile, kuyruk veninden PPD iğnesi ile uygulanır. Hayvanlar günde iki kez, mortalite açısından kontrol edilir.

Farelerde uygun antifungal tedaviye rağmen mortalite önlenemez. Ratlarda ise, tedavisiz bırakıldığında 5-7 günde ölümler sonuçlanan bu modelde, antifungal tedavi verilirse sürvi 4 aya kadar uzatılabilir. Ratlarda antifungal dozları amfoterisin B için 1 mg/kg, günde iki kez, 5 gün süreyle, gavajla oral, flukonazol için ise 2,5 mg/kg'dır. (8).

Tedavili yada tedavisiz, belirlenen süre sonunda ratlar eter yada CO₂ anestezisi altında feda edilir.

Böbrekte birinci günden sonra nodüler lezyonlar görülebilir. İkinci günden sonra granülomatöz lezyonlar belirginleşir ve 5. gün tüm organ bu lezyonlarla kaplanır. Karaciğerde ve dalakta da lezyonlar birinci gün görülmeye başlar. Kalp ve beyinde ilk günden sonra nekrotik lezyonlar gelişir. Göz ve akciğerde ikinci günden sonra lezyonlar ge-

lişmeye başlar. Akciğerde 3. gün yaygın bir pnömönitis tablosu gelişir. Akciğer dışındaki organlarda mantar elemanları görülebilir.

Enfeksiyöz hayvan modellerini uygulayabilmenin en pratik yolu, bu uygulamalarda deneyimi ve pratiği olan araştırmacılarla birlikte çalışmaktır. Ayrıca, çalışılacak hayvanın belirlenmesi, hayvanın insandan farklılık gösteren özellikleri, deneyin yapılması, sonuçların değerlendirilmesi gibi aşamalarda değişik araştırmacılardan da yardım istenebilir.

İdeal enfeksiyöz hayvan modeli, test edilecek hipoteze göre belirlenir. Fizyolojisi insana en çok benzeyen model ve uygun olan hayvanlar içinde en uygun olanı-en deneyimli olanı tercih edilir. Enfeksiyöz hayvan modelleri, enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji alanlarında yeni gelişmelerin ve çalışmaların hızlı, aktif ve etkili olarak yapılabileceği araştırma sistemleridir. Ülkemiz araştırmacıları bu modelleri daha etkili olarak kullanabilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Zak O, Sande M, O'Reilly T. The role of animal models in the evaluation of new antibiotics. In: Zak O, Sande MA, eds. Handbook of animal models in infections. San Diego:Academic Press, 1999:1-4.
2. Rouse MS, Wilson WR. General Methodologies for animal models. In: Zak O, Sande MA, eds. Handbook of animal models in infections. San Diego:Academic Press, 1999:9-12.
3. Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, Mocchegiani F, Paggi AM, Orlando F, Kamysz W, Kasprzykowski F, Mackiewicz Z, Scalise G, Saba V. Therapeutic efficacy of intraperitoneal polymyxin B and polymyxin-like peptides alone or combined with levofloxacin in rat models of septic shock. J Antimicrob Chemother 2002;49:193-6.
4. Cirioni O, Giacometti A, Ghiselli R, Mocchegiani F, Fineo A, Orlando F, Del Prete MS, Rocchi M, Saba V, Scalise G. Single-dose intraperitoneal magainins improve survival in a gram-negative-pathogen septic shock rat model. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:101-4.
5. Bolder U, Ton-nu HT, Scheingart CD, Frick E, Hofmann AF. Hepatocyte transport of bile acids and organic anions in endotoxemic rats: impaired uptake and secretion. Gastroenterology 1997;112:214-25.
6. Mellencamp MA, Preheim LC. Pneumococcal pneumonia in a rat model of cirrhosis: effects of cirrhosis on pulmonary defense mechanisms against *Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 1991;163:102-8.
7. Rogers T, Balish E. Experimental *Candida albicans* infection in conventional mice and germfree rats. Infect Immun 1976;14:33-38.
8. Schmidt A, Geschke FU. Comparative virulence of *Candida albicans* strains in CFW1 mice and Sprague-Dawley rats. Mycoses 1996;39:157-60.

PARAZİT HAYVAN MODELLERİ

Murat HÖKELEK

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Samsun

Deneyel hayvan modelleri bilimsel araştırmaların vazgeçilmez öğeleridir. Yıllar içerisinde yapılan medikal araştırmalarda oynadıkları önemli rol inkar edilemez. Gerek fizyolojik çalışmalar, gerekse farmakokinetik çalışmalar oluşturulan biyomedikal modellerle bugün ulaştığı düzeylere gelebilmiştir. Bu tür çalışmaların tümünde öncelikle akılda tutulması gereken prensipler, modellerin ahlaki değerlere ve etik kurallara uygunluğu olmalıdır.

Parazitoloji alanında da hayvan modelleri uzun süreden bu yana kullanılmaktadır. Başlangıçta xenodiagnosis için kullanılan deney hayvanları, daha sonraları araştırma amaçlı olarak paraziter infeksiyonlarda yoğun şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu modellerden sıklıkla kullanılanları şu şekilde sıralanabilir:

Visceral Leishmaniasis' te Hayvan Modelleri

Visceral leishmaniasis modeli için Syrian hamster, BALB/c veya immünyetmezlikli Nu/nu, SCID (Severe Combined İmmunodeficiency) türü fareler kullanılabilir. Bu çalışmalarda dikkat edilmesi gereken laboratuvar güvenlik protokollerine mutlaka uyulmalıdır. Fareler için halotan sedasyonu yeterli olsa da hamsterler için tam anestezi gereklidir. İnokülasyon için daha önce infekte edilmiş hayvan dalağında elde edilen amastigot, ya da kültürde çoğaltılan promastigot süspansiyonları kullanılır. En iyi inokülasyon yeri kuyruk venidir. İçinde 10^8 sayıda parazit bulunan 0.1-0.2 ml kadar süspansiyon 23 G iğne ile yavaşça enjekte edilir. Kuyruk veninden başka hamsterlerde intraperitoneal (IP), intrasplenik ve intrakardiyak yollarla da inokülasyon yapılabilir. Bu modeller genellikle tedavi ve immünoloji çalışmaları için kullanılır (1).

Toxoplasmosis' te Hayvan Modelleri

Bu model için oluşturulmak istenen infeksiyona göre NMRI, Swiss-Webster, NIH gibi fare türleri ile Wistar türü ratlar, koyunlar ve kediler kullanılabilir. Takizoit inokülasyonu yapılacak ise infekte fare periton eksudatından ya da hücre kültüründen elde edilen takizoitler kullanılır. Lethal infeksiyon dozu suşlara göre değişkenlik gösterir. Birçok çalışmada virulansı yüksek RH suşu kullanılmaktadır. 22 G bir iğne ile 0.2-1.0 ml arasında takizoit süspansiyonu IP olarak verilir. 2.5×10^3 miktarda verildiğinde Swiss-Webster farelerin ortalama yaşam süresi 10 gün kadar olmaktadır (2, 3).

Bir diğer infeksiyon oluşturma yöntemi oral ya da IP yoldan bradizoit (doku kisti) verilmesidir. Her fare için 20-30 doku kisti içeren inokülum verilmelidir.

Perinatal infeksiyon geliştirmek için fare ve koyunlar kullanılır. Fareye subkutan yolla 20 bradizoit, koyuna ise 1500 takizoit verilmesi ile gebelikte toksoplazmozis modeli oluşturulabilir.

Atimik nude BALB/c fareler kullanılarak immünyetmezlikte toksoplazmozis modeli geliştirilebilir. Bu farelere 0.5 ml SF içerisinde 100 takizoit IP olarak vermek yeterlidir.

Kedilerden ookist elde etmek için infekte fare beyni karıştırılan yiyecek veya direkt olarak posterior farinkse enjektörle beyin süspansi-

yonu verilerek dışkıdan ookist izole edilmeye çalışılır.

Bu hayvan türlerinden başka tavşan, guinea-pig ve maymunlarda da toksoplazmozis modeli geliştirilebilir. Tüm bu modeller üzerinde immünolojik, histopatolojik çalışmalar ve antimikrobiyal tedavi denemeleri yapılabilir (4).

Entamoeba histolytica İnfeksiyonunda Hayvan Modelleri

Önce SCID (Severe Combined Immunodeficiency) farelerin sırt bölgesine, özel bir cerrahi teknikle insan fetal intestinal dokusu, subkutanöz yerleştirilerek SCID-HU-INT olarak adlandırılan model oluşturulur. İşlemden 10 hafta sonra yerleştirilen xenograft bölgesi açılarak gelişen doku içerisine kültürden elde edilmiş, içinde 10^6 *E. histolytica* bulunan 100 µl sıvı enjekte edilir. Daha sonra deri kapatılır. Histopatoloji, inflamatuvar cevap, sitokin yapımı ve tedaviye cevap değerlendirilir (2, 5).

Ayrıca gerbil, hamster ve yine SCID farelerde batın açılarak karaciğer sol lobuna direkt olarak aynı miktarda *E. histolytica* trofozoitleri enjekte edilmek suretiyle karaciğer amip abseleri oluşturulur. Bunlar da etkin tedavi çalışmaları yapılabilir (6).

Echinococcus' te Hayvan Modelleri

Maymun, koyun, tavşan, gerbil, rat ve fare gibi hemen tüm deney hayvanlarında bu paraziter infeksiyon geliştirilebilir. Köpek feçesinden elde edilen yumurtaların oral olarak yutturulması ile infeksiyon oluşturulabilir. Çalışmalarda verilen yumurta sayısı 500-9000 arasında değişmektedir. Ancak daha sık kullanılan metod IP yoldan protoskoleks enjeksiyonudur (2, 7). Hayvan başına 2000-5000 protoskoleks verilmelidir. Bu modellerde immünoloji, cerrahi ve ilaç tedavisi çalışmaları yapılabilir.

Bunun yanında BALB/c türü farelerde periton içerisine cerrahi olarak, başka kist içinden elde edilen kız kistlerin inoküle edilmesi ile başarılı modeller oluşturulmuştur (8)

KAYNAKLAR

1. Alexander CE, Kaye PM, Engwerda CR. CD95 is required for the early control of parasite burden in the liver of *Leishmania donovani*-infected mice. *Eur J Immunol* 2001;31:1199-210.
2. Zak O, Sande M. *Handbook of Animal Models of Infection*. Avon: Academic Press, 1999.
3. Khan AA, Araujo FG, Craft JC, Remington JS. Ketolide ABT-773 is active against *Toxoplasma gondii*. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:489-92.
4. Dubey JP, Shen SK, Kwok OC, Frenkel JK. Infection and immunity with the RH strain of *Toxoplasma gondii* in rats and mice. *J Parasitol* 1999;85:657-62.
5. Seydel KB, Li E, Swanson PE, Stanley SL Jr. Human intestinal epithelial cells produce proinflammatory cytokines in response to infection in a SCID mouse-human intestinal xenograft model of amebiasis. *Infect Immun* 1997;65:1631-9.

6. **Chadee K, Meerovitch E.** *Entamoeba histolytica*: diffuse liver inflammation in gerbils (*Meriones unguiculatus*) with experimentally induced amebic liver abscess. *J Protozool* 1989;36:154-8.
7. **Perez-Serrano J, Denegri G, Casado N, Rodriguez-Caabeiro F.** *In vivo* effect of oral albendazole and albendazole sulphoxide on development of secondary echinococcosis in mice. *Int J Parasitol* 1997;27:1341-5.
8. **Hökelek M, Erzurumlu K, Uyar Y, Güvenli A.** Balb/c türü farelerde iki deneysel Cystic echinococcosis oluşturma yönteminin karşılaştırılması. *T Parazitol Derg* 2001; 25(2): 142-144.

LABORATUVARLARDA KALİTE MALİYETLERİ

Paşa GÖKTAŞ

Haydarpaşa Numune Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Yükselen toplum bilinci ve rekabetin getirdiği seçenekler, tüketicileri herhangi bir ürün ya da hizmetin fiyatı yanında, kalitesini de üst standartlarda aramaya yöneltmektedir. Bu durum da işletmeleri hem insana, hem de teknolojiye daha geniş yatırımlar yapmaya itmektedir. Bu yatırımı karşılayamayan kuruluşlar ise yarışı sürdürmemekte ve zaman içinde tasfiye sürecine girmektedirler.

Kalite Maliyetleri

İşletmeler yönünden tüketici memnuniyetinin sağlanması, daha iyi kalitede ürün veya hizmetin düşük maliyetle ve sürekli güvenilirlik ilkesi çerçevesinde sunulmasıyla mümkündür. Maliyetlerin düşürülmesi fiyatın da düşürülmesi, dolayısıyla müşteri memnuniyetinin de artırılması sonucunu doğuracaktır. Bu durum da ancak, **işletme yapısında kalitesiz faaliyetlerin ortadan kaldırılması ile sağlanabilecektir**. Amaç tüketici tatmini olduğuna göre, bunu sağlayacak her türlü faaliyetin parasal karşılığına **“kalite maliyeti”** denilmektedir.

Kalite maliyetleri, farklı kesimler için değişik anlamlar ifade etmektedir. Bazıları kalite maliyeti olarak, **kaliteye erişmek için katlanılan maliyetleri** temel almakta, bazıları da kalite güvence bölümünün çalışmalarına harcanan parayı kalite maliyeti olarak nitelendirmektedirler. Kalite uzmanları ise kalite maliyetini, **“düşük kaliteli faaliyetlerin ortaya çıkardığı maliyetler”** olarak tanımlamaktadırlar.

İleriye yönelik politikaların doğru şekilde saptanabilmesi için, kalite maliyetlerinin bilinmesi ve kalite maliyet verilerinin de doğru toplanması gereklidir. Ancak günümüzde **kuruluşların çoğunda, kalite maliyet verilerini doğru toplamak oldukça güçtür**. Veriler genellikle çeşitli bölümlerde dağıktır ve tanımlanması da kolay değildir. Ay-

rıca, dünyada halen kullanılan muhasebe sistemleri, kalite maliyetlerini değerlendirmeye yetecek kadar yeterli değildir.

İşletmelerde maliyetler genellikle iki grupta toplanmaktadır:

- 1. Yatırım Maliyetleri** : İşletme binası, cihazlar ve diğer donanım ile yapılan yatırımların amortisman, faiz gibi maliyetlerinin toplamından oluşmaktadır.
- 2. Faaliyet Maliyetleri** : Ürün veya hizmet üretiminin gerçekleştirilmesi için sürdürülen işçilik, malzeme ve diğer maliyet unsurlarının toplamıdır.

Kalite maliyetlerinin, tümü ile bu sınıflandırmadaki gruplardan birine yerleştirilmesi kolay değildir.

Optimum Kalite ve Üretkenlik

Kalitenin, kalite maliyetleri ile dengelenmesi hedeflenmelidir. Bundan kastedilen, kalitenin işletme gelirin sağladığı katkının, kaliteye harcanan maliyet ile (Kalite sistemi kurma, kontrol organizasyonu, önleyici faaliyetler vb.) dengelenmesinin temel alınması gerektirir. Çünkü, kalite mutlak anlamda tek başına amaç da değildir, en iyi demek de değildir. Bu nedenle, **“optimum kalite”** kavramı esas alınmalıdır.

Günümüzde üretkenliğin anlamı da değişmiştir. Artık **üretkenlik “her harcama için daha fazla üretim yerine, daha tercih edilebilir ve iyi kalitede ürün ya da hizmet sunumunu sağlamak”** olarak anlaşılmaktadır. Amaç, üretkenliği kalite ile birlikte geliştirmek olmalıdır.

Kalite Politikasında Maliyet Faktörü

Kalitenin mutlaka bir maliyeti vardır. Bir işletmenin kalite politikası içinde kalitenin takibi mutlaka var olmalıdır, ayrıca kalitenin mali-

Tablo 1 : Kalite Maliyetlerinin Sınıflandırılması

Kalite Maliyet Alanları				
A.	B.	C.	D.	E.
Tasarım ve Planlama	Satınalma	Üretim	Kontrol	Dağıtım, Satış, Servis
(Planlama ve tasarım hataları)	(Bozuk ürün ve hammadde kullanımı)	(Yanlış üretim, fire)	(Sistem, muayene ve deney hataları)	(Garanti, nakliye, depo, servis harcamaları)

Tablo 2 : Kalite Maliyetleri Şematiği

Kalite Maliyetleri		
A. Yatırım Maliyetleri (Amortisman, faiz, fırsat)	B. Faaliyet Maliyetleri	
	1. Önleme	2. Değerlendirme
		3. Kusurlu Ürün

yeti de takip edilmelidir.

Tüm kalite faaliyetlerinde ve kalite maliyet analizlerinde şu temel prensip hiç unutulmamalıdır : **“Bir işi en ucuz yapmanın yolu, onu daha başlangıçta doğru yapmaktır”.**

KALİTE MALİYET ALANLARI

Toplam Kalite anlayışına uygun olarak, bir işletmede kalite problemlerinin çok büyük çoğunluğu Kalite Güvence bölümünün dışındaki diğer alanlarda aranmalıdır. Çünkü bir kuruluşta kalite, yalnızca Kalite Güvence bölümünün sorumluluğunda değildir. Kalite, planlama ve tasarım aşamasından, dağıtım ve satış sonrası hizmetlere kadar tüm bölümlerin katılımı ile oluşmaktadır.

Tüketici isteklerinden başlayıp, yine tüketici (müşteri) de biten günümüz **Toplam Kalite Maliyet alanları** şu şekilde özetlenebilir:

Bir ürün ya da hizmetin toplam maliyetini oluşturan unsurların sınıflanmasına benzer bir gruplama, kalite maliyetleri için de söz konusudur. Bu maliyetleri şöylece sıralamak mümkündür:

A. Yatırım Maliyetleri

Laboratuvar, ölçme ve kontrol cihazlar, bina ve diğer donanımlara yapılan harcamaların faiz, amortisman ve fırsat maliyetleridir.

B. Faaliyet Maliyetleri

Bunları da üç başlık halinde toplamak mümkündür

1. **Önleme maliyetleri**
2. **Değerlendirme maliyetleri**
3. **Kusurlu ürün (başarısızlık) maliyetleri**
 - a. **İşletme içi kusurlu ürün (iç başarısızlık) maliyetleri**
 - b. **İşletme dışı kusurlu ürün (dış başarısızlık) maliyetleri**

1. ÖNLEME MALİYETLERİ

Ürün veya hizmetin, **tüketiciye sunulmasından önceki evrede** uygunsuzlukları önleme için sürdürülen çalışmaların maliyetleridir. Bu grupta tasarımdan ürün geliştirmeye, satınalmadan kalite iyileştirme çalışmalarına, tüketici eğilimi araştırmalarından teknolojik yeterlilik araştırmalarına ve kalite eğitimi maliyet çalışmalarına kadar çeşitli çalışmaların maliyeti bulunmaktadır. Bunları biraz daha açabiliriz:

1.1.Pazarlama Maliyetleri

Tüketicilerin kalite talep, gereksinim, algılama ve eğilimleri ile, kuruluşun ürün ve hizmetleri konusundaki memnuniyet düzeylerini araştırmak amacıyla yürütülen çalışmaların maliyetleridir.

Tüketicilerin kalite gereksinimlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan tüm **pazar araştırma çalışmaları** bu gruba girmektedir. **Kalite imajı araştırma çalışmaları** bu gruptadır.

Örneğin bir hastanede retikülosit de sayan bir cihaza veya eozinofil ve bazofil de sayan bir cihaza talebin ne durumda olduğu, 18 veya 22 parametre kan sayım cihazı konusunda eğilim ve 18 parametre bir kan sayım cihazının talebi ne ölçüde karşıladığının belirlenmesi için, **tetkiki isteyen doktorlar arasında yapılacak anket çalışmaları** bu gruptadır. Yeni uygulamaya konulması planlanan örneğin bir PCR testi, Toksoplazma IgA testi, *Helicobacter pylori* antijen arama, HIV 1+2 antijen saptama testi gibi testlere ne ölçüde talep olabileceği ve rasyonel olup olmayacağı konusunda yapılacak çalışmaların maliyeti bu gruptadır. Yine test, yöntem ya da laboratuvara ait kalite imajı çalışmalarının maliyeti bu gruba girmektedir.

1.2. Kalite Planlama ve Tasarımı Geliştirme Maliyetleri

Yeni ürün veya hizmet geliştirme çalışmalarında, **ürün veya hizmetin kalitesinin belirlenmesi ve yönlendirilmesi için sürdürülen çalışmaların maliyetleridir.**

Yeni ürün veya hizmetin tüketici için uygunluğunu belirlemeye ve sağlamaya yönelik planlama ve tasarım maliyetleri bu gruptadır. Pilot çalışmalar, kuruluşun yeni ürün veya hizmet için yaptığı risk analizleri, nitelik testleri, ürün veya hizmetin deneme çalışmaları bu gruptadır.

1.3.Satınalma Maliyetleri

Ürün ya da hizmet sağlayıcı kaynaklardan (taşeron) alınan malzeme, cihaz, kit gibi ürünlerin kalitesinin uygunluğunu sağlamak ve taşeron uygunsuzluklarının etkisini en aza indirmek için yapılan çalışmaların maliyetidir.

Örneğin yeni alınacak bir cihazın yerinde incelenmesi, yeni başlanacak kitle ile ilgili yapılan deneme çalışmaları, üretici firmaya yapılan denetim ve teftiş çalışmaları, ürün veya hizmetin gözlem ve performans çalışmaları gibi faaliyetlere harcanan maliyetler bunlara örnektir.

1.4. Üretim veya Hizmet Operasyonlarının Maliyeti

Üretim veya hizmetin sağlıklı şekilde hayata geçirilmesi için yapılan kalite kontrol planları ve işletme personelinin kalite eğitiminin maliyetidir.

Yeni veya özel birtakım kontrol teknikleri, ölçü aletlerinin geliştirilmesi ve tasarlanmasının maliyeti bu gruptadır. Test ekipman uzmanları, planlayıcıları, tasarımcıları, ölçüm ve cihaz kontrol uzmanlarının maliyetleri bu gruptadır. Bu amaçla kullanıcılara verilen eğitim programlarının maliyeti yine bu kategoriye dahildir.

1.5. Kalite Yönetimi Maliyetleri

Kuruluş bünyesinde oluşturulan **Kalite Güvence biriminin çalışmalarına ait maliyetlerdir.**

Kalite yönetiminde çalışan **müdür, yöneticiler, denetçiler ve yazı işleri personelinin ücretleri** bu gruba dahildir.

Bu birimin yaptığı ve diğer herhangi bir kalemden gösterilmeyen tüm idari harcamalar bu gruptadır.

Kalite kayıtlarının tutulması, stratejik planlama ve bütçe kontrol, kalite el kitabı geliştirme ve güncelleme çalışmaları gibi kalite program planlaması ile ilgili çalışmaların maliyeti yine bu gruba dahildir.

Kalite performans verilerinin toplanması, derlenmesi, analizi ve tasarlanmış rapor şeklinde yayınlanması çalışmalarının maliyeti de bu gruptadır.

Tüketicilere sunulan hizmet veya ürünlerin kalitesini artırmaya yönelik, kuruluşun bütün birimlerine uygulanan eğitimlerin maliyeti bu gruba dahildir.

Kalite iyileştirme çalışmalarının maliyeti yine bu gruptadır.

Kalite yönetim sistemi ve prosedürlerin etkinliğinin değerlendirilmesi için yapılan **kalite denetimleri** ile ilgili maliyetler yine bu kategoride değerlendirilir. Bilindiği gibi bu denetimler, kuruluş içinde eğitimli görevliler tarafından, düzenli bir program çerçevesinde ve periyodik olarak yürütülmek zorundadır.

1.6. Diğer Önleme Maliyetleri

Kalite sistemi için harcanan tüm kira, seyahat, telefon, kırtasiye ve genel giderler bu grupta değerlendirilir.

2. DEĞERLENDİRME MALİYETLERİ

Sunulan ürün veya hizmetlerin, tüketicilerin gereksinimlerine uygunluğunun belirlenmesi için yapılan ölçme, denetleme ve değerlendirme giderleridir.

Mükemmel bir kontrol sistemi olmadıkça, değerlendirme maliyetleri her zaman olacaktır.

Değerlendirme maliyetleri de alt gruplara ayrılabilir:

2.1. Satınalma değerlendirme maliyetleri

Satın alınan ürün veya hizmetlerin, kullanım için kabul edilebilirliği ve uygunluğunu belirlemek amacıyla, testlerde ve muayenelerde harcanan giderlerdir.

Girdi muayene ve kontrolleri bu gruptadır. Satın alınmış ürünler ve kitlerin günlük veya normal kontrollerine harcamalar yapılmaktadır.

Satın alınan ürünlerin değerlendirilmesinde kullanılan **ölçüm aletlerinin amortisman, bakım ve kalibrasyon giderleri** de bu maliyet grubundadır.

Taşeron ürünlerinin değerlendirilmesi periyodik olarak yapılmaktadır. Bu ölçüm, test ve değerlendirmeler **hem ilk alınan ürüne, hem kullanılmakta olan ürüne** performans ölçümü için, hem de **daha önce alınmış olan ürünlerin satılması durumunda** yapılmalıdır. Tüm bu çalışmaların bir maliyeti vardır ve bunlar değerlendirme maliyetleri kapsamında.

2.2. Gerçekleme ve Doğrulama Teknikleri Değerlendirme Maliyetleri

Ürün veya hizmet üretim sürecinde, **işin istenilen özelliklere uygunluğunu garanti altına alabilmek amacıyla yapılan**, çoğunlukla planlanmış muayene, test ve denetimlerin maliyetidir.

Test kontrolleri bu gruptadır. Bir laboratuvarında bu duruma somut örnekler verilebilir :

- Tüm patolojik değerlerin tekrardan çalışılması,
- HBeAg istenilen bir kişide destek olarak HBsAg de çalışılması,
- Tüm HAV IgM, HBc IgM, anti-HCV istenilen olgularda destek olarak ALT düzeyine de bakılması,
- HCV-RNA istenilen olgularda destek olarak anti-HCV de çalışılması,
- T3 ve T4'ü yüksek veya düşük bir kişide Free T3 ve Free T4 de çalışılması,
- Bütün pozitif DOWN Sendromu tarama testi sonuçlarının tekrardan çalışılması,
- EBV IgM istenilen bir kişide monotest de bakılması,
- ENA istenilen bir kişide ANA da bakılması,
- ASO yüksek bulunan kişide CRP de bakılması,

gibi pek çok test için, doğrulama ya da destekleme amacıyla, istenilmemiş olsa da , sonucun güvenilirliğini artırmak amacıyla, bazı laboratuvarlarda ek testler yapılmaktadır

Kalite sistemi uygulayan, sıfır hata ve yüksek güvenirliliği hedefleyen bu tür laboratuvarlarda, kontrol ve destek testlerinin maliyeti büyük miktarlara ulaşmaktadır.

Bu tür kontrollerde, **ek olarak fazladan tüketilen kit ve malzeme maliyeti yanında, fazladan işçilik maliyeti ve cihazların kullanım, bakım, kalibrasyon ve amortisman maliyetleri de göz önüne alınmalıdır.** Bunun dışında, **ek denetim giderleri** de söz konusudur.

2.3. Cihazların bakım, teknik servis ve kalibrasyon giderleri

Cihazlar, periyodik olarak bakımdan geçirilmek durumundadır. Kalite kontrol ölçüm ekipmanı da aynı şekilde bakım, teknik servis ve kalibrasyondan periyodik olarak geçirilmek durumundadır.

2.4. Internal Kalibrasyon Giderleri

Test güvenliği için, belirlenmiş ve önerilen internal kalibrasyon uygulamaları ve prosedürü vardır. Bunların doğruluğunu artırmak üzere, eklenen ilave kalibrasyonlar ve destek sistemlerinin getirdiği fazladan kalibrasyon harcamaları, kalite maliyetlerini artırıcı faktörlerdir.

2.5. Dış Değerlendirme (Eksternal Kalite Kontrol) Maliyetleri Ürün ya da hizmetin objektif kaynaklarca değerlendirilmesi

in için harcanan maliyetlerdir. Bu amaçla, laboratuvarların katıldığı eksternal kalite kontrol programları mevcuttur. Her laboratuvar tüm panellerde bu programlara katılabildiği gibi, seçilmiş test grupları ya da paketlere de katılabilmektedir. Hemogram ölçümünden, değişik düzeylerde biyokimya ve hormon paket programlarına, BOS tetkikinden parazitoloji incelemelerine, immunoloji panelinden flow cytometri programlarına kadar bu şekilde düzenlenmiş pek çok eksternal kalite kontrol programları mevcuttur. Bu programlara katılımın maliyetinin az olmadığını. örneğin **College of American Pathologists (CAP)** in en az temelde laboratuvar yeterlilik kalite kontrol programına katılım için yılda yaklaşık 5500 USD ücret ödemek gerektiğini belirtmek gerekir. Panellere katılım daha genişletilir ya da sıklık periyodu artırılır ise, bu miktarlar çok daha yükselecektir.

2.5. Muayene ve Deney Verilerinin Değerlendirilmesi

Ürün veya hizmetin sunumundan önce, mevcut verilerin gereksinimleri karşılayıp karşılamadığının belirlenmesi amacıyla, yapılan düzenli kontrollerin maliyetidir.

2.6. Muhtelif Kalite Değerlendirmeleri

Üretim sürecini desteklemek amacıyla, destekleyici bölgelerdeki kalite değerlendirmeleri (denetimlerin) maliyetidir.

3. İÇ BAŞARISIZLIK MALİYETLERİ

Ürün veya hizmetin **tüketicie ulaşmasından önceki evrede ortaya çıkan hatalı üretim, işçilik ve yönetim hataları nedeniyle ortaya çıkan maliyetlerdir.**

Bu grupta yer alabilecek örnekler aşağıda verilmektedir.

3.1. Ürün Veya Hizmet Tasarımı İç Başarısızlık Maliyetleri

Bunu, genel olarak **planlanmamış maliyetler olarak da nitelenebilir.** Bunlar, çoğunlukla planlama ve tasarım yetersizliklerinden kaynaklanırlar.

Eksik ya da yanlış bir planlama ve tasarımdan sonra, planlama değişikliği yapıldığı zaman, ortaya çıkan hurda, israf, fire ve artıklar bu gruptadır.

Tasarım ve planlama değişikliği, ortaya **ek bir malzeme ve işçilik maliyeti** de ortaya çıkaracaktır.

Tekrardan kullanılan cihazların kullanım, amortisman, bakım, teknik servis, kalibrasyon maliyetleri de bu gruptadır.

Eksik veya yanlış planlamadan kaynaklanan stoklar da bir iç başarısızlık maliyeti oluşturmaktadır.

Bir örnek vermek gerekirse, laboratuvarında toplu olarak çalışma seçeneği var iken, örneğin 300 olgulu bir ELISA testi araştırmasını tek tek hastaları çağırarak, ya da 20 defada çalışmak bir planlama hatası ve maliyetidir. Tekrar çalışmalar fazladan kit ve malzeme sarfiyatı, cihazların yıpranma ve bakım maliyeti, işçilik ve değerlendirme maliyetleri gibi çeşitli giderler oluşturacaktır. Bunların tümü, **eksik tasarımdan kaynaklanan iç başarısızlık maliyetleridir.**

Aynı zamanda, yönetim hataları da söz konusudur.

3.2. Satınalma İç Başarısızlık Maliyetleri

Satın alınmış malzeme, ürün ya da hizmetin reddedilmeleri sonucu ortaya çıkan maliyetlerdir.

Muayene sonucu kabul edilmeyen satın alınmış malzeme, kit, cihaz, hizmetin elden çıkarılması da bir maliyet oluşturmaktadır. Bu amaçla yapılan inceleme ve değerlendirme, dökümantasyon, taşıma ve ulaştırma, personel giderleri de ek maliyetlerdir. (Ürün sağlayıcıya yüklenebilenler hariç).

Laboratuvara alınmış kitlerin bozuk çıkması, miadının geçmesi olması, yanlış malzeme verilmesi vb. gibi birçok örnek bu gruptadır.

Satın alınmış malzemeler reddedildikten sonra, **bunların yenilenmeleri ya da yerlerine eşdeğerinin konulması da ulaştırma, personel, değerlendirme** gibi ek maliyetler oluşturacaktır (Ürün sağlayıcı ödemediği takdirde).

Zarar, hırsızlık ve diğer çeşitli nedenlerle oluşan malzeme açıkları da bir maliyet oluşturmaktadır.

3.3. Ürün Veya Hizmet Üretim Sürecinde Ortaya Çıkan İç Başarısızlık Maliyetleri

Hatalı ürünler nedeniyle yapılan **düzeltilici faaliyetlerden kaynaklanan maliyetler** bu gruptadır.

Hatalı ürünün **tamiri ve düzeltilmesi nedeniyle ortaya çıkacak malzeme, kit, işçilik ve genel giderler** bu gruba dahildir.

Hatalı üretim nedeniyle ortaya çıkacak **yeniden değerlendirme, inceleme ve muayene** de bir gider oluşturmaktadır.

Kayıplar nedeniyle **konulacak fazla mesailer, üretim sürecinde ve organizasyonda yapılacak düzenlemeler** de başarısızlık maliyeti oluşturabilecektir.

Hatalı ürün nedeniyle ortaya çıkan **hurda ve atıklar** da bir maliyet oluşturmaktadır.

Hatalı ürün veya hizmetin düzeltilmesi amacıyla ortaya çıkan **iletişim giderleri** de bir iç başarısızlık maliyetidir.

Örneğin *Chlamydia Ag* olarak yapılan bir laboratuvar isteği eğer *Chlamydia* antikor olarak algılanarak çalışılmış ise, bu sonuç kabul edilmeyecektir. *Chlamydia* antijeni çalışması yapılacak ve sonuç verilecektir. Bu arada *Chlamydia* antikor için yapılacak **kit, malzeme, işçilik** giderleri bir iç başarısızlık maliyeti oluşturacaktır. ayrıca testlerin bir **ek değerlendirme maliyeti** ortaya çıkacak, hazırlanan **rapor ve dökümanlar da çöp** haline gelecek ve **atık maliyeti** oluşacaktır. Bunun dışında ilgili kişi ya da kuruluşlarla **iletişim giderleri** olacaktır. Ayrıca, böyle bir hata için düzeltilici ve önleyici faaliyet düzenlenecek, bu arada da **DÖF'e ait malzeme, işçilik, zaman, dökümantasyon kayıplarından oluşan** bir maliyet ortaya çıkacaktır.

4. DIŞ BAŞARISIZLIK MALİYETLERİ

Ürün veya hizmetin tüketiciye ulaşmasından sonra ortaya çıkan maliyetlerdir. Bu maliyetler, ürün veya hizmetin tüketicinin gereksinimlerini karşılamadığı için oluşurlar. Bunlar başlıca :

4.1. Şikayet Araştırmaları

Özelliği olan tüketici şikayetlerinin araştırılması, değerlendirilmesi, çözülmesi ve yanıtlanmasının maliyetidir.

4.2. İade Edilen Ürünler

Tüketici tarafından kabul edilmeyen, iade edilen, tamir ya da yenilenmeye uğrayan ürün ya da hizmet için ortaya çıkan maliyetlerdir. Örneğin, laboratuvarında doğrulama ve irdelemesi yapılmadan bir **yalancı pozitif HBsAg** sonucu raporlanarak hastaya verilmiş ise, bu sonuç genellikle kabul görmeyecek ve tekrarı istenecektir. Bu durumda bir dizi maliyetler zinciri oluşacaktır.

4.3. Düzeltilici Faaliyetlerin Maliyeti

Kalite problemleri nedeni ile yapılan düzeltilici faaliyetlerin maliyetidir.

4.4. Garanti Talepleri

Ürün veya hizmet ile ilgili sözleşmeler ya da yasalardan doğan hizmetlerin maliyetidir. Hatalı yapılan testin tekrarlanması, bir cihazın hatalı parçalarının değiştirilmesi gibi.

4.5. Taahhüt Maliyetleri

4.6. Cezalar

Ürün veya hizmetin istenilen özellikler veya performansta gerçekleşmemesi nedeniyle ortaya çıkan cezaların maliyetidir. Örneğin hatalı olarak verilen bir kan grubu ya da HBsAg sonucu nedeniyle oluşan cezai maliyetler gibi.

4.7. İtibar Kaybı

Tüketici memnuniyetinin sağlanamamasından kaynaklanır.

4.8. Tüketici ve Pazar Kaybı Maliyetleri

Kalite problemlerinden kaynaklanan **tüketici tercihinde azalma sonucu oluşan kâr kayıplarının maliyetidir.**

KALİTE MALİYETLERİ NASIL İZLENİR ?

Kalite maliyetleri ile ilgili bilgiler genelde muhasebe bölümlerinden sağlanabilir. Ancak **klasik muhasebe yöntemleriyle kalite maliyetlerini izlemek, verimli sonuçlar doğurmamaktadır.** Bu nedenle, daha etkin ve gerçekçi maliyetleme yöntemlerine gereksinim vardır. Bunlardan en bilineni **“faaliyet tabanlı maliyetleme”(FTM)** (activity based costing veya transaction based costing) hesaplama yöntemleridir.

FAALİYET TABANLI MALİYETLEME (FTM)

FTM, ürün maliyetlerinin hesaplanması ve sürekli olarak iyileştirilmesine yönelik, dinamik bir maliyetleme yöntemidir. Geleneksel muhasebe sistemlerinde ürün maliyeti, sabit ve değişken maliyetlerde genel üretim giderleri toplamının, ürün sayısına bölünmesiyle bulunur. FTM’de ise, tüm kaynakların üretim sürecinde kullanıldığı düşünülerek, **maliyetlerin tamamı faaliyetlere yüklenir.** Faaliyet maliyetleri de ürün veya hizmet ile ilişkilendirilir.

FTM yönteminde, **kaynakları kullanan birimlerin herbiri birer verimlilik merkezi olarak düşünülmelidir.** Bir işletmede her birim bir artı değer yaratmalı, bunu sağlayamayan süreçler kalite zincirinden çıkarılmalıdır. Örneğin bir laboratuvarında PCR yatırımı ve çalışmaları bir artıdeğer yaratmıyor ve zarar ediyorsa, bu bölümün devam ettirilmemesi ve yeterli örnek toplayarak daha verimli çalışan başka bir üniteye yapılması akılcı bir yöntemdir. Yine örneğin **IGF-1, IGFBP-3 ve Down Sendromu dörtlü test, Legionella pneumophila üriner antijen, HEV IgM** gibi seyrek istenilen birtakım testlerin yapılması bir artıdeğer oluşturmuyor ise, bunların resmi ya da özel kuruluş ayrımı yapılmaksızın, bu testler yönünden daha verimli çalışan bir başka merkeze gönderilerek yaptırılması FTM yaklaşımına uyan bir yöntemdir.

Toplam Kalite Yönetimi (TKY)’nde tüm üretim süreçleri, **ürün sağlayıcı, tüketici** zinciri şeklinde düşünülmektedir. Son ürün ya da hizmet tüketiciye sunulurken, son müşteriden başlayarak, üretim süreci üzerinde yer alan her birim, **“bir önceki süreç ürün sağlayıcım (tedarikçi), bir sonraki süreç tüketim(müşteri)’dir”** mantığı ile hareket etmelidir. Her birim **kendisinden önceki birimi daha verimli ve kaliteli ürün sağlamaya zorlamalı, kendisinden sonraki birime de daha kaliteli ürün sunmalıdır.** Bu zincir üzerindeki faaliyetler iyileştirilerek, kalite maliyetleri de iyileştirilmelidir. Böylelikle kalite maliyetleri, bir kontrol kriteri olarak da önem kazanmaktadır.

Buna bir örnek vermek gerekirse, bir işletmede eğer **laboratuvar uzmanları** yeterli kaliteyi sağlamak koşuluyla, rekabet ve geniş katılımı da teşvik eden bir şartname hazırlamazlarsa, **satınalma birimi** başarılı bir ihale gerçekleştiremeyecektir. Katılımı sınırlı tutulan bir ihalede de fiyatlar yüksek kalacaktır. Yüksek birim fiyatlar **tüketiciye** yansıtılırsa, hasta kaybına neden olunacaktır. **Tüketici tepkilerini ölçen birimler ve çeşitli klinikler,** bu durumu **hastane yönetimine, muhasebe birimine** iletmek durumundadırlar. Hastane yönetimi ve maliyet-muhasebe birimleri, laboratuvarı daha ekonomik ürün ve ma-

liyetlerin sağlanması yönünde uyarmalıdır. Eğer ihale ile yüksek maliyetle alınan ürünün bedeli test fiyatlarına yansıtılmaz ise, bu defa bu üründen laboratuvar nedeniyle işletme zarar edecektir. Bu durum maliyet-muhasebe birimlerince izlenmeli, hastane yönetimine ve laboratuvara bildirilmelidir. **Laboratuvar, gelen tepki ve talepler nedeniyle daha standart, genel ve katılıma teşvik edecek bir şartname koşulları hazırlayarak, satınalma biriminin daha başarılı bir ihale gerçekleştirmesine zemin hazırlamak durumundadır.**

Görüldüğü gibi, **her birimin faaliyeti bir diğerini etkilemektedir. Her birim, kendisinden önceki birimi daha kaliteli faaliyete zorlamalı, bir sonraki birime de daha kaliteli ürün veya hizmet sunmalıdır. Zincirin bir halkasındaki kalitesizlik, tüm birimlerdeki kalite maliyetlerini artırmaktadır.** Hedef, zincirin tüm birimlerindeki faaliyetlerin iyileştirilmesi olmalıdır.

TKY’de geçmiş masraflardan çok, geleceğe yönelik faaliyetler önemlidir. Bu faaliyetler sorgulanmalıdır.

- . **Faaliyetlerin maliyeti ve yarattığı değer nedir ?**
- . **Hangi faaliyetler beklentileri karşılar niteliktedir ?**
- . **Değer yaratmayan faaliyetler var mıdır ?**

Geleneksel muhasebe sistemlerinde bu soruların yanıtını bulmak, bu sistemler hacim temelli maliyetlere yönelik olduğu için, zordur. **FTM’de ise önemli olan hacim değil, faaliyetin kalitesidir.**

Faaliyet Tabanlı Maliyetlemenin Amacı

1. Üretim hacminden çok, üretim süreçlerinin yapısı ve faaliyetlerinin kalitesi ile ilgili bilgi sağlamak
2. Değer yaratmayan faaliyetleri belirlemek ve sistemden çıkarmak
3. Değer yaratan faaliyetleri daha da iyileştirmek
4. Sorunların temel nedenlerini saptamak ve iyileştirmek
5. Doğrudan başarısızlık maliyetlerine yüklenerek “sıfır hata”ya ulaşmak
6. “Sıfır hata” için önleyici faaliyetlerde bulunmak, bunu gerçekleştirecek yatırımlar yapmak
7. İşletmenin başarısı üzerinde önemli etkisi olan faaliyetlere dikkati çekmek
8. İşletmede kalite bölümünün işlerlik ve verimliliğini artırmak

Tablo 3 :Kalite Maliyetleme Modeli

Girdiler	İşlemler		Çıktılar
Malzeme	1.işlem	2.işlem	Hizmet
Ürün		3.işlem	
İşçilik			Bilgi
Enerji			
Para		. Ölleme maliyetleri	

Tablo 4 : Faaliyetlere Göre Gider Grupları Tablosu

Girdiler	Faaliyetler	Ölleme Maliyetleri	Değerlendirme Maliyetleri	İç Başarısızlık	Dış Başarısızlık	Toplam Maliyetler
Malzeme	F1					
	F2					
	F3					
İşçilik	F1					
	F2					
	F3					
Enerji	F1					

Faaliyet Tabanlı Maliyetlemenin Uygulama Adımları

İlk adımda, **faaliyetlerin ne olduğu** belirlenmelidir.

İkinci adım ise, **her bir faaliyetin giderlerinin belirlenmesidir.**

Daha sonra tüm maliyetler para cinsinden hesaplanıp toplanarak, üretim veya hizmet sürecinin toplam kalite maliyeti ortaya çıkarılmaktadır.

Faaliyet Tabanlı Maliyetlemenin Yararları

1. İşletme yönetiminin başarısını ölçmede yararlı bir yöntemdir.
2. Giderlerin hangi faaliyetlerde oluştuğunu gösterir.
3. Yönetim kararlarına yardımcı olur.
4. Değer yaratmayan faaliyetlerin kaldırılarak, maliyetin azalmasına yardımcı olur.
5. Katma değeri yüksek faaliyetlerin belirlenerek öne çıkarılmasını ve verimliliğin artışı sağlar.
6. Problemlerin temel nedenlerinin bulunmasını sağlar.
7. Hata yerlerini göstererek, süreç iyileştirme çalışmalarının etkin olmasına olanak verir.
8. Kalite geliştirme çabalarının yeterliliğinin ve maliyetinin belirlenmesini sağlar.
9. Müşteri tatmini, kârlılık gibi sistemin temel amacına hizmet eden faaliyetlerin ne derece katkı sağladığını belirler.
10. Maliyet bilgilerinin hazırlanmasına **yalnızca muhasebe bölümünün değil, bizzat işi yapanların katılmasını sağlar.**

KALİTE-VERİMLİLİK İLİŞKİSİ

Kalite, işletmelerin ekonomisini iki şekilde etkilemektedir :

1. **Kalite maliyetleri azalır.**
2. **Verimlilik (gelir) artar.**

İşletmelerde başarısızlık maliyetleri, ekonomik kayıp olarak en önemli kategoridir. **Önleme maliyetleri artırılır ise, başarısızlık maliyetlerinde azalma görülmektedir.** Genelde uygulamalar da bu yöndedir. **Başarısızlık maliyetlerinde azalma, toplamdaki tüm kalite maliyetinin de düşürülebilmesi olanağını** ortaya çıkarmaktadır. Araştırmalar, önleme yöntemleriyle **1-2 yıllık çalışma sonucu,** kalite

maliyetlerinin 1/4, 1/3 hatta daha fazla düşürülebileceğini göstermektedir. Bu miktar da ortalama olarak cironun % 1.5-5'i arasında hatırı sayılır bir miktardır ki, direkt olarak gelire yansıdığı için, önem kazanmaktadır.

Kalite maliyetleri, farklı iş alanlarında ürün ya da hizmet maliyetinin % 10-20' sini oluşturmaktadır. Basit ve düşük toleranslı işletmeler ve iş alanlarında bu oran daha da düşmekte, elektronik ve havacılık sanayi gibi yüksek teknoloji alanlarında % 25' lere yükselmektedir.

Maliyet kategorilerinin toplam kalite maliyeti içerisindeki payları da ortalama olarak şöyledir.

Maliyet Kategorisi	Toplam Kalite Maliyeti İçindeki Pay
Önleme	% 0.5-15
Değerlendirme	% 10-50
Başarısızlık	% 50-90
İç Başarısızlık	% 25-60
Dış Başarısızlık	% 20-40

Kalite için yapılan yatırımların, diğer tüm yatırımlardan daha verimli olduğunu ortaya koyan pek çok örnek vardır.

BİR KALİTE MALİYET SİSTEMİNİN AMACI

Basitçe şöyle özetlenebilir :

1. **Öncelikle doğrudan başarısızlık maliyetlerini hedeflemek ve sifıra indirmeye çalışmak,**
2. **İyileştirme sağlayıcı gerekli önleme faaliyetlerine yatırım yapmak,**
3. **Sonuçlardaki başarıya göre değerlendirme maliyetlerini azaltmak,**
4. **Daha fazla iyileştirme için önleme çalışmalarını sürekli olarak değerlendirmek ve geliştirmektir.**

Bu strateji şu gerçekler üzerine kurulmuştur.

1. **Her başarısızlığın bir nedeni vardır,**
2. **Bu nedenler önlenebilir,**
3. **Önleme her zaman için daha ucuzdur.**

Pratik olarak **başarısızlıklar, değerlendirme faaliyetleri ve tüketici şikayetleri ile belirlenir.** Daha sonra bu başarısızlıkların nedenleri bulunarak giderilir. **Başarısızlık maliyetleri azaldıkça, değerlendirme maliyetleri de azalacaktır.** İyileştirme çalışmaları sürecinde, önleme faaliyetleri dinamik olarak değerlendirilmelidir.

Ancak şunu belirtmek gerekir ki, **bir işletmede iyi uygulanan temel bir kalite sistemi olmadıkça, bu tip çalışmaların sonuca ulaşması olanaksızdır.**

Kalite maliyetleri, düzenli olarak işletme yönetimine rapor edilmeli ve diğer maliyetlerle ilgili oranları çıkarılmalıdır. Bu sonuçları değerlendiren yönetim, bir sonraki dönem hedeflerini belirleyecektir.

KALİTE MALİYET PROGRAMI

Bir işletmede kalite maliyet programının yararlı olabilmesi için, fiili maliyet unsurlarının iyi bilinmesi gerekir. Bunun için de, finansal verilerin doğru analizi gereklidir.

İlk kalite maliyet hesaplarının, ürün ya da hizmet toplam cironun %10'u ile %25' i arasında bulunması sürpriz olmamalıdır. Etkili ve geniş kalite yönetimine sahip üretim alanındaki bazı işletmelerde toplam kalite maliyeti, satışların yaklaşık % 2-4' ünü oluşturmaktadır. Ancak diğer işletmelerin ne durumda olduğu önemli değildir. **Her kuruluş, kendisi için ilk kalite maliyet tahminlerinin kabul edilebilir düzeyde olup olmadığını belirlemelidir.**

Kalite maliyet programının uygulanması için, işletmedeki anahtar

konumda bulunan kişiler, kalite maliyet sisteminin içeriği ve uygulama için ayrıntılı plan konusunda eğitilmelidir.

Şu durum da unutulmamalıdır ki, **kalite maliyetleri bir amaç değil, araçtır.**

KALİTE MALİYETLERİNİN AZALTIILMASI İÇİN YÖNTEMLER

Kalite Maliyetlerinin kabul edilebilir düzeyde gerçekleşmesi, kalite yöneticisinin temel görevidir, ancak kalite maliyetlerini optimal düzeye getirmek kolay bir iş değildir.

Kalite maliyetlerinin azaltılması için, aşağıda belirtilen yöntemlerin izlenmesi önerilmektedir.

1. Başarısızlık Maliyetlerinin Azaltılması

1.1. İlgililerin Problemler ve Olası Nedenlerinden Haberdar Olmasını Sağlamak

Kalite görevlileri tarafından hazırlanan raporlarda, ürün ya da hizmet üretimi ile ilgili problemler ve kusur nedenleri açıklıkla ortaya konulmalıdır. Alınması gerekli tedbirler de önerilmelidir. Bu raporlarda, daha önce alınmış tedbirler de belirtilmelidir.

1.2. Problemleri Çözmek İçin İstek Yaratmak

Başarısızlıkların nedenleri genelde iyi olmayan tasarımlar, uyumsuz ekipler, yanlış üretim düzeni ve yanlış uygulamalar olabilir. Bu nedenleri giderebilecek kişi oranı genelde işletmelerde azdır. Kalite yöneticileri, mevcut insan potansiyelini çalışmalara katılıma yöneltebilecek ve çalışanların istek duyacağı programlar tasarlamalıdır.

Çünkü **çoğu kişi, hata yaptığı bir işi düzeltmekten hoşlanmamaktadır.** Yer yer yanlışlar gizlenmektedir. **Programın etkili olmasını engelleyen başka nedenler** de vardır. Bunlardan bazıları :

- a. Personel problemlerin varlığından ve ciddiyetinden habersizdir.
- b. Geçmiş raporlar hakkında işlem yapılmadığı için, bundan sonra da değişiklik olmayacağından emindirler.
- c. Düzeltme faaliyetlerinin çok uzun süre alacağı ve işletmenin yararına olmayacağı inancındadırlar.
- d. Üst yönetimin yönelimi ve iş programı, kalite ve maliyet arasında dengeli değildir.
- e. Kalite birimi ile diğer bölümler arasındaki ilişkiler, problemlerin tartışılarak çözümlenmesini engeller niteliktedir.

1.3. Başarısızlıkları Gidermek İçin Planlama

Kalite bilgilerinin analizi ile saptanan problemler ve problemleri gidermek için yapılan çalışmalar, bir "Kalite İyileştirme Formu" ile ifade edilmelidir. Bu formda problem, çözüm görevlisi, tarihi, sonuç gibi bilgiler bulunmalı ve işin izlemi yapılmalıdır. Bitirilmeyen projeler ilgililere bildirilmelidir.

1.4. Başarısızlık Maliyetlerindeki Azalmanın Kontrolü

Bir dizi irdeleyici sorular ile, başarısızlık maliyetlerinin ne durumda olduğu, kabul edilebilir düzeye inip inmediği ortaya konulabilmektedir.

2. Önleme Harcamaları İle Kalite Maliyetlerinin Azaltılması

Bunun için **çalışanların eğitilmesi, görüşlerinin alınması ve bilimli katılımı** çok önemlidir.

2.1. Tüketici Tercih Eğilimini Saptayarak

Tüketicilerin kalite istek ve gereksinimleri belirlenmeli, ayrıca problemler de belirlenerek amaca uygun üretim yapılması sağlanmalıdır.

2.2. İyi Planlama ve Tasarım İle Önleme

Ürün veya hizmet ile ilgili **problemlerin çoğunluğu, yetersiz planlama ve tasarımlardan kaynaklanmaktadır.**

Bu nedenle :

- Ürün veya hizmet, **uzun ömürlü, emniyetli ve güvenilir çalışacak şekilde** tasarlanmalıdır.
- **Artı değer yaratacak şekilde** tasarlanmalıdır.
- **Tüketici gereksinimlerine uygun** olmalıdır.
- **Kalite kriterlerine uygun** olarak tasarlanmalıdır.
- Tasarımdan kaynaklanan **problemlerin çözümünde aktif** olmalıdır.

2.3. Kalite Sağlama İle Önleme

Ürün veya hizmetin kalite sağlama sistemi, standartları, politikası, esnekliği ve tercih edilebilirlik özellikleri sıkı şekilde irdelenerek daha iyi hale getirilmelidir.

3. Değerlendirme Maliyetlerinin Azaltılması

Değerlendirme maliyetleri, bazen kalite maliyetlerinin yarısına kadar artış gösterebilmektedir. İyileştirme programlarında genellikle **ön-celikle başarısızlık maliyetleri üzerinde yoğunlaşılması** önerilmekle birlikte, değerlendirme maliyetleri de unutulmamalıdır. Değerlendirme maliyetlerini azaltma maliyetlerinden bazıları:

- **Muayene ve test planlama,**
- **Ekipman ve metod geliştirme,**
- **İstatistiksel kalite kontrol,**
- **Değerlendirme doğruluk çalışmaları,**
- **Karar analizleri,**
- **İş örnekleme**sidir.

3.1. Muayene ve Test Planlama

Mevcut değerlendirme kaynaklarından planlı şekilde yararlanılmaktadır. **Hangi noktalarda, hangi testlerin ve ne miktarda kontrol edileceği** büyük ustalık gerektiren bir seçimdir. **Süreç içi kontroller bir kalite sisteminin can damarı durumundadırlar** ve böylece hatalar yakalanarak kalite maliyetlerinde de azalma sağlanmaktadır. Sürecin değişik noktalarında sürdürülecek kontroller son ürün kontrollerinde yapılacak işleri de azaltacaktır.

Muayene ve test çeşitlerinin en önemlileri şunlardır :

a. Operatör Muayenesi: Çalışan teknik personelin tercihen kendisine yaptırılan kontroldür. Laboratuvarlarda bu kontrol, çalışmayı yapan laborantın bizzat kendisine yaptırılabilir. Laborant, yaptığı testleri yeniden kontrol ederek, kendisine verilmiş olan sınırların altında ya da üstünde kalan patolojik değerleri işaretler. **Böylece varsa kendi hatasını kontrol etmiş olur, bilgi ve nosyonunu geliştirir, ayrıca hataların baştan elimine edilerek, ileri aşamalara taşınmasını önlemiş olur.**

b. % 100 Süreç İçi Muayene : Üretim sürecinde, belirlenmiş noktalarda % 100 muayene ve test uygulanabilir. Amaç, kalite standartlarına uygun olmayan, ya da son ürün muayenesinde rastlanılması istenilmeyen parçaların ayıklanmasıdır. **Laboratuvarlarda bu durum kalibrasyonlar ve kontrol serumları ile sağlanır.** Kalibrasyonlar ve kontrol serumu sonuçları verimli değil ise, hastalara ait işlemler devam ettirilmez ve gerekli önlemler alınır. Böylece hatalı sonuçların önüne geçilmiş olur.

Dezavantajı, bu işlemler yüksek oranda uygulandığı zaman, kalite maliyetlerinin artışına yol açmasıdır.

c. Ön Üretim Muayenesi : İlk üretim sonuçları değerlendirilerek, cihazların çalışmasının uygun olmadığına bakılır. Sonuçlar beğenilir ise, çalışmaya devam edilir. Böylelikle, üretimin başlangıcında doğabilecek hatalar önlenmiş olur

d. Devriye Muayenesi : Devriye muayenecileri, **periyodik olarak üretim bölümüne gelerek, çalışmaları daha erken adımlarda görürler.** Böylelikle, hatalar daha erken dönemde ve birikmeden önlenir.

Laboratuvarlarda bu işi, uzmanlar yaparlar.

Süreç İçi Kabul Muayenesi : Üretilen parçalara, gruplar halinde onay verilir. **Laboratuvarlarda ilk grup çıkan testlerin onaylanması gibi.** Burada sonuçlar olumlu görülüyor ise, aynı yöntemle çalışmalara izin verilir. Dezavantajı, üretim sonu kontrol olduğu için, hataları önleyici olmaması ve sürekli üretime uygulanamamasıdır.

3.2. Ekipman ve Yöntem Geliştirme

Uygun ekipman ve yöntemlerin geliştirilmesi de muayene ve test maliyetlerini azaltabilir. Örneğin **manuel kan sayımı yerine otomatik kan sayımı cihazı, manuel spektrofotometre yerine biyokimya otoanalizörü, klasik spermiyogram yerine, otomatik sperm analizi yapan cihaz kullanılması hızılık getirecek ve zamandan kazanım** sağlayacak yöntemlerdir. Bu cihazlarla personel ve emek kazanımı da olacaktır. Ayrıca, daha az hacim ile çalışan otoanalizörler, kit sarfiyatını da azaltacak, verimliliği arttıracaklardır.

3.3. İstatistiksel Kalite Kontrol

Süreç içi kontrolü sağlamakta yardımcı olan, en güçlü araçlardan birisidir.

3.4. Değerlendirme Doğruluk Çalışmaları

Muayene ve değerlendirme yapan personelin de zaman zaman hataları olabilir. Onların yeterliliğini ölçmek için, sonuçları önceden bilinen örneklerin değerlendirmesi yapılmaktadır.

3.5. Karar Analizleri

Çeşitli üretim aşamalarında, **hataların erken bulunması için alınmış kararların etkinliğinin** analiz edilmesidir (Kabul - red kararları dahil).

ÜLKEMİZDE LABORATUVARLARDA KALİTE MALİYETLERİ

Bu konuyu verimli ve doğru şekilde ortaya koyabilmek için, kalite uzmanlarının gözüyle kalite maliyetinin tanımını yapalım :

“Kalite maliyetleri, düşük kaliteli faaliyetlerin ortaya çıkardığı maliyetlerdir”.

O halde ülkemizde sistemi bu yönden irdelersek, **kalite maliyetlerini, bir anlamda kalitesiz faaliyetlerin ortaya çıkardığı maliyetleri,** olabildiğince yakın bir bakış açısı ile ortaya koymuş oluruz.

Laboratuvarlarda kalite maliyetleri, yatırım ve faaliyet maliyetlerinden oluşmaktadır. Faaliyet maliyetleri, ağırlıklı konumuzu oluşturmaktadır. Bunun da önleme maliyetleri, değerlendirme maliyetleri ve kusurlu ürün (iç ve dış başarısızlık) maliyetlerinden oluştuğunu belirtmiştik.

Şimdi bu maliyet alanlarına göre ülkemizde laboratuvarlarda kalite maliyetlerini inceleyelim.

1. ÖNLEME MALİYETLERİ YÖNÜNDEN

LABORATUVARLARDA KALİTE MALİYETLERİ

Belirttiğimiz gibi önleme maliyetleri, ürün veya hizmetin tüketiciye sunulmasından önceki evrede uygunsuzlukları önlemek için sürdürülen çalışmaların maliyetleridir. Ülkemizde genelde önleme faaliyetlerinin değerinin yeterince anlaşılmadığını ve bu nedenle yeterince yatırım yapılmadığını söylemek mümkündür. Bunun sonucu olarak da, toplam kalite maliyetleri yüksek olarak ortaya çıkmaktadır. Şöyle ki :

a. Tüketici Talepleri Belirlenerek Hizmet Üretilmiyor

Günümüz kalite anlayışının temelini artık **müşteri odaklı üretim** oluşturmaktadır. Bunun için de **tüketici eğilimlerinin belirlenerek, ürün veya hizmet üretiminin bu eğilimlere yanıt verecek şekilde planlanması** gereklidir. Ağırlıklı olarak hastaneler içinde yer alan la-

boratuvvarları düşünürsek, bu laboratuvarların iç müşterisi diğer klinikler ve doktorlar, dış müşterileri de tetkik için gönderilen hastalardır. Laboratuvarlar hem iç müşterisi olan diğer klinikler ve doktorlarının, hem de dış müşterisi olan hastaların taleplerine uygun olarak hizmet üretmek durumundadır.

Bunun için de, müşteri tercih ve eğilimlerinin saptanması gerekmektedir.

Bu noktada, ülkemizdeki özel ve kamu sektöründeki durumu birbirinden ayrı olarak değerlendirmek doğru olacaktır.

Ülkemizdeki sağlık sistemi halen, büyük oranda kamu sektörü ağırlıklıdır. Laboratuvarlar da çoğunlukla bu birimler içinde yer almaktadır. Belki ulaşamadığımız istisnalar olabilir, ancak genel olarak söylemek gerekirse, kamu sektöründeki laboratuvarlarda hizmet üretiminin tüketici tercihleri gözönüne alınarak yapıldığını söylemek zordur. Özellikle hekimlerin eğilimleri ve tercihleri bilimsel verilerle ortaya konulmamaktadır. Örneğin laboratuvara bir kan sayımı cihazı yerleştirileceği zaman, laboratuvarın, tüm verileri ve seçenekleri hem diğer kliniklerin doktorlarına, hem de hastane yönetimine sunması gereklidir. Bu verilerde 18 parametrelili bir otomatik kan sayım cihazında hangi parametrelerin bulunduğu, bir testin yaklaşık birim maliyeti, eozinofil ve bazofil eklenmesi ile oluşan 22 parametrenin birim maliyeti, bunlara retikülosit sayımı da eklenince ortaya çıkan birim maliyet hakkında bilgi verilmelidir. **Bilgiler hem teknik bilgiyi, hem de maliyet bilgilerini içermelidir. Böylelikle bilimsel, ekonomik ve yönetsel sorumluluğa diğer hekimlerin ve bölümlerin katılması da sağlanmalıdır.** Aynı zamanda, 4 parametreden fazlasına gerek duymayan cerrahi bölümlere, 18 parametrelili bir kan sayımı cihazını birim maliyeti 0.45 USD' den kurmak yerine, hiç gereksinim olmayan retikülosit de sayan bir kan sayımı cihazını, birim maliyeti 1.2-1.5 USD' den kurmak zorunda kalınmayacaktır. Böylelikle laboratuvar, basit ve akılcı bir tercihle, hastanenin onlarca-yüzlerce milyar TL gereksiz harcama yapmasını önlemiş olacaktır.

Bugün için ülkemizde, yalnızca kan sayımı cihazları alanında bile yüzlerce uygunsuz örneğin varlığını biliyoruz. Aynı durum biyokimya analizörleri, hormon analizörleri, ELISA analizörleri ve diğer laboratuvar sistemlerinde de gözlenmektedir. Özellikle kamu hastanelerindeki laboratuvarlar gereksinim üzerinde parametreye sahip cihazlar, yine gereksinimin çok üzerinde hıza sahip cihazlar ile doludur. Maliyetler büyük boyuttadır ve maalesef maliyetlerin büyük çoğunluğunu da kalitesiz faaliyetlerin ortaya çıkardığı maliyetler oluşturmaktadır.

Burada laboratuvar sorumlularının en büyük eksikliği, teknik ve ekonomik verilerle diğer bölüm hekimlerinin ve yönetimin yerterince bilgilendirilmemesi, sorumluluğa doğru şekilde katılımlarının sağlanmamasıdır. Bugünkü mevcut sistemde, laboratuvar sorumlularını böyle bir işleyişe yönlenecek bir zorunluluk ve mekanizma da bulunmamaktadır. Sonuç olarak, günümüz Toplam Kalite Yönetimi felsefesinin temeli olan müşteri odaklı hizmet üretimi gerçekleştirilememektedir.

Özel sektör kuruluşları için aynı şeyi söylemek zordur. Ülkemizde sağlık alanında özel sektör henüz nicel anlamda büyük bir varlık oluşturmuyor. Bunun da nedeni, sistemin halen zorlayıcı olarak kamusal alanda tutulması ve rekabete kapalı olmasıdır. Ancak özel sektör, nitel anlamda dinamik ve eşit olmayan koşullara karşın, işletmecilik yönünden daha doğru uygulamalar içindedir. Müşteri odaklı hizmet üretiminin bu kuruluşlarda oldukça dinamik şekilde uygulandığını gözliyoruz. Laboratuvarlar da, bu işeyişe ayak uydurmaktadırlar. Hem hastane içindeki birimlerden doktorlar, hem de hastane yönetimi ile laboratuvar sorumluları arasında genelde sürekli diyalog ve ortak politika uyumu gözlenmektedir. Aynı uyum, dış müşteriler olan hastaların talepleri konusunda da vardır. **Hastaların talepleri yakından iz-**

lenmekte ve bunlara uygun hizmet üretilmesi için büyük çaba harcanmaktadır. Dolayısıyla, gereksiz ve kalitesiz faaliyetlerin ortaya çıkardığı maliyetlerin oranı ve miktarı da düşüktür.

Sonuç olarak, özellikle kamu kuruluşlarındaki laboratuvarlardan hastane yönetimi ve diğer kliniklere yeterli bilimsel ve ekonomik verilerin aktarılamaması, hastanenin bütünsel ve ileriye dönük doğru stratejiler geliştirebilmesini de engeller niteliktedir. Bu durum da, **yanlış planlamalara zemin hazırlamaktadır.** Benzer sorunlar özel kuruluşlarda daha düşük orandadır.

Bu durumun yüzlerce örneğini görmek mümkündür. Aynı kapasitede, birisi kamuya ait, diğeri özel iki hastane laboratuvarından, özel olanında daha az giderler ve yatırımla, birkaç misli daha fazla hizmet üretilmektedir. Genellikle kaynaklar, en optimal şekilde kullanılmaktadır.

b. Kalite Planlama ve Tasarımı Geliştirme Faaliyetleri Objektif Olarak Yapılmıyor

Yeni bir ürün, cihaz, yöntem veya test seçilmeden önce, buna ait verimlilik testleri ve araştırmaları yapılmak durumundadır. Bunların maliyeti bu gruptadır. Bu maliyetler bazen ve hatta sıklıkla, cihaz ya da sistemi satmak isteyen firmalar tarafından, yer yer de belirli oranda laboratuvar tarafından karşılanmaktadır. Asıl önemli olan, bu çalışmalar sonucunda laboratuvar ve hastane yararına olacak en doğru seçimin yapılmasıdır. **Bunun için de, verilerin ve objektif ve titiz şekilde analiz edilmesi gereklidir.**

Bu noktada, özellikle kamu hastanelerinin büyük sorunları vardır. İlk bölümde de belirttiğimiz gibi, **yeni bir yöntem, cihaz veya sistemin seçimi büyük ölçüde laboratuvar sorumlularının tercihine bağlıdır.** Hastanenin diğer klinikleri ile hastane yönetiminin doğru ve yeterli bilgilerle beslenerek, birlikte karar mekanizmasının geliştirilmediği durumlarda, seçim ve karar büyük ölçüde laboratuvar sorumlularınca oluşturulmaktadır. **Çoğu hastanede milyarlarca, bazen trilyonu bulan çapta seçime fiilen yalnızca bir laboratuvar uzmanı karar vermektedir. Bir anlamda, hastanenin ekonomik tercih ve potansiyeli laboratuvarından yönlendirilmektedir. Çünkü, günümüzde laboratuvar sistemlerinin bütçeleri, çoğu hastanede birinci sıradaki gider kalemi durumundadır.** Etkin bir kontrol ve denetleme sisteminin olmadığı kamu kurumlarımızda, bu tercihin yalnızca bir veya iki laboratuvar sorumlusu tarafından kullanılması, tüm iyi işletmecilik modellerine aykırıdır. Sistemin organize olamamasından ve yetersizliğinden kaynaklanan bu durum, maalesef birçok olumsuz örnekler üretmektedir.

Hastaneleri yanlış planlama ve tasarımlara yönlendiren bu örneklerin nedenlerinden birkaçı şunlardır:

- **"Kalite" kavramı konusunda önyargı var. "Optimum kalite" anlayışı bilinmiyor.** Daha önce de belirttiğimiz gibi, kalite mutlak anlamda tek başına amaç da değildir, en iyi demek de değildir. Müşteri memnuniyetini sağlayabilen "optimum kalite" nin yakalanabilmesi önemlidir. Laboratuvarlarımızda ise bir kısım uzmanların kalite kavramını mutlaklaştırarak amaç haline getirdiğini gözliyoruz. Kaliteli olduğuna inandıkları tek veya birkaç markaya bağlanıyorlar ve gittikleri her kuruma aynı markanın cihazlarının ve sistemlerinin alınmasını sağlıyorlar. Böyle olunca da, rekabetin ve yarışmanın ekonomik avantajı ortadan kalkmış oluyor.
- **İyiniyet yoksunluğu.** Bazı sorumlular iyi niyet taşıyorlar ve kurum yararından önce kendi yararlarını düşünüyorlar. Bunun için de hastaneyi kendi istedikleri cihaz ve sistemleri aldırma yönlendirebilmek için, ellerinden geleni yapıyorlar.
- **Özveri yoksunluğu.** Bazı sorumlular da en kolay, en zahmetsiz ve kendilerini yormayacak, emek harcamaya yöneltmeyecek cihaz ve

sistemleri seçmeyi tercih ediyorlar. Bunun için, herhangi bir maliyet analizi yapmıyorlar. Israrla aynı sistemleri istiyorlar. Doğal olarak bu tür sistemler de daha maliyetli olduğu için, kurum ekonomik kayba uğruyor.

Sonuçta her üç gruptaki laboratuvar sorumlularının da vardığı nokta aynı oluyor. Öncelikle istedikleri sistemi tarif ediyorlar. Diğer sistemlerin girişini engelleyici maddeler koyuyorlar. Örneğin kan sayımı cihazında hızın tarif edilmesi, retikülosit sayma koşulu, cihazın çalıştığı kan miktarının tarif edilmesi, hafıza kapasitesinin tarifi, hatta kullanılan tüpün tarif edilmesi gibi. Hormon analizörlerinde cihazın çalışacağı parametreler tek tek belirtiliyor, eğer başka bir cihaz tek bir eksik parametreye sahipse, kabul edilmiyor. ELİSA analizörlerinde de hız ve parametre sınırları konuluyor. Biyokimya analizörlerinde öyle hız sınırları konuluyor ki, alınacak cihaz hastanenin tüm işini 40 dakikada bitirebilecek kapasitede oluyor.

Sonuç olarak, genellikle laboratuvar sorumlusunun istediği cihaza yönlendirme oluyor. Eğer bu yanlış bir yönlendirme ise, hastanenin geleceğine yönelik stratejisi daha henüz planlama aşamasında kan kaybına uğruyor. Rekabet sınırlanıyor, maliyetler bazen birkaç katına yükseliyor. Dolayısıyla, kalitesiz faaliyetlerin oluşturduğu maliyetler de inanılmaz boyutlara ulaşıyor ve hastanenin geleceğini karartıyor.

Planlamada, **personel planlama ve istihdamı** da önemlidir. **Bir kişinin yeterli olacağı bir göreve çoğu zaman birçok kişi yerleştiriliyor.** Örneğin, kamu kuruluşlarında aynı hastanede laboratuvarlarda hem İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, hem Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, hem de Biyokimya uzmanları, bazen her biri birden fazla sayıda var iken, özel hastane laboratuvarlarında aynı işi bir veya iki uzman yürütüyor ve eşit kapasitede, bazen daha fazla iş üretiyor.

Belirtilen sorunlar, **büyük ölçüde kamu kuruluşlarındaki laboratuvarların sorunlarıdır. Dolayısıyla, sistemin büyük çoğunluğunun sorunlarıdır.** Özel hastanelerde laboratuvarlar, genelde tek başlarına yönlendirici ve politika belirleyici olmadığı için, planlamada diğer bölümler ve yönetim ile birlikte hareket etmekte, laboratuvarların yanıltıcı ve kurum aleyhine olabilecek yanlış yönlendirmelerine genelde izin verilmemektedir. Böyle durumlar olsa bile, kısa sürede farkına varılarak yanlıştan dönülebilmektedir.

c. Satınalma Birimlerinin Yanlış Yönlendirilmesi Maliyetleri Yükseltiyor

Satınalma birimleri, hastane laboratuvarlarının gereksinimlerini, ilgili kaynaklardan en uygun koşullarda sağlamakla görevli birimlerdir. Bunlar çoğu zaman, ihale niteliğinde alımlar düzenlemektedirler. Ancak bu alımları, belirlenmiş spesifikasyonlara göre düzenlerler. **Sonuçta yine belirleyici olan, laboratuvar sorumlusunun tercihidir.** Laboratuvar tarafından belirlenmiş özelliklere uyan cihaz veya sistemler ihaleye alınmakta, uymayanlar ihale harici bırakılmaktadırlar. **Birinci ve en sıklıkla gözlenen yol budur ve satınalma birimi bu sistemde gerçekte fazla etkin değildir.** Yalnızca belirlenmiş bir prosedürü uygulamaktadır.

İkinci örnekte ise, satın alma birimleri daha aktif ve etkindir. Bu durum genellikle laboratuvar sorumlusunun bulunmadığı ya da sorumluluk almak ve etkin olmak istemediği hastanelerde gözlenmektedir. Olumsuz bazı örneklerde, satınalma birimleri alımları ısrarla belirli firmalardan yapmak istemektedirler. Bunun için de, diğer firmalar caydırılmaya ve yıldırılmaya çalışılmaktadır. Çoğu zaman da basit bir nedenle, **örneğin bir imza, bir noter onayı, bir pul eksikliği** vb. gibi basit bürokratik bir nedenle ihale harici bırakılmaktadırlar.

Üçüncü ve daha seyrek görülen örnek, hastane yönetimi (başhe-

kim, başhekim yardımcısı, hastane müdürü) ile ilgili kademelerin müdahalesiyle satınalma tercihinin belirlenmeye çalışılmasıdır.

Dördüncü yol ise, daha üst kademelerden, genel müdürlükler ve bakanlıklar yoluyla alımların yapılmasıdır. SSK' da bu durum daha siktir. Alımlar çoğunlukla büyük boyutlu olmaktadır. Çoğu zaman da alımlar, yerel hastane laboratuvarlarının kullanımına ve tercihlerine çok uygun da düşmemektedir. Son olarak 2002 yılında **Bütçe Uygulama Talimatı (BUT)**'nda ilan edilen laboratuvar tetkik fiyatları da buna benzer, üstten olumsuz bir müdahale niteliğindedir. Kemiluminisans, mikropartikül immunoassay gibi yöntemlerle yapılan HBsAg, anti-HCV, prolaktin, T3, TSH gibi çeşitli testlere, ELISA ve RIA gibi yöntemlerin yaklaşık üç katı fiyat verilmiştir. **Bu bedelleri çalışanlar Emekli Sandığı, SSK ve BAĞ-KUR gibi sosyal güvenlik kuruluşlarına, onlar hastane laboratuvarlarına, laboratuvarlar ilgili firmalara, firmalar da yurtdışına ödeyecekler, devlet yeniden borç arama yoluna düşecektir.** Bu durum üstten, kimin yaptığı belli olmayan, **kalitesiz faaliyet maliyetlerini milyonlarca dolar artıran tipik bir örnektir.** Sorumluları da bulunmak durumundadır.

Sonuç olarak tüm bu örneklerde, **satınalma birimleri yanlış ve önyargılı yönlendirmelerle alım gerçekleştirdikleri zaman, kalitesiz faaliyet maliyetleri çok artmaktadır.**

Bu yönden de kamu kuruluşları ve özel kuruluşların uygulamaları arasında belirgin fark bulunmaktadır. Yukarıda belirtilen işleyiş ve problemler, genellikle kamu hastane ve laboratuvarlarına aittir. Özel hastanelere benzer koşullarda satış yapmak, oldukça zordur. Çünkü, alımlarda her zaman sıkı bir irdeleme ve denetim söz konusudur.

d. Kalite Yönetimi Oluşturulmasına Önem Verilmiyor ve Yatırım Yapılmıyor

Belirli bir kalite sistemi uygulayan hastane ve laboratuvarlarda kalite sisteminin uygulanmasını, izleme ve denetlenmesini sağlayan bir Kalite Güvence Birimi oluşturulmaktadır. Sürekli olarak dinamik ve aktif olması gereken bu birimin, birtakım giderleri olmaktadır.

Kamu hastanelerinin çok azında, **genelde üstten zorlama ile kalite sistemi uygulanmaya çalışılmaktadır.** Bu uygulamalar belirli bölümlerin standardizasyonuna bazı düzenlemeler getirirse de, organizasyonun bütünündeki problemler nedeniyle yararları sınırlı olacaktır.

Kamu hastaneleri ve laboratuvarları için genelde konuşmak gerekirse, kalite sistemleri ve kalite güvence bölümlerine, sınırlı örnekler dışında (askeri hastaneler daha iyi durumda) yatırım yapılmadığı gözlenmektedir. **Bu durum da, kalitesiz faaliyetlerin maliyetlerinin yükselmesine neden olmaktadır.**

Özel hastane ve laboratuvarlarda bu yönde biraz daha fazla heves ve istek gözlenmektedir. Ancak, bunlar içinde de kalite sistemi uygulayanların sayısı, henüz sınırlıdır.

2. DEĞERLENDİRME MALİYETLERİ YÖNÜNDE LABORATUVARLAR

Değerlendirme maliyetleri, üretilen ürün veya hizmetlerin, tüketicilerin gereksinimlerine uygunluğunun belirlenmesi için yapılan ölçme, denetleme ve değerlendirme giderlerinden oluşmaktadır.

Etkin bir kontrol sistemi olmadıkça, değerlendirme maliyetleri her zaman olacaktır.

İyi bir kalite sistemi uygulamayan hastane ve laboratuvarlarda, bu maliyetleri belirlemek ve kontrol altında tutmak oldukça zordur.

Doğrulama tekniklerine ait sağlıklı veriler yoktur.

İnternal kalibrasyon giderlerine ait düzenli veriler sunulamamaktadır.

Dış değerlendirme (Eksternal Kalite Kontrol) programlarına katılan hastane ve laboratuvarların sayısı çok çok azdır. Bunların çoğunluğunu da özel kuruluşlar oluşturmaktadır.

3. İÇ BAŞARISIZLIK MALİYETLERİ YÖNÜNDE LABORATUVARLARIMIZ

İç başarısızlık maliyetleri, ürün veya hizmetin, tüketiciye ulaşmasından önceki evrede hatalı üretim, işçilik ve yönetim hataları nedeniyle ortaya çıkan maliyetlerdir.

Eksik ya da yanlış planlama ve tasarım nedeniyle ortaya çıkan hırda, israf, fire ve artıklar bu gruptadır.

Bazı laboratuvarlarda, iyi planlanmamış talepler nedeniyle alınan ürünlerin, miadının geçtiği ve kullanılmadığı görülmektedir.

Sık yapılan planlama değişiklikleri nedeniyle, eski sisteme ait malzeme ve kitlerin, bir kısmının kullanılmadığı ve heba olduğu görülmektedir.

Gereksininin üzerinde oluşturulan stoklar da, yanlış planlamadan kaynaklanmaktadır.

Rasyonel olmayan cihaz ve sistemlerin kuruluşu da, bir planlama hatasıdır.

Çoğu hastane laboratuvarında PCR, flow cytometri gibi birimler ile, yeterli talep sağlanamayan birçok testlerle ilgili sistemler kurulmaktadır. Bunların çoğu verimli değildir ve kalite sistemlerinde, faaliyet zincirinden çıkarılmaları önerilmektedir. Ancak, halen birçok üniversite hastanemizde, buna benzer birim ve sistemler verimli olmadığı halde sürdürülmektedir. Aralarında, etkin bir işbirliği ve koordinasyon da kurulamamaktadır.

Bu örneklerin tümü iç başarısızlık maliyetlerini artırmaktadır.

Özel sektör hastane ve laboratuvarlarında bu yönden maliyetlerin getirdiği gereksiz yükler daha düşüktür. Genellikle özel laboratuvarlar verimlilik sağladıkları testleri yapmakta, verimli olmayanları ise kendi aralarında oluşturdukları işbirliği ile bir merkezde toplamakta ve böylece maliyeti oldukça alt düzeylere çekmektedirler. Bu işbirliği ve yardımlaşma zincirinin oldukça iyi ve etkin şekilde işlediğini söylemek mümkündür.

4. DIŞ BAŞARISIZLIK MALİYETLERİ YÖNÜNDE LABORATUVARLARIMIZ

Dış başarısızlık maliyetleri, ürün veya hizmetin tüketiciye ulaşmasından sonra ortaya çıkan maliyetlerdir. Bu maliyetler, ürün veya hizmet tüketicinin gereksinimlerini karşılamadığı için oluşmaktadır.

Uygulama ve yaklaşım yönünden kamu hastane ve laboratuvarları ile özel sektör laboratuvarları arasında bu yönden de farklılık bulunmaktadır.

Örneğin şikayet araştırmaları yönünden, kamu hastane ve laboratuvarlarında bir sonuca ulaşmak zordur. "Kimi kime şikayet edeceksin?" yaklaşımı egemendir. Yanlış raporlar konusunda, genelde bir işlem yapılmamaktadır. Sonuçlar hakkında garanti verilmemektedir. Yanlışlıklar nedeniyle, taahhüt ve ceza uygulaması genellikle yoktur. Özel hastane ve laboratuvarlar ise, tüm bu konularda çok duyarlı olmak durumundadırlar. Bu nedenle şikayetler hemen takibe alınmakta, yanlış sonuçlar ücretsiz tekrarlanmakta, ek ödünler verilmekte, hatalar ceza noktasına götürülmeye çalışılmaktadır. Müşteri memnuniyeti sağlanarak itibar ve tüketici kaybı önlenmeye çalışılmaktadır. Bu nedenle, kamu kuruluşlarında daha düşük olan ve çoğunlukta da olmayan dış başarısızlık maliyetlerinin özel kuruluşlarda ve laboratuvarlarda daha yüksek oranda gerçekleştiğini söylemek mümkündür. Bu, oldukça da anlaşılabilir bir durumdur.

ÜLKEMİZDE LABORATUVARLARIN KALİTE MALİYETLERİ YÖNÜNDE ANA PROBLEMLERİ NELERDİR ?

1. En önemli sorun sistemdedir. Ülkemizde sağlık sektörünün çoğunluğunu oluşturan Sağlık Bakanlığı, SSK, Üniversite has-

taneleri ve çeşitli kuruluşlara ait vakıf hastaneleri ile bunlara bağlı laboratuvarlar, genellikle merkezden yönlendirilen, hantal, politik etkilenmelere açık, üretimi sınırlı ve sorgulamayan bir sisteme sahiptirler. Bu yapı özerk ve dinamik bir yapıya dönüştürülmeli, her işletme yarışabilir ve piyasa koşullarında rekabet edebilir bir dinamizme ve sisteme kavuşturulmalıdır.

2. Kamu kuruluşlarındaki laboratuvarlar ile özel kuruluş laboratuvarları arasında eşit koşulların bulunmaması. Vergi avantajları, kira avantajları, Emekli Sandığı ve SSK mensuplarının istediği kuruluşu seçememesi, diğer çeşitli alanlarda ayrımcılık ve eşit rekabet koşullarının sağlanmaması ciddi bir sorun oluşturmaktadır.

Bu konuda da eşit rekabet koşulları sağlanması, kaliteyi olumlu yönde etkileyecektir.

3. Bir kalite sistemine sahip olmamak. Eğer laboratuvar ve bağlı bulunduğu hastane bir kalite sistemi uygulamıyorsa, kalite maliyetlerini azaltma yönünde yapılacak çalışmaların etkinliği çok sınırlı olacaktır.

4. Faaliyet Tabanlı Maliyetleme Sisteminin Uygulanmaması.

Bu durumun getireceği sakıncalar şunlar olacaktır :

- Laboratuvar ve hastane yönetiminin başarısını ölçmede zorlanılacaktır.
- Giderlerin hangi faaliyetlerde olduğu belirlenemiyor.
- Yönetim kararlarını oluşturacak veriler yetersiz olacaktır.
- Değer yaratmayan faaliyetler belirlenemiyor.
- Verimli faaliyetler öne çıkarılmıyor.
- Problemlerin kaynağı bulunamıyor.
- Maliyet unsurlarının hazırlanmasına çalışanların geniş katılımı sağlanamıyor.

LABORATUVARLARDA KALİTE MALİYETLERİ NASIL AZALTILABİLİR ?

Öncelikle şu hususlara inanmak gereklidir :

- Her başarısızlığın mutlaka bir nedeni vardır,
- Nedenler önenebilir,
- Önleme her zaman için daha ucuzdur.

Laboratuvarlarda kalite maliyetlerinin azaltılması çalışmalarında başarılı olabilmenin temel koşullarından birisi, laboratuvar ve içinde bulunduğu kuruluşun (hastane) verimli bir kalite sistemine sahip olmasıdır. Kalite sistemi olmayan bir yapıda, yürütülecek çalışmalar istenilen verimlilikte sonuçlar doğurmayacaktır.

Gözlem ve incelemeler, laboratuvar ve hastanelerde önleme harcamalarının artırılmasıyla, başarısızlık maliyetlerinde azalma sağlandığını göstermektedir. Buna bağlı olarak, değerlendirme maliyetlerinde ve tüm kalite maliyetlerinde azalma sağlanmaktadır.

1. Laboratuvarlarda Başarısızlık Maliyetlerini Azaltmak İçin :

- Laboratuvar sorumluları ve kalite görevlileri tarafından problemler ve bunlara yönelik çözüm önerileri kuruluşun üst yöneticilerine doğru biçimde aktarılmalıdır.
- Problemleri çözmek için istek yaratmak ve tüm laboratuvar çalışanlarının katılımını sağlamak gereklidir.
- Problemler ve bunları gidermek için yapılan çalışmalar, form şeklinde düzenlenmiş yazılı belgelerle izlenmelidir.
- Başarısızlık maliyetlerinin durumundaki değişiklik düzenli olarak izlenmelidir.

2. Önleme Harcamalarını Etkinleştirerek Kalite Maliyetlerini Azaltmak İçin :

Ülkemizde sağlık sektörünün büyük oranda kamusal ağırlıklı olduğu gerçeği nedeniyle, önleme harcamaları büyük bir önem kazanmaktadır. Kalitesiz faaliyetlerin bu alanda yoğunlaşması nedeniyle, kalite maliyetleri de bu alanda çok yükselmektedir. Aşağıda belirtilen tedbirler alınır, kalite maliyetleri büyük oranda azaltılabilecektir :

- Diğer bölüm doktorları cihaz, sistem ve yeni yöntemler ile maliyetler hakkında bilgilendirilerek eğilimleri saptanmalı, kararları ve çalışmalarına katılımları sağlanmalıdır.
- Aynı konularda yönetim doğru şekilde bilgilendirilerek, etkin strateji oluşturulmasına katkı sağlanmalıdır.
- Hastaların taleplerine uygun hem güvenilir, hem de ekonomik hizmet üretimi planlanmalıdır.
- Kalitede sürekli gelişme sağlanması hedeflenmelidir.

3. Değerlendirme Maliyetlerini Azaltmak İçin :

Başarısızlık maliyetlerinde azalma sağlandıkça, doğal olarak değerlendirme maliyetlerinde de azalma sağlanacaktır.

- Çalışan teknik personelin, yaptığı işi tekrardan kontrol etmesinin sağlanması, ileri aşama değerlendirme maliyetlerini azaltacaktır.

- Kalibrasyon ve kontrol serumlarının düzenli kontrolü, ilk çıkan test sonuçlarının kontrolü, belirli kademelerde düzenli kontroller yapılması, hatalı ürün ortaya çıkmasını ve maliyetlerini azaltacaktır.
- Pratik ya da otomasyona dayalı çözümler geliştirilmesi, laboratuvar test maliyetlerini azaltabilir.
- İstatistik verilerinin kontrolü, doğru sonuç ve kararların üretilmesi ile birlikte, kalite maliyetlerinin azaltılması yönünde önemli veriler sağlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Özenci BT, Cınbul ÖL. Kalite Ekonomisi. KalDer Yayınları 2. Basım. Nisan 1998, İstanbul.
2. Dobbins RK, Brown FX. " Quality Cost Analysis-Q. A. Versus Accounting". ASQC Quality Congress Transactions. 1989, Toronto.
3. Westgard JO, Barry PL. Cost-Effective Quality Control: Managing The Quality And Productivity Of Analytical Processes. AACC Press. 1995, Washington DC.
4. Gökteş P. Toplam Kalite Yönetimi ve Klinik Laboratuvarlarda Kalite Sistemleri İçin Temel Kriterler. KLİMİK 2001 Kongre Program Kitabı, S.147-158, 2001, Adana.
5. Özveren M. Toplam Kalite Yönetimi-Temel Kavramlar ve Uygulamalar. 2.Baskı. Alfa Yayınları. Mayıs 2000, İstanbul.
6. Efil İ. Toplam Kalite Yönetimi Ve ISO 9000 Kalite Güvence Sistemi. 4.Baskı. Alfa Yayınları. 1999, İstanbul.

DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARI: ETKENLER VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİK TANI

Mehmet Ali ÖZİNEL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İzmir

İnfeksiyonlar diyabetes mellitus (DM) olgularında sık karşılaştığımız, yaşam kalitesini bozan komplikasyonlardır. Primer hastalığın neden olduğu immün sistem bozukluğu, periferik nöropati ve mikroanjyopati sonucunda ortaya çıkan ayak ülserleri ve infeksiyonları DM'li hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (1,2).

Diyabetik ayak (DA) infeksiyonları çoğu kez polimikrobiyaldir. Çok sayıda hasta örneğinin incelendiği birçok çalışmada uygulanan yöntemlere göre değişmek üzere, kültürlerde ortalama 1.6 - 5.8 bakteri türünün ürediği bildirilmiştir (3-7).

Yüzeysel, basit selülit formunda, ekstremiteleri tehdit etmeyen infeksiyonlarda olguların yaklaşık üçte birinde tek bakteri etkindir. En sık rastlanan mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus* başta olmak üzere gram pozitif bakterilerdir. Bu grupta gram negatif ve anaerob bakteriler daha az oranda görülür. Hastane dışında tedavi edilebilen olgularda *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olma olasılığı düşüktür (8-10). Kemik tutuluğu ve doku nekrozu olan daha ciddi infeksiyonlar çok yüksek olasılıkla polimikrobiyaldir. En sık rastlanan bakteriler stafilkoklar, streptokoklar ve enterokoklardır. Olguların yarısından fazlasında gram negatif basiller, her üç olgudan birinde anaeroblar da etkenler arasında yer alırlar. *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* başta olmak üzere enterik basiller, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri sık rastlanan bakterilerdir (10).

Derin ve ağır infeksiyonlarda daha sık olmak üzere mikst infeksiyonlarda fakültatif aeroblarla birlikte birden fazla anaerob bakteri birarada bulunur. Anaeroblar arasında da gram pozitif koklar sıklıkla başta gelir. Peptokok türleri özellikle *P. magnus* ve *P. prevotii* ile *Peptostreptococcus asaccharolyticus* en sık rastlanan bakterilerdir. Gram pozitif koklar ve az rastlanan *Clostridium* türleri anaerob etkinliği olan antibiyotiklere genellikle duyarlı olduklarından tedavi seçiminde belirleyici olmazlar. Anaerob gram negatif basiller daha az oranda rastlanmakla birlikte *Bacteroides fragilis* gibi çok ilaca dirençli olabilen türler ampirik tedavide dikkate alınmalıdır (11,12).

Monomikrobiyal infeksiyonlarda en sık rastlanan bakteri *S. aureus*'tur. Koagülaz negatif stafilkokoklar, enterokoklar ve anaerob bakteriler nadiren tek başlarına etken olurlar.

Yakın geçmişte antibiyotik kullanan hastalarda görülen ve kronik seyirli infeksiyonlarda dirençli bakterilerin görülme oranı yüksektir. Kullanılan antibiyotiğe göre metisiline dirençli *S. aureus*, enterokoklar, genişlemiş spektrumlu beta laktamaz salgılayan *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* kökenleri, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri bu olgularda daha sık karşımıza çıkmaktadır (5).

Görünür bir lokalizasyonda bulunması nedeniyle DA infeksiyonlarında tanı konması kolaydır. Buna karşın etyolojik tanı birçok yönüyle karmaşık ve oldukça zordur. Çoğu kez polimikrobiyal olması, anaerob etkenlerin de olaya katılması, çevre dokular ve cilt komşuluğu nedeniyle flora bakterileri ile kontamine olması mikrobiyolojik incelemeyi güçleştiren faktörlerdir.

Olguların önemli bir kısmında anaerob bakteriler de etkenler arasında yer aldığından mikrobiyolojik inceleme hem aerob hem de anaerob bakterileri soyutlamaya uygun yöntemlerle yapılmalıdır. Oysa bilindiği gibi yüzeysel, deri ve mukozalar ile komşuluğu olan lezyonlarda sürüntü örneklerinin incelemeye alınmaması, anaerob bakteriyolojinin temel ilkeleri arasındadır (13,14,15). Birçok çalışmada DA infeksiyonlarında en uygun inceleme örneğinin derin doku biyopsisi olduğunu ve kültürlerin kantitatif yöntemle yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur (5,10). Yüzeysel sürüntü örnekleri ile derin doku örneklerinin kültür sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda, olguların pek azında her iki kültür sonucu birbiri ile uyumlu bulunmuştur. Nekrotik dokuların bulunduğu infekte yaralardan biyopsi örneği alınması her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle çoğu kez güvenilirliği tartışmalı da olsa alternatif yöntemlerle alınan örneklerin mikrobiyolojik inceleme sonuçları ile yetinmek kaçınılmaz olmaktadır.

Cilt yüzeyi ile teması olmayan cilt altı koleksiyonlar, apseler ve bülöz lezyonlardan alınan aspirasyon örnekleri bakteriyolojik inceleme için uygundur. Aspirasyon ile örnek almanın mümkün olmadığı durumlarda yara yüzeyini fizyolojik tuzlu su ile yıkayarak flora bakterilerini olabildiğince uzaklaştırmak ve yara tabanından kazıntı örneği almak alternatif bir yöntem olarak uygulanabilir (5,10,14). Alınan örneklerin oksijenle teması önlenerek kısa sürede laboratuvara ulaştırılması ve hemen incelemeye alınması kültür sonuçlarının güvenilirliği açısından önemlidir.

Anaerob inceleme için alınan örneklerin uygun transport besiyerleri içinde laboratuvara gönderilmesi ya da hasta başında thioglycolate gibi bir anaerob besiyerine inokulasyonu önerilir. Ancak bu uygulama kantitatif değerlendirme yapma olanağını ortadan kaldırır.

DA infeksiyonlarının mikrobiyolojik incelemesi için en uygun olduğu kabul edilen biyopsi örneklerinin kantitatif kültür için homojenize edilmesi de incelemenin sorunlu aşamalarından biridir. Doku örneğinin steril koşullarda ezilerek kantitatif ekim yapacak şekilde homojenize edilmesi, bu arada oksijenle temasın önlenmesi, ancak anaerob kabin ve özel düzeneklerin bulunduğu koşullarda gerçekleştirilebilen zahmetli bir işlemdir.

Doku, aspirasyon, dekontamine edilmiş yara tabanından alınan kazıntı örneklerinden anaerob ve aerob kantitatif ekimlerin yanı sıra Gram boyalı preparatlar hazırlanmalı ve özellikle gram negatif basiller yönünden incelenmelidir. DA infeksiyonları çok hızlı ilerleyebilir; ekstremiteler kayıplarına neden olabilir, hatta yaşamı tehdit edebilir. Genellikle kültür ve duyarlılık testi sonuçları elde edilmeden önce ampirik antibiyotik tedavisine başlamak gerekir. Gram boyalı preparat inceleme sonuçları bu durumda yol göstericidir (9,11,16,17).

Anaerob kültürlerin inkübasyon süresi 3-5 gündür. 24 - 48 saatin sonunda aerob kültürlerden elde edilen sonuçlar, aynı Gram boyalı preparat sonuçlarında yapıldığı gibi bir ön rapor ile klinisyene bildirilmelidir. Genellikle ampirik başlanan antibiyotik tedavisinde değişiklik

gerektiren bulgular aerop kültürlerden elde edilen sonuçlar olmaktadır. Metisiline dirençli stafilokok veya dirençli gram negatif basillerin üremesi tedavi değişikliğini gerektirebilir.

Diyabetli hastalar gerek primer hastalıkları, gerekse değişik komplikasyonlar nedeniyle uzun sürelerle çok değişik ilaç kullanmak durumundadır. Bu olgularda sık karşılaştığımız DA infeksiyonlarında mikrobiyolojik incelemelerin yukarıda değinilen güçlüklerine karşın bu hastalarda etyolojiyi belirlemeye ve etkene yönelik antibiyotik kullanmaya özen gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1318-26
2. Brodsky JW, Schneider C. Diabetic foot infections. *Orthop Clin North Am* 1991; 22:473-89
3. Gerding DN. Foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1995; 20 (suppl 2): 283-8
4. Hunt JA. Foot infections in diabetes are rarely due to a single microorganism. *Diabet Med* 1992; 9:749-52
5. Tentolouris N, Jude EB, Smirnof I, Knowles EA, Boulton AJM. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an increasing problem in a diabetic foot clinic.
6. Lipsky BA, Pecoraro RF, Larson SA, Hanley ME, Ahroni JH. Outpatient management of uncomplicated lower extremity infections in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1990; 150: 790-7
7. Ramani A, Ramani R, Shivananda PG, Kundaje GN. Bacteriology of diabetic foot ulcers. *Indian J Pathol Microbiol* 1991; 34:81-7
8. Louie TJ, Bartlett JG, Tally FP, Gorbach SL. Aerobic and anaerobic bacteria in diabetic foot ulcers. *Ann Intern Med* 1976; 85: 461-3
9. Sapico FL, Canawati HN, Witte JL, Montgomerie JZ, Wagner FW Jr, Bessman AN. Quantitative aerobic and anaerobic bacteriology of infected diabetic feet. *J Clin Microbiol* 1980; 12: 413-20.
10. Urbancic-Rovan V, Gubina M. Bacteria in superficial diabetic foot ulcers. *Diabetic Medicine* 17: 814-815.
11. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputation. Basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13: 513-21
12. Bamberger DM, Daus GP, Gerding DN. Osteomyelitis in the feet of diabetic patients. Long-term results, prognostic factors, and the role of antimicrobial and surgical therapy. *Am J Med* 1987; 83: 653-60.
13. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Diagnostic Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 709
14. Özinel MA. Diyabetik ayak infeksiyonları-Bakteriyoloji. In: Tüzün M, ed. *Diyabetik Ayak ve Tedavisi*. İzmir: Asya Tıp Yayınevi, 1998: 63
15. Öncül O. Diyabetik ayak infeksiyonlarına yaklaşım. *Flora* 2001; 6:74-80
16. Wheat J. Diagnostic strategies in osteomyelitis. *Am J Med* 1985; 78 (Suppl 6B): 218-24
17. Grayson ML. Diabetic foot infections – antimicrobial therapy. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9:143-61

DİYABETİK AYAK: CERRAHİ TEDAVİSİ

Haluk BERK

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AB Dalı, İzmir

Diabetes Mellitusun alt ekstremitede en sık görülen komplikasyonlarından biriside diyabetik ayak yaralarıdır. Diyabet hastalarının %15 inin hastalıklarının seyri içinde en az bir diyabetik ayak yarası olacaktır. Bazı çalışmalar yıllık kümülatif insidensinin %2-3 oranında olduğunu bildirmektedir. Nöropati, deformite, yüksek plantar basınç, kötü kan şekeri kontrolü, diyabet süresi ve yaş gibi faktörler diyabetik ayak yarası gelişiminde etkilidirler. Çoğu diyabetik ülserasyon poliklinik izlemiyle tedavi edilebilirken infekte ve /veya iskemik ayak ülserleri diyabete bağlı hospitalizasyonların önemli bir oranını tutar. Ne yazık ki günümüz koşullarında bile bu yaralar nedeniyle hastaların %14-20 sinde çeşitli düzeylerden ekstremitte amputasyonları uygulanmak zorunda kalınır. Bu yüzden diyabetik ayak ülserleri üstesinden gelinmesi gereken önemli bir sorun haline alır.

Diyabetik ayak yaraları ve sekellerinin tanı tedavisinde amaç, hastayı olabildiğince hareketli (ambulator) halde tutmak, toplumun üretken bir üyesi haline en kısa zamanda getirilmesini sağlamak olmalıdır. Bu herhangi bir zaman diliminde takım ruhu ile çalışan birden fazla uzmanlık alanının işbirliği ve çabasının gerektirir.

- Birincil hedefler
 - o Ekstremitte kaybının önlenmesi
 - o Yaşam kalitesinin korunması
- Amaçlar
 - o Uygun izlem ve muayene
 - o Hastanın eğitimi
 - o Yara oluşumu ve rekürrensini önlenmesi
 - o Diyabetik ayak yarasının erken tanısı ve tedavisi, olmalıdır.

Ülserasyon risk faktörleri

Diyabetik ayak yarasının çok yönlü doğası birçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Bu risk faktörleri arasında periferik nöropati, vasküler hastalık, kısıtlı eklem hareketliliği, ayak defromiteleri, anormal ayak tabanı basınçları, kontrolsüz kan şekeri, diyabetin süresi, yaş, minör travma (uygun olmayan ayakkabı dahil), ülserasyon veya amputasyon öyküsü, bozuk görme keskinliği sayılabilir. Diyabetik ülserlerinin %45-60'ı yalnız nöropatik, %45 ise hem nöropatik hem iskemiktir.

Nöropati sonucu oluşan ayak deformitesi, anormal ayak biyomekaniği daha önceden de var olan deformiteler veya geçirilmiş cerrahi ayakta tabanında basınç artmalarına yol açar. Bu bölgeler yara açısından riskli bölgelerdir. Ayak deformitesine bağlı olarak oluşan yüksek ayak tabanı basınçları koruyucu duyu algısı yokluğunda nasır, bül ve ülser yol açar.

Periferik duysal nöropati varlığında minör travma ülser oluşumunda etkili olan diğer bir önemli etmendir. Tekrarlayan bu travma sonrasında genellikle metatars başları altında nasır gelişimi olur ki bunlarda ayak ülserine predispozan faktörlerdir.

Amputasyon risk faktörleri

Değişik yayınlarda %20lere varan alt ekstremitte amputasyonları bildirilmektedir. Ayak yarası için sıralanan etyolojik faktörler bir anlamda amputasyon için de sayılabilir.

- Periferik duysal nöropati
- Vasküler yetersizlik
- İnfeksiyon
- Ayak yarası/ampütasyon öyküsü
- Yapısal ayak deformitesi
- Travma
- Charcot deformitesi
- Görme azalması
- Kötü kan şekeri kontrolü
- Kötü ayakkabı
- İleri yaş
- Erkek cinsiyeti
- Etnik özellikler

İnfeksiyon ülserasyona yol açan patomekanizma içinde önemli olmasa da ampütasyona neden olan önemli bir faktördür. Yara iyileşmesinin olmaması, sistemik sepsis, iyileşmemiş ayak infeksiyonu nekroz ve gangrene yol açar ki sonuçta amputasyon kaçılmaz olur.

İnfeksiyon risk faktörleri

Diyabet hastalarında infeksiyon diyabet hastası olmayanlara oranla sadece sık olmakla kalmaz daha da ağır seyredir. Diyabetik ayak yaralarının polimikrobiyal özelliği iyi dokümanite edilmiştir. Hiperglisemi, bozulmuş immün yanıt, nöropati, periferik damar hastalığı ekstremitteyi hatta yaşamı risk altına sokan belli başlı nedenlerdir. Kontrolsüz diyabet sonucunda bakteriyel patojenlere karşı lökositler etkisiz kalır, iskemi nedeniyle ise antibiyotiklerin bölgeye ulaşması engellenir.

Tedavi

Olabildiğince hızlı yaranın kapalı hale getirilmesi temel amaçtır. Rekürrenslerin önlenmesi ile amputasyon riski azaltılır. Temel tedavi yaklaşımları:

- Debridman
- Yükten kurtarma
- Uygun yara bakımı
- İnfeksiyon ile savaş
- İskeminin tedavisi
- Birlikte görülen morbiditelerin tedavisi
- Cerrahi yaklaşımlar

Olarak sayılabilir.

Debridman

- Debridman kronik yaraların tedavisinde vazgeçilmez bir yardımcıdır.
- *Otolitik* Arteriyel ve venöz dolaşımı olan normal dokuda kendiliğinden gelişen debridmandır.
 - *Enzimatik* Sıklıkla kullanılmakla birlikte etkinliği tartışmalıdır.
 - *Mekanik* Islak-kuru pansumanlar, basınçlı yıkama, pulsatil lavaj ile yapılan debridmandır.

- **Cerrahi** Klinik çalışmalarda etkinliği gösterilen tek debridman türü cerrahi debridmandır. Tüm ölü doku kemik dahil uzaklaştırılmalı ve yara açık bırakılmalıdır. Yara etrafında yer alan callus dahil olmak üzere kanamalı dokuya kadar ölü doku kaldırılır.

Yükten kurtarma

Diyabetik yaralarda yükün azaltılması tedavinin vazgeçilmez bir boyutudur. Yük devam ettikçe yara iyileşmesi gerçekleşmeyecektir. Tümünden Temas Alçıları bu amaçla kullanılan yöntemlerden birisidir ve seçilmiş olgularda yara iyileşmesini hızlandırır. Yaraya yol açan ayakkabının kullanılması da uygun olur.

Yaranın tedavisi

Yarada kullanılacak pansuman malzemesinin seçiminde yaranın büyüklüğü, derinliği, yerleşim yeri ve yaranın durumu, infekte olup olmadığı çok önemlidir. (Tablo 1) Yarada sıklıkla serum fizyolojik kullanılır. Kronik yarada amaç yaranın akut yara haline dönüştürülmesi ve bu sayede ortama gelen hücreler ve aktif matriks iyileşmeyi sağlayan ortam sağlanmasıdır.

Hiperbarik oksijen tedavisi, emici kapalı pansumanlar, Isı tedavisi, Laser tedavisi, Biyodebridman, elektrik stimülasyonu alternatif tedavi yöntemleridir.

İnfeksiyonun tedavisi

Ayak yaraları patojenlerin yerleşmesi için uygun bir giriş kapısıdır. İnfeksiyon primer olarak nadiren ülsera yol açar ancak uygun tedavi yapılmadığında ekstremita ve yaşamı tehdit eder hale gelir. Tedavide erken tam ve drenaj uygun antibiyotik (geniş spektrumlu ampirik antibiyotik tedavisi) nekrotik dokuların debridmanı (gerektiğinde kemik ve eklem varana dek) ekstremita ve yaşamı kurtarmada çok önemlidir. Gangren ve ileri doku kaybı olan olgularda uygun düzeyden erken amputasyon ile infekte ve yaşamayan doku uzaklaştırılır ve yaşamaya dokuya ulaşılır.

Vasküler yetersizlik

Arteriyel perfüzyon yara iyileşmesinde çok önemlidir, dolayısıyla diyabetik ayak yaralarında mutlaka incelenmelidir. Damar rekonst-

rüksiyonu prognozu olumlu yönde etkiler; debridman, ayak koruyucu cerrahi, kısmi amputasyon öncesinde gerçekleştirilmelidir.

Cerrahi tedavi

Herhangi bir cerrahi tedavi uygulamadan önce ekstremitenin durumu ayrıntılı olarak incelenmelidir. Vasküler ve nörolojik inceleme en önemli komponentleridir bu incelemenin. Wagner'in eski ve tartışmalıdır olsa iskemik indeksi yol gösterici olabilir. Alt ekstremita arteriyel basıncının üst ekstremita arteriyel basın değerine bölünmesi ile bulunan iskemik indeks 0.45 in altındaysa yara iyileşmesinin gecikeceği kuvvetle olasıdır. Transkutanöz parsiyel oksijen basıncı (TCPO₂) ölçümleri iskemik indeksten daha objektif bulgular verir. Normalde 60-90 mmHg aralığında olması gereken TCPO₂ eğer 30mmHg nin altındaysa iyileşme sürecinin zor olduğu, 20 mmHg altında ise iyileşmenin olmayacağı aksine gangrenin ilerleyeceği öne sürülebilir. Bu yüzden vasküler değerlendirme ve ekstremitenin iskemik olup olmadığının iyice değerlendirilmesi önemlidir.

- Küratif cerrahi
- Amputasyon cerrahisi
- Elektif cerrahi

Küratif cerrahide artmış basınç bölgelerine yönelik infekte kemiğin rezeksiyonu, parmak amputasyonu, sesameidektomi, tek veya çoğul metatars başı rezeksiyonları, eklem rezeksiyonları, kısmi kalkaneotomi, yumuşak doku rekonstrüktif cerrahisi ve flep cerrahisi bu grup girişimlerdir.

Amputasyon cerrahisi, gangren, osteomyelit veya iyileşmeyen yumuşak doku infeksiyonuyla seyreden ayak ülserlerinde kaçınılmaz olarak uygulanan yöntemdir. Amputasyon uygularken hedef en fazla işleve izin verecek düzeyden olmasına çalışmak olmalıdır. Cerrah iskemik doku kalmadığına veya infeksiyonun olmadığına emin ise yarayı primer olarak kapatır aksi durumda yara sekonder iyileşmeye bırakılır ve açık pansumanlarla izlenir.

Elektif cerrahide artmış basınç alanlarına neden olan deformitenin önceden düzeltilmesi, charcot ayağının tedavisi hedeflenir.

Tablo 1.

Evre	Sınıflama	Öneri
0	Ayakkabi ile oluşmuş basınç alanı	Ayakkabi modifikasyonu
I	Yüzeysel yara	Lokal tedavi, ayakkabi modifikasyonu
II	Tam kat ülserasyon	Total Temas Alçı, ayakkabi modifikasyonu
III	Tam kat yara +infeksiyon	Debridman, antibiyotik, damar rekonstrüksiyonu
IV	İnfekte alan ve gangren	Antibiyotik, damar rekonstrüksiyonu, lokal amputasyon, hiperbarik oksijen
V	Ülser ve geniş gangren	Uzak amputasyon, (Diz altı, Syme), Antibiyotik

DIABETİK AYAK İNFEKSİYONLARINDA ANTİMİKROBİK TEDAVİ

Lütfiye MÜLAZIMOĞLU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

Diabetli kişilerin yaklaşık %15inde ayak ülserleri oluşmakta bunların da %14-24 ünde amputasyon gerekmektedir. Bu oranlar diyabetin yaygınlığı gözönüne alındığında olayın önemini ortaya koymakta; kişinin yaşam kalitesi anlamında ve maliyet hesapları ile birlikte ciddi bir sorun oluşturmaktadır.

Diyabetik ayak infeksiyonunda antimikrobik tedavi iyi yara bakımının bir parçasıdır ve uygun tedavi yaklaşımı için diyabetik ayak infeksiyonunu diğer yumuşak doku infeksiyonlarından ayıran farkları bilmek gereklidir.

Diabetes mellituslu hastada infeksiyon gelişmesi için çok sayıda risk faktörü mevcuttur. Bunlar hiperglisemiye bağlı; hastalığın komplikasyonlarına bağlı ve sık hastaneye yatışa bağlı sebepler olarak üç ana başlıkta izlenebilir.

1-hiperglisemiye bağlı risk faktörleri:

lökosit fonksiyonlarında azalma
kompleman fonksiyonlarında bozulma
Candida albicans virulansında artma

2- hastalığın komplikasyonlarına bağlı risk faktörleri:

periferik dolaşım bozukluğu/doku hipoksisi
periferik nöropati
metabolik bozukluklar

3- sık hospitalizasyon (kateter, total parenteral beslenme)

Yukarıda sayılan risk faktörleri hem infeksiyon gelişimini kolaylaştırmakta, hem dirençli mikroorganizmaların devreye girmesini sağlamakta hem de yara iyileşmesinin normal sürecini bozmaktadırlar.

Risk faktörleri içinde özellikle periferik nöropati diyabetli kişilerde yara infeksiyonlarının daha sıklıkla kronikleşmesinin ana sebeplerinden biridir. Sensoriyel nöropati nöroinflamatuvar yanıtı bozarken; otonom nöropati cilt bütünlüğünün, vasküler tonusun ve termoreglatuvar yanıtın bozulmasına yol açmaktadır. Oysaki tüm bu faktörler yara iyileşmesinde son derece önemlidir. Periferik vasküler hastalık ve mikrovasküler disfonksiyon kronik hipoksiye yol açmakta; bu da fibroblast oluşumunu ve anjiogenezisi etkilediğinden yara iyileşmesini engellemektedir^{2,3}.

Tüm bu değişiklikler diyabetik ayak infeksiyonunun antimikrobik tedavisinin dayanacağı uygun antimikrobiyal spektrum kadar önemli olup tedavi şeklini, süresini ve antimikrobiyal seçimini belirlemektedir. Altını çizerek belirtmek gerekir ki tüm bu nedenlerden dolayı diyabetik ayak infeksiyonlarını; iyi bir diyabet regülasyonu ve ayak bakımı⁴ ile en aza indirmek asıl amaç olmalıdır.

Diyabetik ayak infeksiyonu tedavi yaklaşımı^{1,5}:

Diyabetik ayak infeksiyonu ile karşılaşıldığında sistematik bir yaklaşım planı uygulanmalıdır. İyi bir öykü; yaranın derinliği, yaygınlığı, yeri, görünümü, sıcaklık ve koku varlığı kaydedilmelidir. Yara derin-

liği bir prob yardımı ile bakılmalı; sinus oluşumları; çevre yapılarına yayılıp yayılmadığı, kemiğe ulaşmış ulaşmadığı incelenmelidir. Nörolojik ve vasküler değerlendirme ve kemik-eklem tutulumunun saptanması tedavi biçim ve süresi açısından çok önemlidir. Osteomyelit tımda atlanması amputasyon riskini artırır.

Tedavi modaliteleri^{1,6}:

Debridman: Erken agresif ve tekrarlanan debridmanlarla tüm nekrotik yumuşak doku ve kemik uzaklaştırılmalı ve gerekirse drenej sağlanmalıdır.

Yükü kaldırma (off-loading): yaralı ekstremité üzerindeki tüm mekanik baskıdan sakınma olarak tanımlanır. Koruyucu alçılar, botlar, yatak istirahati gibi önlemleri kapsar.

Pansuman: Uygun malzemelerle yaranın üstü kapatılmalı; ilave travma, infeksiyon önlenmeli ve uygun yara iyileşme ortamı sağlanmalıdır.

Antimikrobik tedavi⁷: Uygun alınmamış örnekler kolonizasyonu yansıtmakta; derin doku ve kemik örnekleri tedaviyi daha iyi yönlendirmektedir. Diyabetik ayak infeksiyonları çoğunlukla polimikrobiyal olup cilt flora bakterileri stafilokoklar, streptokoklar, anaerob gram pozitif koklar; enterobacteriaceae

Pseudomonas aeruginosa etkenler arasındadır⁸. Seçilecek antibiyotikler uygun spektrumda; iyi doku konsantrasyonuna ulaşabilen; düşük oksijen varlığında çalışabilen ve eğer varsa bozulmuş böbrek fonksiyonları ile bağdaşabilen antibiyotikler olmalıdır. Diyabetik ayak infeksiyonlarının antimikrobik tedavisi dört başlıkta incelenebilir.

İnfekte olmamış nöropatik ülser: antimikrobik tedavi gerekli değildir. Hasta ve yakınları infeksiyon belirtileri açısından eğitilmeli ve bu durumda yeniden müracaatları sağlanmalıdır.

Ekstremitéyi tehdit etmeyen infeksiyon: daha önce tedavi almamış, osteomyelit olmayan hafif ve orta ağırlıktaki vakalarda direnç, allerji, oral alım ve emilim problemi ve hasta uyumsuzluğu söz konusu değil ise aşağıdaki rejimlerden biri seçilebilir. Eğer gerekirse kısa süreli hospitalizasyon veya ayaktan parenteral tedavi de seçilebilir. Tedavi süresi 14 gündür.

Oral:

Klindamisin	4 x 300 mg /gün
Amoksisilin/klavulanat	3 x 625 mg veya 2-3 x 1g /gün
Sefalekssin	4 x 500 mg /gün

Ekstremitéyi tehdit edici infeksiyon: Hastanede izlenmelidir. Empirik tedavide aerob ve anaerob gram pozitif ve gram negatif etkenleri birlikte kapsayan ajanlar seçilmelidir. Sepsis ve metabolik bozukluklar için uygun yaklaşımlar izlenmelidir. Bu hastalarda önerilen empirik antimikrobik seçenekler şunlardır.

Ampisilin/sulbaktam	4 x 3 g /gün IV
Piperasilin/tazobaktam	4 x 4.5 g /gün IV
Tikarsilin/klavulanat	4 x 3.2 g /gün IV
Klindamisin+ciprofloksasin	3 x 450-900mg /gün IV + 2 x 400 mg/gün IV
Klindamisin+seftriakson	3 x 450-900mg /gün IV + 1 x 2 g/gün IV/IM

Çok ağır hayatı da tehdit eden vakalarda ise seçenekler şunlardır:

Meropenem	3 x 1-2 g/gün IV
veya	
Imipenem	4 x 500 mg/gün IV
Vankomisin	2 x 1 gr / gün ile kombine kullanılır.

Osteomyelit: Tercihan 2 haftalık parenteral tedaviyi takiben en az 6 hafta tedavi gereklidir. İnfekte kemiği rezeke etmek tedaviye yanıtı kolaylaştırır.

Diabetik ayak infeksiyonlarının tanı, tedavi ve izlemi; rekürrenslerin ve amputasyonların önlenmesi halen çok önemli bir sorun teşkil etmektedir⁹. Becaplermin (rekombinant trombosit kökenli büyüme faktörü)¹⁰, hiperbarik oksijen¹¹ tedavisi gibi ilave tedaviler seçilmiş vakalarda olumlu gözükmeyle birlikte ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. İyi bir metabolik regülasyon ve ayak bakımı halen diyabetik ayak infeksiyonlarının kontrolünde en başarılı parametrelerdir.

KAYNAKLAR

1. American Diabetes Association. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. 7-8 april 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care* 1999;22:1354-1360
2. Guyton GP, Saltzman CL. The diabetic foot: basic mechanisms of disease. *Instr Course Lect.* 2002;51:169-81.
3. Jude EB, Tentolouris N, Appleton I, Anderson S, Boulton AJ. Role of neuropathy and plasma nitric oxide in recurrent neuropathic and neuroischemic diabetic foot ulcers. *Wound Repair Regen.* 2001;9(5):3539.
4. Valk GD, Kriegsman DM, Assendelft WJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD001488.
5. Frykberg RG, Armstrong DG, Giurini J, Edwards A, Kravette M, Kravitz S, Ross C, Stavosky J, Stuck R, Vanore J. Diabetic foot disorders: a clinical practice guideline. American College of Foot and Ankle Surgeons. *J Foot Ankle Surg.* 2000;39(5 Suppl):S1-60.
6. Deery HG 2nd, Sangeorzan JA. Saving the diabetic foot with special reference to the patient with chronic renal failure. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15(3):953-81.
7. Lipsky BA, Berendt AR. Principles and practice of antibiotic therapy of diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16 Suppl 1:S42-6. Review
8. Cunha BA. Antibiotic selection for diabetic foot infections: a review. *J Foot Ankle Surg.* 2000 Jul-Aug;39(4):253-7. Review
9. O'Meara S, Cullum N, Majid M, Sheldon T. Systematic reviews of wound care management: (3) antimicrobial agents for chronic wounds; (4) diabetic foot ulceration. *Health Technol Assess.* 2000;4(21):1-237.
10. Embil JM, Papp K, Sibbald G, Tousignant J, Smiell JM, Wong B, Lau CY. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) for healing chronic lower extremity diabetic ulcers: an open-label clinical evaluation of efficacy. *Wound Repair Regen.* 2000;8(3):162-8.
11. Kalani M, Jorreskog G, Naderi N, Lind F, Brismar K. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications.* 2002 Mar-Apr;16(2):153-8.

MİKOBAKTERİYOLOJİ LABORATUVARLARI NASIL OLMALIDIR? ÜLKEMİZDEKİ DURUM NEDİR?

Ayşe YÜCE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İzmir

1985'lerden sonra AIDS epidemileri ile birlikte yeniden önemli bir sağlık sorunu olan tüberküloz, 2000'li yıllarda Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ,WHO) tarafından dünyanın en ihmal edilmiş krizi olarak tanımlanmış ve tüm dünya için bir tehlike olarak kabul edilmiştir (1,2).

21. yüzyılda yeniden bir tehlike olarak ortaya çıkmasının nedenleri araştırıldığında bir yandan resmi kuruluşların konuya gereken önemi vermediği, öte yandan tüberküloz kontrolünde laboratuvarların öneminin göz ardı edildiği gözlenmiş ve Hastalık Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) tüberküloz tanısına ve sonuçların bildirilmesine yönelik yöntemlerin standardize edilmesinin gerekliliğine dikkatleri çekmiştir. Gelişmiş ülkelerdeki laboratuvarlar da dahil olmak üzere ülkemizdeki tüberküloz laboratuvarlarında da örgütlenme, standardizasyon, idari ve teknik sorunlar bulunmaktadır. Bu sorunların aşılması ile elde edilecek hızlı ve doğru tanı tüberküloz kontrolünde en önemli basamaklardan birini oluşturacaktır (3).

Amerika Birleşik Devletlerinde tüberküloz insidansındaki artış ile birlikte çoğul ilaca dirençli tüberküloz basilleri (ÇİD-TB) ile oluşan küçük salgınların bildirilmesi tanıdaki sorunlara bir kez daha dikkatleri çekmiş ve en önemli sorunlardan birinin aside dirençli basil (ARB) saptanmasındaki gecikme olduğu gözlenmiştir (4,5).

1991'de Devlet Halk Sağlığı Laboratuvarlarının *M. tuberculosis*'i tanımlama ve raporlamada kullandığı yöntemleri değerlendirerek, laboratuvarların durumu saptanmış, 1992'de CDC tarafından düzenlenen "Meeting the Challenge of Multi-Drug Resistant Tuberculosis" konferansındaki laboratuvar çalışma grubunun tanımlamaları temel alınarak bir eğitim programı düzenlenmiştir. Ulusal Laboratuvar Eğitim Ağı (National Laboratory Training Network NLTN) içinde 30 ayı kapsayan sürede 46 adet seminer programı uygulanmış, bu programa 1992-93'de özel laboratuvarlarda katılmıştır. Ek olarak ekonomik destek sağlanarak laboratuvarların teknik donanımı güncelleştirilmiş ve uygulanan yöntemlerde değişiklikler yapılmıştır. Eğitim ve ek destekler sonrası 1994'de hazırlanan anket formları ile her iki laboratuvar grubunun durumu yeniden değerlendirilmiş, sonuçta yeterli kaynak sağlanması ve yoğun eğitim programının sorunu çözmede önemli olduğu belirlenmiştir (6).

Yapılan çalışmalarda CDC, klinik örneklerde *M. tuberculosis*'in saptanması, tanımlanması ve tüberküloz ilaçlarına karşı duyarlılığının belirlenmesinde, tüm mikobakteriyoloji laboratuvarlarının katılması gereken standart düzenlemeler önermiştir (7). Önerilerin en önemli üç gerekçesi; toplanan örneklerden hazırlanan preparatların ARB sonuçlarının 24 saatte, bakterinin üretilmesi ve tanımlanmasının 10-14 günde, bakteri duyarlılık test sonuçlarının ise toplam 15-30 günde sonuçlandırılması ve laboratuvar tanının en kısa sürede konmasıdır (7-10). Bu amaçlar mikobakteriyoloji laboratuvarlarının çalışmalarını anlamlı olarak etkilemiştir. Önerilen hedeflere ulaşmak için, mikobakteriyoloji laboratuvarlarında 24 saat hizmet verilebilmeli, deneyimli ve is-

teklî, yeterli sayıda laboratuvar personeli olmalı; hızlı, standart, güvenilir ve kesin tanıyı koyabilecek yüksek teknolojik özellikte araç-geçerç her an kullanılabilir olmalıdır.

Başarılı bir tüberküloz kontrol programında en önemli rolü oynayan tüberküloz laboratuvarları teknik olarak farklı seviyelerde hizmet vermektedir. Bu laboratuvarların organizasyonu belli standartlar içinde bir laboratuvar ağı oluşturulması ve sürekli iletişimin sağlanması, başarıyı daha da arttırmaktır. WHO, her ülkede uluslararası standartların göz önüne alınmasını ve ülke bazında hangi seviyede ne kadar laboratuvar olması gerektiği konusunda önerilerini bildirmektedir. Bu öneriler içinde teknik olarak üç farklı düzeyde hizmet veren laboratuvar ağının yapılması önerilmektedir (11,12).

Tip 1: Örneklerin toplanıp kültür ve tiplendirme için Tip 2 ve Tip 3 laboratuvarlarına gönderilmesinden sorumludur. Örneklerden direkt preparat hazırlayarak, aside dirençli basil boyama yöntemiyle basil aranır. En periferdeki sağlık birimleri, örnek toplama ünitesi adı altında görev yaparak, alınan örneklerin Tip 1 laboratuvarına ulaştırılması sağlanabilir.

Tip 2: Tip 1 laboratuvarlarından gönderilen örneklerden özellikle tüberküloz ve *Mycobacterium avium* kompleks (MAC) infeksiyonları gibi mikobakteriyel infeksiyonların tanısı için hem aside dirençli basil boyama yöntemleriyle basil arayan hem de kültür yapan daha büyük, özel ya da kamusal laboratuvarlardır. Üreme olan bütün kültürlerin, sonraki testleri için Tip 3 laboratuvarlarına ulaştırılmasında görevlidir. Ayrıca Tip 1 laboratuvarların eğitim ve izlemine sürdürür.

Tip 3: Mikobakterilerin tüm tanımlanma testlerinin ve ilaç duyarlılıklarının yapıldığı, daha iyi teknik olanaklara sahip büyük referans laboratuvarlarıdır. Tip 3 laboratuvarlar, tip 1 ve tip 2 laboratuvarlarından örneklerin gönderilmesi, bu laboratuvarlarda kullanılacak referans metodları için yapılacak hazırlık ve gerekli şartlar ile, karşılaşılan sorunların çözümünde destek olmalıdır. Yeni tüberküloz hastaları ve onların duyarlılık test sonuçlarının istatistiklerini toplamalıdır. Epidemiyolojik olarak izolatların tiplendirilmesi, hızlı tanı ve duyarlılık test sonuçları için uygulanabilecek moleküler yöntemler gibi yeni test sonuçlarının geliştirilmesi ve değerlendirilmesi konusunda çalışmalar yapmalıdır. Ayrıca çevresel mikobakteriyel salgınların incelenmesi, mikobakteriyel referans laboratuvarları tarafından en iyi şekilde koordine edilir. Tüberküloz kontrol programının uygulanması ve izleminde ortaya çıkan yeni problemlerin çözümüne yönelik araştırmalar planlayarak bilgi birikimine ulaşmayı hedefler. Özellikle High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) ile mikolik asit analizi gibi nadir kullanılan özel bazı testlerin yapılabildiği bölgeler arası diğer mikobakteri referans laboratuvarları ile de iletişimi sürdürmelidir.

Laboratuvarların yapılması konusunda WHO ideal olarak her 10 milyon ve üzerindeki nüfus için bir adet Tip III laboratuvarı; 500 000-1 000 000 nüfus için bir adet tip II; her 100 000 kişi için de bir adet

tip I laboratuvarı olmasını önermektedir. Genelde bir ülke için bir Ulusal Referans Laboratuvarı bulunması yeterlidir (11).

Bugün Türkiye’de Tüberküloz kontrolünün merkez birimi Sağlık Bakanlığı’na bağlı Verem Savaşı Daire Başkanlığı’dır (VSDB) ve uç birim olarak görev yapan 80 ilde dağılmış 265 adet yöresel verem savaşı dispanseri (VSD) hasta örneklerini toplamaktadır. VSDB kendisi ile ilgili VSD dışında, yapılan tüberküloz tanı, tedavi ve takip etkinliklerini kayıt, denetim ve izlem altına alamamakta ve kurumlar arası iletişimi sağlayamamaktadır. Toplanan örnekler Bölge Tüberküloz Laboratuvarına (BTL) gönderilmektedir. Bazı yöresel VSD’nde direkt balgam yayma örneği hazırlanarak değerlendirilmekle birlikte, BTL’na gönderilen örneklerin, preparatları hazırlanır ve genelde Löwenstein-Jensen (L-J) besiyeri kullanılarak kültürü yapılır, bazılarında ilaç duyarlılığı çalışılır. Ancak bu laboratuvarların hiçbiri kalite kontrolüne sahip değildir (13). Laboratuvarların çalışma verimi ve kalitesi; öncelikle çalışan elemanların niteliği olmak üzere, eğitim, laboratuvarı yeterli malzemenin her an bulunması, laboratuvarın biyogüvenlik açısından uyumluluğu ve kullanılan yöntemlerin standardizasyonu gibi pek çok faktör tarafından etkilenmektedir (14). Bu nedenle gerek dispanserlerdeki bakteriyolojik tetkik yapılabilmesindeki alt yapı hizmetleri, gerek BTL’na örnek gönderilmesinin organize olmaması ve eğitim eksiklikleri, tüberküloz tanı ve tedavisinin bakteriyolojik tanıya dayandırılmasında ciddi eksiklikler olduğunu göstermektedir.

Bir başka önemli sorun ise; ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde standart laboratuvar yöntemleri ve ilaç duyarlılık testlerinin yetersiz olduğu düşüncesiyle, eldeki mevcut parasal kaynaklar ve çabaların yeni moleküler biyolojik tekniklerin yerleştirilmesi için harcanmasıdır. Oysa klinik laboratuvarlarda bu yeni tekniklerin niçin, nasıl ve ne zaman yapılması gerekliliği konusunda da sorunlar vardır ve bunların iyi tanımlanmaları gerekir. Bu nedenle hızlı ve yeni yöntemlerin rutin kullanımda olan konvansiyonel yöntemlerin yerini, almayacağı vurgulanmıştır. Ancak, tüberküloz şüphesi olan hastanın balgam yayma pozitifliğinin en kısa sürede saptanması ve tedavi başlangıcında rifampisin direncinin olup olmadığının belirlenmesi son derece önemlidir (3, 15).

Tüm önerilere karşın laboratuvarların işleyişi ve CDC önerileri arasındaki uyumun, olanaklara göre değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde 1993 yılında yapılan bir çalışmada CDC’nin önerdiği yöntemler olan, bakterinin üretilmesinde radyometrik yöntemleri, tanımlanmasında nükleik asit probe temelli yöntemleri kullanan 10 laboratuvarın sonuç verme sürelerinin CDC önerilerine uygunluğu değerlendirildiğinde bile, sadece 2 tanesinin 10-14 gün arasında sonuç vererek CDC önerilerine uyduğu saptanmıştır (9).

Aynı şekilde hastaya tanı koyma ve sağaltıma yanıtı izlemede önemli ve yeterli duyarlılığa sahip olan ARB aramaya yönelik olarak yapılan çalışmalarda CDC, WHO, Clinical Microbiology Procedures Handbook ve International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD) tarafından önerilen standart ARB boyama yöntemlerinde farklı uygulamalar yapıldığı ve farklı sonuçlar alındığı, ARB arama yönteminde oluşturulan standartların tek başına önemli olmadığı, standartlara uyumun önemli olduğu vurgulanmaktadır (16).

Tüberküloz tanısında bir başka önemli nokta laboratuvar ve klinik uyumun birlikteliğidir. Yapılan çalışmalar laboratuvar kaynaklı hataların yanlış tanı ve gereksiz tedaviye neden olabileceğini göstermiştir (17, 18). İlaç duyarlılığının saptanmasında da klinik ve laboratuvar uyumsuzluğu gösterilmiştir.İlaç direncinin analiz edildiği bir çalışmada kültürlerin % 13’ünde hatalı sonuçlar gösterilmiştir (19,20). Farklı laboratuvarlarda farklı yöntemlerin kullanılması ya da aynı yöntem bile olsa önerilen standartlar içinde duyarlılık testlerinin çalışılmaması, farklı sonuçların alınmasına neden olabilir. Klinisyen ve laboratuvar çalışanları arasındaki iletişimin sürekliliği, sonuçların daha çabuk

ulaştırılmasını sağlayarak, uygun olmayan sonuçların irdelenmesini kolaylaştıracak, gereksiz tedavi ile birlikte gelişecek direnci önleyecektir.

Mikobakteri laboratuvar ağı kurulmuş, iletişim sorunları çözümlenmiş, uygun ortam ve gerekli standardizasyonu sağlanmış mikobakteri laboratuvarları; hem tüberkülozlu hastanın en kısa zamanda tanınip izlenmesinde hem de klinik ve laboratuvarı karşılaşılabilecek pek çok sorunun çözümlenmesinde en önemli rolü oynayacaktır. Karşılaşılabilecek önemli sorunlar şu şekilde sıralanabilir (3).

1. HIV- tüberküloz birlikteliği olan olgularda pulmoner tutulumda balgamda basil sayısının nispeten az olması veya ekstra-pulmoner tutulum sıklığının yüksek olması nedeniyle bakteriyolojik yöntemlerde yaşanan sorunlar
2. Özellikle HIV-pozitif hastalarda klinik ilerlemenin hızlı olması nedeniyle hızlı duyarlılık testlerinin gereksinimi
3. Yeni ilaçlar için duyarlılık test tekniklerinin gerekliliği
4. Klinisyene mümkün olduğunca hızlı sonuç verebilmek için, sıvı besiyeri sistemlerinin oluşturularak duyarlılık çalışılmalarının yapılması
5. Amplifikasyon tekniklerinin kullanılmasının gerekliliği
6. Özellikle HIV-pozitif hastalarda, yeni mikobakteri türlerinin tanımlanması. 1975’te 30’a yakın mikobakteri türü tanımlanmışken, son 25 yılda bu sayı 100’ü bulmuştur. Son zamanlarda tanımlanan bu türlerin bazıları (*M. haemophilum*, *M. genavense* vs.) klinisyen ve laboratuvar çalışanı arasında sıkı bir işbirliği ile birlikte özel üreme koşulları gerektirmektedir (40).
7. MAC enfeksiyonlarının ve miks enfeksiyon oranlarının artmış olması
8. HIV- pozitif hastaların kanında *M.avium* izolasyon ve kantitasyon çalışılmasının gerekliliği

Başarılı bir Ulusal Tüberküloz Kontrol Programı uygulamak isteyen ülkelerde ilk basamak, hem ulusal hem uluslararası düzeyde kalite kontrol programlarına katılabilen, standardizasyonu sağlanmış her ülkenin kendi yapısına göre oluşturulmuş bir laboratuvar ağının kurulması, klinik ve laboratuvar iletişiminin sağlanmasıdır.

Tüberküloz laboratuvarlarının ülkemizdeki güncel durumunu saptamak amacıyla Klimik Derneği Tüberküloz Çalışma Grubumuzca 2000 yılında yapılan anket 2002 yılında tekrarlanmış olup, tüm veriler elde edildiğinde, sonuçlar kongrede sunulacaktır.

KAYNAKLAR

1. who.int/infectious-disease-report/pages/ch16text.html#Anchor6
2. who.int/infectious-disease-report/pages/ch6init.html
3. Leonid H. *Mycobacteriology Laboratory. Clinics in Chest Medicine*.18(1): 35 (1997).
4. Frieden TR, Sterling T, Pablos-Mendez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. *The Emergence of Drug-Resistant Tuberculosis in New York City. N Engl J Med* 328 (8): 521 (1993).
5. Woods GL, Witebsky FG. *Mycobacterial Testing in Clinical Laboratories That Participate in the College of American Pathologists’ Mycobacteriology E Survey: Results of a 1993 Questionnaire. J Clin Microbiol.* 33(2): 407 (1995).
6. Denniston MM, Bird BR, Kelley KA. *Contrast of Survey Results between State and a Cohort of Nonstate Mycobacteriology Laboratories: Changes in Laboratory Practices. J Clin Microbiol.* 35(2): 422 (1997).
7. Hinman AR, Hughes JM, Sneider E Jr, Cohen ML. *Meeting the challenge of Multidrug-resistant tuberculosis: Summary of a Conference. Morbid Mortal Weekly Rep* 41 (RR-11): 31 (1992).
8. Tenover FC, Crawford JT, Huebner RE, Geiter LJ, Horsburgh CR Jr, God RC. *The resurgence of tuberculosis: is your laboratory ready? J Clin Microbiol.* 31: 2371 (1993).
9. Doern GV. *Diagnostic Mycobacteriology: Where Are We Today? J Clin Microbiol.*; 34(8): 1873 (1996).

10. Bird BR, Denniston MM, Huebner RE, Good RC. Changing Practices in Mycobacteriology: a Follow-up Survey of State and Territorial Public Health Laboratories. *J Clin Microbiol.* 34 (3): 554 (1996).
11. WHO. Laboratory services in Tuberculosis Control Part I. Organization and Management. WHO/TB/98.258 (1998).
12. Shinnick TM, Good RC. Diagnostic Mycobacteriology Laboratory Practices. *Clin Infect Dis.* 21: 291 (1994).
13. Kılıçaslan Z. Dünyada Tüberküloz Kontrolü; Türkiye'deki Durum. s. 69 4.Ulusal Mikobakteri Simpozyum Kitabı 31 Ekim-2 Kasım Abant/ BOLU (2002).
14. Güneri S. Bölge ve Dispanser Laboratuvarları Cephesiyle Sorunlar. s. 35 4.Ulusal Mikobakteri Simpozyum Kitabı 31 Ekim-2 Kasım Abant/ BOLU (2002).
15. Yvonne MH, Pfyffer GE, Salfinger M. Laboratory Diagnosis of Mycobacterial Infections: New Tools and Lessons Learned. *Clin Infect Dis.* 33: 834 (2001)
16. Somonoskovi A, Hotaling JE, Fitzgerald M, O'Donnell D, Parsons L, Salfinger M. Lessons From a Proficiency Testing Event for Acid-Fast Microscopy. *Chest;* 120: 250 (2001).
17. Salfinger M, Morris AJ. The Role of the Microbiology Laboratory in Diagnosing Mycobacterial Diseases. *Am J Clin Pathol* 101 (Suppl): S6 (1994).
18. Maurer JR, Desmond EP, Lesser MD, Jones WD. False-Positive Cultures of *M. tuberculosis*. *Chest* 86 (3): 439 (1984)
19. Burman WJ, Reves RR. Review of False-Positive Cultures for *M. tuberculosis* and Recommendations for Avoiding Unnecessary Treatment. *Clin Infect Dis.* 31: 1390 (2000).
20. Nitta AT, Davidson PT, Koning ML, Kilman RJ. Misdiagnosis of Multidrug-resistant Tuberculosis Possibly Due to Laboratory-Related Errors. *JAMA* 276 (24): 1980 (1996).

MİKOBAKTERİ İNFEKSİYONLARININ TANISINDA KLASİK YÖNTEMLER, STANDARDİZASYONU VE ÖNEMİ

Süheyla SÜRÜCÜOĞLU

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Manisa

Tüberkülozun ve diğer mikobakteri infeksiyonlarının kesin tanısı, etkenin klinik örneklerden izolasyon ve identifikasyonuna dayanır. Son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan ve sürekli geliştirilen moleküler tanı yöntemleri klasik yöntemlerin rolünü sınırlandırmıştır. Moleküler tanı yöntemleri hızlı ve güvenilir olmakla birlikte klasik yöntemlere göre oldukça pahalıdır ve bu nedenle her laboratuvarında uygulanmaları güçtür. Klasik tanı yöntemleri ise zor ve zaman alıcı olmakla birlikte düşük maliyetleri ve standart olmaları nedeni ile tanıma geçerliliklerini halen korumaktadırlar. Ancak kullanılan yöntem ne olursa olsun, infeksiyonun doğru tanısı için, klinik örnek uygun yerden, doğru zamanda ve yeterli miktarda alınmalı, uygun laboratuvar koşullarında işlenmelidir.

Örneklerin alınması ve laboratuvara ulaştırılması:

Mikobakteri kültürü için gönderilen örneklerin çoğu solunum yollarına ait örneklerdir. Doku, steril vücut sıvıları, idrar ve ağız mide suyu da diğer inceleme örnekleri arasındadır. Klinik örneklerin tümü steril, sızdırmayan, sert, kırılmaz, burgulu kapaklı ve tek kullanımlık kaplar içinde laboratuvara gönderilmelidir. Dünya Sağlık örgütü örneklerin gönderilmesi için içi içe geçmiş üçlü kap sistemini önermektedir.

İncelenecek klinik örnekler antimikobakteriyel tedavi başlamadan önce alınmalıdır. Örnekler aseptik koşullarda alınmalı veya flora bakterileri ile bulaşı en aza indirgeyecek yöntemler kullanılmalıdır. Çeşme suyu veya diğer sıvılarda bulunan canlı veya ölü saprofit mikobakteriler yayma ve/veya kültürde yanlış pozitifliklere yol açacağından hasta örneklerine bulaşmamasına özen gösterilmelidir. Mikobakterilerin izolasyonu için sürüntü örnekleri uygun değildir. Mikobakterilerin hidrofobik özellikleri, sürüntü materyalinden katı veya sıvı besiyerine geçmelerini ve izolasyonlarını baskılar. Sürüntü örneklerinden elde edilen negatif sonuçlar bu nedenle güvenilir değildir. Sürüntü yerine doku biyopsi örnekleri tercih edilmelidir.

Alınan örnekler herhangi bir koruyucu veya fiksatif eklenmeden, kontaminant bakteri veya mantar üremesini önlemek için en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır. Transport işlemi bir saati geçiyorsa kan dışındaki örnekler 2-8°C'de korunarak gönderilmelidir. Laboratuvara gönderilen örnek hemen işlenmeli veya işleninceye kadar buzdolabında bekletilmelidir. Mide suyu aspiratları alındıktan sonra hemen nötralize edilmelidir. Steril vücut sıvılarında basil sayısı az olabileceğinden en az 10 ml sıvı örneği gönderilmelidir. Balgam ve idrar için 24 saatlik biriktirilmiş örnekler kontaminant bakterilerin aşırı üremesi nedeni ile uygun değildir. Bunun yerine üç gün ardışık olarak sabahları alınmış 5-10 ml balgam ve en azından 40 ml idrar örneği gönderilmelidir. Kontaminasyonu en aza indirmek için balgam örneği alınmadan önce ağız temizliğinin, idrar alınmadan önce de genital temizliğin yapılmasına özen gösterilmelidir.

Örneklerin işlenmesi

Solunum yolu örnekleri ve steril olmayan vücut alanlarından alınan örnekler incelenmeden önce homojenize ve dekontamine edilmelidir. Sodyum hidroksit hem mukolitik, hem de dekontaminant olarak en sık kullanılan ajan olmakla birlikte, yüksek konsantrasyonda, yüksek ısıda ve uzun süre kullanıldığında örnekteki mikobakteriler üzerine %20-90 oranında öldürücü etkiye sahiptir. Bu nedenle dekontaminasyon işlemi belirlenen standartlara uygun olarak yapılmalıdır.

Homojenizasyon-dekontaminasyon için en yaygın olarak kullanılan ajan NALC-%2 NaOH karışımıdır. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılın bu işlemler sırasında hasta örnekleri arasında çapraz kontaminasyonun olmamasına dikkat edilmeli ve uygun laboratuvar koşullarında çalışılmalıdır. Dekontaminasyon işleminden sonra örnekler 3000 X g'de 15 dakika, ideal olarak soğutmalı santrifüjde konsantre edilmeli ve çökeltiden mikroskopik inceleme ve kültür yapılmalıdır.

Mikroskopik inceleme

Mikobakteriler için karbol fuksin yöntemi (Ehrlich Ziehl Neelsen, Kinyoun) ve florokrom yöntem (Auramin rhodamin, auramin O) olmak üzere başlıca iki boyama tekniği geliştirilmiştir. Mikroskopik incelemede basilin görülebilmesi için örneğin her mililitresinde 5000-10000 basil bulunması gereklidir. Karbol fuksin boyama yöntemi ile yayma preparat incelendiğinde (X100) sonuç bildirilmeden önce en az 300 mikroskop alanı görülmelidir. Floresan boyama yöntemi kullanıldığında daha düşük büyütme (X25) objektif kullanıldığından inceleme süresi çok daha kısadır. Rapor bildirilirken her iki yöntem için de belirlenen kriterlere uygun olarak kantitatif sonuç (negatif, kuşku, 1-4+) verilmelidir. Raporun standardize edilmiş kriterlere uygun olarak bildirilmesi tedavinin takibinde de önem taşımaktadır.

Mikroskopik incelemenin duyarlılığı %22-80 arasında değişmektedir. Duyarlılığı etkileyen faktörler arasında; incelenen örneğin tipi, santrifüjleme hızı, boyama tekniği, değerlendiren kişinin deneyimi, kullanılan kültür yöntemi ve değerlendirilen hasta popülasyonu sayılabilir. Solunum yolu örneklerinde yaymada pozitiflik oranı daha yüksektir. Mikobakterilerin aranmasında mikroskopik incelemenin özgüllüğü ise çok yüksektir. Dekontaminasyon işleminin uzaması veya yüksek konsantrasyonda yapılması ve kültürün kısa süre inkübasyonu yayma pozitif, kültür negatif sonuçlara yol açabilir. Ayrıca mikobakteriler boyama işlemi sırasında çeşme suyundan, diğer preparatlardan veya immersiyon yağından inceleme örneğine bulaşarak yanlış yayma pozitifliklerine neden olabilir. Bu nedenle boyama kapları kullanılmamalıdır.

Besiyeri seçimi ve kültür

Mikobakterilerin izolasyonunda hem katı hem de sıvı besiyerine ekim yapılmasının izolasyon şansını arttırdığı, üreme süresini ve identifikasyonu da hızlandırdığı gösterilmiştir. Sıvı bazlı sistemlerin çoğu

otomatize hale getirilmişlerdir (BACTEC 460, BACTEC 9000MB gibi). Katı besiyeri olarak Löwenstein-Jensen (LJ) gibi yumurta bazlı veya Middlebrook 7H11 gibi agar bazlı besiyeri kullanılabilir. Katı besiyerlerine antimikrobiyal ajanlar eklenerek selektif hale getirilebilirler.

Mikobakteriyoloji laboratuvarlarında en sık kullanılan besiyeri LJ olmakla birlikte, besiyerinin opak görünümü nedeni ile üremenin fark edilmesi daha zor ve inkübasyonu zamanı daha uzundur. Agarlı besiyerleri ise berrak olduğundan koloniler daha erken dönemde fark edilirler. Ayrıca agarlı besiyerinde mikrokoloni incelemesi yapılabilir. Ancak inkübasyon süresi uzadıkça LJ besiyerinde kültür pozitifliğinin agarlı besiyerlerine oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Besiyeri seçimi laboratuvarın hizmet düzeyine ve olanaklarına göre değişkenlik gösterebilir.

Sıvı besiyerinde kord faktörün görülmesi *M. tuberculosis* kompleksini ürettiğini gösteren erken bir ipucudur. Yapılan çalışmalarda incelemenin duyarlılığı %90 dolaylarında bulunmuştur. Katı besiyerleri ise koloni morfolojilerini vermeleri ve DNA hibridizasyon testlerine olanak sağlamaları nedeni ile sıvı besiyerlerine üstünlük sağlarlar. Bu nedenle sıvı besiyerinde üreme olduktan sonra katı besiyerine aktarım yapılmalıdır.

Mikobakterilerin optimal üreme ısısı 35-37°C'dir. Ancak deri, yumuşak doku örnekleri *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. chelonae* veya *M. haemophilum* izolasyonu için 25-33°C'de ayrı bir set hazırlanarak inkübe edilmelidirler. Primer izolasyonda %5-10 CO₂'li ortamda mikobakteriler daha iyi ürer. LJ besiyerini ilk yedi gün CO₂'li ortamda bırakmak yeterlidir. Kültürler negatif sonuç verilmeden önce 6-8 hafta inkübe edilmelidir. Yayma pozitif, kültür negatif örneklerin bu süreye ek olarak dört hafta daha inkübasyonu önerilmektedir. Üreme kontrolü için katı besiyerleri ilk dört hafta haftada iki kez, dört haftadan sonra ise haftada bir kez incelenmelidir. BACTEC şişelerinin ilk üç hafta haftada üç kez, daha sonra altıncı haftaya kadar haftada bir kez değerlendirilmesi önerilmektedir. Laboratuvar yükü fazla olan yerlerde yayma pozitif örneklerin diğerlerinden ayrılarak daha sık takip edilmeleri zaman kazandırıcı olabilir. Sıvı besiyerlerinde üreme olduktan sonra yayma hazırlanarak asidorezistan ve Gram boyama yapılması ve koyun kanlı agara pasaj yapılması kontaminasyonun araştırılması için gereklidir. Üreme gösterildikten sonra mikobakterinin tür ayırımına gidilmelidir.

İdentifikasyon

İzole edilen mikobakterilerin her laboratuvarında tür düzeyinde tanımlanabilmesi mümkün değildir. Ancak tüberküloz basillerinin etken olma sıklığı ve infektivitesi göz önüne alındığında en azından *M. tuberculosis* kompleksini identifikasyonunda kullanılan anahtar testlerin yapılması önerilmektedir.

Mikobakterilerin identifikasyonunda çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Konvansiyonel olarak üreme hızı ve pigmentasyon özelliklerine göre mikobakteriler ön gruplara ayrılmakta (Runyon sınıflaması), daha sonra bu gruplar için öncelik taşıyan biyokimyasal testler kullanılarak tür ayırımına gidilmektedir. Bu yöntemler zaman alıcı ve zor olmakla birlikte maliyetleri moleküler yöntemlere oranla oldukça düşüktür. Biyokimyasal testler tüberküloz basillerinin tanımlanmalarında halen geçerliliklerini korumaktadır. Ancak tüberküloz dışı mikobakterilerin ayırımında bu testler her zaman yeterli değildir ve bu nedenle moleküler yöntemler tercih edilmektedir.

Tüberküloz basillerinin identifikasyonu için uygulanacak algoritma, laboratuvarında kullanılan besiyerine ve olanaklara göre değişkenlik gösterir. Katı besiyeri kullanan laboratuvarlarda üreme hızı, pigmentasyon, koloni görünümü ve mikrokoloni incelemesinden sonra niasin testi, nitrat redüksiyon testi ve ısıya stabil katalaz testinin uygulanması ile *M. tuberculosis* identifikasyonu yapılabilir. *M. bovis* ve *M. tuberculosis* ayırımı için TCH (Tiyofen 2-karboxilik asit hidrazit) ile inhibisyon testi tercih edilmelidir. BACTEC sistemi kullanan laboratuvarlar için *M. tuberculosis* kompleksini identifikasyonunda NAP testi hızlı ve güvenilirdir. Aynı zamanda sıvı besiyerinde kord faktör oluşumu aranmalıdır. Tüberküloz dışı mikobakterilerin identifikasyonunda biyokimyasal testler uygulanabilirse de her zaman doğru sonuç vermezler.

Tüberkülozun doğru tanısı güvenilir ve standardize edilmiş mikrobiyolojik yöntemlerin kullanılması ile mümkündür. Bu nedenle örneklerin toplanmasından, mikroskopik inceleme, kültür ve identifikasyona kadar her aşamada belirlenen standart yöntemlere uyulması, test kontrollerinin kullanılması ve laboratuvarında periyodik olarak kalite kontrolünün yapılması zorunludur.

KAYNAKLAR

1. Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ. *Mycobacterium*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington DC: ASM Press, 1999: 399-437
2. McCarter YS, Ratkiewicz IN, Robinson A. Cord formation in BACTEC medium is a reliable, rapid method for presumptive identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microb* 1998; 36: 2769-71
3. Nelson SM, Deike MA, Cartwright CP. Value of examining multiple sputum specimens in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microb* 1998; 36: 467-69
4. Dunlap NE, Bass J, Fujiwara P, Hopewell P, Hershburgh CR, Salfinger M, Simone PM. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1376-95
5. Gill VJ, Fedorko DP, Witek FG. The clinician and the microbiology laboratory. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed. Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2000: 184-221.

MİKOBAKTERİLERİN TANISINDA MOLEKÜLER YÖNTEMLER VE STANDARDİZASYON

Ahmet SANIÇ

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Samsun

Mycobacterium tuberculosis Complex (MTBC) dahil, mikobakterilerin büyük çoğunluğunun bölünme zamanı uzundur ve genellikle 2-3 haftalık inkübasyondan sonra besiyerinde koloni görülür. Bu özellikleri nedeni ile mikobakterilerin klasik yöntemler ile üretilmesi, tür düzeyinde tanımlanması ve duyarlılık testlerinin sonuçlandırılması için 45-60 günlük süreye gereksinim duyulur. Test süresini kısaltmak amacıyla hızlı kültür yöntemleri geliştirilmiş, ancak bu yeni yöntemler ile bu süre yarıya indirilebilmiştir.

İmmün yetmezliği bulunan kişilerde daha sık hastalık oluşturan non-tüberküloz mikobakteri (NTM) infeksiyonlarının insidansında son yıllarda artış gözlenmektedir. NTM'lerin 70'ten fazla türü bulunmakta olup, bunların yaklaşık 30'unun insan ve hayvanlarda hastalık yaptığı bilinmektedir. Üretilmiş olan mikobakterilerin klasik metodlarla tür seviyesinde tanımlanabilmesi için uzun süreye gereksinimleri yanında test sayısının fazla olması uygulama ve değerlendirme zorluklarını da beraberinde getirmektedir. Hızlı kültür yöntemlerinden radyometrik Bactec 460 sisteminde (BD Biosciences) kullanılan NAP (p-nitro- α -asetilamino- β -hidroksipropiofenon) testi sadece MTBC'i NTM'den ayırmada, moleküler yöntemler kullanılmadığı takdirde NTM'lerin tanımlanması için yine fenotipik özelliklerin belirlenmesine dayanan klasik metotlara başvurmak gerekmektedir.

Mikobakteriyoloji laboratuvarı uygulamalarında daha kısa zamanda sonuçlanan genotipik yöntemler geliştirilmiştir. Rutin uygulamalarda, kültür ve fenotipik özelliklere dayanan mikobakteri identifikasyon ve duyarlılık yöntemlerinin altın standart olduğu göz ardı edilmeksizin moleküler yöntemlerin kullanılması yararlı olacaktır.

Rutin mikobakteriyoloji laboratuvarında tanı için kullanılan moleküler yöntemler;

- Klinik örneklerden direkt olarak MTBC'nin varlığının saptanması
- Kültürde üretilen mikobakterilerin tiplendirilmesi amacıyla dayanmaktadır.

Ayrıca epidemiyolojik ve henüz daha rutin uygulamaya girmemiş olan antitüberküloz ilaç duyarlılıklarını belirlemek amacıyla de moleküler yöntemler geliştirilmiştir.

1. Klinik örneklerden direkt MTBC'in saptanması:

Tüberküloz hastalarının erken tanı ve tedavisi bu hastalıktan toplumu korumada en etkili yoldur. Aside alkole rezistan basil (AARB) boyama teknikleri ile mikroskopik inceleme kültüre göre daha hızlı bir metot olarak kabul edilebilir. Ancak mikroskopik incelemede AARB'in görülebilmesi için klinik örneğin mililitresinde yaklaşık 10.000 bakteri olması gerekir. Ayrıca mikroskopik inceleme sonucu saptanan basilin MTBC veya hangi tür mikobakteri olduğu konusunda karar verilemez. Bu amaçla in vitro şartlarda türe özgü nükleik asid bölgesinin çoğaltılması ve tespitine olanak sağlayan nükleik asid amplifikasyonu (NAA) teknikleri geliştirilmiştir.

Klinik örneklerden direkt MTBC tayini için farklı amplifikasyon metodlarının kullanıldığı pek çok ticari sistem bulunmaktadır. Günümüzde Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay veri-

len iki ticari sistem mevcuttur: Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (MTD), (Gen-Probe) ve AMPLICOR Mycobacterium tuberculosis Test (Roche Diagnostic System). Bu iki sistemde de FDA onayı solunum sistemi örnekleri için alınmıştır. Her iki sistem için AARB pozitif klinik örneklerde sonuçlar mükemmel (duyarlılık %95-96, özgüllük %100) iken, AARB negatif örneklerde duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür (duyarlılık %48-53, özgüllük %96-99). Bu nedenle FDA bu iki ürün için 1996 yılında sadece AARB pozitif solunum yolu örneklerinde kullanımına onay vermiştir. 1999 yılında MTD AARB negatif örnekler için de FDA onayını almıştır. Bunun üzerine, Center for Disease Control and Prevention (CDC) 2000 yılında yeni bir algoritma hazırlayarak rehberini yenilemiştir. Yeni rehber göre, EZN boyaması ve mikobakteri kültürü için farklı üç günde üç balgam örneği alınmasını önermiştir. İlk örnek EZN pozitif ve NAA pozitif ise; hasta tüberkülozlu olduğu kabul edilir, testin tekrarına gerek yoktur. Eğer ilk balgam AARB pozitif, ancak NAA negatif ise; inhibitörlerin varlığı araştırılmalıdır. Herhangi bir inhibitör madde tesbit edilemez ise; ikinci bir balgam örneğinde test tekrarlanmalıdır. Eğer ikinci balgam AARB pozitif, NAA negatif ve herhangi inhibitör madde saptanamaz ise; hasta NTM ile enfekte olduğu kabul edilir. Eğer inhibitörün varlığı tespit edilmiş ise NAA'nın tanı değeri yoktur. Bu durumda ikinci bir balgam örneği ile test tekrarlanmalıdır. (Test tekrarı üçten fazla yapılmasının yararı yoktur)

AMPLICOR sisteminin örnekte bulunan inhibisyonu saptayabilme yeteneği vardır. MTD testinde inhibisyonun belirlenmesi için ekstrakte edilmiş balgamın içine yaklaşık 10 MTBC basili konulması önerilir. Negatif sonuç inhibitör varlığını gösterir.

Eğer AARB negatif ve MTD pozitif ise; CDC hastanın ikinci bir balgam örneğinde testin bir kez daha tekrarlanmasını önermektedir. İkinci kez MTD pozitif bulunmuş ise hastanın tüberkülozlu olduğu varsayılır. İkinci tekrarın nedeni, AARB negatif vakalarda MTD testinin özgüllüğünün %96-99 arasında olmasına bağlı konulabilecek yanlış tanıdan kaçınmak içindir. Kros kontaminasyona bağlı gelişebilecek yanlış pozitif sonuçlar göz ardı edilmemelidir, AARB negatif ve MTD pozitif vakalarda hastanın kliniği ve radyolojisi ile uyumlu olduğu gözlenmelidir. Ayrıca yedi günden fazla veya son bir yıl içinde antitüberküloz ilaç alan hastaların solunum yolu örnekleri NAA için kabul edilmez.

Solunum yolu dışındaki klinik örneklerde direkt MTBC aranması için elimizde yeterli veri yoktur ve ticari ürünler için FDA onayı bulunmamaktadır. Bu konuda kontrollü geniş çalışmalara ve yöntem modifikasyonlarına gereksinim duyulmaktadır. Örneğin plevral mayi'de bulunan inhibitörler MTD amplifikasyonunu önlediği saptanmış olup, bu tür klinik materyallerde bulunan inhibitörlerin yıkanarak uzaklaştırılmasından sonra çalışılması önerilmektedir.

FDA onayı olmamakla birlikte diğer kuruluşlardan onay almış ve satışa sunulmuş çeşitli ticari ürünler de bulunmaktadır. Strand Displacement Amplification (SDA) yönteminin kullanıldığı BDProbeTec ET (BD Biosciences), Ligase Chain Reaction (LCR) yönteminin kullanıldığı LCx Anlyser (Abbott), Nucleic Acid Sequence Based Amp-

lification (NASBA) yönteminin kullanıldığı QR System Anylişer (Organon Teknika) bu gruptadır. Klinik materyalden direkt MTBC arama işleminde in-house (laboratuvarda hazırlanmış) PCR yönteminin kullanılması durumunda standardizasyon problemleri ile karşılaşılacaktır.

NAA testleri tüberküloz tedavisinin izlenmesinde kullanılmaz. Tüberküloz tedavisine bağlı kültür negatifleşmesinden hatta tedavinin tamamlanmasından sonra da, bu testlerin pozitifliği devam edebilmektedir. Ayrıca bir önceki hastadan alınan ve bronkoskopta kalan MTBC veya DNA kalıntıları yanlış pozitifliğe yol açabileceği unutulmamalıdır.

2. Kültürde üretilen mikobakterilerin tür düzeyinde tanımlanması:

Üreme özellikleri ve klasik biyokimyasal testlerle mikobakterilerin tanımlanması katı besiyerinde tatmin edici üremenin gözlenmesinden sonra 3 - 6 hafta sonra yapılabilir. Bu testlerin uzun zaman alması yanında sayıca da fazla olması ikinci bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bu nedenle, CDC 1993 yılında nükleik asid probu, NAP testi, high - performance liquid chromatography (HPLC) gibi çabuk sonuçlanan test yöntemlerinin kullanılmasını önermiştir. Bu yöntemlerin MTBC tanısında 21 gün avantaj sağladığı bildirilmektedir.

Mikobakterilerin kromozomal DNA veya ribozomal RNA'larının, bunlara özgül olarak bağlanabilen DNA veya RNA propları yardımı ile tür düzeyde tanımlanması mümkün hale gelmiştir. Günümüzde prob teknolojisi olarak AccuProbe (Gen-Probe), BDProbeTec ET (BD Biosciences) and a mikrodilüsyon plate hibridizasyon (DDH Mycobacteria, Kyokuto Pharmaceutical Industrial Co) bulunmaktadır. AccuProbe ile 5, BDProbeTec ET ile 3, DDH Mycobacteria ile 18 mikobakteri türü tanımlanabilmektedir. Bu sistemler prob teknolojisini kullandığı için örnekte en az 10^7 /ml basil bulunmalıdır.

HPLC mikobakterilerin hücre duvarında bulunan mikolik asid yapı farklılıklarını ortaya koyarak tür seviyesinde tanımlar. HPLC cihazının pahalı olması ve iyi yetişmiş eleman gerektirmesi kullanımı sınırlar. Referans laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır.

1993'ten sonra mikobakterilerin tür düzeyinde tanımlanmasında 16S rRNA, hsp65, rpoB ve diğer gen bölgeleri hedef olarak seçilip, PCR başta olmak üzere çeşitli amplifikasyon metodları ile çoğaltılmasına dayanan yöntemler geliştirilmiştir. Amplifikasyondan sonra uygulanan prob hibridizasyon, restriction fragment length polymorphism (RFLP), DNA dizi ve DNA mikroarrays analizleri ile mikobakterilerin tür düzeyinde tanımlanması yapılabilmektedir. Mikobakterilerin identifikasyonunda DNA dizi analizi en yüksek seviyede doğru sonuç vermesine rağmen cihazın pahalı olması kullanımını sınırlar. MikroSeq 500 sistemi (Applied Biosystems) 16S rRNA geninin bir bölümünün DNA dizisinin belirlenmesine dayanır. Bu yöntemle M. tuberculosis'i diğer MTBC basillerinden ayrılabilme ve klinik örneklerden sık olarak izole edilen bazı mikobakteri türleri tanımlanabilmektedir. LIPA Mycobacteria, 16S-23S ribozomal RNA ara bölgesinin amplifikasyonu ve bu bölgenin PCR ürünlerinin revers-hibridizasyonu temeline dayanır. Bu metodla klinik örneklerden sık olarak izole edilen mikobakteri türleri tanımlanabilmektedir.

Klinik örneklerden izole edilen mikobakterilerin hemen hemen tamamını tanımlayabilen PCR tabanlı RFLP yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntem 65 kDa ağırlığındaki ısı şok proteinini kodlayan 439 bp uzunluğundaki hsp65 gen bölgesinin çoğaltılması ve BstEII ve Hae III enzimleri ile kesilmesi sonucu elde edilen DNA parçalarının jel elektroforezdeki paternlerinin yorumlanmasına dayanır. In-house olarak uygulanabildiği için ticari sistemlere göre daha ekonomiktir.

Mikobakteriyoloji Laboratuvarının Standardizasyonu ve Kalite Kontrol:

Doğru tanıya ulaşmada; laboratuvar altyapısı, test yönteminin seçimi, çalışanların deneyimi ve özeni, cihazların verimli çalışıp, çalışmadığının kontrolü, sürekli yapılan internal ve eksternal kontrol ve denetimlerin rolü büyüktür.

i. Moleküler tanı laboratuvarının yapılması: Moleküler yöntemler için önerilen yapısal altyapı sağlanmalıdır. Çalışma kuralları belirlenmeli ve taviz verilmeden uygulanmalıdır. İş akışı temiz odadan kirli odaya doğru yapılmalıdır.

ii. Klinik örneğin laboratuvara kabulü: Genel olarak klinik örneklerde mikobakteri yoğunluğu son derece azdır. Ayrıca balgam içinde amplifikasyonu önleyici inhibitör maddeler mevcuttur. Balgam için önerilen ideal miktar 15-20 ml'dir. Beyin omurilik sıvısı gibi az miktarda elde edilen klinik materyel 5 ml'nin altında olmamalıdır. Hemolizli örnek gönderildiğinde, mümkün ise yeni bir balgam örneği istenmelidir. Hemoglobin amplifikasyonu işlemi üzerine inhibisyon etkisi yapar. İnhibitör etkilerinden dolayı antikoagulan madde kullanılmamalıdır. Ancak kullanılması gerekiyorsa heparin veya sodyum polianetol sülfat yerine EDTA kullanılması önerilmektedir.

iii. Homojenizasyon, - dekontaminasyon - konsantrasyon yöntemi ile işlenmiş balgam örneği moleküler metodlar için kullanılabilir. Pek çok ticari sistem işlemlerini bu aşamada başlatmaktadır. Ancak, balgamın homojenizasyon ve dekontaminasyonunda kullanılan N asetil-L sistein - NaOH'nın (NALC-NaOH) ve hatta fosfat tamponunun oluşturduğu kalsiyum fosfat kristallerinin NAA metodlarında inhibitör bir faktör olarak rol oynayabileceği bildirilmektedir. İnhibitör faktörlerin birden fazla yıkama ve santrifüj işlemi ile uzaklaştırılabileceği bildirilmektedir. Diğer bir öneri NALC-NaOH kullanmaksızın distile su ile homojenizasyonun sağlanması şeklindedir.

iv. Ekstraksiyon: Mikobakterilerin lipidden zengin kalın hücre duvar yapısı DNA ekstraksiyonunu zorlaştırmaktadır. Eğer ticari bir ürün kullanılıyor ise kit önerilerine uyularak işlem tamamlanır. Mikobakterilerde ekstraksiyon işlemi için çok farklı yöntemler denenmiştir. Fiziksel işlemler (kaynatma, sonikasyon, cam boncukla çalkalama, dondurma çözme), kimyasal maddeler (guanidyum tuzu, sodyum hidrosid, sodyum dodesilsülfat, cheleks) ve enzimatik sindirim (lizozim, proteinaz K) kullanılarak ekstraksiyon sağlanabilir. Laboratuvar iyi sonuç aldığı standart bir ekstraksiyon metodunu kullanır. Klinik örneğin işlenmesi ve ekstraksiyonu sonrası bakteri sayısı 10 / ml altına düşer ise yanlış negatif sonuç elde edilir. Balgamın orijinalinde bakteri sayısı az olabileceği gibi, işlemler sırasında yapılan hatalar bakteri veya nükleik asid kaybına yol açabilir. MTBC küme oluşturma özelliğine sahip olduğu için, tam bir homojenizasyon sağlanamaz ise yalancı negatif sonuç ile karşılaşılabilir.

v. Amplifikasyon ve ürünün tayini: Ticari bir sistem kullanılıyor ise ürün önerilerine göre çalışma yapılmalıdır. Isı bloğu veya benzeri bir ısıtıcı kullanılıyor ise civalı termometre ile kontrollü çalışılmalıdır. In house PCR uygulanacak ise amplifikasyon tüpündeki her bir parametrenin ve siklus parametrelerinin optimizasyonu gerekmektedir.

vi. Kontrollü çalışma: Moleküler yöntem kullanılacak ise mutlaka AARB ve kültür metodları ile desteklenmelidir. Katı kültür vasatlarının duyarlılığının düşük olması nedeni ile sıvı kültür vasatlarının kullanılması iki yöntemin karşılaştırılmasını kolaylaştırır. Hastanın kliniği üçüncü bir parametre olarak değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler ile moleküler yöntemin hatalı pozitiflik ve negatiflik, pozitif ve negatif prediktif değerleri saptanabilir. Hatalı pozitiflik oranı %1'den fazla ise, bu kabul edilmez bir değerdir.

vii. Pozitif ve negatif kontrol testleri: Her seri çalışmada pozitif ve negatif kontroller kullanılmalıdır. Pozitif ve negatif kontroller örneklerle birlikte işlenmelidir. Kontrollerde ATCC numaralı standard suşlar kullanılmalıdır.

viii. Kalite kontrol (performans) testleri: Performans testleri çift kör olarak yapılmalıdır. Bakteri sayısı örneğin 0/ml, 10/ml, 100/ml,

1000/ml, 10000/ml ... olacak şekilde ayarlanarak, balgam ve/veya fosfat tampondaki NAA performansı değerlendirilebilir. Eksternal performans testleri bağımsız bir kuruluş tarafından yapılır. Bu kuruluş tarafından gönderilen özellikleri bilinmeyen numuneler laboratuvarda test edilir ve laboratuvarda elde edilen test sonuçları bildirilir. Bu merkez sonuçları değerlendirir ve testin / laboratuvarın performansı hakkında rapor sunar. Eksternal kalite programları içerisindeki laboratuvarların yaklaşık %50'sinin program yürütücülerin kriterlerine göre tam yeterli sonuca ulaşamadıkları bildirilmektedir.

ix. Prob teknolojisi ile mikobakterinin tür düzeyinde tayini: Kültürde mikobakteri ürediğinde kullanılabilir. Sıvı kültürde üreyen mikobakteri santrifüj ile yoğunlaştırıldıktan sonra işlem başlatılır. Örneğin AccuProb'da bakteri yoğunluğu McFarland 1 standardına eşdeğer olmalıdır. Katı besiyerinde kolonilerden bir parça alınarak steril distile su ile McFarland 1 standardına ulaştırılır. PCR bazlı mikobakteri idantifikasyon yöntemlerinde yoğun bakteri yüküne gereksinim yoktur.

KAYNAKLAR

1. Burckardt H-J. Standardization and quality control of PCR analyses. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 87-91.
2. Durmaz R. Nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinde sorunlar ve standardizasyon. In Durmaz R.(ed). *Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji kursu Kitabı*, 25-29 Haziran 2001, Malatya: s.45-56.
3. Eisenach KD. Molecular diagnosis. In: Ratledge C, Dale J (eds). *Mycobacteria*. London: Blacwell Science, 1999:161-179.
4. Kocagöz T. Tüberküloz tanısında kullanılan moleküler yöntemler. In: Ağaçfidan A, Badur S, Türkoğlu S (eds). *İnfeksiyon hastalıklarının moleküler tanısında moleküler yöntemler*. İstanbul: MGG Matbaacılık, 2002: 189-195.
5. *Molecular diagnosis of tuberculosis: current clinical validity and future perspectives*. *Eur Respir J* 1997; 10: 1877-1891.
6. Pfaller MA. Molecular approaches to diagnosing and managing infectious diseases: Practically and costs. *Emerging Infectious Diseases* 2001 ; 7: 312-318.
7. Update: Nucleic acid amplification tests for tuberculosis. *MMWR* 2000; 49: 593-594.
8. Woods GL. The mycobacteriology laboratory and new diagnostic techniques. *Infectious Disease Clinics of North America* 2002; 16: 127-144.

ANTİBİYOTİK DUYARLILIK TEST YÖNTEMLERİ, STANDARDİZASYONU VE ÖNEMİ

Hakan ÖZTÜRKERİ

Girne Askeri Hastanesi, Kıbrıs

GİRİŞ

Tüberkülozun gittikçe yükselen grafiğinde en önemli konulardan birisi çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarının artmasıdır. Bundan dolayı, klinik mikrobiyoloji laboratuvarları tüberkülozun kontrolünde önemli bir rol oynamaktadırlar.

Tüberkülozda duyarlılık testlerini uygulama teknikleri; hem uygulanan yöntem olarak, hem de sonuçların yorumlanmasında farklı laboratuvarlar arasında büyük değişkenlikler göstermektedir. Güvenilir bir duyarlılık test yöntemi; duyarlı veya dirençli olarak minimum düzeyde hatalı sınıflama yapmalıdır. Hatalı sınıflama; hatalı duyarlılık (major hata) ve hatalı dirençlilik (minör hata) olarak iki ayrı kategoride değerlendirilmektedir. Bir suşun referans yöntemde dirençli fakat test etkinliği araştırılan yöntemde duyarlı görünmesi major hata olarak sınıflandırılmaktadır. Sağaltımı uzun süren bir hastalık olan tüberkülozda, hatalı duyarlı sınıflama nedeniyle, bir suşun dirençli olduğu bir antibiyotiğin hastaya uygulanması tedavi başarısızlıklarına neden olmaktadır. Tam tersine bir suşun referans yöntemde duyarlı fakat test etkinliği araştırılan yöntemde dirençli görünmesi minör hata olarak sınıflandırılmaktadır. Minör hatanın major hata gibi ağır klinik yansımaları olmasa da hasta kullanabileceği bir antibiyotiği, hatalı dirençli sınıflama nedeniyle, kullanamamaktadır.

Antibiyotik duyarlılık testleri; başlangıç kemoterapisinin seçimini yönlendirmede, hastanın tedaviye cevap vermemesi durumunda ilaç direncinin ortaya çıkışını doğrulamada ayrıca toplumdaki primer ve edinilmiş ilaç direncini hesaplamada kullanılırlar. Bu nedenlerden dolayı, duyarlılık testlerinde güvenilir bir teknik kullanmak esastır.

Antibiyotik duyarlılık testleri; tüm hastalardan edinilen başlangıç izolatlarında, üç aylık tedaviye rağmen kültür pozitifliği devam ediyorsa ve tedaviye cevapta başarısızlığın klinik kanıtları varsa uygulanmalıdır.

Antibiyotik duyarlılık test yöntemleri

Modern ve konvansiyonel yöntemler olarak iki ana başlıkta toplanabiliriz.

Modern yöntemler: Genotipik yöntemler; direnci oluşturan mutasyona uğramış genlerin saptanmasına dayanır. Rifampin için *rpoB*; izoniazid için *katG*, *inhA*, *ahpC* ve *oxyR* genlerini saptayan PCR-SSCP buna örnektir.

Fenotipik yöntemler: mikobakteriyel canlılığa ait markırların saptanması esasına dayanır. Flow cytometry, Microplate-based Alamar Blue Assay, Phage Amplified Biologically Assay, RT-PCR, Bioluminescence Assay ve Luciferase Reporter Phage yöntemleri örnek olarak verilebilir.

Konvansiyonel yöntemler:

Mutlak konsantrasyon yöntemi; antibiyotikli ve antibiyotiksiz besiyerleri $2 \times 10^3 - 1 \times 10^4$ cfu/ml mikobakteri içeren özenli hazırlanmış bir inokulum ile ekilir. Direnç belli bir sayıdan (20 cfu) fazla üremeyle tanımlanır.

Direnç oranı yöntemi; İlkine benzer, fakat farklı olarak ikinci sıra LJ tüpleri *M. tuberculosis* H37Rv ile inokule edilir. Bu yöntemde 10^4 cfu/ml'lik inokulum kullanılır ve direnç ise test suşunun MİK değerinin H37Rv'nin MİK değerine bölünmesiyle elde edilir.

Proporsiyon yöntemi; İnokulumun belli dilüsyonları hem kontrol hem de ilaç içeren besiyerlerine ekilir. İlaçlı besiyerinde üreyen kolonilerin sayısı, kontrol besiyerindeki kolonilerin sayısı ile karşılaştırılır. Buradan belli bir ilaca dirençli basillerin oranı hesaplanıp, test edilen popülasyona yüzdesi olarak ifade edilebilir. Modifiye proporsiyon yöntemi altın standart yöntem olarak tanımlanmaktadır.

Proporsiyon yönteminin esası

İlaça dirençli tüberküloz basillerini belirleme amprik temellere oturtulmuştur. Antibiyotik duyarlılık test yöntemlerinde ve sonuçları yorumlamakta kullanılan kriterlerde iki konu gözönüne alınır. Bunlardan birisi test besiyerindeki ilacın konsantrasyonu ve bir diğeri ise ilaca dirençli mutantların oranıdır. Klinik cevabın alınmadığı antitüberküloz ilaçlara dirençli basil oranı, yapılan klinik ve bakteriyolojik çalışmalar sonucunda, genel olarak %1 düzeyi kriter alınarak ayarlanmıştır. Test edilen suş belli bir antibiyotiğe karşı %1 veya daha yüksek oranda dirençli ise sonucu dirençli; %1'in altındaki oranlarda dirençli ise sonucu duyarlı olarak yorumlamaktayız. Tablo 1'de proporsiyon yöntemi esas alındığında, antibiyotiklerin farklı besiyerlerindeki eşdeğer son ilaç konsantrasyonları görülmektedir. Farklı besiyerlerindeki kritik konsantrasyon değerlerinin farklılığı; bazı besiyeri içeriklerine farklı absorpsiyon ve bağlanma, besiyeri hazırlanması esnasında ilacın inaktivasyonu ve inkübasyonun farklı evreleri esnasında ilacın etkisinin azalması nedeniyleledir.

Test edilecek antibiyotiklerin seçimi

Tüberküloz basillerinin duyarlılık testi için primer ilaçların tam paneli; iki farklı konsantrasyonda izoniazid (kritik ve yüksek konsantrasyon), rifampin, ethambutol, streptomisin ve pirazinamidi içermelidir. Azaltılmış panel ise; izoniazid, rifampin ve ethambutolün tek bir kritik konsantrasyonunu içerir. Laboratuvarlar, hastanelerindeki tüberküloz uzmanlarıyla koordine ederek bu iki panelden birisini seçebilir. Fakat tam panel pirazinamid ve izoniazidin yüksek konsantrasyonunu da içerdiğinden dolayı, direnç sözkonusu olduğunda dörtlü ilaç tedavisinin etkinliği hakkında hemen bilgi sağlayabilmektedir. Bir tüberküloz basili izolatu rifampine veya primer ilaçların herhangi ikisine dirençliyse; tüm sekonder ilaçlar test edilmelidir.

Duyarlılık testinde inokulum kaynağı

Yayma pozitif bir örnek (direk yöntem) ya da primer kültür veya subkültürde üremiş (indirek yöntem) bakteridir. İndirek yöntem inokulum hazırlanması için standart yöntemdir. Direk ve indirek test; inokulumun kaynağı, inokulumun ayarlanması ve sonuçların süresi yönlerinden birbirinden ayrılır. Direk antibiyotik duyarlılık testinin erken sonuç almada avantajı söz konusu ise de; yaymanın negatif kültürün pozitif olduğu durumlarda, direk testte kontaminasyon varsa ve direk testte antibiyotiksiz kontrol besiyerindeki üreme çok az ise indirek yöntemle antibiyotik duyarlılık testi yapılmalıdır. Direk test yönteminde sonuçlar, izolat *M. tuberculosis complex* ise, geçerlidir. Direk test yönteminde başarısızlık oranları %10-15'ler veya daha yüksek oranlara çıkabilmektedir.

Sonuçların bildirilmesi

Referans agar proporsiyon yöntemi, direnç veya duyarlılığı belirlemede yüzde hesaplamasını kullanır. Proporsiyon yönteminin esasında da belirtildiği gibi duyarlı veya dirençli sınıırı çizen kritik oran %1 düzeyidir. Bu yöntemi kullanan laboratuvarlar tercih ederlerse yüzde olarak direnç oranını klinisyene rapor edebilirler. Fakat düşük düzeyli direnç oranının hastanın tedavisinde kısmi olarak ilaç etkinliği sağlayabildiğini ileri sürmek için kanıt yoktur. Antibiyotik duyarlılık test sonucunun raporlanmasında; çalışılan antibiyotik, bu antibiyotiğin çalışıldığı konsantrasyon, çalışılan yöntem ve besiyeri, eşdeğer referans yöntem konsantrasyonu ile duyarlı veya dirençli olarak testin sonucu belirtilmelidir (Tablo 2).

Kalite kontrol

Kalite kontrol programının amacı; duyarlılık test yönteminin doğruluğu ve kesinliğini, teste kullanılan miyarların performansı ile testi yapan ve yorumlayanın performansını görüntülemektir.

Tüberküloz duyarlılık testlerinin kalite kontrolü en azından; çalışılan tüm antibiyotiklere duyarlı bir izolatı içermelidir. Bu kalite kontrol suşu *M. tuberculosis* H37Rv veya *M. tuberculosis* H37Ra olabilmektedir. Bazı araştırmacılar bu tamamen duyarlı suşa ilaveten, izoniazidin düşük konsantrasyonuna dirençli fakat yüksek konsantrasyonuna duyarlı bir suşun da test edilmesini önermektedirler. Ayrıca antibiyotiklere dirençli bu suş veya suşların avirulan olması, çalışma yönünden risk taşımaması ve kritik konsantrasyon veya buna yakın düzeyde antibiyotiklere dirençli olması istenmektedir. Fakat söz konusu bu özelliklere sahip standart bir suş bulunmamaktadır. Tek ilaca dirençli mevcut standart suşlar, ilaçların yüksek konsantrasyonlarına dirençli olduğundan dolayı kalite kontrol çalışmaları için uygun değildir. Çok ilaca dirençli mevcut standart suşlar ise, çalışma riski nedeniyle çoğu klinik laboratuvar için uygun değildir.

İrdeleme

Ülkemizde tüberküloz basillerinin antibiyotik duyarlılık testlerinde henüz belli bir standardizasyon sağlanamamış olup, birçok farklı yöntem ve besiyeri ile duyarlılık testi yapılmaktadır. Hatta aynı yöntem ve besiyerini seçen kurumlar arasında bile yorumlar farklılık göstermektedir. Eşdeğer son ilaç konsantrasyonlarına uyulmamaktadır. Bundan dolayı, antibiyotik duyarlılık testi yapan tüm kurumların standart bir yöntem olan proporsiyon yöntemini seçmelerinin sağlanması ve farklı besiyerleri kullansalar dahi tablo 1'de belirtilen eşdeğer son ilaç konsantrasyonlarına uymaları gerekmektedir. Ayrıca, ortak bir dille duyarlılık testi sonucu bildirebilmek ve direnç haritamızı sağlıklı bir şekilde çıkarabilmek için tablo 2'de önerildiği veriler sonuçlara benzer şekilde sonuç rapor etmemiz uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia, and other aerobic actinomycetes; tentative standart-second edition. NCCLS document M24-T2 2000; Vol 20, No 26
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Antimycobacterial susceptibility testing for *Mycobacterium tuberculosis*; tentative standart. NCCLS document M24-T 1995; Vol 15, No 16
3. Inderlied CB, Salfinger M. Antimicrobial agents and susceptibility tests, mycobacteria. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. Manual of Clinical Microbiology. Sixth ed. Washington, D.C.: ASM press, 1995: 1385-1404

Tablo 1. Antibiyotiklerin farklı besiyerlerindeki eşdeğer son ilaç konsantrasyonları (µg/ml)

Antibiyotik	Bactec 12B	LJ	M7H10
Streptomisin	2.0	4.0	2.0
	6.0	—	10.0
Rifampin	2.0	40.0	1.0
İzoniazid	0.1	0.2	0.2
	0.4	1.0	1.0
Ethambutol	2.5	2.0	5.0
	7.5	6.0	10.0
Pirazinamid	100	—	—

Tablo 2. Örnek bir antibiyotik duyarlılık test sonucu bildirimini

Antibiyotik	Konst (µg/ml)	Yöntem	Besiyeri	Eşdeğer Referans Yöntem Konst(µg/ml)	Sonuç
İzoniazid	0.1	Proporsiyon	Bactec 12B	0.2	Duyarlı
Rifampin	40.0	Proporsiyon	LJ	1.0	Dirençli

SEYAHATTEN DÖNEN ATEŞLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Cengiz UZUN

Alman Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul

Her yıl ABD ve Avrupa ülkelerinden gelişmekte olan ülkelere 50 milyon kişi yolculuk etmekte ve %20-70'inde seyahat ile ilişki bir rahatsızlık gelişmektedir. (1,2) Bu rahatsızlıkların çoğunun sorun yaratmamasına karşın, seyahat edenlerin %1-5'i seyahatleri sırasında veya sonrasında bir sağlık kuruluşuna başvurmakta, %0.01-0.1'i hastaneye yatırılmakta, 100 binde biri ölmektedir. (1) Risk özellikle Afrika, Güneydoğu Asya, Güneybatı Asya ve Güney Amerika'da fazladır. (3) Ülkemizde 2000 yılında yaklaşık 5 milyon kişi dış ülkelere seyahat etmiştir. Ancak elimizde gidilen ülke ve seyahat sırasında veya sonrasında gelişen rahatsızlıklarla ilgili bir veri yoktur.

Seyahat sonrası gelişen hastalıklarda ateş sık rastlanan bir şikayettir. Ateşli bir hastadan öykü alırken seyahat hikayesi mutlaka sorulmalıdır. Seyahatten dönen ateşli bir hastayı değerlendirirken, seyahat ile ilişkili olan ve olmayan tüm nedenler gözden geçirilmelidir. Ateşin nedeni ülkemizde nadir görülen tropikal bir hastalık yerine, sık rastlanan bir infeksiyon veya infeksiyon dışı bir neden olabilir. Seyahat öyküsünü içine alan ve dışlayan iki farklı tanı yaklaşımı geliştirmek faydalı olabilir. Ancak sıtma gibi potansiyel olarak ölümcül, viral hemorajik ateşler gi-

bi bulaşıcılığı fazla olan hastalıklar öncelikle göz önünde bulundurulmalıdır.

Seyahatten dönen ateşli hastayı değerlendirirken bazı soruların karşılığı tanıya yardımcı olacaktır.

Hasta seyahate ne zaman gitti? Sadece son seyahat değil, daha önceki seyahatlerde sorgulanmalıdır. Bazı infeksiyonların inkübasyon süreleri birkaç ay veya yıl olabilir (Tablo 1) (4).

Seyahatin süresi? İnfeksiyon riski seyahat süresi ile ilişkilidir. Bazı infeksiyonlar, eğer en az inkübasyon süresi seyahatin başlangıcı ile şikayetlerin başlangıcı arasındaki süreden uzun ise rahatlıkla dışlanabilir.

Hangi ülke? Gidilen ülke ve o ülke içinde bulunulan bölgeler ayrı sorgulanmalıdır. Turistik, ormanlık, dağlık bir bölge olup olmadığı öğrenilmelidir. Gidilen ülkede epidemik olan infeksiyonlar ile ilgili bilgiler yeni surveyans sistemlerinden (örneğin: GeoSentinel <http://www.istm.org/geosentinel/main.html> ve TropNetE-urop <http://www.tropnet.net>) elde edilebilir.

Tablo 1: Seyahat ile ilişkili bazı ateşli hastalıkların inkübasyon süreleri (4)

<10 gün	7-28 gün	>4 hafta	Hafta-yıl
Şarbon	Bartonelloz	Bruseloz	AIDS
Boutonneuse ateşi	Bruseloz	Hepatit A, B, C, E	Melioidoz
Crimean-Congo HA	Chagas hastalığı	Leişmaniyaz	Tüberküloz
Chikungunya ateşi	Erlhiyoz	Loa loa infeksiyonu	Ekstraintestinal amebiyaz
Kolorado kene ateşi	Hepatit A, C, E	Lenfatik filaryaz	Schistosomiyaz
Dang	Renal sendromlu HA	Sıtma (<i>P. malariae</i>)	Kuduz
Histoplazmoz	Lassa ateşi	Tripanosomiyaz (<i>T. gambiense</i>)	
Lejyonelloz	Leptospiroz		
Marburg/Ebola HA	Lyme hastalığı		
Vebs	Sıtma (<i>P. falciparum</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. vivax</i>)		
Psittakoz	Q ateşi		
Fare ısırığı ateşi	Kayalık dağlar benekli humması		
Tekrarlayan ateş	Güney Amerika HA		
Kayalık dağlar benekli humması	Toksoplazmoz		
Tularemi	Trişinelloz		
Sarı humma	Tripanosomiyaz (<i>T. rhodesiense</i>)		
Yersinyoz	Tifo		
	Tifüs		

HA: Hemorajik ateş

Tablo 2: Seyahat ile ilişkili ateş olan hastalarda etkenler ve sıklıkları (8)

Tanı	Hasta sayısı (%)
Sıtma	62 (27)
Solunum yolu enfeksiyonu	56 (24)
Gastroenterit	33 (14)
Tanı konulamayan	22 (9)
Dang	18 (8)
Tifo	8 (3)
Hepatit A	6 (3)
Riketsiyal enfeksiyon	5 (2)
Diğer	34 (15)

Seyahatin tipi ve amacı? Birçok turist iyi otellerde kalıp, hastalık riskinin az olduğu turistik yerlerde bulunur. Ancak son yıllarda birçok kişinin katıldığı macera turizmi yaygınlaşmıştır. Bu tür seyahatlerde enfeksiyon riski taşıyan ortamlarda bulunmakta ve eylemler yapılmaktadır.

Şüpheli böcek ısırığı var mı? Birçok kimse sivrisinek ısırığını tanımlayabilmekle birlikte, diğer böcekleri tanımamaktadır. Bu ısırıklarla ilgili ip uçları elde edilmeye çalışılmalıdır.

Şüpheli cinsel ilişki? Kısa süreli seyahate çıkanların en az %5'inin, uzun süreli kalanların yaklaşık %50'sinin şüpheli cinsel ilişkide bulunduğu ve birçoğunun koruyucu önlemler almadığı bildirilmektedir. (5) HIV, *Treponema pallidum*, sitomegalovirus gibi cinsel temasla bulaşan bazı mikroorganizmalar ateş nedeni olabilir.

Varsa seyahat öncesi aşılarda koruyucu aşılarda? Bazı aşılarda (örneğin: sarı humma) oldukça etkin iken, bazılarının (örneğin: ti-

fo ve kolera) etkinliği düşüktür. Koruyucu olarak alınan ilaçlar, özellikle sıtma için, sorgulanmalıdır. İlaçların tam kullanılıp kullanılmadığı öğrenilmelidir. Sıtma profilaksisi için kullanılan ilaçlara uyumun düşük olduğu bildirilmektedir. (6)

Seyahatten dönen kişilerde sıtma en sık saptanan ateş nedeni olarak bildirilmektedir. (7) Bir çalışmada sıtma yine en sık etken olarak belirlenmiş, bunu solunum yolu enfeksiyonları, gastroenterit, dang ve bakteriyel pnömoni takip ettiği bildirilmiştir (Tablo 2) (8).

Son yıllarda seyahat edebilme imkanlarının artması ile yurt dışına giden kişilerin sayısında büyük bir artış olmuştur. Özellikle enfeksiyon hastalıklarının yoğun olarak görüldüğü ülkelere seyahatler risk taşımaktadır. Ateşli bir hastayı değerlendirirken seyahat sorgulaması mutlaka yapılmalıdır. Bu ülkelerden dönen ve ateş gelişen hastaların ayırıcı tanıları doğru olarak yapabilmek için, ülkemizde görülmeyen enfeksiyonların da epidemiyolojisini ve klinik tablolarını akılda tutmak gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Steffen R, Rickenbach M, Wilhelm U, Helminger A, Schar M. Health problems after travel to developing countries. *J Infect Dis* 1987; 156: 84-91.
2. Ryan ET, Kain KC. Health advice and immunizations for travelers. *N Engl J Med* 2000; 342: 1716-25.
3. Alan JM. Fever in the returned traveler. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12 (2): 445-69.
4. Isacson M, Frean JA. Diagnostic and management approaches in returning travelers. In: DuPont HL, Steffen R, eds. *Textbook of Travel Medicine and Health*. Ontario: B.C. Decker Inc, 1997: 339-50.
5. Matteelli A, Carosi G. Sexually transmitted diseases in travelers. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1063-7.
6. Cunha BA. The diagnosis of imported malaria. *Arch Intern Med* 2001; 161:1926-8.
7. Ryan ET, Wilson ME, Kain KC. Illness after international travel. *N Engl J Med* 2002; 347: 505-16.
8. O'Brien D, Tobin S, Brown GV, Torresi J. Fever in returned travelers: Review of hospital admissions for a 3-year period. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 603-9.

SEYAHATE ÇIKANLAR İÇİN PROFİLAKSİ

Serhat BİRENGEL

Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Ankara

Ulaşım olanaklarının ve hızının artışıyla uluslararası seyahatler kolaylaşmış, dünya üzerinde iş ve turistik amaçlı geziler ile yardım veya askeri amaçlı hareketlilik artmış, ülkelerarası sınırlar da teorik olarak ortadan kalkmıştır. Bu durum, bulaşıcı enfeksiyon hastalıklarının dünya üzerinde binlerce kilometre uzaklara kolayca taşınması açısından çok önemlidir. Her ne sebeple olursa olsun yabancı ülkelere ve bölgelere seyahat edenler, buralardaki enfeksiyon hastalıkları açısından risk altına girmektedir. Global olarak değerlendirildiğinde, seyahat edenlerin %30-60'ı sıklıkla diyare ya da sistemik bazı enfeksiyon hastalıklarına yakalanmaktadır. Çoğu tedavi gerektirmeyen, ancak bazıları hayatı tehdit edecek derecede ağır olabilen bu enfeksiyon hastalıkları, o bölgeyi ziyaret sırasında ortaya çıkabileceği gibi, seyahatten döndükten sonra da ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, seyahat öncesi alınacak profilaktik tedbirler, hastalısız bir seyahat ve/veya dönüş için esas teşkil eder. Bu amaçla, seyahat edilecek yer/ler-gezi planı dikkatlice incelenerek, hem gidilen bölgedeki enfeksiyöz hastalıkların ve etkenlerinin göz önüne alınması, hem de bunların ilaçlara direnç paternlerinin bilinerek profilaktik yaklaşımların belirlenmesi gereklidir.

Seyahate çıkanlar için profilaksinin çoğu kez seyahatten önce yapılması, bazen seyahat süresince uygulanması ve sonrasında da sürdürülmesi önerilmektedir. Seyahate çıkacakların profilaksisi şu başlıklar altında toplanabilir:

- A) Kişisel hijyen-beslenme tedbirleri
- B) Kemoprofilaksi
- C) İmmunoprofilaksi

A) Kişisel hijyen-beslenme tedbirleri

Seyahat edenler, gidecekleri bölge/ülkenin enfeksiyöz risklerini, hijyen-sanitasyon şartlarını göz önünde bulundurmalıdır. Çoğu seyahat enfeksiyonu, insan dışkıyla ilgili kontamine olmuş gıda ve suların tüketimi ile ortaya çıkmaktadır. Az gelişmiş ya da gelişmekte olan ülkelerde, bu tür enfeksiyonlar açısından gıda ve sular genellikle güvenli kabul edilmemektedir. Açıkta satılan gıdalar, çiğ tüketilen, pişirilmemiş ya da az pişirilmiş gıdalar, klorlanmamış musluk suları, bu tür sulardan elde edilmiş buz kalıpları güvenli değildir. Bira, şarap gibi alkollü içecekler, kaynar suyla hazırlanan çay-kahve gibi içecekler, kapağı açılmamış pet şişe suları, kutu içinde satılan özellikle karbonatlı içecekler içmek için güvenlidir. El değmeyecek derecede sıcak musluk suları, dış fırçalama için güvenli sayılırken, içmek için yeterince güvenilir değildir; buz katmadan ya da soğuk su katmadan soğutulularak kullanılabilir. İçilecek suyun 65°C ısıtılması ile tüm enterik patojenler ekarte edilebilir; 15-20dk. 100°C'de kaynatılmasıyla dezenfeksiyonu sağlanabilir. Elektrik kaynağı varsa küçük su ısıtıcı halkalar bu amaçla kullanılabilir. Klor ve iyot içeren dezenfektan damlalar (örn. %2'lik solüsyon, berrak su için 5 damla/litre, bulanık su için 10 damla/litre) ve potasyum permanganat tabletleri (örn. 5 litreye 1-2 tab.) su dezenfeksiyonunda kullanılabilir; etkinlik için en az 30 dk. beklenmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) güvenli gıda tüketimi için önerileri:

- İyi pişmiş ve sıcak servis yapılan yiyecekleri seçin (çorba, pilav, makarna),
- Meyve, fındık ve kalın kabuklu sebzeleri yiyin, kendiniz soyun,
- Konserve yiyecekleri tercih edin,
- Her fırsatta ellerinizi yıkayın,
- Eğer öneriliyorsa profilaktik ilaç kullanın,
- Lifli, çiğ sebze ve salatalardan kaçının,
- İnce kabuklu meyvelerden kaçının,
- Pişmemiş-çiğ, az pişmiş et ve et ürünlerinden, krema, mayonezli salatalardan kaçının,
- Kirletilmiş bölgelerde yakalanan ve az pişmiş deniz ürünlerinden kaçının,
- Pastörize edilmemiş süt ürünleri kullanmayın, yumuşak peynirleri yemeyin,
- Rus salatası gibi çiğ materyal içeren ve elle hazırlanan yiyeceklerden kaçının,
- Sokakta satılan yiyecekleri kullanmayın.

“Kaynat, kabuğunu soy, bunları yapamıyorsan yeme-içme, unut gitsin”

Seyahat edenler, yanlarında en azından küçük bir sağlık çantası bulundurulmalıdır; içinde antiseptik veya bakterisidal sabun solüsyonu, aspirin, termometre, elastik bandaj, gazlı bez, flaster, tek kullanımlık enjektör, serum fizyolojik burun damlası, su temizleme damla veya tabletleri, sinek-böcek kovucular, hekimin tavsiye ettiği profilakside kullanılacak antibiyotikler olmalıdır.

Seyahate çıkmadan önce, diş problemleri tedavi edilmelidir. Kişi, mevcut hastalıkları yönünden hekim kontrolünden geçmelidir.

B) Kemoprofilaksi

Malarya: Seyahat edenlerin ilaçla korunması için endikasyon yaratan ve gelişmekte olan ülkelerin bir çoğunda en önemli risklerden biri olan enfeksiyon hastalığı **malarya**dır. Malarya'nın görüldüğü yörelere seyahat ederken antimalaryal ilaçlarla profilaksi yapılmalı ve sivrisineklerle karşı önlemler alınmalıdır. Malarya profilaksisi yaş veya kalınma süresine bakılmaksızın, sıtmanın endemik olduğu bölgelere giden bütün yolculara uygulanmalıdır; kemoprofilaksi gitmeden 2 hafta önce başlamalı, ziyaret edilen yerde devam etmeli ve döndükten sonra 4 hafta daha devam etmelidir. Hangi ilaç kullanılırsa kullanılsın, istenilen etkinin sağlanması ancak, ilaç düzenli olarak alındığı takdirde mümkündür. Bir tek doz alınmaması bile, koruyucu etkinin yok olmasına yol açabilir.

Plasmodium falciparum malaryası en ciddi hastalıkla sonlanır, ayrıca klorokin direnci önemli sorundur. Klorokine direnç olmayan Orta Doğu'nun bir kısmı, Orta Amerika, Haiti ve Dominik Cumhuriyeti bölgelerinde haftalık 500mg **Klorokin fosfat** (300mg baz) kullanıla-

bilir. 500mg'lık tabletler çocukların alması için büyüktür ve pembe renkli olması nedeniyle şekere benzemektedir ve küçük çocuklarda öldürücü dozların alınmasına neden olabilir. Önerilen haftalık dozlarda ciddi göz hasarları görülmez. Gebelerde güvenle kullanılabilir.

Dünyanın birçok bölgesinde bulunan klorokin dirençli *P.falciparum* malaryasında önerilen rejimler şöyledir:

1) En etkili rejim olarak haftalık 250mg **Meflokin** dozu (tok karına) erişkinler için önerilmektedir. Seyahatten 1 hafta önce başlanır, seyahat süresince kullanılır, döndükten sonra 4 hafta daha sürer. Meflokin'e karşı direnç Tayland'ın sınır bölgelerinde, Papua Yeni Gine, Tropikal Afrika'nın bazı bölgelerinde görülmektedir. Gastrointestinal semptomlar, iritabilite, uykusuzluk, kabus görme, baş ağrısı; çok nadir de daha ciddi reaksiyonlar, toksik psikoz ve halüsinasyonlar gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle psikiyatrik bozukluk ve epilepsi hikayesi olanlar ile kardiyak iletim anormalliği olanlarda Meflokin kullanılamaz; gebelerde ve küçük çocuklarda güvenle kullanılabilir.

2) **Doksisisiklin**, Meflokin'e tolere edemeyen veya kontrendikasyon bulunan kişilerde 100 mg günlük dozlarla erişkinlerde kullanılabilir; gebelere veya 8 yaş çocuklarda kullanılamaz. Fotosensitivite, gastrointesinal etkiler ve moniliaz yan etkileri görülebilir. Endemik bölgeye ulaşmadan 1-2 gün önce başlanıp, seyahat süresince ve döndükten sonra 4 hafta daha kullanılır.

3) Meflokin ve doksisisiklin kullanamayanlar için haftada bir 500mg **Klorokin fosfat + 200 mg/gün Proguanil** önerilmektedir; gebelerde güvenle kullanılmaktadır. Ancak bu kombinasyon en az etkili rejimdir, bu rejimi alanlar yanlarında acil malarya tedavisi için **Fansidar** (primetamin-sulfadoksin) taşımalarıdır.

4) Son yıllarda daha etkin rejim olarak günlük 1 tablet **Malarone (250 mg atovaquone / 100 mg proguanil kombinasyonu)** tercih edilmektedir. Endemik bölgeye ulaşmadan 1-2 gün önce başlanıp, seyahat süresince ve döndükten sonra 4 hafta daha kullanılır. Nadiren karın ağrısı, bulantı-kusma ve baş ağrısı görülebilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar ile gebeler, 11 kg.dan hafif çocuklar ve emziren annelerin kullanması önerilmez.

Malarya endemik bölgelere seyahat edecek gebelere, eğer zorunlu yoksa seyahatlerini ertelemeleri önerilir; seyahat zorunlu ise klorokin ve ilk trimestr klinik deneyimleri az olmakla birlikte meflokin güvenli olarak kullanılabilir.

Son yıllarda klorokine dirençli *Plasmodium vivax* malaryası Endonezya, Papua Yeni Gine ve Güneydoğu Asya'nın bazı bölgelerinde ve Latin Amerika'da görülmektedir. *P.vivax* ve *Plasmodium ovale* malaryası relapslarını önlemede **Primakin** hergün ve endemik bölgeden ayrıldıktan sonra 14 gün boyunca kullanılmalıdır.

Turist diyaresi, hafif ateş, abdominal ağrı veya kusma ile karakterize bir durumdur. Hastalık kontamine su ve gıdalarla oluşur. En önemli etiyolojik ajan enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC). Diğer sık rastlanan etkenler *Campylobacter jejuni* ve *Shigella-Salmonella* türleri olup; *Vibrio parahaemolyticus*, *Aeromonas* türleri de daha nadir görülen etkenlerdir. Rotavirus ve Norwalk ajanlar sık görülen viral etkenlerdir. Turist diyaresinde antibiyotik kullanımı diyare görülme insidansını azalttığı gösterilmekle birlikte, Hastalık Kontrol Merkezleri (CDC) antibiyotik profilaksisi önermemektedir. Su-gıda ve el hijyeni tedbirleri yeterli kabul edilmektedir.

Veba: Vebanın endemik veya epizodik olduğu Hindistan ve sporadik vakaların görüldüğü Asya, Güney Amerika ve Afrika'daki bölgelere gidenlere tetrasiklin 500 mg günde 4 kez veya doksisisiklin 100 mg günde iki kez verilebilir.

C) İmmunoprofilaksi (Aşılama)

İnfeksiyon hastalıklarının, bu arada seyahat infeksiyonlarının önlenmesi amacıyla gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler, ulusal ve uluslararası politikalarla örneğin havalimanlarının sanitasyonu, etkin aşılama programlarının uygulanması gibi çalışmalara büyük önem vermektedir. Ancak tropik bölgelerde endemik infeksiyonların sıklığı, hijyen şartlarının kötülüğü gibi nedenler önemli sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle WHO, bazı ülkelere seyahat edecekleri yapılmasını önerdiği aşıları gösteren bültenler yayınlamaktadır. WHO ve CDC'nin resmi internet sitesinde seyahat infeksiyonları riskleri, ülkeler ve hastalıklar bazında, sağlıklı ve özellikli bireyler için detaylı bir içerik ve ilgili internet sayfalarına bağlantılar sunulmaktadır.

Seyahat edenleri aşılamada amaç, yalnızca infeksiyonla rezervuar olabilen yolcuları değil, seyahat edilen bölge insanlarını da korumaktır. WHO, 1957'de uluslararası sağlık yönetmeliğini kabul ederek, sarı humma, kolera, çiçek gibi infeksiyonlara karşı aşıların bazı ülkelerde ve bu ülkelere girişte zorunlu olarak yapılmasını öngörmüştür. Ancak bu aşıların gerekliliği, her ülkenin kendi sorumluluğunda olup zaman zaman güncelleştirilmektedir. Örneğin en son endemik çiçek hastalığı olgusu Ekim 1977'de görülmüş, WHO 8 Mayıs 1980 tarihindeki toplantısında, çiçek hastalığının yeryüzünden silindiği bildirilmiş ve uluslararası seyahatlerde çiçek aşısı sertifikası aranmasına son verilmiştir. Kolera aşısı da 1988 yılından itibaren zorunlu aşılar listesinden çıkarılmıştır. Halihazırda uluslararası seyahatlerde zorunlu tutulan tek aşı sarı humma aşısıdır.

Sarı Humma: Tropikal Afrika ve Güney Amerika'ya gidecekleri zorunlu olarak yapılması gereklidir. Canlı, atenüe 17D suyu kullanılan aşı tek doz yapılır, ömür boyu bağışıklık sağlar. Ancak endikasyon varsa (bu bölgelere sık seyahat gibi) 10 yılda bir rapel önerilir. Hastalığın endemik olmadığı, ancak vektör sivrisineklerin olduğu ülkelere gidenlere de aşı uygulanmalıdır. Seyahat edenlerin WHO tarafından kabul görmüş sarı humma aşısının uygulandığına dair bir aşı kartı ibraz etmeleri zorunludur. Bu, WHO'nun onayladığı, aşı preparatının ve aşının uygulandığı ülkedeki merkezlerin geçerli ve WHO'ya bağlı olduğunu gösterir bir aşı kartıdır; kart, aşının yapıldığı tarihin 10 gün sonrasında itibaren 10 yıl geçerlidir. Bu aşı, hem infeksiyonun endemik olduğu bölgelerde korunmak için hem de bu ülkelere ve sonradan gidilecek ülkelere girmek için gereklidir; aşı aynı zamanda endemik ülkelerden gelenler için de gereklidir. Aşılama gün-ay-yıl olarak aşı kartına kayıt edilmelidir. Dokuz ayın altındaki çocuklara, yumurta alerjisi olanlara, gebe veya immünespresif hastalara yapılmamalıdır. Aşılamadan 5-10 gün sonra %2-10 oranında baş ağrısı, kas ağrısı, hafif ateş ve diğer minör semptomlar görülebilir.

Kolera: Kolera aşısı, 1988'den beri zorunlu değildir. Koleranın endemik olduğu Güney Amerika gibi ülkeler epidemiler sırasında seyahat edenlere önerilebilirse de genelde hiçbir ülke için zorunlu uygulama yoktur; endemik bölgeye seyahat edenler, uygun gıda ve hijyenik su temini sayesinde aşından daha güvenli bir koruma sağlamaktadır. Yüksek riskli kişilere 1-4 hafta arayla 2 doz 0.5 ml im. veya sk. yapılan parenteral inaktive aşı 3-6 ay bağışıklık sağlar. Üretilen oral canlı ve rekombinan subünit (*Vibrio cholerae* 01) aşıları (Dukoral®, Biotec AB; Mutacol®, Berna) yanında, *Vibrio cholerae* 0139 serogrubuna karşı koruma sağladığı gösterilen aşı çalışmaları mevcuttur.

Menengokoksik Menenjit: Menengokoksik menenjit dünyanın her bölgesinde endemik olmakla birlikte, Suudi Arabistan, Orta ve Doğu (sahra altı) Afrika, Nepal, Hindistan'nın bazı bölgelerinde ve Moğolistan'da *Neisseria meningitidis* serogrup A ve C'ye bağlı epidemiler yapılmaktadır. Bu endemik bölgelere gidecekleri 0.5ml'lik tek doz dört değerli A/C/Y/W135 aşısı önerilmektedir; öyle ki, özellikle Hac ziyaretlerinin yapıldığı Suudi Arabistan tüm vize başvurularında menengokoksik menenjit için aşılanmış olmayı şart koşturmaktadır. Aşı ayrıca,

endemik bölgelerde görev yapan sağlık çalışanları, sahada çalışan araştırmacılara, kamp yapanlara, uluslararası uçuş personeline, endemik bölgeye gidecek askeri personele önerilmektedir. Gebelerde yüksek riskli durumlar dışında kullanılmamalıdır.

Tifo: Gelişmekte olan ülkelerde endemiktir ve sağlıklı su ve hijyenik yiyecek takibinin yapılamayacağı bu bölgelere gideceklere tifo aşısı önerilmektedir. Parenteral tüm hücre aşısı artık kullanılmıyor; parenteral Vi kapsüller polisakkarid aşısı ≥ 2 yaş 0.5 ml/ im. tek doz, 2 yılda bir rapel veya oral, canlı-atenüe Ty21a aşısı 48 saatte bir günde 1 kapsül, 4 dozda 5 yılda bir rapel yapılarak kullanılmaktadır. Daha önceden aşılanmamış ve acil olarak endemik bölgeye seyahat edecekler için Vi kapsüller polisakkarid aşısı idealdir.

Çiçek: En son endemik çiçek hastalığı olgusu 1977'de bildirilmiştir. WHO, 1982'den beri çiçek aşısını uluslararası sertifikadan çıkarmıştır. Hastalığın görülebileceği bölgeye giden askerlere uygulanabilmektedir.

Uluslararası yönetmeliklerde zorunlu tutulmamış olmasına rağmen bazı aşilar Kuzey Avrupa, ABD, Kanada, Avustralya ve Yeni Zelanda dışındaki yerlere yapılan seyahatler için uygulanması önerilmektedir:

Poliomyelit : Poliomyelit, gelişmekte olan ülkelere halen tehliktedir ve daha önceden aşılanmamış erişkinler paralizasyonlara açıktır. Primer çocukluk çağı aşılması olan kişilere poliomyelit riski yüksek olan bazı Asya ve Afrika ülkelerine seyahatlerinde tek doz rapel önerilmektedir. Önceden aşılanmamış veya aşılanmasa tamamlanmamışların, aşuya bağlı paralizis riski bulunmayan inaktif-potensi artırılmış poliomyelit aşısı (eIPV) ile aşı şemalarını tamamlaması önerilir. Gelişmekte olan yörelere gitmek isteyen gebelere inaktif aşı yapılmalıdır. Eğer kişi aşılanmamış ve seyahate 4 haftadan daha kısa süre kalmışsa tek doz aşı yapılmalı ve rutin aşılanmaya devam edilmelidir.

Difteri-Tetanus: Uluslararası seyahat edeceklerin hepsi aşıli olmalıdır. Difterinin son yıllarda epidemilerinin görüldüğü eski Sovyetler Birliği ile Doğu Avrupa ülkelerine gidecekler mutlaka difteriye karşı aşıli olmalıdır. Özellikle tropikal ülkelerde sık karşılaşılan tetanusu karşı, meydana gelebilecek kazalar nedeniyle tetanus bağışıklığının tam olması gereklidir. Bu nedenle uluslararası seyahat edenlere 4-8 hafta arayla 3 doz Td uygulaması önerilmektedir.

Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (MMR): 1957'den önce doğanlar kızamığa karşı doğal bağışık kabul edilirler ama 1957'den sonra doğanlar kızamığa karşı korunmalıdır. Daha önce iki doz kızamık aşısı ve kızamık geçirme hikayesi olmayanlara eğer kontrendikasyon yoksa tek doz aşı yapılabilir. Kızamık aşısı immün yetmezliği olanlar ve gebeler için kontrendikedir (canlı aşı); mutlak endikasyon varsa AIDS hastalarına uygulanabilir. Yurt dışına seyahat edecek çocuklara mutlaka MMR, **DTaP-P** (difteri-tetanus-asellüler pertüssis-poliomyelit) ve **Haemophilus influenzae tip b** aşıları aşı şemasına uygun olarak uygulanmalıdır

Kuduz : Dünyada çok az ülkede eradike edilebilmiştir; Orta ve Güney Amerika, Hindistan, Güneydoğu Asya ve Afrika'nın büyük bir kısmında halen endemiktir. Temas öncesi profilaksi endemik bölgelere gidenlere özellikle risk grubu oluşturacak kişilere (küçük çocuklar, koçucular, hayvanlarla uğraşanlar ve tarla işçileri) 3 doz 1 ml (HDCV) intramüsküler ve intradermal deltoid kası bölgesinden yapılması önerilmektedir. Temas öncesi profilaktik aşı olanlara, kuduz teması varsa, iki doz aşı yapılır; 2 yıl korunma sağlar. Yüksek risk altındakilere her 6 veya 12 ayda bir rapel yapılarak antikor titresi korunmaya çalışılır. Klorokin ve diğer antimalaryaller intradermal verilen HDCV'ye karşı oluşan antikor yanıtını azaltır. Bu yüzden malarya endemik bölgeye giden ve antimalaryal alanlara intramüsküler profilaksi yapılmalıdır.

İnfluenza ve Pnömonok Aşılı : İnfluenza aşısı seyahat edenlere rutin olarak önerilmemektedir. İnfluenza kuzey yarımkürede Kasım-Mart aylarında, güney yarımkürede Mayıs-Ekim aylarında; tropikal bölgelerde yılın her ayında görülmektedir. İnfluenza enfeksiyonu geçirme riski olanlara endemik yörelere seyahat etmeleri durumunda uygulanması önerilir. Pnömonokokal polisakkarid aşısı yüksek enfeksiyon riski taşıyan kişilere yapılmalıdır. Bu iki aşı aynı zamanda yapılabilir; etkilerinde bir azalma veya yan etkilerde bir artma gözlenmez.

Tüberküloz: BCG aşısı, gelişmekte olan ülkelere seyahat edenlere, tüberkülin cilt testi negatif kişilere önerilebilir.

Hepatit A, B: Altyapı bozukluğu olan, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelere **Hepatit A** endemik olup, bağışık olmayanlara seyahatten en az 2 hafta önce aşı önerilir; 6. ayda pekiştirme dozu yapılır. İmmünglobulinler, yakın tarihli seyahat mecburiyeti varsa ve 2 yaşın altında çocuklarda koruma sağlayabilen diğer bir alternatiftir. Üç aydan kısa süreli seyahatlerde 0.02 ml/kg intramüsküler tek doz uygulanabilir. Daha uzun süre kalacaklar için 4-6 hafta arayla 0.06ml/kg uygulanabilir. **Hepatit B**, gelişmekte olan ülkelere yaygındır. İş gezileri, uzun süreli yurt dışı gezilerinde, özellikle fuhuş sektörünün yaygın olduğu ülke gezilerinde, bölge insanlarıyla cinsel ilişki kurmak, diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar gibi hepatit B için de artan risk taşımaktadır. Ayrıca kontrolsüz kan-kan ürünleri kullanımı da halen bazı ülkelere risk taşımaktadır. Kişilerin seyahat öncesi rutin aşı şemasıyla aşılanmaları önerilmektedir.

Malarya: Esas olarak kemoprofilaksinin yoğun kullanıldığı bu hastalığın önlenmesinde aşı çalışmalarını da oldukça fazladır. Rekombinan ve sentetik sporozoit aşıları, merozoit aşıları, zigot ve gametosit aşıları ile karma aşılarla çalışmalar yapılmakta ve farklı oranlarda etkinliklerden bahsedilmektedir.

Veba : Hindistandaki salgın ve sporadik Asya, Güney Amerika ve Afrika'daki vakalar, yüksek riski olanlara (tarla çalışanları, ekolojistler,...) aşı yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Dört hafta veya daha fazla ara ile iki aşı, ikinci dozdan 4-12 hafta sonra üçüncü aşı yapılır. Bulaş riski devam ediyorsa her 6-12 ayda bir rapel uygulanır.

Japon B ensefaliti: Çok seyrek olarak Japon B ensefalitinin endemik olduğu Uzak Doğu ve Güney Doğu Asya ülkeleri, Endonezya, Tayland, Malezya, Filipinler ve Doğu Rusya'ya seyahat edenlerde, kırsal bölgelere gidenlerde risk fazladır; şehirlere giden ve kısa süreli kalanlarda risk çok azdır. Endemik kırsalda 1 aydan fazla kalacaklara 3 doz aşı önerilir (0.-7. ve 30. günler); risk devam ediyorsa 2 yıl sonra bir rapel yapılır. Aşı yan etkilerinin seyahati engellememesi için son aşı dozunun seyahatten en az 10 gün önce uygulanması önerilmektedir.

Kenellerle bulaşan ensefalit: Orta ve Doğu Avrupa ile Sovyetler Birliğinin ormanlık alanlarında Nisan-Ağustos aylarında daha fazla görülmektedir. Hastalığın endemik olduğu ormanlık alanlara gideceklere ve oradan gelenlere aşı önerilmektedir. Avrupada kullanımda olan aşı 6 aylık bir süre içinde 3 doz yapılarak primer bağışıklık sağlanabilmektedir. **Lyme** aşısı, hastalığın endemik olduğu Kuzey Amerika bölgelerine seyahatlerde Mart-Nisan aylarında 2. dozu olacak şekilde, 1.dozdan 4 hafta sonra ve 12. ayda rapel uygulaması şeklinde 3 dozda yapılabilmektedir, zorunlu değildir.

Sistozomiyaz ve toksoplazmoz için aşı çalışmaları devam etmektedir. **Afrika tripanozomiyazı** için güvenilirliği tartışmalı bir aşı mevcuttur, ancak koruyucu giysi kullanma ve sinek kovucular daha öncelikli tedbirdir.

Oral **Adenovirus tip 4 ve 7** aşısı ve **antraks** aşısı endemik bölgelerde görevli askerlere önerilen aşılardır.

Uluslararası seyahate çıkacak olanlar ülkemizde resmi olarak, gideceği yer ve kalacağı tarihi belirtmek suretiyle bizzat dilekçe ile İl Sağlık Müdürlüklerine (Bulaşıcı Hastalıklar ve Sıtma Savaş Da-

ire Başkanlığı'na başvurduklarında gerekli ilaçları temin edebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Centers For Disease Control and Prevention. Health Information for International Travel 2001-2002. Atlanta, Georgia, USA. (Yellow Book: <http://www.cdc.gov/travel/yb/index.htm>)
2. Wolfe MS. Protection of Travelers. In: Mandell GL, Dolin R, Bennet JE (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2000: 3246-53.
3. Döller PC. Vaccination of Adults against Travel-Related Infectious Diseases, and New Developments in Vaccines. *Infection* 1993; 21(1):1-17.
4. National Center for Infectious Diseases, Travelers' Health, <http://www.cdc.gov/travel/destinat.htm>
5. Summary of Health Information for International Travel, The Blue Sheet <http://www.cdc.gov/travel/blusheet.htm>
6. International Travel and Health. <http://www.who.int/ith/index.html>
7. Gardner P, Cunha BA. Antibiotic Prophylaxis and Immunizations. In: Cunha BA (ed). Antibiotic Essentials. New York. Physicians' Press, 2002: 244-7.
8. Orenstein WA, Wharton M, Bart KJ, Hinman AR. Immunization In: Mandell GL, Dolin R, Bennet JE (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 5th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2000: 3207-34.
9. Ajjan Nizar. Vaccination. 3rd ed. Pasteur Mérieux Sérums & Vaccins S.A. Lyon, France, 1992.
10. Ledon T, Valle E, Valmaseda T, et al. Construction and characterisation of O139 cholera vaccine candidates. *Vaccine* 2003 Mar 7;21(11-12):1282-91.
11. Plotkin SA. Vaccination in the 21st Century. *JID* 1993; 168:29-37.
12. Orenstein WA. Vaccination, Immunization. In: Wyngaarden JB, Smith LH, Bennett JC (eds). Cecil Text Book of Medicine. W.B. Saunders Company Philadelphia: 1996: 40-6.
13. Travel Medicine. In: Wilks D, Farrington M, Rubenstein D. (eds.). The Infectious Diseases Manual. Great Britain. Blackwell Science. 1998: 138-52.

LEJYONER HASTALIĞI VE TURİZM

Tümer VURAL¹, Elif Odabaş KÖSE²

Akdeniz Üniversitesi

¹ Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

² Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Antalya

Amerikan Lejyonları Pensilvanya Departmanının elli sekizinci genelleksel yıllık toplantısı 21-24 Temmuz'da Philadelphia'da Statford otelinde toplanmış ve toplantıya yaklaşık 4400 kişi katılmıştır. Bunların arasından 182'si bilinmeyen bir nedenden ötürü hastalanmış, 147 (%81) kişi hastaneye kaldırılmış, 29 (%16) kişi hayatını kaybetmiştir. Yoğun çalışmalar sonucu, salgının etkeni ancak aylar sonra CDC (Hastalık Kontrol Merkezi)'den Dr. Joseph McDade tarafından, ölen hastaların akciğer otopsi materyallerinden izole edilmiştir. Brenner ve arkadaşları Lejyoner hastalığına etken olan bakterinin sınıflandırılması için yaptıkları çalışmalar sonucunda DNA'daki guanin-sitozin oranını %39 ve genom büyüklüğünü yaklaşık olarak 2.5x10⁹ olarak bulmuşlardır. Bu bilgiler temel alınarak yeni izole edilen bu bakteri, hiçbir taksonomik gruba uymadığından yeni bir familya; Legionellaceae familyası, yeni bir cins; Legionella cinsi, yeni bir tür; pneumophila türü olarak sınıflandırılmıştır. Legionella pneumophila ismi legion (Amerikan lejyonları), pneumo (Yunanca; akciğer), philos (Yunanca; seven) kelimelerinden türetilmiştir. Legionellaceae ailesi Proteobacteria'nın gamma-2-subgrubuna aittir. Bu ailede yer alan legionella cinsinin prototipi ve Lejyoner hastalığının en sık gözlenen etyolojik ajanı olan *L. pneumophila* 17 serogrup içermektedir. İnsanlarda gözlenen infeksiyonların çoğundan ise *L. pneumophila* serogrup 1,4 ve 6 sorumludur. Legionellaceae familyası üyeleri zayıf Gram negatif, aerobik, sporsuz, kapsülsüz basillerdir. Dokuda ve klinik örneklerde, organizmalar kokkobasil morfolojisinde olup, uzamış filamentoz formları ise bazı kültür besiyerlerinde üretildikten sonra görülebilmektedir. *L. pneumophila* selektif besiyerlerinde yavaş üremektedir. Makroskopik olarak kolonilerin görünmesi dört ila yedi günü almaktadır. Ayırıcı stereomikroskop altında, koloni yüzeyleri karakteristik buzlu cam şeklinde görünmektedir. Legionella türleri çok sayıda enzim ve potansiyel toksin üretmektedir. Bunlar, hemolizin, proteaz, esteraz, fosfotaz, aminopeptidaz ve endonükleazlardır. Çevrede legionella türleri ekstrasellular olarak çoğalmazlar ve protozoaların parazitleri olarak yaşamaktadırlar. Bu konak-parazit ilişkisi *L. pneumophila* ekolojisinin ve patogenezinin merkezini oluşturmaktadır. Amiplerin 15 türü ve silli protozoaların iki türü, legionella türleri için potansiyel çevresel konak olarak kabul edilmektedir. Legionella türleri protozoon içerisinde fazlasıyla çoğalarak protozoayı lizis edebilmektedirler. Bu aşamadan sonra parazitik olarak yaşayarak besinsel olarak yetersiz habitatlarda çoğalabilmektedirler. *L. pneumophila* su florasını kullanarak sediment ve katı yüzeylere tutunmakta ve besinsel akümülyasyondan yararlanmaktadır. Sediment ve çevresel mikrofloranın kombinasyonu (nons-teril sediment) *L. pneumophila*'nın canlılığı ve üremesi için önemli faktörlerdir. Su dağıtım sistemleri, legionella türlerinin yayılımı açısından primer kaynaklardır. Legionella türlerinin en çok bulunduğu ve amplifiye olduğu alanlar :

- soğutma kuleleri ve klima cihazlarının suyu,
- sıcak ve soğuk su sistemleri,
- su tankları,
- evaporatör ve nebulizörler,• duş başlıkları ve sıcak su muslukları,
- hastanelerde bulunan solunum terapi ekipmanları,
- termal banyolar, çamurlar ve kaplıcalardır.

Ayrıca oda nemlendiricilerinin de, *L. pneumophila* içeren aerosolleryaydığı saptanmıştır. *L. pneumophila*'nın yayılımı keskin değildir. Hava yolu ile yayılma üstün gelen tezdır, ancak aspirasyon veya solunum yolları manüplasyonları sırasında, kontamine suyun direkt alımı ile de bulaşabilmektedir. Lejyoner hastalığının insidansı, su rezervlerinin mikroorganizma ile kontaminasyon derecesine, kontamine su ile temas eden kişinin duyarlılığına ve etkenin organizmaya giriş konsantrasyonuna bağlıdır. Ancak infeksiyonun saptanabilmesinde, özel laboratuvar testlerinin varlığı da önemlidir. Laboratuvar tanı yöntemlerinin yetersizliği nedeni ile, legionella infeksiyonlarının bilineninden çok daha fazla olabileceği belirtilmektedir. Lejyoner hastalığına yakalanmada bazı kabul edilmiş risk faktörleri vardır:

- Sigara içiciliği
- Kronik engelleyici akciğer hastalığı (KOA)
- Yaş
- İmmünyetmezlik: Lejyoner hastalığı için temel risk faktörüdür ve sadece *L. pneumophila* için değil, diğer türler için de pnömoni oluşturabilme nedenidir.
- Kortikosteroid uygulanması
- Transplant hastaları: Böbrek, karaciğer, kalp, akciğer ve kemik iliği nakilleri en yüksek riskteki gruplardır.
- Hairy-cell lösemili hastalar
- AIDS ve nötropenik hastalar risk faktörü olan hastalardır.
- Çocuklarda infeksiyon nadirdir ve sadece immünyetmezlikli çocuklarda rapor edilmiştir.

Legionella infeksiyonları, Pontiac Ateşi ve Lejyoner hastalığı olarak iki formda görülmektedir. Klinik ve epide miyolojik olarak iki farklı sendromun görülmesinin nedenini açıklamak için birkaç teori geliştirilmiştir. Pontiac Ateşinin kişinin, bakterinin düşük konsantrasyonlarına maruz kalmasından ya da insan fagositik hücrelerinde intrasellular olarak bakterinin çoğalabilme yetersizliğinden meydana geldiği öne sürülmektedir. Pontiac ateşi, akut, kendi kendini sınırlayan, grip benzeri bir hastalıktır. İnkübasyon periyodu 24-48 saattir ve enfeksiyon etkenini alan insanların %90'ından fazlasının bu hastalığa yakalandığı saptanmıştır. Önemli semptomlar kas ağrısı, kırıklık, ateş, ürperti ve baş ağrısıdır. Hafif öksürük olmasına karşın, pnömoni görülmez. Göğüs grafisi açıktır. Antibiyotik tedavisi gereksizdir ve birkaç gün içinde bütün hastalarda iyileşme görülür.

Pnömoni, Lejyoner hastalığının önemli şeklidir. İnkübasyon periyodu 2-10 gün arasında değişmektedir. Hastalığın erken döneminde hastada ateş, kas ağrısı, kırıklık, anorexia ve baş ağrısı görülmektedir. Öksürük başlangıçta yumuşak ve azdır. Bazen balgam çizgi şeklinde kanlı görünebilir. Fakat yoğun kanlı balgam nadirdir. Göğüs ağrısının, plöretik yada non-plöretik olması, bazı hastalar için önemli bir özelliktir. Diyare vakaların %25-50'sinde görülmektedir. Dışkı sulu olup, mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı vakaların %10-20'sinde görülür. Nörolojik semptomlar, baş ağrısı ve letarjiden ensefalopatiye kadar değişiklik gösterir. Mental durumdaki değişiklik en yaygın nörolojik anomalidir. Radyolojik olarak tipik konsolidasyon bulguları gözlenir. Hiponatremi, serum transaminaz ve transpeptidaz enzimlerinin yüksek seviyesi diğer pnömonilere göre Lejyoner hastalığında daha yüksek bulunmuştur. Lejyoner hastalığın tedavisinde, eritromisin genellikle ilk seçilen antibiyotik olmasına karşın, özellikle son yıllarda azitromisin, klaritromisin ve roksitromisin gibi daha yeni makrolidler ve siprofloksasin, travofloksasin ve perfloksasin gibi kinolonlar kullanılmaktadır. Farmakokinetik özellikleri geliştirilen bu yeni antibiyotikler, eritromisin ile karşılaştırıldığında, in vitro olarak daha fazla aktiviteye sahiptir. Lejyoner hastalığının klinik ve radyolojik bulguları spesifik olmadığı için, tanı koyabilmek amacıyla özel tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Bunlar arasında güncel olanlar; özel selektif besiyerlerinde kültür yöntemi, monoklonal antikör işaretli DFA, solid faz radioimmunoassay (SPRIA), PCR, üriner antijen, DNA hibridizasyonu, IFA, enzimimmunoassay (ELISA) ve hızlı mikroaglutinasyon gibi yöntemler; gerek çevresel, gerekse klinik örneklerde legionella türlerine ait antijen veya türlere karşı oluşan antikörleri saptayabilmektedir. Rutin laboratuvarlarda kültür, direkt immunofluoresan ve üriner antijen arama gibi yöntemler daha sıklıkla kullanılmaktadır. Teknoloji, iletişim, bilgi, kültür ve ekonomide meydana gelen gelişmelere paralel olarak günümüzde turizm ve turist sağlığı giderek önem kazanmaktadır. Turistler kendi yaşadıkları ortamda sağlıklı olmalarına karşın, ziyaret ettikleri yerlerde ya da kendi ortamlarına döndüklerinde hastalanabilmektedirler. Buna ek olarak okul, hastane, kışla, büyük binalar gibi merkezi soğutma ve/veya sıcak su sistemine sahip binalarda da benzer şekilde sudan kaynaklanan sağlık problemleri görülmektedir. Solunum yollarının bakteriyel nedenli akut bir hastalığı olan Lejyoner hastalığından ölüm oranları %15'lere kadar yükselmekte, vakalar ve salgınlar daha çok yaz ve sonbahar aylarında görülmektedir. Turizm ilişkili lejyoner hastalığı tüm kıtalardan, pek çok ülkeden, hem epidemik hem de sporadik olgular şeklinde bildirilmiştir. *Legionella* türleri dünyanın hemen her yerinde yaygın bir dağılım göstermektedir. Ülkemizde de değişik bölgelerden alınan su örneklerinde yapılan incelemelerde diğer ülkelerdekine benzer oranlarda dağılım saptanmıştır. Pek çok ülkede olduğu gibi, konu ülkemiz turizmi açısından önem taşımaktadır ve önemli halk sağlığı problemidir. Hastalığın çoğu durumda saptanamaması ve rapor edilmemesinden dolayı turist Lejyoner hastalığının dünyadaki gerçek boyutları tam olarak bilinmemektedir. Bugün Avrupa'da pek çok ülke herhangi bir yolculukla ilişkili Lejyoner hastalığı olgusunu kaynak ülkeye rapor etmektedir. Bu bağlantı gerekli önlemlerin hemen alınmasını ve salgınların önlenmesini amaçlamaktadır.

KAYNAKLAR

1. McDade JE, Shepard CC, Fraser DW, Tsai TR, Redus MA, Dowdle WR. Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med.* 1977 ;297:1197-1203.
2. Brenner, D.J., Steigerwalt, A.G., McDade, J.E. Classification of the Legionnaires' Disease Bacterium: *Legionella pneumophila*, genus novum, species nova, of the Family Legionellaceae, familia nova. *Ann. Intern. Med.*, 1979; 90: 656-658.3. Yu. VL. *Legionella pneumophila* (Legionnaires' Disease). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone Inc.2000: 2087-97.
4. Vural T, Süleymanlar G, Demircan A, Ergin Ç, Öngüt G, Kargı AB, Günay G. Four patients with Legionnaires' disease: Detected by direct fluorescence antibody and culture methods. In *Legionella infections and atypical pneumonias, Proceedings of the 11th meeting of the European Working Group on Legionella Infections*, ed. Berald BP (EWGLI 1996), Oslo, 1996; 123.
5. Vural T, Ergin Ç, Öngüt G, Mamikoğlu L, Özçelik FT. Isolation of *Legionella pneumophila* from hospital humidifiers. In *Legionella infections and atypical pneumonias, Proceedings of the 11th meeting of the European Working Group on Legionella Infections*, ed. Berald BP (EWGLI 1996), Oslo, 1996; 73.
6. Ögünç G, Özdemir T, Vural T, Süleymanlar G, Akaydin M, Karpuzoğlu T. Böbrek transplantasyonu sonrası gelişen lejyoner hastalığı. *Mikrobiyol Bült.* 1993; 27: 137-142.
7. Vural T, Çolak D, Ögünç D, Ergin Ç, Öngüt G, Tuncer D, Er D. Legionellosis in immunosuppressed patients. In book of abstracts of the 12th meeting of the European Working Group on Legionella Infections, (EWGLI 1997), Lisbon, 1997; 34.
8. Dowling, J.N., Saha, A.K., Glew, R.H. Virulence factors of the family Legionellaceae. *Microbiol. Rev.* 1992; 56: 32-60.
9. Edelstein, P.H. Legionnaires' Disease. *Clin. Infect. Dis.*, 1993;16: 741-749.
10. Edelstein, P.H. Antimicrobial Chemotherapy for Legionnaires' Disease: A Review. *Clin. Infect. Dis.*, 1995; 21(Suppl 3): 265-276.
11. Kazandjian, D., Chiew, R. and Gilbert, G.L. Rapid Diagnosis of *Legionella pneumophila* Serogrup 1 Infection with Binax Enzyme Immunoassay Urinary Antigen Test. *J. Clin. Microbiol.*, 1997; 35(4): 954-956
12. Koneman, E.W., Allen, S.D., Janda, W.M., Schreckenberger, P.C., Winn Jr, W.C. *Legionella Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*. Fifth Edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 1999; 473-489.
13. Kwaik, Y.A., Goa, L.Y., Stone, B.J., Venkataraman, C. and Harb, O.S. Invasion of Protozoa by *Legionella pneumophila* and Its Role in Bacterial Ecology and Pathogenesis. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1998; 64(9): 3127-3133.
14. Yu VL. Legionella Surveillance: Political and Social Implications-A Little Knowledge Is a Dangerous Thing. *J. Infect. Dis.*, 2002; 185:259-261.
15. Stout, J.E., Yu, V.L. Best, M.G. Ecology of *Legionella pneumophila* within water distribution systems. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1985; 49: 221-228.

TÜRKİYE'DE KRONİK VİRAL HEPATİTLER: GENEL BAKIŞ

Hakan LEBLEBİCİOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Samsun

Hepatit B virus (HBV), Hepatit C virus (HCV) ve Hepatit D virus (HDV) kronik viral hepatite neden olan başlıca 3 viral etkindir. İnfeksiyon süreci akut hepatit ile başlayıp, kronik hepatit ile devam eder ve siroz, hepatosellüler kanser (HSK) gibi önemli komplikasyonlara neden olabilir.

Hepatit B virus

Türkiye'de yapılan çalışma sonuçlarına göre HBV seroprevalansı %5-7'dir. Yapılan çalışmaların kapsamı, boyutları ve yapıldığı bölgeye göre bu oran (%3.9-12.5) değişmektedir. Özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinden %10'un üzerinde oranlar bildirilmektedir. Anti-HBsAg seropozitifliği ise %20.6-52.3 arasındadır (1). Bu sonuçlar orta derecede endemik bir bölgede olduğumuzu ve nüfusun en az 1/3-1/2'sinin HBV ile karşılaştığını göstermektedir. Yurdumuzda yaklaşık 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğu tahmin edilmektedir.

HBV başlıca kan yolu, cinsel yol ve anneden bebeğe geçiş ile bulaşmaktadır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda sağlık personelinde HBsAg taşıyıcılığı toplumun diğer kesimlerine benzer oranlarda saptanırken, Anti-HBs pozitifliği daha yüksektir. Bu da ülkemizde kan yolu ile bulaşın ilk sırada olduğunun göstergelerinden birisidir (1). 158 erişkin akut hepatit B'li olgunun prospektif olarak izlendiği çok merkezli bir çalışmada bulaş yolları kan ve kan ürünleri ile temas (%41.1), cinsel yolla bulaş (%8.2) ve horizontal geçiş (%1.3) olarak saptanmıştır. Bununla birlikte olguların çoğunda bulaş yolu (%49.4) saptanamamıştır (2). Horizontal geçiş ilkokul çocuklarında özellikle 7-11 yaş arasında önem kazanmaktadır (3).

HBV'nin belirlenmiş 8 farklı genotipi vardır (A-H) (4-6). HBV genotip dağılımı coğrafi özellikler göstermektedir, özellikle Akdeniz ülkelerinde genotip D siktir. Ülkemizde de baskın olan genotip ise D'dir (2). HBV genotipleri ile hastalığın seyri arasında da ilişki kurulmuştur, fakat bu konuda genel bir sonuç verebilmek güçtür (7).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda KHB'li olgularda Anti-HBe pozitifliğine sık rastlanmaktadır (8). HBV DNA'nın prekor ve kor bölgesindeki mutasyonlar HBeAg negatif fenotip ile ilişkilidir ve Akdeniz ülkelerinde bu fenotipe sık rastlanmaktadır. Ülkemizde de HBeAg negatif kronik hepatit B (KHB)'li olgularda prekor bölgesinde mutasyon siktir (9).

Tanı

Hepatit B virusunun serolojik göstergeleri iyi tanımlanmıştır ve ülkemizde bu serolojik testler yaygın olarak kullanılmakta ve kan bankalarında kanlar HBV yönünden test edilmektedir. Tarama testi olarak sıklıkla HBsAg ve Anti-HBs kullanılmaktadır. Anti-HBc IgG'nin rutin olarak kullanılmaması daha önceden hepatit B geçirmiş, fakat bağışıklık gelişmemiş bazı olguların saptanamamasına neden olmaktadır. Sünbül ve ark. (10) 645 sağlık personelinde izole Anti-HBc IgG pozitifliğini %3.1 olarak saptamıştır. Bu olguların aşılınması ile %90.9 bağışık yanıt elde edilebileceğini göstermişlerdir (11). İzole

Anti-HBc IgG pozitif olgularda HBV DNA pozitifliği olabileceği ve bulaşmada rol oynayabileceği bildirilmiştir (12). Bu nedenlerle kan bankalarında geçirilmiş HBV enfeksiyonunun doğru saptanabilmesi için tarama testleri içinde Anti-HBc IgG'nin de yer alması yararlıdır.

Tedavi

KHB tedavisinde interferon veya lamivudin monoterapisi ile bu iki ilacın kombinasyonu sıklıkla kullanılmaktadır (13-16). Lamivudin tedavisi sırasında direnç gelişebilir ve tedavi başarısızlığına neden olabilir (17). Lamivudin dirençli mutantlar ile yeni HBV enfeksiyon riski de mevcuttur. Tedavi sırasında direnç gelişmemesi için KHB'li olguların tedavisinde adefovir, gansiklovir, entakavir gibi farklı antiviraller denenmektedir. Ülkemizde de Yurtaydın ve ark. (18) 6 hastayı içeren pilot çalışmada, gansiklovirin 6 ay süre ile kullanımı ile tedavi başarısının sağlanamadığını belirtmişlerdir. Şentürk ve ark. (19) KHB'li olgularda hepatit B aşısı + interferon uygulamasının bazı olgularda HBV DNA klirensini sağlayabileceği ve tek başına interferon tedavisine göre kalıcı yanıt artırabileceğini belirtmişlerdir. Dikici ve ark. (20) ise aminotransferaz düzeyleri normal, yüksek viral yüke sahip KHB'li çocuklarda HBV aşısının etkinliğini kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırmışlar ve aşılamanın HBV DNA klirensi ve HBe Ag/Anti-HBe serokonvesiyonu üzerine etkisi olmadığını saptamışlardır.

Korunma

HBV aşısı ile korunulabilir enfeksiyonlardan birisidir. 1998 yılından beri HBV aşılması Türkiye'de rutin çocukluk çağı aşıları arasında yer almaktadır ve sağlık ocaklarında HBV aşısı çocuklara ve risk grubundaki olgulara ücretsiz olarak yapılmaktadır. HBV sıklığının azaltılabilmesi için HBV aşısı uygulamasının yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Hepatit C virus

Türkiye'de HCV seroprevalansı %1-2 arasında değişmektedir. 1994 yılında yapılan bir çalışmada HCV sıklığı %1.5 olarak belirlenmiştir (21). Ülkemizde HCV'nin başlıca bulaş yolu kan yoludur. Anti-HCV'nin kan bankacılığında rutin tarama testleri arasında yer almasından önce yapılan çalışmalarda özellikle kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılan hastalarda HCV sıklığının yüksek olduğu gözlenmektedir (22). 1996 yılında kan bankalarında kanlar HCV yönünden taramaya başlanmıştır ve bu uygulama kan ve kan ürünleri ile HCV'nin bulaşma riskini azaltmıştır. Ülkemizde düşük oranda olası aile içi geçiş ve cinsel yolla bulaşın olduğu bildirilmektedir (23). Türkiye'de kronik hepatit C (KHC) enfeksiyonu ile ilgili bir diğer sorun da HCV seroprevalansının hemodializ hastalarında yüksek (%45.7-49.4) olmasıdır (24,25).

KHC tedavisinde interferon ± ribavirin tedavisine yanıtı belirleyen önemli faktörlerden birisi genotiptir, bunlar arasında tedaviye en az yanıt genotip 1 olgularında görülür (26,27). Ülkemizde en sık görülen genotip ise 1b (%69.5-91.0)'dir (28-30).

Tanı

HCV yönünden taramalarda ve KHC tanısında Türkiye’de yaygın olarak 3. kuşak ELISA Anti-HCV testleri kullanılmaktadır. HCV enfeksiyonunun doğrulanmasında önerilen testlerden rekombinant immüno-blot assay (RIBA) ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile HCV RNA saptanması önerilmektedir. Doğrulama testi olarak ülkemizde PCR yöntemi kullanılmaktadır. PCR ile HCV RNA ölçümü çalışılan merkezler arasında yeterli bir standardizasyon yoktur. HCV RNA ölçümü hastalığın tanısının yanısıra tedaviye yanıtın izleminde de yararlıdır. Kantitatif HCV-RNA testlerinin günümüzde tedavi öncesi viremiyi ölçmek, tedavi sırasında ve sonrasında yanıtı değerlendirmek ve gereğinde tedaviyi sonlandırmak amacıyla kullanılması önerilmektedir (26), fakat kronik hepatit olgularının izlendiği ve tedavilerinin yapıldığı merkezlerin bir kısmında kantitatif HCV RNA ölçümü yapılamamaktadır.

Tedavi

KHC tedavisinde başlangıçta interferon daha sonra interferon + ribavirin kullanılmış, 2003 yılında ise PEG-IFN Türkiye’de klinik kullanıma girmiştir. Artmış kalıcı virolojik yanıt nedeniyle peginterferon (PEG-IFN)+ribavirin günümüzde KHC’nin standart tedavisidir (26,31). KHC’de tedavi öncesi genotipin tayin edilmesi tedavi süresi ve ribavirin dozunun saptanması için yararlıdır. Genotip 2, 3 olgularında PEG-IFN + ribavirin 24 hafta süreyle kullanılabilir. Bu olgulara ribavirin düşük dozda (800 mg/gün) verilebilir. Genotip 1 olgularında ise tedavi süresi 48 hafta olmalıdır ve ribavirin standart dozda (1000-1200 mg/gün) verilmelidir, ayrıca genotip 1 olgularında 12. haftada erken virolojik yanıt elde edilmemişse PEG-IFN+ribavirin tedavisinin sürdürülmesine gerek yoktur (26,32). Genotip 1 olgularında PEG-IFN + ribavirin tedavisi ile elde edilen kalıcı yanıt interferon +ribavirin tedavisine göre daha yüksektir (32). Ülkemizde de baskın genotipin 1b olması nedeniyle, tedavi süresinin belirlenebilmesi için genotipin saptanmasında yarar vardır, fakat genotip saptama olanağı yok ise olgular genotip 1 gibi kabul edilip tedavi edilebilir.

Hepatit D virus

Balık ve ark. (33) 1991 yılında yaptıkları çalışmada KHB olgularında HDV’nin sıklığını %23.9, delta koinfeksiyonunu ise %8.4 saptamıştır. Leblebicioğlu ve ark. (2) yaptığı çok merkezli çalışmada ise akut HBV’li olgularda delta koinfeksiyonu %0.6 olarak belirlenmiştir. HDV Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde batı bölgesine göre daha yüksektir, bununla birlikte ülkemizde delta hepatit sıklığı azalmaktadır (34). Bu azalmada hepatit B aşı uygulamasının yaygınlaşmış olması rol oynayabilir. Türkiye’de HDV tanısında yaygın olarak kullanılan test Anti-delta’dır. Delta hepatiti tedavisinde yüksek doz, uzun süreli interferon denemektedir, fakat tedavi başarısızlığı ve relaps sıktır. Yurtaydın ve ark. (34) Delta hepatitli olguların tedavisinde famsiklovir kullanmış, fakat hastalığın seyri üzerine bir etkisinin olmadığını saptamışlardır.

Hepatosellüler kanser

Kronik karaciğer hastalığı, karaciğer sirozu ve siroz zemininde gelişen karaciğer kanseri HBV ve HCV’nin yaptığı enfeksiyonların sonucunda görülebilir. HSK’lı olgularda HBs Ag ve Anti-HCV pozitiflik oranları normal popülasyondan oldukça yüksektir. Uzunalimoğlu ve ark. (35) 1994-1997 yılları arasında 7 merkezde izlenen 207 HSK’lı olgunun %94.7’sinin hikayesinde kronik karaciğer hastalığı, %77’sinde karaciğer sirozunun olduğunu saptamışlardır. Olguların %56’sında hepatit B, %23.2’sinde hepatit C, %18.8 (13/69)’inde hepatit D belirlenmiştir. HSK etyolojisinde tek başına alkol kullanımının rolü ise %7.2’dir. Bu çalışma sonuçlarına göre Türkiye’de HSK gelişiminden

en sık sorumlu olan etken HBV’dır, onu HCV izlemektedir.

Sonuç olarak Türkiye’de HBV ve HCV enfeksiyonları önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Kronik hepatit tedavisinde antivirallerin etkinliğinin araştırıldığı çok merkezli çalışmaların son yıllarda artış göstermesi umut vericidir, bu çalışmaların geniş olgu serilerini içerecek şekilde artırılması gerekmektedir. Kronik hepatitte ülkemize özgü tanı ve tedavi rehberlerinin hazırlanması hasta izleminde standardizasyonu sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Mısıkt R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. In: Tekeli E, Balık İ, (eds). *Viral Hepatit 2003*. 1. ed. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği. 2003: 10-55.
2. Leblebicioğlu H, Eroglu C, Hepatitis Study Group. Acute Hepatitis B virus infection in Turkey: Epidemiology and genotype distribution. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 27-30, 2002 San Diego, USA 2002; 426
3. Değertekin H, Tuzcu A, Yalçın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public Health* 2000; 114 (5): 411-412.
4. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988; 69 (Pt 10) : 2575-2583.
5. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnus LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002; 83 (Pt 8): 2059-2073.
6. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000; 81 (Pt 1): 67-74.
7. Kao JH. Hepatitis B viral genotypes: clinical relevance and molecular characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (6): 643-650.
8. Sünbül M, Leblebicioğlu H, Köksal I, et al. Prekor Mutant ve Mutant Olmayan Kronik Hepatit B İnfeksiyonlarında İnterferon Tedavisine Yanıt. *Viral Hepatit Dergisi* 2001; 7 : 286-289.
9. Bozdayı AM, Bozkaya H, Türkyılmaz A, et al. Polymorphism of precore region of hepatitis B virus DNA among patients with chronic HBV infection in Turkey. *Infection* 1999; 27 (6): 357-360.
10. Sünbül M, Saniç A, Eroglu C, et al. Sağlık Personelinde Hepatit B Göstergelerinin Seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; 4 : 22-28.
11. Sünbül M, Leblebicioğlu H, Esen Ş, Eroglu C, Barut S. Response to hepatitis B vaccine in HBsAg/anti-HBs negative and anti-HBc positive subjects. *Scand J Infect Dis* 2000; 32 (3): 315-316.
12. Silva AE, McMahon BJ, Parkinson AJ, et al. Hepatitis B virus DNA in persons with isolated antibody to hepatitis B core antigen who subsequently received hepatitis B vaccine. *Clin Infect Dis* 1998; 26 (4): 895-897.
13. Leblebicioğlu H, Sünbül M, Aydın K, et al. Kronik Hepatit B ve Hepatit C Hastalarında İnterferon Tedavisine Yanıtın Değerlendirilmesi. *Flora* 2001; 6 : 159-163.
14. Cindoruk M, Karakan T. Efficacy of interferon alfa and lamivudine combination therapy versus interferon alfa monotherapy in Turkish patients with chronic Hepatitis B: A double-blind, randomized, comparative study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002; 63 (3): 167-175.
15. Besirbellioğlu B, Gül C, Görenek L, et al. Interferon therapy of Turkish patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatogastroenterology* 1999; 46 (25): 387-390.
16. Demirtürk N, Usluer G, Özgüneş I, et al. Comparison of different treatment combinations for chronic hepatitis B infection. *J Chemother* 2002; 14 (3): 285-289.
17. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, et al. Prevalence and Clinical Correlates of YMDD Variants during Lamivudine Therapy for Patients with Chronic Hepatitis B. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (6): 687-696.
18. Bozkaya H, Yurdaydın C, Bozdayı AM, et al. Oral ganciclovir for treatment of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection: a pilot study. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (8): 960-965.
19. Sentürk H, Tabak F, Akdoğan M, et al. Therapeutic vaccination in chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 (1): 72-76.
20. Dikici B, Bosnak M, Ucmak H, et al. Failure of therapeutic vaccination using hepatitis B surface antigen vaccine in the immunotolerant phase of children with chronic hepatitis B infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18 (2): 218-222.
21. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoglu E, Quinn TC. The

- epidemiology of hepatitis C in Turkey. *Infection* 1994; 22 (6): 411-414.
22. Kebudi R, Ayan I, Yılmaz G, et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in children with cancer at diagnosis and following therapy in Turkey. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34 (2): 102-105.
 23. Saltoğlu N, Taşova Y, Burgut R, Dündar IH. Sexual and non-sexual intrafamilial spread of hepatitis C virus: intrafamilial transmission of HCV. *Eur J Epidemiol* 1998; 14 (3): 225-228.
 24. Sayiner AA, Zeytinoğlu A, Özkahya M, et al. HCV infection in haemodialysis and CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (1): 256-257.
 25. Akpolat T, Arık N, Gunaydın M, et al. Prevalence of anti-HCV among haemodialysis patients in Turkey: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (4): 479-480.
 26. NIH. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002—June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl 1): S3-20.
 27. McHutchison JG, Poynard T. Combination therapy with interferon plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999; 19 Suppl 1 : 57-65.
 28. Yıldız E, Oztan A, Sar F, et al. Molecular characterization of a full genome Turkish hepatitis C virus 1b isolate (HCV-TR1): a predominant viral form in Turkey. *Virus Genes* 2002; 25 (2): 169-177.
 29. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995; 2 (6): 297-301.
 30. Sönmez E, Taşyaran MA, Kızılkaya N, et al. Hepatit C virusu (HCV) ile infekte 59 hastada HCV genotiplerinin dağılımı. *Flora* 1996; 1 : 92-95.
 31. ANAES. Consensus conference. Treatment of hepatitis C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26 Spec No 2 : B303-B320
 32. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347 (13): 975-982.
 33. Balık İ, Onul M, Tekeli E, Caredda F. Epidemiology and clinical outcome of hepatitis D virus infection in Turkey. *Eur J Epidemiol* 1991; 7 (1): 48-54.
 34. Yurdaydın C, Bozkaya H, Gürel S, et al. Famciclovir treatment of chronic delta hepatitis. *J Hepatol* 2002; 37 (2): 266-271.
 35. Uzunaliimoğlu O, Yurdaydın C, Çetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001; 46 (5): 1022-1028.

FARMAKOKİNETİK VE FARMAKODİNAMİK PARAMETRELERİN KLİNİĞE YANSIMALARI

Muzaffer FİNCANCI

SSK İstanbul Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Antimikrobiyal tedavinin başarıya ulaşabilmesi için, enfeksiyona yol açan mikroorganizmanın belirlenmesi ve bu mikroorganizmanın duyarlı olduğu antibiyotığın hastaya verilmesinin yanı sıra, farmakokinetik ve farmakodinamik bazı parametrelerin de göz önünde tutulması gerekmektedir. Antibiyotikler alındıktan sonra ne şekilde ve ne oranda emildikleri, vücutta nasıl dağıldıkları, hangi metabolitlerine ayrıştıkları, kan/serum konsantrasyonlarının zamana göre nasıl değiştiği, biyolojik yarı ömürleri, hangi yollarla ve ne sürede atıldıkları bu ilaçların farmakokinetik özelliklerini belirler.

Beklenen serum konsantrasyonlarına ulaşabilmeleri için intravenöz yol dışında kullanılan antibiyotiklerinin oral yoldan emilimlerinin nasıl olduğu klinisyen tarafından iyi bilinmelidir. Örneğin, kinolonlar ve kloramfenikol gibi bazı antibiyotikler oral yoldan verildiğinde çok iyi emilirler ve bu nedenle gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında oral yoldan verilmeleri tercih edilir (1). Oysa aminoglikozidler oral yoldan hemen hemen hiç emilmemektedirler ve mutlaka parenteral uygulamaları gerekir.

Antibiyotikler emildikten sonra etkili olabilmeleri için mutlaka serumda minimal inhibitör konsantrasyona (MİK) veya minimal bakterisidal konsantrasyona (MBK) ulaşabilmeleri gerekir. Bu konsantrasyonlara hangi sürede ulaşılacağı ve antibiyotığın ne kadar süre bu konsantrasyonların üzerinde kalabileceği, yarı ömür, metabolitlerine ayrılma ve atılım hızı gibi diğer farmakokinetik parametrelerle birlikte, verilmesi gereken antibiyotik dozunu belirler.

Antibiyotığın asıl hedefi mikroorganizma olduğu için, mikroorganizma vücudun neresinde olursa olsun antibiyotik ona ulaşabilmelidir. Antibiyotiklerin dokulara dağılımı önemli farklılıklar gösterir. Beta-laktamlar, glikopeptidler ve aminoglikozidlerin doku yoğunluğu düşük, makrolidler, kinolonlar, kloramfenikol ve doksisisiklinin doku yoğunlukları ise yüksektir (2). Fakat total doku yoğunluğunun klinik önemi tartışmalı olduğu için, serum serbest drog yoğunluğu daha önemli bir parametre olarak kabul edilir (2). Yine de, prostat, göz, beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi penetrasyonun güç olduğu bölgelerin enfeksiyonlarında kullanılacak antibiyotığın bu dokulara geçebilme yeteneği göz önünde tutulmalıdır. Suda çözünen antibiyotiklerin merkez sinir sistemine geçişleri düşüktür; metronidazol, trimetoprim, rifampin gibi yağda çözünen antibiyotikler ise pasif difüzyonla BOS'a kolaylıkla geçerler (3). Menenjitte ise, kan-beyin engeli bozulduğu için, normalde BOS geçişi iyi olmayan penisilinler, üçüncü kuşak sefalosporinler gibi antibiyotiklerin çoğu terapötik dozlara erişebilirler (4). Abse, kavite, kemik matriksi, sinir ganglionu içine yerleşmiş mikroorganizmalara antibiyotiklerin ulaşması çok güçtür. Bu durum odağın uzaklaştırılmasını ve uzun süreli antimikrobiyal tedavi gerektirir (5).

Antibiyotiklerin hangi yollarla atıldıklarının bilinmesi de tedavinin planlanmasında önemli rol oynar. Örneğin sefalosporinlerin çoğu me-

tabolize edilmeden böbrek yolu ile atılırlar. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde sefalosporinlerin dozu ayarlanmalıdır. Sefoperazon ise sefalosporinlerin çoğunun aksine esas olarak safra yolu ile atılır ve böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez (6).

MİK ve MBK her ne kadar antibiyotığın etkinliğini belirlemede standart parametreler olarak kabul edilirse de, antibiyotik etkinliğinin zaman ve konsantrasyonla olan ilişkisini ya da antibiyotik sonrası etkinin (ASE) düzeyini belirlemede yetersiz kalırlar (7). Uygun antibiyotik seçiminde, konsantrasyon zaman eğrisinde eğri altında kalan alan (EAKA) /area under the curve-AUC), bu alanın MİK ile olan ilişkisi (EAKA/MİK), MİK üzerinde geçen süre gibi farmakokinetik parametrelerin de göz önüne alınması gerekir (7). Bu farmakodinamik özelliklerine göre antibiyotikler iki ana gruba ayrılabilirler: konsantrasyona bağımlı olarak öldürücü etki gösterenler ve zamana bağımlı (konsantrasyondan bağımsız) olarak etki gösterenler (8).

Konsantrasyona bağımlı aktivite gösteren antibiyotiklerde EAKA ve ilacın ulaşabildiği serum zirve düzeyi etkinliği belirleyen en önemli parametrelerdir. Bu grupta zirve konsantrasyonu MİK değerinin ne kadar üzerinde ise antibiyotığın öldürücü etkisi o kadar fazladır. Başka bir deyişle, zirve konsantrasyonunun MİK'e oranı ilacın etkinliğini gösteren en önemli ölçüdür. Etkinliği belirleyen, dozun sıklığından çok, ilacın miktarıdır. Aminoglikozidler, florokinolonlar ve streptograminler bu gruba girerler. Örneğin aminoglikozidler kullanılırken, en yüksek bakterisid aktiviteye ulaşmak ve bakterilerin yeniden üremesini önlemek için, zirve konsantrasyonu/MİK oranının en az 8:1 ile 10:1 olması gerektiği gösterilmiş, daha yüksek zirve konsantrasyonları ile daha iyi sonuçlar alındığı bildirilerek, zirve konsantrasyonu/MİK oranının en az 10:1 olmasının dirençli patojenlerin ortaya çıkmasını engelleyebileceği öne sürülmüştür (9). Bu bulgulardan yola çıkarak, aminoglikozidler ve florokinolonlar gibi konsantrasyona bağımlı aktivite gösteren antibiyotiklerin yüksek dozda günde bir kez verilmesi ile bakterisid etkinin arttığını gösteren çalışmalar yapılmış ve bugün bu uygulama sık kullanılır hale gelmiştir (10). Konsantrasyona bağımlı aktivite gösteren antibiyotiklerin antibiyotik sonrası etki gösterdikleri, başka bir deyişle, mikroorganizmalar antibiyotiğe belirli bir süre maruz kaldıktan sonra ilacın düzeyi MİK değerinin altına düşse bile bakteri üremesinin baskılanmaya devam ettiği gösterilmiştir (11). Ayrıca, aminoglikozid konsantrasyonunun artması ile ASE'nin uzaması arasında kesin bir ilişki olması, bu antibiyotiklerin yüksek dozda günde bir kez verilmesi ile adoptif direncin yenilebilmesi ve istenmeyen etkilere daha az rastlanması, aminoglikozidler ve kinolonlar gibi konsantrasyona bağımlı antibiyotiklerin yüksek dozda günde bir kez uygulanmasını haklı çıkaran nedenlerdir (9,12).

Zamana bağımlı aktivite gösteren antibiyotiklerde ise etkinliği belirleyen asıl parametre MİK değerinin üzerinde geçen süredir. Etkinlik, MİK'i aşan serbest ilaç konsantrasyonunun ortamdaki süresinin uzun-

luğu ölçüsünde artar (T>MİK) (13). Optimum etkinlik için, serum antibiyotik düzeyi doz aralarındaki sürenin en az %50-60'ında MİK düzeyinin üzerinde bulunmalıdır (2). Bu grupta etkinlik konsantrasyondan bağımsızdır ve dozun yüksekliğine değil sıklığına bağlıdır. Beta-laktam antibiyotikler, vankomisin ve makrolidler bakterisidal etkinliklerini asıl olarak bu yolla gösterirler (2,13). MİK üzerinde geçen süre uzadıkça etkinliğin de artacağı görüşünden yola çıkılarak, bu antibiyotiklerin sürekli infüzyonu ile daha başarılı sonuçlar alınabileceğini bildiren çalışmalar yapılmıştır (14). Özellikle kistik fibroz, osteomyelit ve endokardit gibi ciddi olgularda, beta-laktam antibiyotiklerin sürekli infüzyonunun en etkin tedavi yöntemi olduğu ileri sürülmüştür (15). Ciddi yanık olgularında sürekli vankomisin infüzyonunun serum konsantrasyonlarındaki iniş-çıkışları önleyerek tedavi etkinliğini artırdığı bildirilmiştir (15).

Görülüyor ki, bir antibiyotiğin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin iyi bilinmesi, o antibiyotikten en etkin şekilde yararlanılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Yüce K. *Antibiyotikler ve İnfeksiyon Hastalıklarında Tedavi Prensipleri*. İzmir, Bilgehan Basımevi, 1988.
2. Cars O. *Efficacy of beta-lactam antibiotics: Integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;27:29.
3. Baron EJ, Chang RS, Howard DH, Miller JN, Turner JA. *Medical Microbiology: A Short Course*, Wiley-Liss, New York, 1994.
4. Richmond MH. *Beta-lactam antibiotics. The background of their use as therapeutic agents*. *Paddon-Brooks Limited, Kent, 1981:107*.
5. Cunha BA, Ortega AM. *Antibiotic failure*. *Med Clin North Am*. 1995;79:663.
6. Özgüven V, Dizer U. *Sefalosporinler*. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji kitabında*. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002;202.
7. Craig WA. *Choosing an antibiotic on the basis of pharmacodynamics*. *Ear Nose Throat J* 77 1998; (Suppl 6):7.
8. Klutman NE. *Selecting antibiotics based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles*. *Pharm Pract Mang Q* 1996;16(2):9.
9. Lacy K, Nicolau DP, Nightingale H, Quintiliani R. *The pharmacodynamics of aminoglycosides*. *Clin Infect Dis* 1998;27:23.
10. Freeman CD, Nicolau DP, Beliveau PP, Nightingale CH. *Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice*. *J Antimicrobiol Chemother* 1997;39:677.
11. Vogelman B, Gudmundsson S, Turnidge J, Leggett J, Craig WA. *In vivo post antibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice*. *J Infect Dis* 1988;157:287.
12. Cunningham R, Humhreys H. *Once-daily gentamicin: translating theory into practice*. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;50:151.
13. Bouvier d' Yvoire MJY, Mire PH. *Dosage regimens of antibacterials. Implications of a pharmacokinetic/pharmacodynamic model*. *Clin Drug Invest* 1996;11:229.
14. Carbon C. *Impact of antibiotic dosage Schedule on efficacy in experimental endocarditis*. *Scan J Infect Dis* 74 1990;(Suppl):163.
15. Yamantürk P. *Zamana bağımlı aktivite gösteren antibiyotikler*. *ANKEM Derg* 2000;14(3):244.

ANTİBİYOTİĞİN EMNİYETİ VE GÜVENİRLİLİĞİNİN KLİNİĞE YANSIMALARI

Onur URAL

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Konya

Antibiyotiklerin kullanımındaki temel özelliklerden ikisi emniyet ve güvenilirliktir. Bu iki özellik antibiyotik geliştirme aşamalarında da önemlidir.

Bu nedenle antibiyotığın emniyet ve güvenilirliğinin kliniğe yansımaları iki aşamada inceleyebiliriz;

1. Antibiyotığın geliştirilmesi aşaması (Ruhsatlandırma öncesi)
2. Antibiyotığın klinik kullanıma sunumu (Ruhsatlandırma sonrası)

1-ANTİBİYOTİĞİN GELİŞTİRİLMESİ AŞAMASI

Bu aşama klinik öncesi ve klinik deneme dönemlerine ayrılır:

a. Klinik öncesi değerlendirme

b. Klinik denemeler dönemi

b₁-Birinci dönem(Faz-I)

b₂-İkinci dönem(Faz-II)

b₃-Üçüncü dönem(Faz-III)

b₄-Dördüncü dönem(Faz-IV) ayrılır.

a-KLİNİK ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Yeni ilaç bulunması ve geliştirilmesi ile uğraşan kurumlarda yılda binlerce kimyasal madde sentezlenir ve bunların büyük bir kısmı klinik öncesi denemeler sonucunda elimine edilir. Genellikle birkaç tane klinik denemeye tabi tutulmaya değer bulunur.

Yeni sentez edilen maddeler, genellikle toksite deneylerine tabi tutulmadan önce TARAMA TESTLERİNE tabi tutulur.

TARAMA TESTLERİ

Öngörülen etkiye göre çok çeşitli tarama testleri vardır. Tarama testlerinin ortak özellikleri şunlardır:

1. Basit olmalı, kısa sürede orta derecede eğitim görmüş teknisyenler tarafından yapılabilmesi
2. Ucuza çıkmalı
3. İnsanda kullanılacağı durumla ilgili etki için özgül olmalı ve bu etkiyi **güvenilir bir şekilde** ortaya çıkarmalıdır.
 - İlacın farmakolojik etki profili saptanır,
 - Doz bağımlı yan etkileri,
 - Toksik etkileri incelenir,
 - İlacın etki etmesi istenen organ veya sistem dışındaki organ ve sistemler üzerindeki (özellikle yaşamsal önemi olanlar) etkileri araştırılır.

TOKSİSİTE DENEYLERİ

Bu basamakta deney hayvanlarında ilaç adayı bileşiklerin farmakolojik ve toksik etkilerinin doz ile ilişkili olarak bir profili ortaya çıkartılır.

Bulunan toksik etki öngörülen farmakolojik etkinin bir "uzantısı" ise yani onun doza bağlı olarak artmış şekli ise, bu durum ilaç için bir sakınca sayılmayabilir. Ancak incelenen madde, farmakolojik etki-

si ile ilişkisi olmayan ve özellikle ufak dozlarda ortaya çıkan toksik etkiler gösteriyorsa, bu durum insanda kullanılma şansını azaltır.

Toksiste incelemeleri 3 şekilde olur:

1-Akut toksisite deneyleri:

İlacın belirli tek dozlarından sonra çabuk ortaya çıkan toksisiteyi ve bundan en fazla etkilenen organları saptamayı hedefler.

2-Subakut ve kronik toksisite deneyleri:

Uzun süre tekrarlanan şekilde verilen ilacın dayanç gösterilen dozu saptamayı ve toksisite halinde en fazla etkilenen organları belirlemeyi amaçlar. Kronik toksisite deneyleri için en az 3 aylık bir süre önerilmektedir.

3-Özel toksisite çalışmaları

- a. Reprodüktif toksisite (teratojenitesi dahil)
- b. Mutajenik etki (genotoksiste)
- c. Kanserojenik etki.

Hayvanlardaki toksisite verilerinin insanlarda öngörülen değerin kısıtlı olduğu unutulmamalıdır.

b-KLİNİK DENEMELER DÖNEMİ

Klinik denemelerin amacı, yeni ilacın

- 1- Öngörülen tıbbi kullanılış yerindeki etkinliğini (Efikasitesinin) kanıtlanması
- 2- İnsandaki istenmeyen yan etkilerini yani **GÜVENLİLİĞİNİ** belirlemek
- 3- Aynı amaçla kullanılan ilaçlara göre etkinliğini, yarar/zarar oranını kıyaslamaktır.

Yeni araştırma ilaçlarının klinik denemeleri üç dönemde (fazda) yapılır. Birinci dönem (Faz-I) denemeleri:

Bu dönemde ilacın insana ilk olarak uygulanması söz konusudur. Bu döneme ait çalışmaların başlıca 3 amacı vardır.

- 1- İnsanın ilaca karşı dayanımı saptamak, özellikle kullanılacak dozun üst sınırını belirlemek (MTD: Maksimum tolere edilebilir doz)
- 2- İlacın vücuttaki yazgısını, yani farmakokinetik özellikleri saptamak
- 3- İlacın istenmeyen akut etkilerini ortaya çıkarmak.

Faz-I denemelerine başlamadan önce ilk aşama, **insana verilecek ilk dozun saptanmasıdır**. İlk dozun belirlenmesinde klinik öncesi deney verileri, klinik farmakolojik deneyim önemli rol oynar.

Öznelde ilacın güvenliliği ve tolere edilebilirliği ile ilgili olarak yaşamsal fizyolojik parametreler (EKG ve EEG dahil), hematolojik (koagülasyon dahil) laboratuvar incelemeleri, karaciğer, böbrek, pankreas fonksiyonları, kas enzimleri ve metabolizma ile ilgili testler yapılır.

İkinci dönem (Faz-II) denemeleri:

Genellikle sağlam öznelere saptanan tolere edilebilir dozla ve varsa yerini tutucu farmakolojik etki ile ilgili verilere göre, kısıtlı sayıda (genellikle birkaç yüz kadar) hasta üzerinde, **ilacın klinik etkinliği ni ve güvenliliğini** kanıtlamak için temel araştırmalar yapılır.

Bu döneme bazı kaynaklarda **etkililik ve güvenlilik inceleme dönemi** de denir.

Faz-I'de tolere edilebilir doz tespit edilirler (gönüllülerde).

Faz-II'de terapötik doz aralığı bulunur (hastalarda).

Faz-II'deki kontrollü denemelerdeki amaç; esas olarak ilacın **etkililik ve güvenliliğinin**, çok fazla yatırım ve emek gerektiren Faz-III denemelerinin yapılabilirliğini, verimliliğini ve haklılığını, kısaca yapmaya değer olduğunu kanıtlamaktır.

Faz-II'nin hastalarda etkili dozu ve doz aralığını bulmaya yönelik bölümüne (Faz-IIa) denir. Bu periyotta saptanan dozlarla yeterli deneyim kazanmak ve etkinliği pekiştirmek için kontrollü denemelerin yapıldığı bölümüne Faz-IIb denir.

Üçüncü dönem (Faz-III) denemeleri:

Çok sayıda hasta ile yapılır.

- İlacın terapötik etkinliğinin, yan tesirleri ve yarar/zarar oranı gibi güvenlikle ilgili parametrelerinin saptanmasına, etkililik ve güvenlilik bakımından diğer ilaçlarla kıyaslanmasına yöneliktir.
- Bu döneme **karşılaştırmalı tedavi ve güvenlilik inceleme dönemi** adı da verilir.

Deneme süresi Faz-II'den uzundur. Süreyi kısa tutmak ve fazla sayıda hastada uygulamak için, ilaç aynı protokole göre ve aynı zamanda çok sayıda hastanede başlanır (Çok merkezli çalışma).

2-ANTİBİYOTİĞİN KLİNİK KULLANIMA SUNUMU

Bu dönem Faz-IV çalışmaları ile başlayan dönemi ve sonrasını içerir. Bu dönemi 2'ye ayırabiliriz:

- a- Pazarlama sonrası gözetim (surveys) çalışmaları
- b- İlacın yeni kullanım şekilleri için geliştirme çalışmaları
- b₁-Yeni endikasyon çalışmaları
- b₂-Yeni veriliş yolu yöntemleri çalışmaları
- b₃-Yeni hasta popülasyonu çalışmaları (Gebeler, emziren kadınlar)

Faz-IV çalışmaları sırasında;

- İlaç etkileşimleri
- Kombinasyon çalışmaları
- Genişletilmiş güvenlik çalışmaları
- Tohumlama (Seeding) çalışmaları da yapılır.

Pazarlama sonrası surveyans çalışmalarının artması farmakovijilans disiplini geliştirmiştir. Farmakovijilans, ilaçların istenmeyen etkilerini izleme, önleme ve bu etkilerini gerçekten ilacın alınmasıyla nedensel ilişkisinin olup olmadığı, ilişki varsa bunun derecesini araştırma ile uğraşan bir çalışma alanıdır.

İlaçların istenmeyen etkileri için yan tesir de kullanılır. Yan tesir (etki) deyimi, toksik etkileri kapsamaz. Bu amaçla **ters ilaç reaksiyonları ve ters olay deyimleri** kullanılmaktadır.

Ters ilaç reaksiyonları ilacın kullanılma amaçları olan tedavi, profilaksi, tanı veya fizyolojik fonksiyonları değiştirmek için, normal dozlarda verilmesi durumunda insanda ortaya çıkan istenmeyen, çoğu zaman zararlı olan ilaç yanıtlarıdır.

Ters olay: Bir farmasötik ürün verilen hastada ortaya çıkan ve verilen ilaçla mutlaka nedensel ilişki göstermesi gerektirmeyen herhangi bir tıbbi olaydır.

Ters reaksiyonların 2 ana tipi vardır:

A-tipi ters ilaç reaksiyonları: İlacın normal dozlarda verilmesi ile ortaya çıkan, fakat istenmeyen farmakolojik etkilerine veya istenen

farmakolojik etkisinin aşırı olmasına bağlı olağan sayılan yanıtlardır.

B-tipi reaksiyonlar: İlacın bilinen farmakolojik etki profilinden ve ya toksikoloji profilinden beklenmeyen reaksiyonlardır.

A-tipi reaksiyonlar **öngörülebilir-doza bağımlıdır-kaçınılması mümkündür.**

B-tipi reaksiyonlar **öngörülemez-doza bağımlı olmayan, olağan dışı, daha ciddi reaksiyonlardır.**

Ciddi ters olay veya ciddi ters ilaç reaksiyonu tanımı,

-Herhangi bir dozda meydana gelen

- * Ölümüne neden olan veya
- * Yaşamı tehdit eden veya
- * Hastaneye yatırılmayı gerektiren veya hastanede kalış süresini uzatan veya
- * Kalıcı veya belirgin yetiyitimi/sakatlık yapan veya
- * Konjenital anomali, doğuştan sakatlık yapan herhangi bir ters tıbbi olaydır.

İnsanlarda toksisite incelemeleri bakımından Faz-IV çalışmalarının önemi:

Bir çok yeni ilaç ruhsatlandırılıp pazarlanmasından kısa veya uzunca bir süre sonra, ciddi veya yaşamı tehdit eden ters ilaç reaksiyonlarına neden olduğunun görülmesi, pazarlama sonrası gözetim çalışmaları ile mümkün olmuştur. Bu sayede ilaçlar kullanımdan kaldırılmış veya üreticileri tarafından geri çekilmiştir.

Farmakovijilans sistemlerinin gelişmesi:

Farmakovijilans alanında ilk sistematik çalışmalar ABD'de kloramfenikolün aplastik anemi yaptığının saptanması üzerine Amerikan Tıp Birliği tarafından başlatılmıştır. 1952'de bu kuruluş ilaca bağlı kan diskrazisi olgularını toplamaya, 1960'da da FDA ters ilaç reaksiyonlarına ait bildirimleri toplamaya başlamış.

1961'de Almanya ve bazı Avrupa ülkelerinde bir uyku ilacı olarak gebelerde de kullanılan talidomide bağlı görülen, yüzlerde kongenital anomali, ekstremite sakatlığı, Faz-IV'ün pazarlama sonrası gözetiminin (surveys) ve farmakovijilansın önemini arttırmıştır.

1992'de temofloksasine bağlı hemolitik anemi olgularının sıklığındaki artış ilacın firma tarafından toplatılmasına neden olmuştur.

1999'da travofloksasin, ciddi karaciğer yetmezliğine bağlı 14 olgunun rapor edilmesi üzerine, üretici firma ilacını toplatmıştır.

Antibiyotiklerin kullanıldığı kişilerdeki

- Karaciğer yetmezliği
- Böbrek yetmezliği
- Gebelik
- Laktasyon emniyet ve güvenliliği etkileyen dönemlerdir. Bu dönemlerde veya durumlarda antibiyotik seçerken veya kullanırken dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer hastalarında antibiyotiklerin emniyet ve güvenlilikle kullanımı:

Karaciğer hastalarında ilaç kullanımı, altta yatan karaciğer hastalığının niteliği ve kullanılacak ilaçlar tarafından belirlenen kompleks bir olaydır. (Hepatosellüler fonksiyon bozukluğu, dolaşım özelliğinin değişmesi, biliyer sekresyonlarda bozukluk, sıvı volümü artışı, hormonal değişiklikler gibi)

İleri derecede karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması yerine böbrek yolu ile atılan ilaçlar seçilmelidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda antibiyotiklerin emniyet ve güvenlilikle kullanımı:

Böbrek yolu ile atılan antibiyotiklerin çoğunun toksik-terapötik doz aralığı geniştir. Bunlarda doz ayarlaması kreatinin klirensine göre yapılır.

Doz ayarlaması toksik-terapötik doz aralığı dar olan aminoglikozid gibi antibiyotiklerde daha önemlidir.

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması 2 şekilde yapılabilir;
1-Yükleme ve idame doz:

Böbrek yolu ile atılan antibiyotikler için gerekirse yükleme doz yapılır. İdame doz kreatinin klirensine göre yapılır.

Orta derecede böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi: 40-60 ml/dk) günlük doz yarısı kadar azaltılır, doz aralığı değiştirilmez.

Ciddi böbrek yetmezliğinde (kreatinin klirensi: 10-40 ml/dk) günlük doz yarısı kadar azaltılır, doz aralığı 2 kat uzatılır.

2-Aminoglikozid dozu:

Aminoglikozidlerin toksik-terapötik doz aralığı dar olduğundan ve böbrek toksite potansiyeline sahip olduğundan, böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır.

Günlük doz tek defada verilmelidir.

İdrarda renal tubuler silindir takibi, aminoglikozid toksitesini kreatinin klirensine göre daha duyarlı bir şekilde gösterir.

Gebelik ve laktasyonda antibiyotiklerin emniyet ve güvenlilikle kullanımı:

Gebelik ve laktasyon döneminde antibiyotik kullanımı olağanüstü dikkat gerektirir. FDA tarafından ilaçların fetal yaşamdaki olumsuz etkilerinin sınıflaması şöyledir:

Kategori A: Kontrollü insan çalışmalarında risk gösterilememiş (Özellikle gebeliğin ilk 3 ayında ve sonraki aylarında fetal risk olduğu gösterilmediği gibi, olasılıkta yoktur.)

Kategori B: İnsanlarda risk kanıtı yok. Bu gruptaki ilaçlar için özellikle ilk trimestire ait kontrollü ve kesin sonuçlar veren insan çalışmaları yoktur. Hayvan deneylerinde risk gösterilmemiştir.

Kategori C: Bu grupta hayvanlarda olumsuz fetal etkiler (teratojenik, embriyosidal) gösterilmiştir. Gebelerde kontrollü araştırma yoktur. Yeterli hayvan ve insan çalışması bulunmamaktadır. Olası yarar, oluşabilecekleri fetal riski dengelediklerinde kullanılmalıdır.

Kategori D: İnsanda fetal risk vardır. Ancak sağlayacağı maternal yarar nedeni ile, taşıdığı fetal riske rağmen gebelerde kullanılabilir.

Kategori X: İnsan ve hayvan çalışmalarında fetal anomaliler belirlenmiştir.

Sonuç olarak antibiyotiğin emniyet ve güvenilirliği, ilacın sentezinden kullanımına kadar olan dönemlerde olduğu gibi, kullanıma sunulduktan sonra da önemini devam ettirmektedir. Böylece antibiyotiğin daha uygun endikasyonlarda, konağa ait özel durumlarda (karaciğer yetmezliği, gebelik vb) güvenle kullanımı ortaya çıkmaktadır.

Piyasaya sürülmeden ortaya çıkan emniyet ve güvenliliği zedeleyen problemleri, o ilacın ruhsatlandırma aşamasına gelmemesi ile sonuçlanır. Piyasada kullanılan antibiyotiğin emniyet ve güvenliliği ile ilgili problemler kullananlar için yaşamı tehdit edebilecek olaylara ve sonuçta ilacın piyasadan toplatılmasına neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Yeni ilaç bulma yolları. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 2. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara. 2001. 1-10.

2. Kayaalp SO. İlaç geliştirmede klinik çalışma dönemleri ve farmasötik geliştirme. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 2. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara. 2001. 20-39.
3. Kayaalp SO. Klinik öncesi değerlendirme. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 2. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara. 2001.11-9.
4. Kayaalp SO. Farmakovijilans. Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 2. Baskı, Feryal Matbaacılık, Ankara. 2001. 238-57.
5. Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ. Discovery and development of drugs. Clinical Pharmacology. Eight edition, Churchill Livingstone, New York. 1997, 40-6.
6. Laurence DR, Bennett PN, Brown MJ. Evaluation of drugs in man. Clinical Pharmacology. Eight edition, Churchill Livingstone, New York. 1997, 47-63.
7. Kuhlmann J. Drug development process. European clinical pharmacology summer school. October.31-November.4, 2001. Antalya. 44-56.
8. Wensing G. First use in man and early evaluation of efficacy and safety. European clinical pharmacology summer school. October.31-November.4, 2001. Antalya.57-66.
9. Thuermann PA. Good clinical practise. European clinical pharmacology summer school. October.31-November.4, 2001. Antalya.75-8.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Method end measurement in pharmacology. Pharmacology. Fourth edition, Churchill Livingstone, Edinburgh. 1999. 47-60.
11. İbrahimoğlu L. Gebelikte antibiyotik kullanımı. Antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin istenmeyen etkileri (Ed. Yalman A). Lugas Yayıncılık, İstanbul, 1993;109-20.
12. Şimşek SA. Antimikrobiklerin böbreğe istenmeyen etkileri. Antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin istenmeyen etkileri (Ed. Yalman A). Lugas Yayıncılık, İstanbul, 1993;196-208.
13. Köksal İ. Antimikrobiklerin karaciğere istenmeyen etkileri. Antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin istenmeyen etkileri (Ed. Yalman A). Lugas Yayıncılık, İstanbul, 1993; 209-17.
14. Eroğlu L. Antimikrobik ilaçların istenmeyen etkilerine genel bakış. Antibiyotik kullanımı ve antibiyotiklerin istenmeyen etkileri (Ed. Yalman A). Lugas Yayıncılık, İstanbul, 1993; 156-63.
15. Altıparmak MR, Apaydın S. Böbrek yetersizliğinde antimikrobik tedavi. Günümüzde antimikrobik tedavi. (Editörler, Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A), Em Ofset, İstanbul, 1998, 159-67.
16. Sonsuz A. Karaciğer hastalarında antibiyotik kullanımı. Günümüzde antimikrobik tedavi. (Editörler, Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A), Em Ofset, İstanbul, 1998, 168-71.
17. Çepni İ, İdil HM. Gebelikte ve emzirme döneminde antimikrobik kullanımı. Günümüzde antimikrobik tedavi. (Editörler, Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A), Em Ofset, İstanbul, 1998, 172-86.
18. Akova M. Renal yetmezlik ve antibiyotik kullanımı. Klinik uygulamada antibiyotikler ve diğer antimikrobiyal ilaçlar. (Ed. Akalın E). Feryal Matbaası, Ankara, 1994; 338-48.
19. Uzun Ö, Akalın HE. Kronik karaciğer yetmezliği ve antibiyotik kullanımı. Klinik uygulamada antibiyotikler ve diğer antimikrobiyal ilaçlar. (Ed. Akalın E). Feryal Matbaası, Ankara, 1994; 347-54.
20. Uzun Ö, Ünal S. Gebelikte antimikrobiyal tedavi ilkeleri. Klinik uygulamada antibiyotikler ve diğer antimikrobiyal ilaçlar. (Ed. Akalın E). Feryal Matbaası, Ankara, 1994; 355-64.

ANTİBİYOTİK BİYÖYARARLANIMININ KLİNİĞE YANSIMALARI

Pınar YAMANTÜRK

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AB Dalı, İstanbul

Antibiyotik etkisi saptanan maddelerin sistemik olarak insana uygulanması yıllar süren araştırmalar gerektirmiştir. Aslında yüzyıllar öncesinden böyle bir etkinin varlığı çeşitli toplumlarca fark edilmiş, ancak ilaç olarak antibiyotikler altmış yılı biraz aşkın bir süredir insanlığın kullanımındadır. Toksikite, sistemik kullanımın önündeki ilk engel olmuş daha sonraları daha etkili ve toksisitesi düşük antibiyotikler elde edilmiştir. Sistemik kullanım sırasında, dozun gün içinde yinelenme gereğinin anlaşılması ile antibiyotiklerin farmakokinetik özelliklerini inceleme çalışmaları başlamıştır.

Zamanla bu çabalar yerini, sürekli yeni antibiyotikler sentezlemeye terk etmiş iken, araştırmacılar yalnızca son on yılda antibiyotiklerin kullanımını optimal hale getirmek için yeniden çaba harcamaya başlamışlardır. Günümüzde, ilacın organizmada uğradığı değişiklikler olan farmakokinetik ve organizmada yol açtığı değişiklikler olan farmakodinamik özellikleri ile ilgili araştırmalar ilaç geliştirme ve ilacı değerlendirmede önemli rol oynamaktadırlar (1,2,3).

Ağızdan alınan ya da doku içine damar dışı yollardan verilen bir ilacın sistemik dolaşıma etkin konsantrasyonda geçebilmesi, verilmiş yoldan emiliminin iyi olması ile ilgilidir. Ağızdan alınan ilaçların mide asidinden etkilenmemesi, barsak mukozasını geçebilmesi, aynı zamanda barsak duvarı ya da karaciğerde onu etkisiz hale getirebilecek enzimlerden kurtulması gerekmektedir. Bu tür engelleri aşabilen bir ilacın *emilim hızı* ve *derecesi* olarak ifade edilen *biyoyararlanımının* iyi olduğundan söz edilebilir (4). Ancak ilaçların biyoyararlanımları, mide pH'si, alınan gıda, barsak motilitesi, barsak duvarı ya da karaciğer enzim aktivitelerindeki değişikliklerden etkilenmektedir. Bu nedenle, belli bir preparatın biyoyararlanımı hastanın metabolik enzim düzeyleri gibi fizyolojik ve bulantı-kusma, ishal, şok gibi patolojik özellikleri ile değerlendirilmelidir.

Aynı etkin maddeyi içeren farklı müstahzarlar arasında biyoyararlanım farkı olabilir. Bunun benzer olması *biyoeşdeğerlikle* ifade edilmektedir. Biyoeşdeğerliğin sözkonusu olabilmesi için ise bu ilaçların *farmasötik eşdeğer* olmaları gerekmektedir (5). İki farklı müstahzar, aynı etkin maddenin ya da maddelerin aynı molar miktarını, aynı ya da karşılaştırılabilir standartlara uyan farmasötik biçimler içinde içeriyorlarsa farmasötik eşdeğerdirler. Biyoeşdeğerlik geniş anlamı ile farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın aynı molar dozda verilmişinden sonra biyoyararlanımlarının, böylece terapötik etkilerinin hem etkinlik hem de güvenlik bakımından aynı olmasını sağlayacak kadar benzer olmasıdır. İlaçların biyoyararlanımları ve biyoeşdeğer olup olmadıkları *in vitro* ve *in vivo* yöntemlerle saptanmaktadır.

Bir antibiyotiğin emilimini de, hastanın fizyolojik, patolojik özellikleri ile birlikte, farmasötik preparat tipi, verilmiş yolu ve uygulama sıklığı belirlemektedir. Ağız yolu ile alındığında tamamı emilebilen antibiyotikler, amoksisilin, doksisisiklin, kloramfenikol ve rifampin iken, bu şekilde iyi emilemeyen antibiyotik grupları sefalosporin, penisilin, aminoglikozid, vankomisin ve polimiksin olarak sayılabilir (6-9).

Yiyecek alımı ile bazı antibiyotiklerin biyoyararlanımı değişebilir. Bu değişim, biyoyararlanımın artışı, azalması ya da gecikmesi şeklinde olabilir. Biyoeşdeğerlilik çalışmaları sağlıklı gönüllülerde emilim değişikliğinin olup olmadığını değerlendiren çalışmalar olduğundan, klinik uygulamada hastanın fizyolojik ve patolojik koşulları göz önüne alınmalıdır. Diyetin içeriği ve uygulanan sıvı hacmi düşünülmesi gereken diğer durumlardır. İlaça göre bu farklılıklar ilacın etkisini değiştirebilir. Tetrasiklinlerin ve fluorokinolonların süt, süt ürünleri ve anti-asidler gibi mineral içeren preparatlar ile birlikte alınmaları emilimlerini önlemektedir (10,11). Yağlı yiyecek alımından sonra alben-dazol, griseofulvin, itrakonazol ve mebendazolün emilimi artmaktadır (12). Tüm yiyecekler fakat özellikle karbonhidratlar izoniazidin emilimini azaltmaktadır (12). AntiHİV ilaçlar arasında da biyoyararlanımın yiyeceklerden olumsuz etkilenenleri didanozin, indinavir, zalsitabin ve zidovudindir (12). Lamivudinin emilimi ise yiyeceklerle gecikmele birlikte emilen miktarı değiştirmemektedir. Sakinavir yiyecek alımından sonra uygulanmalı, ritonavir özellikle tile yiyeceklerle alınmalı stavudinin emilimi ise yiyeceklerden etkilenmez. Klaritromisinin biyoyararlanımı yiyeceklerle artmakta, azitromisin ise mide boşken alınmalıdır. Perfloksasin ve rifabutinin emilimi yiyeceklerden etkilenmemektedir (12).

Öte yandan, proton pompa inhibitörü lansoprazolün amoksisilin ve klaritromisin ile aynı anda kullanımı sonucu, aktif 14-OH-klaritromisin metaboliti ve lansoprazolün serum düzeyleri artmakla, birlikte bu sonuçlar terapötik etkide belirgin bir değişiklik göstermemiştir (13). Bu çalışmada klaritromisinin metabolitinin Tmax değeri uzamış, AUC ve Cmax değeri artmış, emilimi uzamıştır.

Sonuç olarak, tedavi etkinliğinin artışı, toksisite riskinin azaltılması, direnç gelişiminin önlenmesi ve tedavi maliyetinin azaltılması antibiyotiklerin farmakodinamik özellikleri yanında farmakokinetik özelliklerinin iyi değerlendirilmesi ile gerçekleştirilir (1,2,3,14). Biyoyararlanımın da, akılcı antibiyotik kullanımı için farmakokinetik özellikler arasında önemle düşünülmesi gereken bir parametre olduğu tartışılmaz bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Derendorf H, Meibohm B. *Modelling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives. Pharm Res* 1999; 16: 176-85
2. Liu P, Müller M, Derendorf H. *Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 285-90
3. Scaglione F. *Can PK/PD be used in everyday clinical practice. Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 349-53
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Absorption and distribution of drugs. 4th ed. London: Churchill Livingstone, 1999: 61-77*
5. Kayaalp SO. *Müstahzarlar arasındaki biyoeşdeğerlik. Klinik Farmakolojinin Esasları ve İnsandaki İlaç Araştırmaları ile İlgili Resmi*

- Düzenlemeler, Ankara: Feryal Matbaacılık, 1996:209-96.
6. Mandell GL, Petri WA. Antimicrobial agents: penicillins, cephalosporins, and other ν -lactam antibiotics. In Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill, 1996:1073-101
 7. Chambers HF, Sande MA. Antimicrobial agents: aminoglycosides. In Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill, 1996:1103-121
 8. Kapusnik-Uner JE, Sande MA, Chambers HF. Antimicrobial agents: tetracyclines, chloramphenicol, erythromycin and miscellaneous antibacterial agents. In Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill, 1996:1073-101
 9. Mandell GL, Petri WA. Antimicrobial agents: drugs used in the chemotherapy of tuberculosis and leprosy In Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York, McGraw Hill, 1996:1155-174
 10. Neuvonen PJ. Interactions with the absorption of tetracyclines. *Drugs*, 1976; 11: 45-54
 11. Hoogkamer JFW, Kleinbloesem CH. The effect of milk consumption on the pharmacokinetics of fleroxacin and ciprofloxacin in healthy volunteers. *Drugs* 1995; 49 (suppl 2): 346-8
 12. Fraga Fuentes MD, Garcia Diaz B, de Juana Velasco P, Bermejo Vicedo MT. Influence of foods on the absorption of antimicrobial agents. *Nutr Hosp* 1997; 12: 277-88
 13. Mainz D, Borner K, Koeppe P, Kotwas J, Lode H. Pharmacokinetics of lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin after simultaneous and single administration. *J Antimicrob Agents Chemother* 2002; 50: 699-706
 14. Wise R, Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. *Eur Respir J* 1999; 14 : 221-9

BLASTOCYSTOSIS

Ülgen Z. OK

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji AB Dalı, Manisa

En sık rastlanan insan barsak protozoonu olmasına karşın patojenitesi halen tartışmalı olan *Blastocystis hominis*'in taksonomisi de kesinlik kazanmamıştır (1, 2). Önceleri vakuoler, granüler ve ameboid olmak üzere üç ayrı şekil tanımlanmış, ardından kist, avakuoler ve multivakuoler şekillerden de söz edilmiştir (3). Enfeksiyonun bulaş şekli tam olarak bilinmemekle birlikte, son veriler enfeksiyonun bulaşından dış ortama daha dayanıklı olan kist şeklinin sorumlu olduğunu düşündürmektedir (2). Enfeksiyona ait risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, içme suyu kalitesi ile enfeksiyon sıklığı arasında önemli düzeyde bir ilişki saptanmıştır (4). Avustralya'da evcil kedi ve köpeklerin çoğunun dışkıında *B. hominis*'e rastlanmış, evcil hayvanların insanlar için enfeksiyon kaynağı olabileceği öne sürülmüştür (5).

Klinik ve Patogenez

B. hominis'in patojenitesi halen tartışılmaktaysa da son yayınların önemli bir bölümü organizmanın patojen olabileceğini desteklemektedir (3, 6-15). Etkenin patojen olduğunu savunanlardan bazıları X40 büyütmede bir mikroskop sahasında beşten fazla *B. hominis* bulunmasını bir patojenite kriteri olarak değerlendirirken, diğerleri patojenitenin parazit sayısı ile ilişkili olmadığını ileri sürmektedir.

B. hominis'in, başta AIDS olmak üzere, bağışıklığı baskılanmış olgularda uzun süren veya tekrarlayan diyarelere yol açabildiği bildirilmiştir (1, 13). Bazı çalışmalarda bağışıklığı baskılanmış olgularda etkenin görülme sıklığında önemli bir değişiklik gözlenmemiş, ancak bu olguların bağışıklığı sağlam bireylere oranla daha sık semptom verdikleri bildirilmiştir (11, 14, 15). Kolon kanseri nedeniyle barsak tıkanıklığı gözlenen dört olguda *B. hominis* sayısında büyük artış gözlenmiş, cerrahi sonrası özgül sağaltım uygulanmaksızın enfeksiyon ortadan kalkmıştır (8). Benzer şekilde polikliniğimize diyare ve karın ağrısı yakınmalarıyla gelen yaşlı bir erkek hastada çok bol (X40)'lık objektifle her alanda 15-20) *B. hominis* saptanmış, sağaltıma dirençli olguda daha sonra kolon kanseri belirlenmiştir. *B. hominis*'in turist diyaresi ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). İrritabl kolon sendromlu hastalarda *B. hominis*'in önemli ölçüde daha sık görüldüğü (7) ve bu etkene karşı IgG antikorlarının, özellikle IgG2'nin, önemli derecede daha yüksek düzeylerde bulunduğu saptanmıştır (9). Barsak geçirgenliğinin blastocystosisli ve giardiasisli olgularda artış gösterirken, apatojen *Entamoeba coli* enfeksiyonlarında değişmediği belirlenmiştir (16). Yapılan çalışmalarda blastocystosisli olgularda saptanan yakınmaların başta diyare ve karın ağrısı olmak üzere gaz, iştahsızlık, konstipasyon, bulantı, kusma, halsizlik olduğu bildirilmiştir (1, 2).

Tanı

Laboratuvarların çoğu tanıyı vakuoler şekli görerek koymaktadır (3), bu şekil Lugol yöntemi ile bile kolayca ayırt edilebilirken, neredeyse vakuoler şekil kadar sık gözlenen granüler ve kist şekilleri, trikrom gibi kalıcı bir boyama yöntemi olmaksızın güç tanınır ve *Endolimax nana* gibi apatojen bazı parazitlerle rahatlıkla karıştırılabilir. Bu nedenle trikrom gibi kalıcı boyalar kullanılmaksızın yapılacak epide-

miyolojik araştırmalar yetersiz kalacaktır. *B. hominis*'i saptama sıklığı, yüksek optik kaliteli mikroskopların kullanımıyla da dramatik olarak artar (1). Kültür yönteminin de tanı şansını arttırdığı bildirilmiştir (17).

Blastocystis hominis Enfeksiyonu Tanısında Dikkat Edilecek Konular

1. Diğer barsak parazitlerinin aksine dışkıda saptanan *B. hominis* organizmasının miktarı (az, orta, bol gibi) bildirilmelidir.
2. Hastanın semptomları blastocystosisle bağlanmadan önce en az üç dışkı incelemesi ile diğer barsak parazitleri araştırılmalıdır.
3. Diğer olası enfeksiyon ajanları da gözönüne alınmalıdır.

Sağaltım

Blastocystosis sağaltımında en sık kullanılan ilaç metronidazoldür; ilaç çeşitli çalışmalarda 3-14 gün boyunca 0,25-2 gr/gün gibi geniş bir doz spektrumunda uygulanmış, bazı araştırmacılar tarafından etkili, bazılarının etkisiz bulunmuştur (1). Mısır'da yapılan bir çalışmada ornidazol *B. hominis*'e karşı en etkili ilaç olarak bulunmuş (6), oysa tarafımızdan yapılan bir araştırma sırasında üç olgunun tümünde etkisiz olmuştur (11). 5-nitroimidazollerin *B. hominis*'e karşı etkilerinin değişik çalışmalarda farklı bulunması bu ilaçlara karşı suşlar arasında direnç farklılığı olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Bengladeş ve Singapur'dan elde edilen suşlar arasında metronidazole karşı önemli derecede in vitro direnç farklılığı saptanmıştır (18). Ornidazole yanıt vermeyen bir olgumuzda trimetoprim-sülfametoksazolün başarılı olması (11) sonrasında, bu ilacın *B. hominis*'e karşı etkinliği araştırılmış, semptomatik 38 çocuğun 36'sında (%94,7) ve 15 erişkinin 14'ünde (%93,3) organizmanın eradikasyonunda etkili bulunmuştur (12). Trimetoprim-sülfametoksazol blastocystosis sağaltımında bir alternatif olarak gösterilmektedir (19).

KAYNAKLAR

1. Ok ÜZ, Üner A, Korkmaz M. Blastocystosis. In: Özcel MA, Ed. İmmün Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları No:12, Bornova, İzmir: Ege Ü. Basımevi, 1995: 43-9.
2. Tan KSW, Singh M, Yap EH. Recent advances in Blastocystis hominis research: hot spots in terra incognita. Int J Parasitol 2002; 32: 789-804.
3. Stenzel DJ, Boreham PF. Blastocystis hominis revisited. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 563-84.
4. Taamasri P, Mungtin M, Rangsin R, Tongupprakarn B, Areekul W, Leelayoova S. Transmission of intestinal blastocystosis related to the quality of drinking water. Southeast Asian J Trop Med Pub Health 2000; 31: 112-7.
5. Duda A, Stenzel DJ, Boreham PFL. Detection of Blastocystis sp. in domestic dogs and cats. Vet Parasitol 1998; 76: 9-17.
6. El-Masry N, Bassily S, Farid Z, Mansour N, Podgore JK. Eradication of Blastocystis hominis carriage: a comparative retrospective review of four

- antiprotozoal agents. *J Trop Med* 1993; 2: 9-13.
7. Giacometti A, Cirioni O, Fiorentini A, Fortuna M, Scalise G. Irritable bowel syndrome in patients with *Blastocystis hominis* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 436-9.
 8. Horiki N, Kaneda Y, Maruyama M, Fujita Y, Tachibana H. Intestinal blockage by carcinoma and *Blastocystis hominis* infection. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60: 400-2.
 9. Hussain R, Jaferi W, Zuberi S, Baqai R, Abrar N, Zaman V. Significantly increased IgG2 subclass antibody levels to *Blastocystis hominis* in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 301-6.
 10. Jelinek T, Peyerl G, Loscher T, von Sonnenburg F, Nothdurft HD. The role of *Blastocystis hominis* as a possible intestinal pathogen in travellers. *J Infect* 1997; 35: 63-6.
 11. Ok ÜZ, Cirit M, Üner A, Ok E, Akçiçek F, Başçı A, Özcel MA. Cryptosporidiosis and blastocystosis in renal transplant recipients. *Nephron* 1997; 75: 171-4.
 12. Ok ÜZ, Girginkardeşler N, Balcıoğlu C, Ertan P, Pırıldar T, Kilimcioğlu AA. Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole in *Blastocystis hominis* infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3245-7.
 13. Taşova Y, Şahin B, Koltaş S, Paydaş S. Clinical significance and frequency of *Blastocystis hominis* in Turkish patients with hematological malignancy. *Acta Med Okayama* 2000; 54: 133-6.
 14. Ok ÜZ, Kavaklı K, Çetingül N, Öztop S, Nişli G, Üner A, Özcel MA. Kemoterapi uygulanan tümörlü çocuklarda barsak parazitlerinin sıklığı. *T Parazit Derg* 1995; 19: 385-91.
 15. Ok ÜZ, Korkmaz M, Ok GE, Özkan AT, Ünsal A, Özcel MA. Kronik böbrek yetmezliğinde cryptosporidiosis ve blastocystosis. *T Parazit Derg* 1996; 20: 41-9.
 16. Dagci H, Ustun S, Taner MS, Ersoz G, Karacasu F, Budak S. Protozoon infections and intestinal permeability. *Acta Trop* 2002; 81: 1-5.
 17. Suresh K, Khairul Anuar A, Saminathan R, Ng KP, Init I. In vitro culture technique: a better diagnostic tool for *Blastocystis hominis*. *Int Med Res J* 1997; 1: 5-7.
 18. Hareesh K, Suresh K, Khairul Anus A, Saminathan S. Isolate resistance of *Blastocystis hominis* to metronidazole. *Trop Med Int Health* 1999; 4: 2747.
 19. Drugs for parasitic infections. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. April 2002 www.medletter.com

TOXOCARIASIS VE ALVEOLAR ECHINOCOCCOSIS

Metin KORKMAZ

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Parazitoloji AB Dalı, İzmir

Toxocariasis

Visceral larva migrans (VLM) kesin konağı insan olmayan nematod larvalarına bağlı, hipereozinofili, hepatomegali, ateş, geçici pulmoner infiltrasyon ve hipergammaglobulinemi ile karakterize bir hastalık olarak tanımlanır (1, 2). Potansiyel olarak VLM'a neden olabilecek birçok zoonotik nematod olmasına karşılık, en önemli etken olarak bir köpek ascaridi olan *Toxocara canis* gösterilir. Bu nedenle genelde VLM ve insan toxocariasisi eş anlamda kullanılır (3, 4). Evcil hayvan besleme alışkanlığı, *Toxocara* türlerinin köpeklerde yüksek oranlarda bulunması, başıboş köpek sayısının çokluğu, enfektif *Toxocara* yumurtalarının dış ortam koşullarına oldukça dirençli olması ve çocukların toprak ile oynama alışkanlıkları nedeniyle en sık görülen zoonotik hastalık olarak değerlendirilir (5).

Toxocariasis ikinci-evre larvaları içeren enfektif yumurtaların sindirim yoluyla alınmasıyla gelişir (6). barsakta yumurtadan çıkan larvalar kan veya lenf yolu ile karaciğer ve akciğere, buralardan da tüm dokulara geçer. Larva, çapından daha küçük, artık dolaşımında ilerleyemeyeceği bir damara ulaştığında o bölgede kalarak hemoraji ve granülomların oluşmasına neden olur (7). Deneysel olarak 10 yıldan fazla canlı kalabilecekleri saptanan bu larvalar, insan vücudunda yaşam döngüsünü tamamlayamadığından immatür kalır (6, 8).

Toxocariasis şiddeti ve süresi değişken olmakla beraber genelde yaşamı tehdit etmeyen bir hastalık olarak değerlendirilir. Hastalığın patogenezi başlıca vücutta bulunan ve göç edebilen larva sayısı, konağın larvaya karşı bağışık yanıtı ve larvanın yerleşim yeri etkiler (9). Reenfeksiyonlarda konağın hiperreaktif bir yanıt verebileceği, buna karşılık kalp ve santral sinir sistemine ise az sayıda larvanın ulaşmasında dahi klinik belirtilerin görülebileceği bildirilmektedir (10). Oküler larva migrans (OLM) olarak tanımlanan göz enfeksiyonlarında difüz panüveit, fokal posterior retinal granuloma veya periferik inflamatuvar kitle oluşabilir. Periferik inflamatuvar kitle, sıklıkla retina veya optik diskin çekilmesine yol açan vitröz bantlarla birlikte görülür ve etkilenen gözde genellikle ani görme kaybı gelişir (11).

Klinik olarak persistan eozinofili, hepatomegali, hipergammaglobulinemi, lenfadenopati, nedeni belirlenemeyen akciğer infiltrasyonları ve toprak yeme öyküsü bulunan bir çocukta ciddi bir şekilde toxocariasis düşünülmelidir (2). Hastalığa, karın ağrısı, anemi, lökositoz, soğukluk, anoreksi ve halsizlik eşlik edebilir (1, 2, 8).

Bronşial astımlı çocuklarda *Toxocara* enfeksiyonunun görülmesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (12). *T. canis*'in diğer çevresel faktörlerin yanında poliklonal IgE üretimini stimüle edebileceğini, allerjeye eğilimli çocuklarda allerjik astma neden olabileceğini ve belki de ekzema belirtilerinin ortaya çıkmasında bir etken olabileceğini bildirmektedir. *T. canis* larvalarına ait ekskretuar-sekretuar antijenlerin ürtikere neden olabileceği, oluşan klinik belirtilerin alınan larva sayısı ve reenfeksiyon sıklığına bağlı olarak değişebileceği ileri sürülmektedir (2).

İnsanlarda enfeksiyonun veya hastalığın prevalansı hakkında kesin bilgiler bulunmamakla birlikte, seroepidemiolojik çalışmalar seçilen

popülasyona bağlı olarak belirgin farklılıklar göstermektedir. Ülkemizde seropozitifliğin yaklaşık %10-40 arasında olduğu bildirilmektedir (13). Hastalığın genel insan popülasyonundaki insidansı konusundaki çalışmalar gerek ülkemizde, gerekse dünyada oldukça az olduğundan hastalık ve morbidite arasındaki ilişki yeterince açığa çıkarılmamıştır (8).

İnsanlarda *T. canis* enfeksiyonlarının insidans ve prevalansının henüz tam anlamı ile bilinmemesi tanıdaki güçlüklerle bağlantılıdır (14). *Toxocara* enfeksiyonunun kesin tanısının biyopsi ile konulabileceği, buna karşılık enfekte dokularda *Toxocara* larvalarının bulunması ve tanınmasının zor olması nedeniyle biyopsi pratik değildir. Etkenin insanlarda erişkin şekle geçememesi nedeniyle dışkıda *T. canis* yumurtalarının araştırılması ile tanı konulamaz. Bu nedenle toxocariasisin tanısı için deri ve serolojik testler önerilmiş ve geliştirilmeye çalışılmıştır. Hastalığın tanımlanmasından sonra, antijen olarak erişkin ekstraktları kullanılarak yapılan çeşitli serolojik testlerin spesifiteleri düşük bulunmuş ve tanı için yeterli görülmemiştir (3). Daha sonra yapılan araştırmalarda antijen olarak *T. canis* larvalarının ekskretuar-sekretuar (TES) antijenlerinin kullanılması ile sensitivite ve spesifitede büyük oranda artış saptanmıştır (14). Günümüzde toxocariasisin serolojik tanısında en fazla, TES antijenlere karşı oluşmuş antikorların *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile araştırılması kullanılmaktadır. ELISA yönteminin insanda toxocaral enfeksiyonların serolojik tanısında oldukça sensitif ve spesifik olduğu bir çok araştırmacı tarafından bildirilmektedir (14, 15). Glickman (15), ELISA yönteminin sensitivitesinin %78.3, spesifitesinin %92 olduğunu bildirmiştir.

Seropozitifliğin eğer uygulanan test spesifik ise geçirilmiş veya geçirilmekte olan enfeksiyonla eş anlamlı olarak kullanılabileceğini belirten Smith (16), larvalara ait TES antijenleri kullanılarak yapılan ELISA testinde sensitivite ve spesifitenin arttığını kabul etmekle beraber, ikinci evre *T. canis* larvalarının dış yüzeylerinde insan A ve B kan grubu benzeri proteinlerin bulunduğunu göstermiş, test sırasında anti-A veya anti-B isohemaglutininleri olan insan serumları kullanıldığı zaman, ES antijende parazitten kaynaklanan insan A ve B kan grubu benzeri maddeler bulunması nedeniyle yanlış yorumlanabileceğini belirtmiştir.

TES-ELISA yöntemi ile eski ve yeni enfeksiyonların ayrılmasını yöntemin en önemli dezavantajı olarak görülmektedir. Hernekadar yetişkin ve çocuklarda toxocariasis prevalansının farklı olmasına bağlı olarak akut enfeksiyondan sonra zamanla antikor düzeylerinin düşebileceği sonucuna varılmışsa da antikor düzeyleri eski ve yeni enfeksiyonları birbirinden ayırmak için kullanılamamaktadır (2, 15). Ayrıca göz enfeksiyonlarında serum ELISA düzeylerinin düşük veya negatif olabileceği, eğer hastadan intraokuler sıvı alınarak test yapılırsa güçlü bir şekilde pozitif çıkabileceği ve tanıya oldukça yardımcı olabileceği bildirilmektedir (17).

T. canis larvalarına ait TES antijenleri kullanılarak Western blotting ve ELISA yöntemleri karşılaştırıldığında her iki yöntemin birbirleriyle uyumlu olduğu, Western blotting yönteminin diğer helmint hastalıklar

larıyla enfekte insan serumlarında çapraz reaksiyona bağlı problemleri eleyebildiği, düşük moleküler ağırlıktaki bantların toxocariasis için spesifik olduğu bildirilmiştir (18).

Ülkemizde VLM yeterli epidemiyolojik veri bulunmamasının yanı sıra, serolojik yöntemlerden ELISA'nın rutinde sınırlı sayıda laboratuvar tarafından yürütülmesi, hastalığın önemini açığa çıkarmaya yönelik araştırmaları kısıtlamaktadır. Buna yönelik TES-ELISA yönteminin standardizasyonuna yönelik çalışmalar yapılmış ve sürekliliği sağlanmıştır. Doğrulama testi olarak, spesifitesinin yüksek olduğu bildirilen Western blotting yöntemi geliştirilmiş ve rutin tanı yöntemi olarak uygulamaya konulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Beaver PC, Snyder CH, Carrera GM, Dent JH, Lafferty JW. Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans. Report of three cases. *Pediatrics*. 1952; 9: 7-19.
2. Schantz PM. *Toxocara larva migrans* now. *Am J Trop Med Hyg*. 1989; 41 (3) Suppl: 21-34.
3. Ash LR. *Larva migrans* then. *Am J Trop Med Hyg*. 1989; 41 (3) Suppl: 18-20.
4. Woodruff AW, De Saviny D, Jacobs DE. Study of toxocaral infection in dog breeders. *Br Med J*. 1978; 2: 1747-1748.
5. Nichols RL. The etiology of visceral larva migrans. I. Diagnostic morphology of infective second-stage *Toxocara* larvae. *J Parasitol*. 1956; 42: 349-362
6. Beaver PC. The nature of visceral larva migrans. *J Parasitol*. 1969; 55 (1): 3-12.
7. Wade SE, Georgi JR. Radiolabeling and autoradiographic tracing of *Toxocara canis* larvae in male mice. *J Parasitol*. 1987; 73 (1): 116-120.
8. Glickman LT, Schantz PM. Epidemiology and pathogenesis of zoonotic toxocariasis. *Epidemiol Rev*. 1981; 3: 230-250.
9. Schantz PM, Glickman LT. Current concepts in parasitology. Toxocaral visceral larva migrans. *N Engl J Med*. 1978; 298(8): 436-439.
10. Magnaval JF, Galindo V, Glickman LT, Clanet M. Human *Toxocara* infection of the central nervous system and neurological disorders: a case-control study. *Parasitology*. 1997; 115:537-43
11. Sharkey JA, McKay PS. Ocular toxocariasis in patient with repeatedly negative ELISA titre to *Toxocara canis*. *Br J Ophthalmol*. 1993; 77: 253-254.
12. Lokman Hakim S, Thadasavanth M, Raden Shamilah RH, Yogeswari S. Prevalence of *Toxocara canis* antibody among children with bronchial asthma in Klang Hospital, Malaysia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997; 91: 528
13. Korkmaz M. Visceral larva migrans. İkinci evre *Toxocara canis* larvalarının in vitro kültürü, ekskretuar/sekretuar antijenin elde edilmesi ve ELISA yöntemi ile tanısı (Uzmanlık tezi). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, İzmir. (1998)
14. de Savigny DH, Voller A, Woodruff AW. Toxocariasis: serological diagnosis by enzyme immunoassay. *J Clin Pathol*. 1979; 32: 284-288.
15. Glickman L, Schantz P, Dombroske R, Cypess R. Evaluation of serodiagnostic tests for visceral larva migrans. *Am J Trop Med Hyg*. 1978; 27: 492-498.
16. Smith HV, Girdwood RWA, Kusel JR. Misinterpretation of toxocaral serodiagnostic tests. *Br Med J*. 1984; 288: 1235.
17. Sharkey JA, McKay PS. Ocular toxocariasis in patient with repeatedly negative ELISA titre to *Toxocara canis*. *Br J Ophthalmol*. 1993; 77: 253-254.
18. Magnaval JV, Fabre R, Maurières P, Charlet JP, de Larrard B. Application of the Western-blotting procedure for the immunodiagnosis of human toxocariasis. *Parasitol Res*. 1991; 77: 697-702.

Alveolar echinococcosis

İnsanların en öldürücü helmint hastalığı olarak tanımlanan alveolar echinococcosis (AE) *Echinococcus multilocularis*'in larval evresi tarafından oluşturulur. Enfeksiyon kaynağı olarak en önemli kesin kaynak olan tilkiler önemli rol oynar. Sıklıkla karaciğer kanseri olarak yanlış tanı konulan hastalık, son yıllarda kuzey yarım küredeki birçok ülkede önemli bir halk sağlığı olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (1).

E. granulosus tarafından oluşturulan kistik echinococcosis ile karşılaştırıldığında AE daha az sıklıkta görülmekle birlikte, enfeksiyonun genellikle ölümcül olması klinik önemini arttırmaktadır. Ülkemizde AE konusunda yapılmış kapsamlı bir araştırma olmaması nedeniyle, yaygınlığı konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak parazitin doğal yaşama koşulları ve halkımızın alışkanlıkları bu hastalığın ülkemizde bildirilenden daha yaygın olduğu düşüncesini güçlendirmektedir. Bildirilen olgu serilerinin çoğunluğunun Doğu Anadolu bölgesinden olması ve büyük bir kısmının geç dönemde saptanmış olması dikkat çekicidir (2, 3).

Yüksek ölüm riski taşıyan kuduz gibi bazı hastalıklara verilen özel önem, benzer şekilde ciddi bir enfeksiyon olan AE için henüz değerlendirilmemektedir. Son yıllardaki görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler hastalığın tanısında ilerlemeler sağlamakla birlikte (4), türe özgü spesifik serolojik tanı yöntemlerinin ülkemizde uygulamaya konulması ayrı bir önem taşır. Erken tanı konulan olgularda kist tamamen çıkarılabildiğinde cerrahi olarak iyi sonuçlar alınabilir (2, 3). Serolojik yöntemler ile yapılacak kitlesel tarama programları ile elde edilecek veriler risk faktörlerinin saptanması ve koruyucu önlemlerin alınmasını sağlayabilir (1).

KAYNAKLAR

1. Eckert J, Deplazes P. Alveolar echinococcosis in humans: the current situation in Central Europe and the need for countermeasures. *Parasitol Today*. 1999 15(8):315-9.
2. Aknoğlu A, Demiryöre H, Güzel C. Alveolar hydatid disease of the liver: a report on thirty-nine surgical cases in eastern Anatolia, Turkey. *Am J Trop Med Hyg*. 1991, 45(2):182-9.
3. Polat KY, Balık A, Çelebi F. Hepatic alveolar echinococcosis: clinical report from an endemic region. *Can J Surg*. 2002, 45(6):415-9.
4. Tarhan NC, Agildere AM, Gur G, Boyacıoğlu S. HASTE MRCP and MRI findings in alveolar echinococcosis of the liver. *Australas Radiol*. 2001, 45(4):496-500.

DİENTAMOEBİASİS

Nogay GİRGIN KARDEŞLER

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji AB Dalı, Manisa

Tarihçe ve sistematik

Dientamoebiasis insanların çekum ve kalın barsağının lümeninde yaşayan, hareketli bir amibe benzeyen ve yalnızca trofozoit şekli bulunan bir barsak protozoonu olan *Dientamoeba fragilis*'in neden olduğu başlıca karın ağrısı ve diyare ile karakterize bir enfeksiyondur. Organizma parazitolojik preparatlarda ilk kez 1907 yılında Wenyon tarafından gözlemlenmiş, daha sonra 1918 yılında Jepps ve Dobell tarafından tanımlanmıştır (1). *D. fragilis*'in taze preparatlarda genellikle hareketli olması ve sahip olduğu pseudopodlarla amibe benzemesi nedeniyle ilk yıllarda amip sınıflandırılmasına dahil edilmiş ancak, Dobell kümes hayvanlarının ve hindilerin kamçılı bir amibi olan *Histomonas meleagridis* ile yakın morfolojik benzerlikleri ortaya koymuş, bu organizmayla tipik bir kamçılı arasındaki farkın *D. fragilis*'te kamçının bulunmaması olduğu sonucuna varmıştır (2). Daha sonraki yıllarda Camp ve arkadaşları kültürde üretilen şekilleri üzerinde yapılan ışık ve elektron mikroskobu incelemelerine dayanarak, *D. fragilis*'i tekrar tanımlamış, Honigberg bu cinsin taksonomik pozisyonunu gözden geçirmiştir. *D. fragilis*'in kesin sınıflandırılması detaylı elektron mikroskopik incelemeler, antijenik araştırmalar ve içerdiği 16S-benzeri rRNA'nın sekans analizleri sonucunda kamçılılar arasında yerleştirilene kadar yapılamamıştır (3-6).

Morfoloji

Amip benzeri kamçılı veya organizma olarak da anılan, kist şekli bulunmayan, yalnızca hareketli amibe benzeyen trofozoit şekli bulunan *D. fragilis*'in çapı 3-22 µm arasında, ortalama 5-12 µm'dir. Sitoplazması ince granüler yapıda, içinde bakteri veya maya bulunan çok sayıda besin vakuolü yer alabilir. Hem taze dışkı örneklerinde hem de kültürde, pseudopodlarının yardımıyla *D. fragilis* hareketli olarak gözlemlenebilir (1,7-10). *D. fragilis* trofozoitleri kalıcı boyalı preparatlarda %60-80 oranında iki, %20-40 oranında bir, nadiren de üç veya dört nükleuslu olarak gözlenir. Sıklıkla iki nükleuslu şekli gözlemlenirken, tek nükleuslu şekline daha çok elverişsiz koşullarda rastlanır. Çekirdek zarında periferik kromatin yoktur, çekirdekçik tipik olarak oldukça geniş ve merkezi yerleşimlidir ve birkaç, genellikle dört, granülden meydana gelir. Elektron mikroskopik görüntüler ekstranükleer bir iğ ve trichomonad kamçılılarının diğer karakteristik yapılarını ortaya koymuştur (3,8,11-13). İnsanların çekum ve kalın barsağın lümeninde yaşayan *D. fragilis* taze dışkı örneklerinde daha çok gevşek ve sulu dışkılarda mukusun yoğun olduğu yerlerde bulunurken yarı katı dışkılarda dahi rastlanabilir (1,14,15).

Epidemiyoloji

Kist şekli bulunmayan *D. fragilis*'in geçiş yolu halen daha tam olarak bilinmemektedir. Kümes hayvanları ve hindilerin nematodu olan *Heterakis gallinae* yumurtalarının içinde taşındığı gösterilen yine bu türlerin kamçılı amibi *H. meleagridis*'de olduğu gibi, *D. fragilis* trofozoitlerinin de bir helmint yumurtasında bulunarak mide asidinden etkilenmeden ağız yoluyla alınabileceği düşünülmüş (1,9), Burrows ve

Swerdlow *Enterobius vermicularis* yumurtalarının içinde *D. fragilis* olabilecek küçük yapıların varlıklarını bildirmiştir (16). Ockert gönüllü olarak ağız yoluyla *E. vermicularis* yumurtalarını alarak kendini *D. fragilis* ile infekte etmeyi başarmış ve Almanya'da okul çocuklarında *D. fragilis* ve *E. vermicularis*'in birlikte beklenenden daha yüksek oranda görüldüklerini bildirmiştir (17,18). Anabilim Dalı'mız tarafından halen yürütülen geniş kapsamlı bir çalışmada da benzer şekilde, *D. fragilis* ve *E. vermicularis* enfeksiyonlarının birlikte aynı bireyde beklenen rasgele görülme oranından daha sık karşımıza çıkabileceği ön verilerini almaktayız (Yayınlanmamış veri).

D. fragilis tüm dünyada, çok farklı insidanslarda, ancak genellikle %1-5 arasındaki oranlarda saptanmaktadır. Kanada'da 1970-74 yılları arasında barsak parazitlerini araştırmak için 43.000 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada %4.2 oranında *D. fragilis* saptanmıştır (19). Los Angeles'da sosyoekonomik düzeyi düşük bir topluluk üzerinde yapılan çalışmada; 220 kişinin 115'inde (%52) dientamoebiasis saptanmıştır (20). Barcelona'da 1981 yılında bir hastanenin mikrobiyoloji laboratuvarında parazitolojik inceleme için gönderilen 650 dışkı örneğinin 183'ünde (%28.2) barsak protozoonları belirlenirken, tüm dışkı örneklerinin %7.8'inde *D. fragilis* saptanmıştır (21).

Yurdumuzda ise barsak parazitlerinin araştırması sırasında *D. fragilis*'in saptandığı çok az sayıda çalışma vardır. Barsak protozoonlarının tanısına yönelik bir araştırmada 311 dışkı örneğinin birinde (%0.3) (22), *Blastocystis hominis* yaygınlığının araştırıldığı diğer bir çalışmada 248 dışkı örneğinin 3'ünde (%1.2) (23) *D. fragilis* saptanırken, demir eksikliği anemili 100 erişkin hastanın ise 2'sinde (%2) bu parazite rastlanmıştır (24). Koproloji polikliniğimize başvuran 400 hasta üzerinde yaptığımız bir araştırmada 35 hastada (%8.8) *D. fragilis* saptanmıştır (25).

D. fragilis saptanan kişilerin yaşlarını incelediğimizde, bu organizmanın daha çok çocuk yaş grubunda ortaya çıktığı dikkatimizi çekmektedir. Yang ve Scholten'in 43.000 kişide %4.2 oranında *D. fragilis* saptadıkları araştırmada, *E. vermicularis*'in dağılımı ile uyumlu şekilde, *D. fragilis*'in gençlerde (<20 yaş) ve bayanlarda, yaşlılara ve erkeklere oranla oldukça yüksek insidansla görüldüğü belirlenmiştir (19). Bir başka çalışmada, 138 çocuktan *D. fragilis* saptanan 81'inin (%59) yaşlarının 4-6 yaşları arasında değiştiği, aynı zamanda *D. fragilis*'in tüm yaş gruplarında en sık saptanan parazit olduğu bildirilmiştir (26).

Klinik

D. fragilis dokuların içine girmez, ancak aşırı mukus salgılanması ve barsağın hipermotilitesi gibi mukoza irritasyonunu gösteren bazı kanıtlar vardır. *D. fragilis* enfeksiyonunda sıklıkla görülen belirtiler karın ağrısı, diyare, anoreksi, bulantı, kusma ve midede gazdır. Karın ağrısının karakteri, yerleşimi ve süresi oldukça değişkendir (1,12,15,27). Dışkıda kan genellikle görülmez. Daha az görülen belirtiler ise baş ağrısı, ateş, kilo kaybı ve yorgunluktur. Diyare ve karın ağrısı sıklıkla bir arada görüldüğü halde, diyare hastalığının daha çok bi-

inci veya ikinci haftası sırasında, karın ağrısı ise bir veya iki ay sonra daha baskın hale geçer. *D. fragilis* enfeksiyonlarında kaşıntı, ürtiker ve eosinofilinin de görülebileceği bildirilmiştir (15,28,29). Yalnızca *D. fragilis* saptanan 255 hastanın yarısından çoğunda ve önceden yapılan 19 çalışmada bildirilen 187 kayıtlı olguda diyare, karın ağrısı veya her ikisinin de görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca hastaların %11'inde anal kaşıntı olduğu saptanmıştır (19).

D. fragilis saptadığımız 35 hastanın 32'sinde yalnızca bu parazit bulunurken, saf dientamoebiasis hastalarının hastaların tamamına yakınında sindirim sistemi yakınmaları belirlenmiştir. Bu yakınmalar arasında en sık olarak karın ağrısı(%81.3), diyare (%71.9), iştahsızlık (%15.6), yorgunluk (%9.4) ve azalma oranlarda diğer belirtiler saptanmıştır (25).

Tanı

D. fragilis'in tanısı, bir gün veya daha uzun aralarla alınan en az 3 dışkı örneğinin trikrom veya demir hematoksilin gibi kalıcı boyalarla incelenmesine dayanmaktadır. Organizmanın dışkıda tanınabilir olarak kaldığı süre sınırlı olduğu için, örnekler ya dışkılamadan hemen sonra kısa süre içinde incelenmeli, ya da bir kısmı uygun bir fiksatifin içinde saklanmalıdır. Bu fiksatifler; polivinil alkol (PVA), modifiye Schaudinn veya sodyum asetat-asetik asit-formol (SAF) fiksatifleri olabilir (8,11,12,27,30). *D. fragilis*'in her türlü dışkıda bulunabileceği olasılığı inceleyen kişi tarafından düşünülmediği sürece, organizmanın rahatlıkla gözden kaçabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Sadece trofozoit şeklinin olması nedeniyle, önerilen fiksasyon ve kalıcı boyama yöntemlerinin uygulanmaması, *D. fragilis*'in tanısını güçleştirmekte, hatta olanaksız duruma getirmektedir.

D. fragilis'in tanısı için taze dışkıdan veya fiksatiflerde korunan örneklerden yapılan kalıcı boyalı preparatların eğitimli ve deneyimli bir mikroskopist tarafından incelenmesi şarttır. *D. fragilis* bulunduğu yanı sıra, *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba hartmanni*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii* veya *Blastocystis hominis* olarak değerlendirilebilir (1,8,12,19). Dobell, Robinson ve Boeck-Drobohlav besiyerlerinde kolayca üreyen *D. fragilis* trofozoitleri, distile suda 2 saat canlılıklarını sürdürebilir (31).

Sağaltım

D. fragilis enfeksiyonunun sağaltımı için standart antiamibik ilaçların yeterli olduğu gözükmektedir. Bu amaçla sıklıkla kullanılan dört ilaç olan tetrasiklin, diiodohidroksiklin, metronidazol ve paromomisin *D. fragilis* sağaltımında da etkili bulunmuştur (1,15,27,28,32).

Metronidazolün mutajenik ve karsinojenik etkisinin çocuklardaki kullanımını kısıtladığı öne sürülmüştür (15). Bu ilacın kesin etkisi ve uygun dozu henüz belirlenmemiş olmasına rağmen, bir çalışmada *D. fragilis*'in sağaltımında 5 çocuğa günde üç kez 250 mg 7 gün ve 1 çocuğa günde iki kez 250 mg 5 gün süreyle metronidazol sağaltımı etkili bulunmuştur (33). Tetrasiklin dış gelişimine olumsuz etkisinden dolayı çocuklarda kullanılmamaktadır. Yetişkinler için önerilen dozaj günlük 2 gramın 4 eşit doza bölünerek 7 gün süreyle kullanılmasıdır (15,32). Yurt dışında amebiasisin sağaltımında yıllarca kullanılmış olan diiodohidroksiklin günlük 40 mg/kg (en fazla 2 gr) dozunda 3 eşit dozda 20 gün süreyle (15,29,32,33), paromomisin ise günde toplam 25-30 mg/kg dozunda 3 eşit doza bölünerek 7 gün süreyle uygulanabilir (32).

D. fragilis saptadığımız 35 hastanın tamamına tek doz seknidazol verilmiş, 7. ve 14. günlerde yapılan kontrollerde 34 hastada parazitolojik iyileşme ilk dozda, bir hastada ise ikinci dozda sağlanmıştır. Değerlendirmenin daha sağlıklı yapılabilmesi için yalnızca *D. fragilis* saptanan ve seknidazol sağaltımı verilen 18 çocuk hastanın 16'sında (%88.9) ve 14 erişkin hastanın 9'unda (%64.3) semptomlar kaybol-

muş ve diğer tüm olgularda ise semptomlarda azalma saptanmıştır (25)

Korunma ve Sonuç

Geçiş yolu ile ilgili aydınlatılması gereken daha pek çok soru varken korunma için kesin uyarı ve öneriler vermek güçtür. Ancak geçiş yolunun kesinlik kazanmamasına rağmen, hijyen ve sanitasyonun yetersiz olduğu veya yakın temasın bulunduğu hallerde fekal oral geçiş olası gözükmektedir. Bulaşın bir helmint yumurtası aracılığı ile olduğu varsayıldığında, olası fekal oral geçiş engellenmeye çalışılmalı, ağız yoluyla alınan maddelerin dışkı ile bulaş önlenmeli ve toplum hijyen ve sanitasyon konusunda eğitilmelidir (1,8).

D. fragilis'in yüksek oranda görülebildiği çocuk bakım yuvaları, akıl hastaneleri, ve cezaevleri gibi birçok kişinin bir arada kaldığı ve kişisel hijyen ve sanitasyon kurallarına dikkat edilmeyen yerlerde epidemileri önlemek için tedbirler alınmalıdır (1,8,26).

Uygun tanı yöntemleri uygulandığında tüm dünyada yaygın olarak kolaylıkla saptanabilen *D. fragilis*, parazitoloji laboratuvarlarına başvuran tüm hastaların dışkı örneklerinde titizlikle aranmalı ve konuyla ilgili tüm sağlık çalışanları tarafından hiç de nadir olmayan bir diyare etkeni olduğu akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Beaver PC, Jung RC, Cupp EW. Protozoa and protozoan infections. In: *Clinical Parasitology 9th ed.* Philadelphia: Lea & Febiger, 1984; pp: 35-217.
2. Dobell C. Researches on the intestinal protozoa of monkeys and man. X. The life history of *Dientamoeba fragilis*. *Parasitol* 1940; 32: 417-61.
3. Camp RR, Mattern CFT, Honigberg BM. Study of *Dientamoeba fragilis* Jepps and Dobell. I. Electronmicroscopic observations of the binucleate stages. *J Protozool* 1974; 21: 69-79.
4. Honigberg BM. Study of *Dientamoeba fragilis* Jepps and Dobell. II. Taxonomic position and revision of the genus. *J Protozool* 1974; 21: 79-82.
5. Unat EK. Amöbiyazların tarihçesi. *Yaşarol Ş.* (Ed). Amöbiyazlar. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No: 4. 1985; 1-16.
6. Silberman JD, Clark CG, Sogin ML. *Dientamoeba* shares a recent common evolutionary history with the trichomonads. *Mol Biochem Parasitol* 1996; 76 (1-2): 311-4.
7. Windsor JJ, Johnson EH. *Dientamoeba fragilis*: the unflagellated human flagellate. *Br J Biomed Sci* 1999; 56: 293-306.
8. Garcia LS, Bruckner DA. Intestinal Protozoa: Flagellates and Ciliates. In: *Diagnostic Medical Parasitology. 2nd ed.* Washington D.C.: American Society for Microbiology. 1993; pp: 31-48.
9. Unat EK, Yücel A, Altaş K, Samastı M. Protozoonlar ve Parazitlikleri. *Unat'ın Tıp Parazitolojisi. İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Oluşan Hastalıkları. Protozoonlar ve Parazitlikleri. 5. baskı. İstanbul. Doğan Matbaası. 1995; 482-680.*
10. Yaşarol Ş. *Medikal Protozooloji. Medikal Parazitoloji. 2. baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No: 93. 1984; 41-164.*
11. Garcia LS. Laboratory Methods for Diagnosis of Parasitic Infections. In: Baron E.J., Finegold S.M. (Eds). *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology, 8th ed.* Missouri: C. V. Mosby Company, 1990; pp: 776-861.
12. Healy GR, Smith JS. Intestinal and Urogenital Protozoa. In: Balows A., Hausler W.J.jr., Herrmann K.L., Isenberg H.D., Shadomy H.J. (Eds). *Manuel of Clinical Microbiology, 5th ed.* Washington: American Society of Microbiology, 1991; pp: 751-70.
13. Wenrich DH. Studies on *Dientamoeba fragilis* (Protozoa). IV. Further observations, with an outline of present-day knowledge of this species. *J Parasitol* 1944; 30: 322-38.
14. Çetin ET, Anç Ö, Töreci K. Protozoonlar. *Tıbbi Parazitoloji. 2. baskı.*

- İstanbul: Çeliker Matbaacılık Sanayii ve Ticaret Kollektif Şirketi. 1979; 25-179.
15. Turner JA. Giardiasis and infections with *Dientamoeba fragilis*. *Ped Clin North America* 1985; 32:(4) 865-80.
 16. Burrows RB, Swerdlow MA. *Enterobius vermicularis* as a probable vector of *Dientamoeba fragilis*. *Am J Trop Med Hyg* 1956; 5: 258-265.
 17. Ockert G. Epidemiology of *Dientamoeba fragilis* Jepps and Dobell, 1918. 2. Attempt at species transfer with *Enterobius* eggs. *J Hyg Epidemiol Immunol* 1972; 16 (2): 222-5.
 18. Ockert G. Epidemiology of *Dientamoeba fragilis* Jepps and Dobell, 1918. 1. Spread of the species in child collectives. *J Hyg Epidemiol Immunol* 1972; 16 (2): 213-21.
 19. Yang J, Scholten T. *Dientamoeba fragilis*: A review with notes on its epidemiology, pathogenicity, mode of transmission and diagnosis. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26(1): 16-22.
 20. Millet VE, Spencer MJ, Chapin MR, Garcia LS, Yatabe JH, Stewart ME. Intestinal protozoan infection in a semicomunal group. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32(1): 54-60.
 21. Portus M, Prats G. Contribution to the knowledge of intestinal protozoa infestation in the hospital population of Barcelona. *Med Clin* 1981; 76 (5): 203-5.
 22. Ok ÜZ, Korkmaz M, Ok GE, Özkan AT, Özcel MA. Barsak protozoasının tanısında nativ-lugol, formol-eter konsantrasyon ve trichrome boyama yöntemlerinin karşılaştırılması. *T Parazitol Derg* 1996; 20 (1): 75-82.
 23. Üner A, Ertuğ S, Yurdagül C, Ertabaklar H, Akısu Ç. İzmir ve çevresinde insanlarda blastocystosis yaygınlığının araştırılması. 10. Ulusal Parazitoloji Kongresi Özet Kitabı 1997; 135.
 24. Yereli K, Saruç M, Özdemir E, Girginkardeşler N, Özbilgin A. Demir eksikliği anemisi saptanan erişkin hastalarda bağırsak protozoa insidansının araştırılması. *T Parazitol Derg* 1998; 22 (1): 29-31.
 25. Girginkardeşler N, Coşkun Ş, Balcıoğlu İC, Ertan P, Ok ÜZ. *Dientamoeba fragilis*, a neglected cause of diarrhea, successfully treated with secnidazole. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 110-3.
 26. Millet VE, Spencer MJ, Chapin MR, Garcia LS, Yatabe JH, Stewart ME. Intestinal protozoan infection in a semicomunal group. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32(1): 54-60.
 27. Butler WP. *Dientamoeba fragilis*. An unusual intestinal pathogen. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (9): 1811-3.
 28. Preiss U, Ockert G, Broemme S, Otto A. On the clinical importance of *Dientamoeba fragilis* infections in childhood. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1991; 35 (1): 27-34.
 29. Spencer MJ, Chapin MR, Garcia LS. *Dientamoeba fragilis*: a gastrointestinal protozoan infection in adults. *Am J Gastroenterol* 1982; 77 (8): 565-9.
 30. Grendon JH, Digiacomo RF, Frost FJ. *Dientamoeba fragilis* detection methods and prevalence: a survey of state public health laboratories. *Public Health Rep* 1991; 106 (3): 322-5.
 31. Sawangjaroen N, Luke R, Prociş P. Diagnosis by fecal culture of *Dientamoeba fragilis* infections in Australian patients with diarrhoea. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87 (2): 163-5.
 32. Jernigan JA, Pearson RD. Antiparasitic agents. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995; pp: 458-92.
 33. Spencer MJ, Garcia LS, Chapin MR. *Dientamoeba fragilis*, An intestinal pathogen in children? *Am J Dis Child* 1979; 133: 390-3.

FASYOLİYAZ

Rabin SABA

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Antalya

Fasciola hepatica, dünyanın hemen her yerinde çeşitli hayvanların (özellikle koyun, keçi, sığır) safra yollarına yerleşerek infeksiyon oluşturan bir trematodtur. Temel olarak besi hayvanlarını infekte etmesine karşın insan da kesin konakları arasındadır. İnsan olgularının coğrafik dağılımı, hayvan ve insan olguları arasındaki tahmin edilen uyumun çok düşük seviyede olduğunu göstermiştir. Fasyoliyazın büyük veterinerlik problemi olduğu bölgelerde, insanlarda hastalığın görülme oranı düşük bulunmuştur. Bu nedenle fasyoliyazın yalnızca sekonder zoonotik bir infeksiyon olarak düşünülmemesi, büyük bir tropikal hastalık olarak sınıflandırılması gerektiği bildirilmiştir.

Epidemiyoloji

Dünyada son tahminlere göre 2,4-17 milyon insanın *Fasciola hepatica* ile infekte olduğu belirtilmiştir. Mas-Coma et al., 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü bülteninde epidemiyolojiyi 4 ana başlıkta toplamışlardır¹: Dış kaynaklı olgular; kendisinden kaynaklanan, izole olgular; endemik olgular; epidemik olgular.

En yüksek oran, dışkı incelemesiyle %66,7, immünolojik yöntemlerle %53 oranında Bolivya Altiplano'dan bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan araştırmalarda, fasyoliyazın sıklıkla farklı ön tanımlarla yapılan operasyonlar sırasında tespit edildiği bildirilmiştir. Dışkı incelemelerinde *Fasciola hepatica* yumurtlarına, %0,009-%2,43 arasındaki sıklıkta rastlanmıştır²⁻⁴. Demirci vd tarafından Isparta bölgesinde hastaneye başvuran 756 eozinofili tespit edilen hastada ES-ELISA yöntemiyle fasyoliyaz araştırılmış, 46(%6,1) hastada pozitiflik tespit edilmiştir⁵. Bizim yaptığımız birinci basamağa başvuran 597 kişide yapılmış seroepidemiolojik bir çalışmada ise Antalya bölgesinde %3 oranında fasyoliyaz saptanmıştır⁶.

Fasyoliyaz, metaserkaryaların bulunduğu su bitkilerinin (başta su teresi olmak üzere) yenmesi, suların içilmesi veya kontamine mutfak aletlerinin kullanılmasıyla bulaşır. Hayvanlarda plasenta yoluyla bulaşabileceği de bildirilmiştir. Bulaşda, iklim, sıcaklık, nem, toprağın kimyasal yapısı, suyun florası, yeterli su kaynağı olması, tuvalet kullanma alışkanlığının olmaması, atık sularla bitkilerin sulanması önemli rol oynar.

Eyrim

Yumurtalar, safra yollarından barsağa gelirler ve buradan dışkı ile dışarı atılırlar. Bu yumurtaların gelişebilmesi için sulak bir yere ulaşmaları gerekir. Kuruluğa karşı dirençleri azdır, kısa sürede ölürlar. 25°C'de 14 günde, 16-19°C'de 5 haftada gelişen mirasidyumun yumurtadan çıkabilmesi için mor ötesi ışığa gereksinimi vardır. Işığın etkisiyle enzim salgılanarak kapağı kabuğa bağlayan madde erir ve mirasidyumlar yumurtadan çıkar. Mirasidyumların gelişebilmesi için 8-24 saat gibi kısa bir sürede kendisine uygun bir yumuşakçaya (*Lymnaea truncatula*) ulaşması gerekir. Bu yumuşakçalar bataklıklarda, su birikintilerinde, sulak çayırlarda yaşarlar. Kirpikleriyle yüzen mirasidyumlar, yumuşakçanın mantosundan girerek limf kanallarına ulaşır ve kirpiklerini kaybedip sporokiste dönüşürlar. Bir hafta sonra da tomur-

cuklanmayla çimlenme hücrelerinden redyalar oluşur. Uygun koşullarda redyalar hepatopankreasa göç ederler ve her birinden 10-20 tane serkarya gelişir. Bir yumuşakçada 500 kadar serkarya yetişir. Yumuşakçanın infekte olması ile serkarya çıkarması arasındaki süre yaklaşık 4-7 haftadır. Matur serkaryalar su birikintileri üzerine yerleşene kadar kısa bir süre kuyrukları aracılığı ile yüzerler. Başta su teresi (*Nasturtium officinale*) olmak üzere su bitkilerine yerleştikten sonra kuyruklarını kaybedip salgıları ile etraflarında kılıf geliştirerek 1-3 saat içinde metaserkaryaya dönüşürlar. Su teresi benzeri su bitkilerini yiyen ya da kontamine suyu içen son konakların ince barsaklarında, sindirim enzimleri ile dış çeperleri eriyerek metaserkaryaların içinde bulunan genç *Fasciola hepatica* lar serbest kalırlar. Bunlar barsak duvarını delerek periton boşluğuna, hepatotropizm göstererek Glisson kapsülüne ve karaciğer parankimine, buradan da safra yollarına geçerler. Prepatent periyod olarak da adlandırılan bu dönemde 3-4 ay içinde gelişip yumurtlamaya başlarlar. Geçiş sırasında bazı larvalar yollarını kaybederek periton boşluğuna veya ektopik alanlara gidebilirler.

Klinik

Klinik tablo 3 ana gruba (akut, kronik, asemptomatik) ayrılır. Akut dönemde ateş, ağrılı karaciğer büyümesi ve eozinofili triadı en önemli tanı koydurucu bulgulardır. Bu dönemdeki belirtiler genç parazitlerin karaciğere göçü sırasındaki doku hasarına bağlanmaktadır. Karın ağrısı sıklıkla sağ hipokondriyumda ya da epigastriumda nadiren de yaygın olarak hissedilir. Genellikle ani başlayan ve çok yüksek seyretmeyen ateş vardır. Halsizlik, iştahsızlık, terleme, kas ağrısı, eklem ve kemik ağrıları, bulantı, kusma, şiddetli baş ağrısı, zayıflama, sarılık, ishal, tekrarlayan ürtiker atakları görülebilir. *Fasciola hepatica*'nın safra yollarına geçişi ile kronik ya da latent dönem başlar. Akut dönemde tanı koyup tedavi edilemeyen olgularda 1-3 ay içerisinde bulguların kaybolabileceği veya kronik döneme geçilebileceği belirtilmiştir. Bulgular inflamatuvar yanıt ve safra yollarının tıkanmasına bağlıdır ve genellikle siliktir. Kolanjit, kolesistit bulgularıyla karışabilirken safra taşı ile birlikte bulunabilir. Mide ağrısı, karın şişkinliği, ağızda acılık hissi, geğirme, iştahsızlık, kilo kaybı, bulantı, genellikle yemeklerden sonra olan kusma, ishal-kabızlık atakları, ağır vakalarda ödem, kaşeksi görülebilir. Nadiren ataklar halinde ateş, karın ağrısı ve sarılık olabilir. Bir hastaya fasyoliyaz tanısı konduktan sonra, bu hastanın aile bireylerinin veya rutin tetkikler sonucu eozinofili tespit edilen hastaların incelenmesiyle asemptomatik fasyoliyaz tespit edilebilir. Nadiren genç *Fasciola hepatica*'ların karaciğer dışında bir organ-da görülmesi sonucu, yerleşim yerine özgü bulgular saptanabilir. En sık deri yerleşimi ile karşılaşılmıştır.

Tanı

Su teresi yeme veya ailede fasyoliyaz öyküsü, eozinofili, atipik karın ağrısı, ateş, nedeni bilinmeyen ateş, fokal karaciğer içi lezyonlar, granülomatöz hepatit, eozinofiliyle birlikte serösit, bilier kolik ve kolanjit varlığında fasyoliyazın da düşünülmesi gerekmektedir.

a- Parazitin doğrudan tanısı

Tanıda en güvenilir yol dışkıyla atılan yumurtaların görülmesidir. Ancak bu yöntemin duyarlılığı düşüktür. Henüz yumurta üretilmediği için akut dönemde, aralıklı yumurta atılımı nedeniyle kronik dönemde, ektopik yerleşimde tekrarlayan dışkı bakılarına rağmen yumurta saptanamayabilir. Ayrıca infekte hayvanın karaciğerini yiyen olgularda dışkıda yumurta saptandığı için yalancı pozitiflik söz konusudur. Dışkısında yumurta saptanmayan olgularda, duodenum sıvısının aspirasyonu ve enterotest ile yumurtaların saptanabileceği belirtilmiştir. İlk kez Akdeniz Üniversitesinde yapılan diğer bir yöntemde US eşliğinde safra kesesinin ince iğne aspirasyonudur⁷. Dışkı bakısında yumurtların az olabilmesi ve ağır olması nedeniyle çöktürme yöntemi önerilir.

b- Görüntüleme Yöntemleri

Akut dönemde, parankimal fazda bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) oldukça duyarlıdır. Karaciğer boyunca nadiren tek, genelde çok sayıda, küçük(<2cm.) hipodens nodüller lezyonlar görüntülenebilir. Daha çok periferik ve sağ lobda yerleşir. İnflamasyona bağlı karaciğer kapsülünde kalınlaşma, periferik kıvrımlı, dallı tüneler halinde görülen mikroapseler fasyolyazı akla getirir. Radyoaktif izotoplarla (⁹⁹Tcm ya da ¹⁹⁸Au) yapılan karaciğer sintigrafisinde, akut fazda çok sayıda fokal soğuk alanlar görülebilir. Bu alanlarda ⁶⁷Ga alınımı normal olabilir.

Ultrasonografi(USG), parazitin safra yollarına ve kesesine geçtiği kronik fazda duyarlıdır. Safra yollarında ya da kese içinde çok sayıda çizgisel, küresel veya oval, hipo-hiperekojen, akustik gölgelenme göstermeyen, bir kısmı küme halinde oluşumlar görülür. Safra yollarında genişleme ve safra kesesi duvarında kalınlaşma saptanabilir. Periferik parankimal lezyon, intrahepatik nodüller, hepatik mikroapseler görülebileceği gibi tamamen doğal yapılar da bildirilmiştir.

c- Serolojik Testler

Haftalarca dışkıda yumurta görülmeyen akut dönemde erken tanıda, düşük ya da sporadik yumurta üretimi olduğu zaman kronik dönemde doğrulamada, yalancı pozitifliği ayırmada ve ektopik fasyolyazıda serolojik testler önde gelir. Erişkin veya ekskretuar sekretuar (ES) anti-jenlerle hazırlanan ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi hızlı, duyarlı (%95-100) ve özgüldür (%93-97)⁸. E.granulosis, P.westermani, A.lumbricoides, S. mansoni gibi diğer parazitlerle çapraz reaksiyon verebilir.

Counterelectrophoresis (CEP)/Counter Immunoelectrophoresis(CI-EP) yöntemi ile dışkı ve serumda *Fasciola hepatica* antikorlarının ve anti-jenlerinin saptanabileceği, tedavi izleniminde kullanılabileceği bildirilmiştir. *Fasciola hepatica* infeksiyonlarında IFA (Indirect Fluorescent Antibody) ve ticari IHA (indirect hemagglutination) tanı kitinden yararlanılabilmektedir.

Tedavi

Fasyolyazlı bazı hastalarda tedavi olmadan iyileşme görülebilse de gelecekteki komplikasyonlarından dolayı asemptomatik olguların bile tedavi edilmesi gerekmektedir. tığı bildirilmiştir. Tedavi sonucunda

klirik belirtilerin kaybolması, duodenum aspirasyon sıvısında ve tekrarlayan dışkı bakılarında yumurtaların saptanamaması, 3-12 ay içinde laboratuvar bulgularının gerilemesi ya da kaybolması beklenmektedir. Tedavide ilk önerilen ilaç triklabendazoldur. 10-12 mg/kg günde tek doz ya da 12 saat arayla günde 2 doz, yemeklerle birlikte alınması önerilir. Çok iyi tolere edilebilen ilaç ile önemli bir yan etki saptanmasa da nadiren tedavinin 2-7. günlerinde parazitlerin ölmesi sonucu sağ üst kadranda kolik tarzda karın ağrısı görülebilir, spazmolitik tedaviye iyi yanıt verir. Burada esas sorun ilacın teminidir. Novartis firması tarafından üretilen ilaç Mısır'da Egaten ismiyle satışa sunulmuştur, ayrıca İsviçre'de firmanın çalıştığı bir eczaneden form ve para karşılığında temin edilebilmektedir. İkinci tercih bitionoldur, uzun süredir fasyolyaz tanısında 25-50 mg/gün dozunda, 5-30 gün (gün aşırı) süreyle önerilir. Ancak ilaç sadece CDC'den temin edilebilmektedir. Albendazolun, hayvan infeksiyonlarında erişkin parazitlere karşı oldukça etkili bulunduğu belirtilmektedir. Triklabendazol tedavisine yanıt vermeyen olgularda 20 gün süreyle kullanımı denlenmektedir ve etkili olduğu bildirilmektedir (kişisel iletişim).

Korunma

Fasyolyaz, iş gücü ve ekonomik kayıplara yol açabileceği için halk sağlığı açısından önemlidir. Korunmada:Halka hastalığın tanıtılması,su teresi gibi su bitkilerinin çiğ yenmemesi, iyice yıkandıktan sonra kaynar suya batırıp çıkarılması veya 60°C'de birkaç dakika tutulması veya limonlu,sirkeli suda yıkasınması önerilmektedir. İnfeksiyonlu bölgelerde şüpheli suların kaynatılarak içilmesi, hasta hayvanların tedavi edilmesi, yumuşakçalarla savaş için mollusidlerden yararlanılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mas-Coma MS, Esteban JG, Bargues MD: Epidemiology of human fascioliasis: a review and proposed new classification, *Bulletin of the World Health Organization* 1999; Vol:77(4):340-346.
2. Yılmaz H, Türkoğan K, Berktaş M, Akman N, Tuncer I, Algün E, Gül, Göz Y. Yüzcüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fak. Parazitoloji Lab. Başyüran 14 yaş ve üzerindeki hastalarda barsak parazitlerinin dağılımı. *T. Parazitoloji Dergisi* 1997;21(1):49-54.
3. Yılmaz H, Göz Y, Güdücüoğlu H, Gül A. Van'ın Erciş ilçesinde parazitöz sorunu. *T. Parazitoloji Dergisi* 1998;22(3):287-291.
4. Yılmaz H, Göz Y, Bozkurt H. Erciş Ziya Gökalp İlköğretim okulunda fasyolyaz ve bağırsak parazitözlerinin dağılımı. *T. Parazitoloji Dergisi* 1999;21(1):28-31.
5. Demirci M, Korkmaz M, Kaya S, Kuman A. Fascioliasis in Eosinophilic Patients in the Isparta Region of Turkey. *Infection* 2002;30:93-96.
6. Turhan ÖA. Antalya yöresinde *Fasciola hepatica* seroepidemiolojisi. *Uzmanlık Tezi Antalya,2003*
7. Kabaalioğlu A, Apaydın A, Sindel T, Lüleci E. US- guided gallbladder aspiration: A new diagnostic method for biliary fascioliasis. *Eur Radiol* 1999;9(5):880-882
8. Şakru N. Tanısı Kanıtlanmış Fascioliasis Olgularında Serolojik Yöntemlerin Değerlendirilmesi. *T.C. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Parazitoloji A.D. Doktora Tezi, 2000.*

SÜRVEYANS SİSTEMLERİ

Nurcan BAYKAM

Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Ankara

Sürveyans; sistematik bir biçimde verilerin toplanması, analiz edilmesi, elde edilen sonuçların yorumlanması ve sonuçta elde edilen bu bilgilerin ihtiyacı olanlara dağıtılması şeklinde tanımlanmaktadır(1). İdeal bir sürveyansın amacı elde edilen verilerin:

- Toplum sağlığını korumaya yönelik programlar yapanlara;
- Lokal, bölgesel, ulusal ve hatta uluslararası politika belirleyicilerine;
- Toplum sağlığı ile ilgili aktiviteleri yürütenlere;
- Toplum sağlığı ile ilgili uygulamaları geliştirmek için bilgiye ihtiyacı olan halka ve
- Kendi sağlığını daha iyi korumak ve iyileştirmek için kişisel uygulama yapan kişilere ulaştırılmasıdır.

Sürveyansın 3 esas komponenti vardır:

1. **Veri toplama:** Bu işlem pasif veri toplama sistemi şeklinde olabilir ki bu sistemde verileri toplayan birime veriler bildirilir. Bildirimi zorunlu hastalıkların sağlık otoritelerine bildirim gibi standart sistemlerde veri toplama pasif yöntemle olur. Alternatif bir yöntem ise verilerin aktif olarak toplanmasıdır ki bu sistemde veriler aktif olarak aranıp ortaya konur.
2. **Analiz:** Sonuçların analizi yorumlama sürecinin dinamik, uzmanlık ve bilimsellik gerektiren bir bölümüdür ve buradan çıkacak sonuçlar hareket planına esas teşkil edecek en önemli unsurlardır. Analizin yeterliliği, ilgili alanda tecrübe, analitik teknik yetenek ve ilgili halk sağlığı literatürüne ait yeterli bilgi birikimini gerektirmektedir.
3. **Dağıtım:** Bilginin gerekli yerlere uygun şekilde dağıtımı, zamanında, iletişim yetenekleri kullanılarak ve tecrübe ile mümkündür.

Birçok ülkede sürveyans sistemlerinin kendilerine göre belli bir kapasiteye oturtulması için bazal alt yapı ihtiyaçlarının karşılanması gerekir. Bu altyapıyı oluşturmak için öncelikle pratisyen hekimlere, yeterli laboratuvar desteğine ve iletişim sistemi oluşturmak için bazı formlara gereksinim vardır.

Sürveyans sıklıkla meraklı kişilerin zekice yaptıkları gözlem esasına dayanır. Bu durum özellikle yeni ortaya çıkan infeksiyonlar için geçerlidir.

Sürveyans sistemlerini kurma aşamasında karşılaşılan esas problemler, pratisyen hekimler ile sürveyans sırasında işlevi olan kurumlar arasındaki haberleşme, koordinasyon ve bağlantının yeterli olmamasından kaynaklanmaktadır. Sistemin başarısını etkileyen diğer konular ise metod standardizasyonu, laboratuvarların kalite güvenliği, sonuçların geri dağılımında zamanlama ve metodoloji olarak sıralanabilir.

Sürveyans sistemleri, güvenilir ve kesintisiz bir şekilde planlanıp uygulandığı takdirde bir çok alanda başarıyla kullanılabilir. Bu alanlar:

- a. Sağlık problemlerinin boyutlarının belirlenmesi
- b. Toplum sağlığı açısından önemli vakalara yönelik hızlı hareket planı belirlenmesi

- c. Hastalıkların toplum sağlığına etkisi açısından önemini değerlendirilmesi
- d. Yüksek risk altındaki toplumların tanımlanması
- e. Yeni ve gelişmekte olan sağlıkla ilgili sorunların tanımlanması
- f. Hastalıkların doğal seyrinin ortaya konması
- g. Salgınların tespit edilmesi
- h. Sağlıkla ilgili dağılım ve yayımın dokümente edilmesi
- i. Epidemiyolojik ve laboratuvar kaynaklı araştırmalara imkan sağlanması
- j. Varsayımların test edilmesi
- k. Kontrol ve önlem için kullanılan parametrelerin geliştirilmesi
- l. Enfeksiyon ajanlarındaki değişimlerin takip edilmesi
- m. İzolasyon çalışmalarının takip edilmesi
- n. Sağlık ile ilgili uygulamadaki değişikliklerin tespit edilmesi ve bununla ilgili yeni politikaların oluşturulması
- o. Planlama

Sürveyans çalışmaları rastgele planlanacak bir uygulama olmamalıdır. Sürveyans sisteminin amaçları uygun ve iyi geliştirilmiş olmalı, önceliği de gözönünde bulundurularak hedef gösterilecek ihtiyaç belirlenip planlama yapılmalıdır.

Sistemin kurulması öncesinde bir metod geliştirilmesine, bu metodların ve kullanılacak aletlerin sahada uygulanabilirliğini göstermeye yönelik çalışmalara gereksinim vardır. Geliştirilen metod uygulamaya konduğu takdirde sistem işleyebilir ve gelişebilir.

İyi planlanmış ve titizlikle uygulanan sürveyans sistemleri kalite verilerini ve bilgilerini de sunabilir. Zayıf sistemler ise ekonomik olarak gereksiz harcamalar yanı sıra yanlış yönlendirmelere de neden olur.

Sürveyansı yapılacak hastalıkları ve risk faktörlerini seçerken hastalıkla ilgili bazı kriterler de gözönünde bulundurulmalıdır: sıklık, ciddiyet, maliyet, korunabilirlik, bulaşıcılık ve toplumla ilgisi(2). Aksi takdirde sürveyans seçimi ilgi çekmeyen ve yetersiz bir seçim olur. Sürveyans programının oluşturulması sırasında işbirliği yapacak kişilerin öncelikleri belirlemedeki fikir birliği de önemli bir konudur. Bu durum sonraki uygulamalarda da görüş birliğini beraberinde getirecektir.

Sürveyans sistemlerinin başarılı olmasına ayrı özellikteki grupların karşılıklı işbirliği de yardımcı olacaktır.

Pasif Sürveyans Sistemleri

Pasif sistemler dinamik bir planlama ve yaklaşım gerektiren sistemlerdir. Bu sistemde verileri toplayan birime veriler bildirilir. Pasif sistemin en sık kullanıldığı alan, hastalık bildirim sistemleridir ve bu sistem doktorların merkezi sağlık otoritelerine hastalıkları bildirmeleri esasına dayanmaktadır. Hangi hastalıkların bildirileceği mevzuatlarla belirlenmektedir.

Eğer bir laboratuvara materyaller tanı veya mikrobiyolojik referans çalışma amaçlı olarak pasif şekilde geliyor ise, laboratuvar sistemleri de sürveyans verilerini ortaya koyabilir.

Ölüm raporları, hastalık başvuruları, hastane kayıtları ve sağlık sigortası şemalarında doktor ücret çizelgeleri pasif sürveyans sistemleri için örnek olarak verilebilir. Birçok ülkede salgın ataklarına hızlı müdahale edebilmek amacıyla pasif sürveyans sistemi kullanılmaktadır.

Bu sistemin amacı hastalıkların eğilimini saptamak, korunma ve kontrolüne yönelik olarak risk faktörlerini değerlendirebilmektir. Dikkatli ve metodolojik bir yaklaşımla faydalı sürveyans verileri ortaya konabilir. Sistemin uygulaması sonucunda elde edilen bilgilerin özellikle doktorlara geri dönüşümü sisteme uyumu daha da arttırmaktadır. Bu yeterince başarılamadığı taktirde doktorların hastalıkları pasif olarak bildirmesi de yetersiz olmaktadır.

Aktif Sürveyans Sistemi

Aktif sistemlerde veriler özel amaçlar için seçilmiş hedef grup veya bilgi ağından (network) araştırılarak elde edilir. Seçilmiş olan bu gruplar veya bilgi ağları popülasyonu temsil eden daha küçük gruplardır. Aktif sürveyans sisteminin içerdiği örnekler:

- Sentinel (seçilmiş) sistemler: alanlar, vakalar, tedarik ediciler
- Sürekliliği sağlık incelemeleri
- Veri tabanı bağlantılarını içerir.

Aktif sentinel çalışma yapılacak alanlar klinikler, hastaneler, risk altında olduğu bilinen popülasyona da hizmet veren sağlık merkezleri olabilir. Primer sağlık hizmeti veren pratik hekimlerin herbirinin içinde olduğu bilgi ağı sistemi kurulabilir. Böyle sentineller herhangi bir salgının oluşacağına dair erken değerlendirme imkanı yaratırlar ve bu durum özellikle sık görülen hastalıklar için oldukça anlamlıdır. Sentinel hekimler sıklıkla influenza sürveyansında etkilidirler. Ancak, bazı durumlarda, hekimler arası bilgi ağı akut flask paralizi gibi nadiren görülen olguların tespit edilmesinde de kullanılabilir. Sentinel vakalar, pratikte karşılaşılan problemlere, prosedürlere veya sistemlere dikkati çekmek açısından da anlamlı olması için öncesinde değerlendirilmesi yapılarak karar verilmiş olgulardır. Örneğin, anne ölüm oranları uzun yıllardan beri anne ve çocuk sağlığı programlarının yararlı olup olmadığını gösteren bir belirleyici olarak kullanılmaktadır.

Diğer aktif sürveyans sistemleri sağlık merkezlerindeki tekrarlayan veya sürekli devam eden sağlık ölçümlerini ve planlı incelemeleri içerir. Eğer veri tabanları çok iyi ve tecrübeli bir şekilde oluşturulmuş ise (hastalık başvuruları, sağlık güvencesi veri tabanları vb.) bu verileri aktif sürveyans amaçlı olarak kullanmak mümkündür.

Aktif ve pasif sürveyans sistemlerinin planlama sırasında gözönünde bulundurulması gereken avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Pasif sistemlerde bildirimde yetersizlik veya bildirim doğruluğundan emin olamama gibi sorunların yanısıra bildirilen raporların kaynağı gözönünde bulundurulurken taraflı davranmak da mümkündür. Bu sistemde kayıtlar biraz yavaş ve pahalı olabilir. Ancak kabul edilebilir zaman sürecinde pasif sürveyans sıklıkla etkili ve kullanılan bir sistemdir.

Aktif sürveyans, erken, zamanında ve eksiksiz bilgi oluşmasını sağlar ancak bunun için dikkatli bir biçimde metodolojinin geliştirilmesi ve verilerin yorumlanması şarttır. Aktif sürveyans sistemi de diğeri gibi uygulama aşamasında pahalı bir sistem olabilir.

Görüldüğü gibi idael bir sürveyans sistemi bulunmamakta olup genelde yaklaşım, sistemlerin kombine kullanımında ve bu uygulamaların daha başarılı sonuçlar verdiği görülmektedir.

İletişim/Haberleşme

Sürveyansın üçüncü komponenti dağıtım ve iletişim (haberleşme) dir. Veri toplanması, analiz ve yorumlamada öngörülen dinamik süreç

mutlaka dağıtım sırasında da olmalıdır. Eldeki bilgilerin, daha önceden tanımlanmış kitlelere nasıl ve hangi kanallar yoluyla iletileceği planlanmalıdır. Mesajın en uygun şekilde gönderilmesinin yanısıra ardından nasıl bir etki yaptığı da izlenmelidir(3). Sürveyans bilgilerinin iletişimini sağlamak profesyonel bir iştir ve sistem planlamasının en başında nasıl yapılacağı ortaya konmalıdır. Toplum sağlığı sistemlerinin güçlendirilmesi gereken en zayıf noktalarından biri elde edilen bilgilerin gerekli yerlere dağıtılmasıdır.

Sürveyans Sistemlerinin Geliştirilmesi (4)

Güncellenmeyen ve yeni gereksinimler doğrultusunda geliştirilmeyen sürveyans sistemleri yetersiz kabul edilir. Dinamik süreç içinde birçok faktör değişime uğrayacağından sürveyans sistemleri de sıklıkla yenilenme ihtiyacı gösterir. Sürveyans sistemlerinin geliştirilmesi de bir sistematik içinde yapılmalıdır. Yetersiz olan ölçüm şekilleri objektif olarak tespit edilip yeniden tanımlanarak tekrar projelendirilmelidir.

Yapılması gerekenler:

- Toplum sağlığının önemini açıklamak
- Sürveyans sistemini yürütmek için gerekli parasal ve personel ile ilgili kaynakları belirlemek
- Sistemin performansına yönelik güvenilir bulguları biraraya getirmek
 - Analiz ve verilerin yorumlanması sonucu elde edilen bilgilerin faydalı olması amacıyla yapılması gerekenleri belirlemek.
 - Aşağıdaki sisteme ait özellikleri açıklamak
 - amaçlar, vakalar, vaka tanımları
 - akış şeması
 - komponentler ve çalışma tarzı
 - etkinliğin artırılması
 - niteliklerin değerlendirilmesi
 - samimiyet
 - esneklik
 - kabul edilebilirlik
 - duyarlılık
 - tahmini pozitif değer
 - temsil etme
 - zamanlama
 - kaynak analizleri
 - sonuç öneriler

Halk sağlığına yönelik kaynakları en iyi şekilde kullanabilmek ancak halk sağlığı sürveyans sistemlerinin periyodik olarak yenilenmesi ile mümkündür. İdeal bir sistem mevcut değildir; ancak sistemler arası alışveriş sıklıkla yapılmalıdır. Her sistem kendine özgüdür ve personel, kaynak ve her komponenti için gereken harcamaları ile kazançlarını, amaçlarını da yerine getirmek koşulu ile dengelemek durumundadır.

KAYNAKLAR

- Thacker SB, Berkman RL. CDC surveillance update. Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention, 1988.
- Teutsch SM. Considerations in planning a surveillance system. In: Teutsch SM, Churchill RE, eds. Principles and practice of public health surveillance. Oxford, Oxford University Press 1994.
- Goodman RA, Remington PL, Howard RJ. Communicating information for action. In: Teutsch SM, Churchill RE, eds. Principles and practice of public health surveillance. Oxford, Oxford University Press 1994.
- Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems. Morbidity and Mortality Weekly Reports, July 27, 2001/50(RR13);1-35.

LABORATUVARA DAYALI SÜRVEYANS

Berrin ESEN

Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
(Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü), Ankara

Sürveyans, sürekli ve sistematik olarak verilerin toplanması, analizi ve değerlendirilmesi ile elde edilen bilgilerin ilgili kişilere geri bildirimini kapsayan dinamik bir süreçtir (1).

Sürveyansın amaçları; olayın büyüklüğünün tanımlanması, salgınların tespiti, endemik ülkelerde hastalık trendinin izlenmesi, yeni bir buluşun ya da uygulamanın etkilerinin saptanması, uygulanan bir programın etkinliğinin izlenmesi, hastalıkların gelecekteki etkileri üzerine tahminlerde bulunulması olarak özetlenebilir (1).

Enfeksiyon hastalıklarının surveyansı ile ilgili dünyada halen pek çok sorun olduğu gibi bir standardizasyondan da söz etmek pek mümkün değildir. Genellikle ülkeler kendi önceliklerine göre planlamalarını yapmakta ancak DSÖ ve EU gibi bazı uluslararası organizasyonlar dünyayı tehdit eden enfeksiyon hastalıklarına karşı alınabilecek global stratejiler oluşturarak ülkeleri bu konuda uyarmaktadırlar. Yanı sıra birçok ülkede çeşitli araştırmacılar geçmiş yıllardaki deneyimlerinden de faydalananak ülkelerindeki sistemin güncelleştirilmesine yönelik çalışmalarını sürdürmektedirler (2,3,4).

DSÖ'nün "2000 yılı Bulaşıcı Hastalıklar Raporu"nda (5) altı enfeksiyon hastalığının, dünyadaki enfeksiyon hastalıklarından ölümlerin %90'ından sorumlu olduğu bildirilmiştir. Söz konusu hastalıklar olarak akut solunum yolu hastalıkları, HIV/AIDS, diyareye yol açan hastalıklar, tüberküloz, sıtma ve kızamığın belirtildiği raporda ayrıca bulaşıcı hastalıklarla mücadelede entegre ve kollaboratif yaklaşımların daha etkin olacağı üzerinde durulmuş ve DSÖ'nün bulaşıcı hastalıklar ile ilgili öncelikleri arasında uluslararası önem arz eden bulaşıcı hastalıkların izlenebilirliği ve surveyansının güçlendirilmesi ile etkin cevapların alınmasının sağlanması ve gelişmekte olan endemik ülkelerde kullanılmak üzere yeni tanı araçlarının geliştirilmesi, yeni stratejiler ile bu ülkelerde araştırma kapasitelerinin güçlendirilmesi ve geliştirilmesinin yer aldığı bildirilmiştir.

Yine Avrupa Birliği'nin 2119/98EC sayılı konsey kararı ile bazı bulaşıcı hastalıkların toplulukta kontrolü ve önlenmesi için gerekli düzenlemeler yapılması kararlaştırılarak takip eden direktiflerde de üye ülkelerin uyum sürecinde bulaşıcı hastalıkların surveyansı ile ilgili gerekli yasal düzenlemeleri yapmaları istenmektedir. Daha sonra DSÖ ve EU temsilcileri ile DSÖ Avrupa Bölgesi Ülkeleri temsilcileri ile 2000 yılında İtalya'da yapılan toplantıda da surveyans sistemlerinin güçlendirilmesi, salgınlara karşı hazırlıklı olunması, kapasitenin geliştirilmesi, networklerin oluşturulması ve uluslararası işbirliğini içeren 36 maddelik bir öneri paketi sunulmuştur (6). 2002 yılında DSÖ Avrupa Bölgesi koordinatörlüğünde yapılan bir başka toplantının raporunda ise (7) enfeksiyon hastalıklarının ortaya çıkışı ve yayılması tehlikesine karşı ulusal ve uluslararası düzeyde ülke-

lerin hem epidemiyolojik hem de **laboratuvara dayalı surveyans stratejilerinin**; kontrol önlemlerinin **etkin, zamanında** olabilmesi ve **uygulanabilirliği** için güçlendirilmesi gerekliliğine dikkat çekilmiştir. Aynı raporda DSÖ'nün laboratuvara dayalı surveyans sistemlerinin oluşturulmasını destekleyeceği de bildirilmiştir. Toplantıda "Laboratuvar ve Bilgi Teknolojilerinin" geliştirilmesi ile "Ulusal Surveyans Sistemleri"nin desteklenmesi için bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Bu çerçevede laboratuvarlardan bilgi akışının önemine değinilmiş ve,

- Laboratuvarların çok farklı düzeylerde olabileceği,
- Farklı düzeylerdeki laboratuvarlardan elde edilecek verilerin sıklığının değişiklik göstereceği,
- Ekipman ve malzemenin yetersizliği,
- Birçok ülkede mikrobiyolojist ve epidemiyologların işbirliğinin yetersiz olduğu ve bu işbirliğinin güçlendirilmesi için acil önlemler alınması gerektiği,
- Laboratuvar yöntemlerinin standardizasyonu ve kalite güvenliği konuları üzerinde durulmuş, DSÖ'ne; ülkelere, halk sağlığı laboratuvarlarındaki çalışmaların standardizasyonuna yönelik destek ve yardımda bulunmasına ilişkin önerilerde bulunulmuştur.

DSÖ halen bu amaçla bir program yürütmekte olup ülkemiz de bu çalışma kapsamına alınmıştır (8). Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığından iki "Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı"nın katıldığı ve "Mikrobiyoloji Uzmanlarının Entegre kapasitelerinin geliştirilmesi" olarak anılan ve toplam ikibuçuk yıl sürecek olan programın amaçları şunlardır:

- Enfeksiyon hastalıkları için tanı kapasitelerinin artırılması,
- Halk sağlığı çalışmalarına katkı sağlanması,
- Ulusal ve uluslararası laboratuvarlar arasında networklerin geliştirilmesi ve zaman içinde bilgi değişiminin sağlanması,
- Tanı araçlarının ve örneklerin zamanında, uygun ve güvenli koşullarda laboratuvarlara ulaştırılmasının temini,
- Uygun kalite kontrol protokol ve prensiplerinin oluşturulmasıdır.

Bulaşıcı hastalıkların surveyansı ve kontrolünde **laboratuvarların rolü** şu şekilde özetlenebilir; (9)

- Epidemilerin saptanması ve doğrulanması,
- Endemik hastalıkların surveyansı
- Hastalık eliminasyonu ve eradikasyonu
- Yeni enfeksiyon etkenlerinin saptanması
- Antimikrobiyal direnç surveyansı

Epidemilerin saptanması: Bir salgın şüphesi durumunda laboratuvarlardan beklenen, tanının olabildiğince hızlı yapılma-

sıdır. Ancak burada en önemli nokta öncelikle durumun klinisyen tarafından fark edilerek laboratuvar testlerini istemesi ve durumu ilgililere bildirmesidir. Bunun için ise şüpheli olguların **hızlı ve sistematik** bir şekilde örneklerinin alınarak testlerin uygulanması gerekmektedir. Amaç, doğrulama için geçen sürenin kısaltılarak gerekli hareket planlarının bir an önce oluşturulmasıdır. Yeni metodların kullanılması enfeksiyon hızlarının saptanmasında algoritmelerin kullanılması, moleküler tiplendirme yöntemleri salgınlara hızlı tanısı için gereklidir (10). Laboratuvara dayalı surveyans ile spesifik etkenlerin lokalizasyonu ve sıklığı hakkında veriler elde edilerek etkenin beklenmedik bir zamanda ve beklenmedik bir şekilde artış gösrediğinin izlenmesi ve küme (cluster) oluşturduğunun hızlı tanısı mümkündür (11).

Hastane enfeksiyonlarının kontrolü ve yayılımının önlenmesi konusunda da laboratuvara dayalı surveyans çok önemlidir. Örneğin MRSA enfeksiyonlarında kolonize hastadan etkenin laboratuvarından izolasyonu ile kontrol önlemlerinin bir an önce alınması, kolonizasyon için yüksek risk taşıyan hastaların ve/veya hastane çalışanlarının kültürlerinin takibinde laboratuvara oldukça önemli görevler düşmektedir (12).

Endemik hastalıkların surveyansı: Özellikle bazı hastalıkların surveyansında laboratuvarların daha özel önemleri vardır. Bunlar; cinsel yolla bulaşan hastalıklar, kuduz, menenjit, sıtma, besin zehirlenmesi, tüberküloz, HIV/AIDS vb. Laboratuvara dayalı surveyans, hastalıkların epidemiyolojik özelliklerinin karakterizasyonu ile ilgili pek çok verinin toplanması ve izlenmesinde kullanılır (13,14).

Hastalık eliminasyonu ve eradikasyonu: Global Polio eradikasyon programındaki deneyimlerden de bilindiği gibi bir hastalığın eliminasyonu söz konusu olduğunda tüm şüpheli olguların laboratuvar tarafından doğrulanması son derece önem kazanır. Eliminasyon fazında ise laboratuvarlar, şüpheli olgulardan hastalığın laboratuvar tanısını sağlayacak uygun örneklerin/örneğin doğrulaması ve daha sonra bu olgu ile epidemiyolojik bağlantısı olan olgulara klinik olarak tanı konulmasını kolaylaştıracağı gibi böylece salgının doğrulanmasına da olanak sağlar. Bununla beraber laboratuvara dayalı surveyans, kolayca ulaşılabilir veri tabanı ile bazı hastalıklara karşı geliştirilmiş kontrol programlarının gerçekçi bir şekilde değerlendirilebilmesini sağlar (15,16).

Yeni enfeksiyon etkenlerinin saptanması: Mikroorganizmalar sürekli olarak buldukları yere adaptasyon gösterirler. Bu özellikleriyle bazen bilinen mikroorganizmaların değişik kökenleri olarak bazen de yeni enfeksiyon etkenleri olarak karşımıza çıkarlar. Aslında bu etkenler daha önce var oldukları halde tanımlanamamış mikroorganizmalar olup ya daha önceden konakçısı hayvan olan etkenler ya da çevrenin rezervuar olduğu etkenlerdir. Laboratuvarın bu çeşit etkenlerin tanımlanmasındaki rolü hayati önemde olup halk sağlığını tehdit eden bilinmeyen etkenlerin ortaya çıkartılmasını sağlamaları açısından da ayrıca önem taşırlar.

Antimikrobiyal direnç surveyansı: Antibiyotiklerin yaygın ve yanlış kullanımları sonucu gelişen antibiyotik direnci bugün enfeksiyon hastalıkları ile savaşta en önemli sorundur. Dünyada ve ülkemizde çeşitli mikroorganizmaların farklı an-

tiyotiklere karşı geliştirdikleri dirence ait pek çok çalışma mevcuttur. Laboratuvara dayalı surveyansın belki de en belirgin olarak önemini ortaya konulabildiği durumdur.

Özellikle **spesifik etkenlerin laboratuvara dayalı surveyansı** ile bu hastalıkların insidansının beklenenden daha az ya da daha yüksek olduğu sonucuna varılabilir ki bunun yanında insidansı etkileyebilecek faktörler de ortaya çıkartılarak bu faktörlerin gerçek durumu değiştirmemesi için önlemlere başvurulur (17). Dünyadada bu konuda en çok üzerinde durulan ve gelişmiş laboratuvara dayalı surveyansı yapılan etkenler gıda kaynaklı enfeksiyon etkenleridir. Yapılan çalışmalar hem gıda kaynaklı enfeksiyon etkenlerinin yıllara göre dağılımını göstermekte hem de elde edilen veriler etiyojik ajanı, bulaşma araçlarını ve hastalık ile ilgili faktörleri ortaya çıkararak direkt halk sağlığını korumaya yönelik stratejilerin geliştirilmesini sağladığını ortaya koymaktadır (18,19).

Bugün dünyada birçok enfeksiyon etkeni için spesifik networkler kurulmuş ve sınırların kalktığı dünyada her ülke kendisini dışarıdan gelebilecek enfeksiyon hastalıklarına karşı korumaya çalışmaktadır (10,20,21). Bu nedenle hem ulusal hem de uluslararası oluşturulmuş networkler ile hızlı iletişim, bilgi alışverişi, erken uyarı sistemlerinin kullanılması sağlanmaktadır. Halen ülkemizde ulusal düzeyde laboratuvarlar arasında böyle bir alt yapı bulunmamakla beraber bu konunun önemini giderek daha iyi anlaşılması ve sorgulanmaya başlaması umut vericidir. Ulusal işbirliği kadar uluslararası işbirliğinin de önemi kaçınılmaz olup ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın bu konu ile ilgili başlattığı çalışmaların devamlılığı için sistemin parçalarının işlenmesi çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Valenciano M, Columbier D, Helync B, Rodier G. *Principles of Surveillance; National Laboratory Capacity Course Cohort III; WHO-Lyon EPIET; October 2002.*
2. Choi BC, Pak AW. *Lessons for surveillance in the 21 st Century: a historical perspective from the past five millennia. Soz Praventivmed 2001; 46(6):361-8.*
3. Spitalny KC. *Learning to design new systems:communicable diseases surveillance. Public Health Manag Pract 1996 Fall; 2(4):40-1.*
4. Oshiro H, Kawamoto K, Nose T. *Surveillance system of infectious diseases in Japan. J Epidemiol 1996 Aug;6(Suppl1):S81-5.*
5. *Communicable Diseases 2000; Highlights of activities in 1999 and major challenges for the future: WHO/CDS/2000.1.*
6. *Consensus meeting on the surveillance of Infectious Diseases: WHO/CSR April 2000.*
7. *Meeting on Natural and International Epidemic Risks in the European Region: Strengthening Alert Mechanisms: WHO/CSR, February 2002.*
8. *World Health Assembly Resolution WHA54.14; Training courses for Laboratory Strengthening for the Detection of Epidemic-prone Diseases.*
9. *Chungong S. The role of the Laboratory in Epidemiological Surveillance, National Laboratory Capacity Course Cohort III; WHO-CSR-Lyon, October 2002.*
10. *Wallace DJ, Van Gilder T, Shallow S et al. Incidence of food-borne illness reported by the food-borne diseases active surveillance network (FoodNet)-1997. J Food Prot 2000 Jun; 63(6):807-9.*
11. *Hutwagner LC, Maloney EK, Bean NH, Shitsker L, Martin SM. Using Laboratory-based Surveillance data for prevention: An algorithm for detecting Salmonella Outbreaks. Emerg Infect Disaes. 1997 July-September; 3(3):395-400.*
12. *Boyce JM. MRSA patients: proven methods to treat colonization*

- and infection. *J Hosp Infect* 2001 Aug; 48 Suppl A: S9-14.
13. Walckiers D, Stroobant A, Yourassowsky E, Lion J, Cornelis R. A sentinel network of microbiological laboratories as a tool for surveillance of infectious diseases in Belgium. *Epidemiol Infect* 1991 Apr; 106(2):297-303.
 14. Robinson P, Griffith J, Taylor K, Carnie J, Jolley D, Hogg G, Nolan T. Laboratory enhanced surveillance for meningococcal diseases in Victoria. *J Pediatr Child Health* 2001 Oct; 37(5):S7-12.
 15. Plouin-Gaudon I, Vanhems P, Allard R, Sahajan F, Fabry J. Surveillance of laboratory based infections by biological and medical analyses: review of the literature.[Abstract]. *Sante Publique* 2000 Jun; 12 (2): 149-59.
 16. Mc Nicholas AM, Turley ML, Bennett SN. *C. trachomatis* and *N. gonorrhoeae* surveillance in New Zealand: comparison of laboratory and clinical data. *Aust N Z J Public Health* 2001 Aug; 25 (4):368-70.
 17. Van Duynhoven YT, De Jager CM, Heuvelink AE, Van Der Zwaluw WK, Maas hm, Van Pelt W, Wannet WJ. Enhanced laboratory based surveillance of Shiga-toxin-producing *Esherichia coli* O157 in Netherlands. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 Jul; 21 (7):513-22.
 18. Bean NH, Goulding JS, Lao C, Angulo FJ. Surveillance for foodborne-diseases outbreaks-United States, 1988-1992. *MMWR CDC Surveill Summ* 1996 Oct 25; 45 (5):1-66.
 19. Sobel J, Griffin PM, Slutsker L, Swerdlow DL, Tauxe RV. Investigation of multistate foodborne diseases outbreaks. *Public Health Rep* 2002 Jan-Feb; 117 (1):8-19.
 20. Bean NH, Martin SM. Implementing a network for electronic surveillance reporting from public health reference laboratories: an international perspective. *Emerg Infect Dis* 2001 Sep-Oct;7(5):773-9.
 21. Overhage JM, Suico J, Mc Donald CJ. Electronic laboratory reporting: barriers, solutions and findings. *Public Health Manag Pract* 2001 Nov;7(6):60-6.

KÖK HÜCRE VE KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU (KİT) SONRASI İNFEKSİYONLAR

Esin SENOL

G.Ü.T.F Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Ankara

Kemik İliği Transplantasyonu; hasta iyileşmesi için çok önemli bir gelişme olmakla birlikte, gerek transplantasyon öncesi, gerekse transplantasyon sonrası var olan ciddi ve kombine yetmezlik nedeni ile infeksiyonların önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıktığı bir girişimdir.

İlk uygulamından bu yana kullanılan hücre kaynağı ile ilgili gelişmeler nedeniyle yeni kılavuzlarda “Kan ve İlik Transplantasyonu” terminolojisi önerilmektedir. Gerek “periferik kök hücre” gerekse “ilik” nakli uygulanan hastalarda, nakil sonrası karşılaşılan infeksiyonlar, hakim olan immun yetmezlikle ilişkili olmak üzere başlıca 3 evrede incelenebilir.

Bunlardan I. dönem; *Engrafman öncesi* dönem veya *nakil sonrası erken* dönem olarak da tanımlanmaktadır. Transplantasyonla başlar ve 30 gün civarında, engrafmana kadar sürer. Bu dönemde infeksiyon riski ile yakın ilişkisi olan 2 ana defekt söz konusudur. Bunlar, “Nötropeni” ve “Anatomik bariyer hasarı”dır. Kateterler de infeksiyon kaynağı olarak önem taşır.

Bu dönemdeki bir KİT alıcısı, hematolojik maligniteli bir nötropenik hasta gibi düşünülmelidir. Febril nötropenik epizodların yaklaşık %60’ı infeksiyonla ilişkilidir ve sıklıkla bakteriyel etkenlerle karşılaşmaktadır. Ayrıca bu dönemde, HSV reaktivasyonu ve ikincil infeksiyonlarla ilişkili mantarlar sorun olabilmektedir.

Bu dönemde infeksiyon riski transplantasyon tipinden bağımsızdır ancak otolog alıcılarda engrafman daha erken gerçekleşmektedir.

II. dönem, *Engrafman sonrası erken dönem* (30-100. günler) olarak da tanımlanmaktadır. Bu dönemde infeksiyon riski ile yakın ilişkisi olan en önemli sorun “Hücrel immun yetmezlik” ve “Anatomik bariyer hasarı”dır. Sıklıkla viral ve protozoer etkenlerle karşılaşılır. Bu etkenler arasında CMV çok önemlidir. KİT alıcılarının %50’sinde CMV infeksiyonu gelişmektedir. İnfeksiyonun hastalığa dönüşmesi ile en sık gelişen tablo ise “interstisyel pnömonit” tablosudur.

Ayrıca bu dönem *Aspergillus* infeksiyonları için 2. pik dönemdir. Gene hepatosplenik kandidiazis ve *P. carinii* infeksiyonları sorun olabilmektedir.

Alojenik KİT alıcılarında bu dönemde infeksiyon gelişme insidansı daha yüksektir. Ayrıca GVHH (graft-versus host hastalığı) olup olmadığı ve şiddeti de infeksiyon riski ile yakın ilişkilidir.

III. dönem, *Engrafman sonrası geç dönem* (>100. gün) olarak da tanımlanmaktadır. Bu dönem pek çok infeksiyon sıklığının azaldığı dönemdir. Ancak kronik GVHH gelişenlerde immun sistemdeki iyileşme gecikir. Bu nedenle hücrel ve humoral immun yetmezlik ve anatomik bariyerlerdeki bozukluk ve fonksiyonel aspleni ile ilişkili infeksiyonlar, karakteristik olarak da, VZV ve pnömokok gelişebilir. Uygulanan etkin antiviral profilaksi nedeni ile bu dönemde geç CMV infeksiyonları görülebilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bowden R, Meyers J. *Infection complicating bone marrow transplantation in: Rubin Rh, Young SL (eds), Third Edition, Plenum Medical Book Company, New York, Clinical Approach to Infection in the Compromised Host, 1994;601-25*
2. *Recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR 2001;49/No. RR-10*
3. *Leather HL, Wingard JR. Infections following hematopoietic stem cell transplantation. Infectious Disease Clinics of North America 2001; 15:2:483-521.*
4. *Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clinical Infectious Diseases 2001;33:139-44.*
5. *Sable CA, Donowitz GR. Infections in bone marrow transplant recipients. Clinical Infectious Diseases 1994;18:273-84.*
6. *Walter EA, Bowden RA. Infections in bone marrow transplant recipient. Infection in Transplantation 1995;9:4:823-847.*
7. *Engels EA, Ellis CA, Supran SE. Early infection in bone marrow transplantation: quantitative study of clinical factors that affect risk. Clinical Infectious Diseases 1999;28:256-66*

BÖBREK TRANSPLANTASYONU SONRASI İNFEKSİYONLAR

Süheyla Güven APAYDIN

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Nefroloji BD, İstanbul

İnfeksiyon hastalıkları böbrek transplantasyonundan sonra sık görülen komplikasyonlardan birisidir. Böbrek alıcılarının yaklaşık %32 si önemli infeksiyon hastalığına maruz kalır. Bu komplikasyon transplant öncesi alıcı ve vericinin kondüsyonuna bağlı olmakla birlikte immunosupresyonun ağırlığıyla da doğrudan ilişkilidir. Transplantasyon sonrası ilk ay içinde gelişen infeksiyonlar genellikle immün sistemi baskılanmamış hastalarda görülenlerle benzer şekilde cerrahi girişime, uygulanan katetere bağlıdır. Birinci aydan sonra fırsatçı infeksiyonları görülmeye başlar. İnfeksiyonlar en başta gelen ölüm sebepleri arasında yer almakla kalmayıp CMV hastalığında olduğu gibi allogreft kaybının sebepleri arasındadır. Böbrek nakilli hastalarda en sık genitoüriner ve solunum yolu infeksiyonları gelişmektedir.

Dünya'da da böbrek transplantasyonunda infeksiyon sıklığında belirgin azalma olmamasına karşın mortalitesi büyük ölçüde azalmıştır. Türk Nefroloji Derneğinin rakamlarına göre 2001 yılında böbrek nakilli hastalarının en önemli ölüm nedeni %51, 5 ile infeksiyon hastalıklarıdır.

Böbrek naklinden sonra infeksiyon hastalıklarının sıklığının artmasının üç önemli nedeni vardır.

1. Cerrahi girişimin kendisi
2. Hastanın halihazırda üremik kondüsyonda olması
3. İmmünoşüpresif tedavi

Yaş, kötü greft fonksiyonu, diabetes mellitus, hepatit, splenektomi ve nötropeni gibi diğer faktörler de riskin artmasına neden olur.

Steroid, azatioprin, mikofenil mofetil (MMF), antilenfositik globulinler (ATG, ALG ve OKT3) gibi immunosupresif ilaçların etkisi kadar alıcının genel kondüsyonu, beslenme durumu, allogreft fonksiyonu gibi bir çok etmen infeksiyon hastalıklarının ortaya çıkışından sorumludur. Kalsinörin inhibisyonu yapan (sitokin sentez blokerleri) siklosporin A ve takrolimusun infeksiyonlara yatkınlık açısından birbirlerinden farklılıkları yoktur.

Transplantasyondan sonra ortaya çıkan infeksiyöz komplikasyonların azaltılması için transplantasyondan önce CMV, HSV, Toxoplazma, EBV, HIV, Hepatit B ve C serolojisi, soğuk agglütininer tayin edilmelidir. Kadavra sırasında bekleyen son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda bu tetkikler 6 ayda bir tekrarlanmalıdır.

Operasyon sırasında profilaktik antibiyotik kullanılması önerilir. Lenfositel, hemotom, idrar kaçağı gibi durumlarda lokal bakteriler veya stafilokoklar ve sıklıkla enterik koliform bakterilerin neden olduğu infeksiyonlar görülebilir.

Ameliyattan sonra greft fonksiyonları hemen başlamaz veya yeterli fonksiyonu olmazsa devam eden üremik ortam, steroidlere bağlı katabolik süreç infeksiyon hastalıklarının ortaya çıkışını kolaylaştırır.

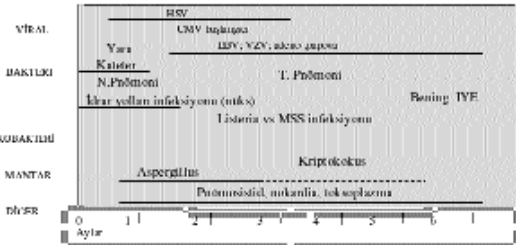
Eğer hastaya indüksiyon tedavisi (Antitimositik globulinler, OKT3 tedavisi, IL2 reseptör blokerleri...) veriliyor veya akut rejeksiyon tedavisi için yüksek doz immunosupresif veriliyorsa infeksiyon sıklığı artar.

İnfeksiyonlar (endojen E.coli de dahil) genelde reaktivasyona bağ-

lıdır. Basit hasta vücut ve ağız temizliği ve maskesi kullanılması yanı sıra bakım hizmeti veren personelin doğru el temizliği ile infeksiyonların en sık görüldüğü ilk 6 ayda ,infeksiyon hastalığı sıklığını azaltılabilir. CMV, Üriner infeksiyon ve P.carini, candida ve tüberküloz için profilaktik antimikrobiyal tedavi başlanması transplantasyon yapan tüm merkezlerde kabul edilir.

Ayrıca verici organdan alıcıya geçen bakteriyel infeksiyonlar yanında tüberküloz, mantar infeksiyonları da bildirilmiştir.Böbrek transplantasyonunda sonra alıcı ve vericinin CMV açısından serolojik durumları büyük önem taşır. CMV IgG antikorları negatif alıcıya CMV IgG si pozitif vericiden organ transplantasyonu yapıldığında primer infeksiyon olur ve CMV hastalığı görülür. Bu nedenle bu tip transplantasyonlarda uygun CMV profilaksisi önem taşır.

Böbrek transplantasyonundan sonra çeşitli nedenlere bağlı olarak çıkan ateş görülür. Bu atakların en önemli nedeni infeksiyon hastalıklarıdır. Bir böbrek transplantasyon alıcısında infeksiyon hastalığı görüldüğü zaman transplantasyondan sonra geçen süreye bakarak etkeni tahmin etmek olasılığı vardır. Rubin tarafından tanımlanan Zaman-İnfeksiyon tablosu (Timetable) nun rehberliğinde o dönem için yüksek risk taşıyan infeksiyonlar belirlenebilir (Şekil 1).



Şekil 1. Böbrek transplantasyon alıcısında Zaman-İnfeksiyon Çizelgesi (Timetable for the occurrence of infection in renal transplant patients) HSV: Herpes simpleks virüs, CMV: Sitomegalovirus, EBV: Epstein-Barr virüs, VZV: Varisella zoster virüs, N.Pnömoni: Hastaneden kazanılmış pnömoni, T.Pnömoni: Toplumdan kazanılmış pnömoni, MSS: merkezi sinir sistemi.

Böbrek naklinden sonra ateş yakınması ile başvuran infeksiyon hastasında ayrıntılı, dikkatli öykü alınmalı ve keza ayrıntılı, dikkatli muayene yapılmalıdır. Ateşe neden olabilecek rejeksiyon (sitokin sentez inhibitörleri yüzünden daha az görülüyor), pulmoner hemoraji, hematom, trombüs vb...) gibi infeksiyon dışı nedenler araştırılmalıdır.

Tüm hastalarda olduğu kan sayımı, uygun mikrobiyolojik örnekler, CRP, sedimantasyon, prokalsitonin gibi akut faz göstergeleri tayin edilmelidir.

Akciğer ve solunum sistemi, üriner sistem infeksiyonlar en sık görülenlerdir.

Akciğer infeksiyonlarında bazı klinik ve radyolojik bulgular infeksiyonlara ait objektif kanıtları elde etmeden önce klinisyene yardımcı olabilir (tablo 1).

Hastaneye yatırılmayı gereken infeksiyonlar greft sağkalımını olumsuz yönde etkileyebilir. Ünitimizde 1986 ile 1999 yılları arasında yapılan transplantasyonlarda hastaneye yatırılmayı gereken infeksiyonu olan alıcılarda 1 yıllık allogreft sağkalımı % 74,4 ve 5 yıllık % 53 iken infeksiyon nedeniyle hastaneye yatırılması gerekmeyenlerde bu oranlar % 90,8 ve % 70 dir.

Tablo 1. Hastalığın Ortaya Çıkışı Ve Seyri

Ani	Sinsi
Bakteri	P. Carini CMV Aspergillus
Lober	Radyolojik Görünüm Yama tarzında nodüler/segmental
Bakteri	Tüberküloz
Aspergillus	Nokardiyoz
	Tüberküloz
	Nokardiyoz

İnfeksiyon hastalığının tanısı koymak alışılmış tanı yöntemlerle kolaylamazsa çoğu zaman bronkoalveolar lavaj, doku biyopsileri gibi girişimsel tekniklere gerek duyulur. Sileri ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ağır pnömonili olgularda tanı için hastaların % 67, 4 üne BAL yapıldığı bildirilmiştir. Benzer şekilde ünitemizde 274 alıcının 40 ında fırsatçı akciğer infeksiyonu gelişmiş ve bunların % 42,5 ine girişimsel yöntemler uygulanmış ve bu yöntemlerin % 64, 7 sinde pozitif tanısal değer elde edilmiştir. Yine ünitemizde böbrek transplantasyondan görülen 16 tüberküloz vakasının 8 inde tanı girişimsel yöntemle konulmuştur.

CMV gibi infeksiyon ve klinik hastalığın aynı anlama gelmediği viral infeksiyonlarda IFA, DFA ve PCR gibi ileri mikrobiyolojik yöntemlere başvurulması zorunlu olmaktadır.

İnfeksiyon hastalıkları doğrudan akut rejeksiyon riskini de arttırmazlar. CMV reaktivasyonu sırasında akut rejeksiyonu ataklarının arttığı bildirilmiştir. Öte yandan transplantasyondan sonra görülen Kaposi sarkomu, post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar bazı malignitelerin infeksiyon hastalıkları ile sıkı ilişkisi vardır.

Böbrek transplantasyonunda tanı konulduktan sonra antimikrobiyal tedavi bazı özellikler taşır.

1. Kesin olarak etkeni saptanmış bir infeksiyon hastalığı yanı sıra bir infeksiyon hastalığı için klinik bulgular olmaksızın kuvvetli risk olduğunda preemtif antimikrobiyal tedavi verilebilir.

2. Antimikrobiyal tedavinin süresi ve kombine tedavi gerekliliği
3. Antimikrobiyal tedaviye eşlik etmesi gereken cerrahi girişimlerin (örneğin rinoserebral mukormikozis gibi..) yapılması
4. Antimikrobiyal ilaçların siklosporin A , takrolimus ve rapamisin gibi immunosupresif ilaçlarla etkileşmesi
5. İnfeksiyon hastalığının ağırlığına bağlı olarak immunosupresif tedavi dozlarının azaltılması veya tamamıyla kesilmesi

Son yıllarda böbrek transplantasyonundan allogreft sağkalımındaki önemli ilerlemelere rağmen infeksiyon hastalıklarının sıklığında azalma görülmemiştir. Ancak mortalite nedeni olarak kardiyovasküler hastalıkların oldukça gerisinde kalmıştır.

KAYNAKLAR

1. Silkesen JR. Long term complications in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:582-8
2. Harihan S, Jonhson C, Bresnahan. Improved graft survival after renal transplantation in the united States 1988 to 1996 . *New Engl J Med* 2000; 342: 605-12.
3. Cohen J, Hopkin J, Kurtz. Infectious complications after renal transplantation. Morris P (ed). In: *Kidney transplantation principles and practice*. Saunders, 5th edition. 2001 Philadelphia, Pennsylvania, USA: 468-94.
4. Altıparmak MR, Apaydin S, Trablus S, Serdengeçti K, Ataman R, Ozturk R, Ereke E. Systemic fungal infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis*. 2002;34(4):284-8.
5. Apaydin S, Altıparmak MR, Serdengeçti K, Ataman R, Ozturk R, Ereke E. *Mycobacterium tuberculosis* infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis*. 2000;32(5):501-5.
6. Kalender B, Apaydin S, Altıparmak MR, Pekpak M, Sariyar M, Ataman R, Serdengeçti K, Ereke E. Opportunistic pulmonary infection after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2000 May;32(3):563-5.
7. Rubin RH, Ikonen T, Gummert JF, Morris RE. The therapeutic prescription for the organ transplant recipients : the linkage of immunosuppression and antimicrobial strategies. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 29-39.
8. Snyderman DR. Infection in solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 21-8.
9. Sileri P, Pursell KJ, Coady NT, Giacomoni A, Berliti S. A standardized protocol for the treatment of severe pneumonia in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2002; 16:420-54.
10. Batiuk TD, Bodziak KA, Goldman M. Infectious disease prophylaxis in renal transplant patients: a survey of US transplant center. *Clin Transplant* 2002; 16: 1-8.
11. Schmaldients S, Hörl WH. Bacterial infections after renal transplantation. *Nephron* 1997; 75:140-53.
12. Smith SR, Butterly DW, Alexander BD, Greenberg A. Viral infections after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (4): 659-76.
13. Ereke E, Serdengeçti K, Süleymanlar G: Türkiye'de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon. Registry 2001. Türk Nefroloji Derneği Yayınları. İstanbul 2002

CYTOMEGALOVIRUS (CMV) İNFEKSİYONLARININ KLİNİK MİKROBİYOLOJİK TANISI

Dilek ÇOLAK

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Antalya

Çeşitli hastalıkların tedavisinde hayat kurtarıcı olan solid organ ve hematopoetik kök hücre transplantasyonlarını takiben, allograft fonksiyonunun sağlanabilmesi için uygulanan immünsüpresif tedavi çeşitli fırsatçı infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır (1).

Transplantasyon sonrasında görülen infeksiyonlardan en önemlisi Cytomegalovirus (CMV) infeksiyonudur. CMV infeksiyonu tüm dünyada yaygın olup, genellikle çocukluk ve genç erişkin yaş grubunda geçirilmektedir. Primer infeksiyonu takiben virus vücutta latent olarak kalmakta ve viral replikasyon immün sistem tarafından kontrol altında tutulmaktadır. Seropozitif alıcılarda transplantasyon sonrasında immün sistemin baskılanması CMV replikasyonunun artmasına ve sonuçta viral reaktivasyona (aktif infeksiyon) neden olmaktadır. Virus kan yolu (viremi) ile yayılarak çeşitli organlara ulaşmakta ve bu organlarda direkt invazyon yaparak hasara neden olmaktadır (pnömoni, ensefalit, enterokolit, retinit gibi). Seronegatif alıcılarda ise nakledilen organ ya da kan transfüzyonları ile CMV bulaşmakta ve yüksek viremi düzeyleri ile seyreden ağır hastalık tablolarına yol açmaktadır. Ciddi CMV hastalığı tablosu sıklıkla CMV seropozitif donörden organ alan CMV seronegatif alıcılarda (D+/R-) ve CMV seropozitif hematopoetik kök hücre transplant alıcılarında gelişmektedir. CMV ayrıca allograft disfonksiyonu, graft arterinde ateroskleroz yapabilir. CMV ile birlikte diğer fırsatçı infeksiyonların gelişme olasılığı da fazladır (2).

CMV infeksiyonu transplantasyon sonrası sıklıkla ilk üç ay içinde görülmektedir. Yukarıda kısaca değinilen etkilerinden dolayı bu dönemde aktif CMV infeksiyonu gelişiminin önlenmesi büyük önem taşımakta ve bu amaçla; ya tüm hastalara profilaksi verilmekte, ya da ileride CMV hastalığı gelişecek risk grubu hastalar belirlenerek yalnızca bu gruba antiviral tedavi (pre-emptif tedavi) uygulanmaktadır (2, 3, 4).

CMV aktif infeksiyon sırasında kanda bulunmaktadır. CMV replikasyon dinamikleri ile ilgili çalışmalarda başlangıç viral yük miktarı ile pik viral yük miktarı arasında bir ilişki olduğu, CMV hastalığı gelişenlerde gelişmeyenlere göre viral yük artışının daha fazla olduğu (sırası ile 0.33 log₁₀ genom/ml/gün, 0.19 log₁₀ genom/ml/gün; p=0.0001), tedavi başlananlarda viral yükün azalarak belirli bir süre sonunda negatifleştiği belirtilmektedir (5).

Tüm bu bilgiler ışığında transplantasyon sonrası CMV tanısında kullanılacak ideal bir test: *i*) CMV'yi ya da CMV'ye ait ürünleri/yapıları, *ii*) ileride CMV hastalığı gelişecek risk grubu hastaları yüksek duyarlılık ve özgüllükte saptayabilmeli ve *iii*) tedaviye yanıtın izlenmesine olanak sağlamalıdır. Yapılan çalışmalarda kantitatif sonuç veren testlerin kullanılması önerilmektedir. Kantitatif sonuç veren testlerle hastaların tedaviye yanıtlarına bağlı olarak, indirekt yoldan direncin izlenmesi de mümkün olmaktadır (2, 3, 4).

CMV infeksiyonlarının tanısında kullanılan testler iki grupta incelenebilir:

1. Moleküler olmayan testler

Seroloji
Histopatoloji
Hücre kültürleri
pp65 antijenemi testi

2. Moleküler testler

Nükleik asit amplifikasyon testleri
Nükleik asit hibridizasyon testleri

Gerek seroloji ve gerekse histopatoloji ile viral yük saptanması mümkün değildir, bu nedenle CMV hastalığı gelişecek risk grubunu belirlemede yardımcı olamazlar. Serolojik testlerin kullanımı transplantasyon öncesi donör ve alıcının serolojik durumlarının belirlenmesi ile sınırlıdır. İmmünsüpresyon sırasında CMV IgM yanıtı geç ortaya çıkabilir, pozitiflik süresi bir yıla kadar uzayabilir, bu nedenle aktif infeksiyonu göstermede yetersiz kalmaktadır (2, 6).

Transplantasyon sonrası klinik açıdan önemli CMV infeksiyonu; viremi ve/veya organ tutulumu ile karakterizedir. Bu nedenle aktif CMV infeksiyonu tanısı en iyi olarak; virus ya da virusa ait ürünlerin kanda veya şüpheli organda hızlı, duyarlı ve özgül testlerle gösterilmesi ile konur. Konvansiyonel hücre kültürleri ile geç (7-28 gün) sonuç verilebilmektedir. Hızlı hücre kültürleri (shell vial) ile nispeten daha kısa sürede (16-48 saat) sonuç verilebilir ancak hücre kültürlerinde CMV izolasyonu için önerilen kan lökosit fraksiyonunun hücrelere toksik etkisi ve hızlı hücre kültürlerinin de konvansiyonel hücre kültürleri gibi düşük duyarlılığı nedeni ile, daha çabuk sonuç veren daha yüksek duyarlılıktaki testler tercih edilmektedir. CMV infeksiyonlarının tanısında hücre kültürleri hala "gold standart" olmakla birlikte transplantasyon alıcılarının takibinde yukarıdaki olumsuz özelliklerinden dolayı daha az kullanılır hale gelmişlerdir (2, 6, 7).

CMV antijenemi testi periferik kan polimorfonükleer lökositlerinde (PMNL) CMV'nin alt matriks proteini olan fosfoprotein (pp) 65'i saptamaya yönelik hızlı ve kantitatif sonuç veren bir testtir (8). Sonuçlar pozitif hücre sayısının incelenen toplam PMNL sayısına oranı şeklinde verilmektedir. Antijenemi testinin duyarlılığı hücre kültürlerinden daha yüksektir ve CMV infeksiyonu hızlı hücre kültürlerinden daha erken dönemde (ortalama 7-14 gün) saptanabilmektedir. Yüksek antijenemi düzeyleri hastalık gelişimi göstergesidir. Pozitif hücre sayısının; kemik iliği transplantasyonu yapılanlarda 1-2/2x10⁵ ve solid organ transplantasyonu yapılanlarda 10/2x10⁵ olması halinde klinik semptom varlığı aranmaksızın pre-emptif tedaviye başlanması önerilmektedir (2, 3, 4, 6, 7). Bununla birlikte bu konuda tam bir uzlaşmaya henüz varılabilmemiş değildir ve farklı hasta gruplarında farklı cut off değerleri bildirilmeye devam etmektedir (9).

CMV infeksiyonlarının tanısında viral nükleik asit saptamaya yönelik moleküler testler son yıllarda daha çok kullanılmaya başlanmıştır (2, 7, 10). Viral nükleik asidin amplifiye edildiği PCR yöntemi ile kli-

Tablo 1. CMV enfeksiyonlarının tanısında kullanılan bazı testler ve özellikleri (6, 7)

Test Adı	Prensip	Örnek işlenmesi ve ekipman	Test süresi	Sonuçlar ve klinik anlamı	Avantaj	Dezavantaj
Nonmoleküler testler						
Seroloji	Antikor (IgM/IgG) saptanması	Serolojik uygulama	3-5 saat	IgG saptanması geçirilmiş enfeksiyonu, IgM saptanması akut veya mevcut enfeksiyonu gösterir	Transplant öncesi serolojik durumu belirlemesi; transplant sonrası seronegatif alıcıda serokonversiyonun takibi	Akut ve konvelesan faz serumları gerekir, immünoşpresif hastalarda aktif enfeksiyonu göstermede yetersiz
Konvansiyonel hücre kültürü	Viral replikasyon	Periferik kandan PMNL'lerin toplanarak hücre kültürüne ekilmesi; ışık mikroskopu	1-4 hafta	Karakteristik sitopatik etki	CMV enfeksiyonu için spesifik; fenotipik antiviral duyarlılık testleri için uygun	Geç sonuç, düşük duyarlılık, bekleyen örneklerde virus canlılığının hızla kaybılması
Hızlı hücre kültürü	Viral replikasyon	Periferik kandan PMNL'lerin toplanarak hücre kültürüne ekilmesi; ışık veya floresan mikroskopu	16-48 saat	Monoklonal antikorlarla CMV'nin çok erken (IE) antijeninin (72 kDa) saptanması	CMV enfeksiyonu için spesifik; konvansiyonel hücre kültürlerinden daha duyarlı ve hızlı	Antijenemi ve moleküler testlere göre duyarlılığı düşük, kan örneklerinin hücrelere toksik etkisi, bekleyen örneklerde virus canlılığının hızla kaybılması
Antijenemi	pp65 antijeni	PMNL'lerin 4-6 saat içinde ayrılması; sitosantrifüj; ışık veya floresan mikroskopu	3-5 saat	CMV ile infekte hücrelerin incelenen toplan hücre sayısına oranı; CMV replikasyonunun erken dönemde saptanması	Hızlı tanı, kantitatif sonuç, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek	Örnekler saklanamaz; teatübeli eleman gerekir; hasta sayısı fazla olan laboratuvarlar için uygun değil
Moleküler						
COBAS Amplicor	DNA	Üretici firma plazma örneklerini öneriyor; COBAS Amplicor cihazı; tüm reagentler firma tarafından sağlanıyor	4-6 saat	CMV kopya/ml plazma (alt sınır: 400 kopya/ml); CMV enfeksiyonunun saptanması, CMV DNA miktarının takibi	Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek; tedaviye yanıtın izlenmesinde uygun; aynı gün sonuç; internal kontrol içeriyor; amplifikasyon ve saptama kapalı sistemde otomatik olarak yapıldığı için kontaminasyon riski az	Reagentler açıldıktan sonra 30 günde bitirilmeli
CMV Monitor; PCR	DNA	Çeşitli kan komponentleri; LightCycler cihazı; nükleik asit ekstraksiyon kiti	1-2 saat	CMV kopya/PCR input; CMV enfeksiyonunun saptanması, CMV DNA miktarının takibi	Hızlı, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek; tedaviye yanıtın izlenmesinde uygun; amplifikasyon ve saptama kapalı sistemde otomatik olarak yapıldığı için kontaminasyon riski az	Internal kontrol içermiyor
LightCycler; real-time PCR	DNA	Çeşitli kan komponentleri; LightCycler cihazı; nükleik asit ekstraksiyon kiti	1-2 saat	CMV kopya/PCR input; CMV enfeksiyonunun saptanması, CMV DNA miktarının takibi	Hızlı, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek; tedaviye yanıtın izlenmesinde uygun; amplifikasyon ve saptama kapalı sistemde otomatik olarak yapıldığı için kontaminasyon riski az	Internal kontrol içermiyor
Nuclicens pp67; NASBA	mRNA	Üretici firma tam kan örneklerini öneriyor; örnek 24 saat içinde hazırlanmalı	6 saat	Kalitatif sonuç; CMV replikasyonunun erken saptanması (alt sınır: 700 RNA molekülü)	Viral replikasyon için spesifik	Kalitatif; DNA testlerinden daha az duyarlı; tedavi monitörizasyonunda kullanımını araştırmaya aşamasında
Hybrid capture DNA testi; hibridizasyon	DNA-RNA hibridi	Tam kan	6 saat	CMV kopya/ml (alt sınır: 7x10 ⁶ kopya/ml-ikinci jenerasyon testi için)	Viral replikasyon için spesifik; kantitatif sonuç verilebilir; hızlı	Tedavi monitörizasyonunda kullanımını araştırmaya aşamasında

nik örneklerde viral DNA'nın veya virusa ait mRNA dizilerinin çoğaltılarak saptanması amaçlanmakta ve kan (lökosit, plazma, serum), idrar, beyin omurilik sıvısı, bronkoalveoler yıkama sıvısı, amniyon sıvısı ve oküler sıvılar gibi örneklerde uygulanabilmektedir. PCR yönteminin duyarlılığı antijenemi testi ve hücre kültürlerinden yüksektir ve CMV enfeksiyonunu bu testlerden daha erken dönemde saptayabilmektedir (11, 12, 13). PCR yönteminin yüksek duyarlılığının seropozitif kişilerde latent virüsün saptanmasına yol açabileceği, bu nedenle kantitatif PCR ile viral yük izleminin daha doğru bir yaklaşım olduğu belirtilmektedir (2, 4, 14, 15). Kantitatif PCR ile ayrıca tedaviye yanıt da takip edilebilmektedir (2, 3, 4, 6, 7). Bununla birlikte kalitatif PCR seronegatif alıcıların takibinde kullanılabilir ve ayrıca serolojik durum ne olursa olsun böyle bir testle elde edilen negatif sonuç anlamlıdır. Tanıda kullanılan diğer testler; CMV pp67 mRNA dizilerinin izotermal olarak amplifiye edildiği NASBA (nucleic-acid-sequence-based-amplification), nükleik asit hibridizasyonu ve çok kısa sürede sonuç alınabilen real-time PCR testleridir (2, 6, 16, 17, 18, 19). Tanıda kullanılan bazı testlerin özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Farklı çalışmalara ait sonuçlar karşılaştırılırken; seçilen test, hasta popülasyon özellikleri ve uygulanan immünsüpresif tedavi rejimi mutlaka tartışılmalıdır. Benzer metodolojilerle yapılmış çalışma sayısı arttıkça testlerin kullanılabilirliği ve cut off değerleri belirlenecektir.

KAYNAKLAR

1. Sarmiento JM, Dockrell DH, Schwab TR, Munn SR, Paya CV. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant* 2000; 14:136-138.
2. Griffiths PD, Whitley RJ. Recommendations from the IHMF Managements Strategies Workshop and 8th Annual Meeting of the IHMF. The challenge of CMV infection and disease in transplantation. Online ♦. Cambridge Medical Publications, Worting, United Kingdom. 2000. <http://www.ihmf.org>
3. Sia IG, Patel R. New strategies for prevention and therapy of cytomegalovirus infection and disease in solid-organ transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:83-121.
4. Van der Bij W, Speich R. Management of Cytomegalovirus infection and disease after solid-organ transplantation. *CID* 2001; 33(suppl 1): S32-S37.
5. Emery VC. Viral dynamics during active cytomegalovirus infection and pathology. *Intervirology* 1999; 42: 405-411.
6. Razonable RR, Paya CV, Smith TF. Role of laboratory in diagnosis and management of cytomegalovirus infection in hematopoietic stem cell and solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2002; 40:746-752.
7. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus: Methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:533-554.
8. Van den Berg AP, Klompmaaker IJ, Haagsma EB, et al. Antigenemia in the diagnosis and monitoring of active cytomegalovirus infection after liver transplantation. *J Infect Dis* 1991; 164:265-270.
9. Hazar V, Uğur A, Çolak D, ve ark. Periferik kök hücre transplantasyonu yapılan Cytomegalovirus (CMV) seropozitif hastalarda CMV enfeksiyonu risk faktörleri ve sonuçları. Beşinci Febril Nötropeni Simpozyumu, Antalya, 20-23 Şubat 2003; kongre kitabı s.156.
10. Çolak D. Cytomegalovirus. "Ağaçfidan A, Badur S, Türkoğlu S (ed.ler). *İnfeksiyon Hastalıklarının Laboratuvar Tanısında Moleküler Yöntemler*" kitabında. İstanbul: MGG As Matbaası 2002:161-171.
11. van Dorp WT, Vlieger A, Jiva NM, van Es LA, van der Ploeg M, van Saase JL, van der Woude FJ: The polymerase chain reaction, a sensitive and rapid technique for detecting cytomegalovirus infection after renal transplantation. *Transplantation* 54:661 (1992).
12. Drouet E, Boibjeux A, Michelson S, Ecohard R, Biron F, Peyramond D, Colimon R, Denoyel G: Polymerase chain reaction detection of cytomegalovirus DNA in peripheral blood leukocytes as a predictor of cytomegalovirus disease in HIV-infected patients. *AIDS* 7:665 (1993).
13. Dodt KK, Jacobsen PH, Hofmann B, Meyer C, Kolmos HJ, Skinhoj P, Norrild P, Mathiesen L: Development of cytomegalovirus (CMV) disease may be predicted in HIV infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS* 11:F21 (1997).
14. Delgado R, Lumbreras C, Alba C, Pedraza MA, Otero JR, Gomez R, Moreno E, Noriega AR: Low predictive value of polymerase chain reaction for diagnosis of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients. *J Clin Microbiol* 30:1876 (1992).
15. Bitsch A, Kirchner H, Dennin R, Hoyer J, Fricke L, Steinhoff J, Sack K, Bein G: The long persistence of CMV DNA in the blood of renal transplant patients after recovery from CMV infection. *Transplantation* 56:108 (1993).
16. Mazzuli T, Drew LW, Yen-Lieberman B, et al. Multicenter comparison of the Digene Hybrid CaptureCMV DNA Assay (version 2.0), the pp65 antigenemia assay, and cell culture for detection of cytomegalovirus viremia. *J Clin Microbiol* 1999; 37:958-963.
17. Aitken C, Barrett-Muir M, Millar C, et al. Use of molecular assays in diagnosis and monitoring of cytomegalovirus disease following renal transplantation. *J Clin Microbiol* 1999; 37:2804-2807.
18. Witt DJ, Kemper M, Stead A, et al. Analytical performance and clinical utility of a nucleic acid sequence-based amplification assay for detection of cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol* 2000;38:3994-3999.
19. Kearns AM, Guiver M, James V, King J. Development and evaluation of a real-time quantitative PCR for the detection of human cytomegalovirus. *J Virol Methods* 2001; 95:121-131.

İNFLUENZA: GÜNCEL EPİDEMİYOLOJİ

Fehmi TABAK

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

İnfluenza akut, kendini sınırlayıcı, A ve B tipi influenza virüslerinin etken olduğu ateşli bir hastalıktır. Her kış değişen şiddette salgınlara yol açmaktadır. En sık gözlenen yakınmalar ateş, myalji ve öksürük olmakla birlikte diğer üst solunum yolları virüslerinin yol açtığı nezle, farenjit, trakeobronşit, bronşiolit veya pnömoniye de yol açabilir. İnfluenza virüsünün diğer üst solunum yollarında enfeksiyona yol açan virüslerden üç önemli farkı epidemiler yapması, belirgin olarak yüksek ateş ile seyretmesi ve özellikle komplikasyon olarak gelişen pnömoni nedeniyle mortaliteye yol açmasıdır.

İnfluenza virüsü her yıl tüm dünyada %10-30 sıklığında değişen atak hızıyla eşsiz bir epidemiyolojiye sahiptir. Değişen zaman aralıklarında ortaya çıkan yeni varyantları pandemiye yol açabilmektedir. Nükleik asit sekansları temelinde yapılan araştırmalar insan influenza virüslerinin kuşlardan alındığını ortaya çıkartmıştır. Virüsün antijenik mutasyon becerisi yıllık epidemiler ve periyodik pandemilerden sorumludur. Daha da ilginç bu antijenik değişiklikler rastgele ortaya çıkmakta ve önceden öngörülemezdir.

İnfluenza virüsü yıllık epidemilere neden olmaktadır. 20. yüzyılda üç pandemiye yol açmıştır. İnfluenzaya benzeyen ateşli solunum yolları hastalığı pandemileri Hipokrat'tan beri tanımlanmaktadır. Tablo 1'de son yüzyılda tanımlanan pandemiler görülmektedir.

Pandemilerin en önemli özelliği tek bir coğrafi bölgeden başlaması ve seyahat yollarını izleyerek hızla yayılmasıdır. Pandemi başladığında tüm yaş gruplarında yüksek bir atak hızı ile yayılır. Pandemiye vaka fatalite oranları genellikle artmaz. 1918 İspanyol gribi pandemisinde atak hızı yetişkinlerde %20-30, çocuklarda %30-45 olarak bulunmuştur. Herhangi bir alanda salgın ani olarak başlar, 3 hafta içinde pikini yapar ve 8 hafta içinde sonlanır. Genellikle enfeksiyon oranları bebek ve çocuklarda yetişkinlerden daha yüksektir. Hospitalizasyon oranları ise yetişkinlerde daha fazladır. Okula gitme yaşında çocuğu olan aileler en yüksek enfeksiyon oranlarına sahiptir. Bu gözlemler immunolojik olarak daha önceden virüsle karşılaşmamış çocukların epideminin yayılmasında en önemli role sahip olduğunu düşündürmektedir. Her bir epidemide ve pandeminin büyüklüğünü ortaya çıkan yeni virüsteki antijenik varyasyonun derecesi, virülansı ve toplumdaki varolan koruyucu bağışıklığın düzeyi belirler. Kuzey Amerika'daki ortalama bir epidemide esnasında büyük popülasyonlarda atak oranı %10-20, özel gruplarda (okul çocukları, bakım evleri sakinleri) %40-

50 olarak bulunmuştur. Hospitalizasyon oranları 0-4 yaş (sağlıklılarda 100/100 000, yüksek risklilerde 500/100 000) ve 65 yaşının üzerindeki (sağlıklılarda 200/100 000, yüksek risklilerde 1000/100 000) daha yüksektir (Tablo 2) (2).

İnfluenza virüsünün yapısı ve antijenik değişim mekanizmaları

İnfluenza virüsü orthomyxovirüs sınıfından, 8 segmentli tek sarmal- lı bir RNA'ya sahip ve lipid zarflı bir virüstür. A, B ve C olmak üzere 3 tipi mevcuttur. Virüsün hemaglütinin (HA) ve nöraminidaz (NA) olmak üzere patogeneze den ve enfeksiyonlardan immün korunmadan sorumlu iki major yüzey glikoproteini vardır. HA solunum yollarındaki kolumnar epitel hücrelerin yüzeylerinde bulunan sialik asit-glikoprotein kompleksine yapışabilme işlevi vardır. HA epitoplarna karşı oluşan özgül antikorlar virüsün epitel hücrelerine yapışmasına ve hücre içine girişini önler. NA ise sialik asidi parçalayarak virüsün epitel hücrelerinden serbestleşmesine neden olur. NA'ya karşı oluşan özgül antikorlar da konak hücrelerinden viriyonların salınımını azaltır. İnsanlarda 3 adet HA subtipi (H1, H2, H3) ve 2 adet NA subtipi (N1, N2) bulunmaktadır. Bilinen 14 HA ve 9 NA influenza subtipi vardır. Son yıllarda H5 subtipinin de insanları enfekte ettiği gösterilmiştir. İnfluenza virüslerindeki sürekli antijenik değişim nedeniyle her ortaya çıkan yeni virüsü tanımlamak için bir terminoloji geliştirilmiştir. Virüs suşlarının isimlendirme sırası şu şekilde olmaktadır: Virüs tipi, ilk ayrıldığı coğrafi bölge, ayrıldığı laboratuvaradaki suş sayısı, ayrılma yılı ve virüs subtipi (A/Beijing/32/96/H3N2). Bugün için dünyada dolaşan subtipler H3N2 ve H1N1'dir. Ülkemize ait influenza ile ilgili güncel epidemiyolojik veriler ilgili kurumlar bünyesinde bulunmamaktadır.

Bulaşma virüs partiküllerini içeren aerosollerin inhalasyonu ile olmaktadır. Sıklıkla aralık-nisan ayları arasında görülmektedir. Yıllık endemiler, 2-3 yılda bir epidemiler ve 10-20 yılda bir pandemiler yapmaktadır. Epidemiler ve pandemiler İnfluenza A tipindeki antijenik değişikliklerin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. İnfluenza Tıp B daha hafif bir hastalığa yol açar ve pandemilere yol açmaz. H ve N subtipleri doğal ve immünolojik seleksiyona bağlı olarak sürekli antijenik değişikliklere uğrarlar. Bu yüzden bir kişi yaşamı boyunca değişik şiddette ve sayıda grip geçirebilir. İnfluenza virüsündeki 2 çeşit genomik değişiklik meydana gelebilir. Bu değişiklikler antijenik shift ve antijenik drift olarak adlandırılmaktadır.

Tablo 1. Son yüzyılda görülen İnfluenza A virüsüne bağlı pandemiler (1)

Yıllar	Virüs	Antijenik değişiklik (Kaynak)	Pandemi
1918-56	H1N1 (İspanyol)	HA, NA (domuz?)	Büyük; ilk yıl 20 milyon ölüm
1957-68	H2N2 (Asya)	Yeni HA, NA, PB1 (kuş)	Ciddi
1968-	H3N2 (Hong Kong)	Yeni HA, PB1 (kuş)	Orta derece
1977-	H1N1 (Rus)	1956 H1N1'e benzer	Hafif

Tablo 2. Yaşa bağlı hospitalizasyon oranları

Hospitalizasyon oranı / 100.000		
Yaş (yıl)	Normal	Yüksek risk
0-4	100	500
5-14	20	200
15-44	20-30	40-60
45-64	20-40	80-400
65	200	1000

Bu değişikliklerin ilki olan **antijenik shift**'de (antijenik kayma) viral gen segmentlerindeki değişikliğin bir sonucu olarak HA ve NA'da veya her ikisinde majör antijenik değişiklikler meydana gelerek yeni bir subtip ortaya çıkmaktadır. Oluşturduğunda pandemilere yol açabilen bir değişikliktir. Segmentli genomlu virüslerde RNA segmentlerinin rastgele yeniden tasnifi sırasında yeni varyantlar oluşabilmektedir. Her biri farklı sekiz segmentli genoma sahip iki influenza virüsü suşu ile tek bir konak hücrenin ko-enfeksiyonu sonucu kuramsal olarak 2^8 veya 254 varyant oluşabilir. Bu karışımın olduğu konak muhtemelen insan ve kuşlarla ilişkide olan domuzdur. Bu konağın insan da olması olasıdır. Oluşan yeni varyantların çoğu dayanıksız olup, yaşamlarını sürdüremeyeceklerdir. Bununla birlikte yeni oluşan shift varyantı insanlarda replike olabiliyorsa, insanlar arasında kolay bulaşabiliyorsa ve insanlarda varolan influenza antikorlarından etkilenmeyen yeni bir HA veya NA determinantına sahipse bu varyant pandemiye neden olabilecektir. Yüzyılda 3 antijenik shift ve bunlara bağlı 3 pandemi meydana gelmiştir. Antijenik shift bir hayvan suşunun doğrudan insanlara bulaşması sonucu da olabilir. 1997-98 kışında Hong Kong'da tanımlanan İnfluenza A virüsü (H5N1) böyle bir suştur (3). Bu virüs 18 kişide hastalığa neden olarak, bunların 6'sının ölümüne yol açmıştır. İnsanlardan insana bulaşması zor olduğundan pandemiye yol açmamıştır. Bu kuş virüsü insan virüsleri ile yeniden yapılanır ve bulaşma özelliği kazanacak olursa yakın gelecekte mortalite oranı yüksek bir pandemiye yol açabilecektir. Bu yüzden H5 aşılarının geliştirilmesi çalışmaları başlamıştır.

Diğeri ise **antijenik drift**'dir (antijenik sürüklenme). Viral genom-

daki spontan nokta mutasyonlarının bir sonucu olarak sıklıkla HA ve NA'da bir veya iki amino asitde ortaya çıkan değişikliğe bağlı olarak meydana gelebilmektedir. Virüsteki yüksek replikasyon hızı yüzey glikoproteinlerinde birçok yeni aminoasit değişikliğine neden olmaktadır. 1968 yılından 1979 yılına kadar yılda ortalama 7.9 nükleotid ve 3.4 amino asit değişikliği ortaya çıkmıştır. Bu HA amino asit kompozisyonundaki yıllık %1 değişikliğe eşittir (1). Antijenik drift yıllık epidemilerden sorumludur.

Pandemiye hazırlanma

Genel görüş yeni bir shift virüsü sonucu kaçınılmaz bir şekilde yeni bir pandeminin herhangi bir zamanda oluşacağıdır. Hong Kong'da ortaya çıkan H5N1 virüsü pandemi planlarının yeniden gözden geçirilmesine yol açmıştır. CDC'nin öngörüsü yeni bir shift virüsü ortaya çıkışının 1-6. ayında ABD'ye ulaşacağı yönündedir. Bu süreçte ve ABD içi yayılımında uluslararası havayolları önemli işlev görecektir. Mevcut aşı işlevsiz olacağı ve stok antiviraller yetersiz kalacağından pandemi büyük bir popülasyonu etkileyecektir. Pandeminin ilk dalgasının ABD'de 200 milyon olguya, 800 000 hospitalizasyona ve ilk 3-4 ay içinde 300 000 ölüme yol açacağı tahmin edilmektedir (4). Son planlamalar düzelmiş gözetimi, yeni varyantların izlemine, antivirallerin depolanmasını, yeni ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesini, yeni aşıların geliştirilmesini ve DSÖ ile lokal merkezlerin daha sıkı iletişimini içermektedir (5).

DSÖ de FluNet adı verilen 83 ülkedeki laboratuvarlar ile işbirliği sonucu bir global gözetim sistemi kurmuştur (6). Yeni bir pandemi suşunu önceden tahmin edebilmek için kuş ve domuz influenza virüslerinin yakın izlemi de düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Steinhoff MC. *Epidemiology and prevention of Influenza. Infectious Disease Epidemiology*. Eds: Nelson KE, Williams CM, Graham NMH. An Aspen Publication, Gaithersburg, Maryland, 2001, p477-94.
2. MMWR, Vol. 45, RR-4, 1999.
3. Class EC, Osterhaus AD, van Beek R, et al. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 1998;351:472-77.
4. <http://www.cdc.gov/od/ny/p/pandemicflu.txt>
5. Gellin B, Modlin JF. *Influenza pandemic preparedness action plan for the United States: 2002 update*. *Clin Infect Dis* 2002;35:590-6.
6. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/en/>

İNFLUENZA: PANDEMİYE HAZIR MIYIZ?

KLİNİK MİKROBİYOLOJİK TANI

Gülden YILMAZ

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

Solunum yolu infeksiyonlarına yol açan viruslar, benzer klinik bulgulara yol açarlar. Etiyolojik konfirmasyonları için virolojik inceleme gereklidir.

İnfluenza virusları, solunum yolu infeksiyonlarının en sık karşılaşılan etkenlerindedir. Bu infeksiyonların morbiditesi, mortalitesi ve maddi yükleri çok yüksektir. Heryıl yüksek oranda hastaneye yatışlar ve çok sayıda ölüm, influenza infeksiyonlarına bağlı olarak görülmektedir. Bu infeksiyonlar, çoğu kişide 1-2 hafta içinde kendiliğinden iyileşen hafif bir hastalık tablosuna yol açmaktadır. Ancak influenzaya bağlı gelişen komplikasyonların bazıları ölümle sonuçlanabilmektedir. Bu ölümcül komplikasyonların gelişme potansiyeli, yaşlı ve kronik hastalığı olan belirli risk gruplarında daha yüksektir. İnfluzanın klinisyen tarafından kesin tanısı güçtür çünkü çeşitli farklı viruslar benzer klinik tablodan sorumlu olabilirler. Sonuç olarak influenzanın klinik tanısını doğrulamak ve sürveyans sisteminin kalitesini arttırmak için duyarlı, özgül ve hızlı tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Ayrıca bu arada özgül anti-influenza nöraminidaz (NA) inhibitörlerinin geliştirilmesi hızlı ve kesin tanı testlerinin değerini arttırmıştır (1-4).

İnfluenza, toplumda hızla yayılabilen son derece bulaşıcı bir akut solunum yolu hastalığıdır. Yüzyıllardır influenzanın epidemisi ve pandemileri saptanmıştır. İnfluenza A 1933 yılında dağ gelincığından izole edilmiş ve influenzanın daha iyi incelendiği modern dönem başlamıştır. İnfluenza B 1939, influenza C ise 1950 yılında izole edilmiştir. 1936 yılında influenza virusunun embriyonlu yumurtada üretilmesi, virusun özelliklerinin detaylı şekilde çalışılmasına ve inaktive aşılardan geliştirilmesine yol açmıştır. Hayvan hücre kültürü hücrelerinde influenza viruslarının üremesi 1950'li yıllarda olmuştur. Hemaglutinasyon 1941 yılında keşfedilmiştir. Bu sayede virus ve özgül antikorunun ölçülmesinde basit ve ucuz yöntemler geliştirilmiştir. Hemaglutinasyon kullanılarak geçmişteki epidemiler sırasında yaşamış yaşlı insanlardan alınan serum örnekleri incelenerek (serolojik arkeoloji), influenza virusunun identifikasyonundan önce oluşan epidemilerin etkeni virusların antijenik yapıları üzerinde çalışılmıştır. 1918 epidemisinin sorumlu virus üzerindeki incelemeler, patoloji örneklerinden elde edilen viral RNA'nın PCR ile çoğaltılmasıyla tamamlanmıştır. Nükleoprotein (NP) ve matriksi (M) proteinlerindeki antijenik farklılıklara göre influenza virusları 3 tipe ayrılmaktadır (Tip A, B ve C). İnfluenza A virusları da ana membran glikoproteini olan hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA)'ın özelliklerine göre alttıplere ayrılmaktadır(1-3).

İnfluenza A ve B virusları 5 internal nonglikolize (NP, M ve üç polimeraz) ve üç adet integral membran proteinleri (HA, NA ve M2 ya da NB) içeren zarflı viruslardır. İnfluenza A ve B virusları morfolojik olarak ayırt edilemezler. Virus partikülleri pleomorfizm gösterirler ve çok sayıda pasaj sonrası 80-120 nm çapında sıklıkla kabaca küresel yapıdadır. Tek pasajı takiben uzun filamentöz formlar bildirilmiştir. İnfluenza A ve B viruslarının en önemli özellikleri yüzeylerinde bulu-

nan 10-14 nm uzunluğundaki ve 4-6nm çapındaki HA ve NA çıkıntılarıdır. Viral nükleokapsit helikal simetrik olup 30-110 nm uzunluğundadır. İnfluenza C virusları retiküler yüzey yapısına sahiptir.

İnfluenza A ve B virusları 8 segmentli negatif polariteli RNA viruslarıdır. En azından 10 polipeptidi kodlarlar ve bunların 8'i yapısal viral proteinlerdir. İki protein de (NS1 ve NS2) infekte hücrelerde bulunur. Üç büyük RNA segmenti, polimeraz proteinlerini kodlar. Bu proteinler PB1, PB2 ve PA olarak adlandırılırlar ve virüs replikasyonu için gerekli RNA'yı sentezlerler (1-3).

İnfluenza salgınları sırasında karakteristik klinik bulguların varlığı tanıyı koydurmaya yeterlidir. Laboratuvar yöntemleri, influenzayı diğer viral solunum yolu infeksiyonlarından ayırt etmede, influenza virusunun tip ve alttıplerinin tayininde kullanılır. İnfluzanın hızlı tanısı önem taşımaktadır. Erken tanı özgül antiviral tedaviye olanak sağlayacaktır. Virusun yayılmasını önlemede tedbirler alınabilecektir. Hasta influenzanın ciddi komplikasyonlarına duyarlı ise (bağışıklık yetersizliği olan hastalar, yaşlılar, kardiyak ve pulmoner hastalığı olanlar) erken tanı özellikle önem taşımaktadır: Bu durumda risk altında olanlara antiviral profilaksi uygulanabilir. Bakımevleri ve hastanelerde de erken tanı virusun hızla yayılmasına engel olacaktır. Ayrıca global influenza sürveyansı açısından da influenza virusunun laboratuvar tanısı önem taşımaktadır. Klinik örneklerden izole edilen virusun özel laboratuvarlarda antijenik ve genetik özellikleri belirlenebilir ve global influenza sürveyansı networkü üzerinden yeni antijenik varyantın epidemik yayılımı izlenebilir. Bu bilgi trivalan inaktive aşıya katılacak olan influenza suşlarının yıllık doğru seçimimine temel teşkil edecektir (1-3).

İnfluzanın tanısında kullanılan çeşitli laboratuvar yöntemleri vardır (Tablo 1) (4). Virus izolasyonu ve antijen tayini en çok kullanılan yöntemlerdir. Burun ve boğazdan alınan sürüntü, nazal yıkantı suyu ve nazofarinks aspirasyon sıvısı, örnek olarak kullanılır. Örnekler semptomların başlamasını takiben ilk üç gün içinde alınmalı, laboratuvara transport besiyerinde gönderilmelidir. Hücre kültüründe primer rhesus maymun böbrek, Madin-Darby canine böbrek hücreleri kullanılır. Virus içeren örneklerin inoküle edildiği hücreler, nonspesifik viral inhibitör faktör içerme olasılığından dolayı serumsuz ortamda ve tripsin varlığında inkübe edilirler. Tripsin HAni aktive ederek çoğalan virusun hücre kültüründe yayılımını sağlar. Hücre kültürüne inokülasyonu takiben 2/3 olguda virus ilk üç günde, geri kalanı 5-7 günde hemadsorbsiyon, sitopatik etki, immünofloresan (IF) ile tayin edilebilir.10-14 günde negatif kalan kültüre yapılan pasaj duyarlılığı artırır. Hücre kültüründe virus izolasyonunu takiben tipe özgül antikorlar kullanılarak IF yöntemi ile tip tayini; HI, IF ya da EIA ile alttip tayini yapılır. Embriyonlu yumurtada da virus izolasyonu yapılabilir (1-6).

Direkt antijen tayini EIA ve IF yöntemleri ile yapılabilir. Nazofarinks aspirasyon sıvısında bu yöntemlerin duyarlılığı artabilir. Nöra-

Tablo 1. İnfluenza virusunun tayininde kullanılan çeşitli yöntemlerin karşılaştırılması (4)

Yöntem	Örnek	Avantajları	Dezavantajları
Kültür	Nazofarinks aspirasyon sıvısı Burun ve boğaz salgısı Bronkoalveolar lavaj	virus elde edilir	İnfeksiyöz virus gerekli, Zaman alıcı, Yüksek deneyim gerekli
IF	Nazofarinks aspirasyon sıvısı Burun ve boğaz salgısı Bronkoalveolar lavaj	Hızlı	Sağlam hücre gerekli, Yüksek deneyim gerekli, Virus elde edilemez, Özel mikroskop gerekli
EIA	Nazofarinks aspirasyon sıvısı Burun ve boğaz salgısı Bronkoalveolar lavaj	Hızlı Deneyim gerekli değil	Pahalı, virus elde edilemez
Rt-PCR	Nazofarinks aspirasyon sıvısı Burun ve boğaz salgısı Bronkoalveolar lavaj	Duyarlı Daha ileri edilemez, moleküler analiz mümkün	Pahalı, virus elde edilemez, Yüksek deneyim gerekli, özel laboratuvar örneği donanımı gerekli
Post-mortem doku			
Seroloji	Serum	Duyarlı ve özgül	retrospektif tanı çift serum örneği

minidaz (NA) inhibitörlerinin yaygın kullanılmaya başlanması ile, hızlı antijen tayin yöntemlerinin antiviral ilaçların doğru kullanımında yol gösterici olarak kullanılıp kullanılmayacağı sorgulanmaya başlanmıştır. Epidemik ve pre-epidemik dönemlerde ampirik antiviral tedavi ve pozitif hızlı testlere dayalı tedavinin değeri karşılaştırılmıştır. Hızlı tanı yöntemlerinin özgüllükleri yüksek bulunmuştur. Ancak hızlı antijen testlerinin duyarlılığı, hücre kültürüne göre daha azdır. İnfluenza epidemilerinin söz konusu olmadığı durumlarda, influenzaya bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından düşük risk grubundan olabileceklerin, NA inhibitörleri ile tedavisine başlamadan bu hızlı testler ile klinik tanının birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağı bildirilmektedir. Hızlı antijen testleri ile pozitiflik elde edildiğinde hastanın spesifik tedavisi uygulanmalıdır. Ancak negatif sonuç elde edildiğinde, bunun kültür ile konfirme edilmesi önerilmektedir(1-8).

Son 10 yıl içinde moleküler tanı yöntemleri alanında çok sayıda gelişme olmuştur. PCR yöntemi ile de hızlı ve duyarlı tanı mümkün olmaktadır. İnfluenza infeksiyonlarının zamanında ve doğru tanısında moleküler yöntemler pekçok laboratuvarında kullanılır olmuştur. Moleküler yöntemler tanı ve sürveyansda kullanılabilir. Klinik tanıyla moleküler laboratuvar tekniklerinin karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda RT-PCR'in hastalığın tanısında duyarlı ve özgül bir test olduğu, kültür ve serolojik yöntemlerden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. RT-PCR, influensa surveyansında, salgınların incelenmesinde ve özellikle post-mortem örneklerin araştırmasında güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Özellikle santral sinir sisteminde influensa tanısında ve çeşitli vücut sıvılarında yapılan incelemelerle patogenezin açıklanmasında da çok değerli bir yöntem olarak kabul görmüştür(4,9).

İnfluenza izolatlarının tayini ve karakterizasyonu ve yeni çıkabile-

cek varyantların tanımlanması, Dünya Sağlık Örgütü İnfluenza Global Sürveyans Network'ünün izlenimi altındadır. Etken influensa viruslarının antijenik özelliklerini belirlemek, referans ve aşı suşları ile karşılaştırarak yeni aşırı formüle etmek amaçlar arasındadır. İşte bu nedenle optimize influensa surveyansı, influensa suşlarının duyarlı tayinini ve virus izolatlarının antijenik yapılarının tüm özelliklerinin belirlenmesini içerir. Moleküler yöntemler, influensa virus infeksiyonlarında geleneksel yöntemlere göre hızlı ve duyarlı teknikler olmalarına rağmen; referans laboratuvarlarında antijenik özelliklerin belirlenmesi için virus izolatlarının eldesini sağlayan geleneksel hücre kültürü yöntemleri de önemini koruyacaktır(4).

Serolojik tanı, 10-20 gün ara ile akut dönem ve konvalesan dönemde alınan serum örneklerinde kompleman fiksasyon (KF) ve HI testi ile antikor titresinde dört kat artışı göstermeye yöneliktir. Bu amaçla kullanılacak EIA testleri de mevcuttur. Özgül ve duyarlı olmasına rağmen zaman alıcı bir yöntemdir. Rutin tanı amaçlı kullanımdan çok epidemiyolojik amaçlı kullanılabilen yöntemlerdir(4-6).

KAYNAKLAR

1. Clarke LM, Bromberg K. Human respiratory viruses. In: Armstrong D, Cohen J, eds. *Infectious Diseases*. London: Mosby, 1999: 8.9.1-8.9.16
2. Treanor JJ. Influenza Virus. In: Mandell, Douglas, Bennett, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia :Churchill Livingstone, 2000: 1823-49
3. Ziegler T, Cox N J. Influenza Viruses. In: Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, Tenover F C, Tenover R H, eds. *Manual of Clinical Microbiology 7th ed*. Washington : ASM, 1999: 928-934
4. Ellis J S, Zambon M C. Molecular diagnosis of influenza. *Rev Med. Virol* 2002; 12: 375-89
5. Murray P R, Rosenthal K S, Kobayashi G S, Pfaller M A. *Medical Microbiology, 4th ed*. St. Louis: Mosby, 2002: 535-42

6. Brooks G F, Butel J S, Morse S A. Jawetz, Melnick, Adelberg' s Medical Microbiology, 22th ed. New York: Lange Medical Books/ McGraw-Hill, 2001: 459-69
7. Sintchenko V, Gilbert G L, Coiera E, Dwyer D. Treat or test first? Decision analysis of empirical antiviral treatment of influenza virus infection versus treatment based on rapid test results. *J Clin Vir* 2002; 25:15-21
8. Hindiyeh M et al. Evaluation of Biostar FLU QIA assay for rapid detection of influenza A and B viruses in respiratory specimens. *J Clin Vir* 2000 17: 119-26
9. Vabret A et al. Comparison of three non-nested RT-PCR for the detection of influenza viruses. *J Clin Vir* 2000 17:167-75

İNFLUENZA

İsmail BALIK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Ankara

Tanı :

- Epidemik patern
- Ani başlayan ateş, titreme, halsizlik, öksürük, fotofobi ve kas ağrıları
- Lökopeni

Genel Bilgiler

Orthomyxovirus ailesinden olan influenza virusu solunum yoluyla bulaşır. Bulaş küçük damlacıklar ile olur. En önemli özelliği sporadik vakalar yanında epidemik ve pandemilere de neden olmasıdır. Epidemik ve pandemiler virusun antijenik değişimlerine bağlı olarak duyarlı kişilerin hastalanması sonucu oluşur. Pandemi İnfuenza A'da meydana gelen antijenik shift sonucu ortaya çıkarlar. Epidemiler ise antijenik drift sonucu meydana gelirler. Antijenik shift, virusun genetik yapısında yeniden yapılanma olması, yeni bir hemaglutinin (HA) ya da nöraminidaz (NA) içeren bir virus alt tipinin sentezlenmesi demektir. Bütün dünyayı etkileyebilir. Antijenik driftte ise HA ve NA'larda nokta mutasyonu sonucu minör değişiklikler oluşur ve yeni suşlar ortaya çıkar. Bir influenza alt tipinde her yıl veya birkaç yılda bir görülür.

Epidemiler ılıman iklim kuşağında ve kuzey yarımkürede Ekim-Nisan aylarında, güney yarımkürede Mayıs-Eylül aylarında görülür. Tropikal bölgelerde tüm yıl boyunca saptanabilir.

Klinik Bulgular

A. Semptom ve Belirtiler: Ani başlayan ateş, titreme, halsizlik, kas ağrısı, baş ağrısı, burun tıkanıklığı ve fotofobi ile hastalık başlar. Ateş 1-7 gün sürer. Gözde yanma ve yaşarma, kuru öksürük, boğaz ağrısı, göz hareketlerinde ağrı, substernal yanma gibi semptomlar da görülebilir. Fizik muayenede yüzde kızarıklık, konjonktiva ve boğazda hipe-remi saptanır. Özellikle çocuklarda servikal lenfadenopati görülür. İnfuenza A ve B benzer klinik tablo oluşturur.

Laboratuvar Bulguları: Lökopeni sık tespit edilen bir bulgudur. Proteinüri görülebilir. Virus hastalığın ilk üç gününde burun ve boğaz yıkama sıvılarından izole edilebilir. Solunum sekresyonlarında viral antijenler IF, RIA ve ELISA yöntemleri ile belirlenebilir. PCR ile klinik örneklerde virus RNA'sı saptanabilir. Kompleman fiksasyon ve hemaglutünasyon inhibisyon antikorları ikinci haftada ortaya çıkarlar. İki-üç hafta ara ile alınan serum örnekleri arasında dört kat ve üzerindeki antikor titre artışları tanı koydurucudur.

Komplikasyonlar

En sık görülen influenza komplikasyonu pnömonidir. Primer viral pnömoni veya sekonder bakteriyel pnömoni şeklinde olabilir. Yaşlılarda, kronik kalp ve akciğer hastalarında sık görülür. İnfuenza pnömonisinde ateş ve öksürükle birlikte dispne ve siyanoz gelişerek hızlı ilerleme olur. Akciğer grafisinde bilateral diffüz infiltrasyon saptanır. Mortalitesi yüksektir. Sekonder pnömonilerde, influenza bulguları dü-

zeldikten sonra tekrar ateş yükselmesi ve klinik bozulma olur. En sık izole edilen bakteriyel etkenler pnömokok, H. influenza ve S. aureus'tur. Mortalitesi düşük olup antibiyotik tedavisine cevap alınır. İnfuenza geçiren hastalarda pnömoni en sık hastaneye yatış ve ölüm nedenidir. Pnömoni dışındaki diğer solunum yolu komplikasyonları sinüzit, otitis media, krup ve bronşittir.

Reye sendromu influenzanın nadir fakat ciddi bir komplikasyondur. Genellikle çocuklarda görülür. Hızlı ilerleyen karaciğer yetmezliği ve ensefalopati ile karakterizedir. Mortalite oranı % 30 civarındadır. Patogenezi bilinmemekle birlikte aspirin kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Hipoglisemi, karaciğer enzim yüksekliği, kan amonyak düzeyinde artış ve protrombin zamanında uzama tespit edilir. Tedavisi semptomatiktir.

İnfluenzanın diğer komplikasyonları nadir görülen miyokardit, perikardit, tromboflebit, Guillain Barre sendromu, transvers miyelit, polinörit, ensefalit ve parotitdir.

Korunma

İnaktif influenza aşısının korunmada etkinliği kanıtlanmıştır. Her yıl yeniden, önceki yılda saptanan influenza suşları ve alt tipleri esas alınarak aşı hazırlanır. Son yıllarda kullanılan aşılar iki influenza A alt tipi (H1N1 ve H3N2) ve influenza B suşu yer almaktadır. Aşı salgında saptanan viruslarla antijenik benzerlik gösteriyorsa % 50-80 oranında koruyucudur.

Aşılama her yıl Ekim-Kasım aylarında yapılır. Aşı 65 yaş üzerindeki, sürekli aspirin tedavisi alan çocuklara, bakımevlerinde kalan yaşlılara, kronik akciğer, kalp veya böbrek hastalığı olanlara ve hastanede yüksek riskli hastalara bakım veren sağlık personeline önerilmektedir. Gebelere 2. ve 3. trimesterde aşı yapılmasında sakınca yoktur. Emziren anneye de aşı yapılabilir. HIV enfeksiyonu olan kişiler güvenle aşılanabilirler. CD4 sayısı düşük olanlarda aşı cevabı daha düşüktür. Yumurtaya karşı aşırı duyarlılık reaksiyonu gösterenlerde, akut ateşli hastalığı olanlarda ve trombositopenik hastalarda aşı kontrendikedir. Birlikte warfarin veya steroid verilmesinde sakınca yoktur. Guillain Barre sendromu öyküsü olanlar aşılanmamalıdır. Aşının yan etkileri nadirdir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı, kızarıklık, hassasiyet, ateş, miyalji gibi semptomlar olabilir. Yeni aşılanan kişilerde HIV, HTLV-1 ve HCV ELISA testlerinde yalancı pozitiflik olabilir.

Aşılamadan 2 hafta sonra yeterli immünite oluşmaktadır. Aşının sağladığı immünite bir kaç aydan 1 yıla kadar sürebilmektedir. Sağlıklı kişilerde antikor seviyesi influenza sezonu boyunca yeterli düzeyde kalmaktadır. Yaşlılarda ise antikor titresi hızla düşer. Bu nedenle aşı önerilen zamandan erken yapılmamalıdır.

Aşı morbidite ve mortaliteyi azaltır. Yaşlılarda hastaneye yatışı % 35-60 oranında engeller. Ölümleri % 35-80 oranında önler.

Canlı attenüe influenza aşısı Rusya'da kullanılmaktadır. İntranazal uygulanan bu aşı mukozal immüniteyi uyarmaktadır.

Kemoprofilaksi, aşılanmamış veya geç aşılanmış yüksek riskli

gruplara, aşının kontrendike olduğu kişilere, aşıya yeterli antikor cevabını veremeyen immün yetmezliği olanlara uygulanır. Profilakside amantadin (200mg/gün) veya rimantadin (200 mg/gün) kullanılır. Profilaksiye hemen başlanır ve 10 gün sürdürülürse etkili olduğu bildirilmektedir. Profilakside, yeni çıkan noraminidaz inhibitörleri de kullanılmaktadır.

Tedavi

Amantadin ve rimantadin influenza A tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlardır. İnfluenza B ve C'ye etkinlikleri düşüktür. Semptomların başlangıcında (ilk 48 saatte) verilirlerse etkili olurlar. Hastalığın süresini 24-48 saat kısaltırlar ve virus sekresyonunu azaltırlar. Amantadin ve rimantadin 200 mg/gün (2x100 mg) dozunda kullanılır. Tedavi süresi 3-5 gündür.

Amantadin böbreklerden değişmeden atılır. Rimantadin ise karaciğerde metabolize olur. Bu nedenle böbrek yetmezliği olanlarda rimantadin tercih edilir. Her ikisinin de en önemli yan etkisi santral sinir sistemi bulgularıdır. Uykusuzluk, anksiyete, baş dönmesi gibi semptomlara yol açabilirler. Epilepsi hastalarında konvülsiyon riskini artırır. Bu nedenle böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda ve yaşlılarda (65 yaş üzerinde 100 mg/gün) doz ayarlanmalıdır. Ağır karaciğer yetmezliğinde rimantadin dozu azaltılmalıdır.

İnfluenza tedavisinde kullanıma giren yeni ilaçlar nöraminidaz inhibitörleri olan zanamivir (Relenza) ve oseltamivir (Tamiflu)'dir. İnfluenza A ve B'ye etkilidirler. Zanamivir inhalasyon yoluyla, oseltamivir oral yoldan kullanılır. Semptomlar başladıktan sonra ilk 48 saat içerisinde kullanıldıklarında hastalığın süresini kısalttıkları gösterilmiştir. 12 yaş üzerindeki hastalarda kullanılırlar.

Semptomatik tedavide yatak istirahati ve bol sıvı alımı önerilir.

Analjezik ve antipiretik kullanılabilir. Antipiretik olarak çocuklarda parasetamol tavsiye edilir. Soğuk buhardan hastalar yarar görmektedir. Antibakteriyel ilaçlar komplikasyonlar için saklanmalıdır.

Prognoz

Komplikasyon gelişmemiş ise hastalık 1-7 gün sürer ve tam iyileşme ile sonuçlanır. Ölümün çoğu pnömoni nedeniyle olmaktadır. İnfluenza pnömonilerinin hamile kadınlarda ve romatizmal kalp hastalığı olanlarda mortalitesi yüksektir. Ateşin 4 günden uzun sürdüğü, balgam ve lökositozun olduğu durumlarda sekonder bakteriyel pnömoniden şüphelenilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Treanor JJ. Influenza virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th edition, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 1823
- 2- Aktaş F. Orthomyxovirus ailesi (influenza virusları). Willke A, Söyletir G, Doğanay M ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Kitabında*; 2002: 1274
- 3- Bouckenoghe AR, Shandera WX. *Infectious diseases: Viral and rickettsial*. In: Tierney LM, Mc Thee SJ, Papadakis LA, eds. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, international edition, New York: Lange Medical Books, Macgraw-Hill; 2002: 1355
- 4- Clarke LM, Bromberg K. Human respiratory viruses. In: Armstrong D, Cohen J, eds. *Infectious Diseases*, first edition, Barcelona: Mosby; 1999: section 8.9.1
- 5- Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices*. MMWR 1998; 47 (RR-6):1

BRUSELLOZUN KLİNİK FORMLARI

M. Faruk GEYİK

Dicle Üniveristesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Diyarbakır

Bruselloz sistemik bir infeksiyon hastalığıdır. Hastalık bir çok organı tuttuğundan değişik klinik formlarda görülebilir. Klinik belirti ve bulgular çok çeşitlidir. Ateş, gece terlemesi ve eklem tutulumu olan kişilerde ilk akla gelmesi gereken hastalıklardandır. Semptomların süresine göre brusellozun temelde üç farklı klinik formu vardır. Bunlar: 1. akut, 2. subakut, 3. kronik. Bu klinik formların dışında asemptomatik, subklinik, fokal yada komplikasyonlu, relaps veya reinfeksiyon şeklinde de görülebilir.

Akut Bruselloz: Hastalık belirtilerinin başlamasından sonraki sekiz haftalık süreye kadar olan dönemdir. Hastalık 2-3 haftalık bir inkübasyon süresi sonunda hafiften çok ağır seyirli toksik bir tabloya kadar değişik formlarda görülür. Hastaların yarısı ani başlangıç gösterir. Akut başlayan ağır seyirli bruselloz sepsis gibi değerlendirilebilir. Buna karşın hafif ve orta seyirli vakalar da influenza tablosuyla gelebilir. Bu vakalarda klinik olarak tanı koymak pek mümkün değildir. Özellikle risk gruplarında yüksek ateş, terleme ve yaygın vücut ağrıları varlığında bruselloz da ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Genellikle öğleden sonra yükselen intermittant veya remittant ateş görülür. Ateş üşüme titreme ile yükselir, gece yarısından sonra bol terleme ile düşer. Ateş 7-10 günde yavaş yavaş düşer ve 3-5 günlük ateşsiz dönemden sonra tekrar aynı ateş periyodu görülür. Tarif edilen bu ateş şekli, bruselloz için tipik ondulan ateş trasesi olarak tanımlanmakla birlikte, pratikte ondulan ateşe sık rastlanmamaktadır. Çocuklarda ondulan ateş genellikle görülmez. Erişkinde ise uzun süre tedavisiz hastalığı olanlarda daha çok rastlanır. Bruselloz, hayvan plasentasındaki eritriole affinite gösterir. İnsanlarda ise eritriol miktarı azdır. Hayvanlarda spontan abortuslara sebep olabilir. İnsanlarda abortusa neden olsada bu diğer bakteriyel enfeksiyonlardan daha sık değildir.

Subakut Bruselloz: 2 aydan 1 yıl süreye kadar olan hastalık dönemine denir. Akut bruselloz vakalarının tedavi edilmeyen bir kısmı subakut döneme geçebilir yada hastalık subakut şekilde başlayabilir. Orta derecede artrit ve epidimoorşit bu dönemde daha sık görülür.

Kronik Bruselloz: Semptomların tanıdan sonra bir yıldan daha fazla sürmesidir. Belirtiler genellikle çok ağır değildir, semptomlar siliktir. Klinik tanı oldukça güçtür. %85 vaka asemptomatiktir. Relaps ve komplikasyonların olduğu dönemdir. Kronik form çocuklarda nadirdir. Erişkinlerde baş ağrısı, halsizlik, depressif ataklar, uykusuzluk, emosyonel labilite, kronik yorgunluk sendromu ile sık görülür. Hafif lenfadenomegali vardır. Fizik bulgular akut veya subakut vakalardaki kadar zengin değildir. Kronik bruselloz dört şekilde ortaya çıkabilir; 1-Sinsi seyredebilir, 2-Akut hastalık sonrası tekrarlayan relapslar, 3-Kalıcı hastalık, 4-Fokal organ tutulumları.

Asemptomatik-Subklinik Bruselloz: Hastaların subklinik, klinik bruselloz geçirme oranı 1/1, 12/1 arasında değişir. Semptomsuz mes-

lek hastalığı şeklinde yalnız serolojik olarak belirlenebilir. Çocuklarda bir kısım vaka asemptomatik seyirli olabilir.

Relaps-Reinfeksiyon: Bruselloz tam tedavi edilmesine rağmen %5 üzerinde relaps görülür. Genellikle hastalıktan 3-6 ay sonra gelişir. Tedavili veya tedavisiz iyileştikten sonra yeniden akut olarak başlar. Yüksek ateş veya daha şiddetli semptomlarla seyredebilir. Relaps ve reinfeksiyonun ayırt edilmesi zordur. Hastalarda humoral ve hücrel cevap olduğu halde oluşan antikorların koruyuculuğu yoktur.

Fokal Bruselloz: Bruselloz lokal bir organı tutabilir. Fokal bruselloz; genellikle sistemik hastalığın belirli bir organda daha fazla yakınlama yada komplikasyonunun göstergesidir. Akut bruselloz vakalarının dışında hemen her sistemi tutan fokal formuna rastlanabilir.

Osteoartiküler tutulum: Brusellozun en sık görülen fokal formudur. Kemik ve eklem yakınmaları tüm brusellozlu hastaların %20-85'inde rastlanır. Eklem bulguları hastalığın 3. ve 4. haftasında en siktir. Spontan ağrı dışında hareketle de duyarlılık artar. Tedavi başladıktan sonra kısa süre içerisinde şikayetler azalır veya kaybolur. Artrit, spondilit, osteomyelit, tenosinovit ve bursit görülebilir. Osteoartiküler tutulumu olan hastaların %80'inde sakroileit veya spondilit vardır. Spondilit ileri yaşlarda, sakroileit daha çok gençlerde görülür. Spondilit genellikle hastalığın 1.-2. ayında ortaya çıkar. En sık lomber ve torasik vertebra tutar. Sırt ve bel ağrısı olan hastaların çoğunda sakroileitis vardır. Periferik artrit siktir. Diz ve kalça eklemi en sık tutulur. Büyük eklemlerde süpüratif veya reaktif artropatiler görülebilir. Sinovyal sıvıda mononükleer hücre artışı vardır. Sinovyal sıvıdan brusella izole edilebilir. Osteomyelit nadirdir, en çok vertebralarda görülür ve spinal tüberkülozu taklit eder. Spinal brusellozda gereğinde cerrahi girişim uygulanabilir.

Gastrointestinal sistem: Vakaların %70'inden fazlasında gastrointestinal sistem tutulumu olur. İştahsızlık, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare veya kabızlık olabilir. Akut veya kronik seyirli vakaların %30-60'da karaciğer fonksiyon testlerinde 1.5-2 kat artış vardır. Hastaların %15-60'ında yumuşak hassas hepatomegali bulunur. Nadir hastada kolesistit, pankreatit ve spontan bakteriyel peritonit gelişebilir. Akut ileit ve kolit tabloları bildirilmiştir. Karaciğer yada dalak absesi varlığında cerrahi girişim gerekebilir. Karaciğerde granülomlarla seyredebilir. Safra akımını bozarak sarılığa sebep olabilir. Gastrointestinal tutulumu belirgin olanlar salmonellozla karışabilir.

Sinir sistemi: Nörolojik tutulum sıklığı %2-25 arasında bildirilmiştir. Meningoensefalit, myelit, periferik nöropati, radükülit, nevrit yapabilir. Kronik hastalarda depresyon ve mental bozukluklar olabilir. Merkezi sinir sistemi tutulumu hastaların %2-5'de ortaya çıkar. Kendini genellikle meningoensefalit şeklinde gösterir. Brusella menenji-

tinde, beyin omurilik sıvısının (BOS) tetkikinde çoğu lenfosit olan hücre artışı, proteinde artma, glikoz normal veya hafif düşüktür. BOS' tan izolasyonu zordur ancak spesifik antikorlar bulunur. BOS antikor seviyesi kandakinden daha düşüktür.

Ürogenital sistem: En sık rastlanan ürogenital sistem tutulumu tek taraflı epididimoorşittir. İdrar kültürü genellikle negatiftir. Bruselloz oldukça seyrek olarak akut interstisyel nefrit, pyelonefrit, prostatit, fokal ve diffüz glomerülonefritler ve böbrek abselerine yol açabilir. Kadınlarda salpenjit, servisit, pelvik abse görülebilir. Böbrek parankiminde tüberküloza benzer granülomatöz lezyonlara ve kalsifikasyonlara neden olabilir.

Deri ve yumuşak doku: Brusellozlu hastaların %5'inde cilt bulguları bulunabilir. Çoğu nonspesifik geçici olan eritema nodosum, eritem, peteşi, ürtiker, impetigo, rash, skarlatiniform döküntü ve kutanöz vaskülit tanımlanmıştır. Yumuşak doku ve subkutan abseler görülebilir. Lezyonlar genelde kaşıntısız, yüz avuç içi ve tabanlara yayılmıştır. Direkt inokulasyon, hipersensivite, immünkomplekslere veya hematolojik komplikasyonlar sonucu gelişebilir. Hayvan bakıcıları ve veterinerlerde temas lezyonları şeklinde görülebilir.

Kardiovasküler sistem: Hastaların %1-2'inde kardiovasküler tutulum bildirilmiştir. Bruselloz sırasında endokardit, myokardit ve perikardit gelişebilir. Endokardit %2'den az vakada olur. Fokal brusellozun en sık ölüm nedenidir. En sık aort sonra mitral kapak tutulur. Hastalarda uzun süreli ilaç tedavisinin yanında hemodinamik bozukluk varsa cerrahi girişimde gerekebilir. Perikardit endokarditin bir komplikasyonu yada primer perikardit şeklinde olabilir.

Solunum sistemi: İnhalasyonla veya bakteriyemi sonucu etken akciğere yerleşebilir. İnfluenza benzeri semptomlarla, kuru veya yaş öksürük olabilir. Öksürük her zaman akciğer tutulumunu göstermez. Brusellaya bağlı bronşit, pnömoni, hiler lenfadenopati, granülomatöz lezyonlar, plevral epanşman, pnömotoraks, ampiyem ve akciğer absesi bildirilmiştir.

Hematolojik tutulum: Brusellozun hematolojik komplikasyonları hafif anemiden hipersplenizme bağlı pansitopeniye kadar geniş bir spektrum gösterir. Seyrek olarak hemolitik anemi ve dissemine intravasküler koagülasyon gelişebilir. Hastalarda burun kanamaları ve purpurik döküntüler olabilir. Lenfadenopati %10-20 vakada tespit edilir.

Göz tutulumu: Bruselloz gözün tüm tabakalarını tutabilir. Papillit, papilla ödemi, keratit, retinopati, endoftalmit, nevrit ve üveit yapabilir.

KAYNAKLAR

1. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sanchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, et al Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine* 1996; 75:195-211.
2. Young EJ. *Brucella Species*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin J, editors. *Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th Ed. New York: Churchill Livingstone; 2000: 2386-93.
3. Nas K, Gur A, Kemalolu MS, Geyik MF, Cevik R, Buke Y, et al. Management of spinal brucellosis and outcome of rehabilitation. *Spinal Cord* 2001; 39:223-7.
4. Ganado W, Craig AJ. Brucellosis myelopathy. *J Bone Joint Surg (Am)* 1958; 40: 1380-7.
5. Lulu AR, Araj GF, Khateeb MI, Mustafa MY, Yusuf AR, Fenech FF. Human Brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases. *Q J Med* 1988; 66: 35-54.
6. El-Amin EO, George L, Kutty NK, Sharma PP, Choithramani RS, Jhaveri VP et al. Brucellosis in children of Dofar Region, Oman. *Saudi Med J* 2001; 22:610-5.
7. Memish Z, Mah MW, al Mamoud S, Al Shaalan M, Khan MY. *Brucella bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients*. *J Infect* 2000; 40: 59-63.
8. Tasova Y, Saltoglu N, Sahin G, Aksu HSZ. Osteoarthricular involvement of brucellosis in Turkey. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 214-9.
9. Sözen TH. Bruselloz. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, ed. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt I. Nobel Tıp Kitapevleri*, 2002: 636-42.
10. Crosby E, Llosa L, Miro Quesado M, Carrillo P, Gotuzzo E. Hematological changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984; 150: 419-24.
11. Young EJ. An overview of human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 283-90.
12. Geyik MF, Gur A, Nas K, Cevik R, Sarac J, Dikici B, et al. Musculoskeletal involvement in brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 98-105.
13. Khan MS, Humayoon MS, Al Mance NS. Epididymo-orchitis and brucellosis. *Br J Urol* 1989; 63: 87-9.
14. Chia JKS, Kennedy CA, Ponsillo MA. Fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia in a 39-year-old-Hispanic woman. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 636-43.
15. Ibrahim AIA, Awad R, Shetty SD, Saad M, Bilal NE. Genitourinary complications of brucellosis. *Br J Urol* 1988; 61: 294-98.
16. Odeh M, Olive A. Acute brucellosis associated with massive proteinuria. *Nephron* 1996; 72: 688-9.
17. Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Hoşoğlu S, Ayaz C. Brusellozlu 154 hastanın değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Derg* 2002; 29: 19-25.
18. Mc Lean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis. Clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 582-90.
19. Aysha MH, Shayib MA. Pancytopenia and other hematological findings in brucellosis. *Scand J Hematol* 1986; 36: 335-8.
20. Cervantes F, Bruguera M, Carbonell J, Force L, Webb S. Liver disease in brucellosis. A clinical and pathological study of 40 cases. *Postgrad Med J* 1982; 58:346-50.
21. Young EJ. *Brucella melitensis* hepatitis: the absence of granulomas. *Ann Intern Med* 1979; 91: 414-5.
22. Alsoub H. *Brucella infective endocarditis: a report of four successfully treated patients*. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:382-5.

BRUSELLOZUN LABORATUVAR TANISINDA SORUNLAR

Güler YAYLI

SDÜ, Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Isparta

Olgu: 45 yaşında erkek hasta sağ dizinin üstün kısmında şişlik ve hareket kısıtlılığı nedeniyle acil polikliniğine müracaat etmiş. Ateş ağrı gibi öyküsü olmayan hastanın ilk defa askerde iken aynı yerde şişliği olmuş tarif edemediği karakterde bir miktar sıvı alınmış yürümesi rahatlamış. Günümüze kadar 4-5 yılda bir 4 kez daha aynı yerden sıvı aldırılan hastada hiç bir tetkiki yapılmamış ve medikal tedavi almamış polikliniğimizde de aynı yerden sıvı alınarak kültür amacı ile laboratuvarımıza gönderilmiş. Dördüncü gün üreme olması üzerine davet edilerek yatırıldı. Kültüründe *Brucella melitensis* üreyen hastanın serolojik tetkikleri negatif radyolojik tetkiklerinde femur alt ucunu ve tibia üst ucunu tutan osteomyelit saptandı. Kemik biyopsisinde de aynı bakteri üretildi.

Bruseloz, kapsülsüz katalaz ve oksidaz pozitif gram negatif koko basilin sebep olduğu her kalıba giren bir hastalıktır (1). Bu nedenle insan da brusellozun klinik bulguları büyük farklılıklara sahiptir ve klinik tanısı oldukça güçtür. Kesin tanı *Brucella* grubu bakterilerin izolasyonu ile yapılır. *Brucella* spp. üreme zamanı kültür ortamı, dolaşımdaki bakterinin miktarına ve kan kültür tekniğine bağlıdır. Hastanın önceden antibiyotik kullanmış olması da sonuçları değiştirir. Başlangıç kültürlerinde *Brucella* spp. hastalığın dönemine bağlı olarak otomatik kültür sistemlerinde %50-90 oranında manuel olarak % 15-70 oranında üreme saptanmaktadır. Bu sebepler nedeniyle kan kültürleri ile hastalık tanımlanamadığında serolojik testler tanıda önemli bir rol oynar (2).

1. *Brucella* spp.'nin kültürü: Kan, kemik iliği veya dokunun kültürü ile yapılabilir(2,3). Kullanılan metoda ve inkübasyon periyoduna bağlı olarak üreme oranları değişir. Bu nedenle birçok laboratuvar çabuk üreten kültür teknikleri (otomatik kültür cihazları) kullanmaktadır. Bir hızlı izolasyon sistemi lizis konsantrasyon metodu olduğu bildirilmiştir (3). Manuel yöntemde Brot kültür metodunda monofazik yada bifazik besiyerleri ile kullanılır.

a. Manuel kültür metotları:

- Monofazik kan kültür metodu; klasik bir yöntem olup *Brucella* spp.'nin üremesi için 30 gün uzun gibi bir süresi gerektirebilir. Üremenin saptanması amacı ile 3 günde bir katı besiyerlerine pasaj yapmak gerektirmektedir. Bu durum iş yükünü artırdığı gibi kontaminasyona gibi yol açabilir (2,3). Ortalama üç haftada üreme saptanır.
- Bifazik kültür metodu; Tekrarlayan pasajlarla kontaminasyondan yapmaktan kaçınmak için Castenada tarafından geliştirilmiş katı ve sıvı besiyerleri aynı şişede olduğu kültür ortamlarıdır. Bu şişeler % 10 CO₂ eklenmiş havanın karışımı yerleştirilmiştir ve sıvı katı besiyeri katı besiyerinin üzerinden akar ve inkübasyondan sonra her 3 günde bir muayene edilir. Katı besiyerinde her hangi bir koloni görüldüğünde subkültür yapılır, eğer koloni yoksa inkübasyona ve 3 günde bir kontrole devam edilir. Bu metot genellikle bir haftada üreme saptanır. Çalışmalar 7-21 gün gerektirdiğini göstermiştir. Ortalama 10 günde üreme saptanır.

Otomatik kan kültür sistemleri:

Sisteme ait yöntemle sistem otomatik olarak üremeyi bildirir. Bu yöntemle 2 gün gibi kısa sürelerde üreme saptandığı bildirilmiştir(2) olmasına rağmen laboratuvarımızda en kısa süre olarak 3 günde üreme saptanmıştır. Bakteriyemi bütün hastalarda görülmez ve üreme saptanmayabilir(4).

- Lizis santrifügasyon yöntemi: Kan kültürlerinde üremenin arttırılması için lizis santrifügasyon yöntemi de önerilmektedir. Bu yöntemde santrifüj aşamasında organizmaların konsantrasyonu sağlanır, ardından kan hücrelerinin ozmatik lizisi yapılır. Ekim agar besiyerine veya kan kültür şişelerine yapılır. 1991 de Kolman *Brucella* spp. kültürü için lizis ile konsantrasyon basit pahalı olmayan ve güvenilir ve nispeten çabuk sonuçlanan yöntem olduğunu göstermiştir (5,6).

Brucella spp. kemik iliği aspiratında kan kültürlerine göre daha çok çabuk ürer. Bruselozda kemik iliğinde *Brucella* spp.'nin inokulumu kandan yüksektir. Gotuzzo ve arkadaşları (7), kemik iliği kültürlerinde %92, kan kültürlerinde %70 oranında üreme saptamıştır. Kemik iliği kültürlerinde üreme zamanı (4.32 gün) kan kültürlerindeki (6.65 gün) göre daha kısa bulunmuştur. Kemik iliği kültürleri invazif bir yöntem olduğu için tanısı güç olan hastalarda kullanılır.

Kemik iliğinden başka doğranmış, kıyılmış, küçük parçalara bölünmüş karaciğer dokusu, dalak ve lenf nodları ve sindirilmiş eksüda örnekleri kültürleri benzer sonuçlar verir fakat devamlı olarak kullanılacak yöntem değildir. Materyal %5'lik kanlı agar, %5 serum içeren *Brucella* agar veya glikoz agara ekilmelidir. Kültür için antibiyotikli veya antibiyotiksiz ve %5 bovin albüminli triptoz agar, belirgin kontaminasyonu önlemek için selektif medyum kullanılabilir. Selektif BCYE; 80 U/ml polimiksin, 80ng/ml anisomysin, 4 µl/ml sefamandol içerir. Veterinerlik de Skirrow agar kullanılır. *Brucella* spesifik besiyerinde çabuk ürer. Ekilen plaklar 35-37°C de ve %5-10 CO₂ ortamda 10 gün inkübe edilmelidir.(3)

Kültürün muayenesi: *Brucella* spp. kolonileri 2-7 mm çapında sferoidal, nemli, hafif opelasan, yarı şeffaf ve ışıpta mavimsi beyaz röfle verir. Gram boyada gram negatif polimorfik kokobasil olarak görülür. (3)

Bakterilerin tanımlanması: Non hemolitik koloni yapan bakterilerde oksidaz pozitifdir. Laktozu, glikozu fermente etmez ve mecburi aeroburlar. Son aşamada test anti seraları kullanılır. Test anti serumlarında smut *brucella* anti serumları absorbe edilmelidir. *Brucella* spp.'nin major hücre duvar antijenleri ve virulans faktörleri A ve M antijenlerini içeren S-LPS dir. LPS de, 4-amino,4,6 dideoksimannoz varlığı Smut kolonilerin gelişmesine neden olur (2). Smut kolonili *Brucella* spp. antijenlerinin, *Franciella tularensis*, *Vibrio cholerae*, *E. coli* O157:H7, *Salmonella* O:30, ve *Yersinia enterocolitica* serotip O:9 yüzey antijenleri ile ortaklığı vardır. *B. ovis*, *B. canis* ve diğer *Brucella* suşlarının raf formlarının *pseudomonas* suşları ile ortak antijenleri vardır(2,3). *Brucella* spp.'nin tanımlanmasında oksidatif metabolizma, faj tipi veya

genotipik olarak konfirmasyonu gerekir. Çabuk bakteriyel identifikasyon sistemleri *Moraxella phenylpyruvica* gibi hatalı tanımlama yapmıştır(2). Biyovar ve Biyotip ayırımı referans laboratuvarlarında yapılır. 15 biyotipi vardır(2,3).

2. Serolojik testler:

Çok duyarlı ve spesifik olduğu zaman bir infeksiyonun indirek tanısında serolojik testler önemlidir. Kros reaksiyondan infeksiyon nedeni ile hatalı nadirdir (6 Kronik, reinfeksiyon ve bruselloz rölaps hastasında ve endemik bölgelerde popülasyonun büyük bir kısmında *Brucella spp.*'ye karşı antikor varlığında serolojik tanı zordur(7).

a. Çabuk aglütinasyon testleri: Bu testler de seri olarak sulandırılmış fikse edilmiş bakterilerin keyfi miktarı kullanılmaktadır. Bu testlerle tüp dilüsyon metoduna ile karşılaştırılabilir bir aglütinasyon gösterebilir. pH gibi çevresel faktörlerden etkilenirler.

- Rose Bengal test; İspanyada RB geniş bir şekilde kullanılır. Özellikle akut brusellozisi çabuk tanımlanmaktadır ve düşük oranda yalancı pozitif sonuç alınabilir. *Vibrio cholerae*, *Yersinia* infeksiyonlarında, lenfoma ve tüberkülozda yalancı pozitiflik görülebilir(2). Yeni hızlandırılmış test klinikte, epidemiyolojik pratikte donör kanlarını muayenesinde geniş bir şekilde kullanılabilir(8).
- Spot test (ST); Özel yöntemlerle boyanmış antijenlerle tam kanda tanı da kullanılır.

Gerek RB gerekse ST'in sonuçları tüp aglütinasyon deneyi ile denetlenmelidir. Bu araştırmalar ancak ön araştırma (tarama testi) olarak kullanılırlar (8).

b. Mikro aglütinasyon test: Değişik boya ile boyanmış *Brucella* antijenleri ile mikropleyter kullanılarak yapılır ve SAT'dan az antijen ve kısa inkübasyon zamanı gerektirir(9).

c. Makro aglütinasyon test (SAT): Çeşitli serolojik testler arasında en yaygın kullanılan SAT'tır. SAT da yalancı negatif reaksiyonlar prozon fenomeninden kaynaklanabilir. Yalancı pozitif reaksiyonlar *Yersinia*, kolera veya tularemiye bağlı olabilir. Yalancı negatif ve pozitif reaksiyonlar 1/320 den çok dilüe edilmiş serumlarla kaçınılabilir. Nadir olarak blokan antikorların varlığı negatif reaksiyona yol açar (2,9). Wright testinde denen SAT de *Brucella* bakterileri hızla antijen yapısını değiştirdikleri için standart aglütinasyon veren S kökenlerinin ısı ile öldürülmüş fenollü süspansiyonları kullanılır. SAT çok ekonomik ve tanıda yaygın olarak kullanılır(10). Aktif Brusellozun tanımlanmasında, aglütinasyon titresi ülkeden ülkeye ve belirli lokalizasyonda ve *Brucella* grubu bakterilere maruziyetin derecesine bağlı olarak değişir. 1/40 dan 1/320'ye değişen titreler farklı ülkelerde tanıda alt sınır olarak kabul edilmiştir (11).

2-merkaptoetanol test (ME) IgM pentamerinin disülfid bantlarının reduksiyonu neden olur. Böylece ME ile muamele edilmiş serumlarda SAT ile IgG titresi saptanabilir. ME ile muamele edilmemiş ve ME ile muamele edilmiş serumlar aynı zamanda ayrı ayrı çalışılmalıdır. Çünkü IgG antikorları IgM antikorlarını dan aktif infeksiyonu göstermekte daha iyidir (12).

Aglütinasyon testinin yorumu

- Prozon etki (ile yalancı negatiflik):Aglütinasyon, serumun düşük dilüsyonunda ve özellikle serumun yüksek titrede antikor içerdiği zaman maskelenebilir. Sıklıkla 1/20 dilüsyonda görülür 1/80 veya üstünde nadir. Prozon fenomeni ile yalancı negatif sonucu önlemek için serumun 1/320 den çok dilüsyonu önerilir.
- Blokan antikorlar (ile yalancı negatiflik):Griffiths tarafından 1947 de tanımlanmıştır. Smut LPS'ye karşı oluşan antkorlardır ve IgG₁ ve IgG₂ izotipleridir. Blokan antikorların araştırılması CB ile saptana-

bilir. Bu testte SAT'da aglütinasyon saptanmadığında bu seri dilüsyon, bağlanmamış globülinleri atmak için santrifüje edildikten sonra üç kez yıkanır ve Coombs serumu ilave edilir, inkübasyondan sonra bulunan aglütinasyon titreleri pozitif kabul edilir. Blokan antikor araştırılması bruselloz da nadiren gerekir. 214 olgunun konvelasan periyodunda blokan antikorların araştırıldığı bir çalışmada prozon pozitif serumların %6'sında görülmüştür (11).

- Serolojik kros reaksiyon (Yalancı pozitiflik): Kolera, tularemi ve yersinyoz ile immunize veya infekte hastalardan alınan serumlarda serolojik olarak pozitiflik saptanır. Genellikle ME ile in aktive olur. Bazı kros reaksiyonlar *E. coli* serotip 0:116 ve 0:157, Kaufman White göre *Salmonella* grup N, *Pseudomonas maltophilia* ve *Yersinia enterocolitica* serotip 0:9. ile de görülür. *B. canis* infeksiyonunda, antikorlar diğer brusella grubu bakterilerden LPS smut antijeni kullanılan testler ile araştırılmadığında tanı konamaz. *B. ovis* gibi diğer natürel raf spp. den heterotipik raf LPS veya hemotipik raf LPS kullanılan spesifik testler tercih edilir. *B. ovis* antijeni çok stabil hücre süspansiyonu sağladığı için aglütinasyon için tercih edilir (12). Çabuk serolojik çalışmalar mutlaka SAT ile konfirme edilmelidir.

d. Brucellacapt testi: İmmuncapture-aglütinasyon tekniği temelinde insan brusellozun tanısı için yeni bir testi olan Brucellacapt testi Ordu ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş ve başlangıç serumlarından Brucellacapt ve CB test pozitif olduğu gösterilmiştir(1).

e. Kompleman fiksasyon testi: 19 aşı suşu ile immünizasyondan sonra ayrılmış antikorlarının duysuz olduğu için veterinerler tarafından favoridir (13).

f. Floresans polarizasyon testi (FPA): Solüsyonda küçük solubl ve floresans işaretlenmiş bir antijen ile antikorlar birleşme reaksiyonudur. Düşük oranda depolarize ışık gerektir. FPA reaktif olmamış reagenların kaldırılması gerekmeyen kaldırılması gerekmeyen homojen bir kittir ve böylece çok çabuk olarak yapılabilir (14).

g. Brusella dipsitik test: *Brucella* spesifik IgM antikorlarının araştırılması için basit dipsitik kiti geliştirilmiştir. Dipsitik ısıya dirençli antijen sentrifigasyon ile hücre kalıntılarının kaldırılması ile takiben 95°C de ısıtılmış su ile yıkanmış *B. abortus* 119-2 sıvı kültürü bir nitroselüloz banda belli bir çizgi olarak uygulanmıştır. Bir internal kontrol için bir anti human IgM antikorları ayrı bir çizgi olarak nitroselüloza kaplayarak uygulanmıştır. Bruselloz şüpheli fakat RB negatif hastalardan alınan serumlarda spesifite % 98.6 bulunmuştur (15)

h. RIA ve ELISA: SAT şüpheli olduğunda ELISA ve RIA kullanılabilir(3). RIA kompleks, zahmetli ve radyasyon tehlikesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaz. (11)

ELISA testi; hızlı, yüksek duyarlılık ve spesifik ve brusella spesifik IgG, IgM, IgA antikorlarını kan ve BOS'da tanımladığı bildirilmiştir. SAT'dan farklı olarak immunglobülinlerin farklı sınıflarını ve titrelerini tayin etmek mümkündür. Yinede anti globulin karakterine, kullanılan testin tipine ve hasta tipine bağlı olarak değişik sonuçlar ile farklı raporlar vardır(11,16,17) ELISA'nın *Brucella* tanısında kullanılan diğer testlerden daha hassas ve çabuk olduğu konusunda genel ittifak vardır (17). ELISA ile yalancı pozitif sonuç, solid fazda uygun antijen kullanılmadığı zaman (*B. abortus* da Smut LPS'i ile bovin IgM' in non spesifik bağlandığı için) görülür (16,17). Memesh ve arkadaşları çalışmalarında pozitif kan kültürü ile konfirme edilmiş hastalarda ELISA ve SAT performansı karşılaştırılmıştır. (11)

i. PCR

Brucellosis zoonotik bir hastalık olduğu için yaşayan ajanların ellere bulaşması laboratuvar çalışanları için risktir. DNA teknolojisi kullanılarak tanı yapılabilir. PCR temeline dayanan kitler geliştirilmiştir ve *Brucella* spp.'nin çabuk tanımlanmasında kullanılmaktadır(5,9,18). Pahalı olan bu teknik ülkemizde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Bu tanı çalışmaları dışında alerjik testlerde kullanılabilir, Antijen olarak Brusellergen adı verilen bakteri nukleoproteinlerinden hazırlanır. 48 saatlik bakteri kültürü filitratlarından hazırlanan abortin ve mellitin testleri de kullanılabilir. Hastalıkta oluşan IgG antikor aktivitesini gösterir (2).

KAYNAKLAR

1. Orduna A, Almaraz, Prado A, Gutierrez MP, Garcia-Pascual A, Duenas A, Cuervo M, Abad R, Hernandez B, Lorenzo B, Bratos MA, Torres AR. Evaluation of immunocapture-Agglutination test (brucellacapt) for serodiagnosis of Human brucellosis. *J. Clin Mic* 2000 38: 4000-5 (8)
2. Young EJ *Brucella* species. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill Livingstone. Philadelphia 2000: 2386-93 (3)
3. Moyer NP, Holcomb LA. Brucellain: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MC, Tenoer FC, Tenover FC, Tenover FC. *Manuel of Clinical Microbiology* 6thed. ASM Press Washington 1995; 549-55(2)
4. Memish Z, Mah MW, Mahmoud SA, Shaalan MA, Khan MY. Brucella Bacteremia Clinical and Laboratory observation in 160 patients. *Infection* 2002; 40: 59-63 (7)
5. Comparison of the Bactec and lysis concentration methods for recovery of *Brucella* species from clinical specimens. : *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10(8):647-8 (15)
6. Bricker BJ. Diagnostic strategies used for the identification of *Brucella* Veterinary Microbiology 2002; 90: 433-34 (5)
7. Gotuzzo E, Bocanegra TS, Alarcon GS, Carrillo C, Espinoza LR Humoral immune abnormalities in human brucellosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1985 Sep-Oct;13(5):417-24 (16)
8. Chernysheva MI, Gubina EA, Zheludkov MM, Perekopskaia TI. [Use of acidic rose bengal antigen in the plate agglutination test for brucellosis in humans] *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1980 Jun;(6):84-8 (17)
9. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: An analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev. Infect. Dis.* 1991;13:359-72
10. Hakkı Bilgehan Klinik Mikrobiyolojik Tanı Şafak Matbaacılık İzmir 1992 (13)
11. Memish ZA, Almuneef M, Mah MW, Qassem LA, Osoba AO Comparison of the Brucella Standart Agglutination Test with the ELISA IgG and IgM in patients with Brucella bacteremia. *Diagnostic Microbiology and Infection Disease* 2002; 44: 129-132 (10)
12. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: An analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev. Infect. Dis.* 1991; 13: 359-72
13. Polt S, Schafer J. A microagglutination test for human *Brucella canis* antibodies. *AMJ Clin. Pathol* 1981;77: 740-4
14. Neilsen K, Gall D. Fluorescence polarization assay for diagnosis of brucellosis: a review. *J Immunoassay Immunochem* 2001; 22:183-201 (21)
15. Smits HL, Basahi MA, Diaz R, Marrodan T, Douglas LT, Rocha A, Veerman J, Zheludkov MM, Witte OW, de Jong J, Gussenhoven GC, Goris GA, van der Hoorn MAWG. Development and evaluation of a rapid dipstick assay for serodiagnosis of acute human brucellosis. *JCM* 1999; 37: 4179-82 (18)
16. Baldi PC, George F, Racaro GC, Wallach JC, Fossati Ca. Detection of antibodies to *Brucella* cytoplasmic proteins in the cerebrospinal fluid of patients with neurobrucellosis. *Clin Diag Lab Immun (CDLI)* 1999 ;6 756-9
17. Ariza J, Pellicer T, Pallares R, Foz A, Guidol F. Specific antibody profile in human brucellosis. *Clin Infect Dis* 1992;14: 131-40 (20)
18. Navarro E, Esribano J, Fernández JA, Solera J. Comparison of three different PCR methods for detection of *Brucella* spp. in human blood sample. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2002;34: 147-151 (11)

TÜRKİYE'DE BRUCELLA KÖKENLERİ

Sevil ERDENLİĞ

Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü, İstanbul

Brucella cinsi içinde *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. ovis*, *B. canis* ve *B. neotomae* olmak üzere 6 tür tespit edilmiştir. *B. melitensis*'in 3, *B. abortus*'un 6 ve *B. suis*'in 5 biyotipi bulunmaktadır. *B. ovis*, *B. canis* ve *B. neotomae* türlerinde ise herhangi bir biyotip bildirilmemiştir

B. melitensis'in mevcut 3 biyotipinden, biyotip 1 Latin Amerika, İspanya, Portekiz ve Malta'da en yaygın olarak görülen biyotiptir. İtalya ve Yunanistan'da en fazla biyotip 2 yaygındır. Biyotip 3 en yaygın olarak Fransa ve Kuzey Afrika'da görülmektedir ancak İspanya, Yunanistan ve Türkiye'de de bildirilmektedir. Batı ve orta Asya'da biyotip 2 ve 3 en yaygın biyotiplerdir. Ancak Suudi Arabistan, Kuveyt, İran ve Irak'ta her üç biyotip de yaygın olarak bulunmaktadır.

B. abortus biyotip 1 dünya genelinde sığırlardan en sık izole edilen biyotiptir. Biyotip 1,2 ve 4 Kuzey ve Güney Amerikada en sık görülen biyotiplerdir. Biyotip 3 ve 6 Afrika ve bazı Asya ülkelerinde yaygın olarak görülmektedir. Biyotip 5 ve 9 nadir olarak görülmektedir.

Türkiye'de standart metotlara göre Brucella izolatlarının identifikasyonları son yıllarda ele alınmıştır. Standart metotlara göre ilk araştırma 1961 yılında Doğuer ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 33 yerli Brucella suşundan 16'sının *B. abortus*, ikisi a/m ve diğeri m/a olmak üzere 4'ünün intermedier karakterde ve 13'ünün atipik suşlar olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar *B. suis* ve *B. ovis* türlerine Türkiye'de rastlanılmadığını belirtmişlerdir. Sarısayın ve ark., 114 sığır ve 2 manda orijinli toplam 116 yerli Brucella suşunun biyotiplerinin dağılımını, 9 adet *B. abortus* biyotip 1, 1 adet *B. abortus* biyotip 2, 102 adet *B. abortus* biyotip 3, 2 adet *B. abortus* biyotip 6 ve 2 adet *B. melitensis* biyotip 2 olarak bildirmişlerdir. 9 adet koyun orijinli Brucella suşunun ise 7'sinin *B. melitensis* biyotip 2 ve 2'sinin *B. melitensis* biyotip 1 karakteri taşıdığını belirtmişlerdir.

Doğuer, 1970 yılında kesime tabi tutulan ineklerin genital organlarından ve ceninlerden 62 adet Brucella suşu izole ettiğini ve bunlardan 52 adedinin tip tayinleri Weybridge Enstitüsü'nde yapıldığını bildirmiştir. Alınan sonuçlara göre 42 suş *B. abortus* biyotip 3, 8 adet suş

B. abortus biyotip 1, 1 adet suş *B. melitensis* biyotip 2 ve 1 suş ise *B. abortus*'un rough kültürü olarak bildirilmiştir.

Erdoğan ve ark, 1993 yılında Trakya bölgesinden gelen toplam 145 koyun-keçi atık fötüsünden 29 adet Brucella suşu izole etmişler ve bunlardan 25'inin *B. melitensis* biyotip 1, 3'ünün *B. melitensis* biyotip 2 ve 1'inin ise *B. melitensis* biyotip 3 olduğunu belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar 97 atık inek cenininden izole ettikleri 13 Brucella suşunun 9'unun *B. abortus* biyotip 3 ve 4'ünün *B. abortus* biyotip 1 olduğunu belirtmişlerdir. Erdenliğ ve Şen 1996-1998 yılları arasında Türkiye'nin farklı bölgelerinden ve koyun atıklarından izole edilen 78 adet Brucella spp. izolatlarının %88,5'nin *B. melitensis* biyotip 3, ve %11,5'unun *B. melitensis* biyotip 1 olduğunu belirlemişler, 3 adet izolatin boyalara duyarlılık açısından atipik olduğunu saptamışlardır.

Bir ülkede ya da bir bölgede standart biyotiplendirme şemasına uymayan atipik izolatların görülmesi her zaman olasıdır. Bu izolatlar belki de yeni biyotiplerin öncülleri olabilirler. Bu tür izolatların tekrarlayan izolasyonlarının yapılması, ileride bu izolatlara yeni bir biyotip statüsü verilmesinin ilk aşamasıdır ve epidemiyolojik anlamda değerli veriler oluştururlar.

İdentifikasyon Yöntemleri

Tür identifikasyonu başlıca iki ana yöntemle tayin edilir. Bunlar fajlarla liziz ve monometrik metotlarla izolatin 14 çeşit amino asit ve karbonhidrat substantlarının oksidasyon ile metabolize etme kabiliyetlerinin incelenmesidir. Oksidatif metabolik testler zaman alıcı, yetmişmiş elamana ihtiyaç gösteren ve pahalı testler olduğundan ancak referans laboratuvarlarında taksanomik amaçlı çalışmalarda kullanılmaktadır. Rusya'nın Tbilisi eyaletinde izole edilip Tbilisi (Tb) adı verilen faj son derece stabil olduğundan referans faj olarak tür tayininde geniş çapta kullanılmaktadır. Tb fajı rutin test dilusyonunda (RTD) yani tam bir lizisin görüldüğü minimal faj konsantrasyonunda sadece smooth *B. abortus* kültürlerini lize eder. R/C fajı rough tür ve suşlar için referans fajdır. Brucella kültürlerinin tür tanısına ilişkin özellikleri Tablo 1.'de

Tablo 1. Brucella türlerinin ayırıcı özellikleri

Tür	Koloni Morf.	Serum İhtiyacı	fajlarla liziz			Oksidaz	üreaz
			Tb	R/C			
			RTD	10'xRTD	RTD		
<i>B. melitensis</i>	Smooth	-	-	-	-	+	+
<i>B. abortus</i>	Smooth	- ^a	+	+	-	+	+
<i>B. suis</i>	Smooth	-	-	+	-	+	+
<i>B. neotomae</i>	Smooth	-	-	+	-	-	+
<i>B. ovis</i>	Rough	+	-	-	+	-	-
<i>B. canis</i>	Rough	-	-	-	+	+	+

^a *B. abortus* biyotip 2 serumu ihtiyacı gösterir

gösterilmiştir.

İzole edilen suşların tür ve biyotip tanısında kültürün koloni morfolojisi son derece önemlidir. Her zaman non-smooth koloni yapısına sahip *B. ovis* ve *B. canis* dışında diğer türler taze olarak izole edildiklerinde genellikle smooth koloni yapısına sahiptir. Non-smooth kültürleri monospesifik A ve M serumları ve smooth Brucella fajları ile tiplendirmek mümkün olmadığından, tiplendirme için smooth koloniler seçilmesi gerekmektedir. Brucella cinsi mikroorganizmalarda dissosiyasyon değişik metotlarla saptanmaktadır. Bunlardan en basit olanı % 0.1'lik akriflavin solusyonunda kolonilerin emulsifiye edilmeleridir. S koloniler homojen bir emulsiyon gösterirlerken, non-smooth koloniler derhal aglütine olurlar. Bir diğer metot da kolonilerin kristal viole boya solusyonu ile boyanmalarıdır. S koloniler bu metotla boya almazlar buna karşın, dissosiyasyon koloniler kırmızı ve morun çeşitli nüansları ile boyanırlar ve yüzeyleri radial çatlaklar gösterir. Dissosiyasyon kontrolünde koloniler ayrıca stereoskopik mikroskopta, 45°C açı ile oblik ışıkta incelenirler. S koloniler oblik ışıkta mavi-yeşil refle verirler, dissosiyasyon koloniler ise donuk sarı bir renk gösterirler.

Brucella türlerinin biyotip düzeyindeki identifikasyonları başlıca 4 ana test ile yapılmaktadır. Bunlar CO₂ gereksinimi, hidrojen sülfür (H₂S) üretimi, bazik fuksin ve tiyonin boyaları ile inhibisyona duyarlılık ve monospesifik A, M ve R serumları ile aglütinasyondur. Brucella cinsine ait türlerin biyotip seviyesindeki ayırıcı özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Biyotip tanısında kullanılan yöntemler

Karbondiyoksit (CO₂) gereksinimi ve hidrojen sülfür (H₂S) üretimi
İnkubasyon süresi sonunda (4-5 gün) sonuçlar, üreme durumlarına ve kurşun asetatlı kağıtlarda oluşan renk değişikliğine göre değerlendirilir.

Tiyonin ve bazik fuksin varlığında üreme ve Tbilisi faj tiplendirmesi
Sonuçlar, inkubasyon periyodunun sonunda üreme ve lizis durumlarına göre değerlendirilmektedir (Resim1 ve 2).

A ve M monospesifik anti-serumlar ile aglütinasyon
Reaksiyon sonuçları bir dakika içinde oluşan aglütinasyon durumu göre okunarak değerlendirilmektedir.

Aşı suşlarının saha suşlarından ayırımında çeşitli testler kullanılmaktadır. *B. abortus* S19 aşı suşu virulent saha suşundan CO₂'e bağımlı olmaması, 2 µg/ml tiyonin mavisinde ürememesi ve 5 İU penisilin/ml'de inhibe olması ile ayrılır. *B. melitensis* Rev.1 aşı suşu, saha suşundan 20 µg/ml bazik fuksin ve tiyoninde ürememesi, 2.5 µg/ml streptomisin konsantrasyonunda inhibe oluşu ile ayrılmaktadır.

Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Koruma ve Kontrol Genel Müdürlüğü bünyesinde kurulan "Ulusal Brucellosis Komitesi" ülke genelinde hastalığın epidemiyolojik verilere kaynak olabilecek biyotip haritasının çıkarılması için, Türkiye genelinde izole edilen Brucella spp. izolatlarının biyotiplendirilmesi için Pendik Veteriner Kontrol ve Araştır-

Tablo 3. Koyunlardan izole edilen Brucella könleri

Brucella kökeni	İzolat sayısı	Oran (%)
<i>B. melitensis</i> biyotip 3	130	93.5
<i>B. melitensis</i> biyotip 1	9	6.5
<i>B. abortus</i> spp.	-	Rev 1 ve S19 aşı suşlarına rastlanılmadı.
Toplam	139	

Tablo 2. Brucella türlerinin biyotiplerinin ayırıcı karakterleri

Tür	Biyotip	CO ₂ ihtiyacı	H ₂ S üretimi	Boyalarda üreme ^a		Serumlarla aglütinasyon		
				Tiyonin	B. fuksin	A	M	R
<i>B. melitensis</i>	1	-	-	+	+	-	+	-
	2	-	-	+	+	+	-	-
	3	-	-	+	+	+	+	-
<i>B. abortus</i>	1	+	+	-	+	+	-	-
	2	+	+	-	-	+	-	-
	3	+	+	+	+	+	-	-
	4	+	+	-	+	-	+	-
	5	-	-	+	+	-	+	-
	6	-	-	+	+	+	-	-
<i>B. suis</i>	9	- , +	+	+	+	-	+	-
	1	-	+	+	- ^d	+	-	-
	2	-	-	+	-	+	-	-
	3	-	-	+	+	+	-	-
	4	-	-	+	- ^e	+	+	-
5	-	-	+	-	-	+	-	
<i>B. neotomae</i>	-	+	-	- ^b	-	+	-	-
<i>B. ovis</i>	+	-	-	+	- ^e	-	-	+
<i>B. canis</i>	-	-	-	+	- ^e	-	-	+

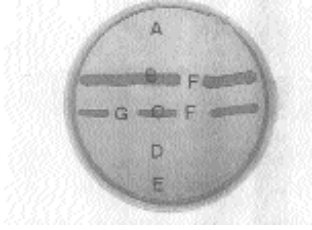
^a Boya konsantrasyonu 20 Φg/ml (1/50 000)

^b 1/100 00 boya konsantrasyonunda üreme olmaktadır

^c Kanada, İngiltere ve USA'dan izole edilen bazı suşlar negatiftir

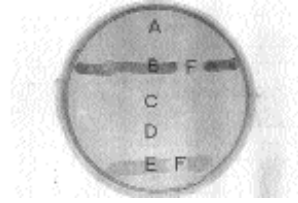
^d Güney Amerika ve Asyadan izole edilen bazı suşlar pozitifdir

^e Çoğu suşlar negatiftir



Resim 1. Referens suşların bazik fuksinli besiyerinde üreme durumları.

- A- *B. melitensis* Rev-1
- B- *B. melitensis* biyotip 1
- C- *B. abortus* biyotip 1
- D- *B. abortus* biyotip 2
- E- *B. suis* biyotip 1
- F- B erkeley fajı ile lizis
- G- Tbilisi fajı ile lizis



Resim 2. Referens suşların tiyoninli besiyerinde üreme durumları.

- A- *B. melitensis* Rev-1
- B- *B. melitensis* biyotip 1
- C- *B. abortus* biyotip 1
- D- *B. abortus* biyotip 2
- E- *B. suis* biyotip 1
- F- Berkeley fajı ile lizis
- G- Tbilisi fajı ile lizis

ma Enstitüsü'ne gönderilmesine karar almıştır. Bu amaçla Enstitümüzde ülkemizin çeşitli bölgelerindeki araştırma enstitüleri ve il kontrol laboratuvarlarından *Brucella* spp. izolatları biyotiplendirme amacı ile gönderilmektedir. Bunun dışında laboratuvarımıza zaman zaman insanlardan izole edilen *Brucella* spp. biyotiplendirme amacıyla gönderilmektedir. İnsanlardaki brusellozun kontrolünün, hayvan brusellozunun kontrolünden geçtiğinden insan ve hayvanlardan izole edilen *Brucella* spp. biyotiplerinin karşılaştırılmasının hastalığın kontrolü ve epidemiyolojik açısından önemi büyüktür. Son üç yıl içerisinde laboratuvarımıza biyotiplendirme amacıyla gönderilen *Brucella* kökenlerine ait bilgiler Tablo 3 ve 4'de verilmiştir. Çeşitli zaman dilimlerinde insanlardan izole edilip biyotip çalışması için laboratuvarımıza gelen *Brucella* kökenlerine ait bilgiler Tablo 5'de verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. ALTON, G. G., JONES, L. M., ANGUS, R. D., VERGER, J. M.: *Techniques for the Brusellosis Laboratory, Institut national de la Recherche Agronomique 147, rue de l' Université, 75007 Paris, 1988, 11-61.*
2. ANONYMOUS: *Bovine Brusellosis, OIE Manuel, Vol-II, (B/012), 12 rue de Prony- 75017, Paris, France, 1990*
3. ANONYMOUS: *Brucellosis in sheep, goats and swine, OIE Manuel, Vol-III, (B/023-24-52), 12 rue de Prony- 75017, Paris, France, 1991.*
4. AYDIN, N., MİNBAY, A., İZGÜR, M., YARDIMCI, H.: *Brucellosis in sheep and goats (in relation to epidemiology and human infection). Brucella and Brucellosis in man and animals, Publication of the Turkish Microbiological Society No.16 Ege University press, İzmir, Turkey, 1991, 51-65.*
5. BANAI, M., MAYER, I., COHEN, A.: *Isolation, identification, and characterization in Israel of brucella melitensis biovar 1 atypical strains susceptible to dyes and penicillin, indicating the evolution of a new variant, J. Clin. Microbiol., 28(5): 1057-1059, 1990.*
6. CORBEL, M. J.: *Identification of dye-sensitive strains of Brucella melitensis, J. Clin. Microbiol., 29(5): 1066-1068, 1991.*
7. CORBEL, M.J., BRINLEY MORGAN, W.J.: *Proposal for minimal*

Tablo 4. Sığırlardan izole edilen *Brucella* kökenleri

Brucella kökeni	İzolat sayısı	Oran(%)
<i>B. abortus</i> biyotip 3	35	100
<i>B. melitensis</i> spp.	-	S19 ve Rev1 aşısı suşlarına rastlanılmadı.

Tablo 5. İnsanlardan izole edilen *Brucella* kökenleri

Brucella kökeni	İzolat sayısı	Oran (%)
<i>B. melitensis</i> biyotip 3	115	89.8
<i>B. melitensis</i> biyotip 1	12	9.3
<i>B. abortus</i> biyotip ?	1	Atipik izolat 0.78
Toplam	128	

standarts for descriptions of new species and biotypes of the genus Brucella, Int. J. Syst. Bacteriol., 25(1): 83-89, 1975.

8. CORBEL, M.J., THOMAS, E. L.: *The Brucella-phages; their properties characterisation and applications, Central Veterinary Laboratory, Booklet 2266, Weybridge Surrey KT15 3NB, 1983.*
9. DOĞUER, M.: *Türkiyede izole edilen Brucella suşlarının identifikasyonları, Etlik Vet. Bakt. Enst. Derg., 1(3): 155-188, 1961.*
10. ERDENLİĞ, S., ŞEN, A. (2000): *Koyun atıklarından izole edilen Brucella cinsi mikroorganizmaların izolasyonu ve biyotiplendirilmesi. Pendik Vet. Mikrobiol. Derg., 31(2), 31-42.*
11. ERDOĞAN, İ., GÜREL, A., TEKİN, C., UYANIK, F., BİTGEL, A.: *Trakya bölgesinde koyun, keçi ve sığırlarda bakteriyel abortların tesbiti ve dağılımı, Pendik Vet. Mikrobiyol. Derg., 24(1): 23-35, 1993.*
12. ESENDAL, Ö.M., YARDIMCI, H., YILDIRIM, M., İLHAN, Z., ALTAY, G., İZGÜR, M.: *Brucella türlerinin identifikasyonunda boya emdirilmiş disklerin kullanılması, III. Ulusal Veteriner Mikrobiyoloji Kongresi, 23-25 Eylül 1998, U.Ü. Veteriner Fakültesi, Bursa, 1998, 9-10.*
13. GARCIA, M. M., BROOKS, B. W., RUCKERBAUER, G. M., RIGBY, C. E., FORBES, L. B.: *Characterization of an atypical biotype of Brucella abortus, Can. J. Vet. Res., 52: 338-342, 1988.*
14. MORGAN, W. J. B., CORBEL, M. J.: *Recommendations for the description of species and biotypes of the genus Brucella, Dev. Biol. Stand., 31: 27-37, 1975.*
15. MUSA, M. T., JAHANS, K. L., FADALLA, M. E.: *Brucella biovars isolated from nomadic cattle in the Southern Darfur Province of Western Sudan, J. Comp. Path., 102:49-54, 1990.*
16. MUSTAFA, A. A., ROBERTS, R. M., CORBEL, M. J.: *Isolation of Brucella melitensis from sheep in Syria, Vet. Rec., 117:277, 1985.*
17. RIBEIRO, L. M., HERR, S.: *The use of filter paper impregnated with thionin acetate, basic fuchsin and thionine blue in the identification of Brucella species, Onderstepoort J. Vet. Res., 57: 197-199, 1990.*
18. SARISAYIN, F., EROĞLU, M., NADAS, Ü. G.: *Yurdumuzdan izole edilen Brucella suşlarının tür ve biyotiplerinin tayini ile dağılımı durumu üzerinde bir çalışma, Pendik Vet. Kont. Araşt. Enst. Derg., 1(2): 24-35, 1969.*

ULUSAL VE ULUSLARARASI ARAŞTIRMA PROJELERİNİN HAZIRLANMASI

Salih HOŞOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hast. ve Kl. Mikrobiyoloji AB Dalı, Diyarbakır

GİRİŞ

Günümüzde bilimsel çalışmalara finansman sağlanması ve bu çalışmaların kabul görmesi tamamen bilimsel proje olarak belli kriterlere göre dizayn edilmelerine ve bu şekilde sunulmalarına bağlıdır. Bu yazıda bilimsel projeler hazırlanırken dikkat edilmesi gereken konular kısaca özetlenecektir. Bilimsel araştırmalara destek veren kuruluşlardan destek istemek amacıyla çok sayıda araştırmacı başvuruda bulunmaktadır. Bu ciddi yarış nedeniyle başvuru hazırlığının çok ciddi ve dikkatli yapılması kazanma şansını artırmaktadır. Yapılacak başvurunun kabul edilebilmesi için gereken tüm şartlar titizlikle yerine getirilmelidir. Başvurunun kabul edilmesinde teklifin bilimsel değeri kadar hazırlanan başvurusun kalitesi de önemlidir. Hazırlanan başvurunun kalitesi destek kazanma şansını ciddi şekilde etkilemektedir. Genel bir ilke olarak **'iyi bir başvuru zayıf bir bilimsel projeyi kazandırmaz, ancak kötü bir başvuru iyi bir bilimsel projeye destek kaybettirir'** denilebilir.

1-Başvuru Yapmadan Önce:

1.1-Destek Veren Kurumun Araştırılması:

Bir projeyi hazırlamaya başlamadan önce neler yapılmalı? Öncelikle başvurulacak destek programı ile ilgili en son basılan rehber kitapçık, açıklama ve başvuru formları okunmalı ve uyarıları dikkate alınmalıdır. Bu aşamada araştırmacı aşağıdaki hususları yerine getirmelidir:

- Araştırmacının gerçekleştirmek istediği proje için bu destek programı uygun mudur.
- Eğer herhangi bir konuda bir tereddüt söz konusu ise mutlaka destek veren kuruluştan ilgili kişilerle temas kurarak merak ettiği konuları öğrenmelidir.
- Destek veren kuruluşun ortalama destek miktarını araştırmalı ve kendi projesi için bu miktar yeterli olmalıdır.
- Daha önce bu kuruluştan destek almış yada bu kuruluştan çalışmış kişilerden kurumun gerçekte hangi kriterleri kullanarak destek verdiğini araştırmalıdır.
- Proje desteği veren kurumun kriterleri kişisel yada kurumsal başvurular için olabilir. Uygunluk kriterleri (eligibility) uygun olmayan bir araştırma destek başvurusu hiçbir fayda getirmeyecektir. Bu nedenle başvuru yapılmadan önce uygunluk kriterleri dikkatle okunmalıdır.

1.2-Proje Fikrinin Olgunlaştırılması:

Projenin hazırlanmasına başlamadan önce tam olarak bilimsel çalışmayla ilgili fikirlerini netleştirmesi gerekmektedir. Araştırmacı, bir bilimsel araştırma projesi için, açık, kesin ve test edilebilir bir hipoteze sahip olmalıdır. Bu hipotezi gerçekten test etme amacında olmalıdır. Bunun için; niçin, ne, nasıl, sorularını sorup, uygun cevapların bu araştırmaya bulunması gerekmektedir. Proje bu sorulara ikna edici cevap-

lar vermelidir. Bu hipotezi test etmek için hangi çalışmaların yapılacağı proje içinde anlatılmalıdır.

2-Proje Başvurusunun Temel Özellikleri:

Başvuru formunu doldurmaya başlamadan önce kurallar dikkatle okunmalı ve uygulanmalıdır. Bir başvurunun okunması 'zevкли' bir uğraş olursa destek bulma şansı da artar. Yazı anlaşılır ve akıcı olmalıdır. Uygun yazı karakteri, fontu ve paragraf aralığı kullanılmalıdır. Başvuru süresinden sonra talep edilmedikçe yeni bilgi/belge gönderilmemelidir. Proje başvurusunda başlangıçta eksiklikler olması destek veren kurum tarafından genellikle iyi karşılanmaz ve araştırmacının şaşkınlığına yorulur.

Başvuru olabildiğince albenili olmalıdır. Bu haliyle proje başvurusu; konuya odaklı, açık anlatımlı ve iyi düzenlenmiş bir çalışma olmalıdır. Bu özellikler projeleri değerlendiren hakemlerin yoğun işleri arasında başvuruyu daha kolay incelemelerini sağlayacaktır. İyi düzenlenmiş bir başvuruyu daha az zaman ayırarak kolayca inceleyebilir ve olumlu kanaate sahip olması daha muhtemeldir. Başvuruda yazım ve imla kurallarına kesin olarak uyulmalıdır. Kısaltmalardan, argodan ve ağıdalı ifadelerde kaçınılmalı, anlaşılır bir dil kullanılmalıdır.

Araştırma o alanın uzmanı olan ve olmayan kişilerin anlayabileceği tarzda hazırlanmalıdır. Kabaca ve yoğun olarak incelendiğinde tatminkar olmalıdır. Özellikle yabancı bir dilde hazırlanan bir başvurunun, başvurunun yazıldığı dil anadili olmayan bir uzman tarafından değerlendirilebileceği dikkate alınmalıdır. İngilizce gibi yabancı bir dille yazılan proje başvuruları mutlaka anadili İngilizce olan yada o dile anadili kadar vakıf birine kontrol ettirilerek düzeltilmelidir.

Eğer mümkünse, başvurunun son halini bu konuda tecrübeli en az iki meslektaşına göstererek değerlendirmeleri alınmalıdır. Bu doğrudan araştırmanın ana fikriyle ilgili olduğu gibi yazım ve şekille ilgili olarak da yapılmalıdır. Daha önceden kabul edilmiş iyi bir proje bulup, o projeyi örnek almak en akıllıca yaklaşım olacaktır.

3.Proje Hazırlamada Zamanlama:

Son başvuru tarihinden bir yıl öncesinden proje ile ilgili olarak hazırlıklar başlamalıdır.

3.1.Başvuru Öncesinden Zaman Planı:

Son Başvuru Tarihinden 1 Yıl Önce: Araştırmacı projeye ilgili düşünme ve araştırmalarına başlamalıdır. Orijinal olduğunu düşündüğü şeyleri gerçekten bir projeye dönüşümünü sağlayacaktır. Böyle bir araştırmanın muhtemel sonuçları üzerinde düşünmeli, literatürde konuyla ilgili araştırma yapmalıdır. Ulaştığı bilgileri beraber çalıştığı diğer araştırmacılarla paylaşarak onların eni almalıdır. Bu eleştiriler araştırmacının moralini bozmemalı ve bunları dikkate almalıdır.

Başvurudan 6 ay önce:

Bu dönemde yukarıda anlatılan ön araştırmaları tamamlamalı ve proje taslağının bölümlerini yazmaya başlamalıdır. Projenin büyüklüğüne göre bu bir ay gibi uzun bir zaman alabilir.

Başvurudan 5 ay önce:

Proje taslağı bittikten sonra bu konuda beraber çalıştığı/çalışacağı meslektaşlarına okutarak onların tavsiyelerini almalıdır. Bu yapılırken danışman seçimi gerçekten hayati önem taşır. Danışmanlar proje taslağını saatlerini harcayarak incelemeli ve ciddi eleştiriler/katkılar yapmalıdırlar. Araştırmacı bu eleştirileri danışmanlarla bizzat konuşmalı ve projesine ona göre yön vermelidir. Sadece 'çok iyi olmuş', 'mükemmel' gibi katkıları faydalı olmayacaktır. Yapılan eleştirileri dikkate alarak proje gerekirse tekrar tekrar revize edilmelidir.

Başvurudan 4 ay önce:

Hazır olan projeye lokal etik komiteden onay almak için başvuru yapılmalıdır. Ayrıca araştırmacının çalıştığı kurumdan da onay olması gerekmektedir.

Başvurudan 3 ay önce:

Araştırmacı başvuracağı proje desteği için rehber ve başvuru formlarını tekrar dikkatlice okumalıdır. Gelebilecek muhtemel sorulara cevap hazırlamalıdır. Gerekli olan malzeme ve araç-gereç için araştırma yapmalıdır. Aynı zamanda isteyeceği bütçeyi hazırlamalı, projedeki arkadaşlarından onay yazılarını almalıdır. Kendisi için gerekli olan referansları devşirmelidir.

Başvurudan 2 ay önce:

Araştırmacı bütün başvuru formlarını, referansları ve diğer dokümanları önüne koyup hepsini bir arada gözden geçirmeli ve değerlendirmelidir. Danıştığı kişilerden bu aşamada tekrar görüş almalıdır. Projenin bir bütün olarak ortaya konulması ve değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Projede bir çarpıklık yada eksiklik varsa göze çarpması daha muhtemeldir.

Başvurudan 1 ay önce:

Projenin son şekli başvuru formlarına yazılmalıdır. Araştırmacı ve bir başkası tarafından yazım hataları dahil olabilecek her türlü yanlışlık için birkaç kez dikkatlice okunmalıdır. Bilgisayarla yapılan gramer düzeltmelerine güvenilmemelidir. Yazım sonrası gerekli imzalar tamamlanmalıdır.

Başvurudan 3 hafta önce:

Başvuru belgeleri gerektiği kadar fotokopiyle çoğaltılmalıdır. Bu fotokopilerin çok kaliteli olmasına dikkat edilmelidir. Çoğaltılan proje başvuru formları ekleriyle birlikte düzenlenip paketlenmelidir. Bir nüsha kendisinde kalmalıdır. Bu işlemleri bir listeden kontrol etmesi daha uygun olur.

Başvurudan 2 hafta önce:

Eğer başvuru kurum ülke içindeyse son başvuru tarihine bir hafta kala, yurt dışındaysa iki hafta kala başvuru evrakları kargoya/postaya verilmelidir.

4.Projenin Kısımları:**4.1.Başlık Sayfası:**

Bu sayfada gerekli imzaların tamamlanması sağlanmalıdır. Araştırmacıların yaklaşık % 10'u bu sayfada bazı kısımları eksik bırakmaktadır.

Projenin başlığı oldukça önemlidir. Çünkü bu ilk imajı oluşturmaktadır. Başlık, projenin içeriğini açıklayıcı, özel ve teklif edilen araştırmacının ana fikrine uygun olmalıdır. Mümkünse çalışmanın tamamını ifade etmelidir. Başlık bir genel ve bir özel kısımdan da oluşabilir.

4.2.Proje Özeti:

Çalışmanın bütün özelliklerini içermelidir. Özet; projenin tamamı yazılıp bittikten sonra yazılmalıdır. Projeyi kısaca yeniden yazmak demektir. Projelerin incelenme sırası; genellikle dışardan bir hakem, 'destek programı' komitesi ve birincil sorumlu hakem şeklindedir. İlk iki sıradakiler genellikle konunun uzmanı değildirler ve genellikle sadece özetini okuyarak karar verirler. O yüzden proje özeti uzman olmayanların da anlayacağı bir anlatım ve açıklıkta olmalıdır. İlk iki jüriden onay almayan proje birincil sorumlu uzmanın önüne genellikle gelmez.

Proje özeti; hipotez, amaç, beklenen sonuçlar, araştırma planı ve araştırmacının bilimsel katkısı başlıklarını içermelidir.

Test edilecek hipotez kısaca açıklanmalıdır. Projenin uzun vadeli hedefleri açıklanmalı ve spesifik amaçlar da sıralanmalıdır. Bu çalışmanın doğrudan bu amaçlara katkısı belirtilmelidir. Araştırmacının dizaynı ve metodları açıklanmalıdır. Bu projenin özgünlüğü, önemi ve değeri izah edilmelidir.

5.Araştırma Projesinin Yazılması:**5.1.Genel Bilgiler:**

Başvuruda orijinal, yeni, yol gösterici ve uygulanabilir fikirlere yönelmelidir. Öneride bilinenlerle yeni ve tartışmalı bilgiler arasında bir denge kurulmalıdır. Orijinal teklif uygulanamaz görülürse alternatif stratejiler geliştirilerek onlar yazılmalıdır. Gerekliyorsa diyagramlar, grafikler ve resimler kullanılabilir. Kullanılan resimler kaliteli olmalıdır. Metinde 'bu konuda hiç çalışma yoktur' yada 'bu asla denenmemiştir' gibi kesin ifadeler kullanılmamalıdır. Tam olarak bu çalışmada hangi yeniliklere ulaşılabileceği veya neyin teyit edilebileceği açıklanmalıdır. Araştırmacının destek programının amaçlarına nasıl hizmet edeceği net olarak izah edilmelidir. Metin hazırlanırken kolay anlaşılabilir bir numaralandırma sistemiyle başlıklar ve alt başlıklar şeklinde sınıflandırılmalıdır. Araştırmacı muhtemel jüri üyelerine atıf yapmayı ihmal etmemelidir.

5.2.Araştırma Projesinin Özel Bölümlerinin Yazılması

a)Hipotez ve Uzun Vadeli Hedefler: Bir projede test edilebilir bir hipotezin varlığı o projenin kabul edilme şansını ciddi şekilde artırır. Sadece tanımlayıcı bir çalışmanın kabul edilme şansı daha düşüktür. Özellikle uzun vadede getireceği kazanımlar projeyi daha değerli kılar. Bu projeyi gerçekleştirmeye yönlendiren nedenler anlatılmalıdır.

b)Özel Amaçlar: Projenin sağlayacağı özel faydalar maddeler halinde sıralanmalıdır.

c)Mevcut Bilgiler ve Çalışmanın Önemi: Sorulacak 'bilinenler nedir', 'bilinmeyen nedir' ve 'bu bilgiye ulaşmak için bu araştırma için önemlidir' sorularına cevap aranır. Konuyla ilgili temel bilgiler gözden geçirilmelidir. Eğer araştırmacının daha önceden bu konuda bir katkısı varsa mutlaka belirtmelidir. Konuyla ilgili karşıt fikirler de incelenmeli ve makul bir şekilde tüm görüşler değerlendirilmelidir. Karşıt fikirde olan bir hakem de projeyi değerlendirebilir. Çalışma önerisinin geçmiş bilgiler ve uzun vadeli beklentilere nasıl katkıda bulunacağı da vurgulanmalıdır.

d)Önçalışmalar: Hakemlerin araştırmacının konuyla ilgili çalışmalarının önemine ikna edilmesi gerekmektedir. Bu konuda yapılan ön çalışma varsa onun sonuçları da verilmelidir. Araştırmacı konuyla ilgili önçalışmaları sunarken aynı zamanda bu verilerin çalışma önerisi

siyle ilgisini de vurgulamalıdır.

e) Araştırma Planı ve Metodlar: Açıklanan amaçların nasıl gerçekleştirileceği anlatılmalıdır. Bu plan çok açık ve anlaşılır olmalıdır. Çalışmanın nasıl yapılacağı mantıklı bir şekilde ve kronolojik olarak sıralanmalıdır. Projenin özel amaçları ile bunların nasıl gerçekleşeceği maddeler halinde anlatılmalıdır. Çalışmada kullanılacak metodlar anlatılmalıdır. Metodlar için gerekirse referans gösterilmelidir. Yeni metod varsa üstünlükleri anlatılmalıdır. Kontrol mekanizmaları varsa belirtilmelidir. Veri toplama, analiz ve yorumunun nasıl yapılacağı anlatılmalıdır.

f. Zaman Tablosu: Projenin uygulanması sırasında yapılacak işlemlerin zamanlaması ayrıntılı şekilde sunulmalıdır. Bunun için bir tablo yapmak en uygundur.

g. İmkanlar ve Zorluklar: Mevcut imkanları ve zorlukları sıralamalı ve bunlar için mevcut çözüm yollarını tartışmalıdır. Projenin yürütülmesi esnasında karşılaşılabilen zorlukların neler olacağını ve bunların olması durumunda çalışmanın nasıl etkileneceğini anlatmalı ve çözüm yolları önermelidir.

h. Görev Dağılımı: Çalışmada görev alacak araştırmacıların hangi işleri yapacakları ve bu işler için ne kadar zaman ayıracakları açık olarak yazılmalıdır. Araştırmacılardan bu görev dağılımını belirten bir mektup almakta fayda vardır.

Bütçe: Proje için ihtiyaç duyulan bütçenin hesaplanması ve yazılı hale getirilmesi genellikle en son yapılan işlerdendir. Projenin tam olarak şekillenmesinden sonra destek istenecek kuruluşun verebileceği desteğe uygun olarak hazırlanmalıdır. Bu hizmet/malzemeler için pi-

yasa araştırması yapılmalı ve makul fiyatlarla bütçe düzenlemesi yapılmalıdır. Bazı kuruluşların başvuru formlarında destek verilen kelimeler belirtilmiştir. Gereğinden kabark veya ucuz bir bütçe önerilmemelidir.

Araştırmada çalışacak kişilerin bütçeden desteklenmeleri bazı kurumlarca kabul edilmeyebilir. Bu kişilerin araştırma için uygun eğitilmiş oldukları da gösterilmelidir.

k. Başka Destekleyen Başka Kuruluş: Eğer başka destekleyen kuruluş varsa bu dürüst bir şekilde belirtilmelidir. Başka kaynaklardan kontrol edilerek öğrenilebilir.

l. Ek Dokümanlar: Gerekli olan bütün ek dokümanlar ilave edilmelidir.

m. Yayınlar: Araştırmacı yayınlarının sayısı jüri üyelerini etkileyemez. Ancak birinci isim olduğu, iyi dergilerde basılmış makaleler jüriyi olumlu etkiler. Kitap bölümü, derleme yada lokal dergilerdeki makaleler genellikle faydalı olmaz.

Sonuç: İyi bir proje öncelikle yazarınca beğenilir. Yoğun ve etkin bir çaba ve dikkatli bir hazırlık asla boşa gitmez.

KAYNAKLAR

1. <http://www.cfda.gov/public/cat-writing.htm>
2. <http://www.epa.gov/seahome/grants/src/msieopen.htm>
3. <http://granthelp.clarityconnect.com/school.htm>
4. <http://www.mcf.org/mcf/grant/writing.htm>
5. <http://www.slu.edu/eweb/grants.htm#Sources of Assistance>
6. <http://www.hfsp.org/how/ArtOfGrants.htm>

ULUSAL VE ULUSLAR ARASI BURS / DESTEK PROGRAMLARI

Dilek ARMAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Ankara

Hepimizin kimi zaman gerçekleştirmeyi çok arzuladığımız projeleri hayata geçirmede karşılaştığımız en önemli güçlük gereken donanımı sağlayabilmek için maddi kaynak bulamamaktır. Çoğu zaman bu durum yakınma konusu olurken ülkemizde ve dünyada bu konuda neler yapılabilir sorusunun yanıtını da bulmaya çalışırız.

Ulusal Kaynaklı Burs Programları

Ülkemizde bilimsel araştırmalar destek sağlama konusunda Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) neredeyse tek organizasyon olarak yer almaktadır. Bazı özel kurumsal programlar programlar zaman zaman söz konusu olsa da sonuca ulaşılabilir bir araştırma için başlangıç noktası TÜBİTAK olmalıdır. TÜBİTAK Bilim Adamı Yetiştirme Grubu aktiviteleri içinde çok sayıda ulusal veya uluslar arası anlaşmalara bağlı burs programına rastlamak mümkündür (<http://www.tubitak.gov.tr/bayg/programlar>) :

1- Yurt İçi Doktora Sonrası Araştırma Burs Programı: Doktora veya tıpta uzmanlığını başvurudan en fazla dört yıl önce Türkiye’de tamamlayan; doktorasını aldığı kurumdan daha ileri düzeyde araştırma/egitim olanaklarına sahip bir üniversite veya araştırma kuruluşunda yapmak isteyen araştırmacılara açık olan bir burs programıdır. Yılın herhangi bir döneminde müracaatın mümkün olduğu bu burs programı en fazla 9 ay için ve ayda 750.000.000 TL (2003 yılı için) destek sağlamaktadır.

2- Yurt Dışı Doktora Sonrası Araştırma Burs Programı (NATO B-1): Doktora veya Tıpta Uzmanlık derecesini Türkiye’deki üniversitelerden birinden ve 1 Ocak 2001 tarihinden sonra almış ve bir kamu veya özel sektör kuruluşunda görev yapan araştırmacılar, araştırmada kullanılan yabancı dili bildiklerini belgeleyerek başvurabilirler. En fazla 9 ay süre ile; gidilecek bölgedeki yaşam koşulları dikkate alınarak belirlenecek aylık ödeme miktarı yanısıra yol masrafı ve sağlık sigortası (en fazla 1000 \$/yıl) tutarında destek sağlanmaktadır. NATO ülkeleri için başvurular yılda iki dönem halinde kabul edilmekte olup 2003 yılı için son başvuru tarihleri 21 Şubat ve 5 Eylül olarak belirlenmiştir.

3- Yurt Dışı Doktora Sonrası Araştırma Burs Programı (BAYG-C): Genel olarak koşulları NATO B-1 ile benzeyen bu programa başvuru için uzamanlık tarihi ön koşulu gerekmemekte; son üç yıl içinde bu programdan yararlanmamış olmak gerekmektedir. En çok 6 ay süre ile ve benzer miktarda destek sağlanmaktadır. Başvuru yine iki dönem halinde ve 21 Şubat ve 5 Eylül tarihlerine kadar kabul edilmektedir. Her iki yurt dışı burs programında da değerlendirme uzmanların görüşleri doğrultusunda ve mülakatla gerçekleştirilmekte; çalışmanın döndükten sonra yurtiçinde devam edebilir nitelikte olması, Kuruma katkısının söz konusu olması, başka araştırmacılarla çalışma grubu oluşturabilme olasılığı, ve gidilen merkez ile karşılıklı işbirliği geliştirilebilir projelere öncelik tanınmaktadır.

4- TÜBİTAK-Almanya, İngiltere, Macaristan Bilimsel Değişim Burs Programları: Doktora veya tıpta uzmanlık derecesine sahip ve bir kamu veya özel kuruluşta çalışanlara 3 ay süreli; yol masrafları TÜBİTAK, araştırma masrafları, araştırmanın yapılacağı kurum aracılığı ile ilgili bilimsel merkezlerden sağlanan bir burs programıdır. Almanya’da “Deutsche Forschungs Gemeinschaft”; İngiltere’de The Royal Society (klinik tıp bilimleri ağırlıklı projeleri desteklemez); Macaristan’da “ Hungarian Academy of Sciences” destek sağlayan organizasyonlardır. İngiltere’de ayrıca iki ülke bilim adamının ortaklaştığı projeler için destek programları söz konusudur; bu program-

lara <http://www.royalsoc.ac.uk/international/index.htm> adresinden ulaşılabilir. Ayrıca İngiltere ile ortak veya değişim projeleri çerçevesinde <http://www.britishcouncil.org.tr> adresi de yararlı bilgi sağlayacaktır.

5- TÜBİTAK-British Chevening Bursu: Bir doktora programına kayıtlı olup doktora yeterliliğini vermiş, son 3 yıl içinde programdan yararlanmamış adayların ingilizce bildiklerini belgelemek sureti ile başvurabilecekleri burs programı en fazla 9 ay için 608 Sterlin / ay [Yol gideri] üniversite kayıt ve kitap gideri desteği sağlanmaktadır. Başvuru süresi 28 Şubat 2003’de dolmuştur.

6- Diğer Destek Programları: Bu burs programlarından başka Araştırma Alt Yapısını Destekleme Programı, Uluslar Arası Bilimsel Yayınları Teşvik Programı (UBYT), Hüsamettin Tuğaç Araştırma Ödülü, Yurt İçi ve Yurt Dışı Bilimsel Toplantılara Katılım Desteği gibi değişik programlardan yararlanmak mümkündür.

Avrupa Birliği (AB) 6. Çerçeve Programı (6. ÇP)

6. Çerçeve Programı, Avrupa Topluluğu Anlaşması çerçevesinde, AB’nin politik, ekonomik ve sosyal hedeflerine katkıda bulunmak üzere, Avrupa’daki bilimsel araştırmalara mali destek sağlamak için kurulan bir destek programıdır (<http://www.gazi.edu.tr/ab6cp>). Programın ana sayfasına (<http://cordis.lu/fp6>) da ulaşmak mümkündür. Beş yıllık dönemler halinde 1984 yılından itibaren uygulanan destek programlarının 6.sı olup, 2002 yılında başlayıp, 2006 yılında tamamlanacaktır. Avrupa Birliği ülkeleri, aday ülkeler ve İsrail gibi özel anlaşma çerçevesindeki bazı ülkeler eşit haklarla katılabilirler. Üniversiteler, araştırma merkezleri ve kurumları, şirketler ve KO-Bİ’ler geliştirdikleri proje önerilerine mali destek almak üzere ya da kişisel projeler ile başvurabilirler.

Amaç “Bilgi Toplumu Avrupası” olarak özetlenmektedir. Avrupa’nın yaratıcı ve yenilikçi düşüncüyü kullanmada ve bilgi toplumuna geçişte ABD’nin ve Japonya’nın gerisinde kaldığı; 2010 yılına kadar aradaki farkı kapatmak için bu farkın kapatılmasına hizmet edecek projelerin desteklenmesinin zorunlu olduğu tespitine dayanan ve Bilgiye dayalı bir Avrupa Ekonomisi ve Avrupa Hayatı kurmaya yönelik destek programıdır.

Türkiyenin bu program için Avrupa nezdindeki temsilcisi TÜBİTAK’dır. Teklif edilecek projelerin kabul edilebilmesi için çerçeve programında yer almalı, en az 2 yıl süreli olmalı, Teknolojinin en uç noktasına taşınmalı, Tekrar olmamalı, Avrupa birliği ile iş ilişkisi oluşturmamalıdır. Dikkat edilecek 2 önemli nokta Amerika ile işbirliği oluşturan projelerin bu programın felsefesine aykırı olacağı ve kadın araştırmacı sayısında artış beklentisi nedeni ile bayan avantajının olabileceğidir. Bütçe dağılımı açısından bakıldığında Yaşam Bilim başlığı altında yer alan bizim bilim alanımız ile ilişkili Hastalıkların Önlenmesi (HIV ve Sıtma öncelikli konular olmak üzere Mart 2003 dönemine kadar olan başvurulara 75 Milyon Euro ayrılmıştır) alt başlığına ayrılan destek payı Mart’tan sonra bulunmamaktadır. Ancak bu programlar devam edecektir ve felsefesinin anlaşılması önemlidir.

Altıncı Çerçeve Programı ile ilişkili projelerde TÜBİTAK’tan hazırlık aşamasında yararlanmak üzere destek sağlanması da mümkündür.

Yurt Dışı Kaynaklı Burslar

Uluslar arası Fonlar için çok sayıda kaynak gösterilebilir. Sınırlı kalmamak olanakların yüksekliği nedeni ile de önemlidir. Ülkemizde özellikle de

tıp alanında az sayıda kuruluş tarafından sağlanan burs ve fonlara karşın uluslararası platformda hiç tahmin edilemeyecek kaynaklara ulaşabilmek mümkündür. Örneğin adı hiç duyulmamış orta çapta zengin bir ailenin kurduğu fondan bir çalışmanın tamamlanabilmesi için rahatlıkla yeterli olabilecek miktarlarda destek sağlamak mümkün olabilir. Bu nedenle bu yazıda belirli burs ve fon programları yerine destek arayışındaki araştırmacıya yol gösterici olabilecek kaynakların gösterilmesine çalışılacaktır. Konu batı ülkelerinde o kadar hayatın içindedir ki destek arayanlara her konuda yardımcı olabilecek kaynak kitapları dahi erişilebilir. Bunlar arasında *The Foundation 1000*; *The Foundation Directory Program-Related Investments: A Guide to Funders and Trends*; *Guide to Funding for International and Foreign Programs*, gibi kaynaklar sayılabilir.

The Foundation 1000 kaynak arayanlar için önemli bir kaynak olabilir, çünkü ABD’de bulunan en zengin 1000 fon hakkında oldukça detaylı bilgi vermektedir. Yaklaşık olarak her yıl bu kaynaktan yer alan fonlardan yaklaşık olarak her yıl 200.000 proje için 8 Milyar AD destek sağlanabilmektedir.

The Foundation Directory Her yıl yaklaşık 10 Milyar dolarlık destek sağlanabilecek fon adreslerini temin etmek mümkündür.

Program-Related Investments: A Guide to Funders and Trends: Pek çok fon kendini ilgilendiren programları desteklerken bir kısmı da kar amacı gütmeyen kuruluşlar için program ile ilişkili destek programı geliştirmiştir.

Guide to Funding for International and Foreign Programs: Çok farklı konularda ve hatta toplantı- konferans için kaynak oluşturabilecek fonları bulabilmenin mümkün olduğu bir rehber.

The Foundation Center’s Guide to Proposal Writing araştırmacının planlanmasından, tamamlandıktan sonra yazılacak rapora kadar her aşamasında araştırmacıya adım adım yol gösterebilecek gerçek bir rehber olarak tanıtılmak mümkündür.

Relationship Fundraising: Desteği alan ve veren için yardımcı olabilecek, destek yönetimine ait olan bu kitap Ken Burnett tarafından yazılmış.

Mal Warwick tarafından yazılmış konu ile ilgili 7 kitap mevcut. Bunların arasında en yararlı olabilecek olanlar: *How to Write Successful Fundraising Letters*; *999 Tips, Trends, and Guidelines for Successful Direct Mail and Telephone Fundraising*; *The Hands-On Guide to Fundraising Strategy & Evaluation*; *Type & Layout: How Typography and Design Can Get Your Message Across-Or Get in the Way*, sayılabilir.

Genel olarak destek aramaya başlamak için günümüzde en akıllıca yolun internetten geçtiğini söyleyebiliriz. Yurt dışı ve yurt içinde pek çok önemli adrese bu yolla ulaşabilmek mümkündür. Haberleşme listelerinin de bu amaçla kullanılması, kimi zaman olumlu sonuç verebilir.

Bu yazıda esas olarak yararlanılan kaynak olan “*INDEPTH Fundraising and Project Design LTP Notes Online*” a değişik adresler (<http://INDEPTH.org/publ/index.htm#train>, <http://yi.com/home/KocabasogluYunus/INDEPTH.htm>, <http://www.geocities.com/WallStreet/6890/homepage.htm>) kullanılarak ulaşmak mümkündür. Orijinal Hollanda kaynağı (<http://indepth.org/INDEPTH>) bunların içinde en güncel olanıdır.

Herhangi bir destek arayışı sırasında aramaya başlamak için ilk başvuru sayfaları aşağıdakiler olabilir. İtali yazılı olanlar direkt olarak fon sayfalarının adıdır.

Fon Konseyi

<http://www.cof.org/links>.

“Online” Fonlar

<http://www.foundations.org>

Foundation Resources and Profiles (Fon kaynak ve profilleri)

gopher@gopher.igc.apc.org:7003/11/mny/fsp

International Grants (Uluslar arası Destekler)

<http://www.fundsnetsservices.com/internat.htm>

Kişisel fon sayfalarına linkler

<http://www.clark.net/pub/pwalker/home.html>

İnternetteki özel fonlar

<http://fdncenter.org/grantmaker/priv.html>

Bazı Fonlar için direkt adresler:

Aga Khan Fonu http://www.interaction.org/mb/akf_usa.html

Ford Fonu <http://www.fordfound.org/grant/grant.html>

Kellogg Fonu <http://www.wkkf.org/>

Rockefeller Aile Fonu <http://www.rffund.org/>

Rockefeller Fonu <http://www.rockfound.org/>

Soros Fon Ağı <http://www.soros.org/>

Fon sağlayan Ticari Firmalar da söz konusudur ve aşağıda ulaşılabilir bazı örnekler verilmiştir.

Corporate GrantMakers on the Internet

<http://www.fdncenter.org/grantmaker/corp.html>

Corporate International Grant Programs

<http://www.fundsnetsservices.com/int01.htm>

Grantmakers in Australia, UK, Canada

<http://www.fundsnetsservices.com/canada.htm>

International Resources <http://fdncenter.org/onlib/inter.html>

Internet Prospector <http://w3.uwoy.edu/~prospect/inter.html>

UK & European Grant Resources

<http://www.demon.co.uk/GRA/grants/>

IBM

<http://www.ibm.com/IBM/IBMGives/index.html>

HP (gifts-in-kind)

<http://www.corp.hp.com/Publish/UG/docs/currprod.htm>

Johnson & Johnson

http://www.jnj.com/who_is_jnj/sr_mp_community.html

Novartis Foundation

<http://www.foundation.novartis.com>

Procter & Gamble

<http://www.pg.com/community/activity/>

Weeden Foundation

<http://www.weedenfdn.org/>

Pek çok fon kuruluşunun destek arayan araştırmacılara yardımcı olmak amacı ile biraraya gelerek oluşturduğu ve tek adresten çok sayıda destek kaynağına ulaşılabilir siteler de ulaşmak mümkün olabilir. Bunlardan birkaç örnek verilecek olursa:

Sanal Fon Merkezi *The Foundation Center Online* (<http://fdncenter.org/index.html>) misyonunu fonlar ile ilgili bilginin toplanması, organize edilmesi, analizi ve dağıtılması olarak tanımlamaktadır. Destek alacak, verecek, araştırmacı, vb yararlanabilir ve tarama yapılabilir bir veritabanına sahiptir. Fon merkezinin 5 kütüphanesi içindeki yaklaşık 9500 özete de erişmeyi sağlayan ve düzenli olarak güncellenen bir sitedir. Bu sayede geçmişte destek alabilmiş araştırma veya programları görebilir fikir edinebilmek mümkündür.

The Internet Nonprofit Center (<http://www.nonprofits.org/>) Destek almak ve vermek isteyenlerin en fazla alternatifle karşılaşacağı sitedir.

Nonprofit Resource Center (<http://www.not-for-profit.org/>) bir başlangıç noktası olarak çok yararlı olabilir. Çok sayıda fona bu site aracılığı ile erişim mümkün olup soldaki özgün başlıklar ile ilgili fonlara ulaşılabilir.

Philanthropy Australia, Inc. (<http://www.philanthropy.org.au/>) Avustralya’da fon sağlayan çok sayıda özel, ailesel veya kurumsal fonların biraraya gelerek oluşturduğu topluluk, sayfa aracılığı ile yine çok sayıda fona ulaşma olanağı sağlıyor.

UK Fundraising (<http://www.fundraising.co.uk/>) Bu konuda önemli bir bilgi kaynağı olup “online” başvuru bölümü içermektedir ve coğrafik alana göre listelenmiş fon kaynakları sağlanabilir (<http://www.fundraising.co.uk/grants.html>).

UK and European Grant Sources (<http://www.demon.co.uk/GRA/grants/>) internette fon kaynakları için önemli bir veri tabanı oluşturmaktadır ve yine interaktif destek arama ve gizlilik ilkelerine uygun, özel e-posta yanıtı sağlayacak kişisel danışma servisi de vermektedir. Bilimsel destek, diğer fon kaynakları, konu ile ilgili haberler ve siteler ile ilgili son derece güncel bilgilere ulaşma olanağı sağlamaktadır.

Ayrıca çok sayıda konu ile ilgili kişinin üye olduğu tartışma listelerine rastlamak ve izlemek yararlı olacağı gibi pek çok hükümetin bağlantılı web adresinden özel bazı destek programlarına ulaşmak mümkündür.

Hatta bu konuda yayın hayatını sürdüren süreli yayın ve gazete şeklindeki yayınlar da oldukça fazla sayıda mevcut. Önemli bir kısmına internet aracılığı ile ulaşmak mümkündür.

Hatta konsültan firma ve adreslerini dahi bulmak mümkündür.

KONGRE VE KURS KATILIMLARI İLE BİLİMSEL YAYINLARA DESTEKLER

Şaban ESEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AB Dalı, Samsun

Bilimsel toplantılar bilgi ve becerilerin artırılmasının yanı sıra yeni dostlukların kurulduğu, eski dostlukların tazelenmesi, ortak sorunların tartışıldığı ve yeni fikirlerin ortaya çıktığı ortamlardır. Kayıt ücretleri, seyahat giderleri ve konaklama ücretlerinin yüksek olmasından dolayı bu tür etkinliklerden uluslararası olanlarına kendi imkanları ile katılabilmek özellikle genç bilim adamları için çoğu zaman imkansız olmaktadır. Ülkemizde ilaç endüstrisi bilimsel toplantılara katılacak bilim adamlarına büyük ölçüde kaynak oluşturmaktadır.

Bilimsel aktivitelere katılanlara destek amacı ile verilen burslar hükümetler, uluslararası dernekler veya kongre-kurs organizasyon komiteleri tarafından sağlanmaktadır. Ayrıca kongre katılımcılarına çalıştıkları kurumlar tarafından kongre giderlerinin bir kısmını veya tamamını karşılayacak şekilde destek sağlanmaktadır. Bu tür destekler bilimsel toplantıya kendi imkanları ile katılamayacak olan genç araştırmacılar için iyi bir kaynak oluşturmaktadır. Bir çok ulusal ve uluslararası kongreye katılan genç bilim adamları bu amaçla desteklenmektedir. Ancak ne yazık ki sağlanan destekler sınırlıdır ve çoğunlukla birinci veya ikinci yazara verilmektedir. Destek sağlayan çoğu kuruluş tarafından istenen yaş sınırı da 35'tir. Bu yazıda katılımcılara destek sağlayan ulusal ve uluslararası bazı bilimsel aktiviteler ile çalışmalarına sağlanan desteklerin bir kısmı gözden geçirilmiştir.

Kongre ve Kurs Katılımına Destekler

The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)'in her yıl düzenli olarak yaptığı kongrelere (ECC-MID) bildiri ile katılacak 35 yaş ve daha genç araştırmacılar bir kısmına ücretsiz kayıt ve seyahat giderlerini karşılamak amacı ile 500 Euro vermektedir. Bu seyahat ödeneğinden yararlanabilmek için kongreye gönderilen bildirinin bir özeti ilgili kurum tarafından belirtilen adrese başvurulması gerekmektedir. <http://www.escmid.org/>

ESCMID klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları alanında, farklı konularda her yıl mezuniyet sonrası eğitim kursları düzenlemektedir. Bu kurslara katılmak isteyen belirli sayıda klinik mikrobiyoloji ve/veya infeksiyon hastalıkları alanında çalışan genç bilim adamına kursa ücretsiz kayıtın yanı sıra seyahat giderlerine de destek olunmaktadır. Bu destekler çoğunlukla gelişmekte olan ülkelere başvuran kursiyerlere ayrılmaktadır. Burslardan faydalanabilmek için 35 yaşın altında olmak gereklidir. info@escmid.org adresinden gerekli daha detaylı bilgi sağlanabilmektedir.

Amerikan Society for Microbiology (ASM) tarafından her yıl düzenlenen Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) kongrelerinde mikrobiyoloji, infeksiyon hastalıkları ve antimikrobiyal kemoterapi alanında araştırma yapan genç bilim adamlarına 2500 USD burs sağlanmaktadır. Ancak her yıl sağlanan bu destek iki kişi ile sınırlıdır ve Kuzey Amerika'dan katılan araştırmacılara sağlanmaktadır. <http://www.asmusa.org>

ASM kanalı ile çeşitli ilaç firmaları ASM'nin düzenlediği kongrele-

re katılacak özgün araştırması olan genç bilim adamlarına burs vermektedir. Detaylı bilgi ve her firmanın aradığı şartlarla ilgili bilgiler <http://www.asmusa.org/acasrc> adresinden alınabilir.

Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) tarafından sağlık bilimleri alanlarında lisans üstü eğitim ve/veya araştırma ile doktora sonrası çalışmalar yapan ve yurt dışı bilimsel etkinliklere katılarak **sözlü sunum** yapacak olan bilim adamlarına kısmi destek verilmektedir. Etkinlikte sunulacak çalışmanın tamamını yada önemli bir bölümünü Türkiye'de yapmış olması gerekmektedir. Avrupa ülkeleri için en fazla 600.- ABD doları karşılığı TL., Avrupa dışındaki ülkeler için en fazla 800.- ABD doları karşılığı TL. verilmektedir. Başvurular Her ayın son cuma günü kabul edilmektedir. Başvuruların etkinliğin başlama tarihinden en az bir ay önce yapılması gerekmektedir.

Yine TÜBİTAK ülkemizde fen, uygulamalı fen veya sağlık bilimleri alanlarında yurt içinde düzenlenen ulusal veya uluslararası etkinliklere katılmak isteyen genç araştırmacılara destek olmaktadır. Programdan yararlanmak isteyen araştırmacıların, katılacakları etkinliğin Düzenleme Kuruluna başvuruları ve Düzenleme Kurulunun desteklenmesini önerdiği kişileri belirten başvuru formunu, etkinliğin düzenlenmesinden en az 2 ay önce ve ilgili dönemin son başvuru tarihine kadar Bilim Adamı Yetiştirme Grubu'na iletmesi gerekmektedir. Verilen destek miktarı her başvuru için ayrı ayrı belirlenmekte ve katılımcıya avans şeklinde ödenmektedir. TÜBİTAK desteğinin; etkinlikle ilgili her türlü duyuru ve yayınlarda belirtilmesini istemektedir. <http://www.tubitak.gov.tr/bayg/>

NATO-PC Basic Fellowships programı çerçevesince temel fen, uygulamalı fen veya sağlık bilimleri alanlarında araştırmalarının bir bölümünü Türkiye'de yapacak doktora öğrencilerini/araştırmacıları desteklemek üzere burs verilmektedir. NATO üyesi ülkelere yabancı bir ülkede araştırma yapmak isteyen araştırmacılara seyahat giderleri ve günlük harcamaları karşılığında burs vermektedir. http://www.tubitak.gov.tr/bayg/programlar/pc_a2_tr.html

NATO programlarına katılacak Türk ve Türkiye'de çalışmakta olan NATO-partner ülkesi vatandaşı araştırmacılara, toplantıyı düzenleyen direktöre yapacakları kişisel başvuru ve onun önerisi üzerine TÜBİTAK tarafından NATO bütçesinden **yal desteği** verilebilmektedir.

Avrupa topluluğu ile ortaklaşa yürütülen 6.Çerçeve programı dahilinde Ekonomik ve Teknolojik İstihbarat (ETI) kapsamında düzenlenecek konferans, toplantı, seminerlere kaynak sağlanmaktadır. Programın bitim tarihi olan 2006 yılına kadar proje önerisi yapılabilir. (<http://www.cordis.lu/>, http://www.tubitak.gov.tr/tr/altsayfalar/haberler/ab_cerceveprogrami.html)

Bilimsel Yayınlarla Destekler

ESCMID Klinik mikrobiyoloji ve/veya alanında başarılı genç araştırmacılara daha ileri araştırma yapmak amacı ile her yıl yapılmakta olan

kongrede sunulmak üzere 11 500 Euro destek vermektedir. Bu ödüle başvurabilmek için 40 yaşından genç olmak, son 3 yılda yayınlanmış veya yayına kabul edilmiş klinik mikrobiyoloji ve/veya enfeksiyon hastalıkları alanında yapılmış eksperimental, hayvan, klinik veya laboratuvar çalışması istenmektedir.

Üniversitelerimizin bir kısmı uluslararası hakemli dergilerde yayınlanmış eserlere değişik miktarlarda ödül vermektedir. TÜBİTAK kamu ve özel sektör araştırma merkezlerinde görevli tüm öğretim elemanlarının ve araştırmacıların uluslararası düzeyde yayın yapmaya teşvik edilmesi amacıyla Uluslararası düzeyde yayın olarak "Bilimsel Atıf Endeksi Dergi Atıf Raporları (Science Citation Index - Journal Citation Reports = SCI - JCR) taranan hakemli ve sürekli dergilerde yayımlanmış" eserlere ödül vermektedir. Her yıl dergiler A dan C ye kategorize edilmekte buna göre eserlere verilecek ödül miktarı belirlenmektedir. 2003 yılında yayının kategorisine göre tüm yazarlara verilen ödül miktarı 60 000 000 ile 320 000 000 TL arasında değişmektedir.

İlaç endüstrisinde bazı firmalar bilimsel araştırmalara ödül vermektedir. Roche firması her yıl değişik konularda Tıp araştırma ödülü vermektedir. Birden fazla kişi tarafından gerçekleştirilen kolektif çalışmalar ile Roche Tıp Araştırma Ödülü'ne başvurabilmektedir. Bu ödüle baş vurma için aday gösterilecek kişilerin gerçekleştirdikleri araştırma çalışmasının son 5 yılda yayınlanmış, belirli bir klinik bilimi alanında titiz bir yöntem özeniyle planlanıp gerçekleştirilmiş, önemli ye-

nilik ve gelişme getiren, ilgili bilim dalı çevrelerinde olumlu yankı uyandırmış, orjinal bir çalışma veya çalışmalar dizisi olması gerekmektedir. (<http://www.roche.com.tr/>)

Ülkemizde 2 yılda bir düzenli olarak yapılmakta olan Febril Nötropeni Simpozyumu'nda düzenleme kurulunca, simpozyuma gönderilen posterler arasından seçim yapılarak, posterini hazırlayan (bildiride ilk isim olarak yer alan) 35 yaş altındaki en çok 3 araştırmacı ödüllendirilmektedir. FEN Ödül Töreni sırasında birer plaket ve 500 USD ödül verilmektedir. <http://www.febrilnotropeni.net>

Lisans üstü öğrencilere ve genç araştırmacılara bilim ve teknoloji-deki güncel gelişmelerin aktarılması yada yaygın kullanılması gereken tekniklerin öğretilmesi amacıyla temel fen, uygulamalı fen veya sağlık bilimleri alanlarında yurt içinde kurum/kişilerce düzenlenmesi planlanan lisans üstü düzeyde düzenlenecek kurslara TÜBİTAK'ın önderliğinde destek sağlanmaktadır. Yukarıda belirtilenlerin dışında bir çok kurum ve kuruluş da bilimsel çalışmalar ve toplantılara katılacak bilim adamlarına destek sağlamaktadır.

Sonuç olarak ulusal ve uluslararası bir çok bilimsel toplantıya katılacak kişiler çeşitli kurumlarca ekonomik olarak desteklenmektedir. Gidilecek olan toplantının duyurulduğu web sayfalarında veya broşürlerde verilecek olan ödül miktarı ve başvuru şartları belirtilmektedir. Başvuru süresi için verilen tarihler esnek olmayıp bu tarihten önce gerekli hazırlıkların özenle yapılması gereklidir.

AŞILAMA VE BELLEK

Firdevs AKTAŞ

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

Aşılamaya ile pek çok enfeksiyon hastalığının önlenmesi ve ölüm oranının azaltılması mümkün olmuştur. Aşı hazırlanırken üç amaç hedeflenir (1).

1. Aşı etkin olmalıdır.Yeterli bir bağışıklık yanıt elde edilmelidir.
2. Aşı ile elde edilen bağışıklık uzun süre korunabilmelidir. En başarılı sonuç ömür boyu bağışıklığın sağlanmasıdır.
3. Aşı emniyetli olmalıdır.

İdeal bir aşıda aranan nitelikler ise şöyledir;

1. Aşı antijenleri, antijen sunan hücreler tarafından işlenebilmelidir.
2. Aşı B ve T lenfosit epitoplarnı içeren peptid sekanslarına sahip olmalıdır. Aşının bu özelliği, enfekte eden etkenin tanınarak nötralizan antikor gelişmesine olanak verir.
3. Aşı T ve B bellek hücrelerinin gelişmesine yol açmalıdır. Böylece etkenle karşılaşmada daha çabuk bir T lenfosit yanıtı elde edilebilir. Bellek B lenfositleri daha çabuk ve yeterli antikor sentezleyebilirler.
4. Aşı antijeni özellikle bellek B hücrelerinin oluşumunu sağlamak üzere folliküler dendritik hücrelerde, antijen-antikor kompleksleri şeklinde uzun süre saklanabilmelidir (1).

Aşılamada etkinlik ve etkinliğin sürdürülmesi birbiriyile ilişkili ve karmaşık immünolojik olaylara bağlıdır. Uzun süreli bir koruma, aşı ile verilen antijenin hatırlanmasına bağlıdır. Bellek yanıtının artırılması günümüzde aşı hazırlamada en önemli hedeflerden biridir.

AŞILARA İMMÜN YANIT GELİŞİMİ

Aşılamaya immün yanıt gelişiminde rol alan en önemli hücreler T ve B lenfositlerdir.

Aşı antijeni ilk kez verildiğinde kısa bir latent evreden sonra B lenfositlerin rol aldığı humoral ve T lenfositlerin rol aldığı hücresele bağışıklık gelişir. Dolaşımda aşı antikorları genellikle 7-10 gün sonra saptanır. İlk olarak IgM ve daha sonra IgG sınıfı antikorlar ortaya çıkar. IgM antikorları kısa sürede azalır. Kompleman bağlayan, nötralizasyon ve presipitasyon yapabilen IgG sınıfı antikorların düzeyleri artar. Bu tür antikorların yapımı için antikor yapan B lenfositlerin, T lenfosit desteğine gereksinimi vardır. Aynı antijenle ikinci kez karşılaşıldığında daha etkin hücresele ve humoral bağışıklık yanıtı elde edilir. Bu yanıtı anamnestic ya da anımsama yanıtı denir. İkincil yanıt daha kısa sürede, genellikle 4-5 gün içinde ortaya çıkar. Antikor sentezleyen hücreler ve efektör T lenfositler hızla çoğalır. İkincil yanıtın gelişmesinden, ilk yarıktan sonra gelişen T ve B bellek hücreleri sorumludur (2,3).

Aşı immünesinde T lenfositlerin rolü

Aşı antijeni antijen sunan hücreler (folliküler dendritik hücreler, makrofajlar) tarafından işlenerek T lenfositlere sunulur. Aktive olan T lenfositler çoğalarak, efektör ve bellek T lenfositlere dönüşür. CD4+ T hücreleri antijeni Class II MHC molekülleri ile birlikte sunulduğunda tanrlar ve T helper (Th) hücreler olarak da adlandırılırlar. İki tip Th

hücresele mevcuttur. Th1 hücresele immün yanıtta sorumludur. Th2 ise antikor yapımı için humoral immüneye katkı sağlar. Makrofaj ve dendritik hücreler tarafından sentezlenen IL-12 ile uyarılan Th1 lenfositler IFN- α ve TNF- α gibi antimikrobiyal sitokinleri salgırlar. Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sentezleyerek antikor yapımı için humoral immüneye katkı sağlar. CD8 + T hücreleri antijeni, Class I molekülü ile birlikte sunulduğunda tanrlar.Bu hücreler enfekte hücrenin lizisinden sorumlu efektör hücrelerdir. Sitolitik T lenfositler (CTL) ya da öldürücü T lenfositler olarak da isimlendirilirler.Efektör hücreler anti mikrobiyal IFN- α ve TNF- α gibi sitokinler salgılayarak enfekte hücreleri öldürürler. Bir aşının ilk dozu ile aşı antijenine özgül sitotoksik T hücreleri (CTL) elde edilir. Bu hücrelerin sayısı antijenin miktarı ve persistansı ile ilişkilidir. Genellikle canlı, attenüe aşılar, replike olmayan vektör aşıları, DNA aşıları ve protein subünit aşılarına göre daha fazla özgül CTL yanıtına yol açar. Bu hücrelerin % 90 dan fazlası apoptozis sonucu ölür. Kalanları bellek T hücrelerini oluşturur.Aşıya birincil immün yanıtta ortaya çıkan CTL hücre sayısı ne kadar çoksa, oluşan bellek T hücre sayısı o kadar fazla olmaktadır. Bir başka deyişle aşının etkinliği, uzun süreli bağışıklığı sağlayan bir faktördür (3,4)

İki tür bellek T lenfosit tanımlanmıştır.Santral bellek hücreleri (T central- memory,TcM) lenfoid organlarda bulunur. Efektör bellek hücreleri (T effector – memory, TeM) başlıca periferik dokularda ve inflamasyon bölgelerinde yer alır. TcM hücreler reinfeksiyon veya hastalığın reaktivasyonunda enfeksiyon yerinde hızla çoğalarak korumayı sağlarlar. Lenfoid dokuda bulunan TcM hücreler ise daha geç aktive olurlar, çoğalarak efektör hücreleri desteklerler (5).

Bellek T lenfositlerin en önemli özelliği, antijenle karşılaşmamış lenfositlere göre ,antijenle yeniden karşılaştığında daha hızlı ve kolay aktive olmalarıdır. Antijen sunan hücreler tarafından stimüle edilebilmeleri için özel bir kostimulatör moleküle ihtiyaç duymazlar.Bellek T hücrelerinin sürekliliği için antijen varlığı konusu tartışmalıdır. Fare modelinde yapılan ilk çalışmalara göre bellek T hücrelerinin uzun yaşaması için antijenik uyarım gerekir. Ancak bunun aksini gösteren çalışmalarda vardır. Bir başka deyişle antijen olmadan da bellek hücre popülasyonu sürdürülebilmektedir. Vücutta latent kalabilen mikroorganizmaların (Leishmania, HBV, HCV, HIV, EBV, CMV, VZV ve diğer herpes virüsleri) doğal booster etkisi ile de açıklamak mümkün olabilmektedir (6).

Aşı immünesinde B lenfositlerin rolü

Aşı antijeni lenf bezlerinde folliküler dendritik hücrelerin kompleman reseptörlerine bağlanır. B lenfositlerin üzerindeki immünglobulin reseptörleri tarafından tanınır. Germinal merkezlerde B hücreleri aktive olarak antikor sentezleyen plazma hücrelerine farklılaşarak kemik iliğine göç eder. Antijenle karşılaşan bazı B lenfositler bellek B hücrelerine dönüşerek dolaşıma geçer. Bellek B lenfositler Th1 hücrelerle etkileşirler. Antijenle ikinci kez karşılaşmada antikor sen-

tezleyen hücreler ve B bellek hücreleri hızla çoğalır. İlk doz verildiğinde sağlanan antikor yanıtı kadar yüksek bir antikor yanıtı elde edilir.

AŞILAMA PRATIĞİNDE BELLEK YANITI

Günümüzde aşılama pratiğinde bellek yanıtı, pekiştirme dozlarının gerekliliği ve sıklığının tartışıldığı hepatit aşılı ve tetanoz aşısı konusunda sık olarak gündeme gelmektedir.

Bir aşının sağlayacağı korumada belleğin rolü aşılara göre farklılık gösterir. Etkenin inkübasyon evresi ile de yakın ilişkilidir. İnfluenza gibi 1-2 günlük inkübasyon periyodu olan bir hastalıkta, bellek hücreleri aktive olduğunda, hastalık semptomları ortaya çıkmış olacaktır. Bu yüzden influenzaya karşı aktif bir koruma için tekrarlayan aşılamalarla elde edilen yüksek düzey nötralizan antikorlara gereksinim vardır. Oysa hepatit A ve hepatit B gibi uzun inkübasyon evresi olan hastalıklarda, temas sırasında nötralizan antikorların yüksek olması gerekmez. Aşılama aşılarda bellek hücreleri derhal aktive olarak yüksek düzey nötralizan antikor geliştirebilir (7). Bu özellik hepatit B ve hepatit A aşılama politikalarının yeniden gözden geçirilmesi ve değiştirilmesine yol açmıştır (8).

Hepatit B aşısı

Hepatit B aşılama HBs Ag ile duyarlı hale gelen B bellek lenfositleri, aynı antijenle yeniden karşılaştığında hızla çoğalarak, özgül antikor salgılayan plazma hücrelerine dönüşür. HBV enfeksiyonunun inkübasyon süresi uzun olduğundan, bellek hücrelerinin uyarımı ve antikor sentezlenmesi ile hastalığın önlenmesi ya da hafif geçirilmesi sağlanabilir. Bellek hücre yanıtı, anti HBs düzeyi, koruyucu düzey kabul edilen 10 mIU/ml altına düşen kişilerde bile hastalığa karşı korunmayı sağlamaktadır (9,10,11). Hepatit B aşılama yanıtı elde edilmiş kişilerde aşılama en az 5 yıl sonra, booster doz aşısı uygulandığında, 1-4 hafta sonra antikor GMT düzeylerinin aşılama öncesi değerlerin 8-88 katına ulaşması, bellek yanıtının bir göstergesidir. Hepatit B enfeksiyonlarının endemik olduğu Çin'de, plazma aşısı ile aşılanan çocuklarda aşılama 15 yıl sonra, çocukların sadece %50'sinde koruyucu antikor düzeyi elde edilmiş, ancak aşılananların sadece birinde HbsAg saptanmıştır. Bu sonuç kontrol grubuna göre anlamlı bir korunmanın göstergesidir. Endemik bölgede HBV ile karşılaşmanın sık olduğu dikkate alınırsa, immünitinin devam etmesi bellek hücre yanıtı ile açıklanmaktadır (9).

Hepatit B aşılama ile bellek T hücreleri de gelişmektedir. Bu hücreler, sentezledikleri sitokinlerle, B hücrelerinin plazma hücrelerine dönüşmesine yardımcı olurlar.

Çalışmalar daha yüksek antijen dozlarının daha yavaş, ancak daha yüksek antikor düzeyi sağladığını göstermiştir. Yüksek antijen dozu aynı zamanda bellek yanıtı artırmakta ve bağışıklık süresini uzatmaktadır (9).

Hepatit B aşılama, bellek yanıtın uzun süreli, hatta ömür boyu bağışıklığı sağlayabildiği, bu nedenle normal immüniteli kişilerde booster aşısı gerek olmadığı sonucuna varılmıştır (12).

Hepatit A aşısı

Tek doz hepatit A aşısı ile aşılananların %95'inde 1 yıl sonra koruma için yeterli antikorların devam ettiği saptanmıştır. Bir doz hepatit A aşısı uygulanan çocuklar, ikinci doz verilmeden gelişen temaslarda hastalaktan korunmuşlardır (13). Bu nedenle önerilen iki dozluk şemanın gerekli olmadığı ve tek doz aşının korunmada yeterli olabileceği bildirilmektedir. Aşı antijeni ile gelişen bellek B lenfositleri, virüsle temas sonucu çabuk ve yeterli antikor yanıtı geliştirebilir. Ancak yeterli veri elde edilene kadar önerilen iki dozluk aşı şemasının uygulanması sürdürülmelidir (14).

Tetanoz aşısı

Primer aşı uygulaması yapılanlarda tetanoz toksoidi yüksek düzeyde bir koruma sağlamakta, hatta ömür boyu hastalık insidansını ve ciddiyeğini azaltmada başarılı olabilmektedir (15). 10 yılda bir önerilen pekiştirme dozları, yan etki sıklığı nedeniyle tartışılmaktadır. Primer aşılama ve adolesan evrede pekiştirme dozu dahil yapılmış olanlara, 50-65 yaş arasında tek bir tetanoz aşısı verilmesi, şemanın kolay uygulanabilirliği ve yan etki insidansını azaltmak gayesi ile önerilebilir (16).

AŞI KOMPOZİSYONU VE BELLEK YANITI (2,7)

Kullanımda olan aşılama canlı attenüe, inaktif, polisakkarid ve toksoid içeren aşılama ile rekombinan aşılardır. Mevcut aşılama efektivite ve bellek T lenfosit yanıtını artırmak üzere, özellikle Th1 hücreleri üzerine etkili adjuvanların geliştirilmesi en güncel konular arasındadır (17).

Canlı attenüe aşılama: Böyle aşılama kontakta çoğalarak, enfeksiyona benzer immünojeniteye sahiptirler. Hem humoral hem de hücresel bağışıklığı sağlarlar. Güçlü bellek hücre yanıtına yol açarlar.

İnaktif aşılama: Bu aşılama başlıca humoral immünitete yol açarlar. Hücresel immünitete genellikle yeterli değildir. Uzun süreli bağışıklık tekrarlayan pekiştirme dozları ile elde edilir.

Polisakkarid aşılama: Sadece B lenfositleri timustan bağımsız olarak aktive ederek Ig M yapımına yol açarlar. Bellek hücre yanıtı çok az ve ya hiç yoktur. Polisakkarid antijenler, taşıyıcı bir proteinle verilerek uygulandığında daha immünojeniktir. T lenfositleri aktive edebilir. Gelişen antikorlar daha uzun ömürlü Ig G antikorlarıdır. Böyle aşılama bellek B hücreleri uyarabilmekle birlikte antijene özgül T bellek lenfosit yanıtını sağlayamamaktadırlar.

Toksoid aşılama: Saflaştırılmış ve inaktive edilmiş toksinle nötralizan anti toksin antikorlar elde edilir.

Rekombinan antijen aşılama: İmmünojenik protein klonlanarak, rekombinan DNA teknolojisi kullanılarak bakteri, maya ya da memeli hücrelerine aktarılır. Rekombinan hepatit B aşılama ile koruyucu antikor elde edilebilmektedir. Rekombinan vektör aşılama ise bağışıklamada kullanılacak olan genin taşınması için virüsler ve bakteriler kullanılır. Böyle aşılama hem hücresel hem de humoral immünitete gelişmesini sağlarlar.

DNA aşılama: Antijenik proteini kodlayan plazmid DNA'sı kas içine uygulanır. Kas hücrelerinde sentezlenen protein antijen humoral ve hücresel bağışıklığın gelişmesini sağlar. Antijen dendritik hücrelerde de eksprese olduğundan ko-stimulatör class I MHC içeren bu hücreler, antijene daha güçlü bir bağışıklık yanıtının gelişmesine yol açarlar. DNA aşılama uzun süren bir antijenik uyarımı sağlayabildiklerinden önemli bir bağışıklık belleği de oluşturabilirler. Antijenik proteinleri taşıyan genlerle birlikte sitokin ya da kemokin genlerini içeren plazmid DNA aşılama immün yanıtı optimum düzeye getireceği tahmin edilmektedir. Örneğin Th1 hücrelerin güçlü uyarımı IL-12 geni taşıyan DNA aşılama deneysel aşamada.

Sentetik peptid aşılama: Genel olarak peptidler iyi immünojenik değildir. Bu nedenle immünitete artıran konjugat ve adjuvanlarla birlikte verilebilir. Ancak konu oldukça karmaşıktır. Peptid aşılama immünojenitesi, bağışıklık belleği oluşturabilmesine bağlıdır. Bu nedenle humoral immünitete için B hücre ve hem humoral hem de hücresel im-

münite ve bellek yanıtı oluşturabilmesi için T lenfosit epitoplari taşıması gerekir. Araştırmalar sırasında tam tersi immünoşupresör peptidlerin de olabileceği ortaya çıkmıştır. Uygun peptidlerin elde edilmesi bu aşuların geleceğini belirleyecektir.

Multivalan subünit aşuları: T ve B hücre epitoplari taşıyan sentetik peptidlerin solid matriks antijen antikor kompleksleri halinde, protein miseller ya da lipozomlar içinde ve immünoştimulan kompleksleri içinde taşınarak güçlü CTL yanıtı ve hücreşel immünitenin sağlanması amaçlanmaktadır.

Günümüzde pek çok infeksiyon hastalığı, geliştirilen aşularla ortadan kaldırılmış ya da kontrol altına alınmıştır. Aşı uygulamalarında 1990 lara kadar güçlü bir antikor yanıtının elde edilmesi ve korunması hedeflenmiştir. Bellek hücrelerin uzun süreli immünitedeki rolünün anlaşılması ile modern aşılamanın yeni hedefi güçlü bir bellek yanıtı sağlamak gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ada GL . *Principles of vaccine development and immunoprophylaxis*. In: Richard E Reese , Robert E Betts,eds.A Practical Approach to Infectious Diseases, 4th ed.Boston, Little Brown and Company , 1996; 407-410.
2. Orenstein WA, Wharton M, Bart KJ, Hinman AR . *Immunisation*. Mandell GL, Bennett JE, Moellering RC Jr: Dolin R eds ,*Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000; 3207-3228.
3. Ada G. *The immunology of vaccination*.Vaccins. Plotkin SA,Orenstein WA eds, 3rd ed, Philadelphia WB Saunders Company, 1999; 28-39.
4. Kaech SM, Wherry EJ, Ahmed R. *Effector and Memory T- cell differentiation: Implications for vaccine development*. *Nature Immunol Rev* 2002;2: 251-262.
5. Esser MT, Marchese RD, Kierstead LS, Tussey LG, Wang F, Chirmule N, Washabaugh MW . *Memory T cells and vaccine*. *Vaccine*, 2003; 21: 419-430.
6. Gray D: *A role for antigen in the maintenance of immunological memory*. *Nature Immunol Rev* ,2002;2:60-65.
7. Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA eds, *Immunology*. 4th ed, New York H H Freeman Company, 2000; 449-465.
8. Koff RS. *Hepatitis vaccines*. *Infect Dis Clin N Am* 2001; 15: 83-95.
9. Koff RS. *Immunogenicity of hepatitis B vaccines: implications of immune memory*. *Vaccine* , 2002; 20: 3695-3701.
10. Watson B, West DJ, Chilkatowsky A, Piercy S, Ioli VA: *Persistence of immunologic memory for 13 years in recipient of a recombinant hepatitis B vaccine*. *Vaccine* 2001; 19: 3164-3168.
11. Dentico P,Crovati P,Lai PL, Ponzio F,Safary A, Pellegrino A, Meurice F, Di Pasquale A, Tornieporth N, Volpe I, Icardi G. *Anamnestic response to administration of purified non-adsorbed hepatitis B surface antigen in healthy responders to hepatitis B vaccine with long term non-protective antibody titres*. *Vaccine* 2002;20: 3725-3730.
12. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity: *Are booster immunisation needed for lifelong hepatitis B immunity?* *Lancet* 2000; 355: 561-565.
13. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, Miller W, Shouval D, Wiens B, Calandra G, Ryan J, Provost P, Nalin D. *A controlled trial of a formalin- inactivated hepatitis A vaccine in healthy children*. *N Engl J Med* 1992; 327: 453- 457.
14. Gardner P. *Prevention of hepatitis A*. *Am J Med* 1998; 105: 452-453.
15. Simonsen O, Kjeldsen K, Heron I: *Immunity against tetanus and effect of revaccination 25-30 years after primary vaccination*. *Lancet* 1984; 2 :1240-1242.
16. Gardner P. *Issues related to the decennial tetanus- diphtheria toxoid booster recommendations in adults*. *Infect Dis Clin N Am* 2001; 15: 144-153.
17. Moingeon P, Haensler J, Lindberg A. *Towards the rational design of Th1 adjuvants*. *Vaccine* 2001; 19:4363-4372.

KOMBİNE AŞILAR

Başak DOKUZOĞUZ

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Enfeksiyon Hast. ve Kl. Mikr. Kliniği, Ankara

Çağımızda birçok sektörde korunmaya yönelik çalışmalar öncelik kazanmıştır. Örneğin güvenlik önlemleri gibi korunma çalışmaları, kalite güvencesinin artırılmasını sağlayan, maliyet-etkin, bilimsel ve etik yönden desteklenen yaklaşımlardır. Tıp alanında korunmaya yönelik çalışmaların en tipik örneği olan, hastalıkların aşı ile önlenmesi, geçmiş çağlardan beri uygulanmaktadır. Günümüzde birçok hastalık aşı ile önlenebilir durumdadır. Bilim, insanları daha fazla enfeksiyon hastalığından aşı ile korumak için çalışmaktadır. Moleküler biyoloji, biyokimya, immünoloji ve teknolojiadaki gelişmeler, yeni aşıların üretilmesinin yanı sıra kullanımda olan aşıların da iyileştirilmesi/geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Bu çalışmalar ile inaktive antijenler için yeni taşıyıcı sistemler, subünit antijenleri için yeni adjuvanlar, canlı attenüe kombine aşılar, vektör kombine aşılar, sentetik polipeptit kombine aşılar alanlarında yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir (1).

Aşı çeşitlerinin artması, toplum sağlığı ve koruyucu hekimlik açısından olumlu bir gelişme olmakla birlikte ek sorunlar da getirmektedir. Aşı takvimleri gittikçe karmaşıklaşmakta, gerek üretim gerek uygulamanın maliyeti yükselmekte ve aşı programlarına uyum düşmektedir. Bu noktada kombine aşılar iyi bir çıkış yolu sağlamaktadır. Birkaç aşının kombine edilerek tek enjeksiyonda uygulanması, aşı için sağlık birimine başvurma sıklığını ve enjeksiyon sayısını azalttığı için aşı programına uyumu artırır. Aşıya bağlı yan etki sıklığı azalır. Sağlık sektöründe aşılama için gereken kalifiye eleman gereksinimini azalıp işgücünden tasarruf sağlarken aşılanacak bireyler için de işgücü kaybı önlenir. Kombine aşıların kullanımı, toplam üretim maliyetlerini düşürmenin yanı sıra aşının saklanması ve taşınmasına bağlı masrafların da azalmasını sağlar (2).

Ancak, aşı kombinasyonlarının oluşturulabilmesi, üretim zorlukları ve teknolojik güçlüklerin yanı sıra immünolojik, klinik ve farmasötik sorunlara da yol açabilmektedir. Kombinasyonlarda temel yaklaşım, her bir komponentin farmakopelere uygun olmasıdır. Ayrıca kombine aşının içindeki her bir komponentin birbiriyle etkileşimi, aşının reaktogenitesini değiştirmemeli, immünojenitesini ve stabilitesini azaltmamalı, kontrol laboratuvar testlerine uyumu bozmamalıdır. Örneğin çoklu polisakkarit konjugatları için taşıyıcı olan difteri ve tetanoz proteinleri, aşının antitoksin üretimine ve antipolisakkarit cevabı oluşturacak epitopların süpresyonuna yol açabilir. Bir diğer örnek, adjuvan molekülündeki bağlanma yüzeyi için kompetisyondan kaynaklanabilecek sorunlardır (2). Bu nedenle kombinasyona girecek her bir komponentin özelliklerini göz önüne almak yetmemekte, komponentlerin biraradaki durumları geniş ölçüde değerlendirilerek kombine aşılar tasarlanıp üretilmektedir. Aksi halde, kombinasyonda yer alan antijenlerin uygun formülasyonlarının birbiriyle ve aşının yapısına giren diğer maddelerle geçimsizlik göstermesi; kombine aşının yan etkilerinin, komponentlerin bilinen yan etkilerinden şiddetli olması veya kombinasyonun, yeni yan etkiler neden olması; antijenlerin birbiriyle ve aşının diğer maddelerle olası immünojenik etkileşiminin aşının immünojenitesi üzerinde olumsuz etki yapması gibi sorunlar ortaya çıkabilecektir.

Aşı kombinasyonlarının oluşturulmasında göz önüne alınacak önemli bir nokta da, kombinasyonda yer alacak komponentlerin tümü için bağışıklanması amaçlanan hedef kitlenin aynı olması gereklidir.

Kombine aşıların ilk örneği günümüzde de başarıyla kullanılan difteri-tetanoz-boğmaca (DTB) aşısıdır. Uzun yıllar boğmaca komponenti tüm hücre aşısı olarak kullanılmış, 1980'lerden itibaren asellüler boğmaca aşısı kombinasyonda (DTaB) yer almıştır. Halen her iki form da kullanılmaktadır. Çocuk aşı takviminin temeli olan bu aşı ile takvimde yer alan diğer aşıların kombine edilmesi, üzerinde en çok çalışılan konulardan biridir. Günümüzde *Haemophilus influenzae* tip b konjuge aşısının (PRP-T Hib), inaktive polio virüs aşısının (IPV) ve hepatit B aşısının (HB), DTB veya DTaB ile birlikte olduğu kombine aşılar kullanımda bulunmaktadır. Bu kombinasyonlar ile yapılan çalışmaların bir kısmında bütün aşı komponentlerinin yeterli immünojenite gösterdiği bildirilirken bazı çalışmalarda değişik komponentler için antikor titresi geometrik ortalamasının düşük olduğu gösterilmiştir (3,4, 5). Bu nedenle IPV ve Hib ile kombine DTB/DTaB aşısının primer aşılamada kullanılmaması; bu kombinasyonların sadece rapel / booster dozlar için kullanılabilmesi bildirilmiştir (6).

Çocuk aşı takviminde yer almış bir diğer kombine aşı kızamık-kızamıkçık-kabakulak (MMR) aşısıdır. Kızamık için "Edmonston-Zagrep" suşu, kabakulak için "Rubini" suşu içeren kombine aşıların daha düşük düzeyde antikor cevabı oluşturduğu gösterilmiştir (7). Kabakulak için "Leningrad – Zagrep" suşu içeren MMR aşısı ile yürütülen bir kampanya sırasında, aşıya bağlı aseptik menenjit ve kabakulak olgularında artış ortaya çıktığı bildirilmiştir (8).

Canlı attenüe kombine virüs aşısı olan MMR, diğer virüs aşılarının da kombinasyona katılabilmesi umudunu yaratmaktadır. Kızamık- sarıhumma kombine aşısı ile olumlu sonuçlar alınırken kızamık-varisella aşısının eş zamanlı uygulamasında serokonversiyon oranı yüksek olmasına rağmen antikor titresi düşük bulunmuştur (9, 10).

Kombine hepatit A ve hepatit B aşısı ile yapılan araştırmalar, bu kombinasyonun yan etki açısından monovalan aşıardan farklı olmadığını, immünojenik ve güvenli olduğunu göstermiştir. Ayrıca, kombine hepatit A+B aşısının değişik aşı şemalarında (0-1-6; 0-6; 0-12) uygulanabileceği; epidemiyolojik özelliklere göre primer bağışıklamada tercih edilebileceği; sağlık çalışanlarının bağışıklanması için iyi bir seçenek olduğu öne sürülmektedir (11-14).

Üzerinde çalışmaların yürütüldüğü değişik kombine aşı örnekleri arasında, tifo Vi polisakkarit aşısının hepatit A aşısı ve sarıhumma aşısı ile; rotavirüs aşısının DTB, IPV veya oral polio aşısı ile kombinasyonu dikkati çekmektedir (15,16).

KAYNAKLAR

1. Gluck R. Combined vaccines—the European contribution. *Biologicals* 1994 Dec;22(4):347-51
2. Corbel MJ. Control testing of combined vaccines: a consideration of

- potential problems and approaches *Biologicals* 1994 Dec;22(4):353-60
3. Caulfield MJ; Smith JG; Wang S; Capen RC; Blondeau C; Lentsch S; Arminjon F; Sabouraud A. Immunogenicity of a hexavalent combination vaccine in rhesus monkeys *Vaccine* 2000; 19 (7-8): 902 -7
 4. Lagos R; Kotloff K; Hoffenbach A; San Martin O; Abrego P; Ureta AM; Pines E; Blondeau C; Bailleux F; Levine MM. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998 Apr;17(4):294-304
 5. Greenberg DP; Wong VK; Partridge S; Chang SJ; Jing J; Howe BJ; Ward JI Immunogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b-tetanus toxoid conjugate vaccine when mixed with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B combination vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19 (12):1135 -40 .
 6. CDC Guidelines. General Recommendations on Immunization, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP) and the American Academy of Family Physicians, 2002; 5102, 1 – 36.)
 7. Tischer A; Gerike E. Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine* 2000;18(14):1382-92
 8. da Cunha SS; Rodrigues LC; Barreto ML; Dourado I. Outbreak of aseptic meningitis and mumps after mass vaccination with MMR vaccine using the Leningrad-Zagreb mumps strain. *Vaccine* 2002, 20 (7-8): 1106-12.
 9. Mouchon D; Pignon D; Vicens R; Tu-Ha-Thanh; Tekai F; Teulieres L; Garrigue G The combined measles-yellow fever vaccination in African infants aged 6 to 10 months *Bull Soc Pathol Exot* 1990;83(4):537-51
 10. Shinefield HR; Black SB; Staehle BO; Matthews H; Adelman T; Ensor K; Li S; Chan I; Heyse J; Waters M; Chan CY; Vessey SJ; Kaplan KM; Kuter BJ Vaccination with measles, mumps and rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability, immunogenicity, persistence of antibody and duration of protection against varicella in healthy children *Pediatr Infect Dis J* 2002 Jun;21(6):555-6
 11. Burgess MA; Rodger AJ; Waite SA; Collard F. Comparative immunogenicity and safety of two dosing schedules of a combined hepatitis A and B vaccine in healthy adolescent volunteers: an open, randomised study. *Vaccine* 2001 Sep 14;19(32):4835-41
 12. Szucs T. Cost-effectiveness of hepatitis A and B vaccination programme in Germany. *Vaccine* 2000 Feb 18;18 Suppl 1:S86-9 .
 13. Czeschinski PA; Binding N; Witting U. Hepatitis A and hepatitis B vaccinations: immunogenicity of combined vaccine and of simultaneously or separately applied single vaccines. *Vaccine* 2000 Jan 6;18(11-12):1074-80
 14. Kallinowski B; Knoll A; Lindner E; Sanger R; Stremmel W; Vollmar J; Zieger B; Jilg W. Can monovalent hepatitis A and B vaccines be replaced by a combined hepatitis A/B vaccine during the primary immunization course? *Vaccine* 2000 Aug 15;19(1):16-22
 15. Beran J; Beutels M; Levie K; Van Damme P; Dieussaert I; Gillet M; Van Hoecke C; Tornieporth N. A single dose, combined vaccine against typhoid fever and hepatitis A: consistency, immunogenicity and reactogenicity. *J Travel Med* 2000 Sep-Oct;7(5):246-52.
 16. Jalil F; Zaman S; Carlsson B; Glass RI; Kapikian AZ; Mellander L; Hanson LA. Immunogenicity and reactogenicity of rhesus rotavirus vaccine given in combination with oral or inactivated poliovirus vaccines and diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1991 Mar-Apr;85(2):292-6

MİKOBAKTERİ AŞILARI

Vildan AVKAN OĞUZ

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İzmir

Son 200 yılda tıp alanında yapılan üç büyük keşif antisepsi, antibiyotikler ve aşılardır (1). Aşı ile korunulabilen tüberküloz hastalığı (TB) ise günümüzün en önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. Hastalığın insidansı HIV/AIDS enfeksiyonu ve bu enfeksiyona paralel Çok İlaça Dirençli *Mycobacterium tuberculosis* (ÇİD-TB) ile enfekte olguların tanımlanmasıyla artış göstermiştir. Tüberküloz, ölüme yol açan hastalıklar arasında 6. sırada olmakla birlikte, erişkinlerin ölümüne yol açan ikinci en sık enfeksiyon olup, dünyada 2-3 milyon kişi/yıl ölmektedir (2,3). Bu hastalığın kontrolünde Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ, WHO) 4 temel yaklaşım önermektedir (4).

- 1- Sosyoekonomik durumu düzeltilmesi
- 2- Aktif tüberküloz olgularının tanımlanması ve direkt gözlem altında tedavi
- 3- İndeks olgu ile karşılaşanların koruyucu tedavisi (Latent tüberküloz tedavisi)
- 4- Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşılması: Aşılamada amaçlar; karşılaşmayı takiben gelişen primer enfeksiyon ve hastalığı önlemek, enfekte kişilerde reaktivasyonu önlemek ve standart TB tedavisi uygulanan hastalara ek olarak immunoterapötik etki sağlamaktır. Her aşı kullanım amacının avantaj ve dezavantajları vardır (5).

BCG AŞISI: Bugün tek lisanslı aşı olan BCG aşısı, 1908-1921 yılları arasında doktor olan Albert Calmette ve veteriner olan Camille Guérin isimli iki fransız araştırmacı tarafından bulunmuştur. Araştırmacılar virulansı azaltılmış *Mycobacterium bovis* suşu ile 231 seri pasaj sonrası, zayıflatılmış basillerin hayvanlarda belirgin koruma sağladığını göstermiş ve aşı 1921 yılında ilk kez çocuklarda kullanılmıştır (3,6,7). Kullanıma gösterilen büyük ilgi şanssız bir kaza ile gölgelenmiştir. Bir laboratuvar teknisyeninin *M. tuberculosis*'in virulan suşu ile BCG'yi karıştırması sonrası 251 Alman bebeğin 207'sinde aktif TB gelişmiş ve 72 bebek "Lubeck felaketi" olarak isimlendirilen bu olayın ilk yılı içinde ölmüştür (6,8). Ancak 1930 – 46 yılları arasında yapılan çalışmalar ile TB'dan korunmada BCG'nin etkinliği gösterilmiş ve aşı II. Dünya Savaşı'ndan sonra yaygın olarak kullanıma girerek, 1948-51'de WHO/UNICEF tarafından uluslararası BCG kampanyaları başlatılmıştır. Aşı uygulamaları sonrası 1992'de bir yaş altı çocukların % 85'i aşılanmıştır. Bugün orijinal BCG suşunun pasajlanmasıyla (genetik değişiklikleri önlemek amacıyla en fazla 12 pasaj yapılması önerilmektedir) pek çok ülkenin laboratuvarlarında üretilen suşlar daha sonra isimlendirilerek kullanılmaktadır. Kitlesele BCG aşılamalarında ise % 90'ın üzerinde 4 türün (pasteur 1173 P2, copenhagen 1331, Tokyo 172, glaxo 1077) karışımı ile hazırlanan aşılar kullanılır. Aşının reaktivitesi; içerdiği suşun/suşların kalıcı virulansına, aşı süspansiyonunun homojenliğine, biyolojik aktivitesi ya da potensine (canlı ünite/mL), aşı uygulayanın yeteneğine, aşılanan kişinin yaş ve immun durumuna, TB'un farklı formlarına karşı etkinliğine, atipik mikobakteri enfeksiyonlarının prevalansındaki değişikliklere bağlı ola-

rak değişir. Aşının canlılığı, aşı ile oluşan lokal reaksiyondan daha çok tüberkülin (PPD) duyarlılığı ile ifade edilir. Ancak güçlü PPD duyarlılığının aşının koruyuculuğu ile ilişkisi kesin olarak doğrulanmamıştır (6). Yapılan randomize plasebo kontrollü klinik çalışmalar, retrospektif vaka kontrol ve kohort çalışmaları ile aşı koruyuculuğunun % 0-83 arasında olduğu gösterilmiştir (4,6,9-11). Mikobakteriler ile hiç karşılaşmamış infant ve yeni doğanların aşılandığı ve olguların 1-19 yıl izlendiği çalışmalarda, aşılamadan TB'dan korunmada % 73 (% 59-80), TB nedeni ölümlerin azalmasında % 87 (% 84-100) ve miyelit, menenjit gibi bakteriyemik olgulardan korunmada % 86 etkin olduğu bildirilmiştir (2). Bazı Avrupa ülkelerinde ilk BCG aşısı bebek doğar doğmaz, ülkemizde ise 8 haftalık olunca uygulanmaktadır. BCG aşısının özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: BCG aşısının pozitif ve negatif özellikleri (1)

Pozitif Özellikleri: Yenidoğan ve çocuklardaki koruyucu etkinliği, miyelit ve menenjit tüberkülozu gibi bakteriyemik formlara karşı etkinliği, çocuklarda atipik mikobakteri enfeksiyonlarına ve lepra'ya karşı etkinliği, ucuz olması
Negatif Özellikleri: Lisans almış aşı potansiyellerindeki değişiklikler, mikobakterilerle karşılaşmış kişilerde aşı etkinliğinin azalması, koruyucu etkinin değerlendirilmesinde belli kriterlerin olmaması, Aşı yan etkilerinin (lenfadenit, osteomyelit vs.) olması, HIV enfekte kişilere aşı uygulanmaması, birden fazla aşı uygulamalarında booster etkisinin olmaması, PPD üzerine etkisi, parenteral immunizasyon gerekliliği
Bilinmeyen özellikleri: Aşı etkisinin süresi, HIV pozitif olgularda tüberküloza karşı etkinliği

BCG aşısı, DSÖ genişletilmiş immunizasyon programı içinde (WHO Expanded programme on Immunization) en eski ve yaygın kullanılan, lisanslı tek aşı olmasına karşın, aşının TB epidemiyolojisine etkisi çok az görülmüştür (2,6). Buna ek olarak aşının yetersiz standardizasyonu, farklı koruyuculuk düzeyleri, uygulamada karşılaşılan problemler, aşının negatif özellikleri (Tablo 1), yeni ve daha etkin aşı çalışmalarının yapılmasına neden olmuştur.

MYCOBACTERIUM MICROTI AŞISI: 1950 yılında Tıp Araştırma Konseyi diğer canlı mikobakteri aşısı olan *M. microti* ile kontrollü klinik çalışma başlatmıştır. Çalışmada 54 239 PPD negatif olan yetişkinlerde uygulanan bu aşının tek doz uygulanımı sonrası yapılan 5 yıllık izlem sonunda koruyuculuk oranı % 84 olarak bildirilmiştir. Bu oran BCG aşısının koruyuculuğu ile aynıdır. Bu veriler; sadece *M. tuberculosis* ya da *M. bovis*'ten elde edilen antijenlerin değil, aynı zamanda diğer mikobakteri türlerinden elde edilen antijenlerinde insanlarda TB'nın önlenmesinde kullanılabileceğini göstermektedir (2).

YENİ AŞI ÇALIŞMALARI

Son 10 yıldan beri mikobakteri infeksiyonlarına karşı yeni aşı çalışmaları planlanmıştır. Çalışmaların çoğunda hem konağın hem bakterinin özellikleri incelenerek TB'nın immunpatogenezinin anlaşılması ile birlikte, moleküler çalışmalarla *M. tuberculosis*'in DNA dizi analizlerinin çıkartılması ve genom şifresinin çözülmesi, aşı çalışmalarını daha da hızlandırmıştır (3,9). Çalışmalarda rekombinant BCG aşıları, atenüe BCG aşıları, ölü bakteri aşıları, subünit aşılar, DNA aşıları, bakterinin temel antijenlerini kodlayan yeni genlerin tanımlanması ile denenen rekombinant aşılar, atipik mikobakterilerden yapılan aşılar geliştirilmeye çalışılmıştır (2,3,5,12,13). Geliştirilme aşamasındaki tüberküloz aşılarında özellikle önem verilen noktalar; aşının biyolojik aktivitesini saptamak için pratik uygulanan bir yöntemin tanımlanması, insan TB'a en uygun geliştirilen hayvan modellerinin etkin kullanımı ve HIV pozitif hasta grubunda olduğu gibi TB için yüksek riske sahip popülasyonlarda etkin, güvenilir klinik protokollerin geliştirilmesidir (13).

Herhangi bir yeni aşıda istenilen biyolojik aktiviteyi sağlamak için, ürünün spesifik kapasitesi ölçülür. Ürün hakkında kanıt dayalı bir karar alabilmek için aşının saflığı, güvenilirliği, etkisi ve biyolojik aktivitesi sürekli aynı düzeyde elde edilebilmelidir (14). Pratikte her aşı lotunun immunolojik yanıtı orijinal aşı kadar etkin olmalıdır. İdeal olarak immunolojik yanıt, aşının koruyucu etkisi ile uyum göstermelidir. TB için bu uyum hayvan çalışmaları ve BCG ile yapılan klinik çalışmaları henüz gösterilememiştir. Tüberküloz aşıları için sadece antikor yanıtının değerlendirilmesi uygun bir ölçüm olmayabilir. Belki de yeni TB aşılarının geliştirilmesinde; sitokinler, geç tip hipersensitivite, lenfoblastik ve sitotoksik hücre yanıtı gibi spesifik immun yanıtın başlatılması ve değerlendirilebilmesi daha uygun olabilir. Bu nedenle yeni aşı çalışmalarında biyolojik aktiviteyi ölçen ve aşının koruyuculuğunun değerlendirilebildiği pratik bir yöntem gerekir (13).

Canlı aşılar: Atenüe BCG ve *M. tuberculosis* aşıları (oksotrofik), proapoptotik BCG, Ag85 ekspresyonu eklenmiş rekombinant BCG gibi aşılardır. Oksotrofik suşların bazı aminoasitleri ve vitaminleri yapabile yeteneği eksiktir ve çoğalma süresi sınırlıdır. Çalışmalar immunitesi baskılanmış farelerin standart BCG ile aşılama sonrası öldüğünü ancak oksotrofik BCG ile aşılama sonrası ölmediğini göstermiştir. Bu nedenle bu aşılarda HIV infeksiyonlu kişilerde güvenle kullanılabilmesine ilişkin veriler mevcuttur. Proapoptotik BCG aşısı süperoksit dismutaz aktivitesi azaltılmış mutant bir *M. tuberculosis* ya da BCG içerir. Bu aşı ile hayvan modellerinde immunizasyon sağlanmıştır. Ag85 ekspresyonu eklenmiş rekombinant BCG aşısının faz 1 çalışmaları hazırlanmaktadır (2,5).

Ölü bakteri aşıları: Bu aşılar atipik mikobakterilerden elde edilmiştir. *M. vaccae*' den hazırlanan inaktive aşı 2001 yılında Tanzanya'da HIV ile infekte kişilere birden fazla doz uygulanmış ve güvenli bir koruyucu sağladığı bildirilmiştir (2,5).

Subünit aşılar: Aşı çalışmalarında hayvan modelleriyle immunojen ve koruyucu olduğu saptanmış mikobakteriyel antijenler kullanılmaktadır. Bu antijenler arasında ESAT/Ag85B, Mtb 72f yada CD 4⁺ ve CD 8⁺ T hücre epitoplari (8 MTB epitopu) sayılabilir. Subünit aşılardaki antijenler bir ya da birkaç çeşit olabilir. Proteinler, genellikle bir adjuvan ile birleştirilmiş peptidler, DNA ya da canlı vektör gibi. Sadece protein yapısındaki antijenler ile immunité sağlanamayabileceği için sıklıkla birkaç protein antijen birlikte kullanılır (2,5).

DNA aşıları: Belli bir antijeni kodlayan gen sırasını içeren bir DNA plazmid ile immunizasyon uygulanır. İmmunizasyon aşı antijeninin

konak hücrelerinde yerleşmesine ve hücre içi antijen üretimine neden olur. Bu aşılarda özellikle kemirici hayvanlarda humoral ve hücrel immunitéyi etkin bir şekilde uyardığı gösterilmiştir. *M. tuberculosis*' in hayvan modellerinde Ag85 ve Hsp60 antijenlerini kodlayan plazmidler ile uygulanan aşılarda sonuçları ümit vericidir. Bir hayvan modelinde Hsp60 DNA aşısı ile yan etkiler bildirilmiştir. Genellikle DNA aşılarda immunolojik yanıt oluşturma yeteneği primatlarda kemirici hayvanlardan daha düşüktür. Bu aşılarda geliştirilmesinde en önemli konu, kullanılacak aşı antijeninin uygulanabilir kolay girişim ve tekniklerle elde edilebilip üretilebilmesidir. Böylece yeni aşı antijenlerinin yaygın ve hızlı bir şekilde değerlendirilmesi sağlanır (2).

Ardışık (Prime-boost) aşılar: "Prime-boost" terimi ile uygulanan anlayış, iki farklı aşı vektörü ile eksprese olan bazı mikobakteriyel antijenlerin (MPT 63, ESAT vs) başarılı bir şekilde verilmesidir. Örneğin antijen eksprese eden çıplak DNA ile intramüsküler immunizasyonu, aynı antijeni eksprese eden modifiye aşı virüsü ile immunizasyon izleyebilir. Buna "heterolog boosting" denir. "Homolog boosting" ise aynı antijenin her dozunun aynı sistem ile uygulanmasıdır. Örneğin aynı antijenin kullanıldığı BCG aşısının birkaç kez uygulanması gibi (2).

HAYVAN MODELLERİNDE SAĞLANAN VERİLER

Yeni aşılar ile insan çalışmalarına başlamadan önce, klinik öncesi çalışmalar ile aşının güvenli ve immunojen olduğunun gösterilmesi gerekir. Birçok yeni aşı çeşidi hayvan modellerinde *M. tuberculosis*' in antijenlerinin yoğun bir şekilde taranmasıyla araştırılmasına karar verilmiştir. Araştırmalarda öncelikle küçük hayvan modellerinde farklı türlerin kullanıldığı BCG aşılarının, oldukça iyi ve tutarlı bir koruma sağladığı gösterilmiştir. Bu sonucun açıklanmasında insan primer TB'a en çok benzeyen ve standart kabul edilen, fare ve kobaylarda düşük dozda ve aerosol inhalasyonu ile oluşturulan model kullanılmıştır. İkinci olarak bu hayvan modellerinde test edilen oldukça küçük bir sayıda aşı aday BCG kadar iyi koruma sağlamıştır. Ancak bu aşılarda bir grubu da kontrol olarak kullanılan BCG aşılardan daha iyi bir koruma sağlamıştır. Değerlendirmede aşılardan hayvanların akciğer, karaciğer ve dalaklarında koloni oluşturan ünite (colony forming unit) miktarının sayılması, klinik özellikleri ve yaşam süreleri kriter alınmıştır. Bu aşılar için insan çalışmaları hazırlanmaktadır. Üçüncü olarak farklı özelliklere sahip insanlarda gelişen TB'un özelliklerini yansıtabilecek yeni hayvan modellerinin gereksinimi ön plana çıkmıştır. Örneğin; BCG ile bağışıklığı sağlanmış konak grubu, çevrede bulunan atipik mikobakteri etkenleri ile karşılaşma olasılığı yüksek olanlar ya da sürekli olarak *M. tuberculosis* ile infekte olanlar gibi. Dördüncü olarak küçük hayvan modellerinde kısa süreli korunma sağlayan çalışmalar, aşı türleri hakkında sınırlı bilgi verir. Gelecekte ümit veren aşılarda uzun süreli koruma sağlanması için de değerlendirilmelidir. Son olarak aday yeni aşılarda hayvan modellerinin değeri, hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmaların sonuçları karşılaştırılabildiği zaman netleşecektir (5,15).

İNSANLARDA YAPILAN YENİ AŞI ÇALIŞMALARI

2001 yılında TB için Faz 1 çalışması yapılan ilk yeni aşı adayında, replikasyonu yetersiz bir vaccinia virus türünde *M. tuberculosis*' ten eksprese olan immunodominant koruyucu antijen Ag85A kullanılmıştır (MVA-Ag85A). Ginsberg AM'nin makalesinde belirtildiği gibi McShane H ve arkadaşları PPD testi pozitif kişilerde MVA-Ag85A ile çalışmaktadırlar. Ayrıca PPD pozitif ve negatif bireylerde BCG prime/MVA-Ag85A boost etkinliğini, koruyuculuğunu ve güvenliğini araştırmayı sürdürmektedirler. Benzer prime-boost stratejinin Ag85A eksprese eden rekombinant Poxvirus ile de planlandığı bildirilmektedir (5).

İkinci olarak fare modellerinde koruyuculuğu gösterilmiş, ısı ile inaktive edilmiş *M. vaccae* aşısı, doğada yaygın olarak bulunan *M. vaccae*'den hazırlanmış ölü bir bakteri aşısıdır. Aşı Zambia'da 22 HIV enfekte olguya (11'i BCG pozitif, 11'i negatif ve CD4 lenfosit sayısı 200 hücre/mm³ yada daha fazla) intradermal olarak 5 doz uygulanmıştır. İmmünizasyonun bütün hastalarda iyi tolere edildiği ve güvenli olduğu saptanmıştır (2,5,12).

Diğer yeni aşı çeşitleri ile insan çalışmaları gelecek 6 ay-2 yıl içinde planlanmaktadır. İnsan çalışmaları için hazırlanan aşı adayları şunlardır (2,5).

- Ag85B ekspresyonu ile desteklenmiş rekombinant bir BCG aşısı: Hayvan çalışmalarında bu aşı sadece kobay modellerinde koruyuculuk ve yaşam süresi açısından BCG'den üstündür.
- Mtb72f : Hücre membranı ile ilişkili protein Mtb 39 ve serin proteazı değiştirilmiş Mtb 32'nin kombinasyonundan oluşan bir subünit aşısıdır. Kobay, maymun ve fare hayvan modellerinde koruyucudur. BCG aşıları hayvanlarda yanıtı arttırmaktadır. Çalışmalar ABD Ulusal Allerji ve İnfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü ve Sequella Global TB Vakfının ortak çabaları ile yapılacaktır.
- Multi-epitop subünit aşı/adjuvan kombinasyonu: Aile içi TB ile karşılaşmış sağlıklı bireylerden tanımlanan CD 4⁺ ve CD 8⁺ epitopları poliarjinin adjuvanı ile birlikte verilir.
- *M. tuberculosis* 'in atenüe mutantları: Bu suşların bazı aminoasitleri ve vitaminleri yapabilme yeteneği eksiktir ve bundan dolayı konakta uzun süre yaşamını sürdürmemektedirler. Suşların bu özellikleri, immunitesi baskılanmış kişilerde bile aşının güvenli kullanımını sağlayabilir.

Ginsberg, Jacobs WR ve ark'nın, *M. bovis*'in orijinal atenüe bir mutasyonu olduğuna inanılan RD1 kopmasının (RD1 deletion) BCG oluşumuna yol açtığını saptadıklarını bildirmektedir. Araştırmacılar RD1 kopmasını *M. tuberculosis*'te de oluşturarak belki de BCG'den de daha uzun süreli koruyucu immunité oluşturacağı düşünülen, atenüe bir suş elde etmişlerdir. Sonraki araştırmalarda *M. tuberculosis* RD1 kopması olan suşun genom yapısının, hem farklı suşların kullanıldığı BCG'lerin yapısı ile hem de virulansı olan ve olmayan mikobakterilerin genom yapıları ile daha da ileri düzeyde karşılaştırmayı düşünmektedirler (5).

Sonuçta bugün için TB'nın önlenmesinde 3 farklı tip mikobakteri aşısının etkin olduğu gösterilmiştir. Ölü bakteri aşısı (*M. vaccae* aşısı), BCG ve *M. microti* aşısıdır. Yeni aşı adayları ile yapılan insan ça-

lışmaları ümit vericidir. Ancak bu klinik denemelerin ilk sonuçları en az 5-10 yıl sonra daha iyi değerlendirilebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Plotkin SA. Vaccination in the 21st Century. *J Infect Dis* 1993; 168: 29-37.
2. Fordham von Reyn C, Vuola JM. New Vaccine for the Prevention of Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 465-75.
3. Agger EM, Andersen P. A novel TB vaccine; towards a strategy based on our understanding of BCG failure. *Vaccine* 2002; 21: 7-14.
4. Jeena PM, Chhagan MK, Topley J, Coovadia M. Safety of the intradermal Copenhagen 1331 BCG vaccine in neonates in Durban, South Africa. *Bull WHO* 2001; 79 (4) : 337-43.
5. Ginsberg AM. What's new in tuberculosis vaccines?. *Bull WHO* 2002; 80 (6) :483-88.
6. Tala E, Romanus V, Tala-Heikkila M. Bacille Calmette-Guérin vaccination in the 21 st century. *Eur Respir Mon* 1997; 4: 327-53
7. Kocabaş A. Akciğer Tüberkülozu. In: Willke Topçu A. Söyletir G. Doğanay M eds. *İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 1996: 396-43.*
8. Özkara Ş. *Klinisyenler için Tüberküloz Kılavuzu. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 399-430*
9. *Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET). Development of New Vaccines for Tuberculosis. MMWR* 1998; 47: RR-13
10. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al. The Efficacy of Bacillus Calmette-Guérin Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis: Meta-Analyses of the Published Literature. *Pediatrics* 1995; 96 (1): 29-35
11. Black GF, Weir RE, Floyd S. BCG-induced increase in interferon-gamma response to mycobacterial antigens and efficacy of BCG vaccination in Malawi and the UK: two randomized controlled studies. *Lancet* 2002; 359 : 1393-401.
12. Waddell RD, Chintu C, Lein AD et al. Safety and Immunogenicity of a Five-Dose Series of Inactivated Mycobacterium vaccae Vaccination for the Prevention of HIV-Associated Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 3): 309-15
13. Brennan MJ. Moving New Vaccines for Tuberculosis through the Regulatory Process. *Clin Infect Dis* 2000 ;30(Suppl 3): 247-9.
14. Milstien J, Dellepiane N, Lambert S et al. Vaccine quality-can a single standart be defined? *Vaccine* 2002; 20: 1000-3.
15. Turner J, Rhoades ER, Keen M, Belisle JT, Frank AA, Orme IM. Effective preexposure Tuberculosis Vaccines Fail To Protect Whwn They Are Given in an Immunotherapeutic Mode. *Infect Immun* 2000; 68 (3): 1706-9.

ENTAMOEBEA HISTOLYTICA İNFEKSİYONLARINDA EPİDEMİYOLOJİ; ÜLKEMİZDE DURUM

Sibel ERGÜVEN

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

Entamoeba histolytica'ya bağlı infeksiyonlar dünya çapında yaygındır. Dünya nüfusunun yaklaşık %10'u (500 milyon kişi) infekte durumdadır. Bu bireylerin sadece %10'unda invaziv kolit veya barsak dışı apse oluşumu görülür. Yılda 40.000-100.000 olgu ise ölümlerine sebep olmaktadır. Amoebiosis, protozoonlara bağlı mortalitede sıtmadan sonra yer almaktadır.

Amoebiosis, tropikal ve subtropikal bölgelerin infeksiyonudur. İnfeksiyonun şiddeti ve komplikasyonların insidansı bu bölgelerde daha yüksekken, ılıman iklimlerde olguların çoğu, nadir epidemik şartlar dışında, asemptomatik seyretmektedir. Yağışlı ve sıcak yaz aylarında infeksiyon etkeninin çevreye yayılması ve kişilerin etkenle karşılaşma olasılıklarının artması söz konusudur.

İklim dışındaki diğer epidemiyolojik faktörler arasında yaş, cinsiyet, ırk ve sosyal şartlar yer almaktadır:

Yaş: Amoebiosis, her yaşta görülmekle beraber, erişkinlerde, çocuklara ve yaşlılara göre daha sık görülmektedir. Bunun nedeni infeksiyon etkeni organizmayla karşılaşma şansının artması ve etkenle temas süresinin uzamasıdır. Yeni doğanlarda ve malnütrisyonlularda ise infeksiyon daha ciddi seyretmektedir.

Cinsiyet: Cinsiyetin bir rolü olmadığı görüşü yaygın olmakla beraber bazı çalışmalarda infekte yiyeceklere dokunma olasılıkları yüksek olduğundan kadınlarda infeksiyon sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir.

İrk: Tüm ırklar etkilenebilmektedir.

Sosyal şartlar: Sosyoekonomik seviyesi düşük olan toplumlarda infeksiyon oranı daha fazladır. Kişilerin hijyenik olmayan şartlarda yaşamaları, infeksiyon insidansını arttırmaktadır. Köylerde yaşayanlarda, şehirlere kıyasla daha sık infeksiyon görülmektedir. Şehirlerde, bulaşma ev içinde olabılırken, köylerde kontamine suların kullanılması bulaşmada önemli bir faktördür. Prevelans, fazla kalabalık ve sanitasyonun yetersiz oluşu nedeniyle akıl hastanelerinde, cezaevlerinde ve çocuk bakımevlerinde, aynı bölgedeki genel popülasyona göre daha yüksektir.

İntestinal amoebiosisin erkek homoseksüeller arasında yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir. *Entamoeba histolytica*'nın seksüel geçişindeki epidemiyolojik değişkenler, 1970'lerde artış göstermiştir. Sosyal değişimleri takiben, homoseksüellerde ve seksüel aktivite sıklığındaki artış, cinsel yolla bulaşabilen organizmaların neden olduğu infeksiyonlarda da artışa yol açmıştır.

Bulaşma: Amoebiosis bulaşında en önemli kaynak, şekilli dışkıları ile 4 çekirdekli bulaşıcı kistleri etrafa saçan belirtisiz infeksiyonlu insanlardır. Kist çıkaran portörlerin infekte kişilerin en az %50'sini oluşturdukları sanılmaktadır. İnsandan insana doğrudan temas yoluyla geçebildiği gibi yiyecek işleri ile uğraşan infeksiyonluların kontamine ettiği yiyecek ve içeceklerle, insan dışkıyla kirlenmiş sebze, meyve ve sularla da bulaşabilir.

Entamoeba histolytica kistleri nemli toprakta en az 8 gün, 4°C'lik suda üç ay süreyle yaşayabilmektedir (1).

Amoebiosis prevalansı oldukça değişkendir. Yerel bulgular, uygulanan tanı yöntemlerine, yapılan inceleme sayısına bağlı olarak değişebilmektedir. Kesin tanı, mikroskopik olarak dışkı incelemelerinde etkenin kist ve/veya trofozoit şekillerinin görülmesiyle konulmaktadır. Ancak, yapılan araştırmalar, birçok faktörün etkensel tanıyı zorlaştırdığını göstermektedir. *Entamoeba histolytica* ile infekte kişilerin dışkılarında her zaman kist ve trofozoitler bulunmayabilir, parazitin kistleri diğer amip türlerinin kistleriyle ve lökositlerle kolayca karıştırılabilir. Dış ortamda bekletilen dışkıları içindeki trofozoitler, kısa sürede parçalanarak görülemeyebilirler. Dışkı örneklerini deneyimli kişilerin incelemesi çok önemlidir. Araştırmacılar, amoebiosis'in etkensel tanısında bir kez yapılan mikroskopik incelemeyle parazitin kist ve trofozoitlerine rastlanma şansının %33-50 olduğunu belirtmektedirler. Farklı zamanlarda yapılan üç dışkı incelemesi sonucunda ise bu şans %75'e yükselmektedir.

A.B.D.'nin birçok bölgesinde *Entamoeba histolytica* ve *Entamoeba dispar*'ın birlikte görülme prevalansı %4 iken, Arkansas gibi sanitasyonun zayıf olduğu bölgelerde bu oran %6'ya, Mexico'da ise %50'le-re kadar çıkmaktadır (2).

Entamoeba histolytica'nın ülkemizdeki yaygınlığı konusunda çeşitli araştırmacılar, değişik yıllarda yaptıkları çalışmalarla oldukça farklı veriler elde etmişlerdir. Ülkemizin çeşitli şehirlerinde hatta aynı şehir çeşitli semtlerinde prevalans farklılıkları dikkat çekmektedir.

1978 yılında yapılan bir değerlendirmede, *Entamoeba histolytica*'nın Marmara Bölgesi'nde %0.5-12.2, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %1-15.8, Akdeniz Bölgesi'nde %1-10.3, Ege Bölgesi'nde %0.7-5.3, Doğu Anadolu Bölgesi'nde %2-10, İç Anadolu Bölgesi'nde %4-15 ve Karadeniz Bölgesi'nde %1-24 oranlarında bulunduğu belirtilmektedir (3).

Değişik yıllarda ülkemizin bazı şehirlerinde yapılan araştırmalar, daha çok dışkı örneklerinde tüm parazitlerin bulunma oranının verildiği çalışmalardır. Bunlar arasında *Entamoeba histolytica*'nın bulunuş oranı belirtilmektedir. Çeşitli gruplarda yapılan araştırmalarda Sivas'ta %0.6-10.7 (4, 5), Kayseri'de %1.3-12.92 (6, 7), Niğde'de %1.06-16.2 (8, 9), Konya'da %1.6-4.23 (10), Ankara'da %0.14-17.14 (11, 12), Eskişehir'de %0.18-9.7 (13-14), Kırıkkale'de %4 (15), Bursa'da %8.1 (16), İstanbul'da %0.3-3.68 (17, 18), Edirne'de %1.1 (19), Isparta'da %4.23 (20), Adana'da %0.14-34.4 (21, 22), Mersin'de %68.9-86.1 (23), Antalya'da %2.4 (24), Trabzon'da %3.8 (25), İzmir'de %0.29-13.28 (26, 27), Manisa'da %0.3-3.3 (28, 29), Kars'ta %2.5 (30), Malatya'da %0.48-23.3 (31), Kahramanmaraş'ta %0.16 (32), Gaziantep'te %11.59-13.09 (33), Mardin'de %6 (34), Elazığ'da %2.1-8 (35, 36), Şanlıurfa'da %5.74-12.63 (37, 38), Van'da %2.04-7.96 (39, 40), Diyarbakır'da %28-53.6 (41, 42) oranlarında *Entamoeba histolytica* saptanmıştır.

Bu farklı sonuçlar, çalışmanın yapıldığı bölgenin sosyoekonomik koşullarına, kişisel hijyene, coğrafik özelliklere ve tanıda yararlanılan yöntemlerin farklılığına bağlıdır.

KAYNAKLAR

- Budak S. Amöbiyazların epidemiyolojisi. *Türk Parazitol Der* 1985; 8: 49-66.
- Garcia LS, Bruckner DA. Intestinal Protozoa: Amebae. In: Garcia LS, Bruckner DA, eds. *Diagnostic Medical Parasitology*. Washington, DC: ASM Press, 1997: 6-33.
- Çolak H. Türkiye'de barsak parazitlerinin bölgesel yaygınlığı. *Mikr Bült* 1979; 13: 115-127.
- Özçelik S, Oğuztürk H, Değerli S, ve ark. Sivas merkez ve çevre ilçelerin bazılarında ilköğretim çağı çocuklarında barsak parazitlerinin yaygınlığı. *Türk Parazitol Der* 2001; 25: 56-58.
- Saygı G, Oğuztürk H, Akın Z. İki köy ilköğretim okulu öğrencilerinde barsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 2002; 26: 292-98.
- Fazlı ŞA, Özbal Y, Kılıç H. 6500 gaita numunesinin barsak protozoonları yönünden incelenmesi. *Türk Parazitol Der* 1984; 7: 1-8.
- Şahin İ, Fazlı ŞA, Özbal Y, Kılıç H. Kayseri ve çevresinde patojen protozoonların prevalansı. *Türk Parazitol Der* 1986; 9: 12-18.
- Sarıslan Y, Doğanay M, Türkmen H. Niğde Sabancı Kız Yurdunda kalan öğrencilerde barsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 2001; 25: 66-68.
- Topçu A, Uğurlu K. Niğde Devlet Hastanesi'ne 1994-1997 yılları arasında başvuran hastalarda barsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 1999; 23: 385-391.
- Baykan M, Aldemir OS, Baysal B, Gülçen A. Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1993-1998 yılları arasında parazit olgularının incelenmesi. *Türk Parazitol Der* 2000; 24: 152-155.
- Şener B, Ergüven S, Ercis S. 1980-1996 yıllarında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'nda dışkıların parazitolojik inceleme sonuçları. *Türk Parazitol Der* 1998; 22: 37-40.
- Akarsu GA, Güngör Ç, Altıntaş K. Ankara'da barsak parazitlerinin prevalansı. *Türk Parazitol Der* 2001; 25: 148-150.
- Doğan N, Kiraz N, Bolatlı T, Durmaz G, Akşit F, Akgün Y. Eskişehir Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin 10 yıllık barsak parazitleri inceleme sonuçları. *Türk Parazitol Der* 1993; 17: 36-42.
- Doğan N, Akgün Y. Eskişehir Yetiştirme Yurdu'nda barsak parazitleri prevalansı. *Türk Parazitol Der* 1998; 22: 282-86.
- Özçelik S, Poyraz Ö, Saygı G, Güneş T, Sümer Z, Çeliksöz A. Prevalance of intestinal parasites in children living in a rural section of Kırıkkale, Turkey. *Türk Parazitol Der* 1995; 19: 249-53.
- Kasım H, Ay YD, Oğuz MC, Öztürk MO, Coşkun Z. Bursa yöresi ilkökul çocuklarında gastro-intestinal parazitlerin yayılışı. *Türk Parazitol Der* 1996; 20: 181-97.
- Aydemir M. İstanbul'da bir laboratuvardaki on yıllık barsak parazitleri inceleme sonuçları. *Türk Parazitol Der* 1996; 20: 91-96.
- Öner YA, Sahip N, Uysal H, Büget E. İstanbul Tıp Fakültesi Parazitoloji Bilim Dalı'nda 1997-2001 yılları arasında parazitolojik yönden incelenen 15714 dışkı örneğinden elde edilen sonuçlar. *Türk Parazitol Der* 2002; 26: 303-4.
- Otkun MT, Erdoğan M, Akata F, Karabay O, Tuğrul HM. Edirne'de sosyoekonomik düzeyi farklı iki ilkökulde 14 yıl sonra tekrarlanan koproparazitolojik çalışmanın sonuçları. *Türk Parazitol Der* 2000; 24: 274-76.
- Aydemir M, Yorgancıgil B, Demirci M, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na başvuran hastalarda barsak parazitlerinin değerlendirilmesi. *Türk Parazitol Der* 1996; 20: 87-90.
- Koltaş S, Çulha G, Mıdıklı D, Aras D, Tanrıverdi S, Özcan K. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balçalı Hastanesi'nde yatarak tedavi gören hastalarda barsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 1999; 23: 291-3.
- Şaşmaz T, Karaömerlioğlu Ö, Demirhindi H, Aytaç N, Akbaba M. Doğanekent Celilçavuşoğlu İlköğretim Okulu'nda öğrenim gören öğrencilerde barsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 2000; 391-94.
- Öztürk C, Delialioğlu N, Aslan G, Aslan N. Mersin bölgesinde barsak parazitlerinin prevalansı ve dağılımı. Mersin Üniversitesi ve Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na ait sonuçlar. *Türk Parazitol Der* 2001; 25: 359-61.
- Vural T, Mutlu G, Kumdalı A, Demir E. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi parazitoloji laboratuvarında yapılan koproparazitolojik incelemeler. *Türk Parazitol Der* 1983; 6: 58-64.
- Ökten A, Köksal İ, Mocan H, Gedik Y, Erduran E. Trabzon yöresinde parazitöz. *Türk Parazitol Der* 1990; 14: 69-74.
- Altıntaş N, Yolastıgımaz A, Yazar S, Sakru N, Karacasu F, Aksü Ç. Gerenköy'de barsak parazitleri araştırılması. *Türk Parazitol Der* 1996; 20: 83-6.
- Işık K. Karşıyaka-Menemen-Aliağa ve çevresinde oturanlarda barsak parazitleri araştırılması. *Türk Parazitol Der* 1996; 20: 401-405.
- Demirel M, İnceboz T, Yegane S. Manisa'daki çocuklarda barsak parazitlerinin epidemiyolojisi. *Türk Parazitol Der* 2002; 26: 282-85.
- Taşçı S. Manisa Halk Sağlığı Laboratuvarlarında 1989-1993 yılları arasında saptanan barsak parazitlerinin epidemiyolojik olarak değerlendirilmesi. *Türk Parazitol Der* 1994; 19: 452-455.
- Özbilgin A, Atambay M, Salı A. Kars'ta barsak parazitleri üzerine bir çalışma. *Türk Parazitol Der* 1993; 17: 43-47.
- Çelik T, Bayındır Y, Tevfik M, Daldal N. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi Parazitoloji Laboratuvarı'na başvuran hastalarda barsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 2000 24: 380-83.
- Koltaş S, Özen ME, Dişer S, Maytılman E, Kazancı F, Aygan A, Şanlı S, Özcan K. Kahramanmaraş bölgesinde bazı ilköğretim okullarındaki öğrencilerde barsak parazitleri araştırması. *Türk Parazitol Der* 2000; 24: 149-51.
- Balcı İ, Güngör S, Berktaş M, Sırmatal F. Gaziantep ve yöresinde amibiiazis. *İnfek Der* 1993; 7: 95-98.
- Coşkun S. İlkökul öğrencilerinde barsak parazitlerinin araştırılması. *Mik Bült* 1991; 25: 367-372.
- Yılmaz M, Ay S, Orak S, Aşçı Z, Yücel A. Elazığ merkez ve bazı köy okullarında barsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 1989; 13: 55-8.
- Yılmaz M, Kökçam İ, Ay S, Seçkin N. Elazığ Akıl ve Simir Hastalıkları Hastanesi'ndeki hastalarda barsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 1989; 13: 51-3.
- Özbilge H, Seyrek A, Aslan G, Taşçı A. Şanlıurfa ilimizde barsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 1998; 22: 41-43.
- Zeyrek FY, Özbilge H, Zeyrek CD, Taşçı S. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na başvuran hastalarda barsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 2002; 26: 278-81.
- Yılmaz H, Göz Y, Bozkurt H. Erciş Ziya Gökalp İlköğretim Okulu'nda Fasyolyaz ve barsak parazitözlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 1999; 23: 28-31.
- Yılmaz H, Cesur Y, Özkaya E, Gödekmerdan A, Gül A. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Parazitoloji Laboratuvarı'na başvuran 0-13 yaş grubu çocuklarda barsak parazitlerinin dağılımı. *Türk Parazitol Der* 1997; 21: 387-90.
- Suay A, Mete Ö, Elçi S. 0-7 ve 7-12 yaş grubu çocuklarda barsak parazitlerinin araştırılması. *Türk Parazitol Der* 1995; 19: 381-4.
- Duran G, Mete Ö. Bölgenizde görülen barsak parazitlerinin epidemiyolojik olarak değerlendirilmesi. *Türk Parazitol Der* 1993; 17: 35-41.

ENTAMOEBA HISTOLYTICA VE VİRÜLANS FAKTÖRLERİ

Mehmet TANYÜKSEL

GATA Tıbbi Parazitoloji BD, Ankara

Entamoeba histolytica, her yıl dünyada 50 milyon insanın infeksiyonuna ve 70-100 bin kişinin de ölümüne yol açan potansiyel olarak ölümcül ishal olan amebiasis etkenidir. Amebiasis en sık gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. İnfeksiyon çoğunlukla kist ile infekte yiyecek ve suların alınması ile gerçekleşmektedir. Kistler trofozoitlere dönüşerek kalın bağırsağa kolonize olurlar. *E.histolytica* infeksiyonlarında kolonizasyonu sıklıkla asemptomatik infeksiyon olarak sonuçlanır ki, bu da kommensal *E.dispar* ile oluşan tabloya oldukça yakınlık gösterir. Dolayısıyla bu infeksiyon etkeninin patogenezi ve biyolojisinin incelenmesi bize bir çok noktanın aydınlanmasına ve bilime ışık tutulmasını sağlayacaktır.

E.histolytica infeksiyonlarının en büyük klinik tabloları amebik kolit ve amebik karaciğer absesidir. Amebik kolitis kalın bağırsağın inflamasyonu ve ülserasyonu ile karakterizedir. Kalın bağırsağın inflamasyonun şiddeti inflamatuvar bağırsak hastalığı ile karıştırılmasına neden olacak boyuttadır. Nötrofiller, infeksiyonun ilk anında göze çarpan konak inflamatuvar hücrelerdir. Hastalık ilerledikçe, *E.histolytica* trofozoitleri submukozadan klasik şişe dibi ülserlere neden olurlar. Amebik kolitin göze çarpan inflamatuvar komponenti karaciğerin amebik infeksiyon patolojisi ile terslik göstermektedir. Amebik karaciğer abseleri (AKA), konnektif doku ile sarılmış yapıda ölü hepatositler, sıvı hale gelen döküntü hücreler, bazı inflamatuvar hücreler ve amebik trofozoitlerinden oluşmaktadır. Bitişik karaciğer parankiması genellikle normaldir. Amebik kolit ile amebik karaciğer absesi arasındaki patolojik farklılık; her iki organdaki *E.histolytica* virülans durumu ya da insan bağırsağı ve karaciğerinin amebik infeksiyona yanıtına göre değişiklik gösterir.

Mekanizma sadece bağlanmak, lize etmek ve öldürmek üzerine mi kuruludur acaba? İn vitro çalışmalardan öğreniyoruz ki, *E.histolytica* konak hücrenin yüzeyinde bulunan galaktoz bağlayan lektin vasıtasıyla bağlanmaktadır. Konak hücre temasını takiben, *E.histolytica* amebapore diye isimlendirilen muhtemelen fosfolipaz yapıda delik açıcı molekül (pore-forming molecule) aracılığıyla hedef hücreyi lize etmektedir. Hücre lizisini takiben ölü hücrenin amebik fagositozu gerçekleşmektedir. Amebiasis araştırmaları da bu olaylar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Amebik kolit inflamasyonunda göze çarpan, doku hasarındaki konak inflamatuvar rolü üzerinedir. Öte yandan, amebik karaciğer absesinde *E.histolytica* trofozoitlerin azlığına karşın yoğun hepatositlerin ölümünü bağlan, lize et, yut formülasyonu ile izah etmenin güçlüğü de açıktır.

Bu sorulara yaklaşımında, *E.histolytica*'nın bağırsak ve karaciğer ile temasında organ seviyesinde oluşan hücresel, immunolojik ve moleküler süreçleri çalışmak için modellere gereksinim vardır. Fare modelinde amebik karaciğer absesi gelişiminin nasıl olduğu araştırmak ilk basamağı oluşturmuştur.

Sistein proteinazlar (Cysteine Proteinase)

Virulans faktörü olarak hücre dışı *E.histolytica* sistein proteinazların rolünün kanıtı olarak, *E.histolytica* hücre lizatlarından üretilen ve

hücre dışı salınan sistein proteinazların miktarı, *E. dispar* ile karşılaştırıldığında yaklaşık olarak 1000 kat daha fazladır. Sistein proteinazlar, trofozoitlerin invaziv hastalık oluşturmak için penetre olmak zorunda oldukları hücre dışı matriksin elementleri olan kollajen, elastin, fibrinojen ve laminini ayırma gücüne sahiptir. *E.histolytica* tarafından salgılanan sistein proteinazlar, doku kültür tabakanın ayrımından sorumludur. Klinik *E.histolytica* suşlarının gerçekleştirdiği fibroblast tabakadaki sitopatik etki, konak hücre için toksik olmayan irreversible sistein proteinaz inhibitörü spesifik bir Z-Phe-Arg-CH₂F diye isimlendirilen substrat tarafından tamamıyla inhibe edilmektedir. Sistein proteinazların çoğu P1 ve P2 pozisyonundaki argininle bir sentetik peptid substratına (Z-Arg-Arg-AMC: benzyloxycarbonyl-arginine-arginine-4 amino-7-methylcoumarin) karşı aktiftir. Amebik sistein proteinazlar katepsin L substrat, Z-Phe-Arg-AMC ve katepsin H substrat için düşük affiniteye sahiptir. *E.histolytica* proteinazlarının substrat özgüllüğü, papain ailesindeki tipik katepsin B benzeri proteazdır. *E.histolytica* sistein proteinazının pH'ı geniş aralıkta (5-9) olmasına karşın, bu enzimlerin çoğu hafif asidik ve nötral pH larda daha aktiftirler. Ayrıca, *E.histolytica* tarafından oluşturulan in vitro hücre lizisi, lektin ile yapışması ve amebapore ile lizisi gerektiren işlemlerden çok daha karmaşık süreçtir. Buna ek olarak, sistein proteinazlar, konak immün sistemin fonksiyonlarını da bozarlar. *E.histolytica* tarafından oluşturulan sistein proteinazlar, sıvı fazdaki komplemanı aktive edecek yetenekteki C3 'ü spesifik biçimde tek bir mekanizma ile ayırır. Proteinazlar ayrıca, IgA ile AKA'da gözlenen nötrofillerin azlığıyla ilgili olarak açıklanabilen anaflatoksinler C3a ve C5a'yı azaltırlar. İnvaziv amebiasisli hastaların %80 den fazlasında sistein proteinazlara karşı antikor üretilebilmektedir. Hücre dışı matrikse trofozoitlerin invazyonunu da kolaylaştırmaktadır. *E.histolytica*'da sistein proteinazı kodlayan 6 farklı gen vardır ki, bunların 4'ü *E.dispar* da analogları bulunmaktadır. Jacobs ve ark, CP5 sistein proteinazı *E.histolytica*'da (yüzeyinde yerleşim gösteren membran ile ilişkili) tek olduğunu izole ederek yüksek seviyelerde eksprese edildiğini bulmuşlardır. Ankrı ve ark, *cp5* geninin antisense kopyasının sentezinin yapıldığı bir trofozoit çizgide çalışmalarını yoğunlaştırmışlardır. Bu amiplerin düşük seviyede sistein proteinaz aktivitesine sahip olmalarına karşın, eritrofagositoz ve büyüme oranları yüksektir. İlginçtir ki, mutant amipler hedef hücre tabakasını harap edecek kabiliyete sahipken hamster amebiasis modelinde karaciğer amebiasisi oluşturmada düşük yetenektedir. İntrahepatik enjeksiyon öncesi virulan trofozoitlerin sistein proteinazla beraber hayvan modellerinde uygulanması karaciğer abse boyutunda da azalma oluşturmaktadır. Metastatik kanser hücrelerindeki gibi hücre yüzeyinde aktif proteinazın yerleşimi başlangıçta çok basamaklı abse oluşumunda amibe avantaj sağlamaktadır. Bağırsak invazyonundan önce, sistein proteinazlar, konak hücre dışı matriks ve mukoproteinleri azaltırlar, epitelyal hücreleri yerlerinden çıkararak epitelyal bazal membran yapısını bozarlar. Enzim, konak kan akımına salgılanarak patogeneze direkt olarak daha fazla katkıda bulunurlar. IgA ve IgG'nin azal-

ılmasıyla, immün yanıtın oluşumuna engel olabilmektedirler. Non-invasiv olan *E. dispar* ile karşılaştırıldığında, hem hücre içi hem de hücre dışı *E. histolytica*'nın yüksek seviyede sistein proteinaz-spesifik mRNA ile büyük miktarlarda aktif proteinazları salgıladığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, *E. dispar* onların invazyon ve virulansla ilişkisini tanımlamak için sistein proteinazların oluşumu ve regülasyonunda farklılıkları özel karşılaştırmalı bir model de sunmaktadır. Sonuç olarak, SCID farelerle yapılan çalışmalar, sistein proteinazların amebik karaciğer absesinin oluşumundaki rolünün katıyetle ortaya koymaktadır. İntestinal ksenograft model, erken safhada parazitin insan bağırsağına invazyonu ile ilgili çalışmalar için uygun model olduğunu göstermektedir. *E. histolytica* spesifik sistein proteinaz genlerinin ekspresyon seviyelerini değiştirebilecek ve transfeksiyonunu sabit kılacak metodlar, aynı zamanda virulansda her bir sistein proteinazın rolünün in vivo olarak araştırılmasına olanak verecektir. Özetlenecek olursa, infeksiyon süresince sistein proteinazların en az beş rolü olduğu gözlenir :

1. İntestinal mukozada bulunan debride dokular ile mukusun azaltılarak bağlanmanın yardımı,
2. Hücre dışı matriksin sindirilmesiyle konak dokuya penetrasyonun kolaylaştırılması,
3. İmmün yanıtı atlatarak konak proteinlerin azaltılması,
4. Kompleman gibi konak hücre proteolitik dizisinin aktivasyonu,
5. Metastatik lezyon üretiminin yayılabilmesi için yardım.

Teorik olarak direnç riski ve ilaç toksisitesine ait sorunların varlığı,

amebiasisde yeni ilaç tedavi rejimlerine gereksinimi ortaya çıkarmıştır. Patogeneze önemli unsur oluşturmaları nedeniyle, amebiasis tedavisinde çekici potansiyel hedeflerden biridir. Eldeki kamtların birikmesi bu yaklaşımın doğruluğunu başarılı kılmaktadır. Halihazırda birçok hastalığın tedavisinde proteaz inhibitörleri kullanılmaktadır. İnhibisyonda, en iyi sistein proteinaz hedefleri nedir ? Bu soruyu yanıtlamada, bireysel sistein proteinaz fonksiyonlarını daha iyi anlamamızda yarar vardır. Rekombinan enzimlerin elde edilebilirliği, bireysel enzimlerin inhibitör özelliklerini ilgilendiren çalışmaların detaylı olarak yapılmasına yardımcı olmaktadır. Enzim aktivitesiyle, detaylandırılmış kinetik analizin birlikteliği, yüksek potens ve özellikli substratlar ve inhibitörlerin tasarlanmasına yardımcı olmaktadır. İnvaziv amebiasis patogenezinde önemli rol oynadığı için sistein proteinazların karakterizasyonu amebik invazyonu anlamamızda bize yeni ve önemli ufuklar açabileceği gibi, intestinal ve hepatik amebiasisin tedavi, korunma ve kontrolünde de yeni yöntemlerin geliştirilmesine yardımcı olacağı aşikardır.

Gal/GalNAc lektin (lectin)

E. histolytica insan eritrositi ve kolon epitel hücresi de dahil olmak üzere çoğu hücreye Gal /GalNAc lektin aracılığıyla adhezyonunu gerçekleştirmektedir. Lektin, ağır ve hafif altünitler ile bunların non-kovalen birliktelik gösterdiği intermedie altünit oluşturduğu 260 kDa lık bir heterodimer yapıda önemli bir virulans faktördür. Lektin hem konak galaktozuna hem de N-acetyl-D-galactosamine'e bağlanır. Ay-

Tablo 1. *E. histolytica* virulans faktörleri.

Virulans faktörü	Özellikler
Sistein proteinazlar (Cysteine proteinase)	Konak proteinlerinin bozulması Mukus ve debride hücrelerin harabiyeti sonrasında hücreye yapışmayı kolaylaştırma ve konak hücre proteolitik dön- günün uyarılması
Amebapore	Sitoplazmik granüllerde birikme ve hedef hücre teması sonrası serbest kalma Hem ökaryotik hücrelerde hem de fagosite edilmiş bakteri membranında demir kanalları oluşumu
Galactose/N-acetyl-D-galactosamine (Gal/GalNAc-) bağlayan lektin	Hedef hücre adhezyonu Sitotoksosite Kompleman direnci Endositosiz Aktin polimerizasyonu

Tablo 2. *E. histolytica* ve *E. dispar* sistein proteinazları.

Gen üretim nomenklatürü		mRNA		Protein	Aminoasid benzerliği (%)		
Reed ve ark.	Bruchaus ve ark.	<i>E. histolytica</i>	<i>E. dispar</i>				
ACP1	EhCP3	+	-(?)	ACP1	%46	EhCP3	
	EdCP3	?	+				%92 {
ACP2	EhCP2	+	+	Histolysin	%87	EhCP2	
	EdCP2						%96 {
ACP3	EhCP1	+	+(?)	Amoebapain	ACP3	EhCP4	
	EhCP4	-	-				%94 {
	EdCP4						
	EhCP5	+	-(?)				
	EhCP6	-	-				%59 {
	EhCP112		+	Belirlenmedi		EhCP6	
					%27-31		

nı zamanda proteaza direnç özelliği veren yüksek oranda sistein içerir. Konak hücre ölümü üzerine lektin fonksiyonlarının araştırılmasında, amibden konak epitel hücrelerine lektin transferi gözlenmiştir. Hücre ölümünden önce bu hücrelere lektinin mükemmel bir şekilde transfer oldukları, bunun da diğer ölüm şekillerinden farklı ve özel olarak gerçekleştiği düşünülmektedir. Bir diğer önemli gözlemde, özellikle *E. invadens*'le yapılan çalışmalarda, amibin enkistasyonunda lektinin çok önemli rol oynadığı bulunmuştur.

Klinik izolatlarla yapılan çalışmalarda, lektinin özellikle CRD (carbohydrate recognition domain) bölgesinde mutasyonun görülmemesi ve korunması hem tanı hem de aşı yönünde çok önemli araştırmaların yoğunlaşmasını sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. Beck, D.L., Tanyuksel, M., Mackey, A.J., Haque, R., Trapaidze, N., Pearson, W.R., Loftus, B., Petri, Jr., W.A. *Entamoeba histolytica*: Sequence conservation of the GalNAc lectin from clinical isolates. *Exp. Parasitol.* 101 (2-3): 157-163, 2002.
2. Gilchrist CA and Petri WA, Jr. Virulence factors of *Entamoeba histolytica*. *Curr Opin in Microbiology* 1999; 2:433-437.
3. Luaces, A.L., A.J. Barrett. 1988. Affinity purification and biochemical characterization of histolysin, the major cysteine proteinase of *Entamoeba histolytica*. *Biochem. J.* 250: 903-909.
4. Leippe, M., S. Ebel, O. L. Schoenberger, R. D. Horstmann, H. J. Müller-Eberhard. 1991. Pore-forming peptide of pathogenic *Entamoeba histolytica*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 88: 7659-7663.
5. Leippe, M., E. Tammich, R. Nickel, G. van der Goot, F. Pattus, R. D. Horstmann, H. J. Müller-Eberhard. 1992. Primary and secondary structure of the pore-forming peptide of pathogenic *Entamoeba histolytica*. *EMBO J.* 11: 3501-3506.
6. McCoy, J. J., B. J. Mann, W. A. Petri, Jr. 1994. Adherence and cytotoxicity of *Entamoeba histolytica*, or how lectins let parasites stick around. *Infect. Immun.* 62: 3045-3050.
7. Que, X., S.L. Reed. 2000. Cysteine proteinases and the pathogenesis of amoebiasis. *Clin. Microbiol. Rev.* 13: 196-206.
8. Ramakrishnan, G., B. D. Ragland, J. E. Purdy, B. J. Mann. 1996. Physical mapping and expression of gene families encoding the N-acetyl D-galactosamine adherence lectin of *Entamoeba histolytica*. *Mol. Microbiol.* 19: 91-100.
9. Saffer, L. D., W. A. Petri, Jr. 1991. Role of the galactose lectin of *Entamoeba histolytica* in adherence-dependent killing of mammalian cells. *Infect. Immun.* 59: 4681-4683.
10. Stanley, S.L. 2001. Pathophysiology of amoebiasis. *Trends Parasitol.* 17: 280-285.

ÜLKEMİZDE AMEBİASİS TANISINDA VE TEDAVİSİNDE SORUNLAR

Levent DOĞANCI

GATA, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, Ankara

Nomenklatürde, insanlarda *Entamoeba* genusuna ait kommensal olanları da (*Entamoeba gingivalis*, *Entamoeba coli*, *Entamoeba hartmanni*, *Entamoeba dispar*) dahil edecek olursak, patojen *E.histolytica* ile beraber beş türün olduğunu görmekteyiz. Domuzlarda ve maymunlarda intestinal yerleşimli *E.polecki* nadiren insanlarda görülürken, ishale de yol açabilmektedir. Diğer kommensaller *Endolimax nana* ve *Iodamoeba bütschlii* 'dir. Bu amiplerin morfolojik ayrımları, *E. histolytica* ve *E.dispar* dışında klasik yöntemlerle mümkündür. *E.histolytica* ve *E.dispar* morfolojik olarak aynı olmalarına ve mikroskopik olarak ayırtılmamalarına karşın, antijen-ELISA, kültür izoenzim analizi ve PCR bu konuda yardımcı olmaktadır. Ülkemizde şimdiye kadar yayınlanan, bildirilen, rapor edilen ne kadar amebiasis çalışması varsa, çoğunluk itibarıyla belli bir standartta yapılmamıştır (seçilen yöntem, uygulanan hasta grubu vb.). Bu durum yol gösterici epidemiyolojik verilerin oldukça eksik ve hatalı olması sonucunu doğurmaktadır. Yurt dışı çalışma ve araştırmaların ışığında bu eksiklik daha da belirginleşmekte, ulusal çalışmaların yol gösterici olması açısından belli standartların oturtulmasının önemi artmaktadır.

1997 Ocak sonunda, Meksika'da Mexico şehrinde, Dünya Sağlık Örgütü Uzman Konsültasyon Ekibi amebiasisdeki son gelişmeleri tartışmış, belki de bu konuda çok önemli kararların alınması sağlanmıştır. Sonuçta, *E.histolytica*'nın yeniden tanımlanması, klinik ve laboratuvar öneriler ve gerekli olan araştırmalar tartışılmıştır. *E.histolytica*'nın *E.dispar*'dan kesinlikle ayrımı gerektiği ve amebiasisin tek patojen etkeni olarak *E. histolytica*'nın değerlendirilmesine karar verilmiştir.

Bu sonuçların geçmişteki epidemiyolojik değerlendirmelere oldukça etki edeceği de şüphesizdir. *E.histolytica*'nın *E.dispar*'dan yaklaşık olarak 10 kez daha az görüldüğü kabaca hesap edilecek olursa, geçmişteki epidemiyolojik verilerde *E.histolytica*'nın gerçek prevalansının hesaplanmasında yardımcı olabilir. **Buna ek olarak amebiasis epidemiyolojisini anlamamızda bazı noktaların aydınlanması gereklidir:**

1. *E.histolytica* için gerçek prevalans bilgileri elimizde bulunmamaktadır ve bu değerlerin elde edilmesi yüksek önceliklidir.
2. Moleküler epidemiyolojik çalışmalarda diğer amip türlerinden ziyade *E.histolytica*'nın subgruplarının invaziv hastalık oluşturup oluşturmadığı üzerine yoğunlaşılmalıdır.
3. *E.histolytica* asemptomatik taşıyıcı prevalansı, invaziv hastalığa dönüşüm oranı ve bulaşma sıklıklarına ait bilgiler yetersizdir. Bu alanlarda daha fazla bilgilerin alınması rasyonel kontrol stratejilerin planlanmasında oldukça önemlidir.
4. *E.histolytica*'nın invazyonundan sorumlu konak ve parazit faktörleri hakkındaki bilgiler, bu mikroorganizmanın hastalığı nasıl oluşturduğunu anlamada temeldir.

Bir başka önemli nokta, günümüzde bazı "tartışmalı durumlar" in açıklığa kavuşmasıdır. Asemptomatik *Entamoeba* infeksiyonunun te-

davi edilemeyeceği, hangi tanı testlerinin serolojide uygun olduğu, amebik dizanteri ve amebik karaciğer absesinde (AKA) hangi tedavi biçiminin efektif ve en az toksik tedaviyi içerdiğini kapsayan, geniş bağlamda amebiasisli hastaların klinik değerlendirilmeleri konsensus sağlanamamış konulardır.

Mirelman, Clark ve Diamond *in vitro* olarak *E. histolytica* ve *E.dispar*'ın moleküler farklılıkları üzerinde çalışmalar yapmalarına karşın, son zamanlara kadar yapılan araştırmalarda asemptomatik hastalarda invaziv barsak infeksiyonuna karşı doğal immünitenin varlığına ait çalışma bulunmamaktadır. Saurgent ve ark., *E.dispar*'lı asemptomatik binlerce hastanın hiçbirinde kesinlikle hastalık oluşmadığını göstermişlerdir. Jackson ve Ravdin, G.Afrika'nın Durban şehrinde geniş bir alanda yaklaşık 1000 hastanın 36 aylık izlenimlerinde, asemptomatik *E.dispar* infeksiyonlarının oldukça yaygın olarak bulunduğunu, ancak bu parazitin ne hastalık, ne de sistemik bir immun yanıt oluşturmadığını bildirmişlerdir. **Eldeki kanıtlar ışığında, kültür, antijen-ELISA ve PCR ile doğrulanmış asemptomatik *E.dispar* infeksiyonlu bireylerin tedavi edilmemesi genel bir görüş olarak kabul edilmektir.** Önemli bir nokta da bu hastalarda infeksiyonun yaklaşık 6-12 aylık bir periyodunda ve sonrasında kesinlikle anti-amebik antikor saptanamamasıdır. Endemik bölgelerde *E.dispar* ile re-infeksiyon da oldukça sıktır. Bir diğer yönden asemptomatik *E.histolytica* infeksiyonlu bireylere nasıl işlem yapılacağı daha da karmaşıktır. Gathiram ve Jackson *E.histolytica* ile oluşan intestinal infeksiyonlarda serum anti-amebik antikorların gelişimine karşın çoğunlukla hastaların asemptomatik kaldıklarını da gözlemişlerdir. Gelişmekte olan tropikal ülkelerdeki endemik bölgelerde şikayeti olmayan asemptomatik intestinal infeksiyonlu hastalar için parazitolojik analizler zaten yapılamamaktadır. *E.histolytica* ile *E.dispar*'ın ayrımının da teknolojik yetersizlikler nedeniyle mümkün olamadığı bu gibi alanlarda asemptomatik *Entamoeba* infeksiyonlu hastaların büyük bir kısmı tedavi edilmemektedir. Endemik alanlarda, anti-amebik antikorlar saptayan serolojik testlerin özgüllüğü de daha azdır. Çünkü daha önceden *E.histolytica* geçiren ve de aktif infeksiyonu bulunmayan bireylerde %30 gibi yüksek oranlara varan antikor pozitifliği yıllarca saptanabilmektedir (uzun ömürlü IgG varlığı nedeniyle). Bu oran aynı zamanda hangi serolojik yöntemin kullanıldığına da bağlıdır. Sözgelimi, agar jel difüzyon ve counter immunoelektroforez -ki bunlar artık sıkça kullanılmıyor- yaklaşık infeksiyondan 6 ay sonraya kadar pozitif kalabilmektedir. ELISA ve IHA da ise 10 yıla kadar varan pozitifliklerin sürdüğü bildirilmiştir. En iyi kanıt; her zaman kural olmasa da, *E.histolytica*'nın *E.dispar*'dan ayrımında basitçe dışkı mikroskopisinde hematofagus özelliği gösteren (içinde eritrosit bulunan) trofozoitlerin varlığıdır. Asemptomatik *E.histolytica* infeksiyonlu bireylerin diloxanide furoat ve paramomycin gibi luminal amebisidlerle tedavileri bugün için en mantıklı tedavi yolu olarak görülmektedir. Aynı durum gelişmiş ülkelerde, endemik

bölgeden gelen göçmen ve turistler ile uzun süreli bakım hastane ve yurtlarında kalan hastalar için de geçerli görülmektedir.

İnvasif amebiasis tanısında serolojinin yeri tartışılmazdır, ancak hangi testin seçileceği çok daha önemlidir. Sözelimi, intestinal amebiasisde antijen-ELISA, karaciğer yerleşiminde ise antikor-ELISA seçimi önem kazanır. Karaciğer apselerinde semptomların görülmesinden 7 gün sonrasında serolojik olarak antikor saptanma oranı %85'in üzerindedir. Endemik olmayan bölgelerde pozitif bir test sonucu yüksek bir pozitif prediktif değere sahiptir, yani gerçek pozitifliği göstermektedir. Bu çoğu zaman hata payı yüksek olan dışkı mikroskopisinden daha güvenlidir. Tersini düşünecek olursak, semptomların başlamasının 7.gününden sonra negatif bir serolojinin varlığı da alternatif başka bir tanı düşündürmelidir. Teorik olarak IgM antikorların varlığı hastalığın ilk dönemlerinde erken olarak saptanması yönünden avantajdır, ancak pratikte bunu uygulamak ve rutin olarak önermek kullanışlı değildir. Uygun epidemiyolojik risk faktörleri olan ve ultrasonografik olarak karaciğerde apse saptanan seronegatif hastaların serolojileri 7-10 günlük bir ara ile tekrar edilmelidir. Ayrıca, inflamatuvar barsak hastalığı şüphesi olan hastalarda, eğer biopsi yapılmıyorsa, kortikosteroid tedavisinden önce mutlaka anti-amebik antikor bakılmalı, hatta empirik tedavi de denenmelidir.

Amebik koliti olan hastalarda dışkı mikroskopisi az duyarlı bir yöntemdir ve en az üç kez natif, lugol ve trikrom boyama ile birlikte güvenilir sonuçlar verebilir. Bugün için parazitolojinin temel kitaplarında ancak 6 kez ve kalıcı boya yöntemleri (demir hematoksilin veya trikrom boya) uygulanması ile beraber duyarlılığının artabileceği yönünde görüş birliği vardır. Karaciğer apseli hastalarda ise kabaca dışkı mikroskopisi %20, kültür %72 oranda *E. histolytica* pozitifliği vermektedir. Açıklıkla amebiasis tanısını koymada çok daha duyarlı, güvenilir ve de yüksek özgüllükte tanı yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır. Bu nedenle intestinal amebiasis şüphesinde olan hastalarda, mikroskopinin (boya dahil) çok zaman tanıyı kaçırabileceği (veya aşırı tanıya yol açabileceği) unutulmamalı, ek olarak dışkı antijen-ELISA gibi güvenilir testler kullanılmalıdır. Özellikle deneyimi az olan laboratuvar ve merkezlerde antijen saptamaya yönelik olan ve de çoğu zaman özel bir eğitim gerektirmeyen, kolay, pratik ve ucuz ELISA testinin uygulanması olası bir çok yanlış tanının da önüne geçmiş olacaktır. Alternatif yöntemlerden kültür / zimodem analizlerinde elde edilen tecrübeler göstermiştir ki, söz konusu etkenin üretilmesi ve pasajlarının sürekliliği deneyimli personele gereksinimi daha da artırmaktadır. Kontaminasyon riski, eğitim gerektirmesi, maliyet yüksekliği ve değerlendirme zorluğuna paralel olarak tanıdan çok araştırma amaçlı olarak sürdürülmesinde yarar olacağı düşünülmektedir. Kaldı ki, zimodem analizleri konusunda saygın ve güvenilir araştırmacılar (Graham C. Clark ve Louis S. Diamond) tarafından da her zaman için çok dikkatli olunması, aksi halde zimodem analizlerinin yanlış sonuçlar verebileceği uyarısı akıldan çıkarılmamalıdır.

Bir diğer alternatif tanı yöntemi gittikçe yaygınlaşan PCR'dir. Genomik DNA'nın saptanması için PCR ticari olarak piyasada bulunmasa da, yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle gözde tanı araçlarından biridir. Ancak bu konuda da bazı sıkıntılar vardır. Sorun dışkıdan arzu edilen saflıkta ve yoğun DNA eldesinin zorluğudur. Klasik olarak kullanılan fenol-kloroform ekstraksiyon yöntemi DNA elde edilmesinde yetersiz kalmaktadır. Ayrıca dışkı içindeki inhibitör artefaktların varlığı da DNA saflaştırmasını azaltır.

Karaciğer yerleşimi gösteren hastalarda aspirasyon işlemi için endikasyonun konması önem taşır. Bu endikasyon için:

1. Nitroimidazol türevlerinin uygun dozlarda üç gün kullanılmasından sonra apsede küçülme olmaması,
2. Bakteriyel (piyojenik) karaciğer absesi için yüksek riskin varlığı,
3. Karaciğerde 10 cm den büyük absenin varlığı,
4. Karaciğer kapsülüne veya perikarda yakın sol lob abselerin varlığı.

Dünyanın bir çok yerinde AKA hastaları yaygın olarak dehidroemetin ve metronidazol ile tedavi edilmektedir. Emetinin kardiyotoksik olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca metronidazol direnci hiç bildirilmemiştir. Bu nedenlerle emetin veya klorokinin ek olarak kullanılması gereksizdir. Metronidazole yanıt alınması durumunda abse aspirasyonu yapılmalıdır. İntestinal amebiasisli hastalar lümen içi kistlere etkin, ayrıca doku etkili amebisidal ajanlarla birlikte tedavi edilmelidir. Ancak ne yazık ki, lümen içi amebisidal ajanların hiçbiri ülkemizde yoktur. Diloxanide furoate lümen içi ilaç olarak ilk seçenektir. Paramomycin ve diidohydroxyquin alternatif olarak kullanılabilir diğer lümenial amebisidal ajanlardır. Amibik kolit gebelerde agresif ve fatal seyredebilir, bu hastalarda metronidazol kullanımına bağlı herhangi bir fetal zarar ya da konjenital anomali şimdiye kadar bildirilmemiştir.

Barsaktan absorbe edilmeyen bir aminoglycoside olan paramomycin gebelerde lümenial ajan olarak ilk seçenektir. Karaciğer yerleşimi yoksa erythromycin ve paramomycin kullanılabilir. Tedavideki başarı göstergesi dışkıda (antijen-ELISA yöntemiyle) *E. histolytica*'nın saptanamamasıdır. Bazı araştırmacılar ise asıl olarak kültürün tedavinin izlenmesinde oldukça yararlı olduğunu bildirmektedir.

Ülkemizdeki tanı sorunlarına özet olarak bakacak olursak:

1. Tanı için çok zaman tek dışkı örneği alınmaktadır. Bu yetersizdir. Gerçek tanıya ulaşmak için en az 3, eğer alınabilirse 6 dışkı örneği alınmalıdır.
2. Dışkı alınma, taşınma ve saklanma koşulları yetersizdir.
3. Mikroskopide incelenme zamanı ve elemanın yeterliliği ve deneyimi çok önemlidir.
4. *Entamoeba* türü içinde ayrımı yapabilecek deneyim yanında olası artefaktlar, (fokal lökosit, makrofaj ve epitel hücreleri) yanlış ve aşırı tanıya yol açabileceği unutulmamalıdır.
5. Mikroskopide natif, lugol ve trikrom boya mutlaka yapılmalı, ek olarak hastanın ön tanısına göre dışkıda antijen-ELISA uygulanmalıdır. Dolayısıyla amebiasis tanısı tek başına mikroskopik bakıya dayalı olmamalıdır.
6. Her zaman intestinal amebiasisin kanlı-mukuslu ishal yaptığı doğru değildir. Ayrıca eritrosit içeren trofozoitler çok nadir de olsa *E. dispar*'a ait olabilir.
7. Yetersiz materyal ve metodlarla bilimsel araştırma (!) yapılmalı ve bu araştırmaların yayınlanmasına izin verilmemelidir.

Tedavi sorunlarını kısaca özetleyecek olursak:

1. Asemptomatik kist taşıyıcılarına tedavi gereksizdir. Ayrıca, ülkemizde lümenial amebisidal ajanlar piyasada yoktur (**ancak Eczacılar Birliği'nden yardım istenerek temin edilebilmektedir**).
2. Metronidazol halihazırda ilk seçenektir, uygun dozda 10 gün kullanılması önerilmelidir. Ornidazol için ülkemizdeki aksine dünyada yaygın kullanımı yoktur. Unutulmaması gereken nokta metronidazolün kistlere etkisinin olmadığıdır.
3. Bir diğer nokta, mutlaka uygun işlemler sonrasında güvenilir biçimde amebiasis tanısına ulaşıldıysa, tedavi sonrasında da hastayı davet ederek kontrol dışkı bakılarına devam edilmelidir.
4. Az da olsa AKA gibi barsak dışı amebiasis açısından hastalar ultrasonografik yöntemlerle izlenmelidir.

Bazı yayınlarda probiyotiklerden *Saccharomyces boulardii*'nin de amebiasisde yararlı olduğuna dair çalışmalar vardır.

KAYNAKLAR

Abd-Alla, M. D., T. F. Jackson, S. Reddy, J. I. Ravdin. 2000. Diagnosis of invasive amebiasis by enzyme-linked immunosorbent assay of saliva to detect amebic lectin antigen and anti-lectin immunoglobulin G antibodies.

- J. Clin. Microbiol.* **38**: 2344-2347.
- Clark, C. G.** 1997. Riboprinting: A tool for the study of genetic diversity in microorganisms. *J. Eukaryot. Microbiol.* **44**: 277-283.
- Clark, C. G. and L. S. Diamond.** 2002. Methods for cultivation of luminal parasitic protists of clinical importance. *Clin. Microbiol. Rev.* **15**: 329-341.
- Doganci, L., M. Tanyuksel, and H. Gun.** 1997. Overdiagnosis of intestinal amoebiasis in Turkey. *Lancet* **350**:670.
- Garcia, L. S. and Bruckner, D. A.** 1997. *Diagnostic Medical Parasitology.* American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- Gathiram, V. and T. F. Jackson.** 1987. A longitudinal study of asymptomatic carriers of pathogenic zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *S. Afr. Med. J.* **72**: 669-672.
- Gathiram, V. and T. F. Jackson.** 1990. Pathogenic zymodemes of *Entamoeba histolytica* remain unchanged throughout their life-cycle. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **84**: 806-807.
- Haque, R., I. K. M. Ali, C. G. Clark, and W. A. Petri, Jr.** 1998. A case report of *Entamoeba moshkovskii* infection in a Bangladeshi child. *Parasitol. Int.* **47**: 201-202.
- International Centers for Tropical Research Network.** 2001. 10th Anniversary Research Beyond Boundaries. *Diagnosing Parasitic Diseases, Bethesda*
- Jackson, T. F., V. Gathiram, and A. E. Simjee.** 1985. Seroepidemiological study of antibody responses to the zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *Lancet I*: 716-719.
- Jackson, T. F. H. G.** 2000. *Epidemiology*, p. 47-63. In J. I. Ravdin (ed.), *Amebiasis.* Imperial College Press, London.
- Petri, W. A. and U. Singh.** 1999. *Diagnosis and management of amebiasis.* *Clin. Infect. Dis.* **29**: 1117-1125.
- Ravdin, J.I.** 2000. *Current controversies.* p. 163-169. In J. I. Ravdin (ed.), *Amebiasis.* Imperial College Press, London.
- Sargeant, P. G., J. E. Williams, and J. D. Grene.** 1978. The differentiation of invasive and non-invasive *Entamoeba histolytica* by isoenzyme electrophoresis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **72**: 519-521.
- Tanyuksel, M., H. Tachibana, W. A. Petri, Jr.** 2001. *Amebiasis, an Emerging Disease.* In W. M. Scheld, W. A. Craig, J. M. Hughes(eds.), p. 197-212. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- WHO/PAHO/UNESCO report.** 1997. A consultation with experts on amoebiasis. *Epidemiol. Bull. PAHO* **18**: 13-14.

ASİSTAN GÖZÜYLE EĞİTİMDE SORUNLAR

Bülent ERTUĞRUL

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

Uzmanlık eğitimi, ilgili uzmanlık alanında yeterliliğin oluşturulmasını amaçlayan bir süreçtir. Tıpta uzmanlık eğitimi sadece mesleki teorik bilginin öğretilmesini ve bunun değerlendirilmesini değil aynı zamanda klinik pratiği de içeren ve böylece hekimlerin daha sonraki meslek yaşamındaki davranış ve tutumlarının da oluşturulduğu bir süreçtir. Uzmanlık eğitimi sonunda amaçlanan; kendi uzmanlık dalı ile ilgili bilgi ve becerilerini uzmanlık sonrasında da yenileyen, bu anlamda uluslararası literatürü izleme ve iletişim kurma açısından yeterli dil bilgisine sahip, etik düşünme yetisi gelişmiş, ülkenin sağlık sorunlarına duyarlı, emeklerinin karşılığını alabildikleri ve eğitim için gerekli yaşam standartlarına uygun gelir düzeyi olan uzman hekimler yetiştirmektir. Tıpta uzmanlık eğitimi hiç kuşkusuz eğitilenlerin varlığı ile yaşam bulur. Ülkemizdeki eğitim sisteminin yapısı gereği uzmanlık eğitiminde de eğitimi alanlar etkin değil edilgen konumdadır. Uzmanlık eğitiminin bir yetişkin eğitim biçimi olduğu göz ardı edilmeden eğitimi veren ile eğitimi alanlar arasında iki yönlü bir iletişim kurulmalıdır.

27 Şubat 1994 tarihinde düzenlenen 1. Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurultayı Sonuç Bildirgesi'nde şöyle denmektedir: "Tıpta uzmanlık eğitiminin ciddi sorunlarını adım adım çözebilmek, uzmanlık eğitiminin çeşitli kademelerinde fiilen yer alan ve sonuçlarından doğrudan etkilenen tüm tarafların söz ve karar sahibi olarak katılmaları geniş bir işbirliğini gerektirmektedir." 2002 8. Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurultayı'nda da aynı mantıkla asistanlar kurultayının sonuç bildirisini kaleme alarak bu işbirliğini en üst noktaya taşımışlardır.

Ülkemizde uzmanlık eğitimine başlayan asistanların eğitimi için, eğitimi aldıkları kurum, eğitim araçları, eğitim müfredatı ve eğiticilerin davranış ve sayıları açısından, kısaca eğitimin nesnel ve öznel koşulları bakımından belirli bir standart bulunmamaktadır. Bu temel sorun uzmanlık eğitiminde oluşan aksaklıkların tümüne kaynaklık etmektedir. 19.06.2002 tarihinde yürürlüğe giren yeni Tıpta Uzmanlık Tüzüğü varolan sorunları hafifletmek yerine daha da artırmıştır. Özellikle tüzüğün oluşturuluş biçimi ve tüzükte yer alan maddeler sorunun çözümü için gerekli olan demokratik katılımı baştan dışlamış olduğundan sorunları çözmekten bu aşamada uzaktır. Bu bağlamda sorunların çözümüne asistan katkısının sağlanması amacıyla aşağıda sıralanan tespit ve öneriler yapılabilir.

1. Eğitim konusunda karar verme yetkisinde bulunanlar bu yetkiyi, alanda ilgili diğer kurumlarla paylaşmak istememektedir. Bu da bölümler arasında kişiye (şefe, öğretim üyesine) bağlı eğitim biçimini dayatmaktadır. Eğitimin niteliği kişiye bağlı olmaktan çıkarılmalı, Uzmanlık derneğimizin müfredat birimleri tarafından oluşturulan müfredat programlarının yaşama geçirilmesi sağlanmalı ve uygulanıp uygulanmadığı denetlenmelidir. Denetlemelerde asistan geri bildirimleri dikkate alınmalıdır.
2. Asistanlar için özellikle SSK eğitim hastaneleri başta olmak üzere bir çok kurumda eğitim ve kendini geliştirme çalışmaları, hizmet sunum işlerinden sonra gelmektedir. Hizmet içinde eğitimin sağlanabileceği de göz önüne alınarak eğitim ve kendini geliştirme çalışmaları ile hizmet sunumu arasında denge sağlanabilmelidir.
3. Asistan eğitimi sırasında rotasyonlara gereken önem verilmelidir. Asistanların uzmanlık eğitimi aldıkları kurumda alamadıkları eğitimi alabilecekleri kurumlara yönlendirilmesi (asistan değişim programları) sağlanmalıdır.
4. Asistanın uzmanlık sınavı öncesi vermekle yükümlü olduğu Uzmanlık Tezi'nin konusu eğitimi tarafından dayatma ile belirlenmemeli, konunun asistan ve tezin sorumlu eğiticisi tarafından tartışılarak uzlaşma ile belirlenmesi sağlanmalıdır.
5. Asistanların bölümlerinde yapılan araştırma çalışmalarına aktif katılımı sağlanmalı, yayın aşamasında asistanın çalışmaya katılımının ağırlığı doğrultusunda adının yer alması ilkesi benimsenmelidir.
6. Uzmanlık eğitimi veren hastanelerin yeterli fiziki alt yapısı ve bilimsel çalışmalar için yeterli olanakları olmalıdır. Bunlar arasında yeterli mekan, yeterli teknik donanım, yeterli sayıda yardımcı sağlık personeli, ulusal ve uluslararası literatüre ulaşmayı sağlayacak kütüphane ve internet erişim olanağı da olan bilgisayar sistemi sayılabilir.

Tüm bunların birden sağlanması günümüz koşullarında oldukça zor gözükmektedir. Ancak bir noktadan başlanması gerekiyorsa özellikle asistanlara kendi eğitimlerinin niteliğini belirlemede söz ve yetki verilmesi ile ilk adım atılmış olur.

ASİSTAN GÖZÜYLE ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ EĞİTİMİ

Hüsnü PULLUKCU

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

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji anabilim dalları Türkiye’de geçmişi en köklü bölümlerdendir. Yıllardır hem klinik hem de laboratuvar hizmeti verilmektedir. Bu hizmetlerin verilmesinde asistanların çok büyük payı yadsınamaz niteliktedir.

Bu kadar köklü bir geçmişe sahip olmasına rağmen asistan eğitimi konusunda oluşturulmuş bir görüş birliği malesef yoktur. Öte yandan uzmanlık demekleri de son yıllara kadar bu soruna yönelik bir girişimde bulunmamıştır.

Bilindiği üzere Sağlık Bakanlığı eğitim hastaneleri, SSK eğitim hastaneleri ve üniversite eğitim hastanelerinde bilimdalımızla ilgili eğitim verilmektedir. Bu kurumların kendi aralarında çok büyük farklılıklar olduğu gibi aynı statüdeki eğitim kurumları arasında da çok büyük farklılıklar vardır. Bilimsel (kütüphane, bilgisayar-internet erişimi vb.) ve sosyokültürel donanımlar birçok bölümde yetersizdir.

Sonuçta uzmanlık sınavını veren herkes Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik mikrobiyoloji uzmanı olmaktadır. Bu uzmanların bilgi, beceri ve deneyimleri birbirlerinden çok farklıdır. Bu bağlamda ilk dileğimiz herkese **eşit eğitim hakkı** olabilir.

Son zamanlarda birçok klinikte asistan eğitim programları oluşturulmaktadır. Bunların uygulanmasında farklılıklar ve yetersizlikler vardır. Yine bu konu üzerine çoğu klinikte asistanların söz hakkı bulunmamaktadır. Yani

asistanların **eğitim programına katılımcı** olmaları engellenmektedir.

Bilimsel eğitim programı bulunmayan, rastgele, körelmiş bir sistemle eğitim vermekte olan kurumlarda ne eğitimciler için ne de asistanlar için bir denetim mekanizması bulunmamaktadır. Diğer bir boşluk **eğitimin denetimsiz olmasıdır**.

Uzun yıllardır hükümetlerin listelerinde hakettiği değerin çok altında yer bulan sağlık hizmetlerine bütçeden çok az pay ayrılmaktadır. Hekimlerin sosyal ve ekonomik hakları oldukça değer kaybetmiştir. Bir çok hekim geleceğe kaygıyla bakmaktadır. Bütün bu olumsuzluklardan tabiki uzmanlık öğrencileri de payını almaktadır. Ekonomik yetersizlik nedeniyle bir çok asistan ek bir işte çalışmak durumundadır. Dolayısıyla zaten zorlu ve yoğun olan iş yükü daha da artmaktadır. **Ekonomik ve sosyal haklarımızın iyileştirilmesi en doğal isteklerimizdendir**.

Uzmanlar için de benzer sorunlar bulunmaktadır. Aldığı eğitimi yeterince uygulayamayan, bilimsel çalışmalardan uzak, birbirinden ve bilim dalından habersiz bir uzman kitlesi oluşmaktadır.

Sorunlarımızı, isteklerimizi ve dilekelerimizi paylaşmak için birlik olmamız gerekmektedir. Bunun için en uygun birimler uzmanlık dernekleri ve tabib odalarıdır. Hepimizin bu birimlerde temsil edilmesi eşit, katılımcı, uygun denetimli ve sosyal adaletli bir eğitim için birlikte olası gerekmektedir.

DÜNYADA ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK EĞİTİMİ

Elif HAKKO

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

Hekimler tıp tarihi boyunca belki de en çok enfeksiyon hastalıkları tanı ve tedavisi ile en çok uğraştığı alandır. Yeni tanımlanan hastalıklar, antibiyotiklere direnç, demografik değişiklikler, sosyoekonomik etkenler, seyahatlerin artması gibi nedenler, enfeksiyon hastalıklarının tanı, tedavi ve korunma alanında hekimlerin sorumluluklarını artırmıştır. Bu değişikliklerle birlikte, sağlık sistemlerini, araştırma alanlarını ve konuyla ilgili eğitimi değişime zorlayan pek çok etken oluşmuştur. Kitaplardan bildiğimiz pekçok klasik enfeksiyonun yerini bugün hastane enfeksiyonları almıştır. Yeni tedavi olanakları ile giderek artan bağışıklığı zayıflamış konak, komplike yoğun bakım hastaları, artmış direnç gibi birçok olumsuzluğun yanında, yeni tanı ve tedavi olanaklarının ortaya çıkışı ile de enfeksiyon hastalıklarında boyut değişmiştir. Buna paralel olarak enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji eğitimi programlarının yeniden gözden geçirilmesi, ülkenin ve zamanın gereksinimlerine göre değişikliklerin yapılması kaçınılmazdır. Ülkemizdeki eğitimin yeterliliğini ve değişim seçeneklerini sorgularken, öncelikle diğer dünya ülkelerinin mevcut veya yenilenmiş eğitim sistemlerini irdelemek yerinde olacaktır. **Son yıllarda yayınlanan yazılarda enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyoloji bilim dallarının iç içe geçmiş disiplinler olduğu, eğitimin her ikisini de içermesi gerektiği önemle vurgulanmaktadır.** (1, 9).

UEMS (Avrupa Birliği Tıp Cemiyeti) :

1997'de UEMS Enfeksiyon Hastalıkları Bölümünün yayınladığı raporla değişik ülkelerdeki eğitimle ilgili bilgiler Tablo 1'de sunulmuştur (2).

UEMS, tüm avrupa birliği üyelerinde ortak ve standarde edilmiş bir eğitim programı oluşturmak amacıyla çalışma grupları oluşturdu. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji uzmanlık alanlarıyla ilgili önerileri tıbbi biyopatoloji ve enfeksiyon hastalıkları olmak üzere iki başlıkta takdim etmiştir. Bu dallara ait açıklamalar aşağıda verilmiştir.

Tıbbi biyopatoloji

Eğitimi alacak kişilerin bir sınavla belirlenmesi gerekir. Böylece ülkeler arasındaki farklılıklar ortadan kalkar. Eğitim süresi en az 1 yılı klinik deneyim olmak kaydıyla 5 yıl olmalıdır. Uzmanlığa başlamadan önce hematoloji, tıbbi mikrobiyoloji, biyokimya ve immunoloji alanlarında deneyim kazanmak üzere 1 yıl ortak program zorunlu olmakla beraber önerilmektedir. Daha sonra kişi isterse bir veya birkaç alanda üst uzmanlık yapabilir. Bu alanlar, mikrobiyoloji, immunoloji, hematoloji, biyokimya'dır. Uzmanlık öğrencisinin mutlaka bir karnesi olacaktır. Eksiklikler gerekirse başka merkezlerde veya ülkelerde tamamlanabilecektir. Program, organların normal fonksiyonu, hastalıkların patoloji mekanizmaları, ilaçların etki mekanizmaları, epidemiyoloji, laboratuvar sonuçlarının yorumu ve bu konuda klinisyene konsültasyon hizmeti, teknik bilgi (klinik problemi aydınlatacak en etkili metodun seçilmesi ve kalite kontrol), araştırma ve yayınlar, sürekli tıp eğitimi (literatür takibi, bilimsel toplantılara katılım ve çalışmalarının sunumu, meslektaşlarıyla konsültasyon yapması), istatistik ve dokümantasyon, komitelerde yer alabilme ve politikaların belirlenmesinde rol alma, sağlık ve güvenlik ve ders verebilme yetisi kazandırma konularını kapsayacaktır.

Enfeksiyon Hastalıkları

Eğitim alacak kişi sınavla alınmalı. Eğitim süresi en az 6 yıl olması ve bunun 2 yılı iç hastalıklarında ortak program olarak, 4 yılı ise enfeksiyon hastalıkları alanında olacak şekilde düzenlenmelidir. Toplumdan ve hastaneden edinilmiş enfeksiyonlar (2 yıl), HIV/AIDS, özel önem gerektiren enfeksiyonlar (Tbc, hepatit...), bağışıklığı zayıflamış konaklar, seyahat enfeksiyonları, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) konsültasyonları, tıbbi mikrobiyoloji/klinik viroloji (laboratuvarı uygun kullanma ve klinik mikrobiyoloji sonuçlarını yorumlama), enfeksiyon

Tablo 1: UEMS Enfeksiyon Hastalıkları Bölümünün yayınladığı rapor

	Sınav	Eğitim süresi	Eğitim içeriği	Eğitim programı	Karne	Yan dal uzmanlıkları	Ortak program	Asistan sayısı
İsviçre	1998 den beri	5-7 yıl	Teorik-laboratuvar-klinik	var	var	var	İç hastalıkları veya pediatri	15
Almanya	yok	değişken	değişken	yok		var	değişken	
Danimarka	yok	10.7 yıl	Teorik-laboratuvar-klinik	var	var	var	İç hastalıkları	6
İngiltere	yok	6 yıl	Teorik-laboratuvar-klinik	var	1998 den beri	var	İç hastalıkları	45
İtalya	yok	4 yıl	Teorik-laboratuvar-klinik	var	yok	var	İç hastalıkları	440
Norveç	yok	9 yıl	Teorik-laboratuvar-klinik	var	var	var	İç hastalıkları	15
Portekiz	var, lokal	5 yıl	Teorik-laboratuvar-klinik	var	yok	yok	İç hastalıkları	11
İsveç	yok	min.5 yıl	Teorik-laboratuvar-klinik	var	var	var	İç hastalıkları	40

kontrolü, epidemiyoloji ve halk sağlığı (3ay), klinik ve/veya laboratuvar araştırması, tropikal hastalıklar ve parazitoloji deneyimi, cinsel temasla bulaşan hastalıklar, antimikrobiyal tedavi ve konsültasyonları içeren bir program uygun bulunmuştur. Enfeksiyon hastalıkları uzmanları mutlaka antibiyotik ve enfeksiyon kontrol komitelerinde yer almalıdırlar.

İngiltere:

Dahili tıp bilimlerinin alt uzmanlık alanlarından herhangi birinde uzmanlık yapmak isteyen hekimler ilk iki yıllarını genel tıp eğitimi içinde geçirmek zorundadırlar. Uzmanlık yapacak kişiler bir sınavdan geçerler ve tercihlerini yaparlar.

Mikrobiyoloji, bir laboratuvar branş olarak görülüyor ve uzmanlık yapanlar teknik eğitim alıyor ve sınavları Royal Kolejin patoloji tarafından yapılmaktadır. (3) Eğitim süresi 4-5 yıldır. Program mikrobiyal yapı, fizyoloji ve genetik, taksonomi, sınıflama ve tiplendirme metodları, konak savunma mekanizmaları, bağışıklık sistemi ve enfeksiyon immunolojisi, enfeksiyon epidemiyolojisi, süreyansı ve kontrolü, antimikrobiyal ajanlar, etki ve direnç mekanizmaları gibi temel konuları kapsamaktadır. Bunun yanında laboratuvar güvenliği, örneklerin değerlendirilmesi, tüm mikroskopi çeşitleri, kültür metodları ve çalışılması, antimikrobiyal araştırmalar, yeni teknolojiler, viroloji ve kalite kontrol eğitimini içerir. Altı ay enfeksiyon hastalıkları, genitöüriner tıp (HIV), pediatri, onkoloji, transplantasyon, göğüs hastalıkları alanlarından birinde veya birkaçında rotasyon yapılır. Eğitim alan kişi son yıl bir prospektif araştırma yapmakla yükümlüdür. (1,10)

Enfeksiyon hastalıkları: İki yıl genel tıp eğitiminden sonra, 4-5 yıl toplumdan ve hastaneden edinilmiş enfeksiyonlar, HIV/AIDS, özel önem gerektiren enfeksiyonlar (tüberküloz, hepatit...) , seyahat enfeksiyonları, bağışıklığı zayıflamış konağın enfeksiyonları, yoğun bakım enfeksiyonları, mikrobiyoloji/klinik viroloji (1yıl), epidemiyoloji, halk sağlığı ve genitöüriner tıp konularında deneyim kazanır. (1, 11).

Klinik mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları birleşik model: üçüncü bir model olarak İngiltere'de uygulanmaya başlanmıştır. Bu model kişinin laboratuvar hekimi veya klinisyen olma tercihini erken dönemde değil, her iki alanın eğitimini alması ve ardından hangi alanda çalışmak isterse o alanı seçmesini sağlıyor. Öncesinde 2 yıl genel tıp alanında ortak programa katılıyor. Bunun 18 ayı genel tıp, 6 ayı ise aciller olmalıdır. Ardından yapılacak bir sınavla enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji eğitimine başlanır. İlk 2 yıl mikrobiyoloji alanında, laboratuvar bazlı, laboratuvar güvenliği, pratik ve mikrobiyolojik idantifikasyon metodlarını içeren eğitim verilir. Bunun 6 ayı virolojide geçirilir. Bu 2 yıl içinde aynı zamanda asistan yatak başı vizitlere de katılır. Üçüncü ve 4. yıllarda enfeksiyon hastalıkları eğitimi yapılır. Eğitim, toplumdan ve hastaneden edinilmiş enfeksiyonlar, AIDS, YBÜ konsültasyonlarını içerir. Bu dönemde asistan laboratuvar vizitlerine de katılacaktır. Beşinci yılda klinik ve laboratuvar içerikli bir proje hazırlanır. Altıncı yılda 6 ay mikrobiyoloji, 6 ay enfeksiyon hastalıklarında eksikler tamamlanır. Eğitimin sonunda CCST (Certificate of Completion of Specialist Training) sertifikası verilir. Bu sertifika tıbbi mikrobiyoloj, viroloji ve enfeksiyon hastalıkları alanları uzmanlığını kapsar. Bu sertifika sahipleri isterlerse 18 ay iç hastalıkları eğitimi olarak İç hastalıkları uzmanı da olabilirler. (3)

Norveç:

Enfeksiyon hastalıkları uzmanlık eğitimi, 6 üniversite hastanesinde (toplam yatak sayısı 650-1150) verilmektedir. Eğitim, mezuniyet sonrası 6-9 yıldır. Bu sürenin en az 6 yılı iç hastalıklarında (ortak program) geçiriliyor. Bu eğitim iç hastalıkları uzmanlık eğitim kriterlerini doldurmaktadır. Ardından 3 yılda, bunun bir yılı klinik mikrobiyoloji ve immunoloji olmak kaydıyla enfeksiyon hastalıkları eğitimi tamam-

lanıyor. Eğitim, 3 yıl iç hastalıkları yapılarak 6 yıla da indirilebilir. Buna ek olarak 150 saatlik tropikal hastalıklar, parazitoloji, antimikrobiyal ajanlar, immunoterapi, aşılama, hastane enfeksiyon kontrolü eğitimi alır. Eğitim alan kişi ayrıca bir hafta sağlık mevzuatları hakkında kurs alır. Eğitimi sırasında pratik uygulamaları da öğrenmek zorundadır. Kişi belli oranda kendi servisinde hasta izlemesinin yanında diğer servislerin konsültasyonlarını da yapar. Asistanın eğitimi boyunca belli aralıklarla öğretim üyeleri tarafından gözden geçirilecek bir kartesi vardır. Ayrıca ulusal ve uluslararası literatürü okuyabilecek, hastayla, personelle ve meslektaşlarıyla iletişim kurabilecek kadar dil bilmesi gerektiği belirtiliyor. (4)

İsveç:

1800'lerin sonlarında epidemik hastalıkları hastaneleri kurulmuştur. Bu hastaneler diğer hastanelerden uzaktaydı ancak 1920'lere aynı yere taşınmıştır. 1948'de İsveç Enfeksiyon Hastalıkları Derneği kuruldu. 1955'te enfeksiyon hastalıkları İsveç Tıp Birliği tarafından bağımsız bir uzmanlık olarak tanındı. Şu anda İsveç'te 8.8 milyon nüfus, 300 enfeksiyon hastalıkları uzmanı, yaklaşık 40 da asistan bulunmaktadır. Tıp fakültesi ve intörlük eğitimi sonrası genç doktorlar Ulusal Sağlık Kurulu tarafından sertifikalandırılır. Kesin bir süre yok ancak en az 5 yıl gereklidir. Bir yıl genel iç hastalıkları, 6 ay pediatri eğitimi verilmektedir. Enfeksiyon hastalıkları eğitimi, toplumdan ve hastaneden edinilmiş enfeksiyonlar, bağışıklığı zayıflamış konağın enfeksiyonları, YBÜ enfeksiyonları, seyahat enfeksiyonları, tropikal hastalıklar, epidemiyoloji, bakteriyoloji, viroloji, immunoloji, enfeksiyon kontrolü, antibiyotik kullanımı ve kısıtlaması, etik, mevzuat konularını içerir. Departmanla asistan arasında bir kontrat imzalanıyor ve asistan kartesi hazırlanır. Bir öğretim üyesi asistanın eğitimini düzenli aralıklarla izler. Asistan her yıl ulusal sınavlardan geçer. Eksik kaldığı konuları başka hastanelerde tamamlar. Sürenin sonunda eğitimini başarıyla tamamlayan kişiye uzmanlık sertifikası verilir. Eğitim merkezleri İsveç Tıp Birliği tarafından yapısal ve fonksiyonel olarak puanlandırılır ve bunu yıllık olarak *Lökartidningen* isimli dergisinde yayınlar. Tüm bunlarla amaçlanan bulaşıcı hastalıklarla mücadele edilir. Bu nedenle enfeksiyon hastalıkları uzmanının diğer servislerle sıkı bir ilişki içinde olması ve antibiyotik politikaları, hastane hijyeni, çoğul dirençli patojenlerin kontrolü, epidemilerin süreyansı ve kontrolü konularında anahtar role sahip olması hedeflenir. (5)

Hollanda:

Konuyla ilgili 3 ayrı branş bulunmaktadır; Enfeksiyon hastalıkları, Tıbbi mikrobiyoloji ve Parazitoloji. Enfeksiyon hastalıkları asistanları iç hastalıkları eğitimlerini tamamladıktan sonra 18 ay enfeksiyon hastalıkları eğitimi alıyor. Tıbbi mikrobiyoloji bakteriyoloji ve virolojiyi içeren laboratuvar bazlı eğitim alıyor. Klinisyene enfeksiyonların tanı ve tedavisinde öneride bulunabiliyorlar. Parazitoloji ise daha çok araştırmaya yönelik bir branş olarak görülmektedir. Özellikle tropikal hastalıklar alanında çalışma yapar. Hastanede pek çok komite mevcuttur. Antibiyotik politikaları komitesinde başlıca görevli kişiler enfeksiyon hastalıkları ve tıbbi mikrobiyologlar, enfeksiyon ile ilgili konsültasyonlar sırasında enfeksiyon hastalıkları uzmanına mikrobiyoloji konsültanı olarak tıbbi mikrobiyologlar eşlik edebilir. Yine hastane enfeksiyon kontrolünden sorumlu kişilerden başında bu iki branşın uzmanları yer almaktadır. Haftalık ortak olgu tartışmaları toplantıları yapılır. Belli aralıklarla da antibiyotik tedavi önerileri için rehberler ve protokoller belirlenir. Bunlara rağmen yaşanan en önemli sorun, her iki grubun da ayrı ayrı konsültasyon yapması ve bunun karışıklığa neden olmasıdır. Son yıllarda yazarların ortak düşüncesi ancak klinik ve laboratuvar servislerinin tek bir merkezde toplanması, tek merkezden konsültasyon hizmeti verilmesiyle ve bu sayede antibiyotik tedavileri

ve enfeksiyon kontrolü konusunda merkezin etki ve yetkilerinin artırılarak bu sorunların çözülebileceğidir. (6)

İsviçre:

Lozan'da 1000 yataklı bir üniversite hastanesi örneği gözden geçirildi. Enfeksiyon hastalıkları servisinde 20 yatak bulunmaktadır. Klinik mikrobiyoloji, laboratuvar tıp departmanının (klinik biyokimya ve hematoloji) bir parçasıdır. Bakteriyoloji, mikoloji, seroloji, viroloji, mikobakteriyoloji, parazitoloji ve moleküler teknikler gibi pek çok alt alanı vardır. Klinik mikrobiyoloji eğitimi mezuniyet sonrası 3 yıldır. Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonları sırasında enfeksiyon hastalıkları uzmanına eşlik ederler. Haftada bir ortak olgu tartışmaları yapılır. İsviçre'de de tüm avrupada olduğu gibi enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolojinin birbirini bütünleyen branşlar olduğunu bu nedenle klinik ve laboratuvarın ancak sıkı bir diyalog içinde olması halinde etkili enfeksiyon kontrolü sağlanabileceği düşüncesi hakimdir. (7)

Amerika Birleşik Devletleri:

IDSA'nın (Infectious Diseases Society of America) asistan eğitimi ile ilgili 1998'de yayınladığı bir raporda enfeksiyon hastalıkları eğitimi gözden geçirilmektedir. İç hastalıkları eğitimi sonrası 24-36 ay sürecek eğitim programının içeriği; enfeksiyon hastalıkları konsültasyonları (ortalama 250 hasta), HIV (24 ay boyunca haftada 1/2 gün ve 20 yeni hasta), klinik mikrobiyoloji (bakteriyoloji, mikoloji, viroloji, parazitoloji, antibiyotik duyarlılık testleri alanında 1 ay veya 150 saat eğitim), hastane epidemiyolojisi (28 saat didaktik ve pratik kurs, 1 ay rotasyon), cinsel temasla bulaşan hastalıklar (2.5-3 gün kurs), etik, biyoistatistik, konferanslar (haftada 2 saat, 24 ay boyunca), transplantasyon üniteleri (kemik iliği ve solid organ 20 hasta), immunokompromize hasta (20 yeni hasta), seyahat enfeksiyonları, antibiyotik kullanımı ve kısıtlaması, ayaktan i.v tedavi, tıp ekonomisini kapsamaktadır.

Program sonunda American Board of Internal Medicine tarafından sertifika sınavı yapılır. Raporda, sınavı başarıyla tamamlayan kişilerin

hangi alanlarda, ne iş yaptıkları belirtilmektedir. 1994-1996 yılları arasında 566 yeni uzman sertifika aldı. Bunların %42'si akademik alanda, %43'ü klinikte, geri kalanlar ise devlet endüstri ve turizmde iş bulmuşlardır. Sadece %0.5'i (3 kişi) işsiz kalmıştır. Fakülte'deki enfeksiyon hastalıkları doçentlerinin ortalama başlangıç maaşı yılda 84 000 dolardır. Son 3 yılda 204 kişi fakülte'de kadro bulmuştur. Bunların yaklaşık 2/3'ü yeni kadro, diğerleri ise emekli olanların veya fakülte'den ayrılanların kadrosuna yerleştirilmişlerdir. (8)

Sonuç olarak, ülkemizin içinde bulunduğu sosyoekonomik şartlar, kaynakların verimli kullanılması, paraziter hastalıklar yönünden iklim özellikleri, mevcut yasalar ve yapılanma, diğer ülkelerdeki uygulamalarla birlikte gözden geçirilmelidir. Mevcut şartlar ve öneriler ülkemizde Klinik mikrobiyoloji ve Enfeksiyon hastalıklarının birlikte uygulanmasının yararlı olacağı görüşünü desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. JCHMT (Joint Committee on Higher Medical Training) july 1999
2. UEMS 1997 <http://www.uems.be>
3. Cohen J: Training in infectious diseases-looking to the future. *Clin Microbiol Infect.* 2000 6: 449-452
4. Solberg C.O: Training for the infectious diseases speciality in Norway. *Clin Microbiol Infect* 2000 6: 428-431
5. Nilson-Ehle I: Clinical infection services in Sweden. *Clin Microbiol Infect* 2000 6: 416-418
6. Van den Broek P.J., Marshall S.J: Clinical infections services- the Leiden experience. *Clin Microbiol Infect* 2000 6: 413-415
7. Bille J: Clinical microbiology-the model of the University Hospital of Lausanne, Switzerland. *Clin Microbiol Infect* 2000 6: 405-407
8. Joiner et al: Fellowship Training in Infectious Diseases: A report from the Regional and National Meeting of Infectious Diseases Division Chiefs and Program Directors. *Clin Infect Dis.* 1998 26(5) 1060-5
9. Banatvala J E et al: Reflection and Reaction. *Lancet Infect Dis* 2002 1(2):9-10
10. Scott G.M: Clinical microbiology-the UK model. *Clin Microbiol Infect* 2000 6: 402-404
11. Beeching N.J., Borysiewicz L.K. Training in infectious diseases and tropical medicine in Britain. *Clin Microbiol Infect* 2000 6: 432-434

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ALANINDA UZMANLIK EĞİTİMİ

Fatih YILDIZ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikr. Kliniği, Ankara

1994'te Türk Tabipleri Birliği'nin (TTB) çatısı altında Uzmanlık Dernekleri biraraya gelerek Uzmanlık Dernekleri Koordinasyon Kurulu'nu (UDDK) kurdu. 1995'te yapılan 2. Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurltayı'nda uzmanlık eğitiminde yeni bir Tıpta Uzmanlık Tüzüğü hazırlanmasına karar verildi. Bu yöndeki gayretlerin de sonucuyla 19.6.2002 tarihinde Resmi Gazete'de yayımlanan yeni Tıpta Uzmanlık Tüzüğü yürürlüğe girdi.

Yeni Tıpta Uzmanlık Tüzüğü'ne göre asistan, kurumlarındaki kadro ünvanları ne olursa olsun, tıp ve diş hekimliği uzmanlık alanı veya yan dallarından birinde uzman olarak yetiştirilmek amacıyla tüzük ve mevzuat hükümleri çerçevesinde öğrenim, eğitim, araştırma ve uygulama yapmak üzere atanan tıp doktoru veya diş hekimisi olarak tanımlanmıştır.

Uzmanlık eğitiminde ülkenin sahip olduğu insan gücü ve teknik alt yapının değerlendirilmesiyle düzenlemeler oluşturulması amaç olmalıdır. Uzmanlık eğitimi alan doktorların bireysel özellikleri göz önüne alınarak, oluşturulacak eğitim programlarının eğitimin niteliğini arttıracakları öngörüsü yadsınmaz.

İstanbul Tabip Odası bünyesindeki Uzmanlık Eğitimi Çalışma Grubunun hazırladığı Uzmanlık Eğitimi İstanbul 2001 Raporuna göre İstanbul'da Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji eğitimi veren 10 kurumun ilgili kliniğinde 1-41 yıldan beri uzmanlık eğitimi verilmektedir. Eğitici sayısı 3-10, asistan sayısı 5-9, yatak sayısı 18-42 arasında değişmekte ve asistan başına 0,5-2,0 eğitici, 2,4-8 yatak, 200-3201 poliklinik muayenesi ve 35-130 yatan hasta oranları bulunmaktadır. Hastanelerin tümünde asistan eğitim programı varken, 6 klinikte asistan eğitim karnesinin, 5 klinikte ara sınav uygulamasının, 4 klinikte kütüphanenin, yine 6 klinikte ise internet bağlantısının olmaması dikkat çekmektedir. Son 1 yılda alınan kitap sayısı 1-10 arasında değişmektedir. (1)

Mevcut veriler ışığında eğitici sayısı ve asistan sayısı konusunda cid-

di bir sıkıntı gözükmemesine karşın esas sorunun verilen eğitimle yetiştirilen bireylerin donanım ve niteliklerinde olduğu açıktır. Bu sorunun ülkede eğitim gören büyük bir kesimi kapsadığı da unutulmamalıdır.

Uzmanlık eğitimi ile ilgili ülkemizde ulusal standartların bulunmaması eğitimin niteliğini olumsuz etkilemektedir. Yeni tüzük ile getirilen ve sisteme entegre edilmeye çalışılan komisyonların etkin çalışmaları müfredat ve denetleme konusunda fayda sağlayacaktır.

Diğer bir sorun Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji alanında uzman olan doktorların hem klinik hem laboratuvar gelişmeleri takip etme zorunluluğudur. Bu zorluğun bireysel gayretlerle aşılması toplum sağlığı açısından önemi değerlendirildiğinde yetersiz kalmaktadır. Tıp eğitiminin sürekli hale getirilmesi bu bakımdan önem kazanmaktadır.

Uzmanlık eğitiminin eğitimi alan kişilerce de değerlendirilmesi, tartışılması önemlidir. Bu tip çalışmalar standardize bir eğitim programına geçilse bile gelecekteki belirsizlik, yeni hastalıkların ortaya çıkması, klinik ve laboratuvar çalışmalarının yönünün değişmesi, yeni tanı, tedavi ve prognostik yöntemlerin geliştirilmesi; verilen eğitimde yapılacak değişiklikleri ve yönelimleri, bireysel beklentileri belirlemek amacıyla düzenli aralıklarla yapılmalıdır. (2-3)

KAYNAKLAR

1. Özyurt A, Uzmanlık Eğitimi İstanbul Raporu 2001: İstanbul Tabip Odası, 2002, Sayfa 17-28
2. Joiner KA, Powderly WG, Blaser ML et al, Fellowship Training in Infectious Diseases: A Report from the Regional and National Meetings of Infectious Diseases Division Chiefs and Program Directors Clinical Infectious Disease 1998;26:1060-5.
3. Joiner KA, Dismukes WE, Britigan BE et al, Adequacy of Fellowship Training: Results of a Survey of Recently Graduated Fellows Clinical Infectious Disease 2001;32:255-62.

İNFEKSİYON HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİNDEKİ SORUNLAR

Şehrinaz POLAT

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Kliniği, İstanbul

İstanbul'da bulunan infeksiyon Hastalıkları Kliniklerinde görevli yönetici hemşirelerle (sorumlu hemşire, başhemşire) yapılan görüşmeler sonucunda infeksiyon hastalıkları hemşirelerinin karşılaştıkları sorunlarla ilgili elde edilen bilgiler aşağıda özetlenmiştir:

İnfeksiyon Hastalıkları Kliniklerinde hemşire sayısı ve hizmetli personel sayısı yetersizdir. Yaz aylarında senelik izin kullanımları olduğunda hemşire ve personel eksikliği daha da öne çıkmaktadır.

En büyük sorunlardan biri nicelik ve nitelik açısından yetersiz hizmet sunan elemanların bulunmasıdır. Mevcut elemanların bilgi ve beceri yetersizliği, kadrolu eleman sayısının yeterli olmaması gibi.

İnfeksiyon servisi gibi yoğun dikkatin gerektiği, bilgi ve beceri gerektiren, iş yoğunluğunun fazla olduğu yerlere görevlendirme yapılırken yatak sayısının değil, hasta özelliklerinin, iş yükünün dikkate alınarak hemşire sayısı belirlenmelidir, ayrıca buralarda görevlendirilecek hemşirelerin niteliklerinin/ yeterliliklerinin de dikkate alınması gerekmektedir.

Eleman eksikliği nedeniyle nöbet sayıları, haftalık çalışma saatleri fazla olmakta, dinlenmeden tekrar çalışmak zorunda kalmaktadırlar, bu da yorgunluk, dikkat dağınıklığı, algılamada bozukluk, yeni şeyler öğrenmede güçlük yaratmakta, hemşirelerin kendilerini gergin, sinirli hissetmelerine yol açmaktadır. Özellikle nöbetlerde tek çalıştıkları için iş yükünün fazla olması nedeniyle bu durum daha da belirgin olmaktadır.

Hemşirelerin (servis hemşireleri ve yönetici hemşireler) hemşirelik bakımına harcayacakları zamanları çalan bir çok neden vardır: telefonlara bakmak, hasta veya doktor sorularına cevap vermek, laboratuvar sonucu soran dışarıdan gelen kişilere cevap vermek, günlük hasta diyet listesini yazmak, hastaların resmi yazışmalarıyla ilgili hekim ve hasta yakınlarının sorularını yanıtlamak, servise yeni başlayan hekimlere rutin uygulamalarla ilgi zaman zaman bilgi vermek, hasta kanlarının ve diğer bazı tetkik materyallerinin alınıp ilgili laboratuvarlara gönderilmesi, hasta evraklarının, masraf tabelalarının takibi, yapılan işlemlerin bilgisayara kaydı, hasta tetkik sonuçlarının takibi, aldırılması, röntgen, MR, EKG vb tetkik randevularının aldırılması, randevunun takibi, bazı kliniklerde servis istatistiklerinin, dosya arşivlemesinin yapılması, sekreterlik işlerinin yapılması, ev idaresi ile işler (çamaşırhane vb), teknik arızalar (elektrik, cihaz arızaları) olduğunda ilgili teknisyenle bağlantı kurma, gibi.

Hastane eczanesinden ilaç ve malzemenin temin edilememesi, hastaların ilaçlarını dış eczanelerden alması nedeniyle ilaç verilecek saatte ilacın bulunmaması, tıbbi malzemelerin zamanında gelmemesi nedeniyle planladığı işlerin yapılamaması, ertelenmesi, bakım malzemelerinde zaman zaman eksiklik olması da infeksiyon kliniğinde görevli hemşirelerinin görevlerini aksatabilmektedir.

Bazı hastanelerde hasta bakım malzemelerindeki yetersizlikler ve temini için parasal sorunların olması nedeniyle alınamaması, hemşirenin çalışmasını zorlaştırmaktadır.

Kliniklerin bazılarında İş yoğunluğu, iş yükü fazlalığı nedeniyle sadece rutin uygulamaların ve tedavilerin yapılması mümkün olabilmek-

te, hasta bakımına yeterli zaman ayrılamayabilmektedir..

İnfeksiyon kliniklerinin çoğunda gerekli olduğunda hastalara kemoterapi de yapılmaktadır:

- Kemoterapileri için kliniklerde ayrı bir kemoterapi ünitesi bulunmamaktadır, bu durum hemşirenin iş riskini artırmaktadır. Kemoterapi yapılan hastalar her zaman tek odada bulunmamakta koşu- ta da uygulanabilmektedir.
- Hastalarla ilgili rutin yazışmalar (özellikle SSK 'lı hastalar) hakkında hastanın doktorunun ve hemşirelerin tüm ayrıntıları hematoloji servisinde çalışanlara göre iyi bilmemeleri nedeniyle uygulamalarda gerek zaman kaybı olması gerek ise tedavi bakımının zamanında yapılamamasına neden olmaktadır.
- Hastaların bakımlarına yönelik uygulamalarda (gerek bazı özel kateterlerin takılması, değiştirilmesi, gerekse bazı kemoterapi ilaçlarının hazırlanması) sürekli hematoloji servisi hemşireleriyle telefonla veya yerlerinde giderek danışıldığı için zaman kaybına neden olmaktadır.

Tek kişilik oda sayımız ya da tuvaleti, banyosu içinde olan tek kişilik oda sayısı yeterli olmadığı için nötrojenik hastalara gerekli izolasyon yöntemleri uygulanırken güçlükler yaşanmakta, bu tür hastalar zaman zaman birkaç kişinin bulunduğu, banyosu olmayan odalarda yatılabilmektedirler.

İnfeksiyon servislerinin bazılarında binada yeterli sayıda güvenlik elemanı olmadığından hasta ziyaretçilerinin kontrollü girişleri mümkün olamamaktadır. Geç saatlerde dahi servise ziyaretçi gelmekte, servis hemşireleri ile hasta ve ziyaretçileri karşı karşıya gelebilmektedirler.

Hasta bakımları ile uygulamalar, hasta refakatçisine gösterilerek öğretilmekte hasta yakınları bakıma dahil edilmek zorunda kalmaktadırlar (Ağız bakımı, foley sonda bakımı, vücut temizliği gibi uygulamalar). Hasta eğitimlerine yeterli zaman ayrılamamaktadır. Evde hasta bakımıyla ilgili eğitimler, ilaçları ile ilgili bilgiler, diyeti ile bilgiler yeterince verilememektedir.

İnfeksiyon Kliniği yönetici hemşireleri mesleki öğrenimleri sırasında infeksiyon hastalıkları ve hemşirelik bakımları ile ilgili aldıkları eğitimi klinik uygulamalarda yeterli görmemektedirler. Yönetici hemşirelerin bazıları infeksiyon hastalıkları ve hemşirelikle ilgili dergileri, yayınları takip edememektedirler.

İnfeksiyon Hastalıkları Kliniklerinde daha iyi hemşirelik bakımı verilmesinde hizmetiçi eğitim programları faydalı olarak değerlendirilmekte birlikte bazılarında her yıl düzenli olarak hizmet içi eğitim uygulanmamaktadır.

İnfeksiyon Hastalıkları Kliniklerinin çoğunda delici/kescici alet yaralanmalarına maruz kalındığında yapılacak işlemlerle ilgili protokoller bulunmamaktadır.

Bazı İnfeksiyon Hastalıkları servislerinde enfekte hasta ile temasa maruz kalındığında acil olarak alınması gereken ilaçlar (antiretroviral ilaçlar gibi) bulunmamakta, bazılarında ise hepatit aşılı yapılmamış olan hemşireler bulunmaktadır.

İnfeksiyon servislerinin bazılarında sterilizasyon ve dezenfeksiyonla ilgili yazılı kurallar, standartlar bulunmamaktadır.

İnfeksiyon Hastalıkları Kliniklerinin çoğunda materyal alınması, saklanması ve gönderilmesi ile ilgili yazılı kurallar, standartlar kısmen bulunmaktadır. Genelde kan kültürü ve idrar kültürü ile ilgili yazılı kurallar bulunmaktadır.

İnfeksiyon Hastalıkları Kliniklerinin çoğunda antibiyotik kullanımı, uygulama yöntemleri ile hemşirelere yönelik kurallar, standartlar bulunmamaktadır.

İnfeksiyon Hastalıkları Kliniklerinin çoğunda hangi hastalara hangi izolasyon yöntemlerinin uygulanacağını belirten yazılı kural ve standartlar bulunmamaktadır.

İnfeksiyon Hastalıkları Yönetici hemşireleri yukarıda bahsedilen standart ve kuralların olmasının yararlı olacağını kabul etmekte ve hazırlanmasıyla ilgili İstanbul çapındaki bir çalışmaya katılabileceklerini ifade etmektedirler.

İnfeksiyon Hastalıkları Servislerinin çoğunda işe yeni başlayan hemşire, hekim ve hizmetli personelin servise oryantasyonları için servis işleyişi ile ilgili bilgileri alabilecekleri yazılı kaynaklar bulunmamaktadır.

HIV+ hastalar ve kan yoluyla geçebilen diğer hastalıkları olan hastalardan planlı olarak belirli zamanlarda kan alınması yerine bazen birkaç gün üst üste kan alınması hemşirelerin iş risklerini artırabilmektedir. HIV+ hastalar için ayrı malzemeler bulunmamaktadır (örn. Aspiratör, böbrek küvetler vb) HIV+ hastaların kabul edildiği kliniklerde

zaman zaman izolasyon sorunu, personelin bulaşma riskinden dolayı stres yaşadığı, kullanılan aletlerin dezenfeksiyon ve sterilizasyonlarında sorun yaşandığı görülmektedir.

İzolasyon önlemlerini uygulamada bazı kliniklerde fiziksel imkansızlıklar vardır. Akciğer Tüberkülozlu (AIDS’li tüberküloz hastaları enfeksiyon servislerinde bulunabilmektedir) hastalar tek kişilik odalara alınsa bile odalarında özel havalandırma sistemi bulunmamaktadır.

Yönetici hemşireler, hemşirelerle birlikte hekim vizitinden farklı zamanlarda düzenli olarak hasta başı viziti yapmamaktadırlar. Bazı hastanelerde nöbet teslimleri hasta başında bazılarında ise hemşire bankosunda teslim yapılmaktadır.

Serviste hizmetli personel sayısında ve niteliğindeki yetersizlikler de hemşirelerin iş yükünü artırmaktadır.

Bazı enfeksiyon hastalıkları kliniklerinde gece temizlik elemanının da bulunmaması hasta odalarının temizliği, dezenfeksiyonu olumsuz yönde etkilemekte, hemşire güç durumda kalmaktadır.

Bazı hastanelerde temizlik elemanları istenilen şekilde temizliği yapmada yetersiz kalmakta, tuvalet, banyo ve lavaboların, hasta ünitelerinin temizlik ve dezenfeksiyonunda yetersiz kalmakta, kullandığı malzemelerde zaman zaman eksiklikler olmaktadır. Sık temizlik elemanı değişikliği olduğunda nasıl çalışacağını anlatımı ve denetimi için ek güç sarf edilmektedir.

Servisle ilgili teknik aksaklık, sorunlar, arızaların tespiti ilgili teknisyenlerle bağlantı kurulması vb. işler yönetici hemşirelerinin hasta bakımına ayrılacak zamanını almaktadır.

İNFEKSİYON KONTROL HEMŞİRELİĞİ VE SORUNLARI

Ülker UYSAL

DEÜ Hast. İnf. Kont. Hem, İzmir

Hastane infeksiyonları hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde güncel bir sorundur. Hastane infeksiyonlarının önlenmesinde güçlü ve etkili bir organizasyon gerekmektedir. Bu organizasyon da İnfeksiyon Kontrol Komiteleri (İKK) olmalıdır. İnfeksiyon Kontrol Komitesi'nde yer alan İnfeksiyon Kontrol Hemşiresi (İKH) hastane infeksiyonlarının önlenmesinde önemli bir görev almaktadır (1).

ABD de 1950 yıllarında stafilocok infeksiyonlarının salgın halinde ortaya çıkması ve penicillin direncinin artması sağlık çalışanları için önemli bir sorun olmuştur. Bu sorunun çözümü önemli bir organizasyon gerektirmiş ve 1958 yılında American Hospital Association (AHA) her hastanede "Hastane İnfeksiyon Kontrol Komiteleri" oluşturulmasının hastane infeksiyonlarının en aza indirilmesi için gerekli olduğunu belirtmiştir. Önceleri infeksiyonu önlemenin sadece hekimin görevi olduğu düşünülürken, İngiltere de 1962 yılında infeksiyon kontrol hemşiresinin önemi benimsenmiş ve hemşire asıl üye olarak infeksiyon kontrol komitesinde yer almıştır (2).

Bu gelişmeler sonucunda her 250 hasta yatağına tam gün çalışan bir hemşire görevlendirilmesi ile hastane infeksiyonlarının sürveyansının yapılabileceği ve etkin infeksiyon kontrol programlarının oluşturulabileceği belirtilmiştir. İngiltere de 1987 yılında infeksiyon kontrol hemşiresinin esas görevinin infeksiyonu önlemek olduğu ilkesiyle bölgesel sağlık kurumlarının hepsinde bir infeksiyon kontrol hemşiresi görevlendirilmiştir (3).

Ülkemizde ilk kez 1984 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İnfeksiyon Kontrol Komitesi kurulmuş ve İnfeksiyon Kontrol Hemşiresi kavramı da ortaya çıkmıştır (4).

İnfeksiyon Kontrol Hemşiresinin Nitelikleri

İnfeksiyon kontrol hemşiresi İKK'nin tam gün çalışan tek elemanı ve hastane infeksiyonlarında anahtar olan kişidir. Aynı zamanda hastalarla ve sağlık ekibiyle en uzun süreli ve yoğun iletişimi olan hemşirelik grubunun bir üyesidir. Bu nedenle İnfeksiyon kontrol hemşiresinin nitelikli ve enerjik bir performans göstermesi gereklidir. Bu nitelikler;

- ◆ Ülkenin yüksek öğretim kurulu tarafından onaylanmış bir hemşirelik yüksek okulu/fakülte mezunu olmak.
- ◆ Meslekte en az bir yıl deneyimli olmak.
- ◆ İnfeksiyon kontrolü alanında uzman olmak.
- ◆ Liderlik, etkileşim, kişiler arası ilişkiler ve haberleşme becerilerini geliştirmiş olmak.
- ◆ Eğitim becerilerine sahip olmak.
- ◆ İyi bir danışman ve rehber olmak.
- ◆ İnfeksiyon kontrol programının düzenlenmesi, uygulanması ve değerlendirilmesi konusunda yönetim becerilerini geliştirmiş olmak.
- ◆ Hastane misyonuna, politikalarına, kalite güvenliğini sağlayıcı standartlarına hakim olmak.
- ◆ Ekip çalışması bilincine sahip olmak.
- ◆ Sistematik ve düzenli çalışmayı benimsemiş olmak.
- ◆ Sabırlı ve gerektiğinde hoşgörülü olmak (2).

İnfeksiyon Kontrol Hemşiresinin Sorumlulukları

1. Sürveyans

Verilerin sistematik olarak toplanması, toplanan verilerin tablo edilmesi, analizi ve yorumu olarak tanımlanabilir. İnfeksiyon kontrol programlarının başarılı olabilmesi etkin bir sürveyans programı ile sağlanabilir. Sürveyansın amacı sadece veri toplamak değil, toplanan verileri de infeksiyon kontrol programlarının başarıya ulaşmasında kullanmaktır. Bu nedenle sürveyans bir amaçtan ziyade bir araç olmaktadır (1). Sürveyans sisteminde;

- ◆ İnfeksiyon kategorilerinin tanımlanması
- ◆ Sistematik veri toplanması

Verilerin kaynağı; servis vizitleri, klinik mikrobiyoloji laboratuvar raporları, dosya arşivleri, eczane kayıtları, ameliyathane kayıtları olabilir.

- ◆ Toplanan verilerin tablo edilmesi
- ◆ Verilerin analizi ve yorumu
- ◆ İnfeksiyon sürveyans bulgularının ilgili grup ve kişilere bildirilmesi
- ◆ Gereken önlemlerin alınması, gibi basamaklardan oluşur (5).

Sürveyans çeşitli şekillerde yapılabilir:

1. Hastane düzeyinde, sınırlı veya belirli bir hedefe yönelik sürveyans
2. Hastaya ve laboratuvara dayalı sürveyans
3. Aktif veya pasif sürveyans

"Centers For Disease Control and Prevention (CDC)"nın önerdiği hastaya dayalı aktif sürveyans tekniği diğer yöntemlere göre daha çok tercih edilmektedir. Bu yöntemde hastalar günlük olarak izlenir, tüm yatan hasta pozitif kültürleri kayıt edilir, gerekli görülen veya randimize seçilen bazı hastalar İKH ve infeksiyon kontrol doktoru tarafından ziyaret yapılarak yeniden değerlendirilir. Bu yöntem hastane infeksiyonları değerlendirilmesinde standart yöntemdir, pratik, uygulaması kolay ve yaygın olmasına rağmen yoğun emek gerektirir (4). Sürveyansdan elde edilen bilgiler, infeksiyon kontrol komitesine zaman ve güçlerini en ciddi sorunlara yöneltme olanağı vermekle birlikte hastane çalışanlarından da geri bildirim alma olanağı sağlar (2).

2. Haberleşme ve Rapor Etme

İKH görevlerini yerine getirebilmek için hastanenin bütün birimleriyle etkin haberleşme kanallarını sürdürmek durumundadır. Kısa zamanda doğru, tam ve net bilgiyi ihtiyacı olan bireylere verebilmesi için bu bireylerle karşılıklı anlayış ve işbirliğinden oluşan bir haberleşme içinde olmalıdır (6). Etkin iletişim infeksiyon kontrol programının başarılı olmasında önemli rol oynar.

3. Eğitim

Eğitim, infeksiyon kontrol programının en etkin faaliyetlerinden birisidir. İKH, hastanede çalışan diğer eğitim sorumlularıyla işbirliği ya-

parak, hizmet içi eğitim ve oryantasyon konularında programlar hazırlanmalıdır. Bu programda personelin ve hastanın eğitim ihtiyacı belirlenmeli, belirlenen ihtiyaçları karşılayacak eğitim programları geliştirilerek, bu programlar düzenli olarak uygulanmalı ve değerlendirilmelidir (7).

İnfeksiyon Kontrol Hemşiresinin Görevleri

1. Her gün mikrobiyoloji laboratuvarı ile ilişki kurularak üreyen patojen mikroorganizmaların tesbit edilmesi, antibiyotik direnç sonuçlarını izlemek ve değerlendirmek.
2. Laboratuvar ve personel arasındaki işbirliğini sağlamak.
3. Aynı türden mikroorganizma ile iki veya daha çok hastada ortaya çıkan infeksiyonlarda geriye dönerek kaynakları araştırmak.
4. Servis vizitleri yaparak, servis hemşiresi ve hekimleri ile birlikte infeksiyonu olan veya olma olasılığı yüksek hastaların hastane politikalarına uygun bir biçimde izolasyonunu sağlama, infeksiyonun yayılımını önlemek için gereken önlemleri almak.
5. Sağlık personelinde oluşabilecek infeksiyonlar konusunda gerekli eğitimi yapmak.
6. Hastaya bakım veren tüm sağlık personelinin infeksiyon kontrolünde eğitimi ve danışmanlığını yapmak.
7. Bütün infeksiyon verilerini haftada bir kez infeksiyon bölümü sorumlu doktoru ile gözden geçirmek.
8. İnfeksiyon kontrol önlemlerinin hastane politikasına uygun olarak yürütülüp yürütülmediğini kontrol etmek.
9. Hastanede kullanılan dezenfektanların, antiseptiklerin seçiminde ve mikrobiyolojik araştırmasında görev almak, antisepsi-dezenfeksiyon konularında standartlar oluşturmak ve bu konuda personeli eğitmek.
10. İnfeksiyon kontrolü ile ilgili araştırmalar yapmak, bilimsel yayınları takip etmek ve bilimsel çalışmalara katılmak (2,3,8).

İnfeksiyon Kontrol Hemşiresinin Sorunları ve Çözüm Önerileri

İnfeksiyon Kontrol Hemşireliği pozisyon olarak Hemşirelik Hizmetleri Müdürlüğüne bağlı olmakla birlikte günlük sorumluluğu İKK'ne karşındır. Tam gün çalışan İKH zamanının yarısını hastane infeksiyonlarının belirlenmesinde, dörtte birini standart ve politika oluşturulmasında, diğer zamanını da eğitim ve danışmanlık hizmetleri ile geçirmektedir. Bu durumda infeksiyon kontrol hemşiresi işlem ve sorumluluklarını yerine getirebilmesi için yetkili olmak zorundadır. Bu yetki infeksiyon kontrol yöntemleri ve uygulamalarına ilişkin, sürekli ve etkin denetimi sağlar. Bu nedenle İKH'nin Hemşirelik hizmetleri organizasyon şemasındaki pozisyonu net belirlenmelidir (2).

İKK'nin görev ve sorumlulukları 1974 yılı Tababet Uzmanlık Yönetmeliği ve 1983 yılı Yataklı Tedavi Kurumları İşletme Yönetmeliği'nde tanımlanmış olmasına rağmen, bu yönetmeliklerde İKH için herhangi bir görev tanımı yapılmamıştır. Bu nedenle hastane yönetimi ve hastane personeli (hekim, hemşire, yardımcı personel) İKH'nin görev ve sorumlulukları konusunda bilgi sahibi olamamaktadır (9).

Ülkemizde İKH için belirli bir eğitim programı olmadığından İKH'nin işi daha da zorlaşmaktadır. 1997 ve 1998 yıllarında *NozoLI-NE* projesi dahilinde Hacettepe Üniversitesi'nin hazırladığı İnfeksiyon kontrol hemşireliği konusunda sertifikalı iki kurs verilmiştir. İKH, bilimsel toplantılar, kongreler, seminerler, kurslar, hizmet içi eğitimler ya da diğer hastanelerin infeksiyon kontrol hemşireleri ile iletişim kurarak kendini yetiştirmeye çalışmaktadır. Bu konuda İKK ve hastane yönetimi tarafından desteklenmelidir.

İnfeksiyon kontrol hemşiresi stresli hastane ortamında farklı eğitim düzeylerinde, farklı mesleklerde, farklı değerlere ve kültüre sahip farklı kişilik özellikleri olan kişilerle yoğun ve sürekli iletişim halinde (2). Örneğin cerrahi birimler ile infeksiyon kontrol ekibi arasın-

daki iletişim konusunda yapılan bir toplantıda; infeksiyon kontrol ekibi tarafından cerrahların iç işlerine müdahale edildiği, sterilizasyon ve cerrahi asepsi ilkelerini sadece cerrahların daha iyi bileceğini düşündükleri belirtilmiştir (10). Cerrahi ekibin gözünde İKH, sadece onların hastalarına bakıp, dosyalarını karıştıran, antibiyotiklerini ve yaptıkları uygulamaları kontrol eden kişi olarak değerlendirildiği de ifade edilmiştir (10).

İKH için bir diğer sorun da, komitenin, idarenin, ve hemşirelik müdürlüğünün İKH'ne yaklaşımıdır. Eğer Hemşirelik müdürlüğü, İKK ve idare İKH'ne sahip çıkıyor ve destekliyorsa, hem hemşirelerin hem de cerrahi ekibin İKH'nin uygulama ve önerilerine daha açık ve duyarlı davrandıkları belirtilmiştir (10).

Özçelik ve arkadaşlarının (11) İKH'lerinin karşılaştıkları sorunlar konusunda yaptıkları bir çalışma da, İKH'leri en büyük zorluğu *sürveyans* sırasında yaşadığını, bilgi toplama güçlük çektiklerini, dosya bilgilerinin yetersiz ve hekim tarafından da bilgi verilmediğini belirtmişlerdir. Bu durum da da hastane infeksiyonu var mı - yok mu tanısını koymak gerektiğinde zorluk yaşamışlardır. Ayrıca kültür gönderiminin yetersiz olması, bazı bölümlerin kendi mikroskoplarında direk bakıya göre antibiyotik başladıkları belirtilmiştir. Aynı çalışmada cerrahi bölümlerin İKH ile profesyonel ilişki yerine kişisel iletişimi tercih ettikleri, kıdemli hemşirelere daha iyi bilgi verdikleri, daha az kıdemli olanlara ise ciddiye almadıkları ifade edilmiştir (11).

Hastane infeksiyonlarının oluşumunda insan faktörü çok önemlidir. Bu nedenle infeksiyon kontrolünün çekirdeğini davranış değişikliği oluşturmaktır. Bunu başarmak için öncelikle var olan uygulamalar öğrenilip bu değişikliğin gerçekten gerekli olup olmadığı belirlenmesi gerekir. Amaç sadece değişiklik yapmak değil, değiştirilecek uygulamaların yerine gelecek koruyucu uygulamalar doğru tanımlanmalıdır. İnfeksiyon kontrolü bazen öncelikler arasında alt sıralarda yer almakta ve sanki zaman kaybettirici bir faaliyet olarak algılanmaktadır. Çünkü infeksiyon kontrolü hastanede daha çok koruyuculuğu öne çıkartan yaklaşımları gerektirmektedir. Oysa gelişmekte olan ülkeler de koruyucu önlemlere çok önem verilmemektedir. Çünkü sorun ortaya çıkınca bu önlemlerin gerekli olduğu anlaşılmalı, çözüm yolları araştırılıp planlar yapılarak daha sonra uygulamaya geçilmektedir. Bu durumda bazen geç kalınmış olma, dolayısıyla İKH'nin işi daha da zorlaşmakta ve ciddi bir değer değişimi için uğraşmaktadır (2).

İKH hastane infeksiyonu tanısını koyarken bazen bir danışmana ihtiyaç duymaktadır. Bu konuda ABD de hastane epidemiyoloğu, İngiltere de infeksiyon kontrol doktoru adını alan tıp kökenli hastane infeksiyonu kontrolü konusuna ilgili, zamanının önemli bir bölümünü bu işe ayırabilecek bir kişi olmalıdır. Daha önce yapılan bir çalışmada 28 merkezden alınan bilgilerde, öndördünde komite üyelerinden birisi hastane epidemiyoloğu olarak çalışmaktadır. Endemik hastane infeksiyon kontrolü, ilaç kullanımının optimizasyonu kalite kontrol ve personel sağlığı ile başa çıkabilir bilgi ve deneyime sahip bir kişi olan hastane epidemiyoloğu takımın beyni olarak komitede yer almalıdır (12).

İnfeksiyon kontrol hemşiresinin nitelikleri arasında sayılan ekip üyeleri arasında iletişim kurma becerisi de çok önemlidir. Aynı zamanda İKK'ne bağlı, onun üyesi olan, aktif, dinamik, zamanının büyük bir bölümünü bu işe ayırabilen infeksiyon kontrol grubunun oluşturulması iletişim de önemli derecede rol oynar. Bu grupta hemşire ve infeksiyon bölümünden bir doktor veya hastane epidemiyoloğunun infeksiyon kontrol grubu çatısı altında kolay ulaşılabılır bir yerde çalışması ekip iletişimini olumlu yönde etkileyebilir (10).

İKK'nin günlük aktivitelerini komitenin çekirdeği konumundaki infeksiyon kontrol ekibi gerçekleştirir. Komitenin amacı infeksiyon kontrol ekibinin geliştirdiği fikirleri tartışmak, toplantılarda tartışılan bilgileri çevrelere yaymak, idari ve politik destek sağlamaktır. Bu

ekipte infeksiyon kontrol doktoru, İKH, klinik mikrobiyolog, idareci yer alır. Ekipte kişi sayısı sınırlı tutulmalı, kişi sayısı 6-7 kişiyi geçtiğinde uzlaşma sağlanması zorlaşmaktadır. İnfeksiyon kontrol ekibi politikalar üretir, komiteye iletir (7).

İnfeksiyon kontrol programında eğitimin önemi tartışılmaz. Personele sunulan olanaklar ve alt yapı eğitimin hayata geçirilmesinde önemlidir. Örneğin, hastane infeksiyonlarının önlenmesinde en etkin olan el yıkama eğitimi verilmekte ancak personele sabun, el dezenfektanı ve havlu vb. malzemenin temininde dahi güçlükler yaşanmaktadır. Bu durumda infeksiyon kontrol hemşiresinin etkinliği olmalıdır.

İnfeksiyon kontrolü sadece İKK ve İKH' nin işi olarak algılanmakta ve infeksiyon kontrolü ile ilgili tüm uygulamaların sorumluluğu İKH' nin üzerine yıkılmaktadır. İnfeksiyon kontrolü idarenin en başından en uca kadar sahiplenilmesi gereken bir görevdir ve bu konuyla ilgili politikaları belirleyen komite olmakla birlikte uygulamayı hayata geçirecek olanlar bizzat hizmeti sunan kişilerdir. Bu nedenle tüm hastane çalışanları konunun içine çekilmelidir (7).

Bütün bu sorunların tanımlanıp çözüme ulaşması İKK' nin düzenli toplantılar yapmasıyla sağlanabilir. Ayrıca yaşanan olumsuzluk ve sıkıntılara rağmen İKH' nin anahtar kişi olarak tanımlanması, gerekliliği ve önemi son yıllarda daha iyi anlaşılmalı ve sağlık çalışanları tarafından kendisine verilen destek artarak sürdürülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Köse T. *İnfeksiyon Kontrol Hemşireliği ve Sorunları.IV. Hastane İnfeksiyonları Simpozyumu. Ankara, 1999; 36-8.*
2. Kaya M. *Hastane İnfeksiyonları Kontrolünde İnfeksiyon Kontrol Hemşiresinin Rolü ve Önemi. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2000; 4:245-252.*
3. Şimşek N, Ecioğlu N, Ünal S. *Hastane İnfeksiyonlarının Önlenmesinde İnfeksiyon Kontrol Hemşiresinin Rolü. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 1998; 2: 20-24.*
4. Akalın HE, Hayran M. *Hastane İnfeksiyonları Sürveyansı. In: Akalın HE (ed). Hastane İnfeksiyonları. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1993: 79-91.*
5. Hayran M. *Hastane İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi ve Sürveyansı. NosoLINE Hastane İnfeksiyon Kontrol Hemşiresi 2. Eğitim kursu. Kasım 9-15,1998.*
6. Özbek Ü. *Hastane İnfeksiyonlarının Kontrolünde Hemşireliğin Rolü. 1. Türk Hastane İnfeksiyonu Kongresi, Kongre Kitabı. İstanbul, 1992: 98-102.*
7. Erbaydar S. *Hastanelerde İnfeksiyon Kontrol Komitesini Örgütlenme ve İşleyişi. Modern Hastane Yönetimi 1997; 1: 13-17.*
8. Akyürek G. *İnfeksiyon Kontrol Hemşireliği ve Sorunları.IV. Hastane İnfeksiyonları Simpozyumu. Ankara, 1999; 44-47.*
9. Ertan RÖ. *İnfeksiyon Kontrol Hemşireliği ve Sorunları. IV. Hastane İnfeksiyonları Simpozyumu. Ankara, 1999; 43.*
10. Akdeniz S, Aydınтуğ S, Aytaç J, Çakar N, Dinç E, Günaydın M, Işık H, İçöz G, Kılıçturgay S, Özçelik FT. *Cerrahi Birimler ile İnfeksiyon Kontrol Ekibi İletişimi: Beklentiler, Sorunlar. Hastane İnfeksiyonları Dergisi 2001; 5: 314-350.*
11. Özçelik FT, İnan D, Günseren F, Saba R, Günay, Mamukoğlu L. *Üniversite Hastanelerinde Çalışan İnfeksiyon Kontrol Hemşirelerinin Karşılaştığı Sorunlar ve Çözüm Önerileri. Hastane İnfeksiyonları Kongresi, Sheraton Hotel Ankara, 2002; 96.*
12. Şimşek N. *İnfeksiyon Kontrol Hemşireliği ve Sorunları.IV. Hastane İnfeksiyonları Simpozyumu. Ankara, 1999; 39-42.*

İNFEKSİYON HASTALIKLARI HEMŞİRELİĞİ SORUNLARI

Vesile YILMAZ

EÜ Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği Hemşiresi

İnfeksiyon hastalıkları hemşireliği bilim dalı olmamasına rağmen Türkiye’de hemen hemen her hastanede infeksiyon hastalıkları klinikleri ve bu kliniklerde çalışan hemşireler bulunmaktadır. Sadece infeksiyon hemşirelerinin sorunu olmamakla beraber her bölümde çalışan hemşire arkadaşlarımızın yaşadığı, herkesce bilinen sorunları, kendi yaşadığım ve hemşire arkadaşların yaşadığı olaylarla sunacağım.

Hastanede çalışan hemşirelerin görevleri; hasta bireyin sağlığını geliştirilmesi, temel gereksinimlerinin karşılanması ve kısa sürede hastanın bağımsızlığını kazanmasına yönelik bir bakım sürecinden oluşmaktadır. Bu bakım sürecinde birtakım sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu sorunları çok fazla yaşadığımızdan ya da alıştığımızdan dolayı iş hayatımızın bir parçası olarak düşünürüz.

İnfeksiyon Hastalıkları Hemşirelerinin Karşılaştığı Sorunlar

İnfeksiyon hastalığında çalışan hemşirelerin karşılaştığı en büyük sorunlardan birisi, klinikte yatan hastaların bulaşıcı hastalıklarından korunma ve diğer hastaları koruma yollarının uygulanmaması veya bu yolların iş hayatının getirdiği sorunlar yüzünden kullanılamamasıdır.

1. 1. İnfeksiyon Hastalıklarının Bulaşma Yolları

- A- A- Solunum ve damlacık yoluyla bulaş
- B- B- Temas yoluyla bulaş
- C- C- Kan ve vücut sıvıları yoluyla bulaş

A- Solunum ve Hastalık Yolu ile Bulaş

Solunum ve damlacık yolu ile bulaş olan hastalıklar; suçiçeği, kızamık, kızamıkçık, tbc v.b. hastalıklardır. Öksürme, hapşırma, konuşma sırasında enfeksiyona neden olan mikroorganizmaları içeren damlacıklar enfekte kişiden çıktığında hava ile kısa mesafeye dağılarak sağlıklı kişinin konjektiva, burun mukozası ve ağzına ulaştığında bulaşma meydana gelir. Bunu önlemek için sağlık personelinin aşılınmaları yapılmalıdır. Koruyucu olarak maske kullanılabilir. Maske kullanmak karşıdan görüldüğü gibi kolay bir iş değildir, sürekli yüzde taşınması bir alışkanlık gerektirir. Bu alışkanlığın kazanılması ve hastaya kabulendirilmesi kolay değildir.

B- Temas Yoluyla Bulaş

Bu yolla Bulaşan Hastalıklar; deri dışı streptokok enfeksiyonları, meningokok menenjit, cytemegolo virüs, herpes sumpleks, zona, hepatit A, difteri dir. Temas yoluyla bulaşan hastalıklardan korunmanın en önemli yolu eldiven kullanmaktır. Eldiven kullanmak hastanenin herhangi bir kliniğinde çalışan her hemşire için gerekli bir korunma yoludur.

C-C- Kan ve Vücut Sıvıları Yoluyla Bulaş

Bu yol ile bulaş enfekte hastanın kan ve vücut sıvıları ile temas kontamine, delici, kesici aletlerin batması ile oluşur. Bu hastalıklar; Hepatit B, Hepatit C ve HIV enfeksiyonudur. Viral hepatitler arasında Hepatit B enfeksiyonu en yüksek bulaş riski taşır. 1996 yılındaki bir araştırmaya göre Hepatit B taşıyıcılarının tüm dünyadaki sayısının 350

milyon civarında olduğu kabul edilmektedir. Ülkemizde yapılan bir araştırmaya göre Hepatit B taşıyıcılığı %4-14 bulunmuştur. Dolayısıyla bir hemşirenin karşılaştığı 10-20 hastadan 1’inin Hepatit B taşıyıcısı olma riski vardır. İntaniye kliniklerinde bu risk daha fazladır. Hemşireler ve sağlık çalışanlarının en sık karşılaştığı bulaş yolu hastalara kullanılan iğnelerin ele batması, kanla kontamine kesici aletlerle yaralanma veya enfekte kan-vücut sıvılarının mukozalara sıçramasıdır. Bunlardan korunmak için müdahaleden sonra enjektörler kesinlikle kapatılmamalı ve diğer (bistüri, iğne v.b.) direk atık kutularına atılmamalıdır. Enjektör atık kutuları servis içinde kullanıma uygun ve kolay ulaşılabilir yerlerde olmalıdır.

2. Kliniklerin Fizik Koşulları, Araç-Gereç-Malzeme Yetersizliğinden Kaynaklanan Sorunlar ve Sağlığa Etkisi
3. Hemşire Sayısının Yetersizliğinden Kaynaklanan Sorunlar
4. İnfeksiyon Hastalıkları Hemşireliğinde Hizmet İçi Eğitimin Gerekliliği
5. İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde Yatan Hastaların Sınıflandırılmaması ve Komplike Hastalar Olmasından Kaynaklı Hemşire İş Yükünün Artması
6. Hemşirelerin Hastalık Bulaş Risklerine Maruz Kalmalarından Kaynaklı Yaşadıkları Stres ve Bu Stresin Doğurduğu Sonuçlar

BU SORUNLARA GENEL ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

- Hastalıklara karşı korunmada maske, eldiven, gerekli müdahalelerde gözlük ve önlük kullanma alışkanlığı kazandırılmalıdır.
- Atıkların yok edilmesi konusunda dikkatli olunmalı ve vücut atıkları temizliğinde uygun dezenfeksiyon yöntemleri kullanılmalıdır.
- İşe yeni başlayan hemşire arkadaşların belli bir dönem oryantasyon süreci ve çalışacakları birimle ilgili düzenli hizmet içi eğitim almaları gerekmektedir.
- Kliniklerin fizik koşulları, araç-gereç-malzeme yetersizliğinden kaynaklanan sorunların giderilmesi maddi yetersizlikten kaynaklandığı için sağlık sektörüne ayrılan bütçenin artırılmasıyla sağlanabilir
- Hemşire yetersizliğinden kaynaklanan fazla mesailer ve çalışma saatlerinin düzenlenmesi gerekmektedir. Hemşirelerin çalıştıkları ortam göz önüne alınarak çalışma şekli ve çalışma saatlerine ilişkin sosyal yaşantıyı bozmayacak düzenlemeler yapılmalıdır.
- Hemşirelere verilen sosyo-ekonomik olanakların nitelik ve niceliğinin tatmin edici düzeye ulaştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. I. Aile ve Toplum dergisi Nisan- Haziran 2002 Sayfa (13- 19) A. Karadakovan Hepatit B Enfeksiyonu ve Koruyucu Önlemler Konulu Makale

2. Akova- M (Sağlık personeline Kan yoluyla Bulaşan Viral Enfeksiyonlar. Salık Çalışanların Sağlığı 1. Ulusal Kongresi Kitabı(26-28 Kasım 1999 Ankara)
3. Esen A. Acil Serviste Bulaş Yolları ve korunma ilkeleri V.Acil Tıp/ 1. Acil Hemşireliği Sempozyumu(İzmir 2002)
4. Ege Üniversitesi Enfeksiyon Kontrol Hemşireliği Hastane İnfeksiyon- larından Korunma ve İzolasyon Kolunun Projeleri
5. D.S.Ö. Avrupa Bölge Komitesi 52. Oturum Kopenhag (16-19) Eylül Uluslar Arası Hemşireler Kurulu Açıklaması.

Not: Bütün konulara panelde açıklama ve örneklerle değinilecektir.

HASTANE İNFEKSİYONLARI: SORUNLAR, ÇÖZÜMLER

Oturum Başkanı: Semra ÇALANGU

İÜ İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi AB Dalı, İstanbul

Hastane infeksiyonları morbidite ve mortalitenin yüksek oluşu, tanı ve tedavi güçlükleri, getirdiği ek maliyet yanında psikolojik ve sosyolojik yönleri ile de tüm uzmanlık dallarını ilgilendiren bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu oturumda günlük uygulamalarda sık karşılaştığımız, doğru yanıtlarını bulmakta zorlandığımız bazı soruları gündeme getireceğiz ve çözüm önerilerini tartışacağız. Ele alacağımız konu başlıkları şunlardır:

- *Hastane infeksiyonlarının kontrolünde hangisi daha önemli? İnfeksiyon Kontrol Hemşiresi mi? Hastane idaresi mi?*
- *Antibiyotik profilaksisinin hastane infeksiyonuna etkisi: Olumlu mu, olumsuz mu?*
- *İnfeksiyon kontrolünde el yıkamanın rolü: Su ve sabun yeterli mi? Ne zaman el dezenfektanı kullanılmalı?*
- *Sürveyans nasıl yapılmalı? Klinik bulgulara mı, laboratuvar verilerine mi dayanmalı? Sürekli sürveyans mı? Nokta prevalansı mı?*
- *Hastane infeksiyonu hızı bir kalite göstergesi midir? Gizli mi kalmalı? Açıklanmalı mı?*
- *Hastane infeksiyonu ve hasta hakları: İnfeksiyonun bedelini kim ödeyecek?*

YOĞUN BAKIM İNFEKSİYONLARINDA SORUNLAR

İftihar KÖKSAL

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

Yoğun Bakım Üniteleri (YBÜ) nozokomiyal infeksiyon (Nİ) riskinin en fazla olduğu birimlerdir. YBÜ'lerinde Nİ hızı hastanelerin diğer bölümlerine göre 10 kat daha fazladır. YBÜ'lerinde infeksiyonların sık görülmesinin başlıca nedenleri aşağıda özetlenmiştir;

- YBU'ne kabul edilen hastaların büyük çoğunluğu altta yatan ve genel durumunu bozan bir hastalığa sahiptir. Bu hastaların çoğu ventilasyon desteği sağlanmadan yaşamlarını devam ettiremeyecek konumdadır. Uygulanan yoğun ilaç tedavileri hastaların immün durumunu bozmaktadır.
- Hasta YBÜ'ne kabul edilir edilmez çoğu kez ampirik olarak başlanan geniş spektrumlu antibiyotikler, antibiyotiklere dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon riskini artırır.
- YBÜ'lerinde çok sayıda sağlık personeli çalışmakta ve bunlar hastalarla kapalı bir ortamda temas halinde bulunmaktadır. Medikal personel YBÜ hastalarına diğer hastalardan daha fazla özen göstermeli ve dikkatli olmalıdır.
- YBÜ'lerinde invaziv terapötik ve diagnostik uygulamalar ve işlemlerin sıklığı fazladır. Bu uygulamalar infeksiyon gelişim riskini artırmaktadır. Suni pulmoner ventilasyon ve trakeobronşial ağacın sık sanitizasyonu fakültatif patojenik mikroorganizmaların kolonizasyonuna ve postventilasyon trakeobronşit ve pnömoneye neden olmaktadır. Bu klinik durumlar YBÜ'de nozokomiyal infeksiyonların başta gelen formudur. Bakteremi gelişmesi genellikle uzamış santral venöz kateter ve arteriel kateterizasyon ile infüzyon tedavileri ile ilişkilidir.

RİSK FAKTÖRLERİ

YBÜ'deki risk faktörleri aslında hastanelerin diğer servisleri için de geçerlidir. Bu risk faktörleri şu şekilde özetlenebilir;

Hastaların durumu ile ilgili risk faktörleri

- Yaş: yenidoğanlar, özellikle 1500 gr. Altında olanlar. Yaşlılar
- Esas hastalığın ciddiyeti
- İmmunosupressiv tedavi: Steroidlerin kullanımı
- YBÜ'de yatış süresinin uzaması

Terapötik ve diagnostik girişimlerle ilgili risk faktörleri

- Acil durumlarda uygulanan medikal girişimler ve uygulamalar sırasında uyulması gereken güvenlik önlemlerinin ihlal edilmesi, asepsiye dikkat edilmemesi,
- Suni pulmoner ventilasyonun süresi, intravasküler ve üriner kateterizasyonun, parenteral uygulamaların süresi,
- Uygulanan antibiyotiklerin çeşidi ve uygulama süresi

Çevre ile ilgili faktörler

- Hasta yataklarının aralarındaki mesafenin gereğinden dar olması
- YBÜ'de uygun olmayan koşullarda solüsyon ve medikasyonların hazırlanması

- Enstrüman ve ekipmanın yetersiz dezenfeksiyon ve sterilizasyonu
- Yer darlığı nedeni ile temiz ve kirlili malzemenin bir birine yakın bulundurulması
- İzolasyon ve kısıtlama önlemlerinin yetersiz uygulanması

ETYOLOJİ

YBÜ'lerindeki etkenler, gram negatif bakteriler (özellikle *Pseudomonas aeruginosa* (%13) ve *Enterobacter spp* (%8)); gram pozitif koklar (*S. aureus* (%12), koagülaz negatif stafilokoklar (%10), enterokoklar (%9); ve kandida(%10)lardır.

Klebsiella ve acinetobacter önemi büyük olan diğer gram negatif bakterilerdir. YBÜ'lerinde görülen mikroorganizmaların çeşidi hastaneler arasında farklılık gösterebilir. Ancak ortak özellik bu mikroorganizmaların antibiyotiklerin çoğuna dirençli olması ve tedavilerin yetersiz kalabilmesidir.

YBÜ'LERİNDE İNFEKSİYON KONTROL ÖNLEMLERİ

Aslında YBÜ'lerindeki kontrol önlemleri diğer ünitelerden farklı değildir. Ancak nozokomiyal infeksiyon insidansının diğer ünitelerden çok yüksek olması, diagnostik ve terapötik uygulamaların farklı olması bu tip ünitelerde infeksiyon kontrolünü farklı kılmaktadır.

Stabil hastalardaki uygulamalar:

- Esas hastalığın uygun tedavisi,
- İmmobilize hastaların iyi hemşire bakımı.

Terapötik ve diagnostik prosedürlerle ilişkili risklerin azaltılmasına yönelik uygulamalar:

- Yüksek düzeyde tecrübeli hekim ve hemşirelere en uygun sayıda hasta,
- Acil durumlarda hastanın durumu stabilize olduktan sonra intravasküler kateterin değiştirilmesi
- Her 1000 kateter gününde kan infeksiyonlarının gözlenmesi ve insidans hızının ölçülmesi
- Pulmoner ventilasyonda aspirasyonun önlenmesi
- Ventilasyondaki hastaların bakımı ve respiratuar ekipmanın öneriler doğrultusunda temizlenmesi
- Her mekanik ventilasyon gününde nozokomiyal pnömoneinin izlenmesi ve insidans hızının ölçülmesi
- İrrigasyonda kullanılan solüsyonların kontaminasyonunun önlenmesi

Çevre ile ilgili riskleri azaltmaya yönelik uygulamalar:

- Odalarda yataklar için uygun yerlerin belirlenmesi
- Uygun el yıkama şartlarının sağlanması
- Solüsyonlar ve medikasyonlar hazırlandığı zaman uygun önerilerin dikkatle yerine getirilmesi
- YBÜ'de uygulanacak dezenfeksiyon ve sterilizasyon işlemleri ile

ilgili detaylı protokollerin geliştirilmesi

- Kirli ve temiz alanların birbirinden ayrılması ve işaretlerle belirtilmesi
- Buzdolaplarının ne amaçla kullanılacağına işaretlenmesi (sadece ilaçlar için, örnekler için, besinler için gibi)

İzolasyon ve kısıtlama ölçümleri

- İzolasyon ve kısıtlamalarla ilgili yönetmelik ve düzenlemeler geliştirilmelidir.
 - Ünitenin yer planı
 - Hasta profili
 - Personel
 - İnfeksiyon kontrol problemlerinde medikal personelin eğitim seviyesi
 - YBÜ'de mevcut olan ekipman ve malzemeler

İzolasyon ve kısıtlama kimlere uygulanacak?

- Belirgin nozokomiyal enfeksiyonu olan hastalara,
- Epidemik riski mevcut taşıyıcı hastalara. Bu taşıyıcılar, dirençli suşların hakim olduğu bakterilerle YBÜ'de sıklıkla Nİ salgınlarına neden olurlar.
- Nozokomiyal enfeksiyon gelişmesi bakımından risk oluşturan hastalara koruyucu önlemler uygulanmalıdır.
- El yıkama ve dezenfeksiyon kullanım kuralları dikkatle takip edilmelidir.
- Hemşire eğitimine önem verilmelidir. Akşam ve gece shiftlerinde önlemlerin kırılmasına izin verilmemelidir. Bu shiftlerde çalışan personel gündüz shiftleri kadar eğitilmiş olmalıdır.
- Aletler aracılığı ile kros kontaminasyona izin verilmemelidir.
- Mümkünse post-op hastalarla YBÜ'de devamlı kalan hastalar birbirinden ayrılmalıdır. Aksi takdirde bu hastalarda kolonizasyon ve enfeksiyon riski yüksektir.

Yoğun bakım ünitelerinde diğer önemli sorun antibiyotik kullanımı ve dirençli mikroorganizma sorunudur. Ventilasyon ilişkili pnömoniler dahil bir çok klinik durumda antibiyotikler çoğu kez kültürler sonuçlanmadan ampirik olarak ve geniş spektrumlu olanları tercih edilerek başlanmaktadır. Kültür sonuçları belli olunca, 48-72 saat içinde dar spektrumlu antibiyotiklere geçilmelidir. Bu uygulama "de-escalation" tedavisi olarak adlandırılmaktadır. Yine sıklık antibiyotik kullanımı diğer önemli bir noktadır.

YBÜ enfeksiyonlarında sorunlar ve çözüm önerileri yukarıda özetlenmeye çalışılmıştır.

Ülkemizde YBÜ enfeksiyonları ve sorunlarının ele alınacağı "Yoğun Bakım Ünitelerinde Sorunlar" oturumunda tartışılacak,

- YBÜ'de sepsis ve ventilasyon ilişkili pnömonileri ;
- Sıklık antibiyotik kullanımı ve de-escalation tedavilerinin yer aldığı antibiyotik kullanım stratejilerini;
- YBÜ patojenleri ve direnç sorununu;
- Fungal enfeksiyonlara yaklaşımı ile
- İnfeksiyon kontrolü ve önlemleri tartışacaklardır.

KAYNAKLAR

1. Houghton D. *Antimicrobial Resistance in the Intensive Care Unit: Understanding the Problem.* AACN Clinical Issues 13:3:410-420, 2002.
2. Kollef MH. *Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting* Critical Care 5:189-195, 2001
3. Masur H. *Infection prevention in the ICU.* 31st International Educational and Scientific Symposium of the Society of Critical Care Medicine 2002.
4. *De-escalation therapy: A reliable treatment option in the ICU?* <http://www.msd.com>
5. Mermel L. *Preventing infection in the ICU.* 31st International Educational and Scientific Symposium of the Society of Critical Care Medicine 2002.

YATAK BAŞINDA ANTİBİYOGRAM YORUMLANMASI

Haluk ERAKSOY

İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hast. ve Kl. Mikrobiyoloji AB Dalı, İstanbul

Antibiyotik duyarlılık testi yapılırken denenen bakterinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumları ayrı ayrı araştırılır ve sonuçlar “a” ilacına duyarlı, “b” ilacına dirençli biçiminde kaydedilir. Oysa birbiriyle ilişkili antibiyotiklere karşı ortaya çıkan direnç, çoğu kez aynı mekanizmayla olmaktadır ve bu gerçek göz önünde bulundurulursa, antibiyogram sonuçları klinik olarak daha verimli bir biçimde kullanılabilir. Bu yaklaşım, laboratuvarında antibiyogramların yorumlamalı olarak okunmasıyla ya da hastaya ait antibiyogram sonuçlarının hastanın yatağı başında yorumlanmasıyla uygulanır. Aslında bu yaklaşım, yalnız yatırılmış hastalar için değil, ayakta tedavi gören hastalar için de geçerlidir. Böylece daha doğru bir antimikrobik tedavinin seçilmesi olasılığı doğar.

Bu arada kimi sonuçların olağandışı olduğunu bilmek ve örneğin glikopeptidlere dirençli *Staphylococcus aureus*, karbapenemlere dirençli *Enterobacteriaceae* gibi sonuçlar karşısında bir laboratuvar hatasının söz konusu olabileceğinden kuşkulanan gerekir. Ayrıca kimi antibiyotiklerin in vitro etkili buldukları kimi bakterilere karşı kullanıldığı zaman mutasyonel direnç riskinin yüksek olacağına öngörülmesi de çok önemlidir. Örneğin bir *Klebsiella* suşunun genişlemiş spektrumlu ν -laktamaz (ESBL) oluşturduğu saptanmışsa, ortaya çıkabilecek bir mutasyon sonucunda permeabilitenin ortadan kalkmasıyla başlangıçta duyarlı gözüktüğü sefamisinlere karşı da direnç gelişebileceği bilinmelidir. Kimi indikatör antibiyotiklerle elde edilen sonuçlar, yalnız o antibiyotiğin kendisine karşı değil, denemese de benzer başka antibiyotiklere karşı direnç durumunu, hatta onlardan daha güvenilir biçimde ortaya koyabilir. Örneğin oksasilin, stafilokoklardan ν -laktamlara dirençli olanları; pnömokoklardan ise penisiline dirençli olabilecekleri gösterir.

Bir *Klebsiella* suşu seftazidime dirençli iken, öteki üçüncü kuşak sefalosporinlere (sefotaksim, seftriakson) duyarlı bulunmuşsa, ESBL oluşturarak onları da parçalayacağı ve onlara da dirençli olarak yorumlanması gerektiği bilinmelidir. Bir *Enterobacteriaceae* üyesinin sefoksitine dirençli olması, hemen hemen kesin olarak AmpC enzimi yaptığının bir kanıtıdır. Aşırı miktarda AmpC β -laktamazı oluşturan bir *Enterobacter cloacae*'nin etken olduğu bir nozokomiyal enfeksiyon karşısında, sefalosporinlerden, suş duyarlıysa, ancak sefepime başvurula-

bilir. Pek az istisnaıyla AmpC tipi enzimler, tazobaktam dahil halen var olan inhibitörlerle de inhibe edilemez.

Gram-pozitif bakterilerde makrolid, linkozamid (linkomisin ve klindamisin), streptogramin B (kinupristin) (MLS_B) sistemi olarak bilinen dirençli kodlayan genler *erm* genleridir. Eksprese edilmeleri indüklenbilir ya da konstitütiftir. Stafilokoklarda eritromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi 14- ve 15-üyel makrolidler, bu dirençli indüklerken klindamisin ve 16-üyel makrolidler indüklenmez. İndüklenbilir MLS_B dirençli gösteren suşlar, sonuçta eritromisine karşı direnç eksprese ederlerken klindamisine karşı etmezler. Oysa konstitütif MLS_B dirençli gösteren (MLS_{B/C}) bakteriler her iki antibiyotik grubuna da direnç eksprese ederler. İndüklenbilir MLS_B dirençli gösteren suşlarda eritromisin, klindamisin antagonist eder. Bu fenomen çift disk testleriyle kolayca gösterilebilir. Stafilokoklarda MLS_{B/C} tipi dirençli ayırt edilmesi önemlidir. Çünkü bu mekanizmanın varlığı saptandığında MRSA'ya bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında bile, ülkemizde henüz bulunmayan kinupristin/dalfopristin (Q/D) dozajı sıklığının günde iki kez yerine üç kez olması gerekmektedir. İndüklenbilir MLS_B dirençli gösteren (eritromisine dirençli, klindamisine duyarlı) suşları klindamisine de dirençli olarak bildirip bildirmeme konusu ise tartışmalı bir konudur. Bu yaklaşımı destekleyenlerin görüşüne göre böyle suşlarda bir segregasyon sonucunda klindamisine dirençli MLS_{B/C} mutantlar da ortaya çıkabilir ve klindamisin tedavisi verildiğinde seleksiyona uğrayabilirler. Koagülaz-negatif stafilokoklarda kimi kez linkozamid inaktivasyonuna bağlı bir klindamisin dirençli (makrolid değil) söz konusu olabilir. *Staphylococcus aureus*'ta böyle bir direnç mekanizmasıyla hemen hemen hiç karşılaşılmaz.

MLS dirençli stafilokokların yanı sıra streptokoklarda da ortaya çıkar. Ancak burada yalnız eritromisin değil, çoğu kez klindamisin de bir indükleyici rolü oynar. Buna göre hem eritromisine hem de klindamisine çapraz direnç olması, MLS_B dirençli gösterir; ancak bu durum her zaman konstitütif bir ekspresyon olduğunu kanıtlamaz. Eritromisine direnç olup klindamisine olmaması, indüklenbilir MLS_B fenotipini gösterebilir. Ayrıca bu durum *mef* genlerinin ürünlerinin aracılık ettiği bir eflüks mekanizmasıyla da ortaya çıkmış olabilir.

İNFEKSİYON HASTALIKLARINDA TEDAVİ VE MALİYET

Halil KURT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, AB Dalı, Ankara

İnfeksiyon hastalıklarının tanısındaki güçlükler şüphesiz beraberinde tedavide de başarısızlıklara neden olacaktır. Günümüzde bilim ve teknolojiye paralel olarak enfeksiyon hastalıklarında etkeninin ortaya konulması için mukoza ve tüm vücut sıvılarından, direkt mikroskopi, gram ve diğer boya yöntemleri, kültür, serolojik incelemeler ve moleküler teknikler kullanılmakla birlikte, kan sayımı, kan biyokimyası, idrar ve gayta incelemeleri gibi rutin tetkikler, radyolojik ve rayonükleik incelemeler yanında daha pek çok invaziv ve noninvaziv işlemler yapmak gerekli olabilmektedir. İnfeksiyon hastalığının tanısı kadar tedavide kullanılan başta antibiyotik olmak üzere diğer tedavi araç ve yöntemleri de son derece çeşitlilik göstermektedir. Bu hastalıkların ortaya çıkmasını ve yayılmasını önlemek için uygulanacak aşı serum ve diğer koruyucu önlemler olayın bir başka yönünü ortaya koymaktadır.

Maliyet olayının bu çok yönlü parametreleri arasında tedavi ve tedavide kullanılan antibiyotikler, son yıllarda ülkemizde gündemin ilk sıralarında yerini almaktadır.

Ülkemizde 2000 yılı verilerine göre ilaç tüketimi 2737 milyon dolar (üretici fiyatlarıyla) kişi başına ilaç tüketimi ise 40 dolardır. Çeşitli ülkelerde yıllık ilaç tüketimi ve kişi başına ilaç tüketimi Kuzey Amerika'da 156.004 ve 567, Japonya'da 57.686 ve 454, Almanya'da 16.979 ve 207, Danimarka'da 953 ve 180, İsveç'de 2216 ve 249, Norveç'de 855 ve 190, Yunanistan'da 1667 ve 157 milyon dolardır (1).

Ülkemizde ve dünyada tüketilen ilaçların kullanım oranları arasında özellikle antibiyotik bakımından çok büyük fark olduğu dikkati çekmektedir. Dünyada ilk 5 tedavi grubuna giren ilaç olarak Kardiyovasküler ilaçları 1. sırada, Santral Sinir Sistemi ilaçları 2. sırada, Metabolik ilaçlar 3. sırada, Solunum Yolu ilaçları 4. sırada, Antiinfeksiyon ilaçları ise %8.9 ile 5. sırada yer almaktadır. Ülkemizde ise antiinfeksiyon ilaçları %23.4 ile ilk sırada tüketilen ilaç grubu olarak yer almaktadır (1).

Şüphesiz bu oranlardaki değişiklikleri etkileyen çeşitli faktörler vardır. Örneğin kalb ve damar hastalıkları ilaçları ileri yaşlarda daha çok kullanılmaktadır. Ülkemizde 60 yaş üzeri kesimin nüfusa oranı %8.4'dür. Bu oran Yunanistan'da %23.4, İngiltere'de %20.6, Japonya'da %23.2, ABD'de %16.1, dünya genelinde ise %10.0'dür. Ülkemizde sağlık üzerinde devletimizin ayırdığı kaynaklar sınırlıdır. Avrupa'da kişi başı sağlık harcamasının Gayri Safi Yurtiçi Hasıla'ya oranı ortalama %8.2 iken, Türkiye'de %4.8'lik oranla bu ortalamanın çok altındadır (1).

Birçok sahada olduğu gibi sağlık alanında da Avrupa Birliği ile entegrasyon çalışmaları çerçevesinde son yıllarda önemli adımlar atılmış olmasına rağmen, mevcut sistemin yapısından kaynaklanan hantallık halen devam etmektedir. Örneğin 1998 yılında ülkemizde ruhsatlı olan ilaçlar ve ruhsat başvurusunda bulunacak ilaçlar için "biyoeşdeğerlik" uygulamasının başlatılması için ortaya konulan çabalara rağmen bugün geldiğimiz noktada henüz yapılacak daha çok şey olduğu anlaşılmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü, uygun antibiyotik kullanımını "klinik olarak tedavi edici etkisi maksimum, ilaçla ilişkili yan etki ve antimikrobiyal

direnç gelişimi minimum olan antibiyotiklerin maliyet-etkin kullanımı" olarak tanımlamaktadır (2). Uygun antibiyotik kullanımının genel prensipleri, diğer ilaçların kullanımı ile aynıdır. Ancak antimikrobiyal ajanların kullanımı ve mikroorganizmaların baskılanması sonucu ortaya çıkan direnç sadece hasta olan bireyi değil, toplumun sağlığını da etkileyebilir. İlaça dirençli mikroorganizmalar nedeniyle tedavi başarısızlıkları veya süperenfeksiyonlar, toplumda veya hastanelerde bu mikroorganizmaların yayılması için artan bir risk oluştururlar. Antibiyotikler uygun kullanıldığı zaman bile ortaya çıkan bu riskler, uygun antibiyotik kullanımı ile dirençli mikroorganizmaların lehine bir artış göstermektedir (2).

Tüm bu nedenler göz önüne alındığında ideal olan, ulusal direnç sürveyansı verileri ışığında tedavi rehberleri hazırlanmalıdır.

Yapılan geniş çalışmalar, özellikle büyük hastanelerde; iyi bir antibiyotik kısıtlama programı, multidisipliner bir yaklaşım, hastane personelinin eğitimi, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, klinik mikrobiyolog, klinik farmakolog ve ilgili kişilerden oluşan komiteler sayesinde son derece başarılı sonuçlar alındığını göstermektedir (3). Antimikrobiyal maliyetleri kontrol etmek için enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının 8 stratejiyi "Eğitim, İlaç Kısıtlaması, Eczane desteği, Jenerik ilaç uygulaması, Bilgisayar gözetimi, Laboratuvar tetkik maliyeti listesi, Satınalma kuralları, Multidisipliner yaklaşım" kullanarak başarılı olabilecekleri ve bunlardan "İlaç Kısıtlamasının" en güvenilir maliyet-kontrol mekanizması olduğu bildirilmektedir (4).

Almanya'da 1996 yılında Aachen Üniversite Hastanesinde İnfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu ile antibiyotik reçetelemesinin kontrolü ile, 3 aylık dönemde 31.510 Euro tasarruf edilerek önemli maliyet azalması sağlandığı gösterilmiştir (5). Aynı hastanede 1998'de nöroloji yoğun bakım ünitesinde etkin bir şekilde İnfeksiyon Hastalıkları Uzmanı konsültasyonuna başlanmış, bir yıl içinde önceki yıla göre antibiyotik harcamasında %44.8 azalma (71.680 Euro'dan 39.567 Euro'ya düşerek 32.113 Euro tasarruf yapıldığı) tespit edilmiştir. İnfeksiyon kontrol önlemlerinde herhangi bir değişiklik olmaksızın, antibiyotik kullanımındaki dramatik azalma sonucunda, *S. maltophilia*, *E. cloacae*, multirezistan *P. aeruginosa* ve *Candida* türlerinin izolasyonlarında anlamlı azalma görülmüştür (6).

İtalya Genoa'da 2500 yataklı bir eğitim hastanesinde 1998 yılında kısıtlı antibiyotik uygulaması ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı konsültasyonu başlamış, uygulamanın ilk yılında tüm antibiyotiklerin kullanımını %8.5 oranında azaltmış ve 342.927 Euro tasarruf sağlanmıştır. Kısıtlanan antibiyotiklerin kullanımında %78.5, maliyetinde ise %53.5 azalma görülmüştür. Seftazidim ve imipenem kullanımındaki sınırlama maliyetlerin düşürülmesindeki en büyük payı oluşturmaktadır (7).

Postoperatif enfeksiyon gelişen cerrahi hastalarında, enfeksiyon olmayanlara göre hasta başına 12.452 dolar ilave maliyet getirdiği hesaplanmıştır (8). Bakteriyel direnç ve hastane maliyetlerinin arttığı endişesinin olduğu bir bölgede geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımını sınırlamak önemlidir. Panama'da 500 yataklı bir üniversite çocuk hastanesinde 1997-1998 yıllarında kısıtlı antibiyotik po-

litikası uygulanarak, infeksiyon hastalıkları konsultasyonu yapılmış, antibiyotik maliyeti 1995-96'da 699.543 dolar iken 1997-98'de 347.261 dolara düşerek %50 tasarruf sağlanmış, bazı nazokomiyal izolatlarda duyarlılık oranlarında iyileşme görülmüştür. Mortalite ve hastanede kalma sürelerinde ise fark görülmemiştir (9). Antibiyotik direncini azaltmak için uygulanan 3. kuşak sefalosporin kısıtlamasını takiben, genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz üreten *E. coli* ve *Klebsiella spp.*'nin kolonizasyon sıklığı %7.9'dan %5.7'ye azalmıştır (10). Vankomisin ve 3. kuşak sefalosporin kullanımının kısıtlanmasının VRE prevalansı üzerine sınırlı bir etki yaptığı, klindamisin kullanımı ve VRE prevalansı arasında ise önemli ölçüde korelasyon olduğu görülmüştür (11). Dirençli organizmaların klonal yayılımını sınırlamak için en etkili önlem, etkili infeksiyon kontrol önlemleridir. Hastanelerde kısıtlı antibiyotik uygulaması, antibiyotik kullanılması ile ilgili direnci kontrol etmek için etkinliği ispatlanmış tek kontrol sistemidir (12).

Ülkemizde kullanılan antibiyotiklerin yıllık maliyetinin yaklaşık 1 milyar dolar olduğu tahmin edilmekte ve rasyonel olmayan antibiyotik kullanımı ile ilgili çalışmalar ışığında, yanlış antibiyotik kullanımına bağlı %30-40 ekonomik kayıp olduğu göz önüne alındığında her yıl gerek sosyal güvenlik şemsiyesi içinde kalan, gerekse bu kapsam dışında kalan hastalar doğrudan ya da dolaylı olarak 300-400 milyon dolar parasal kayba uğramaktadırlar.

ABD nüfusunun yaklaşık 35 milyonunda sinüzit bulunduğu ve 1996'da bu hastalığın doğrudan maliyetinin 3.3 milyar doların üzerinde olduğu hesaplanmıştır. Sinüzit tedavisiyle ilgili ABD'de yapılan bir araştırmada 17 bin hastaya birinci seçenek olarak amoksisilin, ko-trimoksazol veya eritromisin tedavisi uygulanmış, 11.773 hastaya ise ikinci seçenek ilaçlar olarak 14 farklı geniş spektrumlu antibiyotik uygulanmıştır. Birinci seçenek ilave grubunda başarı oranı %90.1, ikinci seçenek ilaç grubunda ise %90.8 olarak anlamlı bir fark görülmemiş, ancak ikinci seçenek ilaç kullananlarda sadece ilaç maliyetinden kaynaklanan hasta başına 66 dolar fazla maliyet ortaya çıktığı tespit edilmiştir (13).

Üst solunum yolu (ÜSY) enfeksiyonu çok sık konan bir tanıdır. Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre 2001 yılı içinde 7.200.000 ÜSY enfeksiyonu (Akut tonsillofarenjit, Akut otitis media ve Akut rinosinüzit) tanısı konmuştur. Bunlardan, Akut tonsillofarenjit tanısı ise 2.600.000 hastaya konmuştur. Akut tonsillofarenjit'de hastalık etkenleri genellikle %50 viral, %15-30 ise *Streptococcus pyogenes*'tir. Viral enfeksiyonlarda antibiyotik kullanma endikasyonu yoktur (14).

Sağlık Bakanlığınca hazırlanan "birinci basamağa yönelik tanı ve

tedavi rehberinde" ÜSY enfeksiyonlarından akut rinosinüzit ve otitis media'da 1. tercih amoksisilin, tonsillofarenjite ise benzatin penisilin veya penisilin V'dir (15).

İlk tercih olan amoksisilin yerine sefuroksim aksetil reçete edildiği zaman, sadece ÜSY enfeksiyonları (otit ve rinosinüzit) tedavisinde bir yılda yaklaşık 360 trilyon TL (1\$=1636 TL) = 220 milyon dolar israf edilmiş olacak, daha geniş spektrumlu ilaçlar kullanılması nedeniyle istenmeyen yan etkiler ortaya çıkacak belki de daha önemlisi gereksiz kullanılan antibiyotik yüzünden artan direnç sorunuyla karşı karşıya kalınacaktır. Ülkemizde akut tonsillofarenjit tanısı alan 2.6 milyon hastanın 1 milyonu benzatin penisilin G ile tedavi edilirse 2.1 trilyon, penisilin V ile 19 trilyon, eritromisin ile 16 trilyon TL'ye tedavi edileceklerdir.

1 Şubat 2003/25011 tarih ve sayı ile Resmi Gazetede yayınlanan Bütçe Uygulama Talimatnamesinde, Antibiyotik Reçeteleme Kuralları belirlenmiştir. Bu talimatname, Sağlık Bakanlığı, Maliye Bakanlığı, SSK, Bağkur, KKK Sağlık Daire Başkanlığı, Türk Eczacılar Birliği, Türkiye İlaç Sanayii Derneği, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası, Türk Tabipler Birliği temsilcileri ve Sağlık Bakanlığı bilimsel komisyonlarının katılımıyla yapılan yoğun çalışmalar sonucunda hazırlanmıştır.

Uygulama öncelikle hatalı antibiyotik kullanımını önlemek, direnç oranlarını düşürmek, dirençli hastane bakterilerinin neden olduğu enfeksiyonlar için saklanması gereken geniş spektrumlu ve oldukça pahalı olan antibiyotiklerin daha bilinçli kullanımını sağlamak ve uygun olmayan kullanım sonucu ortaya çıkan maliyeti azaltmak amacı ile hazırlanmıştır.

Ülkemizde 2003 yılı 15 Şubat'ta yürürlüğe giren bu yeni uygulama ile antibiyotiklerin reçetelenmesine sınırlama getirilerek, çok önemli bir süreç başlatılmıştır. Bu uygulama sürdürülmeli ve antibiyotik kullanım politikaları geliştirilmelidir. Ulusal çapta bir antibiyotik direnç izleme ağı kurulması, antibiyotik kullanımında belirlenecek hedeflerin daha net ortaya konulmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Türkiye'de İlaç, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası Yılı: 2002.
2. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance 2001.2, World Health Organization.
3. Polk R: Optimal use of modern antibiotic: Emerging Trends. *Clinical Infectious Diseases* 1999;29:264-74.
4. John JF Jr, Fishman NO: Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial cost in the hospital. *Clinical Infectious Diseases* 1997 Mar; 24(3):471-85.

Tablo: Üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin ortalama maliyeti

Antibiyotik	Kutu adedi	Doz	Ortalama Fiyat (1 kutu)	Ortalama Fiyat 10 gün	5 milyon hasta (Trilyon TL)
Amoksisilin	15	3x500 mg	6.000.000 TL	12.000.000 TL	60
Amoksisilin-klav.	15	3x625 mg	18.000.000 TL	36.000.000 TL	180
Eritromisin	16	4x250 mg	8.000.000 TL	16.000.000 TL	80
Diritromisin	10	1x250 mg	24.000.000 TL	24.000.000 TL	120
Roksitromisin	10	2x150 mg	9.000.000 TL	18.000.000 TL	90
Klaritromisin	14	2x500 mg	40.000.000 TL	60.000.000 TL	300
Sefuroksim aksetil	10	2x500 mg	42.000.000 TL	84.000.000 TL	420
Levofloksasin	7	1x500 mg	53.000.000 TL	75.000.000 TL	375
Moksifloksasin	7	1x400 mg	56.000.000 TL	81.000.000 TL	405
Doksisiklin	14	1x100 mg	3.500.000 TL	3.500.000 TL	17.5
Penisilin V	24	3x1 milyonÜ	14.000.000 TL	19.000.000 TL	
Benzatin penisilin G	1	1.2 milyonÜ	2.100.000 TL	2.100.000 TL	

5. Lemmen SW, Becker G, Frank U, Daschner FD: Influence of an infectious disease consulting service on quality and costs of antibiotic prescriptions in a university hospital. *Scand J Infect Dis* 2001; 33(3): 219-21.
6. Lemmen SW, Becker G, Frank U, Daschner FD. Influence of an infectious disease consulting service on quality and costs of antibiotic prescriptions in a university hospital. *Infection* 2000;28: 384-387.
7. Bassetti M, Di Biagio A, Rebesco B, Amalfitano ME, Topal J, Bassetti D: The effect of formulary restriction in the use of antibiotics in an Italian hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001 Sep; 57(6-7): 529-34.
8. Shulkin DJ, Kinoshian B, Glick H, Glen-Puschett C, Daly J, Eisenberg JM: The economic impact of infections. An analysis of hospital costs and charges in surgical patients with cancer. *Arch Surg* 1993, Apr;128(4):449-52.
9. Saez-Llorens X, Castrejon de Wong MM, Castano E, De Suman O, De Moros D, De Atencio I: Impact of an antibiotic restriction policy on hospital expenditures and bacterial susceptibilities: a lesson from a pediatric institution in a developing country. *Pediatr Infect Dis J* 200 March;19(3):200-206.
10. Bisson G, Fishman NO, Patel JB, Edelstein PH, Lautenbach E: Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: risk factors for colonization and impact of antimicrobial formulary interventions on colonization prevalence. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002 May; 23(5):254-60.
11. Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO: Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. *Clin Infect Dis* 2003 Feb 15;36(4): 440-6.
12. Cunha BA: Strategies to control antibiotic resistance. *Semin Respir Infect* 2002 Sep;17(3): 250-8.
13. Piccirillo JF, Mager DE, Frisse ME, Brophy RH, Goggin A: Impact of first-line vs second-line antibiotics for the treatment of acute uncomplicated sinusitis. *JAMA*, October 17, 2001, Vol:286(5):1849-56).
14. Leblebicioğlu H: Akut Tonsillofarenjit, İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, 2. Baskı (Ed: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M) Nobel Tıp Kitabevleri 2002:469-478.
15. Birinci Basamağa Yönelik Tanı ve Tedavi Rehberi, T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Şubat 2002.

İTERAKTİF OLGU SUNULARI (I)

Serdar ÖZER

Dr. Lütfi Kırdar Kartal EAH, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

OLGU SUNUSU-1:

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sunucu: Uz. Dr. Serap Gençer

Bir haftalık ateş, boğaz ağrısı ve 3 günlük döküntü yakınmaları ile gelen, lükositoz, hepatosplenomegali ve lenfadenopati tespit edilen 28 yaşında erkek hasta.

OLGU SUNUSU-2:

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sunucu: Derya Öztürk Engin

Üç aydır ateş, kilo kaybı ve karın ağrısı şikayetleri ile yatırılıp over kisti nedeniyle ooferektomi yapılan, ateşinin devam etmesi sonucu infeksiyon kliniğine alınan, plevral effüzyon ve sistolik üfürüm saptanan 22 yaşında bayan hasta.

İTERATİF OLGU SUNULARI (II)

Ömrüm UZUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AB Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, İstanbul

İTERAKTİF OLGU 1:

27 yaşındaki erkek hasta göğüs ağrısı, nefes darlığı, kuru öksürük, halsizlik yakınmalarıyla hastaneye başvuruyor. İlk kez Ekim 2000'de kronik böbrek yetmezliği tanısı konarak hemodiyaliz programına alınmış. Şubat 2001'de perikardiyal tamponad nedeniyle perikard tüpü konulmuş, perikard biyopsisi sonucu "fibrinöz perikardit" olarak bildirilmiş. Mayıs 2001'de asit nedeniyle bir başka hastanede tetkik edilmiş, asit sıvısında *M. tuberculosis* PCR (+) saptanması üzerine 1.5 ay anti-tüberküloz tedavi almış. Ocak 2002'de konstriktif perikardit tanısı konulmuş ve perikardiyektomi yapılmış. Mayıs 2002'de INH ile anti-tb profilaksiye başlanmış ve haziran 2002'de canlı donörden renal transplantasyon yapılmış. Prednisolon, takrolimus ve mikofenolat mofetil başlanmış.

Hasta 15 ekim 2002'de 1 haftadır süren kuru öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı nedeniyle bir başka hastaneye başvuruyor, Akciğer grafi-

sinde paraaortik konsolidasyon alanlarının görülmesi üzerine yapılan "korunmalı fırçalama" (protected brush) örneğinde üreme olmamış, ARB (-), Tb PCR (-) bulunmuş ve antibiyotik tedavisi başlanmış. "Pulse" steroid tedavisine karşın kronik rejeksiyonda ilerleme olması nedeniyle transplant olduğu merkeze sevk edilmiş. Balgamı, belirgin dispnesi ve ateşi olmayan hastanın akciğer grafisi normal olarak değerlendirilmiş ve akciğer infeksiyonu yönünden izlem kararına varılmış.

İTERAKTİF OLGU 2:

49 yaşındaki erkek hasta kansızlık ve dişetlerinde şişme yakınmalarıyla hastaneye başvuruyor. 16 ocak 2001'de lökosit sayısı $7700/\text{mm}^3$, periferik yaymada %50 myeloblast ve %50 lenfosit saptanıyor. Akut myeloblastik lösemi tanısıyla hastaneye yatırılıyor. Yatışının ertesi günü ateşi çıkıyor.

İTERAKTİF OLGU SUNULARI

Mehmet BAKIR, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları AB. Dalı, Sivas

Nail ÖZGÜNEŞ, SSK Göztepe EAH, İstanbul

OLGU I

Sunan: Nazif ELALDI

Yaklaşık 7 ay önce tanısı konulan osteoporozu ait yakınmalar dışında başka bir rahatsızlığı olmayan 48 yaşında bir bayan hasta (Protokol no 294962), 16 Haziran 2002 tarihinde üç gündür beri devam eden ateş, üşüme-titreme, halsizlik, yorgunluk ve bel ağrısı yakınmaları ile Sivas, Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi, Acil Kliniği'ne müracaat etti. Hasta Sivas merkezine bağlı bir köyde yaşamakta ve yakın zamanda seyahat öyküsü tanımlanamamaktaydı. Anamnezinden, şikayetlerinin kısa süren bir halsizlik ve yorgunluğun ardından başladığı, aynı gün içinde ateş, üşüme ve titreme, birkaç kez olan bulantı-kusma ve ishal olduğu öğrenildi. Ateşinin arada bir olduğunu, üşüme ve titreme ile yükseldiğini bir kaç saat sürdükten sonra düştüğünü ve ölçülmediğini belirtti. İshali şikayetlerinin başladığı gün iki kez olmuş, daha sonra geçmiş. İshali bol miktarda, sulu, pis kokulu olmayan, kansız ve mukussuz imiş. Köyde besicilik ile uğraştıklarını ve yaklaşık bir ay kadar önce hayvanlardan bir kaçında düşük olduğunu gözlemlemiş. Evde tükettikleri peynirlerin kendileri tarafından hazırlandığını, ama hazırladıkları peynirleri uzun süre beklettikten sonra yediklerini ifade etti. Köyde tarlası oldu-

ğunu ve tarlalarının kenarında bulunan bir dere kenarında bir su içtiğini belirten hasta yaklaşık bir ay önce de tarla ilaçlaması yapmış.

Fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık, koopere, oryente, ateş, 36.4°C (aksiller); nabız, 72/dk (ritmik); kan basıncı, 90/70 mmHg; solunum, 16/dk idi. Fizik muayenede pozitif olarak, konjunktivalar hiperemik, boyunda multiple en büyüğü yaklaşık 1 cm ebadında lenf nodülleri vardı. Batında palpasyonla karaciğer kot kenarında ele geliyor, hassas ve vertikal uzunluğu 12 cm idi. Batın oskültasyonunda barsak sesleri artmış olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde kanda hemoglobin, 13.7 g/dl; hematokrit, %38.4; beyaz küre, 1400/mm³ (%70 nötrofil, %22 lenfosit, %6 monosit, %2 eozinofil); platelet, 30000/mm³, sedimentasyon 17 mm/saat idi. Biyokimyasal incelemelerde, kan üre azotu (BUN), 32 mg/dl (7-21mg/dl); kreatinin, 1.4 mg/dl (0.6-1.1 mg/dl); total bilirubin 0.5 mg/dl (0.2-1.2 mg/dl); alkalen fosfataz, 80 U/L (64-306 U/L); aspartat aminotransferaz (AST), 316 U/L (10-50 U/L); alanin aminotransferaz (ALT), 118 (9-36 U/L); laktik dehidrojenaz (LDH), 1827 U/L (200-400 U/L), kreatin fosfokinaz (CPK), 928 U/L (20-150 U/L); total protein, 6.3 g/dl (6.3-8.2 g/dl); albumin, 3.9 g/dl (3.5-5.0 g/dl); globulin, 2.4 g/dl (2.4-3.2 g/dl) idi. Tam idrar analizinde özellik yok, kan C-reaktif protein (CRP) 10 mg/L (0-6 mg/L) olarak ölçüldü. Hasta bu bulgular ile kliniğe yatırılarak takip edilmesine karar verildi.

OLGU II

Sunan: Meltem Arzu YETKİN

Ankara EAH, İnfeksiyon Hast. ve Klinik Mik., Ankara

Şikayet: Ateş, üşüme, titreme, gözlerde sararma ve görme bulanıklığı
Hikaye: Hastaneye başvurusundan 15 gün öncesine kadar hiçbir şikayeti olmayan hasta, bu şikayetlerle hastanemizin acil servisine başvurmuştur. Hastanın yakınmaları 15 gün önce ateşle başlamış. Ateş, üşüme ve titremeyle yükselip en fazla 39°C'ye çıkıyor ve gün boyu yüksek seyrediyormuş. Ek olarak halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, göz hareketlerinde ağrı varmış. Yaklaşık 10 gün sonra gözlerde sararma ortaya çıkmış. İdrar rengi koyulaşmış ve karında bütün kadranlarda olan künt vasıfta, yayılma göstermeyen karın ağrısı olmuş. Kabızlık gelişmiş. Hastaneye başvurusundan bir kaç gün önce bacaklarında fark ettiği soluk kırmızı renkli döküntüleri olmuş. Vücudunda başka yerinde yokmuş ve kaşıntılı değilmiş.

Özgeçmiş ve soygeçmiş: Özellik yok

FM: Bilinci açık, koopere, hafif uykuya meyilliydi. Ateş ; 38.9°C, nabız; 104/dak ve ritmik, arteriyel kan basıncı bilateral 130/85 mm/Hg, solunum sayısı 14/dak ve düzenli idi. Skleralar subikterik,

konjunktivalar soluk, deri ikterik, alt ekstremitelerde makulopapüler döküntüler vardı. Karın üst kadranları hassas, hepatosplenomegali yok, ++ pretibiyal ödem vardı. Nörolojik muayene normaldi.

Laboratuvar bulguları: BK; 5400/mm³, Hb ;10.7g/dl, Htc;30.8, trombosit 98.000/mm³, lökosit formülü; eritrositler hipokrom normositer, %24 parçalı, %46 çomak, %30 lenfosit, trombositler nadir ikili; eritrosit sedimentasyon hızı; 20mm/saat, CRP: 24mg/dl.

Tam idrar tetkiki normal.

Kan biyokimya tetkik sonuçları:

AKŞ; 105mg/dl, Üre; 36 mg/dl, kreatinin: 0.8 mg/dl, Na: 127 mmol/L, K: 3.7 mmol/L, Ca: 8.0 mg/dl, AST ;140 IU/L, ALT; 49 IU/L, T.bil 2.1 mg/dl, D.bil ;1.1mg/dl, GGT;204 IU/L , LDH 454 IU/L, ALP 283 IU/L .

PTZ; 12 sn, aPTT 34.8 sn .

Hasta olası tanıları, tanıya yönelik testler ve sonuçlarıyla tartışılacaktır.

OLGU III

Sunan: Nuray UZUN

Şişli EAH, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi, İstanbul

19 yaşında erkek hasta

Ateş,baş ve boğaz ağrısı, burun akıntısı yakınmalarıyla baş vurdu Muayenesinde ense sertliği pozitif bulunarak takip ve tedaviye alındı.

SÖZLÜ SUNUM BİLDİRİ ÖZETLERİ

S-01

HEPATİT B AŞILAMA PROGRAMLARININ MALİYET ETKİNLİK ANALİZİ

Pullukçu H, Gökengin D

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İzmir

Ülkemiz hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu açısından orta düzeyde endemik bölgeler arasında yer almaktadır. Toplumun aşılmasının, hem bu enfeksiyonun morbidite ve mortalitesinin hem de hastalığa bağlı maddi kayıpların azaltılması açısından önemli olduğu düşüncesinden yola çıkarak, bu çalışma planlanmıştır.

Ülkemizde HBV'ye ilişkin epidemiyolojik veriler:

0-4 yaş çocuklarda HBV enfeksiyonu riski %12

5-9 yaş çocuklarda HBV enfeksiyonu riski %8

10 yaşından sonra HBV enfeksiyonu riski %46

10 yaşından sonra semptomlu akut hastalık riski %14

Kronik HBV enfeksiyonu riski %5

2000-2001 öğretim yılında okullardaki öğrenci sayısı:

>İlköğretim okulları: 10.288.456, >Liseler: 2.128.819

Bir doz aşının maliyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1.152.300 TL, zayı payı %20'dir.

Akut semptomlu hepatit, kronik taşıyıcı takibi, kronik HBV enfeksiyonu tedavisinin maliyetleri kliniğimizin protokollerine göre hesaplanmıştır. Tüm ilköğretim ve orta öğretim öğrencilerinin aşılama maliyetinin, bu çocuk ve gençlerin hastalandıkları taktirde harcanacak miktarlardan çok daha düşük olduğu görülmektedir. Bu aşının okul öğrencilerinin rutin aşıları arasına dahil edilmesi önerilir.

TABLO. Hepatit B (akut, kronik) ve aşılama maliyeti

Klinik durum	İlköğretim öğrenci sayısı	Lise sayısı	Maliyet (TL)
Akut semptomlu hepatit B enfeksiyonu	530061	109676	166.331.620.000.000
Kronik HBV enfeksiyonu (bir yıllık izlem)	189308	39170	73.798.394.000.000
Kronik HBV enfeksiyonu (bir yıllık tedavi)	18930	3917	622.091.207.331.000
Toplam	738299	152763	862.221.221.331.000
İki doz aşılama	10.288.456	2.128.819	33.510.744.380.000
Üç doz aşılama	10.288.456	2.128.819	50.266.116.570.000

S-02

KRONİK HEPATİT C'DE HEPATİK GRANÜLOMUN PREVALANSI

Özaras R¹, Tahan V², Mert A¹, Uraz S³, Avşar E², Özbay G⁴, Tözün N², Şentürk H⁵

¹ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İÜ CTF, İstanbul

² İç Hastalıkları AD, Marmara Üniversitesi, İstanbul

³ İç Hastalıkları AD, Kocaeli Üniversitesi, İstanbul

⁴ Patoloji AD, İÜ CTF, İstanbul

⁵ İç Hastalıkları AD, İÜ CTF, İstanbul

Hepatik granülomlar (HG) genellikle lenfositlerle çevrili modifiye makrofajlardan oluşan kronik enflamatuvar lezyonlardır. Başlıca etiyolojileri arasında sarkoidoz ve tüberküloz yer alır. Kronik hepatit C (KHC) de HG oluşumu nadir bir komplikasyondur. HG prevalansı çalışmaları sınırlıdır ve HG oluşumunun tedaviyle ilişkisi tartışmalıdır. Bu çalışmada, KHC de HG prevalansının saptanması ve HG oluşumu ile tedavi arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastalar ve Metod: Çalışmaya üç üniversite hastanesinin KHC hastaları alındı. Tüm hastaların karaciğer biyopsileri gözden geçirildi. HG' u olanlar ayrıntılı olarak incelendi. HG' leri KHC' e bağlamadan önce diğer nedenler dışlandı: detaylı bir ilaç sorgusunu içeren tam bir öykü, fizik muayene, biyokimya, PPD deri testi, VDRL testi, Brucella aglutinasyon testleri, akciğer grafisi ve toraks BT. Her hastanede histopatolojik değerlendirme aynı patolog tarafından yapılmıştı. KHC' li toplam 605 hastanın 838 biyopsisi vardı: 605 hastada tek, 106 hastada iki, 7 hastada üç ardışık biyopsi yapılmıştı. Toplam 8 hastada başlangıç biyopsilerinde HG saptandı. Bu hastaların 4' üne kontrol biyopsisi yapılmıştı ve tamamında tekrar HG saptandı. HG prevalansı hasta başına 8/605, %1,3, biyopsi başına ise 12/838, %1,43 olarak hesaplandı. HG' li tüm hastalarda PPD deri testi, VDRL, Brucella aglutinasyon testleri negatif, akciğer grafisi ve toraks BT ise normal bulundu. Tekrarlanan tüm biyopsiler, verilen interferon (± ribavirin) tedavisinin etkinliğini gösmek için yapılmıştı. Hiçbir olguda tedaviye sekunder HG gelişimi saptanmadı. HG saptanan 8 olgunun 4' ü yanıtı hasta idi. Kontrol biyopsilerinde tekrar HG saptanan 4 olgunun ise ikisi yanıtı hasta idi. Dünya literatüründe mevcut en büyük seri olan bu çalışmada KHC' de HG prevalansı %2' nin altında bulunmuştur. Olgu bildirimini düzeyinde bildirilen interferona ikincil HG gelişimi, bu çalışma bulgularıyla desteklenmemiştir. KHC' de HG varlığı, interferona yanıtı belirleyen bir faktör gibi gözükmemektedir.

S-03

FİLARYAYA BAĞLI ÜST EKSTREMİTE ELEFANTİYAZİSİ

Eren Ş, Uğurlu K, Çelikbaş A, Yaprakçı S, Esener H, Dokuzoğuz B

1. Enf. Hast. ve Kl. Mik. Kliniği Ankara Numune Eğ. ve Araş. Hast. Ankara

Gaziantep' te yaşayan, 32 yaşında erkek hasta sağ kolunda dirsekten başlayıp el bileği ve parmakları içine alan ve iki yıldır devam eden şişlik şikayeti ile kliniğimize yatırıldı. Takipleri sırasında alınan; periferik yayma, kalın damla ve periferik kanın lam lamel arası preparatlarında mikrofilaryaların görülmesi sonucunda filaryaz tanısı kondu. Albendazol ve ivermektin tedavisi ile kol çapında belirgin azalma saptanan olgu, hastalığın ülkemizde de görülebildiğini ve elefantiyazis bulguları saptanan olguların filaryazis yönünden de araştırılması gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmaya değer bulundu.

S-04

KAROTİS ARTER ATEROM PLAKLARINDA CHLAMYDİA PNEUMONİAE VE HELICOBACTER PYLORİ SAPTANMASI

Kaplan M¹, Şimşek Yavuz S², Çınar B¹, Köksal V³,
Kut MS⁴, Yapıcı F¹, Gerçekoğlu H¹, Demirtaş MM¹

¹Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

²İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

³Burç Laboratuvarı

⁴Kalp Damar Cerrahisi, Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbulKliniği,

Aterosklerozda, kronik inflamatuvar bir süreç söz konusudur. Konvensiyonel risk faktörleri, ateroskleroz patogenezi ve bu kronik inflamasyonun nedenini tam olarak açıklayamamaktadır. Mikroorganizmaların, aterosklerozda gözlenen kronik inflamasyonun başlangıcında veya ilerlemesinde rolü olabileceği düşünülmekle birlikte, bu konu henüz tam netlik kazanmamıştır. Bu çalışmada, karotis arterden alınmış ateroskleroz plaklarında, ateroskleroz patogenezi rolü olduğuna dair en çok kanıtların bulunduğu Chlamydia pneumoniae ile, ülkemizde yaygın seropozitifliğin söz konusu olduğu Helicobacter pylori DNA'nın varlığı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile araştırılmıştır. Çalışmaya, temmuz 2000 – Aralık 2001 arasında, hastanemizde karotis endarterektomi operasyonu uygulanmış ardışık 52 hasta ve aynı dönemde koroner bypass operasyonu uygulanmış 52 hasta olmak üzere toplam 104 hasta dahil edilmiştir. Karotis endarterektomi uygulanan olguların (36 erkek, 16 kadın; ortalama yaş 66.7 ± 12) karotis arterlerinden alınan 52 ateroskleroz plak örneği çalışma grubunu; koroner arter bypass greft cerrahisi yapılan olguların (38 erkek 14 kadın; ortalama yaş 61.3 ± 14) makroskopik olarak sağlıklı görünen asendan aortlarından alınan 52 örnek ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Endarterektomi ile alınmış ateroskleroz plakları ve sağlıklı damar duvarı doku örneklerinde Chlamydia pneumoniae ve Helicobacter pylori DNA varlığı PCR yöntemi ile araştırılmıştır. Chlamydia pneumoniae DNA'sı 52 karotis arter ateroskleroz plaklarının 16'sında (%30.77) belirlenirken, 52 sağlıklı aort duvarı doku örneğinin sadece 1'inde (%1.92) saptanmıştır (p < 0.05). Helicobacter pylori DNA'sı ise, 52 karotis arter ateroskleroz plaklarının 9'unda (%17.31) belirlenirken, kontrol grubunda saptanmamıştır (p = 0.003). Sağlıklı vasküler doku örnekleri ile karşılaştırıldığında, ateroskleroz plaklarında Chlamydia pneumoniae ve Helicobacter pylori DNA'sının istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek insidansla görülmesi, bu mikroorganizmaların, ateroskleroz patogenezi rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

S-05

LEPTOSPIROZİSTE KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARIN PROGNOZA ETKİSİ

Esen S, Sünbül M, Leblebicioğlu H, Eroğlu C, Turan D

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun

Bu çalışmada leptospirozis olgularında epidemiyolojik özellikler ve klinik ve laboratuvar bulgularının prognoz üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları kliniğinde 1991-

2002 tarihleri arasında leptospirozis tanısı ile yatırılarak tedavi edilen hastalar retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. Leptospirozis olgularının tanısı klinik bulgular ile ELISA ve/veya MAT pozitifliği ile konulmuştur. Hastaların %82'si erkek, yaş ortalaması 47.3 ± 15.7 idi. Olgularının %51'inin mesleği çiftçilik idi. En sık görülen semptomlar solunum sistemine ait semptomlar (%72), kas ağrısı (%66) ve bulantı kusma (%65) idi. Hastaların %75'inde ikter mevcuttu. Yüksek ateş %61 olguda tespit edildi. En sık tespit edilen serogrup *L. icterohaemorrhagiae*'di (%28). Hastaların %17'si öldü. Ölen hastalarda şuur bulanıklığı (p=0.002), hepatomegali (p=0.037), hemoraji (p=0.019), anlamlı PT uzaması (p=0.02) ve potasyum düzeylerinde yükseklik (p=0.004) sağ kalanlara göre daha fazla görüldü. Logistic regresyon analizinde şuur bulanıklığı (p=0.03, OR:10.5, CI 95 %: 1.3-86.6) ve hastaneye başvuru anındaki potasyum değerleri (p=0.02, OR:5.1, CI 95 %: 1.2-20.1) mortalite için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Sonuç olarak, leptospirozis mortalitesi yüksek ciddi bir hastalıktır. Hastaneye başvuru anındaki şuur bulanıklığı ve hiperpotasemi varlığı mortalite için yüksek risk olduğunun bir göstergesidir. Bu hastaların yoğun bakım ünitelerine alınıp daha yakın takibi gereklidir.

S-06

LEPTOSPIROZİS TANISINDA KARANLIK ALAN, KÜLTÜR VE LAM AGLÜTİNASYONU YÖNTEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Polat E¹, Aygün G¹, Özdemir V², Özdemir S³, Altaş K¹

¹İÜ.Mikrobiyoloji AD Cerrahpaşa Tıp Fak İstanbul

²Etilik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü –Ankara,

³İÜ.Hepatoloji BD Cerrahpaşa Tıp Fak İstanbul

Leptospirozis, klinikte çok farklı tablolara yol açabilmesi, kolay uygulanabilen tanı testlerinin her yerde bulunamaması nedeniyle ülkemizde genel epidemiyolojik özellikleri konusunda yeterli bilgi bulunmayan bir zoonozdur. Bu çalışmada hastanemizde incelenen leptospirozis şüpheli hastalarda karanlık alan incelemesi, lam aglütinasyonu (LA) ve kültür yöntemlerinin mikro aglütinasyon testi (MAT) ile kıyaslanması amaçlanmıştır. 2001-2003 yıllarında Leptospirozis düşünülerek çeşitli merkezlerden hastanemize gönderilmiş 65 hastaya ait serum örnekleri değerlendirilmiştir. Serumda karanlık alan mikroskopunda Leptospira varlığı ve LA yöntemiyle (Sanofi Pasteur, France) antikor araştırılmıştır. Serum ve kandan BSK besiyerlerine ekilerek üremeleri değerlendirilmiştir. Serum örnekleri Etilik Veteriner Araştırma Enstitüsü'nde MAT yöntemiyle çalışılmıştır. MAT testinde herhangi bir serotipe karşı 1/50 ve üzeri titrelerde mikroaglütinasyon varlığı (+) sonuç olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirilen 65 serum örneğinin 22 (%33.8)'sinde MAT pozitif bulunmuştur. En sık rastlanan serotipler *L. australis Bratislava* (15), *L. Semeronga Potac*(2), *L. icterohaemorrhagiae copenhagen Winsberg* (1), *L. grippityphosa* (1) ve karışık serogrup (3) bulunmuştur. MAT "altın standart" olarak alındığında diğer yöntemlerin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif prediktif değerleri ve negatif prediktif değerleri tabloda gösterilmiştir. Sonuç olarak leptospirozis farklı klinik tablolarda akla gelmesi gereken bir enfeksiyondur. Dene- nen her üç yöntem birbirine yakın, düşük tanısallığa sahip bulunmuş ve tanısal yaklaşım için yetersiz oldukları sonucuna varılmıştır. Leptospira tanımı için moleküler tekniklerin, MAT yönteminin rutin kullanıldığı bir laboratuvar oluştur- ma çabaları başlatılmıştır.

S-07

İÜ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ HASTANE İNFEKSİYONU PREVALANS ÇALIŞMASI 2002 YILI SONUÇLARI

Karabey S¹, Eraksoy H², Kaptı H³, Çalangu S², Ziyade N¹, Dişçi R¹, Derbentli Ş⁴, Sürveyans Ekibi⁵

¹Halk Sağlığı AD, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

²İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

³Hastane İnfeksiyonu Kontrol Komitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

⁴Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

⁵İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Bu çalışmanın amacı, İstanbul Tıp Fakültesi Kliniklerindeki hastane infeksiyonu hızlarını belirlemektir. Bir "Nokta Prevalans Çalışması" olarak planlanan sürveyans çalışmasında veri toplama ekibi sekiz hekim ve dört hemşireden oluşmuştur. Üç günlük bir eğitim programında çalışmanın yöntemi, kullanılacak izlem formu ve çalışmada uyulacak CDC'nin tanı kriterleri tartışılmıştır. Çalışma kapsamına yoğun bakım ünitelerindeki tüm hastalar, diğer kliniklerden ise üçte bir oranında sistematik örnekleme ile seçilen hastalar olmak üzere toplam 405 hasta alınmıştır. Çalışmanın verileri 20-23 Mayıs 2002 tarihlerinde toplanmıştır. İzlem formuna kaydedilen bilgiler bilgisayarda SPSS programında irdelenmiştir. **BULGULAR:** İncelemeye alınan 405 hastanın 47'sinde hastane infeksiyonu belirlenmiştir. YBÜ ve diğer kliniklerde hesaplanan infeksiyon hızlarının toplam dolu yatak sayısı içindeki ağırlıklı oranları alındığında genel hastane infeksiyonu prevalans hızı %9.6 (%95 Güven Aralığı= %6.9-%12.9) bulunmuştur. YBÜ'deki infeksiyon hızı %29.5 (GA=%18.5-%43.6), en sık rastlanan ilk dört infeksiyon sırasıyla dolaşım sistemi infeksiyonu (%9.8), pnömoni (%8.2), cerrahi alan (%4.9) ve alt solunum yolu infeksiyonudur (%3.3). YBÜ dışındaki yataklı servislerde ise hastane infeksiyonu hızı %8.4 (%95 GA=%5.7-%11.9) bulunmuştur. Bu kliniklerde en sık rastlanan ilk dört infeksiyon sırasıyla pnömoni (%2.3), dolaşım sistemi (%1.7), cerrahi alan (%1.7) ve üriner sistem infeksiyonu (%0.9)'dur. Mikrobiyolojik inceleme yapılan hastalardan en sık izole edilen mikroorganizmalar sırasıyla Gram-negatif enterik çomaklar, metisiline dirençli stafilokoklar ve Pseudomonas aeruginosa'dır. Nokta prevalansı çalışmasının hastane infeksiyonlarının genel durumunu belirlemek için uygun bir yöntem olduğu görülmüştür. Saptanan infeksiyon hızları arasında pnömoninin ilk sıralarda yer alması dikkat çekici bir durumdur. Buna yol açan etmenlerin belirlenmesi için daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Belirlenen hastane infeksiyonlarının yalnızca %55'inde mikrobiyolojik inceleme yapılmış olması düşündürücü olup, bu konuda kliniklere yönelik bir çalışma yürütülmesinin gerekliliğini ortaya çıkarmıştır.*Sürveyans Ekibi(Alfabetik sırayla): Süheyla Ağkoç, Didem Akal, Fatma Ateş, Hande Berk, Atahan Çağatay, Bülent Ertüğrul, Leyla Güleç, Asiye Özcan, Aslı Özdemir, Sanem Pişkin

S-08

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANT ALICILARINDA SİTOMEGALOVİRUS İNFEKSİYONUNUN SLG-RT-PCR YÖNTEMİ İLE İZLENMESİ

Türkoğlu S¹, Kalayoğlu-Beşşik S², Aksözek A¹, Sargin D², Yılmaz G¹

¹Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD., İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

²İç Hastalıkları AD. Hematoloji BD., İÜ İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Allogeneik hematopoetik kök hücre transplant (HKHT) alıcılarının sitomegalovirus (CMV) infeksiyonunun erken tanısı amacıyla düzenli olarak takibi standart yaklaşım haline gelmiştir. CMV pp65 antijeninin engraftment gününden itibaren takibi altın standart olarak kabul edilmektedir. Antijeninin önemli bir dezavantajı hematopoetik toparlanmanın iyi olmadığı hastalarda duyarlılığının azalmasıdır. Bu

çalışmada antijenemi ve PCR yöntemlerinin korelasyonu ve CMV infeksiyonu tespit edilen hastalarda klinik bulguların laboratuvar verileri ile uyumunu araştırmayı amaçladık. Çalışmaya İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Hematoloji BD., Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde takip edilmekte olan 9 HKHT alıcısı (allogeneik: 8, ootolog:1) dahil edildi. CMV infeksiyonu yönünden izleme CMV antijenemi (IFA ile pp65 tayini) ve CMV birleştirilmiş geç antijenini kodlayan (Spliced late antigen gene:SLG) RNA'yı revers transkripsiyonla (RT) çoğaltmaya dayalı SLG-RT-PCR yöntemi ile yapıldı. Ardışık iki örnekte de SLG-RT-PCR pozitif sonuçlanan hastalarda tedavi Gansiklovir (GCV) ile başlandı. SLG-RT-PCR yöntemi ile CMV tespit edilen 7 hastanın sadece 1'inde antijenemi pozitif sonuç verdi. Hastaların hepsine (GCV) başlandı. Allogeneik HKHT sonrası geç dönem yaygın kronik graft versus host hastalığı nedeni ile immunsupresif tedavi altında olan bir hasta klinik olarak CMV hastalığına (interstisyel pnömoni) progresyon şüphesi ile, iki hasta GCV tedavisine bağlı sekonder graft yetmezliği ve bu zeminde gelişen septik şok ile, bir hasta allogeneik HKHT sonrası alta yatan hastalığın nüksü nedeniyle GCV tedavisi sırasında vefat etti. Beş hastada SLG-RT-PCR negatif hale geldikten sonra immunsupresif tedavinin süresi ile ilişkili olarak GCV tedavi süresi belirlendi. CMV hastalığı tespit edilen hastada SLG-RT-PCR sonuçları antijenemi sonuçlarından önce pozitifleşmiş ve geç negatifleşmiştir.

S-09

ÜLKEMİZDEKİ ANTİBİYOTİK PROSPEKTÜSLERİ DOĞRU BİLGİ VERİYOR MU?

Kaygusuz A

Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

İlaç prospektüsleri, ilaç tanıtımı ve promosyonlarına ait uyulması gerekli etik kuralları belirleyen ulusal ve uluslararası kuruluşlara ait dökümanlarda; ilaçlarla ilgili tanıtım ve bilgilendirmelerin doğru gerçekçi, kanıtlanabilir, güvenilir olması gerektiği ayrıca gereksiz ilaç kullanımına ve beklenmeyen riskli durumlara neden olabilecek yanıtıcı ya da doğruluğu kanıtlanamayan bilgilerin kullanılmayacağı belirtilmektedir. Bu bildiride; ülkemizde pazarlanan antibiyotik prospektüslerinde; 1- Yönetmeliklere aykırı durumlar var mı? 2-Eksik ve yanlış bilgilendirme yapılıyor mu? 3-Bunların tedaviye etkileri var mı? 4-Yerli ve yabancı firmalar arasında bilgilendirme farkı var mı? 5-Prospektüsler Sağlık Bakanlığı Prospektüs İnceleme Komisyonu Önerileri doğrultusunda hazırlanmakta mıdır? Sorularının cevabı araştırılmıştır. Ülkemizde pazarlanmakta olan değişik gruplara ve firmalara ait yaklaşık 50 kadar antibiyotik prospektüsü incelenmiştir. Prospektüslerin yabancı ülkelerdeki formları, firmaların yardımı ile ve/veya internette sağlanmıştır. İlaç tanıtımları ve prospektüslerde uyulması gerekli kuralları belirleyen dökümanlar da ilaç firmalarından ve/veya internette sağlanmıştır. Birçok antibiyotik prospektüsünde; tedaviyi yanlış yönlendirebilecek eksik ve yanıtıcı bilgiler, gereksiz ilaç kullanımına neden olabilecek bilgilendirmeler saptanmıştır. Bundan başka birçok prospektüsün Sağlık Bakanlığı Prospektüs İnceleme Komisyonu Önerileri' ne içerik ve/veya biçimsel açıdan uymadığı saptanmıştır. Sonuç olarak ülkemizde antibiyotik prospektüslerindeki yanlış anlama ve uygulamaya neden olacak bu eksikliklerin veya yanlışlıkların giderilmesi veya düzeltilmesi konusunda gerekli çalışmalar yapılması gerekmektedir. Sorun bir veya birkaç firma ile kısıtlı değil genel bir sorundur ve giderilebilmesi için firmalar, infeksiyon hastalıkları uzmanları, mikrobiyologlar, farmakologlar ve sağlık bakanlığı arasında yapılacak geniş çaplı bir işbirliği gerekmektedir.

S-10

A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARDA (ABHS) MAKROLİT, LİNKOZAMİT, STREPTOGRAMİN B (MLSB) DİRENÇ FENOTİPLERİ VE GENOTİPLERİ

Açıkgöz ZC¹, Göçer S¹, Tuncer S²

¹ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

² Metis Biyoteknoloji Ltd., Ankara

ABHS'de artan makrolit direncine ilişkin olarak dünyanın çeşitli bölgelerinden raporlar yayımlanmıştır (ör. Taiwan'da %63.2). Ülkemizden bildirilen makrolit direnç oranları %1-14 arasında değişmektedir. Sunduğumuz çalışmada ABHS'lerde makrolit direnç fenotipleri ve genotipleri araştırılmıştır. Ankara'nın üç farklı bölgesindeki hastanelerimize başvuran 1355 hastadan izole edilen aynı sayıdaki ABHS önce disk difüzyon yöntemi ile penisilin ve eritromisin direnci açısından tarandı. Dirençli suşlar için eritromisin, klindamisin ve spiramisin MIC düzeyleri NCCLS agar difüzyon yöntemi ile, streptokok enfeksiyonlarında kullanılan diğer bazı ilaçlara duyarlılıklarını ise disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Direnç genotipleri PCR ile araştırıldı. Suşların tamamı penisiline duyarlı, 36'sı (%2.6) eritromisine dirençli bulundu. Üç disk yöntemi ile dirençli suşların %47.2'sinde M, %44.2 ve %8.3'ünde, sırasıyla, indüklenebilir ve yapısal MLSB direnç fenotiplerinin varlığı gösterildi. Bütün M izolatlarının mef(A) geni taşıdığı, diğer izolatlarda ise MLSB direncinden erm(TR) (%39) ve erm(B) (%13.9) genlerinin sorumlu olduğu belirlendi. Tetrasiklin direnci ile C tipi indüklenebilir MLSB direnci arasındaki ilişki anlamlıydı (p<0.05). Makrolit direnci erişkin hasta izolatlarında daha yüksekti ve 2002 yılındaki direnç oranı 2001'e göre artış göstermişti (p<0.05). Penisiline alerji veya klinik cevapsızlık durumunda ABHS enfeksiyonlarının tedavisi için başlıca seçenek olan makrolitlere direnç oranının bölgemizde düşük ve aynı zamanda –sadece makrolitlere direnci ifade eden- M fenotipinin %47.2 gibi yüksek bir orana sahip oluşu sevindirici bir sonuçtur. Bu sonuç ABHS için rutin makrolit direnç tayininin gerekli olduğunu göstermektedir.

SS-11

YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Erbay A, Bodur H, Akıncı E, Çolpan A

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

Bu çalışmada yoğun bakım ünitelerinde (YBU) izlenen hastalarda kullanılan antibiyotiklerin uygunluğunun araştırılması amaçlanmıştır. Haziran-Ekim 2002 tarihleri arasında ANEAH cerrahi (C), beyin cerrahi (BC) ve nöroloji (N) YBU'de takip edilen hastalarda kullanılan antibiyotiklerin uygunluğu, iki Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji (EH) uzmanı tarafından, hastaların tanı, fizik muayene, mikrobiyolojik, radyolojik ve laboratuvar bulguları ile günlük olarak değerlendirildi. Çalışma süresince izlenen 293 hastanın 152(%51.8)'sinde 338 farklı antibiyotik kullanımı mevcuttu. Antibiyotik kullanımını 1000 hasta gününde 811 gündü. NYBU'de antibiyotik kullanım oranı %27 iken, CYBU'de %96 ve BCYBU'de %83 bulundu (p<0.001). Antibiyotik kullanan hastaların yoğun bakımda kalış süresi 15.5±17.2

gün, antibiyotik kullanmayanların ise 7.1±4.8 gündü (p=0.0004). En sık kullanılan antibiyotikler 1.jenerasyon sefalosporinler(%13), aminoglikozitler (%13), 3.jenerasyon sefalosporinler(%12), karbapenemler(%11) ve ampisilin subbaktam(%10) idi. Uygun antibiyotik kullanım oranı %52.1 olarak belirlendi. NYBU'de uygun kullanım %60.5, CYBU'de %35 ve BCYBU'de %16 bulundu (p<0.001). EH uzmanlarınca başlanan antibiyotiklerin uygunluğu %83, diğer klinik uzmanları tarafından başlananların ise %18 saptandı. EH uzmanlarınca gereksiz antibiyotik başlanan hastaların tümünün APACHE II skorları 10'un üzerindeyken, diğer klinik uzmanlarınca gereksiz antibiyotik başlanan hastaların sadece %40'ının APACHE II skorları 10'un üzerindeydi. Uygunsuz antibiyotik kullanımının analizinde; antibiyotiklerin EH uzmanları tarafından başlanmamış olmasının önemli bir faktör olduğu bulundu (OR:0.1, p<0.001, CI:0.1-0.2). Empirik olarak başlanan antibiyotiklerde doğru kullanım %31 iken, kültür sonucuna göre başlananlarda oran %85.5 idi (OR:4.4, p<0.001, CI:2.2-8.7). Uygunsuz antibiyotik kullanımının %54'ünü gereksiz antibiyotik kullanımı oluşturmaktaydı. 83 hastada 115 antibiyotik kullanım bulgusu yada profilaksi endikasyonu olmaksızın kullanıldığı belirlendi. Bu dönemde gereksiz kullanılan antibiyotiklerin maliyeti 17 693 \$ olarak hesaplandı. Uygunsuz antibiyotik kullanımı özellikle cerrahi YB'larda fazladır. Antibiyotik kullanımı konusunda eğitim çalışmalarının yapılmasının faydalı olacağı görüşüne varıldı.

S-12

NOZOKOMİYAL BAKTERİYEMİLERİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ, RİSK FAKTÖRLERİ VE SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çağatay A¹, Güleç L¹, İnce N², Berk H¹, Küçüköğlü S, Aksöz S¹, Özüt H¹, Eraksoy H¹, Çalangu S¹

¹ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

² Halk Sağlığı AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Bu çalışmada nozokomiyal bakteriyemisi (NB) olan hastaların klinik özellikleri, risk faktörleri ve sonuçları prospektif olarak değerlendirildi. Hastanemizdeki yatan ve NB gelişen 414 hasta bu çalışmaya alındı. Nozokomiyal enfeksiyonlar CDC ölçütleri ile tanımlandı. İstatistiksel analizlerde frekans, yüzde, oran, kategorik değişkenlerde ki-kare testi, sürekli değişkenlerde Student-t ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli analizler lojistik regresyon ile değerlendirildi. 1 Ekim 2001-31 Aralık 2002 tarihleri arasında, 414 hastada 484 bakteriyemi saptandı. Hastaların 137 (% 33)'si kaybedildi. Hastaların 176 (% 42.5)'si yoğun bakım birimi (YBB)'nde (Genel ve Acil YBB), 238 (%57.5)'i YBB dışı kliniklerde idi. Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (n=105, %21.7), *Escherichia coli* (n=65, %13.4), *Pseudomonas aeruginosa* (n=60, % 12.4), *Klebsiella pneumoniae* (n=59, % 12.2) NB'de en sık saptanan etkenlerdi. Tek değişkenli analizde; hastaların 55 yaşın üzerinde olması ($\chi^2= 15.47$, P<0.001), YBB yatışı ($\chi^2= 45.02$, P<0.001), yüksek kreatinin düzeyi (>1.4 mg/dl) olması ($\chi^2= 6.08$, P:0.014), ilk başvuruda inotropik ilaç gereksinimi göstermesi ($\chi^2= 49.3$, P<0.001), birden fazla bakteriyemi atağının olması ($\chi^2= 34.34$, P=0.002) NB'de mortalite için risk faktörü olarak bulundu. NB'li hastaların AST, ALT, kreatinin, lökosit ve hemoglobin ortalama değerleri kontrol grubuna göre mortalite açısından risk faktörü olarak saptandı (tüm değişkenler için P<0.05). Çok değişkenli analizde hastaların 55 yaşın üzerinde olması [Odds ratio (OR): 2.29, P=0.001], YBB'de yatıyor olması (OR:3.38, P<0.001), birden fazla bakteriyemi atağının olması (OR:4.05, P<0.001) NB'de mortalite için anlamlı bulundu. MRSA ve E.coli NB'ye neden olan en sık bakterilerdi. İleri yaş, YBB'de yatış, birden fazla bakteriyemi atağının olması NB için mortalite risk faktörleri olarak saptandı.

S-13**İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONSÜLTASYONLARININ ANTİBİYOTİK KULLANIMINA ETKİSİ**

Fincancı M, İzat A, Yüksel F, Soysal F, Boztaş Z, Sander S

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, İstanbul

Bu çalışmada Ağustos 2001 tarihinde belli antibiyotiklerin hastane genelinde enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonucu uygulanmaya başlamasının, enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu isteme oranı, kültür örneği alma oranları ve bu antibiyotiklerin kullanılma sıklığı üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır. Ağustos 2001-Aralık 2002 tarihleri arasında belli antibiyotiklerin (karbapenemler, glikopeptidler, piperesilin- tazobaktam, tikarsilin-klavulanat, seftazidim, sefepim, sefoperazon-sulbaktam, isepamisin, netilmisin, paranteral kinolonlar) kullanılabilmesi için istenen enfeksiyon hastalıkları konsültasyonları, enfeksiyon hastalıkları uzmanları tarafından hasta başında yapılmıştır. Bu konsültasyonlar sırasında antibiyotik başlandıktan sonra konsültasyon isteme oranı, konsültasyon öncesi ve sonrası kültür alma ve tanı uyumu oranları, konsültasyon sonrası tedavi değişimi oranları araştırılmıştır. Ağustos 2001 tarihinden altı ay önce ve altı ay sonraki belli antibiyotikler için hastane genelindeki antibiyotik tüketim değişimi incelenmiş, 2002 Aralık ayında bu tüketimin hangi boyutta olduğu belirlenmiştir. Ağustos 2001-Aralık 2002 tarihleri arasında toplam 783 hastaya enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu yapılmıştır. Bu dönemin ilk üç ayında konsültasyon öncesi antibiyotik başlama oranı %43.9 iken, son üç aylık dönemde bu oran %36.4'e düşmüştür. Konsültasyon öncesi kültür alma oranı %21.3'ten %28.9'a; toplam kültür alma oranı ise %51.2'den %78.6'ya yükselmiştir. Konsültasyonların sonucunda 62 (%7.9) olguda ilgili kliniğin ön tanısından farklı bir tanıya varılmış ve 129 (%16.47) olguda tedavi değişikliği yapılmıştır. Konsültasyonlardan önceki ve sonraki altı aylık dönemde, enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonucunda verilebilen antibiyotiklerin kullanım oranları kutu bazında karşılaştırıldığında %17.7 ile %92.7 arasında azalma, konsültasyon gerektirmeyen bazı antibiyotiklerde ise (ör:sulbaktam-ampisilin,seftriakson) %9 ile %30 oranında artma saptanmıştır. Bu etkinin 2002 Aralık ayında da devam ettiği gözlenmiştir. İnfeksiyon hastalıkları konsültasyonları kültür isteme oranını arttırmakta ve antibiyotik kullanımını ve tüketimini etkilemektedir.

S-14**HASTANE ÇALIŞANLARINDA TÜBERKÜLOZ İNSİDANSI-ÖN ÇALIŞMA**Hoşoğlu S¹, Tanrıkulu AÇ², Dağlı CE²¹*Enfeksiyon Hastalıkları, Dicle Ün. Diyarbakır*²*Göğüs Hastalıkları, Dicle Ün. Diyarbakır*

Tüberküloz hastalarına hizmet veren hastane çalışanları ciddi bir risk altındadırlar. Güneydoğu Anadolu'da tüberküloz sıklığının Türkiye ortalamasından daha yüksek olduğu da bilinmektedir. Dicle Üniversitesi Hastanesi çalışanları arasında tüberküloz geçirme insidansı retrospektif bir çalışma ile araştırıldı. 1985-2000 yılları arasında tüberküloz geçiren Dicle Üniversitesi Hastanesi çalışanlarının verilerine hastane kayıtları ve hastane personel bilgileri taranarak ulaşıldı. Hastane çalışanlarından tüberküloz enfeksiyonu geçirenlerin epidemiyolojik ve klinik bilgileri değerlendirildi. Bu dönemde 13 hemşire, dört doktor ve beş yardımcı hastane personeli olmak üzere toplam 22 hastane çalışanının tüberküloz geçirdiği görüldü. Tüberküloz geçiren hastane çalışanlarının yaş ortalamaları 24,7 ± 6,7 yıl idi. Bu dönemde ortalama hastane çalışanları sayısı 775 idi. Hastane çalışanlarında yıllık ortalama tüberküloz gelişme hızı 100.000'de 165,7 idi. Bu hız hemşireler için 100.000'de 236, yardımcı sağlık personeli için 148,8 ve doktorlar için 90,7 olarak bulundu. Tüberküloz gelişmesi mesleğe başladıktan sonraki 3,5 ± 2,4 yıl içinde ortaya çıkmıştı. Hastaların çalıştığı kliniklere bakıldığında en sık Çocuk Hastalıkları (3 kişi), Dahiliye (3 kişi), Göğüs Hastalıkları (2 kişi), Enfeksiyon Hastalıkları (2 kişi), Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (2 kişi) ve Kardiyoloji (2 kişi) şeklinde sıralandıkları görüldü. Olguların tamamı akciğer tüberkülozu formundaydı ve üçünde ilave olarak tüberküloz plörezi tablosu gelişti. Birlikte DM hastalığı olan bir doktor öldü. Diğer-

leri şifayla sonuçlandılar. Sonuç olarak hastane çalışanlarının tüberküloz geçirme riski normal popülasyona göre 2-5 kat daha bulunmuştur. Özellikle hemşirelerin mesleğe başladıkları ilk yıllarda daha fazla risk altındadırlar.

S-15**TÜRKİYE GENÇ NÜFUSUNDA KIZAMIK ANTİKOR SEROPREVALANSI**Şengül A¹, Durmaz-Çetin B², Çınar E³, Muşabak U¹, İnal A¹, Pekel A¹¹*İmmünoloji BD, GATA, Ankara*²*İnfeksiyon Hst. Kl., Şişli Etfal Eğt. ve Araştırma Hst., İstanbul*³*Kan Bankası Md., GATA, Ankara*

Son yıllarda genç erişkinler arasında, özellikle de eğitim birliklerine katılan askerlerde küçük boyutlu kızamık salgınları bildirilmiştir. Bu sebeple genç nüfustaki kızamık antikor seroprevalansının bilinmesi önem kazanmıştır. Kan donörü olarak GATA kan bankasına, ya da muayene amacıyla polikliniklere başvuran ve askerlik hizmetinde henüz 4 ayını doldurmuş 1216 askerden kan alınarak, serumları ayrı-ayrı -80°C'de saklandı. Daha sonra bu örneklerde EIA yöntemiyle IgG izotipinde kızamık antikorları araştırıldı. İncelenen 1216 örnekten 1104'ünde (%90.79) IgG izotipinde kızamık antikor saptanırken, 57 örnekte (%4.69) antikor saptanmadı. 55 örnekte (%4.52) ise equivocal sonuç elde edildi. Askerlik hizmeti öncesinde sürekli köyde yaşayan 60 kişi ayrıldığında geri kalan 1156 kişiden 1062'sinde (%91.87) antikor pozitifliği saptanırken, köylerde yaşayan 60 kişiden yalnızca 42'sinde (%70) antikor saptandı. Özellikle kırsal kesimde yaşayanlarda kızamık bağışıklığının daha düşük oranda bulunması nedeniyle bu kişilerin kışla ve okul gibi kalabalık yaşam ortamlarına girmeleri durumunda aşılınmaları faydalı olacaktır.

S-16**İSTANBUL ÇEVRESİ VE TRAKYA'DA LYME HASTALIĞI ETKENİ BORRELIA BURGDORFERİ KÖKENLERİNİN İLK KEZ SAF KÜLTÜR OLARAK İZOLASYONU, GENOTİPLENDİRİLMESİ VE EPİDEMİYOLOJİSİ**Şen E¹, Hashimoto N², Takada N³, Imai Y², Masuzawa T²¹*Yeditepe Üniv. Tıp Fak. Mikrobiyoloji B.D., İstanbul*²*Shizuoka Üniv. Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bölümü, Shizuoka*³*Fukui Üniv. Tıp Fakültesi İmmünoloji Bölümü, Matsuoka, Fukui*

Bu çalışmada İstanbul çevresi ve Trakya bölgesindeki kenelerden *B. burgdorferi*'nin saf kültür olarak izolasyonu, genotiplendirilmesi, vektör türlerinin ve enfeksiyon oranlarının saptanması amaçlanmıştır. 2002 Mayıs ayında İstanbul Avrupa yakası ve Trakya'daki arazi çalışmasında, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor sp*, *Rhipicephalus sp* türlerinden, farklı gelişim evrelerinde 312 kene bayrak ile bitki yüzeyleri ve yerdeki yaprak örtüsünden toplanmış, iç organları BSK-H besiyerine ekilerek 330C de kültür yapılmıştır. Saf kökenlerin genotipleri, rrf-rrl rDNA genleri arası uzaklık, 16S rDNA ve flagellin geni sekanslaması yöntemleri ile belirlenmiştir. PCR için 5S rDNA 3' ucu (rrf) ve 23S rDNA 5' ucuna (rrl) uyumlu primerler, flagellin ve 16S rDNA sekanslamasında 5' ve 3' uçlarına uyumlu 16SMF primerleri kullanılmıştır. Ampliconlar DNA kolonunda saflaştırılarak Thermosequenz kiti ile sekanslanmış ve nukleotid sekans artış sayıları DDBJ, EMBL ve GenBank analizi ile belirlenmiştir. Filogenetik analiz CLUSTAL-X programında komşu-birleştirme yöntemi ile, filogenetik ağaç çizimi N- J plot programı kullanılarak yapılmıştır. Yalnızca ergin *I. ricinus* kenelerinde *B. burgdorferi* bulunmuş, enfeksiyon oranları Trakya ortalaması %3.8±0.002, Sivriyerler %6.8±0.005, İstanbul-Zekeriyaköy %4.9±0.004, Karamandere %4.8±0.003, Hamidiye %2.7±0.001, Demirköy %2±0.0005, Ormanlı %1.3±0.0004, Langoz'da %1.1±0.0002 olarak hesaplanmıştır. Bir *B. burgdorferi sensu stricto*, iki *B. garinii* (Avrasya tipi), iki *B. afzelii*, dört *B. lusitaniae*, bir *B. valisiana* genotürü izole edilmiştir. Edirne, Yenice, Kırıköy, Danamandıra, Kemerburgaz'da etken bulunmamıştır. Trakya kıyı şeridi gibi kısıtlı bir bölgede, bilinen tüm *B. burgdorferi* genotürlerinin varlığı Avrupa'da ilk kez görülmektedir.

S-17

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS COMPLEX (MTBC) SUŞLARININ VARIABLE NUMBER TANDEM REPEAT (VNTR) YÖNTEMİ İLE ANALİZİSanic A¹, Cafer E², Güvenli A¹, Karadağ A¹, Tokaç M¹, Günaydın M¹¹ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Tüberkülozun bulaş kaynaklarının ve laboratuvar kros kontaminasyonunun moleküler yöntemlerle belirlenmesi son yıllarda giderek önem kazanmıştır. Bu amaçla RFLP, spoligotyping ve VNTR en sık kullanılan yöntemlerdir. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüberküloz laboratuvarında izole edilen suşların VNTR yöntemi kullanılarak bulaş kaynağının ve laboratuvar içi kros kontaminasyonun belirlenmesidir. VNTR PCR bazlı bir metod olup, 5 farklı lokusta tekrarlayan genomik bölgelerin tekrar sayısına bağlı olarak agaroz jel elektroforezindeki bantların büyüklükleri kıyaslanarak değerlendirilir. Dijital profil MS Excel programında yapılan bir tabloda kolaylıkla belirlenebilir. VNTR epidemiyolojik çalışmalarda hızlı ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. Son 6 ayda laboratuvarımızda izole edilen 36 MTBC suşuna VNTR analizi yapıldı. Çalışmamızda 36 suşta 36 farklı VNTR profili saptandı. Örneklem seçilen 10 izolata ikinci kez VNTR analizi yapıldı ve bir önceki çalışma ile uyumlu dijital profiller elde edildi. 36 suşun VNTR profilleri karşılaştırıldığında, laboratuvarımızda izole edilen suşların farklı profillere sahip olması bulaş kaynaklarının farklı olduğunu ve laboratuvar içi kros kontaminasyonun olmadığını düşündürmüştür.

S-18

TÜRKİYE'DEKİ ÇOK İLACA DİRENÇLİ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS İZOLATLARINDA RPOB, KATG, İNHA GENLERİNDE MUTASYONLARIN ARAŞTIRILMASITansel Ö¹, J Brown T², Yüksel P¹, Drobniewski F et al²¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne² Public Health Laboratory Services Mycobacteria Reference Unit and Department of Infection, Guy's, King's & St Thomas' School of Medicine, London, UK

Hem isoniazid hem de rifampisine dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarıyla meydana gelen hastalığa çok ilaca dirençli tüberküloz denir. Bu hastaların tedavisinde başarı şansı azalmaktadır. Bu çalışmaya Marmara Bölgesi'nden 58, Ege Bölgesi'nden 17, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden 7, Karadeniz Bölgesi'nden 4, Doğu Anadolu Bölgesi'nden 2, İç Anadolu Bölgesi'nden 2, Akdeniz Bölgesi'nden 2 hastadan olmak üzere toplam 92 çok ilaca dirençli *M. tuberculosis* suşu alınmıştır. Direnç testleri Middlebrook 7H10 besi yeri kullanılarak proporsiyon yöntemiyle yapılmıştır. Rifampisin direncinden sorumlu RNA polimeraz enziminin beta alt ünitesini kodlayan rpoB genindeki (27 kodon, 507-533) mutasyonların saptanması için DNA dizi analizi yapılmıştır. Suşların % 18.5'inde bu kodonlarda mutasyon bulunmamıştır. En sık mutasyonlar 531. kodonda (%53.3), 526. kodonda (%13) ve 516. kodonda (%6.5) saptanmıştır. En sık görülen amino asit değişikliği Ser531Leu

(%50) olarak bulunmuştur. İkili mutasyonlardan Ser531Leu ve Thr480Ala, Ser531Leu ve Glu504Gly, His526Asn ve Met515Val, His526Arg ve Thr508Ile daha önce literatürde bildirilmemiştir. İsoniazid direncinden sorumlu katalaz peroksidaz enzimi kodlayan katG ve mikolik asidi sentezleyen enzimi kodlayan inhA genlerindeki mutasyonlar reverse hidridizasyon yöntemiyle araştırılmıştır. KatG genindeki Ser315Thr mutasyonu suşların %56.5'inde, inhA genindeki Thr209Met mutasyonu ise %10.9'unda saptanmıştır. Bir suşta her iki gende de mutasyon bulunmuştur (%1.0). Klasik duyarlılık testleriyle direnç sonuçları 2-3 haftada saptanabilirken moleküler yöntemlerle bir kaç günde sonuç alınabilmektedir. Sadece rpoB531, rpoB526, katG315, inhA209 mutasyonlarının saptanması bile yaklaşık %66 olasılıkla ülkemizde çok ilaca dirençli *M. tuberculosis* suşlarının hızlı bir şekilde saptanmasını sağlayacaktır. Bu bilgi hastaların tedavilerinin doğru planlanmasında ve bulaştırıcılıklarının önlenmesinde yararlı olacaktır.

S-19

TÜRKİYE'DE AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNUN RİSK FAKTÖRLERİ VE MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİSİTansel Ö¹, Gündüçoğlu H², Hoşoğlu S³, Yüksel P¹, Ekuklu G⁴, J Brown T⁵, Drobniewski F⁵¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Edirne² Yüzüncüyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van³ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır⁴ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Edirne⁵ Public Health Laboratory Services Mycobacteria Reference Unit and Department of Infection, Guy's, King's & St Thomas' School of Medicine, London, United Kingdom

Türkiye'nin sosyoekonomik ve coğrafik yönden farklı üç bölgesindeki akciğer tüberküloz hastalardan 2001 yılında izole edilen Van'dan 18, Diyarbakır'dan 38, Edirne'den 20 olmak üzere toplam 76 *Mycobacterium tuberculosis* suşu bu çalışmaya alınmıştır. Duyarlılık testleri Middlebrook 7H10 besiyeri kullanılarak proporsiyon yöntemiyle, moleküler tiplendirme spoligotyping yöntemiyle yapılmıştır. Hem isoniazid hem rifampisine dirençli *M. tuberculosis* oranı Van'da %5.5, Diyarbakır'da %5.3, Edirne'de %2.5 olarak bulunmuştur. 1997 yılı istatistiklerine göre bu üç ilde, kişi başına düşen gelir en az Van'da, en fazla Edirne'de saptanmıştır. Diyarbakır ve Van'daki tüberküloz hastaları çoğunlukla ilçe ve il merkezinde, Edirne'kiler kırsal kesimde yaşamaktadır. Olguların çoğunluğunu Edirne'de erkekler, Diyarbakır ve Van'da ise kadınlar oluşturmaktadır. Akciğer grafisinde kavite varlığı Van'daki (%67) ve Diyarbakır'daki (%46) olgularda Edirne'dekilere (%19) göre önemli oranda fazladır. Balgam yayma pozitifliği Van'daki (%94) ve Diyarbakır'daki (%70) olgularda Edirne'dekilere (%55) göre anlamlı olarak yüksektir. Yaş ortalamasının en düşük olduğu il Van olup (35.6±18.4), bunu Diyarbakır (35.5±16.3) ve Edirne (50.9±15.8) izlemektedir. Spoligotyping yöntemiyle 44 suşun 13 kümede yer aldığı (%57.9), 32 suşun tamamen farklı olduğu (%42) toplam 45 farklı patem (%59.2) bulunmuştur. Beş spoligotyping ailesi 76 suşumuzun % 38'ini temsil etmektedir (T %18.4, LAM %7.9, Haarlem %6.6, S %3.9 ve X %1.3). En büyük iki kümede üç ilimizden de suşlar vardır. Spoligotyping sonuçları Türkiye'nin genelinde benzer paternlere sahip *M. tuberculosis* suşlarının yayıldığını göstermektedir. Türkiye, coğrafi konum olarak Asya ve Avrupa arasında köprü durumunda bulunmakla birlikte spoligotyping paternlerimiz Avrupa suşlarıyla uyumludur.

S-20

YOĞUN BAKIM BİRİMİNDEKİ HASTALARDAN İZOLE EDİLEN VAN A DİRENÇLİ *E. FAECALIS* VE *E. FAECIUM* KÖKENLERİNDE VAN A DİRENÇ ELEMANLARININ MOLEKÜLER ANALİZİ

Midilli K¹, Aygün G¹, Kuşkuç M¹, Mete B², Yaşar H¹, Öztürk R², Altaş K¹

¹Mikrobiyoloji, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

²İnfeksiyon Hastalıkları, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Vankomisin ve teikoplanine karşı yüksek düzeyde direnç fenotipi ile karakterize Van A direnci, genellikle plasmidler üzerinde bulunan Tn1546 ve benzeri transpozonlarla aktarılmaktadır. Bu direncin yayılımının izlenmesinde ve epidemiyolojik çalışmalarda bu direnç genlerini taşıyan elemanların analizi önem taşımaktadır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi YBB'inde belirlenen glikopeptidlere dirençli enterokok salgınında izole edilen bakterilerin moleküler yöntemlerle değerlendirilmesi planlanmıştır. Direncin PCR ile Van A direnci olduğu kanıtlandıktan sonra *E. faecalis* kökeni ile 11 hastanın dışkı ve kan örneklerinden izole edilen *E. faecium* kökenlerinden rastgele seçilen üç tanesi ileri moleküler incelemelere alındı. MİK değerleri vankomisin için >256, teikoplanin içinse ≥32-64 bulundu. Kökenlerin gösterdiği Van A fenotipi PCR yöntemi kullanılarak moleküler olarak da doğrulandı. PCR ile ORF1, VanR, VanS+H, VanA, VanX, VanX+Y, VanY, VanZ bölgeleri çoğaltıldı. Tümünün çoğalması ve özellikle VanX+Y ve VanS+H intergenik bölgelerin amplifikasyon uzunluklarının beklenen ve eşit uzunlukta olması ilk bakışta direncin ortak kökenli olduğunu destekler nitelikteydi. Bu direnci sağlayan genlerin çift yönlü DNA dizi analizi yapıldı ve bu genlerin Tn 1546 transpozonu üstünde bulunduğu saptandı. Van A direnç elemanlarını kodlayan genler üzerinde bulunan ve transpozonların sınıflandırılmasında kullanılan kritik nükleotid değişiklikleri belirlendi. Sonuç olarak; tablo 1'de sunulan kritik bölgelerdeki değişiklikler, izole edilen *E. faecium* kökenlerinin taşıdığı transpozonun aynı olduğunu, buna karşı *E. faecalis* in taşıdığı transpozonunsa bunlardan farklı olduğu saptandı.

TABLO: Nükleotid Değişiklikleri

Pozisyon	1226	4847	7658	8234	9692
Nükleotid	T	T	T	G	C
<i>E. faecium</i> 1	T	T	T_C	G_T	C_T
<i>E. faecium</i> 2	T	T	T_C	G_T	C_T
<i>E. faecium</i> 3	T	T	T_C	G_T	C_T
<i>E. faecalis</i>	T	T	T	G	C

S-21

BİR *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* KÖKENİNDE SAPTANAN YENİ BİR METALLOBETALAKTAMAZ VARYANTI :VIM-5

Midilli K, Aygün G, Kuşkuç M, Yaşar H, Ergin S, Altaş K

Mikrobiyoloji, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Gram negatif çomaklarda karbapenem direncinin bir kısmından moleküler sınıflandırılmasına göre grup B içinde yer alan metallo betalaktamazlar sorumlu tutulmaktadır. Bunlardan IMP ve VIM enzimlerinin, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* cinsi bakterilerde genellikle integronlar üzerinde buldukları ve karbapenemlere direnç kazandırdıkları çeşitli ülkelerden bildirilmiştir. Laboratuvarımızda bir üreter sistem infeksiyonu vakasından izole edilen ve standart disk difüzyon yöntemiyle, imipeneme dirençli bir *Klebsiella pneumoniae* kökeninde PCR ile VIM grubundan bir enzim saptandı. Metallo betalaktamazlar genellikle plasmidlerde bulunan integronlar üzerinde taşınmaktadır. Yapılan ileri moleküler incelemelerde bu enzimin integron üzerinde kodlandığı saptandı. Çift yönlü DNA dizi analiziyle, VIM enziminin bildirilmiş olan 4 VIM'den farklı bir amino asit dizisine sahip olduğu belirlendi. İlgili DNA dizisi gen bankasına VIM 5 olarak kaydedildi (Tablo). Elde ettiğimiz bulgu ülkemizde antimikrobik direncinden sorumlu farklı enzimlerin bulunabileceğinin iyi bir göstergesidir ve antimikrobik direncinin büyük bir sorun olduğu ülkemizde yeni direnç mekanizmalarının ileri yöntemlerle araştırılmasının yararlı olacağını düşündürmektedir.

TABLO: VIM-5 enziminin diğer VIM grubu enzimlerle homolojisi

	Nükleotid homolojisi	Amino asit homolojisi
VIM-1	%98 (16/801) nükleotid farklı	%98.2 (5/266 amino asit farklı)
VIM-2	%92 (60/801) nükleotid farklı	%90.67(25/266 amino asit farklı)
VIM-3	%92 (60/801) nükleotid farklı	%89.1 (29/266 amino asit farklı)
VIM-4	%98.4 (13/801) nükleotid farklı	%98.5 (4/266 amino asit farklı)
VIM-6	%91.6 (68/801) nükleotid farklı	%89.1 (29/266 amino asit farklı)

S-22

NÖTROPENİK ATEŞLİ KANSER HASTALARININ TEDAVİ BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Sain Güven G¹, Çakır B², Uzun Ö³, Akova M³

Hacettepe Üniversitesi: ¹İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Ünitesi, ²Halk Sağlığı Anabilim Dalı, ³İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Nötropenik ateşli kanser hastalarında hasta özellikleriyle tedavi başarısına ilişkin faktörleri bilmek, hem tedavinin etkinliğini artırmak hem de ölüm riskini azaltmak açısından önemlidir. Bu çalışmada, 1999 yılında Hacettepe Erişkin Hastanesi'nde yatan kanser hastalarından nötropenik ateş nedeni ile İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi tarafından izlenen hastaların, tanımlayıcı ve hastalık ile ilgili bazı özelliklerinin saptanması ve tedavi başarısını etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır. Tanımlayıcı tipteki çalışmada Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'nce 01/01/1999-31/12/99 tarihleri arasında takip edilen 167 hasta değerlendirildi. Verilere infeksiyon hastalıkları ünitesi hasta takip kartlarından ulaşıldı. Hastalardaki ateşli ataklar üç başlık altında gruplandı: "mikrobiyolojik olarak tanı alan infeksiyonlar", "klinik olarak saptanan infeksiyonlar" ve "nedeni bulunamayan ateş (FUO)". Sonuç "tedavi başarılı" veya "tedavi başarısız (modifikasyon ile başarılı veya başarısız)" olarak iki grupta incelendi. Aynı hastanın (eğer varsa) birden çok nötropenik ateş atağı bağımsız değerlendirilmeyeceği için hastaların sadece yatış süresindeki ilk atakları incelemeye alındı. Verilerin değerlendirilmesi için Excel 7.0 ve Statistical Package for Social Sciences 10.0 (SPSS) paket programlarından faydalandı. Çalışma grubunun %61.1'i (n= 102) erkekti. Yaş dağılımı 14 ile 83 yıl arasında değişen grupta ortalama yaş 48 olarak saptandı (st. sapma= 18 yıl). Hastaların %55.1'inde hematolojik kanser saptanırken, diğerlerinde solid tipte kanser bulunmaktaydı. Hastaların ateş etyolojisi incelendiğinde, 75 hastada (%44.9) FUO, 52 hastada (%31.1) klinik olarak tanı konmuş bir infeksiyon (18 alt solunum yolu infeksiyonu, 13 cilt/yumuşak doku infeksiyonu, 10 perianal infeksiyon, 10 baş/boyun ve üst solunum yolu infeksiyonu) ve diğerlerinde mikrobiyolojik olarak tanı konmuş bir infeksiyon (19 bakteremi, 12 oral/özefajial kandidiyazis, 6 idrar yolu infeksiyonu, 2 fungemi ve 1 peritonit) bulundu. Verilerin lojistik regresyon analizinde, tedavi başarısı sadece kişinin infeksiyon kategorisi (FUO, klinik tanı, mikrobiyolojik tanı), vankomisin ve amfoterisin B kullanması ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulundu. Hastaların primer hastalıkları ve tedavinin üçüncü günü itibarı ile ateşin düşme durumu modele eklendiğinde, infeksiyon kategorisi ve vankomisin kullanma hala hastanın tedavi başarısı ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili idi ancak, amfoterisin B ile olan ilişki istatistiksel açıdan anlamlıyı kaybetti. Buna göre, mikrobiyolojik olarak tanı konan hastalar referans kabul edildiğinde tedavi başarısı FUO grubunda 16.9 kez (%95 GA= 4.6-61.4) yüksek, klinik tanı alan grupta 1.3 kez (%95 GA= 0.4-4.3) düşük, vankomisin kullananlarda kullanmayanlara göre 7.8 kez (%95 GA= 1.5-41.3) yüksek olarak saptandı. Çalışma bulguları mikrobiyolojik olarak tanı almış hastalar ile klinik tanı konmuş hastalarda tedavi başarısının FUO grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu göstermekte ve bu grup hastalara bakımda daha dikkatli davranılması gerekliliğini vurgulamaktadır. Çalışma bulguları her ne kadar vankomisin verilen hastalarda bu antibiyotiği almayanlara göre tedavi başarısının anlamlı düzeyde yüksek olduğunu destekliyor ise de, çalışmada hastalara vankomisin tedavisi sadece endike olduğu durumlarda uygulanmıştır. Bu sonuçlar, gereken durumlarda nötropenik ateşli kanser hastalarına vankomisin verilmesinin tedavi başarısına katkı sağlayacağını destekler ancak, tek başına, vankomisin "empirik" kullanımı için yeterli kanıt teşkil etmez.

POSTER SUNUM BİLDİRİ ÖZETLERİ

P-01/01

TONSİLLEKTOMİ YAPILAN HASTALARDA TONSİL YÜZEYİ VE TONSİL İÇİ KÜLTÜRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gül M¹, Okur E², Çıragil P¹, Aral M¹, Yıldırım İ², Kılıç MA²

¹ Mikrobiyoloji ve Klin. Mik. AD. KSÜ Tıp Fakültesi
Kahramanmaraş

² Kulak Burun Boğaz AD. KSÜ Tıp Fakültesi Kahramanmaraş

Bazı çalışmalarda tonsillit etkeni bakterilerin sadece tonsil yüzeyine yerleşmediği, yüzeyden alınan kültür sonuçlarının her zaman gerçek etkeni göstermeyeceği ileri sürülmektedir. Bu çalışmada tonsil yüzeyi kültürü ile tonsil içi kültür sonuçları arasındaki farklılığın araştırılması amaçlandı. Eylül 2001 - Aralık 2002 tarihleri arasında rekürren tonsillit nedeni ile tonsillektomi uygulanan 96 hasta değerlendirildi. Operasyondan önce tonsil yüzeyinden ve operasyondan sonra tonsil içinden sürüntü örneği alındı. İzole edilen mikroorganizmalar klasik yöntemlerle tanımlandı. Patojen bakteri üremeyen 44 olgu'nun 25'inde (%56.8) tonsil yüzeyinde normal boğaz florası ürerken, tonsil içinde üreme görülmedi; 19'unda (%43.1) hem tonsil yüzeyinde hem de tonsil içinde normal boğaz florası üredi. Olguların 52'sinde (%54.1) patojen bakteri üremesi saptandı (Tablo 1). Olguların 29'unda (%55.7) tonsil yüzeyi ile tonsil içi üremesi farklı, 23'ünde (%44.2) tonsil yüzeyi ile tonsil içi üremesi aynı bulunmuştur. Tonsil yüzey sürüntü kültürleri her zaman gerçek patojeni gösteremeyebilir ve duyarlılık testlerine göre uygulanan tedaviler her zaman başarılı olamayabilir. Bu nedenle tonsil içi sürüntü kültürlerinin değerlendirilmesinin akut rekürren tonsillitin tanı ve tedavisinde yararlı olabileceği söylenebilir.

TABLO 1. Patojen bakterilerin üreme yerlerine göre dağılımı

Mikroorganizmalar	Tonsil yüzeyinde üreyenler (n)	Tonsil içinde üreyenler (n)	Tonsil yüzeyi ve tonsil içinde üreyenler (n)
qGrub A beta hemolitik streptokok	2	8	8
Metisilin duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>	2	10	2
Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	2	1	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	3
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	2	3
<i>Echerichia coli</i>	-	-	1
<i>Enterobacter</i> spp.	-	-	1
Grub F beta hemolitik streptokok	-	-	1
Grub B beta hemolitik streptokok	-	-	1
Grublandınlamayan beta hemolitik streptokok	-	-	1

P-01/02

İLKOKUL ÇOCUKLARINDA BOĞAZDA STAPHYLOCOCCUS AUREUS TAŞIYICILIĞI

Özçelik B¹, Kaynak F¹, Cesur S², Abbasoğlu U¹

¹ Farmasötik Mikrobiyoloji, Gazi Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi, Ankara

² Hıfzısıhha Tüberküloz Referans Laboratuvarı, Ankara

Toplam 300 ilkökul öğrencisinin boğaz sürüntü örneklerinde *S.aureus* taşıyıcılık oranının araştırılması, izole edilen *S.aureus* suşlarında metisilin direnci ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarının araştırılması. Suşlarda eritromisin, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, kloramfenikol, penisilin, teikoplanin ve vankomisin duyarlılığı disk diffüzyon yöntemi ile araştırıldı. Toplam 300 çocuğun 68 (%22,6)'inde *S.aureus* taşıyıcılığı belirlendi. Belirlenen 68 *S.aureus* suşunun 4 (%5,8)'ünde metisilin direnci (MRSA) saptandı, *S.aureus* suşunun 64 (%94)'ü metisiline duyarlı (MSSA) idi. MRSA suşlarında; antibiyotik duyarlılıkları penisiline %0, sefotaksime %0 belirlenirken, eritromisine %75, tetrasikline %50, trimetoprim-sulfametoksazole %75, kloramfenikole %100, levofloksasine %100, teikoplanine %100 ve vankomisine %100 olarak belirlendi. MSSA suşlarında ise antibiyotik duyarlılıkları; eritromisine %95,5, tetrasikline %92,6, trimetoprim-sulfametoksazole %97 oranında belirlenirken, kloramfenikole %100, levofloksasine %100, penisiline %100, sefotaksime %100, teikoplanine %100 ve vankomisine %100 olarak belirlendi.

P-01/03

İNFLUENZA AŞISI UYGULAMASININ ÜST SOLUNUM YOLU İNFEKSİYON SIKLIĞI, İŞGÜCÜ VE MALİYET ÜZERİNE ETKİSİ

Beker CM¹, Ceylan S², Dizer U¹, Acar A¹, Çınar E¹, Pahsa A¹

¹GATA İnfeksiyon Hst. ve Kl. Mik AD.

²GATA Halk Sağlığı AD.

Her yıl binlerce insanı etkileyen salgınlar yapabileceğimize yeteneğinde bir hastalık olan influenza, salgınlar sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar ve mortalitenin dışında önemli işgücü ve ekonomik kayıplara da yol açmaktadır. 65 yaş üstü erişkinler, küçük çocuklar, kronik hastalıkları olan, ayrıca toplu yaşam koşullarında bulunan kişiler komplikasyon ve mortalite riski açısından önemli bir gruba oluştururlar. İnfluenza aşısı, bu viral hastalığın ve ağır komplikasyonlarının önlenmesinde başvurulan başlıca yöntemdir. Bu çalışmada, influenza açısından bir risk grubu olarak değerlendirilebileceğimiz Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Sağlık Astsubay Hazırlama Okul Komutanlığı'ndan toplam 814 öğrenci, Kasım 2001 ayında inaktif ve saflaştırılmış bir split influenza aşısı (FluarixÖ, SmithKline Beecham) ile aşılanmış; influenza aşısının uygulanmadığı Kasım 2000-Mart 2001 dönemi birinci dönem ve aşılanma sonrasındaki Kasım 2001-Mart 2002 dönemi ise ikinci dönem şeklinde ele alınarak bu iki dönem çeşitli parametreler açısından karşılaştırmalı olarak irdelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Tüm sınırlılıklarına karşın bu çalışma da, risk gruplarına uygun zamanda yapılan toplu influenza aşılamasının, hastalığa bağlı işgücü kaybı ve tedavi giderlerini belirgin şekilde azalttığı ve dolayısıyla maliyet-etkin bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, Türkiye gibi gelişmekte olan ve ekonomik olanakları sınırlı bir ülkede, risk grupları dışındaki topluma genel influenza aşılamasının maliyet-etkin olmayacağı kanısındayız.

TABLO 1. Kasım 2000-Mart 2001 dönemi ile Kasım 2001-Mart 2002 döneminin çeşitli parametreler yönünden karşılaştırılması

	I.Dönem*	II.Dönem**	P
Toplam öğrenci sayısı (x)	805	814	
Viziteye çıkan toplam kişi sayısı (a)	3512	2815	
ÜSYİ nedeni ile viziteye çıkan (b)	1151	614	
toplam kişi sayısı			
a/b (%)	32,8	21,8	0,0001
İstirahat alan toplam kişi sayısı (c)	75	32	
c/b (%)	6,5	5,2	0,296
c/x (%)	9,3	3,9	0,0001
c/a (%)	2,1	1,1	0,002

* Kasım 2000-Mart 2001 ** Kasım 2001-Mart 2002

P-01/04

KRONİK SİNÜZİT NEDENİYLE OPERE EDİLEN VE ALERJİK FUNGAL SİNÜZİT ARAŞTIRILAN HASTALARDA SAPTANAN ETKENLER

Sander S¹, Serin B², Hüten O³, Yüksel F¹, Ulutürk R¹, Fincancı M¹

¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, İstanbul

²KBB Kliniği, SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, İstanbul

³Patoloji Bölümü,SK İstanbul Eğitim Hastanesi, İstanbul

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde kronik sinüzit nedeniyle opere edilen hastalarda etkenleri belirlemek. KBB kliniğinde Kasım 1999 ile Ocak 2001 tarihleri arasında kronik sinüzit nedeniyle opere edilen hastalarda ayrıntılı anamnez,KBB muayenesi, radyolojik,hematolojik,immünojenik değerlendirme yapılarak cerrahi operasyon yapılmış,elde edilen paranasal sinüs aspirasyon materyalleri steril dispozibl aspiratör kollektöre (JUN TYM-TAP®) alınarak bir saatten kısa zaman içinde mikrobiyoloji laboratuvarına taşınmıştır.Materyal koyun kanlı ve çikolatamsı agara (aerob ve anaerob),McConkey agara,antibiyotiksiz ve antibiyotikli (sikloheksimid,kloramfenikol,gentamisin) Sabouraud-dextroz agara ekilerek üremeler 24-48 saatte değerlendirilmiş; Sabouraud besiyerleri etüvde 10 gün,oda ısısında 21 güne kadar gözlemlenmiştir. Ayrıca materyal mikroskopik bakısı amacıyla Gram ve Giemsa boyama için hazırlanmıştır. Patolojik inceleme için %10'luk formol ile fikse edilen örneklerden hazırlanan preparatlar Hematoksilin Eosin ve Periodic Acid Schiff ile boyanarak incelenmiştir. Malign yada benign neoplazmi olan hastalar çalışma kapsamına alınmamıştır. 77 olgunun (44 erkek, 33 kadın) yaşları, 9-66 arasında olup; mikrobiyolojik incelemede 25 (%32,47) olguda etken mikroorganizma üretilmiştir. 18 (%23,78) olgunun; 5 (%6,49)'inde *Streptococcus pneumoniae* 2 (%2,6)'inde *Staphylococcus aureus* 2(%2,6)'inde *Klebsiella oxytoca* 2 (%2,6)'inde Koagülaz negatif stafilokok 2(%2,6)'inde *Escherichia coli* 3 (%3,9)'inde *Citrobacter diversus* 1(%1,3)'inde *Branhamella catarrhalis* 1 (%1,3)'inde *Enterobacter aerogenes* 6 (%7,92) olgunun; 3(%3,9)'inde *Alternaria alternata* 1(%1,3)'inde *Aspergillus flavus* 1(%1,3)'inde *Aspergillus niger* 1 (%1,3)'inde 1 (%1,3) 1 (%1,3)'inde *Exophiala jeanselmei* 1 (%1,3) olguda *Staphylococcus aureus* ve *Cladosporium* spp üretilmiştir. Kronik sinüzit nedeniyle opere edilen hastalarda allerjik fungal sinüzit sıklığı %9,09 bulunmuştur.

P-01/05

OTOMİKOZA NEDEN OLAN ASPERGİLLUS TÜRLERİNİN DAĞILIMI

Saniç A¹, Çelebi M², Çorum I¹, Günaydın M¹, Tanyeri Y²

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Samsun

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD, Samsun

Bu çalışmada, *Aspergillus* türlerinin, sıklıkla neden olduğu yüzeysel infeksiyonlardan biri de otomikozdur. Bu çalışmada, otomikoz şüpheli dış kulak yolu sürüntülerinden üreyen *Aspergillus* türlerinin dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır. Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'ndan Mikoloji Laboratuvarına gönderilen Dış Kulak Yolu sürüntü örnekleri Sabouraud Dekstroz Agar, Patates Dekstroz Agar (PDA) ve Mikobiyotik Agar besiyerlerine ekildi. Bu besiyerlerinde üreyen 30 *Aspergillus* türü hem makroskopik görüntüleriyle hem de PDA ile yapılan lam kültürlerindeki mikroskopik görüntülerinden elde edilen konidyofor, vezikül ve konidyospor morfolojilerine göre tanımlandı. İzole edilen 30 *Aspergillus* türünün 18(%60)'i *Aspergillus niger*, 6(%20)'i *Aspergillus flavus*, 5(%16,6)'i *Aspergillus fumigatus*, 1(%3,3)'i *Aspergillus terreus* olarak belirlenmiştir. Laboratuvarımızda otomikoz etkeni *Aspergillus* türleri arasında *Aspergillus niger*'in ilk sırayı aldığı görülmektedir.

P-01/06

SOLUNUM SİSTEMİ İNFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* SUŞLARINDA SEROTİP TAYİNİGürol Y¹, Berkiten R¹, Georgopoulos A²

¹ İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul
² Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Infektionen und Chemotherapie Mikrobiologische Laboratorien, Allgemeines Krankenhaus, Viyana

Streptococcus pneumoniae toplum kaynaklı pnömoni, akut otitis media, sinüzit ve menenjit gibi birçok hastalığın önemli etkenlerinden biridir. Pnömonokok infeksiyonlarının morbidite ve mortalitesi yüksektir. Bu tür infeksiyonlarda polisakkarid ve konjuge aşular kullanılmaktadır. Kullanılan aşuların içerdiği serotiplerle ülkemizde izole edilen suşların serotipleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma sayısı çok azdır. Bu nedenle çalışmamızda anabilim dalımızda 1999 - 2001 yıllarında çocuk ve yetişkin hastaların alt ve üst solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen 44 *S. pneumoniae* suşu serotiplendirilmiştir. Klinik örneklerin kültürü klasik yöntemlerle yapılmış; suşlar kanlı agardeki koloni morfolojisi, safrada erime ve optokin duyarlılığı testi ile izole edilmiştir. Serotiplendirme kapsül şişme reaksiyonu (Pneumotest; Statens Serum Institut, Danimarka) ile yapılmıştır. Suşların çoğu (n:18) 19F, 6B,4 ve 14 serotiplerine aittir (Tablo). Çalışmamızda 44 suştan birinin aşuların içerdiği serotiplerden farklı bir serotip içerdiği saptanmıştır. Türkiye genelindeki serotip dağılımını görmemiz ve özellikle invaziv infeksiyonlara karşı koruyucu önlemleri geliştirebilmemiz için bu tür çalışmaların devam etmesi gerekmektedir.

TABLO 1. İzole edilen pnömonokok suşlarının serotipleri.

Serotip	Suş Sayısı
19F,6B	10
4, 14	8
9L, 23B, 3, 9A	12
23F, 6A, 19C	6
16F, 10B, 10A, 33A, 11B, 17F, 33C, 7F	8
Toplam 19	44

P-01/07

PNÖMONİ TANILI ERİŞKİN HASTALARDA KÜLTÜR VE İNDİREKT FLORESAN ANTİKOR YÖNTEMLERİYLE ETKENLERİN ARAŞTIRILMASI

Bozkurt H, Çiftçi İH, Güdücüoğlu H, Andiç Ş, Berktaş M

YYÜ, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Van

Bu çalışmada, toplum kökenli pnömoni tanısı konulan hastalarda kültür ve floresan antikor yöntemleri ile etkenlerin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, klinik olarak pnömoni tanısı konmuş 50 hastada Bactec 9120 sistemi ile kan kültürü (Becton Dickinson- USA), klasik yöntemler kullanılarak balgam kültürleri yapılmış, izole edilen etkenler Sceptor (Becton Dickinson- USA) panelleri ile tanıya edilmiştir. Ayrıca hastalardan alınan serum örneklerinde indirekt floresan antikor yöntemi (Pneumslide test- Poligono Industrial Dos De Octubre) ile 9 pnömoni etkenine karşı IgM antikorları araştırılmıştır. Çalışma kapsamındaki 50 pnömonili hastanın 13 (%26)'ünde kan kültürü, 6 (%12)'sında balgam kültürü, 26 (%56)'sında ise indirekt floresan antikor yöntemi ile tanı konulmuştur. Bu üç yöntemle yapılan çalışmada sonucunda, Van bölgesinde erişkin yaş grubunda gözlenen toplum kökenli pnömoni vakalarının %18'inde *Streptococcus pneumoniae*, %12'sinde *Legionella pneumophila*, %12'sinde *Mycoplasma pneumoniae*, %10'unda İnfluenza A, %8'inde *Haemophilus influenzae*, %6'sında *Staphylococcus aureus*, %6'sında Adenovirus, %4'ünde *Klebsiella pneumoniae*, %4'ünde Parainfluenza, %2'sinde Respiratory syncytial virus, %2'sinde İnfluenza B, %2'sinde *Coxiella burnetii*, %2'sinde *Chlamydia pneumoniae*, %2'sinde *Staphylococcus epidermidis*'in etken oldukları saptanmıştır. Hastaların %10'unda etken saptanamamıştır.

P-01/08

KİNOLON DİRENÇLİ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* İLE GELİŞEN PNÖMONİ OLGUSUAygün G.¹, Yaşar H.¹, Müsellim B.², Midilli K.¹, Altaş K.¹

¹ Mikrobiyoloji Abd İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İstanbul
² Göğüs Hastalıkları Abd İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İstanbul

Pnömonokoklar penisilin ve makrolidlere geliştirdikleri direnç nedeniyle önemli bir sorun konumuna gelmişlerdir. Bu dirençli bakterileri tedavi edebilmek için geliştirilen ve özellikle solunum yolu infeksiyonlarında önerilen yeni kinolonlara da direnç geliştiği ve tedavi başarısızlığına neden olabileceği belirlenmiştir. Bu olgu pnömonokokların kinolon direnci kazanarak nasıl sorun oluşturabileceklerini gösterdiği için anlamlı bulunmuştur. OLGU: AA, 59 yaşında kadın hasta, ev hanımı. Ailevi Akdeniz Ateşi tanısıyla izlenen hasta kolşisin, KOAH tanısıyla zaman zaman düşük doz steroid kullanmaktaymış. İlk kez 1992 yılında *Nocardia* infeksiyonu tanısı almış ve tetrasiklin ile tedavi edilmiş. 2001 yılında kitle nedeniyle histerosalpingooferekтоми operasyonu olmuş ve *Nocardia* nüksü ön tanısıyla İmipenem+amikasin tedavisi sonrasında levofloksasin verilmiş. Son olarak şikayetleri başlamadan 25 gün önce levofloksasin uygulamasını sonlandırılmış (toplam 6 ay levofloksasin kullanmış). Kliniğimize başvurmadan 5 gün kadar önce ateş, öksürük, balgam şikayetlerinin artması üzerine değerlendirilmiş ve *Nocardia* infeksiyonu nüksü, tanısıyla yeniden levofloksasin başlanmış. Çekilen toraks BT incelemesinde sol orta lob parakar-diak alanda infiltrasyon bulguları *Nocardia* infeksiyonu nüksü? Pnömoni? olarak yorumlanmış. Yapılan bronkoalveolar lavaj ve balgam incelemelerinde *Nocardia* gösterilememiş ve üretilmemiştir. Direkt Gram ve kültür sonucunda hastaya pnömonokok pnömoni tanısı konmuş, izole edilen pnömonokokların disk difüzyonla yapılan duyarlılık deneyinde levofloksasin, ciprofloksasin, moksifloksasin, ofloksasine dirençli, penisilin/oksasiline, eritromisine, seftriaksona duyarlı olduğu belirlenmiştir. Hastaya klaritromisin 500 mg (2x1) başlanmış 10 gün tedavi sonrası tüm klinik bulguları düzelmiş ve bakterinin eradike olduğu görülmüştür. Sonuç olarak uzun süreli levofloksasin kullanımı kinolon dirençli pnömonokokların seçilmesi ve yayılmasında önemli bir neden olabilir.

P-01/09

LEGİONELLA PNÖMONİLİ DÖRT OLGU SUNUMU

Erdoğan H¹, Lakadamyalı H², Yılmaz A³, Ergin F⁴, Turunç T⁵, Demiroğlu YZ⁶, Azap Ö⁶, Arslan H⁴

¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Başkent Üniversitesi, Alanya

² Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Başkent Üniversitesi, Alanya

³ Nöroloji AD, Başkent Üniversitesi, Alanya

⁴ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Başkent Üniversitesi, Ankara

⁵ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Başkent Üniversitesi, Adana

⁶ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Başkent Üniversitesi, Ankara

Legionella pnömonisi: su kaynaklarında kolonize olmuş *L. pneumophila* bakterisinin aerosol halinde alınması veya aspirasyonu sonucu bulaşabilen, mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Bu çalışmada 2002 yılında Başkent Üniversitesi Alanya Hastanesi'nde toplum kaynaklı *Legionella* pnömonisi tanısıyla takip edilen dört olgunun klinik ve laboratuvar bulguları gözden geçirildi. Olgularımızın 2'si erkek, 2'si kadın olup yaş ortalaması 55.5 (39-72) yıldır. Hepsinde seyahat öyküsü, 3/4'ünde en az birtane alta yatan hastalık ve predispozan faktör hikayesi vardı. Klinik bulgularla halsizlik, öksürük, yüksek ateş gibi genel pnömoni bulguların yanısıra iki olguda gastrointestinal semptomlar (ishal, karın ağrısı), iki olguda mental durumda değişiklik ve bir olguda serebellar ataksi saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde hiponatremi, hafif düzeyde lokositoz, karaciğer enzimlerinde yükselik ortak bulgulardı. Olguların hepsinde direkt grafide akciğer infiltrasyonu vardı (lober ve yamalı tarzda) ve iki olguda hafif düzeyde plörezi infiltrasyona eşlik ediyordu. *Legionella* pnömoni tanısı idrarda *L. pneumophila* SG1 antijen pozitifliği ile kondu ve iki olguda IFA ile antikor titresinde dört kat artış gösterildi. İki olgu yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilatörde takip edildi. Bütün olgularda tedaviye (klaritromisin +rifampisin veya siprofloksasin) ilk 24 saatte başlandı ve hiçbirinde mortalite gelişmedi. Bir olgudaki varolan nörolojik tutulum (serebellar ataksi) tedaviyle kayboldu. Ağır seyirli ve akciğer dışı semptomların ön planda olduğu toplum kaynaklı pnömonilerde Lejyoner hastalığı mutlaka akla getirilmelidir. Erken başlanan spesifik tedavi mortalite azalmasına neden olan en önemli faktörlerden biridir. İdrarda antijen aranması (duyarlılığı%70-80, özgüllüğü%97-99), hastalığın başlangıcından itibaren saptanabilmesi ve sonucun kısa sürede alınması nedeniyle erken tanıda önemlidir.

P-01/10

EWGLI (THE EUROPEAN WORKING GROUP FOR LEGIONELLA INFECTIONS) BAĞLANTILI ÜLKELERDE SEYAHAT İLİŞKİLİ LEJYONER HASTALIĞININ GÖRÜLME ORANLARI VE TÜRKİYE TURİZMİ AÇISINDAN ÖNEMİ

Kayabek CY

İnfeksiyon Hst ve Kl. Mikrobiyoloji, Toplum Sağlığını Koruma ve Lejyoner Hastalığı ile Mücadele Derneği, Antalya

Teknoloji, iletişim, bilgi, kültür ve ekonomide meydana gelen gelişmelere paralel olarak, günümüzde turizm ve turist sağlığı önem kazanmaktadır. Turistler kendi yaşadıkları ortamda sağlıklı olmalarına karşın, ziyaret ettikleri yerlerde, yada kendi ortamlarına döndüklerinde hastalanabilmektedirler. Özellikle Avrupa ülkeleri, ABD ve Avustralya başta olmak üzere çeşitli ülkeler konu hakkında, geniş ve düzenli bilgiye sahip olabilmek için kuruluşlar ve çalışma grupları kurmuşlardır. Legionellaya yakalanan vakalar değerlendirilerek, hastalığın hangi ülkeden–hangi konaklama yeri (Otel, motel, tatil köyü, vs.) aracılığıyla bulaştığı tespit edilmeye çalışılmaktadır. Ülkemizde kapsayan çalışma grubu EWGLI (European Working Group for Legionella Infections) vaka tespit edilen tesislerin teşhir edilerek, rezervasyon iptallerine sebep olmaktadır. Seyahate çıkan şahsın, evinden uzakta en az bir gece veya daha fazla geçirmiş olması ve bu sürenin hastalığın başlangıcından itibaren 10 günü geçmemesi gerekmektedir. Ancak yinede kalınan yer, hastalığın kaynağı olarak direkt gösterilemez, sadece “şüpheli yer” olarak değerlendirilir. EWGLI bağlantılı ülkelere, en sık vakanın görüldüğü ilk 5 ülke 1995- 2001 yılları açısından son 6 yıllık periyot süresince incelendiğinde aşağıdaki tablo oluşmaktadır: 1-İspanya ve Yunanistan’da yıllar itibariyle artış görülmemektedir. 2-Fransa, İtalya ve Türkiye’de 2001 yılında daha belirgin olmak üzere, artış söz konusudur. 3-EWGLI bağlantılı ülkeler içinde Türkiye en üst sıradadır.

TABLO. Seyahat ilişkili lejyoner hastalığı ve ülkelerin durumu

Seyahat edilen ülke	1995 Yılı	1996 Yılı	1997 Yılı	1998 Yılı	1999 Yılı	2000 Yılı	2001 Yılı
İSPANYA	13,5	10,9	10,8	11,5	9,8	11,2	12,7
FRANSA	2,2	3,4	4,2	4,1	6,0	7,3	9,5
İTALYA	6,5	7,3	7,1	5,5	12,3	8,7	19,4
TÜRKİYE	36,4	25,6	34,0	35,1	25,3	41,7	65,2
YUNANİSTAN	14,9	17,4	15,8	11,9	18,4	16,8	13,3

P-01/11

KOAH İNFEKTİF ATAKLARDA BALGAM KÜLTÜR SONUÇLARIMIZ

Okumuş G¹, Kıyan E¹, Türközü A¹, Berkiten R², Arseven O¹, Ece T¹

¹İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs

Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Bu çalışma kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) infektif alevlenme nedeniyle başvuran olguların klinik özelliklerini ve balgam kültürlerini değerlendirmek amacıyla yapıldı. Son iki yılda kliniğimizde izlenen 119 olgunun (88 erkek, 31 kadın, yaş ortalaması: 64.9±11.5 yıl, ortalama hastalık süresi 13.5±10 yıl) %18.5’i hiç sigara içmemiş, %20.2’si hala aktif olarak sigara içmekteydi. Olguların bazı özellikleri ve kültür sonuçları tablolarda belirtilmiştir: Çalışmamızda KOAH infektif alevlenmelerinde balgamda en sık üreyen etkeni *Haemophilus influenzae* olarak saptarken beta laktam direncini düşük oranda bulduk.

TABLO 1.

Olguların Bazı Özellikleri ve Kültür Sonuçları	%	N
Son 3 ayda atak nedeniyle hastaneye yatış	41.1	49
Son 15 günde antibiyotik kullanımı	26.9	32
Bronşiektazi (Ek hastalık)	10.1	12
Lökositöz	31.1	37
Evde uzun süreli oksijen tedavisi kullanımı	17.6	21
Balgam kültüründe üreme:	63.9	76
Tek etken üremesi	69.7	53
Mikst üreme	30.3	23

TABLO 2.

Olguların Bazı Özellikleri ve Kültür Sonuçları	%	N
Balgam kültüründe en sık üreyen etkenler:		
<i>Haemophilus influenzae</i>	40.8	31
<i>Moraxella catarrhalis</i>	14.5	
<i>Klebsiella</i> spp.	10.5	
<i>Enterobacter</i> spp.	10.5	
<i>Haemophilus parainfluenza</i>	9.2	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6.6	
Beta laktam direnci	3.9	3

P-01/12

PULMONER TÜBERKÜLOZLU OLGULAR VE BUNLARLA YAKIN TEMASI OLAN HASTANE PERSONELİNDE SERUM PROKALSİTONİN DÜZEYLERİ

Kandemir Ö¹, Ulubaş B², Polat G³, Sezer C⁴, Çamdeviren H⁵, Kaya A¹

¹ Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

² Göğüs Hastalıkları AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

³ Biyokimya AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

⁴ Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezi, Ankara

⁵ Biyoistatistik AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

Serum prokalsitonin düzeyinin akut ve sistemik inflamatuvar hastalıklarda artışına ilişkin birçok çalışma mevcuttur. Ancak tüberküloz gibi kronik infeksiyon hastalıklarında prokalsitonin düzeylerine ilişkin bilgiler yetersizdir. Bu çalışmada aktif pulmoner tüberkülozlu hastalar ve bunlarla yakın temas nedeniyle risk grubunda bulunan hastane personelinde serum prokalsitonin düzeylerini değerlendirmeyi amaçladık. Bu amaçla 6'sı kadın, 24'ü erkek toplam 30 aktif pulmoner tüberkülozlu hasta ile 8'i kadın, 12'si erkek toplam 20 sağlıklı çalışmanı değerlendirildi. Dokuzu kadın 19'u erkek toplam 28 sağlıklı kan donörü ise kontrol grubunu oluşturdu. Prokalsitonin ölçümleri sandviç tip luminesan immunassay ve kaplanmış tüp tekniği kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ng/ml olarak değerlendirildi. Gruplara göre serum prokalsitonin düzeylerinin ortalaması tablo 1'de belirtilmiştir. Aktif tüberkülozlu olgular ve hastane personelinde serum prokalsitonin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken (p=0.347), aktif tüberkülozlu hastalarla kontrol grubu arasındaki fark anlamlıydı (p<0.001). Ayrıca serum prokalsitonin seviyeleri hastane personeli ve kontrol grubunda da anlamlı olarak farklıydı (p<0.001). Bu çalışma pulmoner tüberkülozlu olgular ve bunlarla yakın temaslı hastane personelinde prokalsitonin düzeylerinin artmış olduğunu gösterdi. Bu sonuç serum prokalsitonin değerlerinin uzun süre infeksiyona maruz kalan kronik olgularda inflamasyonun iyi bir göstergesi olabileceğini düşündürdü.

TABLO 1. Gruplara göre ortalama serum prokalsitonin değerleri

Gruplar	n= olgu sayısı	Ortalama PCT düzeyleri (ng/mL)	P değeri
Aktif tüberküloz	30	0.764±0.204	0.347*
Hastane personeli	20	0.687±0.249	<0.001**
Kontrol	28	0.308±0.114	<0.001***

* Aktif tüberküloz ve risk grubu, ** Aktif tüberküloz ve kontrol grubu,

*** Risk grubu ve kontrol grubu.

P-01/13

TÜBERKÜLOZ TANISINDA ICT TUBERCULOSIS HIZLI İMMÜNOKROMATOĞRAFİK TEST YÖNTEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Öğünç D¹, Günseren F², Öngüt G¹, Yaman M¹, Çolak D¹, Şekercioğlu A.O³, Öğüş C⁴, Gültekin M¹

¹ Tıbbi Mikrobiyoloji A.D Akdeniz Üniv. Tıp Fak. Antalya

² İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D Akdeniz Üniv. Tıp Fak. Antalya

³ Antalya Devlet Hastanesi Bakterioloji laboratuvarı, Antalya

⁴ Göğüs Hastalıkları A.D Akdeniz Üniv. Tıp Fak. Antalya

Sunulan çalışmada, tüberküloz tanısında ICT Tuberculosis hızlı immünokromatografik test yönteminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Nisan 1999- Aralık 2000 tarihleri arasında 72 pulmoner, sekiz ekstrapulmoner tüberkülozlu olmak üzere 80 aktif tüberkülozlu hasta ile, aynı demografik özelliklere sahip 54 sağlıklı erişkinden alınan serum örneklerinde, ICT Tuberculosis (Balgowlah, New South Wales, Australia) test yöntemi kullanılarak Mycobacterium tuberculosis (*M. tuberculosis*)'e karşı antikor varlığı araştırılmıştır. ICT Tuberculosis testi ile *M. tuberculosis*'in biri 38 kDa antijeni olmak üzere beş farklı antijenine karşı antikorlar saptanmaktadır. Çalışmamızda, pulmoner tüberkülozlu 72 hastanın 24 (%33.3)'ünde, ekstrapulmoner tüberkülozlu sekiz hastanın dördünde (%50.0) ICT Tuberculosis testi ile antikor saptanmıştır. Aktif pulmoner tüberküloz tanısında ICT Tuberculosis testinin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri, kültürle karşılaştırıldığında sırasıyla %33.3, %100.0, %100.0 ve %52.9 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, ICT Tuberculosis testi düşük duyarlılığı nedeniyle aktif tüberküloz tanısında tarama testi olarak önerilmese de tanıya yardımcı test olarak kullanılabilir.

P-01/14

MEDIASTİNAL LENF BEZİ TÜBERKÜLOZU

Akalın Ş, Çelen MK, Geyik MF, Hoşoğlu S, Ayaz C

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD

Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

Tüberküloz her doku ve organı tutabilen çok geniş klinik spektruma sahip bir hastalıktır. Akciğer dışında yerleşen ve ekstrapulmoner tüberküloz adı altında toplanan çeşitli doku ve organ tüberkülozları sinsi olarak ilerleyerek primer infeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkabileceği gibi hızla ilerleyerek akut bir tablo oluşturabilir. Tüberküloz nedeni bilinmeyen ateşin başta gelen nedenlerindedir. Dört haftadan uzun süren ateş şikayetiyle gelen, ekstrapulmoner tüberküloz olgusu irdelendi. 25 yaşında, ev hanımı, yaklaşık bir aydır süren ateş, terleme ve zayıflama şikayetiyle başvurdu. Muayenede ateş 38.4 OC ateşi ve relatif bradikardisi dışında patoloji yoktu. Laboratuvarında sedimentasyon 113 mm/saat, lökosit 7000/mm³ (%60 PNL, %35 lökosit, %5 monosit) idi. Üç günlük takip sonrası ateşin sürekli olması üzerine salmonelloz ön tanısı ile siprofloksasin 500 mg günde iki tablet başlandı. Kültürlerinde üremesi olmadı. On günlük tedaviye rağmen ateşi düşmedi. Tedavi kesilerek kültürleri tekrarlandı, balgam ve idrarda ARB arandı ve tüberküloz için ekim yapıldı. Yatışının 20. günü çekilen toraks tomografisinde multipl mediastinal lenfadenopatiler tespit edildi. Mediastinoskopi kabul etmeyen hastaya ekstrapulmoner tüberküloz olabileceği düşünülerek tedaviden taniya gitmek için dördüncü tüberküloz tedavisi başlandı. Hastanın beş gün sonra ateşi düştü. Yirmi gün sonra klinik olarak tamamen düzelen hasta kontrollere gelmek üzere taburcu edildi. İkinci ayda hastaya başka hastanede mediastinoskopi yapılmış. Patolojide kazeifikasyon nekrozu içeren granülatöz iltihap olarak değerlendirilmişti. Mediastinal lenf bezi tüberkülozu tanısı alan ve dokuz aydır takip edilen hastanın şikayetleri tekrarlamadı. Sonuç olarak, tüberküloz tanısındaki zorluklardan dolayı görüntüleme yöntemleri, tedaviden taniya gitme ve histopatoloji sebebi bilinmeyen ateşlerde başvurulması faydalı yöntemlerdir.

P-01/15

NEFROTİK SENDROMLU BİR OLGUDA GELİŞEN AKCİĞER
NOCARDIA ENFEKSİYONU

Yeşilkaya A, Memikoğlu K.O, Aygün H, Çoçka F, Tekeli E

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

Doğada yaygın olarak bulunan *Nocardia* türleri, sıklıkla immünsüpresiflerde hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlara neden olmaktadır. Nefrotik sendrom tanısı alan ve iki ay boyunca yüksek doz siklofosamid ve prednizolon tedavisi almış, pulmoner tutulumlu bir nokardiyoiz olgusu sunulmuştur. Kırkaltı yaşında, erkek hasta, kliniğimizde nefes darlığı, öksürük, pürülan balgam çıkarma, ateş ve sağ üst kadran ağrısı şikayetleri ile yatırıldı. Fizik muayenesinde; her iki hemitoraksta yaygın ral ve ronkusalı mevcuttu. PA akciğer grafisinde, bilateral parankimde yaygın kaviter lezyonları, sağda 3.- 5. kostalar arasında plevraya uzanan 2x2 cm, solda 2.- 4. kostalar arasında kavitasyon içeren 3x3 cm boyutlarında nodüler lezyonlar görüldü. Çekilen toraks tomografisinde sağ hemitoraksta ampiyem ile uyumlu görünüm, tüm zonlarda kavitasyon gösteren nodüler konsolidasyon sahaları ve değişik boyutlarda nodüller izlendi. Balgam ve pleval sıvının; modifiye EZN boyasında, filamantöz, dallanmış aside dirençli basiller, Gram boyasında gram pozitif, filamantöz dallanmış basiller görüldü ve nokardiyoiz düşünülerek 8 mg/kg/gün ko-trimoksazol başlandı. Kültür takiplerinde, 24 saat sonra tebeşir görünümde, kuru beyaz, toprağa benzer kokusu olan koloniler görüldü ve yapılan gram ve modifiye EZN boyalarında *Nocardia* spp. olabileceği düşünüldü. Yapılan biokimyasal testler sonucunda *Nocardia asteroides* olarak tanımlandı. Klinik takiplerde hastada ko-trimoksazole bağlı olduğu düşünülen anemi gelişti ve tedavi kesilerek imipenem, amikasin kombinasyon tedavisine geçildi. Tedavinin birinci ayında amikasin kesilerek 10mg/kg/gün ko-trimoksazol ilave edildi. Genel durumu düzelen, radyolojik bulgularında belirgin gerileme görülen hastanın tedavisinin 50. gününde imipenem kesildi ve ko-trimoksazol tedavisi 8 aya tamamlanmak üzere taburcu edildi. Klinik ve radyolojik bulguları çok çeşitli olduğundan tam konulması zor olan *Nocardia* enfeksiyonları, immünsüpresif tedavi alanlarda ayırıcı tanımda akla gelmelidir.

P-01/16

HASTANE KAYNAKLI İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZİS ETKENİ
OLARAK ASPERGILLUS NIGER: BİR OLGU SUNUMUÇalkoğlu M¹, Ersöz G², Otağ F³, Özge C¹¹ Göğüs Hastalıkları AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin² Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin³ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

Yaklaşık on yıldır KOAH'ı olan, sistemik ve inhaler steroid kullanmayan 53 yaşında erkek hasta dört gün önce başlayan ateş, nefes darlığı, öksürük ve balgam miktarında artış nedeniyle hastanemize başvurdu. Başka bir immünsüpre hastalığı olmayan olgunun akciğer grafisinde sağ orta-üst zonda non-homojen infiltrasyon olan hastada WBC; 18000/ml ve CRP; 298 IU/ml bulundu. Toplum kökenli pnömoni ve KOAH akut alevlenmesi tanısıyla hastaneye yatırılıp amoksisilin/klavunat ve klaritromisin ile tedavi başlandı. Ayrıca KOAH alevlenmesi nedeniyle sistemik steroid uygulandı. Alınan balgam örneğinde bol polimorfonükleer lökosit görüldü, kültürlerinde etken olabilecek bir ajan üretilmedi. İlk beş gün şikayetleri ve lökositozu gerileyen hastanın yatışından bir hafta sonra şikayetlerinde tekrar artışı ve WBC; 25000/ml oldu. Parenteral tedavi olarak seftriakson ve amikasin başlanıp amoksisilin/klavunat kesildi. Fakat nefes darlığı, terleme, fizik muayenede bilateral yaygın röküs ve wheezing olan hastanın tekrarlanan balgam kültürlerinde *Aspergillus niger* subgrup *A. carbonarius* üretti. Bronkoskopik olarak trakea ve tüm endobronşiyal duvarlarda yaygın, mukozoya yapışık, beyaz-gri membranöz görünümde lezyonlar görüldü. Bu lezyonlardan alınan biyopsi ve bronkoalveoller lavaj materyallerinin mikrobiyolojik ve histopatolojik incelemelerinde desteklemesinden dolayı invaziv pulmoner aspergillozis tanısı konuldu. Liposomal Amfoterisin B 5mg/gün dozda başlandı. Fakat solunum yetmezliği gelişmesi nedeniyle olguya mekanik ventilasyon uygulandı. Hastaneye yatışının 28. gününde destek tedavisine rağmen olgu ex oldu.

P-01/17

KRONİK NEKROTİZAN PULMONER ASPERGİLLOZ; 3 OLGU

Ertuğrul B¹, Coşkun T², Öncü S³, Tabak L², Ece T², Arseven O²¹ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D. İstanbul Üniversitesi İstanbul² Göğüs Hastalıkları A.B.D. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İstanbul³ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın

Olgu 1. 60 yaşında, kadın, ev hanımı. Yakınması; kuru öksürük, baş ağrısı, ateş. Muayenesinde vibrasyon torasik sağda azalmış, sağ alt ve orta zonlarda matite artmış, dinlemekle sağ alt ve orta zonlarda inspiryum boyunca orta- kaba raller ve sağ orta zonda lokalize wheeze duyuluyor. Alttan yatan hastalığı yok. Eksploratris torakotomi sonrası histopatolojik olarak kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz (KNPA) tanısı kondu, oral 2x200 mg/gün itraconazol tedavisi başlandı. 9. ayda tedavisi kesildi ancak 2 ay sonra yakınmaları tekrarladı. 1 mg/kg/gün dozunda amfoterisin B (Amp-B) tedavisi başlandı. 1520 mg Amp-B tedavisi sonrasında nüks görülmüdü. Olgu 2. 50 yaşında, kadın, ev hanımı. Yakınması: öksürük, balgam. Muayenesinde sol orta zonda kaba krepan raller duyuluyor. Splenomegalisi var. Bir yıldır kronik trombositopenik purpura nedeniyle oral metilprednizolon ve tip II diabetes mellitusu nedeniyle insülin kullanıyor. Akciğer grafisi; sol akciğer orta zonda kaviter lezyon. Balgam ve bronkoalveolar lavaj sıvısında *Aspergillus fumigatus* üretti. KNPA tanısı ile 1 mg/kg/gün dozunda IV Amp-B tedavisi başlandı. 2100 mg Amp-B sonrasında kreatinin yükselmesi nedeniyle oral 2x200 mg/gün itraconazol başlandı. İkinci ayda tedavisi sonlandırıldı. Ancak lezyonda gerileme olmaması üzerine sol akciğer lobektomi uygulandı. Takiplerinde nüks görülmüdü. Olgu 3. 31 yaşında, erkek, çiftçi. Yakınması; öksürük, balgam, ateş ve kilo kaybı. Başvurusundan 2 ay önce sarkoidoz tanısı ile 20 gün yüksek doz prednol tedavisi almış. Muayenesinde bilateral tüm zonlarda orta-kaba raller duyuluyor. Üç kez alınan balgam örneğinde *Aspergillus* spp. üretti. KNPA tanısı konularak 1 mg/kg/gün dozunda IV Amp-B tedavisine başlandı. 1240 mg Amp-B sonrasında tedavisi oral 2x400 mg/gün itraconazol şeklinde değiştirilen hasta halen izlenmektedir.

P-01/18

CANDIDA GLABRATA'NIN ETKEN OLDUĞU BİR AKCİĞER APSESİ

Çihangiroğlu M¹, Çelik İ¹, Koca SS², Ayan E³, Artaş H⁴¹ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ² İç Hastalıkları AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ³ Göğüs Cerrahisi AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ⁴ Radyodiagnostik AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ

Candida glabrata'nın etken olduğu akciğer apsisi son derece nadir görülmekte olup hemen daima immün yetmezlikli bireylerde ortaya çıkar. Sıklıkla azol grubu antifungallere dirençli olması açısından da önem taşımaktadır. Yirmi iki yaşında, kronik böbrek yetmezliği bulunan bayan hasta yüzünün sağ yarısındaki şişlik nedeniyle Acil servise başvurdu. Ateş: 36.7°C, Nabız: 122/dk, TA: 80/60 mmHg, solunum sayısı: 22/dk idi. Periorbital bölgeden yüzün sağ yarısına kadar uzanan ödem ve inspiryumda interkostal çekilmeleri mevcuttu. Mezokardiyak odakta 3/6 sistolodiyastolik üfürüm, sağ hemitoraksta yaygın tuber-sulf, orta ve alt zonlarda inspiratuar raller vardı. Akciğer grafisinde sağ akciğer alt zonda havalanma azlığı ve opasite izlendi. Beyaz küre: 27.800 /mm³, sedimentasyon hızı: 45 mm/saat idi. Hastada peritonisiller apse saptandı. Penisilin alerjisi olduğu için ampirik olarak levofloksasin başlandı. Tedavinin yedinci gününde genel durumunun düzelmemesi nedeniyle akciğer tomografisi çekildi. Akciğer apsisi ve ampiyem saptanan olguya kapalı sualtı drenaj tüpü takıldı. Ampiyem sıvısından *Candida glabrata* izole edildi. Kan kültürlerinde de *Candida glabrata* üretti. Olguya lipozomal Amfoterisin B başlandı. Ancak ilk dozda sistemik alerjik reaksiyon gelişmesi üzerine flukonazole geçildi. 10. günde tedaviye yanıt olmaması nedeniyle operasyon planlandı. Yatışının 12.günü operasyona alınan hastada "Destroyed Lung" görünümü olması nedeniyle pnömonektomi yapıldı. Postoperatif beşinci gün genel durumu stabil olan ve ateşi olmayan hastanın tedavisi dört haftaya tamamlandı.

P-02/01**ERİŞKİNDE BAKTERİYEL MENENJİT: 156 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Çağatay A¹, Küçüköğlü S¹, Güleç L¹, Berk H¹,
İnce N², Özşüt H¹, Eraksoy H¹, Çalangu S¹

¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

²Halk Sağlığı AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

1 Ocak 1990-31 Aralık 2002 arasında kliniğimizde takip edilen 156 hastanın 163 bakteriyel menenjit atağı (BM) klinik ve laboratuvar bulguları ile geriye dönük olarak değerlendirildi. Menenjit tanısı; öykü, fizik muayene bulguları ve beyin omurilik sıvısının (BOS) incelemeleri ile konuldu. İstatistiksel analizlerde kategorik değişkenler için ki-kare testi, sürekli değişkenler için Student-t testi kullanıldı. Hastaların 82'si (%52.6) erkek, 74'ü (%47.4) kadındı ve yaşları 15-80 (34.6±17.2) arasındaydı. Ense sertliği (%94.8) ve baş ağrısı (%92.9) en sık belirti iken ateş (%88.4), Brudzinski (%70.5), Kernig (%60.8) en sık saptanan bulgularlardı. En sık saptanan etken *Streptococcus pneumoniae* (%33.3) ve *Neisseria meningitidis* (%20.5) ve cerrahi girişim geçiren hastalarda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (%5.7) idi. Spontan bakteriyel menenjit gelişiminde en sık saptanan predispozan hastalıklar pnömoni (%12.8), kronik otitis media (%7) ve mastoidit (%3.8) idi. Ayrıca 22 (%14.1) hastada nöroşirürjikal girişim sonrası 12(%7.6) hastada kafa travması sonrasında bakteriyel menenjit gelişmişti. Mortalite hızı %5.8 (9 hasta) idi. İleri yaş ve prodromal semptomların (baş ağrısı, halsizlik, bilinç değişikliği) uzun süreli olması BM hastalarda mortalite riskini artırdığı saptandı (P=0.012, P<0.05). 16 (%6.4) hastada tedavi sonunda nörolojik sekel saptandı. BOS proteini 171.2±104.9 (R=20-674) mg/dl, lenfosit hücreleri 58±78.1 (0-300)/µl, PNL hücreleri 2128.7±3417.4 (64-22000)/µl idi. Ortalama sedimantasyon değerleri 52.2±24.93(2-116) mm/saat, C-reaktif protein 4.9±5.1(0-26) mg/dl, kan lökosit sayısı 12469.1±6434.5 (2270- 34800)/µl olarak saptandı.13 yıl süre içinde takip edilen BM' li hastaların 16'sında nörolojik sekel saptanırken 9'u kaybedildi. Kliniğimizde BM'li hastaların mortalite hızı düşük olarak değerlendirildi. İleri yaş ve prodromal belirtilerin uzun süreli olması BM' li hastalarda mortalite için risk faktörü olarak dikkati çekti.

P-02/02**AKUT MENENJİT: 25 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Baran G, Çolpan A, Akıncı E, Erbay A, Eren S, Bodur H

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

Şubat 2001- Ocak 2003 tarihleri arasında izlenen 25 akut menenjit olgusu klinik ve laboratuvar özellikleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların 22'si pürülan, 3'ü aseptik menenjit kabul edildi. 3 aseptik menenjitli olgunun birinde kabakulak menenjit saptanırken iki olguda etken tespit edilemedi. Değerlendirilmeye alınan 22 pürülan menenjit olgusunun 8'i (%36.3) kadın, 14'ü (%63.6) erkekti. Yaş ortalaması 39.2 bulundu. Olguların 21'inde(%95.4) ense sertliği, 21'inde (%95.4) baş ağrısı, 13'ünde (%59) kusma, 10'unda (%45.4) ateş vardı. 3 olguda (%13.6) rekürren menenjit varlığı, 6 olguda (%27) altta yatan hastalık mevcuttu. Olguların 5'inde (%22.7) şuur açık, 14'ünde (%63.6) konfüzyon, 3'ünde (%13.6) koma mevcuttu. Semptomların başlamasıyla hastaneye yatış arasındaki geçen süre ortalama 3.7 (1-10) gün bulundu. 22 olgunun 7'sinde (%31.3) BOS kültüründe 5 olguda *S. pneumoniae*, 2 olguda *Listeria monocytogenes*, 1 olguda *Proteus vulgaris* üreme oldu. Olguların 2'sinde (%9) kan kültür pozitifliği (2 olguda *S. pneumoniae*) mevcuttu. BOS basıncı 20 hastada (%90) yüksekti. BOS hücre sayısı 4 hastada (%18.2) 200 ile 500 arasında, 5 hastada (%22.7) 500 ile 1000 arasında, 13 hastada (%59) 1000 den fazlaydı. 18 hastada (%81.8) PMNL, 4 hastada (%18.2) lenfosit hakimiyeti vardı. BOS proteini ortalama değeri 204.7 mg /dl, BOS şekeri ortalama değeri 40.9 mg/dl. Tedavide 18 olguya (%81.8) seftriakson ve kristalize penisilin kombinasyonu, bir olguya meropenem, 2 olguya kristalize penisilin ve gentamisin kombinasyonu, bir olguya seftriakson uygulandı. 22 olgunun 15'inde sekelsiz iyileşme sağlanırken, 7 olgu (%31) kaybedildi. Kaybedilen 7 olgunun 3'ü pnömokok menenjit idi. Diğer dört olgu tedavinin ilk 24 saati içerisinde kaybedildi. Kaybedilen 7 olgunun semptomlarının başlangıcı ile hastaneye yatışları arasındaki süre diğerlerine göre daha uzun bulundu

P-02/03**SON 5 YILDA İZLENEN 76 AKUT BAKTERİYEL MENENJİT OLGUSUNUN RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

Aydın Altuntaş Ö, Yaşar Kart K, Güldüren S, Alan MS, Ergin G, Şengöz G, Nazlıcan Ö

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Kliniğimizde Ocak 1998-Aralık 2002 tarihleri arasında toplumdaki edinilmiş akut bakteriyel menenjit tanısıyla izlenen 76 olgu, epidemiyolojik, klinik, laboratuvar özellikleri ve komplikasyonlar açısından incelenmiştir. 76 menenjit epizodu geçiren 75 hastanın 55'i erkek, 20'si kadın olup, yaş ortalaması 31.3 (14-91) yıldır. Predispozan faktör olarak olguların 20'sinde otitis media, 4'ünde sinüzit, 3'ünde diabet, 2'sinde rinore, 2'sinde splenektomi, 1'inde Behçet hastalığı, 1'inde pnömoni saptandı. Rinore olan 2 olgu ve splenektomize olan 1 olgu dahil olmak üzere, toplam 13 olguda travma öyküsü mevcuttu. Kliniğimize ilk başvurduğu sırada olguların 70'inde (%92) ense sertliği, 68'inde (%89) baş ağrısı, 61'inde (%80) ateş, 47'sinde (%62) bilinç değişiklikleri, 10'unda (%13) döküntü, 9'unda (%12) herpes labialis vardı. 10 hastaya gözdebi incelemesi ve kraniyal görüntüleme sonuçları uygun olmadığı için lomber ponksiyon yapılmadı. BOS incelemesi yapılan 66 olgunun hücre sayısı ortalama 3147(8-16000)/mm³, glikoz değeri ortalama 34(1-82) mg/dl, protein değeri ortalama 277(23-792) mg/dl olarak ölçüldü. Etken patojen olarak olguların 17'sinde (%22.3) *S. pneumoniae*, 14'ünde (%18.4) *N. meningitidis*, 1'inde (%1.3) *E. coli* saptandı. 44 olguda (%57.9) etken belirlenmedi. 10 olguda (%13) komplikasyon olarak 3, 6, 7 ve 8. kraniyal sinir tutulumu, beyin absesi, subdural efüzyon, epididimit, artrit ve hemiparezi gelişti. 6 olgu (%7.9) kaybedildi. Ölen hastaların ortalama hastaneye başvurma zamanları 4.5 gün, BOS glikoz değerleri 13mg/dl idi. Diğer olguların ise, ortalama hastaneye başvurma süreleri 2.2 gün ve BOS glikoz değerleri 36 mg/dl idi. Erişkin yaş grubunda en sık akut bakteriyel menenjit etkeni olan *S. pneumoniae*, bizim yaşadığımız bölgede de en sık etken patojen olarak saptanmıştır. İzole edilen *S. pneumoniae* suşları penisiline hassas bulunmuştur.

P-02/04**C GRUBU STREPTOKOK MENENJİTİ: OLGU SUNUMU**

Özgenç O, Avcı M, Çoşkun A, Öztürk Ş, İnan N, Sungur M

SSK İzmir Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Birimi, İzmir

C grubu streptokoklar daha çok hayvanlarda patojen olmakla birlikte insanlarda ender fakat ciddi enfeksiyon etkenidirler. Farenjit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, artrit, osteomyelit, pnömoni, sinüzit, endokardit, menenjit, puerperal enfeksiyon, neonatal sepsis, bakteriyemi gibi çok çeşitli enfeksiyonlara neden olabilmektedirler. Sekseniki yaşında erkek hasta, bir gün önce başlayan yüksek ateş, halsizlik yakınmalarına bilinç bulanıklığı, dışkı ve idrar inkontinansı eklenmesi üzerine, Hastanemiz Acil Servisi'ne başvurdu; tetkik ve tedavi amacıyla İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğine yatırıldı. Öyküsünde koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus tanımlandı. Fizik bakıda ateş 39.20C, TA: 170/90 mmHg, kardiyak nabız 110/dk, ritmik, solunum sayısı 28/dk, bilinç bulanık, ense sertliği pozitif, kernig, brudzinski negatif, patolojik refleks yoktu. Laboratuvar incelemelerinde lökosit 37220/mm³, trombosit sayısı 121000, eritrosit sedimentasyon hızı 66mm/saat, kan glikozu 208 mg/dl, üre 56 mg/dl, kreatinin 1.5 mg/dl bulundu. Diğer biyokimyasal veriler normal sınırlardaydı. Beyin omurilik sıvısının (BOS) incelenmesinde basınç artmış, görünüm bulanık, BOS glikozu 34 mg/dl (eş zamanlı kan glikozu 208 mg/dl), BOS proteini 300 mg/dl, 4000 hücre/ mm³ olarak saptandı. Hastaya seftriakson 2x2g, anti-ödem ve destek tedavisi başlandı. BOS kültüründe C grubu streptokok üredi ve *Streptococcus zooepidemicus* olarak tiplendirildi. Tedaviye gentamisin 2x80 mg ve rifampisin 600 mg eklendi. Yatışının üçüncü gününde genel durumu bozulan hasta kaybedildi. Literatürde C grubu streptokokların neden olduğu akut bakteriyel menenjit olgularında ender rastlanması ve bu etkenlerle gelişen menenjitlerde mortalite oranının yüksek olması nedeniyle olgu tartışıldı.

P-02/05

METHYLOBACTERIUM MESOPHILICUM'A BAĞLI MENİNGOENSEFALİT OLGUSUÖzaras R¹, Mete B¹, Kaya G², Şen S¹, Mert A¹, Selçuk H³, Öztürk R¹, Tabak F¹¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul²İç Hastalıkları AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi³Radyodiagnostik AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Methylobacterium mesophilicum pembe pigmentli, oksidatif nonfermentatif gram negatif bir basil olup, çevreden izole edilebilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda nadiren enfeksiyonlarda etken olabileceği gösterilmiştir. OLGU: 50 yaşında bayan hasta, ani başlayan baş ağrısı, 39°C' ye varan yüksek ateş, bilinç bulanıklığı, bulantı, kusma yakınmaları ile acil polikliniğimize başvurdu. Hasta, beş yıl önce non-Hodgkin lenfoma tanısı alıp CHOP kemoterapisi sonrası hematoloji polikliniği tarafından izlenmekte idi. Fizik muayenesinde stuporu olan hastanın yer ve zaman oryantasyonu bozulmuş, ajitasyonu mevcuttu. Ense sertliği (+), Kernig (+), Brundzinski (-) idi; global kas güçsüzlüğü olan hastada ön planda meningoensefalit düşünülerek kliniğimize yatırıldı. Yapılan lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısında hücre sayısı: 1600/mm³ (lenfosit hakimiyetli) protein: 0,3 gr/dl, glukoz: 47 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri: 129 mg/dl) idi. BOS'un Gram ve EZN boyamaları negatif olarak bulundu. Lökosit: 27800 (%85 polimorfonükleer lökosit), C-reaktif protein: 105 mg/L (0-5) olarak bulundu. BOS' nın sitopatolojik incelemesinde atipik hücre görülmedi. Hastada ön planda meningoensefalit düşünülerek empirik olarak seftriakson 2x2 g/gün , ampicilin 6x2 g/gün ve dördü antitüberküloz tedavi başlandı. Yatışının 2. gününde sol hemiparezi, üst ve alt ekstremitelerde 2-3/5 kas güçsüzlüğü gelişti. Tedavinin 2. günü ateş düştü, ajitasyonu geriledi. BOS kültürünün 3. gününde *Methylobacterium mesophilicum* üredi. Tedavi sonrası hemiparezisi gerileyen hastada *M. mesophilicum*'a bağlı meningoensefalit düşünülerek antitüberküloz tedavi kesildi. Seftriakson tedavisi 21 güne tamamlandı. Hemiparezisi gerileyen hasta, 1. ay sonunda yürüyebilecek hale geldi. Serebral anjiyografisinde, lenfoma tutulumu saptanmadı. Fizyoterapisi planlanarak taburcu edildi. Genellikle çevreden izole edilen ve bazen kültür sonuçlarında kontaminan olarak karşımıza çıkan *M. mesophilicum* bağışıklığı baskılanmış hastalarda nadiren etken olarak görülebilir.

P-02/06

BAKTERİYEL-VİRAL MENENJİTLERİN ERKEN AYIRICI TANISINDA SERUM PROKALSİTONİN DÜZEYİ İLE DİĞER AKUT FAZ YANITLARININ DEĞERİTaştan Y¹, Çelebi G¹, Midilli K², Erginöz E³¹İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD²İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ,Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD³İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD

Çalışmada serum prokalsitonin düzeyi (PKT), serum C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), kan lökosit (BK) ve mutlak nötrofil sayısı (MNS) gibi göstergelerin bakteriyel -viral menenjitli çocukların erken ayırıcı tanısındaki değerinin saptanması amaçlanmıştır. Materyal-Metod: Çalışmaya, bakteriyel menenjitli (kültür pozitifliği, lateks pozitifliği veya BOS gram boyamasında bakteri görülen) ve tanıdan önce hiç antibiyotik almayan ve 4 saat öncesine kadar tek doz alan 19 (BM) ile viral menenjitli saptanan (viral seroloji, PCR ile BOS'ta viral nükleik asit saptanan) veya viral menenjit kabul edilerek hiç antibiyotik verilmeyen 36 çocuk (VM) alındı. Başlangıçta hemogram, ESH bakıldı. CRP nefelometrik, PKT ise immunoluminometrik yöntemle daha sonra belirlendi. İstatistiksel karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar : PKT, CRP, BK sayısı, MNS ortalamaları, bakteriyel menenjitlilerde (sırasıyla 27.6±49.7ng/ml , 17.1±13.5 mg/dl, 24.552 ±9640mm³, 19.900±9.237mm³), VM'lilerden (sırasıyla, 0.11±0.26 ng/ml, 0.34 ±0.60 mg/dl, 9.520 ±4232mm³, 6 509 ±3944mm³) anlamlı olarak yüksekti (p<0.0001). ESH ortalaması ise BM'liler (53.2±45.5mm/h) ile VM'liler (24.3±8.8 mm/h) arasında farklılık göstermedi. Çalışmamızda bakteriyel menenjitleri erken dönemde ayırmada sırasıyla serum PKT, CRP ve MNS'nin en önemli göstergeler olduğu belirlenmiştir.

TABLO: Göstergelerin bakteriyel menenjitleri ayırmadaki değeri

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)
Serum PKT (ng/ml)≥0.5	84	100	100	92
Serum CRP (mg/dl)≥1.8	94	97	95	97
Lökosit sayısı/mm ³ ≥15000	79	89	88	89
MNS/mm ³ ≥10000	94	97	78	97
ESH (mm/h)≥30	42	79	53	71

P-02/07

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONU İLE SEYREDEN BEHÇET HASTALIĞI OLGUSU

Çelen MK, Akalın Ş, Hoşoğlu S, Geyik MF, Çolak H, Ayaz C

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları A.B.D. Dicle Üniversitesi/ Diyarbakır

Behçet hastalığı, çok sayıda sistemi ilgilendiren iltihabi bir hastalıktır. Deri, mukoz, genital organlar, göz, eklemler, damarlar ve mide-barsak kanalını tutabilir Behçet hastalığının seyri sırasında santral sinir sistemi tutulumunda görülebilir. Bu vaka da; Enfeksiyon hastalıkları kliniğinde meningoensefalit ön tanısı ile yatırılan ve bu sırada Behçet hastalığı tanısı alan bir olgu sunulmuştur. Otuz yaşında erkek hasta üç günlük ateş, baş ağrısı ve kusma şikayetleri ile yatırıldı. Fizik muayenesinde; C, yanak mukozası ve dilinde olmak üzere 1 cm 2 4 adet oral aftlarıTMateş; 38,7 vardı.

Hastada, scrotal alanda multipl genital ülserler saptandı ve ense sertliği mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde; lökosit:18200 mm³ (%80 PNL), sedimantasyon: 47 mm/h, kan şekeri: 104 mg/dl olarak saptandı. Beyin omirilik sıvısı (BOS) incelemesinde; lökosit: 480 mm³ (%90 PNL), pandy: (++) , BOS şekeri: 38 mg/dl, protein: 189 mg/dl olarak saptandı. Kranial tomografisinde herhangi bir patolojiye saptanmadı. Akut bakteriyel menenjit tanısı alan hastaya, seftriakson 4 gr/ gün başlanarak, tedavisi 18 güne tamamlanmıştır. Behçet hastalığı immun defekte yol açması nedeniyle *Listeria monocytogenes* açısından ampicilin eklenmesi doğru olmasına karşın olumlu klinik gidiş neticesinde tekli tedavi sürdürülmüştür. Behçet tanısı alan hastanın tedavisine kolşisin eklenmiştir. Tedavi sonunda BOS bulguları düzeldi. Hastanın var olan genital ülserlerinde geçti. Sonuç olarak, Santral sinir sistemi enfeksiyonu bulguları ile başvuran hastalarda ayrıntılı hikaye ve sistemik muayene yapılmalıdır. Santral sinir sistemi enfeksiyonları ile birlikte immün sistem zayıflığına yol açan hastalıkların var olabileceği akıldla tutulmalıdır. Behçet hastalığı gibi immün defekte yol açan hastalıkların, kendilerini santral sinir sistemi enfeksiyonu ile ortaya çıkarabilirler.

P-02/08

KRONİK MENENJİT İLE KARIŞAN 2 NÖRO-BEHÇET OLGUSU

Yılmaz E, Heper Y, Kazak E, Akalın H, Mistik R

Uludağ Ü Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Bursa

Kronik menenjit ön tanısı ile izlenen olgularda enfeksiyon dışı nedenlerin de düşünülmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla nöro-Behçet tanısı alan 2 olgumuzu sunmayı amaçladık. Kliniğimize kronik menenjit tanısı ile yatırılan ve daha sonra nöro-Behçet tanısı almış olan 2 olgunun yakınması, hikayesi, fizik muayene bulgusu (özellikle tekrarlayan oral aft, genital ülser, cilt lezyonları), beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi, HLA B5 doku tiplendirilmesi, Paterji deri testi yapılmıştır. Nöro-Behçet tanısı alan 2 olgumuzun birisi kadın, diğeri erkek, yaşları 23 ve 24 idi. Hastaların semptom ve bulguları, yapılan laboratuvar incelemeleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Sonuç: Nöro-Behçet nadir görülmesine karşın, kronik SSS enfeksiyonu düşünülen, olgularda menenjit etkenlerinin gözden geçirilmesi yanında oral aft, genital ülser gibi başka birçok organlara ait semptom ve bulguların varlığında nöro-Behçet'te düşünülmalıdır.

TABLO-1: Nöro-Behçet olgularımızda semptomlar

	Yaş / cinsiyet	Baş ağrısı	Çift görme	Artralji	Oral aft/ Genital Ülser	Ateş
olgu 1	23/E	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)
olgu 2	24/K	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

TABLO-2: Nöro-Behçet olgularımızda bulgular

	Şuur durumu	Ense sertliği	Herpetik lezyonlar	Hemiparezi	Kranial sinir tutulumu	Göz bulgusu
Olgu 1	Konfü	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Olgu 2	Açık	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)

TABLO-3: Nöro-Behçet olgularımızda laboratuvar bulguları

	Lökosit sayısı/mm ³	ESH (mm/sa)	BOS'ta hücre sayısı n(% , tipi)	BOS glikozu/EKŞ (mg/dL)	BOS proteini (mg/dL)	BOS klorürü (mEq/L)	Paterji	HLA-B5
Olgu 1	18100	5	1130 (%61 lenfosit)	50/103	150	122	(-)	(+)
Olgu 2	10100	65	600 (%50 lenfosit)	43/72	60	104	(+)	(+)

EKŞ: Eş zamanlı kan şekeri ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

P-02/09

TÜBERKÜLOZ MENENJİT: 5 YILLIK DÖNEMDE 82 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kart Yaşar K, Aydın Ö, Güldüren S, Batı Kutlu S, Yıldırım F, Şengöz G, Nazlıcan Ö

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Tıp dünyasındaki ilerlemelere rağmen tüberküloz menenjit (TB-M) gerek teşhisindeki güçlükler, gerekse de tedavisi ve ciddi komplikasyonları nedeniyle hala önemli bir sağlık problemidir. Çalışmamızda Ocak 1998-Aralık 2002 tarihleri arasında

hastanemizdeki takip ve tedavi ettiğimiz 82 TB-M'li hastayı retrospektif olarak inceledik. Hastalarımızın 43'ü(%52) kadın, 36'sı(%48) erkek, yaş aralığı 15-70 ve ortalama 31,9 idi. Tanıda menenjit tablosu ile gelen hastaların anamnez, klinik özellikleri, BOS bulguları ve görüntüleme tekniklerinden yararlandı. Kliniğimize başvurduklarında hastaların 15'i(%18) TB-M için Evre-I, 48'i(%59) Evre-II, 19'u(%23) Evre-III idi. Ense sertliği hastaların %70'inde pozitif iken, meninks irritasyon bulgusu sadece %40'ında pozitif idi. Gelir gelmez hastalara lomber ponksiyon yapılmış ve *M. tuberculosis* izolasyonu için BOS, Löwenstein-Jensen besiyerine ekilmiştir. Ortalama BOS hücre sayısı 229/mm³ BOS proteini 164mg/dl, BOS glikozu 40 mg/dl bulunmuştur. 40 hastanın BOS'ndan *M. tuberculosis* izole edilmiştir (%49). Hastaların %33'ünde eşlik eden menenjit dışı organ tüberkülozu, %24'ünde eski tüberküloz hikayesi, %21'inde ailede tüberküloz hikayesi saptanmıştır. Ayrıca %72'sinde akciğer grafisinde, %62'sinde kranyal BT/MR görüntülemeye tüberkülozla uyumlu bulgular tespit edilmiştir. Hastalarımızın 72'sine(%88) izoniazid, rifampisin, morfozinamid ve etambutolden oluşan dördümlü antitüberküloz tedavi, geri kalanlara da farklı tedavi protokolleri uygulandı. 62'sine(%75) prednizolon tedavisi de verilmiştir. Hastalarımızın 56'sı(%68) tamamen iyileşirken, 14'ü(%17) hafif, 4'ü(%5) ağır nörolojik sekelle iyileşmiştir. Tedaviye rağmen çoğu Evre- III olan 8(%10) hasta kaybedilmiştir. TB-M tüberkülozun en ciddi klinik formudur. Erken teşhis ve tedavinin mortalite ve nörolojik sekel açısından önemi büyüktür.

P-02/10

ERİŞKİN TÜBERKÜLOZ MENENJİTLİ 61 OLGUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Hakyemez İ, Ersöz M, Şimşek F, Dinç E, Yıldırım T

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Erişkin tüberküloz menenjit, hızlı progresyon ve nörolojik sekeller nedeni ile yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir ekstrapulmoner tüberküloz formudur. Bu sebeple erken tanı önemlidir. Tüberküloz menenjitin kesin tanısı BOS'tan *Mycobacterium tuberculosis*'in üretilmesi ve/veya BOS'ta ARB'nin görülmesi ile olmaktadır. Genellikle ARB ve kültür sonucu olumsuz olup tedaviye tüberküloz menenjitini düşündürülen klinik ve BOS bulguları varlığında başlanır. Bu çalışmada kliniğimizde Ocak 1997-Şubat 2003 tarihleri arasında tüberküloz menenjit tanısıyla izlenen 61 olgu; öykü, klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak değerlendirilerek, prognoza etki eden faktörler saptanmaya çalışıldı. Olguların 29'u (%48.3) kadın, 31'i (%51.7) erkekti. Yaşları 14-64 arasında, ortalama 25 olarak bulundu. En sık yakınmalar baş ağrısı, bulantı-kusma, ateş, en sık tesbit edilen fizik muayene bulguları ise ense sertliği ve ateşti. Kernig ve brudzinski bulguları %30 olguda olumluydu. Bu yakınma ve bulgularla olguların 17'sinin (%28) Evre I, 36'sının (%59) Evre II, 8'inin (%13) Evre III olduğu tesbit edildi. Dört (%7) olguda beyin-omurilik sıvısında asido rezistans basil görüldü, altı (%10) olguda beyin-omurilik sıvısından *Mycobacterium tuberculosis* üretilti. 7 (%11.4) olguda ekstra- meningeal tüberküloz saptandı. Hidrosefali saptanan 12 (%19) olgunun üçüne ventriküloperitoneal şant takıldı. 7 (%11.4) hastada tedavi sırasında saptanan ancak antitüberküloz tedavi ile gerileyen multipl tüberkülozlar tesbit edildi. Beş (%8) olgu exitus oldu, üç (%5) olguda kalıcı sekel ortaya çıktı. Tüberküloz menenjitin ileri nörolojik evrede olmasının prognozu olumsuz olarak etkileyen bir faktör olduğu görüldü. BOS bulguları ve nöroradyolojik bulguların birlikte değerlendirilerek erken ön tanı ve tedavinin başlanması, nörolojik sekel ve mortalitenin önlenmesinde önemlidir.

P-02/11

TÜBERKÜLOZ MENENJİTLİ 33 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Avcı M, Özgenç O, İnan N, Mermut G, Arı A, Kuruözüm Z, Evren H, Ünal E

SSK İzmir Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Birimi, İzmir

Kliniğimizde 1996-2002 yılları arasında tüberküloz menenjit tanısıyla izlenen 20 erkek (%61), 13 kadın (%39) toplam 33 olgu anamnez, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi ve prognoz yönünden retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş aralığı 16-70 olup, yaş ortalaması 39±16 idi. Ateş, baş ağrısı, bulantı ve kusma hastaların tamamına yakınında vardı. Fizik bakıda olguların %100'ünde meninks irritasyon kanıtı olumluluğu, %82'sinde bilinç bulanıklığı ve kapalılığı, %24'ünde diplopi, %12'sinde strabismus, %9'unda fasiyal paralizi ve hemiparezi saptandı. Olguların %30'unda aktif akciğer tüberkülozu vardı. Tanı klinik değerlendirme ve tüberküloz menenjit destekler beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları ile kondu. Radyolojik olarak %9 olguda hidrosefali saptandı. BOS kültürlerinde %18 oranında asido-rezistan bakteri üretilti. Dörtlü anti-tüberküloz ajanlar, kortikosteroid ve destek tedavisi ile sağlıtılan hastaların %27'si eksitus ile sonuçlanmış olup, bu olgular evre 3 idi ve alta yatan hastalıkları vardı. Bir hasta hemiparezi seki ile izlenmektedir; diğer olgular sekelsiz iyileşti. Sonuç olarak morbidite ve mortalite oranı yüksek olan tüberküloz menenjit olgularında erken tanı ve etkili tedavi, iyi prognoz ve sekellerin önlenmesi açısından önemlidir.

P-02/12

28 TÜBERKÜLOZ MENENJİTLİ HASTANIN İNCELENMESİ

Çağatay A, Güleç L, Küçüköğlü S, Berk H, Ertuğrul B, Özüt H, Eraksoy H, Çalangu S

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Kliniğimizde takip edilen 28 tüberküloz menenjitli (TM) hasta klinik ve laboratuvar bulguları ile geriye dönük olarak değerlendirildi. Menenjit tanısı; öykü, fizik muayene bulguları ve beyin omurilik sıvısının (BOS) incelemeleri değerlendirilerek konuldu. İstatistiksel analizlerde frekans ve nonparametrik test olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastaların 17'si (%60.7) kadın, 11'i (%39.3) erkekti ve yaşları 33.7±11.8 (16-52) arasındaydı. Hastaların 5'inde akciğer tüberkülozu öyküsü, 2 HIV-pozitifliği, 1 hastada sistemik lupus eritematozus, 1 Pott hastalığı ve 1 aktif akciğer tüberkülozu vardı. İlk değerlendirmede, hastaların 15 (%53.5)'inde nörolojik evre "I", 9 (%32.1)'unda "II", 4(%14.2)'ünde "III" idi. Hastaların BT'si 4 (%14.2) hastada normal iken 24 (%85.7) hastada değişiklik saptandı. Sulkus silinmesi en sık saptanan bulgu (%92.8) idi. 12 (%42.8) hasta nörolojik seki ile iyileşti. BOS proteini 208±75.7(100-420) mg/dl, BOS glukozu 39±18 (3-70) mg/dl, BOS/kan glukoz oranı 0.32±0.13(0.03-0.58), BOS lenfosit hücreci 188.5±155.7 (0-730)/µl saptandı. Kanda lökosit sayısı 8216.7±3082 (2000-17290)/µl, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 37.7±19.3 (8-71) mm/saat, CRP 1.8±5.3 (0-5.31) mg/dl saptandı. Mortalite hızı %10.7(n=3) idi. Ölen hastaların tümünün kadın olması, hastaneye gelmeden önce varolan semptomların ortalama süresinin kısa olması [6±1.7 (4-7) gün] ve nörolojik evrenin III olması, ESH ve CRP düzeylerinin yaşayan hastalara göre yüksek olması dikkat çekici bulundu. Önceden varolan semptomların süresinin uzun olması nörolojik seki gelişiminde risk faktörü olarak saptandı (P=0.001). TM'li hastalarımızda mortalite oranının düşük olması dikkat çekici bulundu. Hastaların önceden varolan semptomlarının uzun süreli olması nörolojik seki gelişimi için risk faktörü olarak bulundu.

P-02/13

BİR OLGU NEDENİ İLE BRUCELLA MENENJİTİ VE TÜBERKÜLOZ MENENJİTİ

Türker N, El S, Müftüoğlu I, Kaptan F, Vardar İ, Erbay A, Yazıcı B

İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Atatürk Eğitim Ataştırma Hastanesi, İzmir

Gelişmekte olan ülkelerde ekstrapulmoner tüberküloz en sık görülen formu tüberküloz menenjitidir. Son yıllarda kliniğimizde tüberküloz menenjit olgularında artma gözlenmektedir. Nörobruselloz, brusellozun nadir bir komplikasyonudur. Kliniğimizde nörobruselloz ve Brucella menenjit nadir görülmektedir. Bu iki tablonun bir arada bulunduğu hastamızı kliniğimizin ilk vakası olması nedeniyle sunmayı uygun gördük. Baş ağrısı, unutkanlık, sıcak basması, sıkıntı hissi yakınmaları olan 28 yaşındaki erkek hasta konvülsyon geçirmesi üzerine başvurduğu Afyon Devlet Hastanesi'nde pürülan menenjit tanısı ile tedavi görmüş. Klinik tablosu düzelmeyen, kraniyal MR tetkikinde serebral atrofi saptanan olgu ileri tetkik için hastanemize sevk edilmiş. Fizik bakısında genel durumu orta, uykuya eğilimli ve apatik görünümdeydi. Kooperasyon kurulumuyordu. Ense sertliği yoktu. Kan tetkiklerinde Brucella aglutinasyon testinin 1/320 titrede pozitif olması dışında normal değerlerdeydi. BOS incelemesinde: görünümü ksantokromik, 85 lökosit/mm³, %98 mononükleer hücre hakimiyeti, pandy (++++), protein > 180 mg/dl, şeker %39 mg/dl, Cl 117 mEq/L bulundu. BOS'ta yinelenen incelemelere rağmen ARB görülmedi. Nonspesifik kültürlerde üreme olmadı. Serolojik olarak BOS'ta Brucella aglutinasyon testi 1/160 titrede pozitif bulundu. Bu bulgularla Brucella menenjit tanısı konulan hastaya seftriakson + doksisisiklin + rifampisin tedavisi başlandı. Takip eden günlerde klinik ve BOS bulgularında düzelme olmayan, yinelenen kraniyal MR tetkikinde hidrosefali saptanan olguya tüberküloz menenjit olasılığı nedeniyle tedavinin 15. gününde ampirik olarak izoniiazid ve pi-azolina eklendi. Bu ilaçlar eklendikten sonra olgunun genel durumu düzeldi, apatik görünümü azaldı, kooperasyon kurulabilir hale geldi. Tedavinin 40. gününde BOS spesifik kültüründe *M. tuberculosis* üredi. Tüberküloz menenjit tanısı da kesinleştiği için etambutol ve kortikosteroid eklendi. Brucella tedavisi iki ay verildi ve kesildi. Tbc menenjit tedavisi protokolüne uygun olarak ayaktan sürdürülmektedir.

P-02/14

NÖROBRUSELLOZ TANISINDA SORUNLAR

Yüce A, Karaca B, Çakır N

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD İzmir

Nörobruselloz çok farklı nörolojik klinik semptom ve bulgularla karakterize bir hastalıktır, erken ve ayırıcı tanı hastalığın prognozu yönünden önemlidir. Farklı klinik formlarla karşımıza çıkan hastalığın tanısında ortak değerler elde edebilmek amacıyla son 20 yılda değişik ülkelerden bildirilmiş, 4'ü tarafımızdan izlenmiş olan toplam 117 nörobruselloz olgusunun tanı kriterleri incelenmiştir. Buna göre olgularda Nörolojik bulgu ve belirtiler saptandı BOS biyokimyasında hücre sayısı 0- 1460/mm³ ortalama 210/mm³, (MNH) protein 9-9600 mg/dl ortalama 4274 mg/dl BOS kültür pozitifliği %36,9 Kan kültürü pozitifliği %40 BOS aglutinasyonu (Wright) %61 oranında düşük titrede pozitif (1/10-1/160) BOS aglutinasyonu (Coombs) %60 oranında pozitif (1/40-1/160) Serum aglutinasyonu (Wright) %93,5 oranında pozitif, %70,5 yüksek titrede pozitif 1/320-1/1280) saptandı. BOS aglutinasyonu düşük titrede veya negatif olan 8 olgu ile serum aglutinasyonu düşük titrede veya negatif olan 9 olgunun BOS Coombs değerleri pozitif olarak saptandı. İncelenen 117 olgudan elde edilen verilere göre nörobruselloz tanısında dikkat edilmesi gereken faktörler şunlardır: Özellikle endemik bölgelerde nedeni açıklanamayan nörolojik belirtiler gösteren hastalarda nörobrusellozdan şüphelenilmeli, öykü dikkatli alınmalı, sistemik bulgu/belirtilerin varlığı, süresi araştırılmalı, aglutinasyon testleri en önemli tanı yöntemlerinden biri olduğu için, serum ve BOS'taki antikorları saptamaya yönelik çaba harcanmalı, gerekirse birkaç serolojik test birlikte çalışılmalıdır. Birçok laboratuvar Rose Bengal tarama testi negatifliğinde diğer aglutinasyon testlerinin uygulanmaması gibi bir davranış içindedir. Oysa klinik seyri uzun olduğu kronik olgularda Rose Bengal ve Wright testleriyle ortaya konulamayan antikorların Coombs testiyile saptanma olasılığı nedeniyle diğer aglutinasyon testlerinin negatif ya da düşük titrede pozitif olduğu durumlarda özellikle BOS'ta Coombs testi mutlaka yapılmalıdır.

P-02/15

NÖROBRUSELLOZ: 9 OLGUNUN İRDELENMESİ

Heper Y, Yılmaz E, Akalın H, Mıstık R, Helvacı S

Uludağ Ü. Tıp Fakültesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Bursa

Bruselloz primer olarak lenforetiküler sistemi ve sıklıkla lokomotor sistemi tutan ve bazen MSS'yi enfeksiyon bulguları ile karşımıza çıkan multisistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada; kliniğimizde izlediğimiz nöro-bruselloz olgularını klinik, laboratuvar, tedavi ve prognozları açısından irdelemeyi amaçladık. 1986-2001 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde takip edilen toplam 328 bruselloz olgusu arasındaki 9 (%2.7) nörobruselloz olgusu retrospektif olarak incelendi. Tanı; MSS enfeksiyonlarının klinik bulguları yanında, beyin omurilik sıvısında (BOS) bakteri izolasyonu ve /veya BOS'ta herhangi bir titrede *Brucella* antikorlarının varlığı, anormal BOS bulguları ile kondu. Çalışmaya alınan 9 olgunun 5'i erkek, 4'ü kadın, yaşları 23-71 (ortalama±standart sapma; 39.3±14.8) arasında idi. Olguların 2'sinde eklem ağrısı, 2'sinde terleme, 6'sında baş ağrısı, 1'inde epileptik nöbet, 3'ünde konuşamama, 1 olguda halsizlik ve iştahsızlık yakınmaları mevcuttu. Yapılan fizik muayenede olguların 7'sinde ateş yüksekliği, 7'sinde ense sertliği, 5'inde şuur bozukluğu, 2'sinde hepatomegali, 4'ünde splenomegali mevcut idi. Hastaların BOS ve kanında *Brucella* spp üremesi ve *Brucella* agglütinasyonu aşağıdaki tabloda sunulmuştur. Tedavide doksisisiklin, streptomisin, rifampisin, kotrimoksazol ve seftriakson ilaçlarından 3'lü kombinasyon şeklinde verildi. İzlediğimiz 8 olguda tedavi en az 60 gün, en fazla 240 gün (ortalama±standart sapma 140.7±57.3) sürdürüldü. Bir olgu 10. günde gastrointestinal sistem kanamasından dolayı kaybedildi. Diğer 8 hastada tedavi sonrası hiçbir sekel olmadığı gözlemlendi. Tartışma ve Sonuç: Brusellozun klinik tablolarının çeşitliliği, birçok enfeksiyon ve enfeksiyon dışı hastalığın ayırıcı tanısında yer alması düşünülerek nonspesifik nörolojik semptomların varlığında, şuurda değişiklik, ense sertliği gibi bulgular olmadan da karşımıza nörobrusellozun gelebileceği unutulmamalıdır. Kan ve BOS'ta tüm tetkikler eksiksiz yapılmalı ve tedavide BOS'a geçen kombinasyonlar uygulanmalı, tedavi süresi hastanın kliniği, BOS bulgularındaki düzelmeye göre belirlenmelidir.

TABLO: 9 olgunun kan ve BOS kültürlerinde *Brucella* spp üremeleri ve BOS'ta *Brucella* agglütinasyonları

Hasta no	Kan Kültürü	BOS kültürü	BOS'ta RB	BOS'ta BA	Coombs'
1	(+)	(-)	X	X	X
2	(-)	(-)	(+)	1/160	X
3	(-)	(-)	(+)	X	X
4	(-)	(-)	(+)	1/80	1/640
5	(-)	(+)	(-)	1/20	X
6	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
7	(-)	(-)	(-)	(-)	X
8	(-)	(+)	(-)	(-)	1/40
9	(-)	(-)	(+)	1/80	1/160

X: Yetersiz BOS nedeniyle testler yapılmadı. RB: Rose Bengal BA: *Brucella* agglütinasyonu

P-02/16

BRUSSELLA MENENJİTİ: ÜÇ OLGU SUNUSU

Ceran N, Yüksel S, Erdem İ, Metin F, Özyürek S, Göktaş P

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Brusellozun seyrek görülen komplikasyonlarından biri de menenjitir. Akut ve kronik enfeksiyon seyri gösteren menenjit, nörobrusellozun en sık görülen klinik formu olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışmamızda, meningoensefalit kliniğiyle seyreden üç

nörobruselloz olgusu sunulmaktadır. Olguların üçü de erkek olup, yaşları 36, 15 ve 14'tür. İlk olguda, iki aydır yüksek ateş ve baş ağrısının gözlemlendiği subakut bir klinik bulunmaktaydı. İkinci olguda, yakınmaları bir hafta önce başlamış olup, akut bir klinik gözlenmiştir. Üçüncü olguda ise bir aydır ateş, baş ağrısı yakınmaları ile akut brusellozun seyri sırasında menenjit gelişmiştir. Her üç olguda da beyin-omurilik sıvısında (BOS) pleositoz, protein yüksekliği ve glukoz değerinde düşme bulunmaktaydı. BOS bulgularında protein yüksekliği, hücrelerde mononükleer üstünlüğü dikkati çekmiş olup, kronik menenjit ayırıcı tanısı için yapılan tetkikler sonucunda tanı konulmuştur. İki olguda serum ve BOS'ta brusella için standart tüp agglütinasyonunun (STA) pozitif sonuçlanmasıyla tanı konulmuş, hemokültürde ise üreme olmamıştır. Üçüncü olguda serumda STA pozitifliği tespit edilmiş, ardından hemokültürde üreme gözlenmiştir (*B. melitensis*). Diğer laboratuvar bulguları nonspesifik olup, taniya fazla katkısı olmamıştır. Nörolojik muayenede menenjit dışında bir patoloji saptanmamıştır. Üçüncü olgudaki splenomegali dışında, fizik muayenede bir özellik bulunmamıştır. Kranial BT veya MR'da patolojik bulgu gözlenmemiştir. Tanı konulduktan sonra uygulanan üçlü tedaviye olumlu yanıt alınmış, ateş 1. olguda 4, 2. olguda 15, 3. olguda 3 günde normale inmiştir. Bu sunu ile, ülkemizde menenjitli olguların etyolojisinde brusellozun da hatırlanmasının uygun olacağı vurgulanmak istenmiştir.

P-02/17

SPONDİLODİSKİT VE MENENJİT İLE SEYREDEN BİR BRUSELLOZ OLGUSU

Namıdur M, Karaoğlan İ, Bayazıt N, Baydar İ

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

Başta retiküloendotelial sistem ve iskelet sistemi olmak üzere bir çok dokuların tutulabileceği sistemik bir enfeksiyon hastalığı olan bruselloz bölgemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Santral sinir sistemi ve vertebra tutulumu olduğunda brusellozun tanısı ve tedavisi daha da zorlaşır. Bu sistemlerin tutulumunda özellikle ülkemiz için önemli bir sağlık sorunu olan tüberküloz ile ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir. Altı aydır aralıklı olarak baş ağrısı, sırt ağrısı, eklem ağrıları olan, 52 yaşında erkek hastanın son 7 gündür baş ağrısının şiddetlenmesi, kusma ve bilinç bulanıklığı yakınmalarının başlaması üzerine acil servisimize getirildi. Hastanın fizik muayenesinde; Ateş 39°C, Kan Basıncı: 120/80 mmHg, bilinç konfüze, iki pozitif ense sertliği mevcuttu. Laboratuvar bulgularında; normal lökosit sayısı ile birlikte rölatif lenfomonositoz, eritrosit sedimentasyon hızı 42 mm/saat idi. Biyokimyasal tetkiklerinde alkalen fosfataz yüksekliği dışında patolojik bulgu yoktu. Bu bulgularla menenjit düşünülerek lomber ponksiyon yapıldı. BOS hafif ksantokromik, 120 lökosit/mm³ (%85'i lenfosit), glukoz 32 mg/dl, protein 180 mg/dl idi. BOS'un Gram ve ARB boyamasında mikro-organizma görülmedi. BOS ve kan kültürleri alındı. Bu bulgularla hastada tüberküloz menenjit düşünülerek dörtlü anti-tüberküloz tedavi başlandı. Tedavinin 5. gününde hastanın bilinci düzeldi diğer klinik bulguları geriledi. Tedavinin 7. Gününde kan kültüründe *Brucella melitensis* üredi. Serum ve BOS'ta yapılan Wright testinde sırası ile 1/640 ve 1/160 titrede pozitiflik saptandı. Bu bulgularla hastada brusella menenjitini düşünülerek rifampisin, doksisisiklin ve kotrimoksazol başlandı. Hastanın alkalen fosfataz yüksekliğini araştırmak için yapılan kemik sintigrafisinde torakal 8 ve 9. vertebra korpuslarında radioaktif tutulumda artma saptandı. saptandı. Bu bölgenin CT ile incelenmesi sonunda 8 ve 9. vertebralarda ve intervertebral diskte ve vertebraların ön komşuluğundaki yumşak dokuda infektif prosesi düşündürülen değişiklikler saptandı. Tedaviye 4 ay devam edildi, tedavi sonrası bir yıldır takip edilen hastada nüks saptanmadı. Bizim bölgemiz gibi tüberküloz ve brusellozun sık görüldüğü bölgelerde, menenjit ve spondilodiskit olgularında bruselloz da düşünülmesi ve bruselloz için bakteriyolojik ve serolojik testler mutlaka yapılmalıdır.

P-02/18

ENTEROVİRÜS MENENJİTİ: İKİ OLGU SUNUMU

Özaras R, Çelik A.D, Ergin S , Mert A, Tabak F, Midilli K, Öztürk R

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Enterovirüsler viral menenjitlerin en sık etkenidir. Burada beyin omurilik sıvısında (BOS) polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile saptanan enterovirüse bağlı iki menenjit olgusu sunmaktayız. 32 yaşında erkek hasta, üç gün önce başlayan el ve ayaklarda eklem yerlerinde ağrı, halsizlik, yüksek ateş ve baş ağrısı yakınması ile başvurdu. Ateşi 37,6°C idi. Ense sertliği vardı. CRP 40. 7 mg/L (N<5), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 36 mm/saat bulundu. Lomber ponksiyonda açılış basıncı 420 mm-su, BOS görünümü berraktı. Hücre sayısı 1000/mm³ (%95 lenfosit), protein 30 mg, glukoz 60 mg/dl (kan şekeri 80 mg/dl), PZR ile enterovirüs RNA (+) bulundu. Bu bulgularla hasta viral menenjit tanısı ile izlendi. Olgu 2: 21 yaşında kadın hasta bir hafta önce başlayan ateş, baş ağrısı, yaygın eklem ağrısı, halsizlik yakınması ile başvurdu. Ateşi 39°C, nabız 118/dakika, somnolans, göğüs ve karında makülopapüler döküntü saptandı. CRP 22. 3, ESH 28 mm/saat bulundu. Lomber ponksiyonda açılış basıncı 410 mm- su, BOS görünümü berraktı. Hücre sayısı 884/mm³ (%90 lenfosit), protein 46 mg, glukoz 56 mg (kan şekeri 104 mg/dl), PZR ile enterovirüs RNA (+) bulundu. Hasta bu bulgularla viral menenjit tanısı ile izlendi. Bulduğumuz kadarı ile Türkçe literatürde bu güne kadar BOS' ta PZR yöntemi ile enterovirüs RNA pozitifliği saptanarak tanısı konulan erişkinde viral menenjit olgusu bildirilmemiştir. Etiyolojik ajanın tam olarak belirlenmesinin ülkemizin verileri açısından yararlı olacağını düşünmekteyiz.

P-02/19

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS'IN NEDEN OLDUĞU BİR MENİNGOENSEFALİT OLGUSU

Akçağlar S, Sevgican E, Heper Y, Akalın H, Ener B, Töre O

Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa

AIDS, steroid ve immünpresif ilaç kullanımı, lenforetiküler maligniteler, Sarkoidoz ve Diabetes mellitus gibi alta yatan hastalıkları olan hastalarda *Cryptococcus neoformans* meningoensefaliti gelişebilir. 20 yıldır tip II Diabetes mellitus ve 4 yıldır kronik böbrek yetmezliği tanıları ile takip edilen 75 yaşındaki bir erkek hastada gelişen *Cryptococcus neoformans* meningoensefaliti sunulmuştur. Kliniğimize ya-

tısından 15 gün önce başlayan başağrısı ve daha sonra ateş yüksekliği, kusma, konuşma bozukluğu ve şuur bulanıklığı gelişen hastanın yapılan fizik muayenesinde ense sertliği mevcut idi. Yapılan BOS incelemesinde ise 50 lökosit/mm³ (%52 PNL), protein 292 mg/dl ve BOS glukozu/kan glukozu 78/261 mg/dl olarak saptandı. Hastaya menenjit ve ensefalit ön tanıları ile seftriakson + ampicilin + asiklovir başlandı. Yatışının 2. gününde LP tekrarı yapılan hastanın BOS direkt boyasız incelemesinde maya hücreleri saptanması üzerine tedaviye flukonazol (400 mg/gün, IV) eklendi. Seftriakson ve asiklovir kesildi. Anti-HIV negatif bulundu. Hastanın genel durumunda düzelme olmadı ve daha sonra nozokomiyal pnömoni gelişti. Hasta yatışının 8.gününde kaybedildi. Her iki BOS kültüründe *Cryptococcus neoformans* üredi. Diabetes mellitus' u olan hastalarda *Cryptococcus neoformans*' in meningoensefalit tablosuna yol açabileceği akıld tutulmalıdır. Mikoloji laboratuvarlarının bu konudaki dikkatini artırması büyük önem taşımaktadır.

P-02/20

CRYPTOCOCCUS ALBIDUS MENENJİTİ

Görenek L¹, Yıldırım Ş.T², Dizer U¹, Saraçlı M. A², Beker C. M¹, Kılbacak İ¹, Doğanç L², Pahsa A¹¹GATA enfeksiyon Hst. ve Kl. Mik. AD. Ankara²GATA Mikrobiyoloji ve Kl. Mik. AD. Ankara

Yüksek ateş, şiddetli, baş ağrısı, halsizlik şikayetleri olan 21 yaşında erkek hastanın fizik muayenesinde yüksek ateş, ajitasyon, ense sertliği saptandı. Hastada alta yatan bir patoloji (diabet, lenfoma v.b) yoktu. BOS bulgularına dayanarak hastaya empirik olarak sefotaksim, 4x3 gr IV şeklinde başlandı. Tedaviye 14 gün devam edildi. Hastanın kliniğimize yatışından beş gün sonrasında ateşi devam etti. Sonraki günlerde hastanın ateş şikayeti kayıp olmasına rağmen çok şiddetli baş ağrısı şikayetleri geçmedi. BOS bulgularında belirgin düzelme olmadı. BOS bulgularıyla tablo'da sunulmuştur. BOS'da *Cryptococcus albidus* üretilti. Hastaya flukonazol (1x400 mg/gün) tedavisi başlandı. Aynı hafta içerisinde yinelenen BOS kültüründe etken yeniden izole edilemedi. Üç hafta sonra yapılan BOS kontrollerinde hücre sayısında azalma belirlendi, hastanın şiddetli baş ağrıları düzeldi. Hasta antifungal tedaviden yarar gördü. Altı haftalık tedavi sonrası BOS'da hücre tespit edilmedi ve klinik olarak tam düzelme belirlendi. Kriptokoklar önemli menenjit etkenlerinden biridir. Kriptokokların en az 39 türünün olduğu bilinmektedir. Kriptokok menenjitleri bunlardan en sık *C. neoformans* ile gelişmekte olup, kriptokok menenjitini denildiği zaman akla bu tür gelmektedir. Olgumuzda BOS'da *C. albidus* üredi. *C. albidus*' un nonpatojen saprofit olduğu bildirilmekle birlikte bu etkene bağlı menenjit olguları da bildirilmektedir. Hastamızda antibakteriyel tedaviye yanıt alınamaması, antifungal tedaviden sonra BOS bulguları ve kliniğinde belirgin düzelme belirlenmesi olguda infeksiyöz etkenin *C. albidus* olduğunu desteklemektedir. Bu olguda tedaviye direkt olarak flukonazol ile başlanması ve yanıt alınması önemlidir.

TABLO: BOS Bulguları (P02-/20)

Tarih	Görünüm	Renk	Basınç	Pandy	protein (mg/dl)	Şeker (mg/dl)	Hücre	Kültür
22.10.02	Bulanık	Ksantokromik	Artmış	+++			1500 (%90 PMNL)	Negatif
27.10.02	Berrak	Renksiz	Artmış	Negatif	49	65 (109)*	145 (%60 PMNL)	Negatif
30.10.02	Berrak	Ksantokromik	Artmış	Negatif		49	380 (%90 PMNL)	Negatif
04.11.02	Berrak	Renksiz	Artmış	Negatif			20 (%100 PMNL)	C.albidus
12.11.02	Berrak	Renksiz	Normal	Negatif	11	45 (93)*	60 (%65 MNL)	Negatif
19.11.02	Berrak	Renksiz	Normal	Negatif	62	47 (90)*	90 (%100 MNL)	Negatif- Tedavi başlandı
10.12.02	Berrak	Renksiz	Normal	Negatif	37	45 (77)*	20 (%100 MNL)	Negatif
07.01.03	Berrak	Renksiz	Normal	Negatif	31	52 (89)*	Yok	Negatif

(*):Eş zamanlı kan şekeri

P-02/21**ONBİR HERPES SİMPEKS MENİNGOENSEFALİTLİ OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ceran N, Öztürk-Engin D, Çomoğlu Ş, Karagül E, Göktaş P

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Herpes simpleks virus ensefaliti merkezi sinir sisteminin en yaygın ve en ciddi enfeksiyonlarından biridir. Erken tanı ve tedavi, hastalığın prognozunu belirlemede çok önemlidir. Bu çalışmada 11 herpes simpleks meningoensefalitli olgu sunulmuş, klinik özellikleri, tanıda kullanılan yöntemler, tedavi ve prognozlarının tartışılması amaçlanmıştır. Olguların tanısı klinik bulgular, beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları, EEG bulguları, kraniyal MR bulguları sonucu konulmuştur. Bilinç değişikliği en çok görülen bulgu olup, değişik derecelerde saptanmıştır. Ense sertliği bütün olgularda gözlenmiştir. İki olguda konvülsiyon geçirme öyküsü, altı olguda nörolojik defisit saptanmıştır. BOS incelemesinde tüm olgularda pleositoz olup, lökosit sayısı 50-200 mm³ arasında bulunmuştur. Dört olguda BOS'ta eritrosit görülmüştür. Olguların yedisine EEG çekilebilmiştir. EEE çekilen olguların tümünde temporal lokalizasyonlu, değişik derecelerde organizasyon bozukluğu saptanmıştır. Olguların tümünde kraniyal MR'da 4'ü bitemporal olmak üzere, temporal lob tutulumu gözlenmiştir. Tedavide bütün olgulara asiklovir uygulanmıştır. İki olgu (%18.1) hastanede yattığı sırada, bir olgu (%9) ağır sekellerle taburcu olduktan iki ay sonra kaybedilmiştir. Üç olguda (%27.2) hafif ve orta derecede sekel kalmış olup, beş olguda (%45.4) tam iyileşme elde edilmiştir. Çalışmamızda EEG ve kraniyal MR kesin tanı yöntemi olmasa da, hızlı ve pratik olup, sonuçları klinikle uyumlu bulunmuştur. Son yıllarda PCR yöntemiyle HSV-DNA tespiti kesin tanıya oldukça güvenilir bulunmakta, fakat şu an ülkemizde yaygın çalışılmamaktadır. Herpetik ensefalitli olgularda tanıda gecikmenin prognoz üzerinde olumsuz etkileri gözlenmiş olup, hızlı, pratik, ekonomik ve spesifik tanı yöntemlerine gereksinim olduğu düşünülmektedir.

P-02/22**DİYABETES MELLİTUSLU HASTADA HERPES ZOSTER MENİNGOENSEFALİTİ: BİR OLGU SUNUMU**

Ertek M, Erol S, Parlak M, Taşyaran MA

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum

Herpes zoster VZV'nin primer enfeksiyonundan sonra reaktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan, periferik sinir tutulumu ile karakterize ve tek bir dermatoma lokalize vezikülo-büllöz döküntü, ağrı, parestezi ile ortaya çıkan hastalıktır. Bu hastalıkta görülebilen meningoensefalit ise yaşlı ve immun yetmezliklerde ve özellikle deride yaygın zosteri olanlarda görülen bir komplikasyondur. Yaklaşık 15 yıllık tip II diyabet öyküsü olan 72 yaşında bayan hasta dört gün önce alınının sol tarafında ağrı, kızamıklık ve döküntü şikayetleri ile başlayan ve üç gün sonra baş ağrısında artma, bilincinde bozulma, konuşamama, bulantı ve kusma yakınmaları ile kliniğimize getirildi. Fizik muayenede; ateş 38,2°C olup, şuur somnole, oryantasyon ve kooperasyon bozuk, meninks irritasyon bulguları pozitif, sol frontal bölgede 15-20

cm alanı kapsayan zemini eritemli veziküler döküntüler ve sol göz konjonktivasında hiperemi saptandı. Laboratuvar bulguları; lökosit 7700/mm³, sedimentasyon hızı 40 mm/saat, CRP 0.6 mg/l, açlık kan şekeri 152 mg/dl, beyin omurilik sıvısının incelemesinde; basınç hafif artmış, görünüm berrak, renksiz, sitolojik değerlendirmede 260 hücre/mm³ (hücrelerden 250'si MNL, 10'u PNL), protein 200 mg/dl, glukoz 86 mg/dl olarak saptandı. Herpes zoster meningoensefaliti tanısı konulan hastaya 30 mg/kg gün IV asiklovir başlandı. İstenecek göz konsültasyonunda oftalmik zoster olmadığı ve gözdeki hipereminin konjonktivite bağlı olduğu rapor edildi. Klinik olarak izleminde üçüncü günü bilinci normale dönen hastanın onuncu günden sonra döküntülerinde gerileme oldu iki haftalık tedaviyi takiben şifa ile taburcu edildi. Sonuç olarak, Herpes Zoster (Zona) hastalığının yaşlılarda ve özellikle alta yatan hastalığı nedeniyle immünsupresye olan hastalarda meningoensefalit, serebral granülo-matöz anjiit, segmental radikülo-miyelit ve kraniyal nöropati gibi santral sinir sistemi patolojilerine ve pnömoni, hepatit gibi komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle bu hastalarda zona tanısı konulduktan sonra antiviral tedaviye hemen başlanması gerekmektedir.

P-02/23**EPİDURAL APSE: ÜÇ OLGU**Berk H¹, Çağatay A¹, Özsüt H¹, Eraksoy H¹, Çalangu S¹, Çoban A², Öge AE², Kırış T³*¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul**²Nöroloji AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul**³Nöroşirürji AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul*

Spinal epidural apse (SEA) yıllık ortalama 10000 hastane başvurusundan 1.96'sında görülen oldukça nadir bir hastalıktır. Ancak erken tanı konulup acil mediko-şirürjikal tedavi başlanmazsa kalıcı nörolojik hasara ve %59 oranında mortaliteye neden olabilmektedir. Hastaların takip ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım benimsenmelidir. 65 yaşındaki erkek hasta bel ağrısı, yürüyememe şikayetiyle başvurdu. Ateşi, lökositozu olmayan, sedimantasyonu 80mm/saat, CRP'si 21mg/dl olarak saptanan hastanın spinal MR'ında L3-S2 arası SEA saptandı. Ampirik ampicilin-sulbaktam başlandı. Nörolojik hasar saptanınca acil operasyona verildi. Apse örneğinde MRSA üredi. Altı hafta glikopeptid tedavisi verildi. Kontrol MR'da apsenin kaybolduğu görüldü. Sekelsiz iyileşti. 40 yaşındaki erkek hasta bel, kalça ağrısı, yürümede zorluk şikayetiyle başvurdu. 9 gün önce L4-L5 düzeyinden ameliyat olan hastanın ateşi 38°C, sedimantasyonu 114mm/saat, CRP'si 96mg/dl ölçüldü. Lökositozu saptanmazken; MR'ında L4-S1 düzeyinde SEA görüldü. Ampicilin-sulbaktam başlanarak apse boşaltıldı. Kontrol MR'ında düzelme saptandı. Altı haftalık tedaviyle sekelsiz iyileşti. 43 yaşındaki erkek hasta 15 günlük bel ağrısı, ateş şikayetiyle başvurdu. Sedimantasyon 110mm/saat, CRP 12mg/dl, lökosit 10 500/µl, saptandı. MR'da T2-T12 arası SEA saptandı. Ampicilin-sulbaktam başlandı. Parapleji gelişen hasta opere edildi. Apse örneğinde MSSA üredi. Sekiz haftalık tedaviyle MR'da düzelme saptanan hastanın paraplejsi devam ettiğinden fizik tedavi önerilerek taburcu edildi. SEA tedavisinde medikal tedaviyle beraber acil nöroşirürjikal girişimin uygulanması hem tanısal hem de nörolojik hasarın önlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Hastaların nörolojik durumlarının hastanın yatırılışından itibaren Nöroloji ve Nöroşirürji AD ile yakın takibi ve nörolojik hasar varlığında ilk 24 saatte operasyona alınması çok önemlidir. Uygun antibiyoterapiyle sistemik bulgular ve apse odağı kaybolursa da erken cerrahi müdahale olmadan nörolojik hasar düzelmemektedir.

P-03/01

MİDE BİYOPSİ ÖRNEKLERİNDE HELICOBACTER PYLORI VARLIĞININ DOKU ÜREAZ VE HİSTOPATOLOJİK YÖNTEMLER İLE ARAŞTIRILMASI

Aksoy H, Değerli K, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Özbakkaloğlu B

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa

Helicobacter pylori enfeksiyonunun tanısında klinik şikayetler ve anemnez yardımcı olasa da kesin tanı laboratuvar tetkikleriyle konmaktadır. Bunun için mikrobiyoloji, histoloji ve moleküler biyolojinin değişik teknikleri kullanılabilir. Genellikle en çok kullanılan yöntemler kültür, histolojik inceleme, üreaz testi, üre nefes testi, ELİSA testi ve PCR'dır. Çalışmamızda Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine çeşitli gastrik şikayetler ile başvuran ve endoskopik incelemeye alınan 100 hastanın mide antrumundan alınan biyopsi örneklerinden kültür, doku üreaz ve histopatolojik yöntemler ile *Helicobacter pylori* araştırılmıştır. Hastalardan üç ayrı tüpe biyopsi örneği alınmıştır. Bu örneklerden birincisi doku üreaz testi için kullanılmıştır. İlk beş dakikada üre besiyerinin kırmızı renge dönüşmesi pozitif olarak kabul edilmiştir. İkinci tüp histopatolojik inceleme için kullanılmış, martı kanadı yada uç uca eklenmiş virgül şeklindeki morfolojilerin görülmesi pozitiflik olarak kabul edilmiştir. Kültür için alınan üçüncü biyopsi örneği 1/2 saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmış ve Colombya Agar besiyerine ekilmiş, mikroaerofilik ortamda 37°C de inkübe edilmiştir. Beş gün sonra 1-2 milimetre çapındaki kolonilerden üreaz, katalaz ve oksidaz olumlu olanlar pozitif olarak değerlendirilmiştir. Olguların 49'unda (%49) kültür, 54'ünde (%54) doku üreaz, 55'inde (%55) histopatoloji pozitif olarak saptanmıştır. Doku üreazının duyarlılığı %90, özgüllüğü %80; histopatolojinin duyarlılığı %98, özgüllüğü %86 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak *Helicobacter pylori* hızlı tanısında kullanılan doku üreazı ve histopatoloji yöntemlerinin duyarlı yöntemler olduğu görülmüştür.

P-03/02

MİDE BİYOPSİSİNDE HELICOBACTER PYLORI TANISINDA HEMATOKSİLEN-EOSİN, GİEMSA, GRAM VE DIFF-3 BOYALARININ KARŞILAŞTIRILMASIYılmaz Ö¹, Küpeliöğlu A A², Duran A¹, Şen N¹, Öztürk Y²¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İzmir²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, İzmir

Helicobacter pylori'nin mide biyopsi kesitlerinde mikroskopik olarak gösterilmesi altın standart olarak kullanılmaktadır; bakterinin direk mikroskopik boyama yöntemleri ile gösterilmesi bize önemli bir tanısal kolaylık sağlamaktadır. *H. pylori*'nin histopatolojik değerlendirmesinde Hematoksilin ve Eosin (H&E) ve Giemsa boyaları kullanılmaktadır. Ancak daha özgün olan boyama yöntemlerine gereksinim duyulmaktadır.

dır. Bu çalışmada, *H. pylori* tanısında, mide biyopsi kesitlerinin histopatolojik incelemesinde uygulanan H&E ve Giemsa ile Gram ve DIFF-3 boyama yöntemlerinin karşılaştırılması amaçlandı. Histopatolojik inceleme için gönderilen, randomize seçilmiş 43 hastanın parafinlenmiş mide biyopsi kesitleri retrospektif olarak çalışmaya alındı. Rutin olarak H&E ve Giemsa uygulanan aynı mide biyopsi kesitlerine Gram ve DIFF-3 boyaları uygulandı. 43 mide biyopsi kesitinin 18'i dört boyama yöntemi ile olumlu, 10'u olumsuz bulundu. Diğer 15 kesitin 3'ü Giemsa ve H&E boyaları ile, 9'u Gram ve DIFF-3 boyaları ile olumlu, 2'si DIFF-3 ile, 1'i de Giemsa ile olumlu saptandı. McNemar chi-square testine göre boyama yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0.05). Sonuç olarak, DIFF-3 boyama yöntemi ile, dokular daha soluk boyandığı için, bakteri daha kolay tanımlanmaktadır. Ayrıca kokoid formun yanısıra martı kanadı şeklindeki spiral formun daha net olarak görülmesi, mikroskopik bakı sırasında gözü daha az yorması ve daha hızlı sonuç alınması nedeni ile rutinde histopatolojik incelemelerin yanısıra mikrobiyolojik incelemelerde de DIFF-3 boyama yönteminin Gram boyası ile birlikte kullanılabilmesi kanısına varıldı. H&E boyasında bakteri görülebilmekle birlikte, görülmesinin zorluğu ve deneyimli araştırmacılar gerektirmesi, bu boyanın dezavantajı olarak değerlendirildi.

P-03/03

HELICOBACTER PYLORI TANISINDA İKİ FARKLI DIŞKI ANTİJEN TESTİNİN KARŞILAŞTIRILMASIYılmaz Ö¹, Şen N¹, Soytürk M², Tankurt İE²¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD İzmir²Dokuz Eylül Üniversitesi Gastroenteroloji BD, İzmir

Helicobacter pylori aktif kronik gastrit, gastrik ülser, duodenal ülser, gastrik karsinoma ve MALT lenfomanın en önemli nedenlerinden biridir. *H. pylori* enfeksiyonu tanısında girişimsel ve girişimsel olmayan yöntemler uygulanır. Çalışmamızda girişimsel olmayan yöntemlerden iki ayrı *H. pylori* dışkı antijen testini karşılaştırmayı amaçladık. Dispeptik semptomları olan ve üst GIS endoskopisi uygulanan 13 erkek, 27 kadın toplam 40 hastanın sağaltım öncesi ve sonrası dışkı örnekleri çalışmaya alındı. Bir hasta, sağaltım sonrası dışkıyı getirmedeği ve histopatoloji sonucu olmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Dışkıda antijen varlığı HpSA (Premier Platinum HpSA Meridian Diagnostic Inc. Cincinnati, USA) ELISA ve Simple *H. pylori* tek basamaklı antijen kaset test (Linear Chemicals, S.L. Spain) yöntemi ile araştırıldı. HpSA da, sağaltım öncesi 30 hasta olumlu, 10 hasta olumsuz (%75), sağaltım sonrası 8 hasta olumlu, 31 hasta olumsuz (%20.5), Simple *H. pylori* antijen kaset testinde sağaltım öncesi 35 hasta olumlu, 5 hasta olumsuz (%87.5), sağaltım sonrası 17 hasta olumlu, 22 hasta olumsuz (%43.6) bulundu. Altın standart olarak histopatoloji alındı. HpSA'nın sağaltım öncesi *H. pylori*'yi saptama oranı %75, Simple *H. pylori* tek basamaklı antijen kaset test'in ise %87.5 bulundu. McNemar ki kare testine göre iki test arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($\chi^2=2.28$ p>0.05). İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamasına karşın, *H. pylori* antijen kaset testinin uygulamada dezavantajları olan, tek bir hastada üç kuyucuğun kullanılmasını ve uzun süre gerektiren poliklonal ELISA HpSA'ya göre, monoklonal antikor içermesi, dışkı örneğindeki antijen konsantrasyonuna bağlı olarak bu miktarın ng/mL olarak pozitif bandı 1 dakikadan daha kısa bir sürede saptaması, hasta başında uygulama kolaylığı ve maliyet avantajı açısından bu testin rutin uygulamalarda kullanılabilmesi kanısına varıldı.

P-03/04

HELICOBACTER PYLORI İNFEKSİYONUNUN SEROLOJİK TANISINDA WESTERN-BLOT YÖNTEMİNİN DEĞERİ

Kişioğlu S¹, Kocazeybek B¹, Bağdatlı Y¹, Aygün G¹, Karataş A¹, Sarbaş S¹, Aslan M¹, Bal K²

¹ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D., İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

² İç Hst. Gastroenteroloji A.B.D., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak., İstanbul

Bu çalışmada *Helicobacter pylori* infeksiyonunun serolojik tanısında Western Blot-IgG ve Western Blot-IgA yöntemlerinin tanısıl değerinin araştırılması ve *H. pylori*'nin virulans faktörleri dahil çeşitli antijenlere karşı oluşan antikor profilinin saptanması amaçlanmıştır. Kadın toplam 63 hasta (yaş ortalaması 41.4) dahil edildi. Bu hastalara, son bir ay içerisinde Proton Pompa İnhibitörleri (PPI), bizmut bileşikleri ve antibiyotik tedavisi uygulanmamış olmasına dikkat edildi. Tüm hastalardan üst gastrointestinal endoskopisi sırasında midenin korpusundan 1, antrumundan 3 adet olmak üzere toplam 4 adet biyopsi örneği alındı. Biyopsi örnekleri; hızlı üreaz testi, kültür ve histopatolojik inceleme için kullanıldı. Tüm hastalardan eş zamanlı olarak alınan serum örneklerinde *H. pylori* IgG ve IgA antikorları Western Blot yöntemiyle araştırıldı. Western Blot yöntemi test sonuçları, üretici firmanın (Euroimmun GmbH, Germany) önerileri doğrultusunda değerlendirildi. Histopatolojik inceleme, hızlı üreaz testi ve kültür sonuçları temel alınarak Western Blot-IgG ve Western Blot-IgA yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri belirlendi. Çalışmamızda Western Blot-IgG ve Western Blot-IgA yöntemlerinin duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla %92.8, %77.7, %31.7, %31.2 olarak bulundu. *H. pylori*'nin virulans faktörleri dahil çeşitli antijenlerine karşı oluşan antikor profili Tablo-I ve Tablo-II'de görülmektedir. *H. pylori*'nin en önemli iki virulans faktörü olan CagA ve VacA antijen kombinasyonuna 11 hastada rastlanmıştır. Bu bulgular *H. pylori*'nin serolojik tanısında IgG antikorlarının tanı değerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Western Blot yönteminin *H. pylori* infeksiyonu tanısında kullanılan standart yöntemlerin yerini almaktan ziyade, gastro duodenal hastalıkların progresyonunun izlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi gibi *H. pylori* virulans faktörlerine karşı oluşan antikorların araştırılması gereken durumlarda kullanılabilen bir tanı yöntemi olduğu kanaatindeyiz.

P-03/05

İNFEKSİYON HASTALIKLARI POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN İSHALLİ OLGULARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Akçam Z, Gönen İ, Gürdal H, Yaylı G

SDÜ Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Bakterioloji AD, Isparta

İshal, herhangi bir hastalık söz konusu olmaksızın kişinin alışkın olduğundan farklı bir gıda alımı, alkol kullanımı, aşırı yemek yeme yada laksatif kullanımı sonrası görülebileceği gibi hastalık semptomu olarak ortaya çıktığında da her za-

man infeksiyöz değildir. Bazı sistemik hastalıklarda görülebileceği gibi infeksiyöz olmayan barsak hastalıklarında da ishal görülebilir. İshaller, üst solunum yolu infeksiyonlarından sonra antibiyotik suistimalinin yapıldığı önemli bir hastalık grubudur. Bu nedenle kliniğimizde yatarak takip edilen akut ishal tanısı alan hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri ile takip ve tedavi yaklaşımlarının retrospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Şubat 2001 ile Ekim 2002 arasında tanı alan 81 hasta dosyası incelenmiştir. Klinik durumları, dehidratasyon derecelerine ve ishal şiddetine göre gruplandırılmıştır. Altı olguda (%7.4) elektrolit inbalansı ve TA düşüklüğünün eşlik ettiği idrar çıkışında azalma, dil kuruluğu gibi ciddi dehidratasyon bulguları mevcut olup 41 (%50.6) olguda en sık görülen klinik durumun elektrolit inbalansı ve TA düşüklüğü ile belirgin dehidratasyon bulguları olmadan ileri derecede halsizlik hali olduğu tespit edilmiştir. 34 (%42.0) olguda dışkılama sayısı 10 kez/gün den fazla, 25 (%30.9) olguda 6-10 kez/gün iken 22 (%27.2) olguda <6/gün olduğu görülmüştür. 13 (%16.0) hastanın gaita örneği kanlı-mukuslu olup bunların 11 (% 84.6)'de patojen bakteri izole edilememiş ve parazit saptanmamıştır. Olguların 8 (%9.9)'inde antibakteriyel, 5 (%6.1)'inde antiparaziter tedavi verilmiş, 68 (%84.0) hastada dehidratasyonun derecesine göre değişen miktarlarda oral yada parenteral sıvı replasmanı ile tedavi sağlanmıştır. İshal tedavisinde en önemli yaklaşım sıvı açığının yerine konmasıdır. Bulantı kusma olmadıkça sürece ciddi dehidratasyonda dahi oral rehidratasyon sıvılarının kullanılması önerilmektedir. Antibiyotik kullanımı barsak florasını üzerindeki etkisi dolayısı ile persistan ishallere yol açar.

P-03/06

ANTİBİYOTİK İLİŞKİLİ DÜŞÜNÜLEN İSHAL OLGULARININ İRDELENMESİ

Koruk ST, Kaya S, Çelik AK, Yetkin MA, Tülek N

S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Kliniğimize gastroenterit nedeniyle yatırılan, antibiyotik ilişkili ishal geliştiği düşünülen hastaların özelliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Kliniğimize Ocak-1999 ile Aralık 2002 tarihleri arasında ishal şikayeti ile başvuran, öyküsünde halen antibiyotik kullanan veya ishal başlangıcından 10 hafta öncesine kadar antibiyotik kullanım öyküsü olan ve ishali başka bir nedene bağlanamayan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan ve yaşları 15- 75 yaş arasında değişen toplam 35 hastanın 15'i (%43) erkek, 20'si (%57) kadındı. Hastalarda ishal, son antibiyotik dozundan 2-35 gün içerisinde ortalama 8. günde ortaya çıkmıştır. Hastaların %60.6'ında ishal antibiyotik kullanımının ilk haftasında geliştiği görülmüştür. Hastaların kullandığı antibiyotikler; 23 hastada (%65.7) oral ampicilin-sulbaktam, 6 hastada (%17) amoksisilin-klavulanat, ikişer hastada ampicilin ve azitromisin ve birer hastada ise prokain penisilin ve eritromisin olduğu görülmüştür. Dışkı mikroskopik incelenmesinde; olguların %40'ında eritrosit ve lökosit, %11.4'de eritrosit ve %8.6'da lökosit saptanırken, %40 hastanın dışkı incelemesinde patolojik bulgu saptanmamıştır. Hastaların dışkı kültürlerinde patojen mikroorganizma izole edilmemiştir. Clostridium difficile toksin A testi 30 hastada yapılabilmemiş ve hiçbir hastada pozitiflik saptanmamıştır. Antibiyotik ilişkili ishallere hemen her grup antibiyotikle birlikte görülebilse de bizim hasta grubumuzda ampicilin-sulbaktam kullanımı daha fazla oranda bulunmuştur. Mikrobiyolojik çalışma yeterli olmasa da toplum kökenli antibiyotik ilişkili ishallerde Clostridium difficile daha az etken olduğu söylenebilir.

TABLO 1. Western Blot IgG (+) hastalarda *Helicobacter pylori* antijenlerine karşı oluşan antikorların dağılımı (P-03/04)

	CagA	VacA	66 kDa	33 kDa	30kDa	29 kDa	26 kDa	19 kDa	17 kDa
Hasta Sayısı(%)	44 (83)	15 (28.3)	42 (79.2)	8 (15)	7 (13.2)	28 (52.8)	21 (39.6)	13 (24.5)	17 (32)

TABLO 2. Western Blot IgA (+) hastalarda *Helicobacter pylori* antijenlerine karşı oluşan antikorların dağılımı (P-03/04)

	CagA	VacA	66kDa	33kDa	30 kDa	29 kDa	26 kDa	19kDa	17 kDa
Hasta Sayısı(%)	15 (83.3)	1 (5.5)	14 (77.7)	0 (0)	0 (0)	5 (27.7)	0 (0)	2 (11.1)	0 (0)

P-03/07

GASTROENTERİT ETKENİ BAKTERİLERİN DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Aydemir Ş, Göksel SU, Çilli F, Tünger A, Özinel MA

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

Bu çalışmada 2002 yılında incelenen 3666 dışkı kültüründe gastroenterit etkeni bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları değerlendirilmiştir. Kültürlerin tümünde Salmonella ve Shigella türleri rutin olarak, direkt mikroskopik incelemesinde lökosit saptanan örneklerde Campylobacter, eritrosit saptananlarda Enterohemorajik E. coli (EHEC) ve özel istek yapılanlarda Yersinia ve Vibrio türleri araştırılmıştır. Etken bakterilerin identifikasyonlarında klasik yöntemler ve API (bioMérieux) sistemi, antibiyotik duyarlılık testlerinde NCCLS önerileri doğrultusunda disk difüzyon ve E test (AB Biodisk) yöntemleri kullanılmıştır. Pozitif kültürlerin (187, %5.1) %1.6'sında Salmonella türleri, %2.7'sinde Shigella türleri, %0.8'inde ise Campylobacter türleri izole edilmiştir. Toplam 59 Salmonella kökeninin üçü *S. typhi* olarak tanımlanmıştır. Diğer 56 serotipte %13.6 oranında ampisilin, %8.5 oranında trimetoprim-sülfametoksazol, %3.4 oranında siprofloksasin, %3.4 oranında kloramfenikol direnci saptanmış ve bir serotipte ESBL üretimi belirlenmiştir. Soyutlanan 100 Shigella kökeninin %66'sı *S. sonnei*, %28'i *S. flexneri*, %5'i *S. dysenteriae*, %1'i ise *S. boydii* olarak tanımlanmıştır. Bu kökenlerde trimetoprim-sülfametoksazole %56, ampisiline %22, kloramfenikole %17, sefotaksime %5 ve siprofloksasine %1 oranında direnç saptanmıştır. Yirmisekiz Campylobacter türünün %68'i *C. jejuni*, %32'si *C. coli* olarak tanımlanmıştır. İncelenen bu 28 kökenin minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) aralığı eritromisin için 0.023-64 µg/ml, MİK50 değerleri 0.38 µg/ml, MİK90 değerleri de µg/ml, siprofloksasin için ise 0.004-32 µg/ml, MİK50 değerleri 0.50 µg/ml, MİK90 değerleri de 32 µg/ml olarak bulunmuştur.

P-03/08

1999-2002 YILLARINDA DIŞKI ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN SALMONELLA TÜRLERİ VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARI

Açıkgöz ZC, Gamberzade Ş, Göçer S

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Salmonellalar, -Campylobacter jejuni ve şigellalarla birlikte- gastroenterite yol açan üç önemli bakteri grubundan biridir. Bu çalışmada, Ankara'nın farklı semtlerinde bulunan 3 hastanemizde 1999-2002 yıllarında yapılan dışkı kültüründeki salmonella üremeleri değerlendirilmiştir. Standart yöntemler kullanılarak, toplam 5213 dışkı örneğinin kültür, izolasyon ve identifikasyon işlemleri yapıldı. NCCLS agar difüzyon yöntemi ile antibiyotik dirençleri belirlendi. Yıllara ve mevsimlere göre izolasyon oranları kaydedildi. Sonuçlar ki-kare testi ile değerlendirildi. Toplam 132 örnekte (%2.5) salmonella türleri izole edildi (Grup D salmonella %55.3, S.typhimurium %18.2, Salmonella spp. %12.1, S.typhi %8.3, grup C salmonella %2.3, S.hirschfeldii %2.3, S. paratyphi B %0.8, S. paratyphi A %0.8). Ampisilin, ko-trimoksazol, siprofloksasin ve sefotaksime duyarlılık oranları sırasıyla, %84.1, %92.4, %99.2 ve %100 idi. %3 izolatta ampisilin+ko-trimoksazol direnci vardı. S.typhimurium'daki yüksek ampisilin direnci (14/24) sadece grup D ile kıyaslandığında anlamlıydı. Yıllara göre izolasyon oranları 1999'dan itibaren sırasıyla %1.8, %1.1, %3.5 ve %4 idi ve son 2 yıl içinde anlamlı bir artış vardı (p<0.05). İzolasyon oranları sonbahar ve yaz aylarında (sırasıyla %3.4, %2.4) ilkbahar ve kış aylarına göre (sırasıyla %1.96, %1.95) daha yüksekti, ancak sadece sonbahardaki yükseklik anlamlıydı (p<0.05). Toplam salmonella izolasyon oranının düşüklüğü sevindiricidir ama bu, gereksiz dışkı kültürü yaptırma oranının yüksekliğine işaret ediyor da olabilir. Mevcut literatürün büyük kısmıyla uyumlu olarak, izolasyon sıklığı açısından grup D salmonellalar ilk, S.typhimurium ikinci sırada yer almış; S.typhimurium en dirençli suş olarak belirlenmiştir. Ko-trimoksazol'un endikasyon varsa -hala etkili bir ampirik tedavi seçeneği olduğu görülmektedir.

P-03/09

SALMONELLA İNFEKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: 33 OLGU

Akıncı E, Erbay A, Çoplan A, Adalı M, Eren S, Bodur H

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

Salmonella enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Ülkemizde özellikle yaz ve sonbahar aylarında sık rastlanmakla beraber hemen her mevsimde sporadik olarak görülebilmekte ve zaman zaman epidemiler yapmaktadır. Prospektif olarak yapılan bu çalışmada, Mayıs 2001-Kasım 2002 tarihleri arasında kliniğimizde salmonelloz tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Salmonelloz tanısı, klinik bulguları olan hastada kan veya dışkı kültüründen Salmonella spp. üretilmesi ya da Gruber Widal aglutinasyon testi pozitifliği ile konuldu. Hastaların %60.6'sı erkek, %39.4'ü kadındı. Başvurdukları aylar incelendiğinde en çok başvurunun sonbahar aylarında olduğu görüldü. Olguların çoğunun (%39.4) şikayetleri ortaya çıktıktan 6-10 gün sonra hastaneye başvurduğu saptandı. Dokuz olguda aynı yerde yemek yiyenler arasında benzer şikayetlerin ortaya çıktığı, bunların 4'ünde toplu besin zehirlenmesi olduğu tespit edildi. Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde en sık ishal (%84.8), ateş (%81.8) ve baş ağrısı (%60.6) nedeniyle hastaneye başvurulduğu öğrenildi. Olguların fizik muayenesine en sık saptanan bulgu ateş (%72.2) idi. Bunu sırasıyla karında hassasiyet (%33.3), diskordans (%33.3), hepatomegali (%24.2) ve splenomegali (%21.2) izledi. 90/60 mmHg) saptandı. Gastroenteriti olan hastaların 3 tanesinde hipotansiyon (Bir hastada ise akut böbrek yetmezliği gelişti. Üçte bir olguda lökosit sayısı 10.000'in üzerinde saptandı. Dört olguda lenfositoz (lenfosit oranı > %50), 12 olguda karaciğer enzim yüksekliği, 14 olguda sedimentasyon yüksekliği (> 20 mm/h) tespit edildi. Ciddi trombositopeni ve anemi saptanmadı. Olguların %18.2'sinde (6/33) kan kültüründe, %63.6'sında (21/33) dışkı kültüründe Salmonella spp. üredi. Yirmi olguda (%60.6) Gruber Widal aglutinasyon testi pozitif olarak saptandı. Üreyen bakterilerin antimikrobiyal duyarlılıklarına Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile bakıldı. En yüksek direnç oranı ampisilinde (%66.7) saptandı.

P-03/10

MEZENTERİK LENFADENOMEGALİ İLE SEYREDEN SALMONELLOZ OLGULARI:

Sirmatel F¹, Sirmatel Ö¹, Kuvandık C¹, Bakır G³, Candan M³¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hast. ABD-Gaziantep² Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD-Şanlıurfa³ SSK Bölge Hastanesi Enfeksiyon Hast. Uzmanları-Gaziantep

Salmonelloz olguları bazen atipik klinik formlarda izlenebilir. Uzun süre karın ağrısı ve subfebril ateş yakınması olan iki hastada abdominal ultrasonografi (US) ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile mesenterik lenfadenomegali saptandı. Mesenterik LAM en sık olarak malign olgularda, yersiniozda, salmonelloz son devrelerinde, infeksiyöz mononükleoz ve inflamatuvar barsak hastalıklarında izlenir. Yaşları 29 ve 34 olan iki erkek hasta klinik, serolojik ve mikrobiyolojik olarak salmonelloz olarak tanımlandı. Her iki hastanın da ishal, karın ağrısı, ateş ve zayıflama şikayeti vardı. Düzensiz ve değişik geniş spektrumlu antibiyotikler kullanan hastaların yapılan fizik muayenesinde hepatomegali, tache rose, relatif bradikardi ve somnolans hali saptandı. Hastaların kan bulguları olarak; lökopeni, periferik yaymada parçalı hakimiyeti; sedimentasyon yüksekliği, CRP pozitifliği, kan biyokimyasında; ALT, AST, LDH değerlerinin normalden yüksek olduğu gözlemlendi. Yapılan gaita mikroskopisinde herhangi bir parazit ve kültüründe patojen bakteri izole edilemedi. Birinci hastanın kan kültüründe salmonella spp. üredi. İkinci hasta rektal kanama ile salmonelloz kliniğinin 3. döneminde gelmişti ve serolojik olarak Gruber Widal testi yüksek titrede (TO 1:800, TH 1:1600) pozitif olarak bulundu. Takip edilen her iki olgunun da yersinioz, kronik inflamatuvar barsak hastalığı, malignite, infeksiyöz mononükleoz, parazitler hastalıkları klinik, mikrobiyolojik, serolojik ve görüntüleme yöntemleri ile ekarte edildi. Her iki hastaya oral ciprofloksacin 2x750 mgr tedavisi başlandı. Hastalar 14 gün düzenli tedavi ile tamamen iyileşti. Tedaviden bir ay sonra çekilen kontrol abdominal US ve BT tetkiklerinde, mesenterik LAM'nin küçülüp, 3. ayda tamamen kaybolduğu saptandı. Salmonelloz olgularında nadirde olsa ileri dönemde mesenterik LAM olacağı endemik bölgelerde gözardı edilmemelidir.

P-03/11**SALMONELLOZDA GELİŞEN PULMONER TROMBOEMBOLİ**

Geyik MF, Akalın S, Çelen MK, Hoşoğlu S, Ayaz C

*Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD,
Dicle Üniversitesi/Diyarbakır*

Salmonella enfeksiyonlarında akciğer komplikasyonları görülebilir. Salmonellozlu hastalarda pulmoner tromboemboli hayatı tehdit eden oldukça ciddi bir komplikasyon olabilir. Bu yazıda salmonella enfeksiyonu sonrası gelişen pulmoner tromboembolili bir olgu sunulmuştur. Yirmi beş yaşında, ev hanımı; yüksek ateş, öksürük, şikayetleriyle başvurdu. On gün önce halsizlik ve iştahsızlığı başlamış, daha sonra da geceleri artan devamlı ateşi olmaya başlamış. Son dört gündür öksürük, son iki gündür nefes darlığı ortaya çıkmış. Fizik muayenede; genel durum orta, bilinci açık ve koopere idi. Ateş 39.9°C, nabız 112/dk, solunum sayısı 40/dk, TA 110/70 mmHg, apekte 20 sistolik üfürüm, her iki hemitoraksta ronküsleri vardı. Laboratuvar bulgularında: lökosit 3.680/mm³ (%84 parçalı), hemoglobin 9 gr/dl, hematokrit %27, trombosit 56.000/mm³, sedimentasyon 59 mm/saat, CRP 205 mg/L, brucella ve salmonella serolojik testleri negatifti. ALT 51 IU/L, AST 126 IU/L bulundu. Akciğer grafisi normaldi. Atipik pnömoni, salmonelloz ön tanıları ile levofloksasin 500 mg/gün başlandı. Ertesi gün nefes darlığında artma, taşikardi, takipne ve siyanozu gelişti. Acil kardioloji ve göğüs hastalıkları konsültasyonu istendi. Pulmoner tromboemboli düşünüldü. D-Dimer >1361 ng/ml (normal değer: 0-278), akciğer ventilasyon/perfüzyon sintigrafisinde sağ ve sol akciğerde subsegmenter perfüzyon defektleri, EKG'de sağ aks deviasyonu, sağ ventrikül hipertrofi ve inferiyor derivasyonlarda P pulmonale tespit edildi. Bu bulgularla masif pulmoner tromboemboli düşünülen hasta acil olarak heparinize edilip, göğüs hastalıklarına transfer edildi. Aynı gün kan kültüründen Salmonella species izole edildi. Ancak hasta aynı gece öldü. Sonuç olarak salmonelloz bölgemizde sık olarak görülmektedir ve ağır komplikasyonlarla seyredebilmektedir. Salmonelloz düşünülen hastalarda solunum sıkıntısı, nefes darlığı ve siyanoz septik emboliyi akla getirebilir.

P-03/12**İNFEKSİYONUN BELİRGİN HALE GETİRDİĞİ SHEEHAN SENDROMU:
OLGU SUNUMU**Ulu R¹, Bayındır Y², Şahin İ³, Dinç But A², Fırat M², Ersoy Y², Şerefhanoğlu K²¹*İç Hastalıkları AD, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya*²*İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya*³*Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Malatya*

Sheehan sendromu, postpartum aşırı kanama sonucunda hipofiz kan dolaşımının bozulması nedeniyle gelişen, genellikle anterior hipofizin kalıcı veya geçici olarak değişen derecelerde hipofonksiyonu ile sonuçlanan bir klinik tablodur. Bura-

da günlük aktivitelerini normal olarak yapabilen ancak, hipofiz rezervinin sınırlı olması nedeniyle bulguları ancak akut gastroenterit ve dehidratasyon sonrası belirgin hale gelen ve 20 yıl sonra tanı konulabilen Sheehan sendromlu bir hasta sunuldu. Ateş, ishal, gaita inkontinansı ve progresif şuur bulanıklığı şikayetleri ile acil servise getirilen 42 yaşındaki kadın hastada konfüzyon, yüksek ateş ve orta derecede dehidratasyon bulguları saptandı. Şuur bulanıklığı ve ense sertliği olması nedeni ile incelenen beyin omurilik sıvısı bulgularına dayanılarak menenjit tanısı dışlandı. Hastanın kan, idrar ve gaita kültürleri alındı, gaita mikroskopisinde bol lökosit saptandı. Siprofloksasin başlandı ve hidrasyon sağlandı. Kaba yüz görünümü, kuru cilt, hareket ve konuşma yavaşlığı nedeni ile incelenen tiroid fonksiyon testlerinde sekonder hipotirodi saptanması üzerine hipofiz hormonlarının dinamik testlerle değerlendirilmesiyle panhipopituitarizm tanısı kondu. Hipofizin magnetik rezonans görüntülemesinde boş sella tespit edildi. Hikayesinden 20 yıl önce evde yapılan doğum sonrası aşırı kanamasının olduğu ve sonrasında bir daha adet görmediği, sütünün gelmediği öğrenilen hastaya Sheehan sendromu tanısı konularak tiroid ve steroid replasman tedavisi başlandı. Özellikle subklinik seyreden Sheehan Sendromlu vakalarda stres, travma, operasyon yanında mutlaka enfeksiyonların da hipofizer yetmezlik semptomlarını arttırabileceği hatırlanmalıdır.

P-03/13**İNTESTİNAL AMEBİYAZİS TANISINDA İNDİREKT
HEMAGLÜTİNASYON YÖNTEMİYLE SAPTANAN SERUM
ANTI-AMİP ANTKORLARININ TANI DEĞERİ**

Karaoğlu İ, Namıdur M, Baydar İ, Bayazit N

*İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep*

İntestinal amebiyazisin tanısı, çoğunlukla dışkıda Entamoeba histolytica trofozoitlerinin dışkıda gösterilmesi ile konulmaktadır. Ancak bu tanı yöntemi, dışkının usulüne uygun alınmasını, bekletilmeden incelenmesini ve en önemlisi de dışkı muayenesinin bu konuda deneyimli kişiler tarafından yapılmasını gerektirmektedir. Amebiyazis için endemik bir bölge olan bölgemizde intestinal amebiyazis tanısı konulan 32 olguda E. histolytica'ya spesifik antikorlar İHA yöntemiyle araştırıldı. Amebiyazis tanısı, klinik olarak dizanteri kliniği olan, dışkının serum fizyolojik ile yapılan taze preparatı ve trikrom boyama yöntemi ile yapılan kalıcı boyalı preparatının incelenmesi ile Entamoeba histolytica trofozoitleri görülerek konuldu. Kontrol grubu 30 sağlıklı kişiden oluşturuldu. Olgu grubunda en az 1/80 titrede anti-amip antikorları 25 hastada saptanırken, kontrol grubunda 16 kişide saptandı. Test pozitifliği 1/80 olarak kabul edildiğinde bu testin amebiyazis tanısındaki sensitivitesi %78.1, spesifitesi %46.6 olarak bulundu. İHA amip antikor titresi 1/160 pozitif kabul edilirse testin sensitivitesi %68.7, spesifitesi %66.6 olarak bulundu. İHA amip antikor titresi 1/320 pozitif kabul edilirse testin sensitivitesi %65.5, spesifitesi %80.0 olarak bulundu. İHA amip antikor titresi 1/640 pozitif kabul edilirse testin sensitivitesi %43.3, spesifitesi %90.0 olarak bulundu. İHA amip antikor titresi 1/1280 pozitif kabul edilirse testin sensitivitesi %9.3, spesifitesi %100 olarak bulundu. Bu bulgularla, bölgemizde, intestinal amebiyazisin serolojik tanısında kullanılan İHA testinde 1/320 hemaglutinasyon titrasyonunun anlamlı tanı değerinin olduğu saptandı.

P-04/01

AKUT VİRAL HEPATİTLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çolpan A, Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Öngürü P, Eren S

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

Hepatitler tüm dünyada yaygın olarak görülen karaciğerin en sık rastlanılan hastalığıdır. Ülkelerin sosyoekonomik ve coğrafi özelliklerine göre prevalansları değişmektedir. Bu çalışmada, Şubat 2001- Ocak 2003 tarihleri arasında akut viral hepatit tanısıyla yatırılarak izlenen 73 hasta, yaş, cins, mevsimsel dağılım, risk faktörleri, bulaş yolları, semptom ve bulguları, klinik özellikleri ile incelendi. 73 olgunun 31'i kadın (%42.4) 42'si erkek (%57.5) olup ortalama yaşları 26.1±12.7 idi. Olguların 40'ı (%54.8) HAV enfeksiyonu, 29'u (%39.8) HBV, 2'si (%2.8) HCV enfeksiyonu, 1'i (%1.3) HBV+HDV ko-infeksiyonu, 1'i (%1.3) etyoloji saptanamayan grupta yer aldı. Yetmiş üç olgunun 11'inde (%15.1) bulaş yolu saptanırken, 62'sinde (%84.9) bulaş yolu tespit edilemedi. Akut viral hepatitli olguların hastaneye yattıkları dönemde semptomları sıklık sırasıyla sarılık (%98.6), halsizlik (%95.8), idrar renginde koyulaşma (%86.3), iştahsızlık (%84.9), bulantı (%78), kusma (%56.1) idi. Daha az sıklıkla karın ağrısı, kaşıntı, eklemelerde ağrı, kabızlık ve ishal mevcuttu. En sık saptanan bulgular ise ikter (%97.4), hepatomegali (%61.4), splenomegali (%13.7) ve ateş (30.1) idi. AST ortalama değeri 1522.2 (140-10340), ALT ortalama değeri 1886.9 (229-5880), total bilirubin ortalama değeri 9.02 (1-37) olarak saptandı. Hepatit A ve hepatit B olguları arasında AST değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken (p>0.05), ALT değerleri arasında fark anlamlı bulundu (p=0.0039). Akut hepatit B olgularının birinde subfulminan karaciğer yetmezliği gelişti. Hepatit A olgularının 3'ünde (%7.5) atipik klinik seyir gözlemlendi. Atipik klinik seyreden üç hepatit A olgusunun birinde fulminan karaciğer yetmezliği gelişirken diğer ikisinde relaps gözlemlendi. Akut hepatit B olgularının 2'inde (%6.8) ileri izlemde HBsAg taşıyıcılığı tespit edildi. Mortalite gözlemlenmedi.

P-04/02

AKUT VİRAL HEPATİT OLGULARINDA ETYOLOJİK, KLİNİK VE BİYOKİMYASAL ÖZELLİKLER

İnan Ş.A, Dede BY, Özyürek S, Göktaş P

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Viral hepatitler halen dünyada en yaygın görülen enfeksiyonlardan biri olup, ülkemizde de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada Ocak 1998-Aralık 2001 tarihleri arasında kliniğimizde yatırılarak izlenen 381 olgunun etyolojik, klinik ve biyokimyasal özellikleri yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Olguların 151(%39.63)'inde A tipi,193(%50.65)'ünde B tipi,10 (%2.62)'unda C tipi, 3(%0.78)'ünde D tipi, 2 (%0.52)'sinde E tipi akut viral hepatit saptanmış olup 22 (%5.77)'sinde yapılan araştırmalara rağmen etyoloji belirlenememiştir.Yaş ortalaması 29.41 (12-78) iken; 221 (%58.00)'i erkek, 160 (%42.1)'i kadın olarak bulunmuştur. İlk başvurularındaki en sık yakınmalar sarılık 377 (%98.95), idrar renginde koyulaşma 374(%98.16), halsizlik 367 (%96.32), bulantı-kusma 340(%89.23) olarak saptanmış olup; ateş, eklem ağrısı gibi yakınmalar daha az sıklıkta görülmüştür. Fizik muayene bulgularından ikter olguların 377 (%98.95)'sinde, hepatomegali 144 (%37.39)'ünde, splenomegali 14 (%3.67)'ünde, lenfadenomegali 4 (%1.04)'ünde, deri döküntüsü 4 (%1.04)'ünde saptanmıştır. Olguların kliniğe başvurularındaki ortalama serum ALT değeri 1560.14İÜ/L, AST 1365.38İÜ/L,total bilirubin 10.14mg/dl, direkt bilirubin 7.19 mg/dl, alkalen fosfataz 316.4 İÜ/L, protrombin zamanı 14.14sn olarak bulunmuştur. Tüm olguların 17 (%4.46)'sinde fulminan seyir gözlemlenmiş olup; bunlardan 7 (%41.17)'si hepatit B, 3 (%17.64)'ü hepatit A, 1 (%5.88)'i hepatit E, 6 (%35.29)'sı etyolojisi belirlenemeyen grupta yer almıştır. Fulminan seyirli olgularda mortalite oranı 9 (%52.94) olarak saptanmıştır. Tüm olgular

için bu oran 9 (%2.36)'dur.193 Hepatit B olgusundan 2 (%1.03)'si, 2 Hepatit E olgusundan 1 (%50)'i, 22 etyolojisi belirlenemeyen gruptan 6 (%27.27)'sı mortal sonuçlanmıştır. Akut viral hepatitler bazı tipleri ile kronikleşme, siroz, hepatosellüler karsinoma ve fulminan hepatit gelişimine yol açabilmeleri ve mortal seyredabilmelerinin yanısıra, önemli düzeyde iş gücü ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu çalışma, elde edilen verilerin ülke genelinde yapılacak klinik ve epidemiyolojik çalışmalara katkıda bulunulacağı düşünülmektedir.

P-04/03

UZAMIŞ HEPATİT A OLGULARI

Yeşilkaya A¹, Demir G², Memikoğlu K.O¹, Çoçka F¹, Sözen TH¹¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Ankara²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz AD, Ankara

Kısa süreli, tam iyileşme ile sonuçlanan hastalık yapan Hepatit A virüsü hastaların %20'sinde tipik klinik seyir göstermez. Burada akut enfeksiyonu takiben nüks eden üç hepatit A olgusu anlatılmaktadır. Her üç olguda da akut viral hepatit A'nın normal klinik seyrini gösteren karaciğer transaminazlarının ve bilirubin değerlerinin yükselmesi ve sonrasında düşmesi görülmüştür. Ancak transaminazlar hiçbir zaman normal değerlere gerilememiş ve takiplerinde tekrar yükselmiştir. Hepatit A tani sonrasında karaciğer enzimleri birinci olguda 5. ; ikinci olguda 6. ve üçüncü olguda 5. haftada gerileme sonrası yükselmeye başladı. Toksik ajanlara temas olmayan üç olguda da hepatit B, C, CMV, EBV serolojileri, AMA, ASMA, ANA, LKM-1, AntidsDNA, kroglobulin negaif; Ig G, Ig A, Ig M, C3, C4, seruloplazmin, alfa-1 antitripsin, demir profili normal olup, koagülatileri yoktu. Hepatobiliyer ultrasonografileri hafif hepatomegali ve steatoz dışında normaldi. İki olguda nüks fazında hafif lökopeni tespit edildi. Karaciğer enzimleri 1. olguda 4.5 ay, 2. olguda 5.ay, 3. olguda 4.ayda normal değerlere geriledi. Nüks hepatit A'da tam iyileşme kuraldır, bu nedenle kesinleşen bir tedavi protokolü yoktur. Nüks durumunda karaciğer biopsisi düşünülebilirse de, hepatit A'nın benign prognozu konservatif izlemi tercih etmemizi sağlamaktadır.

P-04/04

HEPATİT B İNFEKSİYONU OLAN HASTALARDA SEROLOJİK TESTLER VE HBV DNA POZİTİFLİĞİ

Özbilge H¹, Yıldız ZF¹, Uzala Mızraklı A¹, Tümkaya B²¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji AD, Şanlıurfa²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye AD, Şanlıurfa

Bu çalışmada, HBV DNA pozitifliği tespit edilen hastalarda serolojik testlerin durumu ve hastanın o sırada tedavi alıp almadığı incelenmiştir. HBV DNA kantitatif olarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), serolojik testler ise enzim immuno assay (EIA) yöntemiyle çalışılmıştır. HBV DNA bakılan toplam 257 serumun 107 (%41.63)'sinde HBV DNA pozitifliği bulunmuştur. HBsAg pozitif 145 örneğin 74 (%51)'ünde, HBeAg pozitif 36 örneğin 29 (%80.5)'unda, antiHBe pozitif 125 örneğin 49 (%39.2)'unda HBV DNA varlığı saptanmıştır. HBeAg pozitif olup HBV-DNA tespit edilemeyen 7 hastanın 4'ünün antiviral tedavi aldığı belirlenmiştir. Ayrıca serolojik olarak tüm parametreleri negatif olup 30.000 copy/ml altında HBV DNA pozitifliği saptanan 4 hastanın serum AST ve ALT düzeylerinin artmış olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak hastayı değerlendirirken serolojik değerler, HBV DNA pozitifliği, diğer laboratuvar testleri, hastanın tedavi alıp almadığı ve hastanın kliniği bir bütün olarak düşünülmelidir.

P-04/05**HBEAG NEGATİF KRONİK HEPATİT B OLGULARINDA SEROLOJİ VE KLİNİK ÖNEMİ**Turgut H¹, Kaleli İ², Saçar S¹, Toprak S¹, Yalçın A¹¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

HBeAg negatif hepatit B virusu ile enfekte kişilerde kronik hepatit B geliştiği bilinmesine rağmen, klinik önemi hakkında bilgilerin yeterli olduğunu söylemek mümkün değildir. Çalışma, HBeAg negatif kronik hepatit B virus (HBV) enfeksiyonunun serolojik profili ve klinik durumu ilişkisinin belirlenmesi için planlanmıştır. Bu amaçla kronik HBV enfeksiyonlu 120 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tüm olgular HBsAg pozitif. Karaciğer fonksiyon testleri, HBeAg ve anti-HBe sonuçları elde edilen hastaların serum HBV DNA ları Hybrid Capture yöntemi ile (Digene) test edildi. Hastalar klinik olarak üç grupta değerlendirildi; ALT düzeyi normal ve siroz bulgusu olmayanlar, ALT düzeyi yüksek ve siroz bulgusu olmayanlar, sirozun klinik ve histolojik bulguları olanlar. Toplam 120 olgunun 41'inde HBeAg pozitif ve 79'unda HBeAg negatif. HBeAg negatif 79 olgunun 25'inde HBV DNA pozitif olarak bulundu. HBeAg pozitif olgularla kıyaslandığında, HBeAg negatif olgularda normal ALT düzeyleri oranı daha yüksekti (p<0.001). Siroz bulguları oranı arasında benzerlik olduğu görüldü. HBeAg'e göre olguların klinik durumları tablo 1'de verilmiştir. Çalışma HBeAg negatif kronik HBV enfeksiyonlu olgularda serolojik profilinin klinik durumu ilişkisinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğunu göstermektedir.

Tablo1: HBeAg'e göre olguların klinik durumları

Klinik Durum	Hasta Sayısı (%)		
	Toplam	HBeAg +	HBeAg -
Normal ALT (Grup I)	54 (45.0)	13 (31.7)	41 (51.9)
Yüksek ALT (Grup II)	45 (37.5)	19 (46.3)	26 (32.9)
Klinik Siroz (Grup III)	21 (17.5)	9 (22.0)	12 (15.2)
Toplam	120	41	79

Grup I = Normal ALT, siroz bulgusu yok Grup II = Yüksek ALT (>50 IU/L), siroz bulgusu yok Grup III = Klinik siroz

P-04/06**KRONİK HEPATİT B VE YAĞLI KARACİĞER: OLGU SUNUMU**Yalnız M¹, Çelik İ², Ataseven H¹, Cihangiroğlu M²¹İç Hastalıkları AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ²Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) prevalansı yaklaşık %20'dir. Kronik Hepatit B (KHB)'li bir hastada beraberinde NAYKH bulunabilir. Tedavi

yaklaşımında bu durumun göz önünde tutulması gerektiğini vurgulamak amacıyla bu olgu sunuldu. 32 yaşında erkek hasta, bir yıl önce HBsAg'i (+) saptanmış. Öyküsünde anlamlı bir alkol ve ilaç kullanımı yoktu. Fizik muayenesi normaldi. Laboratuvar incelemede AST:58 U/L, ALT: 96U/L idi. Diğer biyokimyasal parametreleri ve tam kan sayımı normaldi. HbsAg (+), Anti-HBs (-), HBe Ag (-), Anti-HBe (+), Anti- HBe total (+), Anti-Delta (-), Anti- HCV (-), HCV RNA (-) ve HBV DNA: 25 pg/ml olarak tesbit edildi. Karın ultrasonografisinde karaciğer boyutları normal ve Grade II Hepatosteatoz saptandı. Karaciğer biyopsisinde Hepatit aktivite indeksi (HAI): 4/18, fibrosis 3, makro- mikroveziküler yağlanma (+), immunohistokimyasal boyamada HBs Ag (+) bulundu. Altı ay süre ile İnterferon alfa-2b 30 milyon ünite/hafta verildi. Tedavinin 12. haftasında HBV-DNA negatifleşti. Tedavinin hiçbir döneminde hepatit markerlarında değişiklik, ALT değerlerinde normalleşme olmadı. Tedavi sonunda ultrasonografik incelemede Grade II hepatosteatozu sebat ediyordu. Bu sonuçlar ışığında süregelen ALT yüksekliği NAYKH'na bağlandı. Yeniden karaciğer biyopsisi planlandı, ancak hasta kabul etmedi. Hepatit C'nin aksine yağlı karaciğer KHB'nin bir özelliği değildir. Bununla beraber, her ikisinde ALT yüksekliği ile seyreden ve sık görülen hastalıklar olduğundan, ALT yüksekliği ile başvuran KHB hastalarında NAYKH'nın klinik durumu karıştırılabileceği göz önüne alınmalı, tedaviye başlama ve tedaviye yanıt-sızlık durumunda dikkat alınmalıdır.

P-04/07**İNTERFERON KULLANIMI SONRASI SOMATOFORM BOZUKLUK GELİŞEN KRONİK HEPATİT B OLGUSU**

Çolak H, Akalın Ş, Çelen MK, Geyik MF, Hoşoğlu S, Ayaz C

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları A.B.D. Dicle Üniversitesi/Diyarbakır

Kronik viral hepatit tedavisinde günümüzde kullanılan interferonun önemli yan etkilerinden biri de psikotik bozukluktur. Enfeksiyon hastalıkları kliniğinde kronik hepatit B enfeksiyonu tanısı ile interferon tedavisi verildikten sonra somatoform bozukluk gelişen bir olgu sunulmuştur. Olgu; 23 yaşında ev hanımı olan hastanın 1998'den beri HBsAg (+) olduğu bilinmektedir. Hasta ilk olarak Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine Eylül-2002 tarihinde başvurdu. Hastanın altı aylık takipleri sonrası ALT 87 U/L, AST 57 U/L, HBV-DNA 833 pg/ml olması üzerine biyopsi yapıldı. Biyopsi sonucu histolojik aktivite indeksi (HAI) 5/18 olup, Evre 2/6 Hafif Kronik Hepatit ile uyumlu geldi. Hastaya interferon 9 MU/haftada 3 gün ve Lamuvidin tablet 100 mg./gün başlandı. Hastada tedavinin 45.gününde karın ağrısı, baş ağrısı, ellerinde uyuşma ve nefes darlığı şikayetleri oldu. Bu şikayetlerle Enfeksiyon Hastalıkları kliniğine yatırıldı. Hastanın çekilen PA-AC grafisi, batın- pelvik ultrasonografisi ve endoskopik incelemesi normal idi. Gaita mikroskopisinde Giardia trofozoitleri görüldü. Giardia için ornidazol tablet 1 gr./gün verildi. Hastanın şikayetleri artınca interferon kesilerek Lamuvidin tablete devam edildi. Hastanın ajitasyonları olunca Psikiyatri görüşü alındı. Depresyon düşünülerek Hidroksizin hidroklorür (Atarax) tablet başlandı. Bir hafta sonra hastanın ajitasyonları devam edince tekrar psikiyatri görüşü alındı. Andifferensiyel Somatoform bozukluk düşünülerek günde iki defa Feradizasyon uygulanması önerildi. Hasta Feradizasyondan fayda gördü. Cipram tablet ve xanax tablet başlanılarak taburcu edildi. Hastanın dördüncü hafta sonunda şikayetleri tamamen geriledi. Lamuvidin tablete devam edildi. Kronik viral hepatit tedavisinde kullanılan interferonun psikolojik yan etkilerinden dolayı dikkatli kullanılması, hastaların yakından takip edilmesi gerekmektedir.

P-04/08

KRONİK HBV İNFEKSİYONLU 66 OLGUNUN KARACİĞER İĞNE BİYOPSİSİ SONUÇLARI

Buzğan T, İrmak H, Karahocagil M K, Deveci A, Sakarya N, Akdeniz H

Enfeksiyon Hastalıkları AD, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van

Kronik hepatit B varlığı, aktivitesi, karaciğerdeki hasarın yaygınlığı, virüs özelliklerinin araştırılması, tedavi kriterlerinin tespiti, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve komplikasyonların saptanması için biyopsi gerekli bir yöntemdir. Bu çalışma, kronik hepatit B virüs enfeksiyonu ön tanısı konulan hastalarda karaciğerdeki histopatolojiyi belirlemek ve tedaviye alınma kriterlerini saptamak amacıyla yapıldı. Ön tanı, anamnez, fizik muayene, en az altı ay süre ile sebat eden antijenemi ve ALT yüksekliği bulgularıyla konuldu. Bu amaçla Ocak 2000 – Eylül 2002 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve kronik hepatit B virüs enfeksiyonu düşünülen 66 olguya karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Alınan örnekler Patoloji anabilim dalı laboratuvarında değerlendirilerek Knodell skorlaması yapıldı ve olguların histolojik aktivite indeksleri (HAİ) belirlendi (Tablo 1). Histopatolojik olarak; 18 hastada (%27,3) orta ve şiddetli derecede kronik aktif hepatit ile 1 hastada (%1.5) siroz tesbit edildi. HAİ'leri 3'ün üzerinde olan hastaların bir kısmına prosedürler ve imkansızlıklar nedeniyle tedavi verilemedi. 30 hastaya interferon + lamivudin tedavisi başlandı. HAİ 3 ve daha aşağı olan hastaların ise 3 aylık aralıklarla kontrollerinin yapılması planlandı. Klinik olarak kronik hepatit B virüs enfeksiyonu düşünülen hastalara karaciğer biyopsisi yapılmasının, tanının doğrulanması ve erken tedavi planlaması açısından büyük önemi vardır.

TABLO 1. Kronik hepatit B enfeksiyonu ön tanısıyla karaciğer iğne biyopsisi yapılan hastaların HAİ

n	%	HAİ (Knodell Skoru)
6	9.1	0
26	39.4	1-3
15	22.7	4-8
14	21.2	9-12
5	7.6	13-18
Toplam 66	100	

HAİ: Histolojik aktivite indeksi

P-04/09

KRONİK HEPATİT B VİRÜSÜ İNFEKSİYONLU OLGULARIN İZLEMİNDE "HEPATOSİT EKSTRAKSİYON FRAKSİYONU (HEF)" ÖLÇÜMLERİNİN YERİGüner Ö¹, Dizer U², Beker CM², Pahsa A²¹ Enfeksiyon Hst. ve Kl. Mik. Srv. 200Yt. Asker Hst. Sankamış² Enfeksiyon Hst. ve Kl. Mik. AD. GATA Ankara

Kronik Hepatit B (KHB) olgularının, gelişmesi olası morbiditeler yönünden periyodik olarak izlenmesi gerektiği kabul edilmektedir. Böylece, doğru tedavi zamanlaması yapılabilmektedir. Güncel izlem yöntemleri içinde fonksiyonel hepatosit kitlesini ve böylece hepatosit fonksiyonlarının gerçeğe en uygun biçimde yansıtıcı

bilinen herhangi bir tekniğin bulunmaması önemli bir sorundur. Araştırmamızda, KHB hastalarına hepatobiliyer sintigrafi yapılarak hesaplanan hepatosit ekstraksiyon fraksiyonu (HEF) değerlerinin KHB izleminde güvenilir bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağı ortaya konulmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda immünolojik, biyokimyasal ve histopatolojik metodlarla KHB olduğu belirlenmiş hastalara hepatobiliyer sintigrafi yapılarak HEF değerleri elde edilmiş; sonuçlar ALT, HBeAg/Anti-HBe, HBV DNA, karaciğer biyopsisi yapılarak elde edilen Knodell histolojik aktivite indeksi (HAİ) ve fibrozis skoru değerleri ile karşılaştırılmıştır. Araştırmamız sonucunda; HEF değerlerinin %100'ün üzerinde veya altında olması, hastanın inaktif HBV taşıyıcısı ya da diğer KHB formları içinde yer almasını belirlemede 2 = 4.50). KHB olgularında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.033, HEF ölçümlerinin, hepatosit fonksiyonlarının izleminde güvenilir bir belirteç olabileceği söylenebilir. Diğer ayırım parametreleri ile HEF ölçüm değerlerinin karşılaştırmasında, HEF değerlerinin; ALT düzeyleri, HBeAg/Anti-HBe ve HBV DNA pozitifliği, Knodell HAİ ve fibrozis skorları ile istatistiksel olarak korelasyon göstermediği (p>0.05) anlaşılmıştır. Bu farklılığın, diğer parametrelerin aksine HEF ölçümlerinin hepatosit fonksiyonlarını kantitatif olarak gösteren bir belirteç olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Fonksiyonel hepatosit kitlesinin ortaya konmasının diğer parametreler ile uyumdan daha önemli olduğu değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, diğer izlem parametrelerine ek olarak araştırılan HEF ölçüm değerleri ile inaktif taşıyıcılarda gelişebilen hepatosit fonksiyon değişimleri zamanında ve gerçeğe en uygun olarak saptanabilmektedir. Grup 1 ve Grup 2 için HEF değerlerinin dağılımı Tablo-1'de verilmiştir.

P-04/10

KRONİK HEPATİT B VE KRONİK HEPATİT C'Lİ HASTALARIN PERİFERİK KAN VE KARACİĞER DOKU ÖRNEKLERİNDE FAS ANTİJEN VARLIĞI VE ARALARINDAKİ İLİŞKİ

Midikli D, İnal S, Doran F, Saltoğlu N, Burgut R, Dündar İ

Çukurova Ü. Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları A.D., Adana

Viral hepatitlerin patogenezinde karaciğer hücrelerinin apoptozisindeki artış önemli bir role sahiptir. Kronik viral hepatitlerde; hepatosit yüzeyinde eksprese edilen FAS ile CTL yüzeyindeki FAS-ligandı bağlanarak hücrelerin apoptozisine neden olurlar. Bu çalışmada, kronik viral hepatitli hastaların hem doku hem de periferik kan örneklerinde FAS/FAS-Ligand (FAS- FASL) ekspresyonunun artmış olduğunu göstermek ve aralarında olması muhtemel bir korelasyonun araştırılması amaçlanmıştır. Gereç ve yöntem: Bu çalışmada, kliniğimizde izlenen, kronik hepatit B ve C'li hastalardan alınan karaciğer biyopsi örnekleri kullanıldı. Periferik kanda CD2, CD4, CD8, CD19, CD56, CD95 (FAS), TNF gibi immünolojik markerlar çalışıldı. CD2, CD4, CD8, CD19, CD56 flow-cytometry ile değerlendirildi. TNF alfa ise hasta serumlarında mikroElisa yöntemi ile tespit edildi. FAS varlığının derecesi immünohistokimyasal olarak pozitif boyanan hepatositlerin boyanma yoğunluğuna göre skorlandı. Hepatositler hiç boya almamışsa skor: 0, yalnızca periportal hepatositler boyanmışsa skor: 1, periportal ve intralobuler hepatositler boyanmışsa skor: 2 olarak değerlendirildi. Çalışmaya 22 kronik viral hepatitli hasta alındı. Hastaların 17(%77.3)'si HBV ile, 5(%22.7)'i ise HCV ile enfekte idi. Hastaların 8 (%36.4)'i kadın, 14 (%63.6)'ü erkekti. TNF-alfa değerleri 627.73 ± 823.11 pg/ml, CD2 değerleri %73 ± 15.71, CD4 değerleri %40.91 ± 8.18, CD8 değerleri %27.55 ± 7.58, CD19 değerleri %12.682 ± 7.773, CD56 değerleri %14.636 ± 14.151, CD95 (FAS) değerleri %41.14 ± 22.42 olarak saptandı. 15(%68.2) hastada FAS dağılımı skor 1, 6(%27.3) hastada ise FAS dağılımı skor 2 saptandı. Sonuç: Çalışmamızda FAS skorlaması arttıkça fibrozis, periportal köprüleşme nekrozu, lobüler enflamasyon ve dejenerasyon ile portal enflamasyonun derecesinde de artış saptanmıştır (p: 0.01). Karaciğerdeki FAS dağılımı ile periferik kan FAS değerleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

P-04/11**HEMODİYALİZ HASTALARINDA İNTRAMUSKÜLER VE İNTRADERMAL HEPATİT B AŞISI UYGULAMA SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**Irmak H¹, Buzğan T¹, Karahocagil M K¹, Topal C², Demir C³, Demir N⁴¹ Enfeksiyon Hastalıkları AD, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van² Nefroloji BD, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van³ İç Hastalıkları AD, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van⁴ Hemodiyaliz Ünitesi, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van

Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarına uygulanan intramusküler (İM) ve intradermal (İD) Hepatit B aşısı uygulamalarının sonuçlarını karşılaştırmayı planladık. Bu amaçla Ocak 2001-Ağustos 2002 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesinde takip edilen, hepatit B yönünden seronegatif 60 hasta çalışmaya dahil edilip, rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba İM yolla 0,1,2 ve 6. aylarda 20mg recombinant hepatit B aşısı (Euvax B) uygulandı. 7. ayda anti-HBs titresi 100mIU/ml altında kalanlara 12. ayda bir doz aşısı daha yapıldı. İkinci gruba ise aynı aşısı ID yolla 2mg dozda ve birer ay arayla 6 kez uygulandı. 7. ay anti-HBs titresi 100 mIU/ml altında olanlara, antikor titresi bu değerin üstüne çıkıncaya ya da doz sayısı 12 oluncaya kadar birer ay arayla aşısı uygulamasına devam edildi. 13. ay tekrar her iki grubun antikor titrelere ölçüldü. 32 olguluk 1. grubun 14'ü kadın, 18'i erkek, yaş aralığı 19-70, yaş ortalaması 41.9; 28 olguluk ikinci grubun ise 16'sı kadın, 12'si erkek, yaş aralığı 15-60, yaş ortalaması 39.6 idi. 7. ayda 1. gruptaki hastaların 2'si ve 2. gruptaki hastaların 1'i ex oldu, bir tanesi de başka bir şehre göç etti. 12. ayda 1. gruptaki hastalardan 2'si ex, 1 nakil; 2. gruptakilerden 2'si ex oldu. 7.ay sonuçları karşılaştırıldığında birinci gruptaki 30 olgunun 28'inde (%93.3) serokonversiyon gelişti; 25'inde (%83.3) 10mIU/ml ve üstü, 21'inde (%70) 100mIU/ml ve üstü, 7'inde (%23.3) 1000 mIU/ml üstü titre mevcuttu. 2. grupta ise; 26 olgunun 24'ünde (%92.3) serokonversiyon gelişti; 21'inde (%87.5) 10mIU/ml ve üstü, 12'sinde (%50) 100mIU/ml ve üstü, 3'ünde (%12.5) 1000 mIU/ml üstü titre mevcuttu 12.ay sonuçları karşılaştırıldığında birinci gruptaki 27 olgunun 26'sında (%96.3) serokonversiyon gelişmiş olup; 25'inde (%92.6) 10mIU/ml ve üstü, 24'ünde (%88.9) 100mIU/ml ve üstü, 8'inde (%29.6) 1000 mIU/ml üstü titre mevcuttu. 2. grupta ise; olguların tamamında (%100) serokonversiyon gelişmiş olup; 23'ünde (%95.8) 10mIU/ml ve üstü, 22'sinde (%91.6) 100mIU/ml ve üstü, 4'ünde (%16.6) 1000 mIU/ml üstü titre mevcuttu Sonuç olarak, hemodiyaliz hastalarının hepatit B ye karşı aşılama-sında, azaltılmış ve sıklaştırılmış ID hepatit B aşısı uygulaması etkili ve ekonomiktir.

P-04/12**HEPATİT B AŞILAMASINDA KLASİK (İM) VE ALTERNATİF (İD, SC) AŞI UYGULAMA SONUÇLARIMIZIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Irmak H, Buzğan T, Karahocagil M K, Sakarya N, Evirgen Ö

Enfeksiyon Hastalıkları AD, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van

Hepatit B ile mücadelede bağışıklama çalışmalarının daha düşük maliyetle yaygınlaştırılabilmesi çok büyük önem arz etmektedir. Ocak 2001-Haziran 2002 tarihleri arasında YYÜ Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvurarak Hepatit B aşısı yaptırmak isteyen; daha önce hepatit B ile karşılaşmamış, seronegatif 1290 kişi çalışmaya dahil edildi. Aşısı programına alınanlar rastgele yöntemle üç gruba ayrıldı. A grubuna (n:164) 20 mikrogram aşısı deltoid adale içine, B grubuna (n:160) 2 mikrogram aşısı intradermal ve C grubuna (n:159) 4 mikrogram aşısı subkutan zerkedildi. Aşılama rekombinant HBV aşısı (Euvax B); önce birer ay arayla üç doz ve 12. ayda rapel olacak şekilde uygulandı. Bütün gruplarda 4. ay, 12. ay ve 13. ayda ELISA yöntemiyle Anti-HBs çalışıldı. Uygulamayı tamamlayan 192'si kadın, 291'i erkek 483 kişinin gruplarına göre istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı. Anti-HBs'nin 10 mIU/ml ve üstündeki değerleri koruyucu kabul edildi ve "Seroproteksiyon" (Sp) olarak tanımlandı. 1 mIU/ml ve üstündeki değerler için "Serokonversiyon" (Sk) terimi kullanıldı. Bütün gruplarda aşısı yanıtı incelenirken vücut kitle indeksi (VKİ) 25'in üzerinde ve altında olanlar, sigara içenler ve içmeyenler, 5-16 yaş, 17-24 yaş aralığındakiler ve 24 yaş üstündekilerin aşısı yanıtı hem grup içinde hem de gruplar arasında birbirleriyle karşılaştırıldı. 13. ayda A, B ve C gruplarındaki Sk oranları sırasıyla; %99.6, %98.1, %96.9, Sp oranları; %98.8, %95.6, %92.5 idi. 16 yaş altı grupta her üç aşılama yöntemiyle de Sk ve Sp oranları %100 idi. Her üç grupta da kadın, sigara içmeyen, VKİ<25 ve 5- 16 yaş

aralığında olanların lehine istatistiksel olarak anlamlı anti-HBs titre yüksekliği mevcuttu (p<0.05). Aşının, immünizasyonu sınırlayan önemli bir sistemik ya da lokal yan etkisi görülmedi. Lokal ve sistemik yan etkilerin en az görüldüğü grup, C grubu idi.

P-04/13**SAĞLIK PERSONELİNDE MESLEKİ KARŞILAŞMA SONUCU GELİŞEN AKUT HEPATİT C İNFEKSİYONU: BİR OLGU SUNUMU**

Ertem Tuncer G, Oral B, Kınıklı S, Tülek N

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonunun en önemli özellikleri düşük oranda semptomatik geçirmesi ve yüksek oranda kronikleşmesidir. Parenteral bulaşması nedeniyle HCV enfeksiyonu, sağlık personeli için risk oluşturan enfeksiyonlar arasındadır. Bu olguda, bir sağlık personeline izlem sırasında saptanan akut hepatit C tablosu ve tedavi yaklaşımı sunulmuştur. Hastanemizde çalışan 24 yaşında bir erkek teknisyenin elinde, anti-HCV ve HCV RNA'sı pozitif olan bir hastaya ait kan tüpünün kırılması sonucu kesi oluşmuş. Temas sonrası yapılan anti- HCV, HBsAg, anti-HIV testleri negatif ve serum aminotransferazları normal sınırlarda idi. İzleme alınan hastanın iki ay sonra aminotransferazları yükseldi. Biyokimyasal incelemede; AST:158 IU/ml, ALT:357 IU/ml, total bilirubin:0.8 mg/dl ve serolojik incelemede HBsAg, anti-HBc IgM ve anti- HAV IgM negatif, anti-HCV pozitif. HCV RNA'nın da 542 kopya/ml saptanması üzerine hasta akut hepatit C enfeksiyonu olarak değerlendirildi. Hastaya interferon alfa 5 mIU haftada üç kez ve ribavirin 1000 mg/gün başlandı. Tedavinin üçüncü haftasında aminotransferazlar normal düzeylere indi. Bir ay sonunda tekrarlanan HCV RNA negatif idi. Tedavi süresince ciddi bir yan etki gelişmedi. Tedavi üç aya tamamlanarak kesildi. Tedavi sonunda HCV RNA negatif idi. Hasta tedavi sonrası altıncı ayında olup testleri normal sınırlarda seyretmektedir. Sağlık personeline mesleki temasa bağlı akut ve kronik hepatit C olgularıyla karşılaşılabilir. Olguların yakın izleme alınması ve uygun zamanda anti-viral tedavi başlanması enfeksiyonun ilerleyerek kronikleşmesini önleyebilir.

P-04/14**BİR MERKEZE ANTIHCV (+)'LİĞİ NEDENİ İLE BAŞVURAN KİŞİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**Candeviren A¹, Taşova Y¹, İnal AS¹, Aşvar E², Saltoğlu N¹, Aksu HSZ¹¹ Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Çukurova Ü. Tıp Fak, ADANA² Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Çukurova Ü. Tıp Fak, ADANA

Bölgemizde AntiHCV pozitifliği nedeni ile polikliniğimize başvuran hastaların demografik ve takip dönemindeki özelliklerini değerlendirmek. Ocak 1992-Aralık 2002 tarihleri arasında polikliniğe başvuran 81 (%45,5) erkek 178 hastanın kartları retrospektif olarak incelendi. Olguların 83 (%46,6)'ü Adana ve çevresinden geliyordu. Yaş ortalaması 47 (19-75) olan hastalarda AntiHCV (+)'liği 110 (%61,8)'unda sağlık kontrolü sırasında, 54 (%30,3)'ü şikayetleri olması üzerine polikliniklerde ve 14 (%7,9)'ü kan merkezinde saptanmış. Dördünde akut HCV enfeksiyonu saptanan olguların seropozitif olmasından sonra polikliniğe başvurmaları için geçen ortalama süre 30 gün idi. Risk faktörleri sırası ile operasyon (n: 94,%52,8), diş tedavisi (n:75, %42), kan transfüzyonu (n: 29, %1,3), sağlık çalışması olma (n:9, %5) ve ailede antiHCV (n:6, %3,4) olması idi. En sık şikayet halsizlik (n:29,%53,7) iken en sık muayene bulgusu hepatomegali (n: 46, %25,8) ve splenomegali (n:13, %7,3) idi. Ortalama ALT seviyesi 101,5 IU/L (4-2190) iken HCVRNA pozitifliği 81 (%45,5)'inde saptandı. Olguların 52 (%29,2)'si çeşitli şemalarda tedavi aldı. Bunların 18 (%36,5)'i biyopsiyi kabul etmedi ve tedavi başlandı, 4'ü akut HCV olarak kabul edildiği için biyopsi yapılmadı, ikisinde teknik hata nedeni ile biyopsi sonucu alınmadı. Biyopsi yapılan olguların 13 (%25)'ünde orta, 7 (%13,5)'sinde şiddetli ve 3 (%5,8)'ünde hafif kronik hepatit olarak rapor edildi. Beş olgu ise sadece kronik hepatit olarak rapor edilmişti. Tedavi almayan 126 (%70,8) olgunun 38 (%30,2)'i tedavi kriterlerine uymuyor iken 88 (%69,8)'i kontrollere gelmişti. Çoğu Adana'dan gelen olguların öyküsünde çoğunlukla operasyon ve diş tedavisi öyküsünün olması tıp ve diş doktorlarında hizmet içi eğitimin gerekli olduğunu göstermektedir. Ayrıca olguların %49,3'ünün takiplerde kaybedilmesi halk sağlığı açısından önemli bir durumdur.

P-04/15

BRUSELLOZA BAĞLI AKUT HEPATİT

Özaras R, Çelik A. D., Demirel A, Mert A, Tabak F, Öztürk R

*İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,
İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*

Bruselloz, akut yada kronik seyri sırasında birçok organı tutabilmektedir. Karaciğer fonksiyon testleri hafif derecede yükselir. Ancak bruselloza bağlı akut hepatit enderdir. Brucella enfeksiyonuna bağlı iki akut hepatit olgusu sunulmaktadır. Olgu 1: 37 yaşında, klinik mikrobiyoloji laborantı olan kadın hasta, ateş, baş ağrısı, diz eklemlerinde ağrı, iştahsızlık ve bulantı yakınmaları ile başvurdu. Ateşi 37.5°C, fizik muayenesi normaldi. Lökosit 4000 /mm³ (%50 lenfosit, %40 nötrofil, %10 monosit, CRP 10.5 mg/L (N<5 mg/L), total bilirubin 0.61 mg /dl, ALT 552 IU/ml, AST 473 IU/ml, alkali fosfataz 352 IU/ml idi. Anti-HBs (+); anti-HCV ve anti-HAV IgM (-) bulundu. Aglutinasyon testleri (Rose Bengal, Wright; 1/1280) (+) idi. Hemokültürde 5. günde Brucella sp. üretildi ve doksisisiklin+rifampisin başlandı. 4. günde ateşi düştü ve 15. günde karaciğer fonksiyon testleri normale döndü. Olgu2. 20 yaşında erkek hasta, poliartıralji, yürümede güçlük ve sabah sertliği ile başvurdu. Ateşi 39°C, nabız 80/dk., fizik muayenesi normal idi. Lökosit 6000/mm³ (%50 lenfosit, %40 nötrofil, %10 monosit, CRP 10.5 mg/L, total bilirubin 0.61 mg /dl, direk bilirubin 0.17 mg /dl, ALT 392 IU/ml, AST 328 IU/ml, ALP 232 IU/ml idi. HBsAg, anti-HBcIgM, anti-HCV ve anti-HAV IgM (-) idi. Aglutinasyon testleri (Rose Bengal ve Wright; 1/1280) (+) bulundu. Kan kültürlerinde 5. günde Brucella sp. üretildi. Doksisisiklin+rifampisin tedavisinin 6 hafta verilmesi planlandı. Tedaviye, ilaca bağlı döküntü nedeniyle ara verildi. 10 gün sonra rifampisin ve streptomisin başlandı. Ateş bir hafta, karaciğer enzimleri 3 haftada normale döndü. Sonuç: Bruselloz, karaciğer enzimlerinde önemli yüksekliklere neden olabilir. Brusellozun endemik olduğu ülkelerde akut hepatitin ayırıcı tanısında gözönünde bulundurulmalıdır.

P-04/16

MULTİPLE KARACİĞER KİST HİDATİĞİ TEDAVİSİNDE PEROPERATUVAR ULTRASONOGRAFİNİN YERİ

Sarıoğlu Bülke A¹, Çördük N¹, Karabulut N², Karabul M¹, Ödemiş G²¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi AD²Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji AD

Karaciğer kist hidatigi tanısı almış 7 yaşında kız hasta operasyon amacıyla başvurdu. Karın ağrısının sebebi araştırılırken karaciğer kist hidatigi tanısı konularak 6 ay albendazol verilmiş. Fizik muayenede genel durumu iyi, karaciğer kot kenarında 3 cm palpabl bulundu. Kist hidatik için hemaglutinasyon inhibisyon testi pozitif saptandı. Abdominal ultrason ve bilgisayarlı tomografilerinde en büyüklüğü yaklaşık 16x14 cm çapta, en küçüğü 6x4 cm çapta kist hidatik ile uyumlu 5 adet lezyon görüldü. Eksplozasyonda sol lob lateral segment diafragmatik yüzde yaklaşık 8x6 cm, sağ lob posterior superiorunda diafragmatik yüzde 16x12 cm, sol lob medial segment visceral yüzde 6x4cm, sağ lob anterior segment visceral yüzde 12x8 cm çapta dört adet kist hidatik ile uyumlu lezyon saptandı. Her bir lezyon içine %15'lik NaCl enjekte edildikten sonra kist sıvısı aspire edildi, kist duvarı kaldırılarak germinatif membranları çıkartıldı. Son boşaltılan lezyonun posterior superiorunda karaciğer parankimi derininde bir lezyon daha olduğu saptanarak boşaltılmış olan lezyonun içerisinde beşinci kist de aynı şekilde işleme tabi tutularak boşaltıldı. Lezyonlardan ikisine omentopeksi, diğerlerine introfleksiyon uygulandı. Ultrasonografik olarak ek lezyon görülmemesi, karın için ek patoloji olmaması üzerine her bir lezyon lujuna dren yerleştirilerek operasyon sonlandırıldı. Postop albendazole devam edildi. Olgu küçük çocuklarda kist hidatik hastalığının yol açabileceği tahribatın derecesini; ve multipl, karaciğer parankimi derininde yerleşmiş kist hidatik lezyonların cerrahi tedavisinde ultrasonografinin yerini vurgulamak üzere bildirilmiştir.

P-04/17

KARACİĞER İĞNE BİYOPSİSİ İLE TANI KONAN VİSSERAL LEISHMANİSİS OLGUSU

Buzjan T, İrmak H, Karahocagil M K, Akdeniz H, Demiröz A P

Enfeksiyon Hastalıkları AD, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Van

19 yaşında erkek hasta Temmuz 2002'de karında şişlik, ateş, terleme ve karın ağrısı şikayetleri ile hastanemize başvurdu. 2 aydır devam eden, özellikle geceleri titremeye yükselen ateş ve ateş sonrası bol terleme öyküsü vardı. Fizik muayenede: Sol hipogastrik bölgede sürekli ve künt bir karın ağrısı mevcuttu. Solukluk, servikal bölgede multipl LAP, her iki akciğer bazalinde kreptan raller ve hepatosplenomegali tespit edildi. Müsbet laboratuvar bulguları olarak; Hemoglobin 9.9 gr/dl, Hct %29, ESR 62 mm/h, T. Bilirubin 2.2 mg, D. Bilirubin 1.5 mg, AST 109 U, ALT 74 U, ALP 665 U, T.Protein 8.9 g, Albumin 3.4 g, GGT 104 U, PT 19 sn idi. Kültürlerde üreme olmadı. Serolojik testler ve viral göstergeler normaldi. İnce ve kalın damla periferik kan yaymalarında parazit görülmedi. Batın USG'de: Karaciğer 22 cm, dalak 21 cm (hepatosplenomegali) ve safra kesesinde multipl taşlar ile toraks BT'de pnömoni saptandı. Hastanın kliniğini açıklayacak pnömoni dışında etiyolojik bir sebep bulunamaması ve pnömoni tedavi edildiği halde, hastanın durumunun düzelmemesi üzerine karaciğer iğne biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinde L. Donovanii amastigotları görüldü. Formol gel testi (+) bulundu. Van'da ikamet eden ancak zaman zaman çalışmak için Antalya'ya giden hastanın etkeni bu endemik bölgeden aldığı düşünüldü. Sodyum stiboglukonat 20 mg/kg/gün İV 45 gün kullanılan hastada hızla klinik ve laboratuvar düzelmeye gözlemlendi. 45 gün sonra yapılan kontrolde hepatomegali kaybolmuş olup, kot kenarını 1 cm geçen splenomegali devam ediyordu. Sonuç olarak; periferik kan yaymalarında parazit görülmediği durumlarda, biyopsi materyallerinde parazit gösterilebileceği; leishmaniasis'in sporadik olarak bile görülmediği Van bölgesinde, ateş ve hepatosplenomegali etiyolojilerinin ayırıcı tanısında visseral leishmaniasis'in de hatırlanması gerektiğini vurguluyoruz.

P-04/18

RİFAMPİSİNE BAĞLI AKUT HEPATOTOKSİSİTE, BÖBREK YETMEZLİĞİ, HEMOLİTİK ANEMİ

Alpay N, Tanınmış H, Uygun S, Yanardağ H, Karter Y

İç hastalıkları AD, İ.Ü. CTF, İstanbul

Rifampin majör antitüberküloz ilaçlardan birisidir. En sık yan etkisi hepatotoksisitedir. Çok seyrek olarak (<%1) interstisyel nefrit, akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi gibi yan etkileri de bildirilmiştir. Bu olguda rifampisin kullanımının birinci haftasında gelişen çoklu, ciddi seyirli yan etkiler bildirilmiştir. OLGU: 38 yaşında erkek hasta 1983 yılında akciğer tüberküloz tanısı konmuş ve 8 ay tedavi almış. Nisan 2001'e kadar şikayeti olmamış. Son 4 aydır halsizlik, yorgunluk, öksürük, balgam ve gece terlemesi şikayeti olmuş. Balgam incelenmesinde basil görülünce 4'lü anti-tbc (rifampisin, izoniazid, etambutol ve pirazinamid) tedavisi başlandı. Tedavinin 7.gününde bulantı, kusma, sarılık ve idrarda azalma olmuş. Üre:122 mg/dl, kreatinin:4.4 mg/dl, t.bil:16.4 mg/dl, d.bil:9.6, LDH:4124 U/L, ALT:41 U/L, AST:237 U/L, lökosit: 33.300/mm³, Hct:31,1, trombosit 234 000/mm³, haptoglobulin <30 mg/dl (N:34-200). TİT'de protein (+++), glikoz (++), bilirubin(+) idi. Hastadaki hepatotoksisite, akut renal yetersizlik ve hemolitik anemi bir hafta önce başlanan rifampisine bağlandı ancak tüm ilaçları kesildi. Takipinde üre, kreatinin arttı ve idrar miktarı azaldı; anürik oldu. Üre:215mg/dl, kreatinin:13.84 mg/dl oldu. Karaciğer enzimleri ve bilirubinler azalmaya başladı. Anemisi ise derinleşti. Hasta geçici olarak 4 kez hemodialize alındı. Ateşi olmadı hepatit serolojisi ve diğer enfeksiyon markerleri (Leptospira, Brucella.) negatif bulundu. Hemolitik anemisi için 1 mg/kg prednizolon başlandı. Balgamda basil (+) devam ediyordu. Hasta hemodializden sonra poliürik faza geçerek üre kreatinin düzeyleri normale geldi. Takibin ikinci haftasında hemogram ve biyokimya normale geldi. Hastanın anti-tbc tedavisinden rifampin çıkarılarak etionamid koyuldu ve taburcu edildi. İzleminde yanetki görülmedi. Sonuç olarak anti-tbc ilaçlarının ortak ve daha sık görülen yan etkileri olan hepatotoksisite yanında seyrek görülen yan etkilerinin de göz önünde bulundurulması gereklidir.

P-04/19

ROSİGLİTAZONE KULLANIMINA BAĞLI TOKSİK HEPATİT OLGUSU

Yeşilkaya A¹, Çulha G², Memikoğlu K.O¹, Sözen T.H¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojisi ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Ankara

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD, Ankara

Toksik ve viral hepatitler, karaciğer enzim yüksekliği ile başvuran hastalarda düşünlmesi gereken iki ayrı klinik tanı olduğundan enfeksiyoncuların sık karşılaştığı durumlardır. Bizde burada nadir görülen, viral ön hepatit ön tanısı ile yatırılan ve rosigitazone bağlı olduğunu düşündüğümüz toksik hepatit olgusunu bildirdik. Karaciğer enzim yüksekliği araştırılmak üzere yatırılan 55 yaşında, bayan hastanın kaşıntı, vücut renginde sararma, idrar renginde koyulaşma ve halsizlik şikayetleri mevcuttu. Hastanın tetkiklerinde AST:544 IU/l, ALT: 722IU/l, GGT:248IU/l, ALP:94IU/l, total bilirubin: 4.49 mg/dl, direkt bilirubin 4.49mg/dl idi. Yapılan serolojik testlerden, viral hepatitlerden A,B,C,E'ye ait belirleyiciler negatif bulunurken CMV ve EBV IgG'ler pozitif. Otoimmün hepatit açısından yapılan testlerden AMA, ASMA, ANA, LKM-1, anti ds DNA negatif bulunurken, IgG, IgA, IgM, C3,C4 değerleri normal sınırlardaydı. Hasta hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus tip 2 ve menopoz nednedni ile tiblone, calcium sandoz, didronat, telmisartan, fenofibrat ve rosigitazone kullanılmaktaydı. Rosigitazone tedavisine başlanıncaya kadar yapılan karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik tespit edilmeyen hastada bu tedavi başladıktan kırk gün sonra karaciğer enzim yüksekliği tespit edildiğinden, rosigitazone kullanımına bağlı toksik hepatit düşünüldü. Klinik izlemlerinde karaciğer enzimleri düşen hastanın total bilirubini 60mg/dl'e kadar yükseldi ve yatışının 3. haftasında bilirubinleri 15mg/dl'e kadar geriledi. Hasta halen daha yatarak takip edilmektedir. Rosigitazone maleat, FDA tarafından Mayıs 1999'da onay almış thiazolidinone sınıfı yeni bir oral antidiyabetiktir. Bu sınıf, karaciğer transplantasyonuna neden olacak kadar ciddi karaciğer yetmezliği ve ölüme neden olduğundan FDA tarafından 2000 yılında ABD'lerinde kullanımdan kaldırılmıştır. Bugüne kadar literatüre baktığımızda bu grup ilaca bağlı 3 adet vaka bildirisi olup, bu etkinin bir sınıf etkisi mi olduğu henüz tartışılmaktadır.

P-04/20

SALMONELLA PARATYPHI B'NİN YOL AÇTIĞI SUBHEPATİK APSE VAKASI

Bahar G¹, Demiray T¹, Küçükayıkçı B², Gürbüz O¹, Mert A¹

¹Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, SSK Eğitim Hastanesi, Ankara

²Genel Cerrahi Kliniği, SSK İhtisas Hastanesi, Ankara

61 yaşında 5 yıldır tip II diabeti ve hipertansiyonu olan hasta 10 gün önce başlayan sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, kusma ve ateş şikayetleri ile hastanemize başvurdu. Hastanın kan sayımında PMNL hakimiyeti olan 14 400 beyaz küre saptanırken, sedimentasyonu 109 mm/saat olarak tespit edilmiştir. Biyokimyasal incelemede kan glukozunun 301 gr/dl olması dışında patoloji saptanmamıştır. Hastanın yapılan batın ultrasonografisinde subhepatik alanda hepatic fleksura lokalizasyonunda 58x69 mm boyutlarında kitle tespit edilmiş olup, hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmış ve alınan materyal mikrobiyolojik ve sitolojik incelemeler için ilgili bölümlere gönderilmiştir. Materyalden yapılan Gram boyalı mikroskopik incelemede parçalı lökositler ile gram-negatif basil morfolojisinde bakteriler izlenmiştir. %5 koyun kanlı ve EMB agarlara yapılan ekimlerin 35°C da 24 saatlik inkübasyonu takiben yapılan incelemede laktöz negatif koloniler görülmüş, yapılan biyokimyasal ve serolojik tanımlamalar sonucunda mikroorganizma *Salmonella paratyphi B* olarak tanımlanmıştır. Hastaya 13 yıl önce kolesistektomi yapılmış olması ve gaita kültüründe patojen mikroorganizma ürememesi nedeni ile hastanın kronik taşıyıcı olmadığı düşünülmüştür. Hastaya genel anestezi altında abse drenajı yapılarak sefaperazon-sulbaktam 2x1 gr ve metranidazol 500 mg 2x1 tedavisi başlanmıştır. Diabet gibi predispozan faktörleri olan hastalarda abse vakalarının ayrıncı tanısında klinisyen ve mikrobiyoloğun salmonella enfeksiyonlarını da gözönünde bulundurması gerektiği düşünülmüştür.

P-04/21

KOLESİSTEKTOMİ YAPILAN HASTALARIN SAFRA İÇERİĞİNDEN İZOLE EDİLEN AEROB VE ANAEROB ETKENLER

Güdücüoğlu H, Bozkurt H, Bayram Y, Yaman G, Berktaş M

YYU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD, Van

Çalışmada, taşlı kolesistit nedeniyle kolesistektomi yapılan hastaların safra içeriklerinde aerob ve anaerob bakterilerin varlığı ve sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. Opere edilen 41 hastadan alınan safra örnekleri, klasik kültür yöntemleri ile aerob ve anaerob bakteriler yönünden incelendi. İzole edilen bakterilerin tanımlanması ve antibiyotiklere hassasiyetlerinin değerlendirilmesi için Sceptor (Becton Dickinson-USA) panelleri kullanıldı. İncelemeye alınan 41 hastanın 8 (%19.5)'inde üreme olmadı. Kalan 32 (%80.5) hastaya ait safra örneklerinde ise sıklıkla Gram negatif bakteriler (sıklık sırasına göre *E.coli*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii* ve *Pseudomonas aeruginosa*), daha az oranda ise Gram pozitif bakteriler (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*) ve anaeroblar (*Bacteroides ovatus*, *Ruminococcus productus*) izole edildi. Çalışma sonucunda, izole edilen Gram negatif bakterilere karşı imipenem ve amikasinin, Gram pozitif bakterilere karşı ise kloramfenikolün en etkin antibiyotikler oldukları saptandı.

P-04/22

ANTALYA VE ÇEVRESİNDE FASYOLİYAZ OLGULARI

Saba R¹, İnan D¹, Mamikoğlu L¹, Çiftçi C¹, Turhan Ö¹, Korkmaz M², Çevikol C³, Kabaaloğlu A³

¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

²Parazitoloji, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

³Radyoloji, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

Fasciola hepatica, dünyanın hemen her yerinde çeşitli hayvanların (özellikle koyun, keçi, sığır) safra yollarına yerleşerek enfeksiyon oluşturan bir trematodtur. Temel olarak besi hayvanlarını infekte etmesine karşın insan da kesin konakları arasındadır. Fakültemizde 1998-2002 tarihleri arasında tanı konan ve izlenen 18 erkek, 28 kadın, toplam 46 olgu mevcuttur. Bu olguların 25'i akut, 17'si kronik, 4'ü de latent fasyoliyaz olarak değerlendirilmiştir. Akut olguların %61'i epigastrik ağrı, %43'ü halsizlik, %41'i sağ üst kadranda ağrısı, %40'ı ateş yüksekliği belirlerken, kronik hastaların %64'ünde epigastrik ağrı, %59'unda sağ üst kadranda ağrısı, %47'sinde bulantı mevcuttu. Latent olguların ise hiçbir yakınması yoktu. Tüm hastaların 29'unda (%63) eosinofili saptanırken, bu oran akut hastalarda %100'dü. Akut hastalarda eosinofili mm³'te ortalama 5195±349, kronik olgularda ise 405 ± 383 saptanmıştır. Bakılmayan bir hasta hariç tüm hastalarda ELİSA yöntemiyle F. hepatica E/S antijenine karşı oluşmuş antikorlar pozitif bulunmuştur. F. hepatica yumurtaları üç hastanın dışkılarında görülürken, US eşliğinde ince iğne aspirasyonu yapılan 4 hastanın 3'ünde saptanmıştır. Başka ön tanımlarla opere edilen 5 hastada patolojik tanı konmuştur. Batın ultrasonografisinde 22 hastada karaciğerde, 12 hastada safra kesesinde, 11 hastada da hem karaciğer hem safra kesesinde F. hepatica ile uyumlu bulgu saptanmıştır. Türkiye'de fasyoliyaz, sıklıkla farklı ön tanımlarla yapılan operasyonlar sırasında tespit edilmiştir. Bizim olgularımız da ise tanı daha çok cerrahi dışı yöntemler ile konmuştur. Sonuç olarak Antalya ve çevresinde fasyoliyaz olguları nadir değildir ve klinik ve laboratuvar olarak düşünülen hastalarda tanı radyolojik ve serolojik testlerle kolaylıkla konabilmektedir.

P-05/01

AYAKTAN ÜRİNER SİSTEM YAKINMASI BULUNAN HASTALARDA KLİNİK BULGULAR VE İDRAR KÜLTÜR SONUÇLARININ İRDELENMESİ

Şenkul T¹, Ardiç N², Öncül O³, Tütüncü L⁴, Altunay H³¹ Üroloji Servisi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul² Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul³ İnfeksiyon Hst. ve Kl. Mikrob. Servisi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul⁴ Kadın Doğum Servisi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul

Çeşitli üriner sistem yakınmaları bulunan ayakta hasta grubunda 8 ay boyunca saptanan klinik yakınmalar, fizik muayene bulguları ve idrar kültür sonuçlarının değerlendirilmesi. Bu çalışma Temmuz 2002- Şubat 2003 döneminde çeşitli üriner sistem yakınmaları nedeniyle GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Üroloji, Kadın Doğum ve İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği'ne başvuran ayakta hastalarda yapıldı. Hastalara ait bilgi formları başvuru esnasında dolduruldu. İdrar kültür sonuçları Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi Laboratuvarı'nda API otomatize sistem ile değerlendirildi. Çalışmaya yaş aralığı 15-81 (ortalama: 32.8) olan 341 (%57) kadın, 255 (%43)'ü erkek, toplam 596 hasta katıldı. Olguların 389'u Üroloji, 175'i Kadın Doğum ve 32'si de İnfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvurdu. En sık saptanan yakınmalar dizüri (%88), pollakiüri (%86), yanma (%66), karınağrısı (%61) ve halsizlik (%57) idi. Olguların 411'inin fizik muayenesinde bilateral kostovertebral hassasiyet, 178'inde ateş ve 96'sında da batin alt kadranda hassasiyet saptandı. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde olguların 378'inde lökositüri, 302'sinde lökositoz ve 74'ünde de eritrosit sedimentasyon hızında artış (>20 mm/h) belirlendi. Olguların 327 (%55)'inde üreme saptandı. En sık izole edilen bakteriler Escherichia coli (%65), Klebsiella pneumoniae (%12), ve Proteus mirabilis (%11) idi. Siproloksasin, trimetoprim-sülfametoksazol ve ampisilin duyarlılığı sırasıyla E.coli suşlarında %84, %78 ve %73; K.pneumoniae suşlarında %82, %37 ve %11; P.mirabilis suşlarında da %81, %64 ve %25 olarak saptandı. Sonuçlarımızı toplum kaynaklı üriner sistem infeksiyonlarında E.coli'nin en yaygın mikroorganizmalar olduğunu ve bu mikroorganizmalara karşı kinolon ve trimetoprim sülfametoksazol duyarlılıklarının halen yüksek olduğunu göstermektedir.

P-05/02

ÜROLOJİ POLİKLİNİĞİNDE ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONU (ÜSİ) ETKENİ BAKTERİLER VE DİRENÇ ORANLARI

Aygün G¹, İstanbullu A¹, Özdamar M¹, Yanık S¹, Yaşar H¹, Parlakgöl D¹, Aşirdizer S¹, Özbek C², Ergüven O¹, Altaş K¹¹ İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul² İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Üroloji polikliniği özellikle komplike ÜSİ'nin sık görüldüğü ve bunların tedavi sorunlarının yaşandığı birimlerin başındadır. Antibiyotik direnci tedavi sorununu daha da karmaşık hale getirmektedir. Hastanemiz Üroloji polikliniğine başvuru ÜSİ tanısı alan hastalarda etkenler ve sık kullanılan antibiyotiklere direnç oranları araştırılmıştır. Yöntem: Hastanemiz Üroloji polikliniğinde 1.1.2001-31.12.2001 tarihleri arasında idrar kültürü istenen 2098 hastanın 2305 idrar örneği değerlendirilmiştir. Örnekler laboratuvarında alınmış, 10 µl standart kalibreli özeler kullanılarak çukulatamsı ve Mac Conkey agara kantitatif ekimler yapılmıştır. Üremeler ≥100.000 ve en fazla 2 farklı çeşit organizma varlığında, >200 üropatojen üremeleri klinik bulgu varlığında anlamlı kabul edilmiştir.

Anlamlı üremeler klasik metotlarla tanımlanmış, gereğinde API kitleri kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları NCCLS önerileri doğrultusunda disk-difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Genişlemiş spektrumlu beta- laktamaz yapımı çift disk sinerji yöntemi, indüklenebilir beta-laktamaz yapımı imipenem ve sefotaksim diskleri arasındaki zon itilmesiyle araştırılmıştır. İncelenen 2305 örneğin 465'inde (%20.1) anlamlı üreme saptanmış, 12 örnekte iki bakteri bir arada üretilmiş, toplam 477 etken mikroorganizma belirlenmiştir. En sık belirlenen beş etken sırasıyla; E. coli (%53.4), Klebsiella sp. (%9.2), P.aeruginosa (%7.7), Enterobacter spp. (%6.4), Pseudomonas spp. (%5.8) bulunmuştur. Gram negatif çomakların bazılarının direnç durumları tabloda gösterilmiştir. ESBL oranları Klebsiella spp. için %47, E.coli için 4.5 bulunmuştur. IBL yapımı Enterobacter spp için %51.6, P. aeruginosa için %81 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, en sık etken E.coli olsa bile diğer etkenler azımsanmayacak orandadır. Bu infeksiyonların tedavisinde en sık kullanılan kinolonlara direnç yüksek bulunmuştur. Bu hasta grubunun ÜSİ tedavisinde kültür-antibiyoqram ile direncin izlenmesi ampirik tedavide faydalı olacaktır.

P-05/03

HASTANEMİZ KLİNİK MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINDA 2002 YILINDA İDRAR ÖRNEKLERİNDEN ÜRETİLEN HAEMOPHILUS CİNSİ BAKTERİLER

Aygün G¹, Yücel N², İstanbullu A², Yanık S², Karatoka B², Aşirdizer S², Parlakgöl D², Altaş K²¹ İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul² Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Haemophilus cinsi bakteriler özellikle solunum yollarında flora bakterisi olarak bulunurlar ve üst solunum yolu infeksiyonlarında belirlenen önemli etkenlerdendir. Nadiren üriner sistem infeksiyonu (ÜSİ) etkeni olan bu bakteri uygun besiyeri kullanılmazsa atlanabilir. Bu yüzden ÜSİ'deki sıklığı konusunda sağlıklı veriler bulunmamaktadır. Bu çalışmada hemofil cinsi bakterilerin ÜSİ'deki sıklığını belirlemek amacıyla kliniğimizde rutin idrar kültürlerinden üretilmiş kökenler geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Yöntem: Laboratuvarımıza 1.1.2002- 31.12.2002 tarihleri arasında gelen 7509 idrar kültürü geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Örnekler laboratuvarında alınmış, 10 µl standart kalibreli özeler kullanılarak çukulatamsı ve Mac Conkey agara kantitatif ekimler yapılmıştır. Üremeler ≥100.000 ve en fazla 2 farklı çeşit organizma varlığında, >200 üropatojen üremeleri klinik bulgu varlığında anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı üremeler klasik metotlarla tanımlanmış, Haemophilus cinsi bakterilerin ayrımı için X, V, X+V faktörleri kullanılmıştır. Gereğinde API- NH kitleri kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları NCCLS önerileri doğrultusunda disk-difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. Tüm idrar kültürü örneklerinden 7 tanesinde (%0.09) Haemophilus cinsi bakterier üretilmiştir. Bunları 5 tanesi etken, 2 tanesi de kolonizasyon olarak değerlendirilmiştir. Hastaların özellikleri tablodadır. Sonuç olarak, hemofil cinsi bakteriler nadiren ÜSİ etkeni olarak saptanabilir. İdrar kültürü ekimlerinde primer olarak çukulatamsı agar kullanılmadığından bu nadir organizmanın kültürde saptanması zor olabilir.

TABLO.

No	Hasta	Alta Yatan Hastalık	Etken
1	HS,68,E	YOK	H.parainfluenzae
2	AS,19,E	Kronik Pyelonefrit	H.parainfluenzae
3	BT,4,K	Hematolojik malignite	H.influenzae
4	GB,54,E	Nefrolitiazis	H.influenzae
5	AÖ,8,K	YOK	H.influenzae

P-05/04**KOMPLİKE ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONU ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN ESCHERİCHİA COLİ'LERİN ESBL (+) LİĞİ VE ÇEŞİTLİ ANTİMİKROBİYALLERE DUYARLILIĞI**

Ünsal N, Oğuzoğlu N, Küçükercan M, Çobanoğlu F, Şenbayrak Akçay S

Haydarpaşa Numune Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

Üriner sistem enfeksiyonu en yaygın görülen enfeksiyonlar olup en sık etkenler fekal floradan kaynaklanan Gram (-) basiller ve enterokoklardır. Basit veya komplike üriner sistem enfeksiyonundan ise en sık izole edilen bakteri E.coli'dir. Kronik böbrek yetmezliği, transplantasyon, üriner sistem taşı, mesane veya prostat kanseri, üretral darlık, sistosel, prostat hipertrofisi gibi alta yatan hastalığı olan kişilerde komplike üriner sistem enfeksiyonu en hızlı şekilde tedavi edilmesi gereken enfeksiyonlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Etkenin izolasyonu, antimikrobiyal tedavinin tespiti tedavi zorluğunu ve başarısızlığını önleyecektir. Haydarpaşa Numune Hastanesinde Ocak 2002-Eylül 2002 tarihleri arasında müracat eden ve komplike üriner sistem enfeksiyonu olduğu klinik değerlendirmelerle tespit edilen hastalardan enfeksiyon etkeni olarak izole edilen 100 adet E.coli suşu bu çalışmaya alınmıştır. Tüm suşların ESBL (+) liği çift disk sinerji yöntemi ile antimikrobiyal duyarlılıklarını ampisilin (AMP), amoksisilin klavulanat (AMC), ampisilin sulbaktam (SAM), sefazolin (CZ), sefotaksim (CTX), sefuroksim (CXM), seftazidim (CAZ), seftriakson (CRO), sefepim (FEB), aztreonam (AZT), imipenem (IMP), meropenem (MEM), tetrasiklin (TE), gentamisin (CN), tobramisin (TOB), netilmisin (NET), amikasin (AK), isepamisin (ISE), norfloksasin (NOR), ofloksasin (OFX), siprofloksasin (CIP), nalidiksik asit (NA), nitrofurantoin (NF), trimetoprim- sulfametoksazol (SXT) diskleri (OXOİD) kullanılarak Disk Diffüzyon yöntemi ile NCCLS M2-A7'ye göre yapılarak, M100-S11'e göre yorumlandı. Kontrol suşu olarak E.coli ATCC 25922 kullanıldı. Tüm suşların ESBL (+) liği %17 bulunmuş olup en duyarlı antimikrobiyaller sırası ile NET, AK, ISE, IMP, MEM için %100; CN, TOB %90; NF %89; NOR, OFX, CIP %59 bulunurken en dirençli antimikrobiyaller TE %4, SXT %45, NA %50 olarak bulunmuştur. E.coli suşlarında ESBL (+) liğinin artması tedavi seçeneklerini kısıtlarken alternatif tedavide yer alan antimikrobiyallerin antibiyogram sonucuna göre belirlenmesi uygundur.

P-05/05**ÇOCUKLARDA İDRARDAN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLER VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI**

İris N, Dinç E, Yıldırım T

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Çocuk yaş grubunda idrar örneklerinden izole edilen 161 gram negatif bakterinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıklarını retrospektif olarak araştırıldı. Bu çalışma ile ilk seçenek olarak önerilen antibiyotiklere duyarlılıkların belirlenmesi amaçlandı. 02.09.2002-20.02.2003 tarihleri arasında SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na poliklinikten üriner sistem enfeksiyonu tanısı ile gönderilen 0-14 yaş grubunda olan 133 kız, 28 erkek çocuğun idrarları incelemeye alındı. İzole edilen mikroorganizmalar sırasıyla; E.coli (%88), Proteus spp. (%4,9), Pseudomonas spp. (%4,6), Klebsiella pneumoniae spp. (%2,5) olarak belirlendi. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile NCCLS kriterlerine uygun olarak araştırıldı. Buna göre en etkili antibiyotikler sırasıyla; İmipenem (%98), Amikasin (%95), Seftriakson (%95), İseparimisin (%93), Sefepim (%93), Seftazidim (%92), Sefotaksim (%91), Sefiksım (%89), Sefprozil (%88), Gentamisin (%81), Sefazolin (%78), Nitrofurantoin (%77), Sulbaktam- Ampisilin (%77) olarak belirlendi. Ampirik tedavide sıklıkla kullanılan Ampisilin (%23) ve Trimetoprim- Sulfometoksazol'e (%45) duyarlılık oldukça düşük düzeyde bulundu. Çocukluk çağı üriner sistem enfeksiyonlarının oral ampirik tedavisinde etkinlik oranlarına göre Sefiksım (%89), Sefprozil (%88), Sulbaktam-Ampisilin (%77) ve Nitrofurantoin'in (%77) tercih edilebileceği düşünülmektedir.

P-05/06**ESBL OLUŞTURAN SALMONELLA ENTERİCA SEROVAR VİRCHOW İDRAR İZOLATI**

Bahar G, Demiray T, Kandıralı E, Apaydın N, Mert A

Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, SSK Eğitim Hastanesi, Ankara

Salmonella cinsinde ESBL'ler Typhimurium ve Enteritidis türlerinde tespit edilmiştir. Burada idrar örneğinden izole edilen, ESBL saptanan *Salmonella enterica serovar Virchow* sunulmuştur. Skolyoz nedeni ameliyat edilen 13 yaşındaki kız hastada cerrahi sonrası parapleji gelişmiş olup hasta FTR servisinde izleme alınmıştır. Hastanın takip amacı ile laboratuvarımıza gönderilen idrar kültüründe *S. enterica serovar Virchow* üremiştir. Antibiyotik duyarlılık deneyinde izolatanın 3. jenerasyon sefalosporinlere dirençli olduğu saptanmış olup çift disk sinerji, kombine disk ve E-test ESBL yöntemleri ile ESBL araştırılmıştır. Çift disk sinerji testinde klavulanik asit ile sefotaksim, seftazidim, sefepim ve aztreonam diskleri arasında sinerji tespit edilmiş, seftazidim-klavulanik asit ve sefotaksim-klavulanik asit diskleri ve E-test yöntemleri ile sağlanması yapılmıştır. İzolatanın trimetoprim-sulfometoksazole dirençli, kinolon ve aminoglikozid grubu antibiyotiklere duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Hastanın yapılan batın ultrasonografisi normal olarak değerlendirilmiş, gaita kültüründe patojen mikroorganizma saptanmamıştır. Yapılan literatür taramasında şimdiki kadar bir makalede ESBL oluşturan *S. enterica serovar Virchow*'dan bahsedilmiştir. İspanya'da gastroenterit etkeni olarak dört hastadan ESBL oluşturan *S. enterica serovar Virchow* izole edilmiş ve ESBLnin CTX-M-9 olduğu saptanmıştır. Bu vakada da mikroorganizmanın sefotaksime seftazidimden daha belirgin direnç gösteriyor olması enzimin sefotaksimaz olabileceğini düşündürmüştür.

SS-05/07**STAPHYLOCOCCUS CAPİTİS İLE GELİŞEN BİR SİSTİT OLGUSU**

Aygün G, Yaşar H, Midilli K, Altaş K

İÜ, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, İstanbul

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ) etkenleri arasında özellikle Gram negatif çomaklar ve enterokoklar sayılabilirken; Staphylococcus saprophyticus özellikle genç kadınlarda toplum kaynaklı ÜSİ etkenleri arasında ilk sıralarda yer alırken nozokomiyal olgularda ayrıca S. epidermidis sıklıkla etken olarak saptanmaktadır. Bunun dışında koagülaz negatif stafilkoklarla gelişen üriner enfeksiyonlar oldukça seyrekdir. AD, 52 yaşında, erkek, Laboratuvar çalışanı. Son birkaç yıldır prostat hipertrofisi tanısıyla izlenen hastaya hiç ürogenital girişim, kateterizasyon uygulanmamış. Son üç gündür beliren dizüri, sık idrara çıkma, idrar yapmakta zorlanma yakınmaları ile başvuran hastanın yapılan fizik incelemesinde sistit tanısı konulmuş ve ürolojik değerlendirmede tanı doğrulanmıştır. İdrar kültüründe > 100.000 cfu/ml, plazma koagülaz negatif stafilkokok üremiş ve Gram incelemesinde bol lökosit bol Gram (+) kok kümeleri görülmüştür. Üretilen bakterinin tüp koagülaz testi (-), katalaz (+), novobiosine duyarlı bulunması üzerine API Staph (BioMerieux, France) kiti ile değerlendirilmiş ve S. capitis olarak tanımlanmıştır. Bakteride NCCLS önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemiyle duyarlılık araştırılmış; oksasilin, siprofloksasin, gentamisin, ko-trimoksazole duyarlı, penisiline dirençli bulunmuştur. Uygulanan 7 gün siprofloksasin (500mgx2) tedavisi sonrası klinik bulgular tamamen kaybolmuş ve tekrarlanan kültürlerde bakterinin eradike olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak nadiren S. saprophyticus, S. epidermidis dışı koagülaz negatif stafilkoklar da ÜSİ'nde etken olabilirler.

P-05/08

BRUSSELLA ORŞİTİ: İKİ OLGU SUNUSU

Kadanalı A¹, Yazgı H², Altoparlak Ü², Özkurt Z¹, Parlak M¹¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları ABD Erzurum² Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD Erzurum

Ülkemizde endemik bir hastalık olan bruselloz her yaş ve cinsiyette görülebilmektedir. Özellikle çiğ süt ve süt ürünleri ile beslenme ve hayvancılıkla uğraşma Brucella infeksiyonlarının başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır. Testiste akut olarak büyüme yapan nadir nedenlerden birisi de Brucella infeksiyonudur. Bruselloza bağlı gelişen orşit genellikle granülamatöz tipte olup tek taraflı ortaya çıkar ve skrotal patoloji yapan diğer nedenlerden ayırıcı tanısı güçtür. Bu yazıda 25 ve 37 yaşlarında hayvancılıkla uğraşan iki hastada bruselloza bağlı gelişen iki unilateral orşit olgusu klinik ve laboratuvar bulguları ile sunulmuş ve brusellozun endemik olduğu yöremizde testisteki büyüme ve kitellerin ayırıcı tanısında brusella orşitinin de yer alması gerektiği vurgulanmıştır.

P-05/09

VAJİNİT VE VAJİNOZ TANISINDA DOĞRUDAN MİKROSKOBİ VE GRAM BOYALI PREPARAT İNCELEMESİNİN DEĞERİ

Bezircioğlu İ¹, Tunçel M², Gökengin D², Öñiz A¹¹ 14 Nolu AÇSAP, İzmir² Ege Üni. Tıp Fak., Enfek Hast ve Kl. Mikr. AD, İzmir

Vajinit ve vajinozlar, kadınlarda sık görülen ve basit tanı olanakları bulunduğu halde genellikle bu yöntemlere başvurulmadan ampirik olarak tedavi edilen enfeksiyonlardır. Bu çalışmanın amacı, vajinit ve vajinoz etkenlerinin ayırımında, çok basit bir yöntem olan doğrudan mikroskopik incelemenin tanı değerini ortaya koymaktır. Vajinal akıntı yakınmasıyla 14 Nolu AÇSAP polikliniğine başvuran 16-65 yaşlarındaki 231 olgu değerlendirilmeye alındı. Fizik bakı sonucunda servisit tanısı alan 49 olgu çalışma dışında bırakıldı. Vajinal akıntı örnekleri, doğrudan mikroskopik (DM) ve gram boyama yöntemleri ile lökosit, bakteri, clue hücreleri, maya hücreleri ve trikomonas trofozoitleri yönünden incelendi ve akıntı örneklerinin pH değerleri belirlendi. Doğrudan mikroskopik inceleme sonucu, 182 olgunun 56'sı kandidoz (%30.7), 14'ü trikomoniyaz (%7.6), 55'i bakteriyel vajinoz (%30.2) olarak değerlendirildi; 57 (%31.3) olguda ise, tanımlanan etkenlere rastlanmadı ve bu olgular diğer etkenler başlığı altında toplandı. Gram boyalı preparatlar, DM sonuçlarını bilmeyen bir kişi tarafından değerlendirildi ve iki incelemenin sonuçları karşılaştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Gram boyalı preparat incelemesinin, vajinit ve vajinoz tanısında, DM ile benzer sonuçlar verdiği ve DM'ye üstünlüğü olmadığı görüldü. Peynirimsi akıntı yakınmasıyla başvuran 40 hastanın 25'inde kandidoz tanısı konuldu. Vajinal pH değerleri 77 hastada ≥ 6 bulundu. Bu olgulardan 46'sı (%59.7) vajinoz tanısı aldı. Bu çalışmada, vajinal akıntı yakınmasıyla başvuran hastalarda, hem pratik hem de ekonomik olan doğrudan mikroskopik incelemenin tek başına kullanılabilmesi ve antimikrobiyal sağaltımı yönlendirebileceği sonucuna varıldı.

P-05/10

GEBE KADINLARDA B GRUBU STREPTOKOK KOLONİZASYONU

Polat E¹, Özer Y¹, Çepni İ², Kişioğlu S¹, Karataş A¹, Altaş K¹¹ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD² Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

Gebeliğin son trimesterinde B grubu streptokokların (BGS) yenidoğan sepsis ve menenjitlerinin en önemli nedeni olduğu anlaşılmıştır. Temmuz 2001-Mart 2002 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD polikliniğinde izlenmekte olan 24-42 gebelik haftasındaki kadınlarda BGS kolonizasyonu ve bazı epidemiyolojik etkenlerle ilişkisinin saptanması amaçlanmıştır. 27.85 \pm 5.2 yaş ortalamasına sahip 131 gebenin herbirinden alınan rektal ve vaginal sürüntü örnekleri standart kültür yöntemleriyle incelenmiştir. Ayrılan BGS kökenlerinin antibiyotik duyarlılık deneyleri disk difüzyon yöntemiyle yapılmıştır. İstatistiksel analizler χ^2 ve Fisher'in kesin olasılık testi kullanılarak yapılmıştır. Rektovajinal BGS kolonizasyonu %16 oranında saptanmıştır. Elde edilen BGS kökenlerinin tümü penisilin, ampisilin ve vankomisine duyarlı, tetrasikline dirençli bulunmuştur. Sefotaksim, seftriakson ve levofloksasine %94.8, ofloksasine %84.6, klo-ramfenikole %74.3, klindamisin ve eritromisine %69.2 duyarlı bulunmuştur. Yaş, gebelik sayısı, sosyoekonomik durum, doğum kontrol yöntemi, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma ile BGS kolonizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Saptanan BGS kolonizasyon oranı oldukça yüksek olup gerekli koruyucu önlemler alınmalıdır.

P-05/11

VAJİNADAN İZOLE EDİLEN LACTOBACİLLUS BAKTERİLERİNİN BAZI PATOJEN MİKROORGANİZMALAR ÜZERİNDE ANTAGONİSTİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Kılıç E, Aslım B, Gürbüz H

Biyoloji Bölümü, Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Ankara

Sağlıklı bir insanın vajinal mikroflorası, mukozadaki bir biyofilm tabakasının şekillenmesiyle oluşan laktobasillerden oluşmaktadır. Bu bakteriler vajen epiteline yapışarak, diğer mikroorganizmaların vajen içinde yayılıp, gelişmelerini engellemektedir. Laktik Asit bakterilerinin insan florasında ki faydalı etkileri düşünülerek probiyotik teknolojisinde, üstün özelliklere sahip bazı suşların koruma amaçlı veya, hastalıkların tedavisinde kullanılması ile tedavide antimikrobiallere alternatif olabilir. Bu çalışma çeşitli hastaların vajinasından izole edilen Lactobacillus cinsi 14 adet L. gasseri, 9 adet L. delbrueckii spp. lactis, 8 adet L. crispatus, 8 adet L. vaginalis, 5 adet L. acidophilus, 4 adet L. jensenii, 2 adet L. cellobiosus, 2 adet L. salivarius, 1 adet L. sake, 1 adet L. xylosus, 1 adet L. plantarum, 1 adet L. leichmanii, 1 adet L. ruminis ve 1 adet L. oris olarak tanımlanan 58 adet suşla yürütülmüştür. Lactobacillus izolatlarının antimikrobiyal etkisi, genital ve ürogenital sistemde enfeksiyon etkeni olan Pseudomonas aeruginosa ATCC 29212, Staphylococcus aureus ATCC 2392, Salmonella enteritidis RSKK 171, Escherichia coli ATCC 11230 ve Candida albicans AJD 180 test mikroorganizmaları üzerine agar difüzyon tekniği kullanılarak araştırılmıştır. P. aeruginosa ATCC 29212 suşu üzerine izolatların %85'i, S. aureus ATCC 2392 suşu üzerine izolatların %48'i, S. enteritidis RSKK 171 üzerine izolatların %71'i, E. coli ATCC 11230 üzerine izolatların %43'ü inhibisyon etkisi göstermiştir. C. albicans AJD 180 üzerine izolatların antimikrobiyal etkisi gözlenmemiştir. Ayrıca bütün izolatların test bakterileri üzerinde bakteriyosin etkisi göstermediği belirlenmiştir.

P-05/12**İZOLE PROSTAT TÜBERKÜLOZU OLGUSU**

Yüzgeç V¹, Artaş H², Çelik İ³, Cihangiroğlu M³, Cihangiroğlu MM², Ardıçoğlu A¹

¹ Üroloji AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ

² Radyodiagnostik AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ

³ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ

Kırk iki yaşında erkek hasta; sekiz yıldır devam eden perineal ağrı ve prematür ejakülasyon yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Perineal ağrı özellikle cinsel ilişki esnasında penise yayılıyor ve 1-2 saat sürüyormuş. Üretral akıntı, ameliyat ve kronik hastalık öyküsü bulunmayan hastanın rektal prostat muayenesinde; prostat yüksek yerleşimli, Grade I büyüklükte, sert kıvamlı ve hassastı. Prostat yüzeyinde düzensizlik ve nodül saptanmadı. Seminal veziküllerde hassasiyet vardı. Öykü ve fizik muayene bulgularına göre Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüsü (USNIH) Prostatit sınıflamasına göre İnflamatuvar kronik pelvik ağrı sendromu (İKPAS) kategori III A olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde; lökosit: 7.500/mm³, Hgb: 14 g/L, Htc: %42, Sedimantasyon hızı: 7 mm/saat, CRP: (-) olarak bulundu. Biyokimyasal değerler ve tam idrar tetkiki normal idi. Prostat masajıyla alınan sekresyonun Giemsa boyamasında her 40'lık alanda 8-10 lökosit (%45 Nötrofil, %40 Lenfosit, %15 Monosit) görüldü. Gram boyamada özellik yoktu. Ehrlich Ziehl-Neelsen boyamada asido-rezistan basiller görüldü. Akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi intravenöz piyelografi normal olarak değerlendirildi. Transrektal doppler ultrasonografide (TRUS-D) prostat boyutları, parankimi ve kanlanması normal, seminal veziküller dilate olarak belirlendi. Ejekulatuar kanalda 5mm'lik kalkül izlendi. Olgu izole prostat tüberküloz olarak değerlendirildi ve anti-tüberküloz tedavisi başlandı.

P-05/13**KRONİK PROSTATİTLİ OLGULARA MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM**

Cihangiroğlu M¹, Çelik İ¹, Artaş H², Yüzgeç V⁶, Ardıçoğlu A³, Cihangiroğlu MM²

¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ

² Radyodiagnostik AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ

³ Üroloji AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ

Bu çalışmada Eylül 2002-Şubat 2003 tarihleri arasında Üroloji Kliniği'ne başvuran ve US National Institute of Health (NIH) tarafından geliştirilen kriterlere göre kronik prostatit tanısı alan 20 hastanın klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlandı. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındıktan sonra ürolojik rektal tuşe yapıldı. Prostat masajı ile aseptik olarak prostat sıvısı, masaj öncesi ve sonrasında steril idrar örnekleri alındı. Alınan örneklerin Gram, Giemsa ve Ehrlich Ziehl-Neelsen boyamaları yapıldı. Kanlı, enterik agar, çukolatamsı agar ve Löwenstein-Jensen besiyerlerine ekimleri yapıldı. Tam idrar tetkiki, tam kan sayımı, CRP, eritrosit sedimantasyon hızı, plazma prokalsitonin düzeyleri, anti-C.trachomatis antikorları, Brusella standart tüp aglütinasyon testleri çalışıldı. Hastaların 19'una transrektal doppler ultrasonografisi (TRUS-D), bir hastaya transabdominal prostat ultrasonografisi yapıldı. Ultrasonografik incelemede olguların sadece yedisinde prostat boyut ve yapısı normal olarak değerlendirildi. Prostat kan akımı ise tüm hastalarda normal popülasyona göre azalmıştı. Olguların üçünde M. tuberculosis, üçünde C. trachomatis, ikisinde enterokok, birinde S. aureus, birinde ise koagülaz negatif stafilocok etken olarak saptandı. On olguda etken gösterilemedi. Kronik prostatit sessiz seyirli ve geç fark edilen bir hastalıktır. Olguların bir kısmında dizüri, ejakulatuar ağrı, hemospermi, pelvik veya genital ağrı olmasına karşın bir kısmında asemptomatik seyretmektedir. Prostat bezi muayenede normal olarak değerlendirilebilir. Ancak görüntüleme ve mikrobiyolojik yöntemlerle tanı olasılığı artar. Bu nedenle kronik prostatit tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşımla tanı güçlüğü kısmen aşılabılır.

P-06/01

BRUSSELLA ENDOKARDİTİ: YEDİ OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Alp E, Yıldız O, Aygen B, Doğanay M

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları A.D., Kayseri

Bölgemizde bruselloz sık görülmekte olup kliniğimizde 1988-2003 tarihleri arasında toplam 568 bruselloz olgusu izlenmiştir. Olguların 7 (%1.2)'si brusella endokarditi tanısı almıştır. Bu çalışmada brusella endokardit olgularının özellikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Klinik, laboratuvar ve mikrobiyolojik olarak brusella endokarditi tanısı konulan hastalar çalışmaya alındı. Hastalara kombine antibiyotik tedavisi (seftriakson, doksisisiklin, rifampisin veya streptomisin), klinik yanıtı göre 2 ile 6 ay arasında verildi. Medikal tedaviye yanıt vermeyen kalp yetmezliği, kapakta mekanik obstrüksiyonu veya perivalvüler apse ve sinüste anevrizma gelişen hastalara cerrahi tedavi uygulandı. Endokardit tanısı konulan 17.56 yıl (23-67)±olguların 6'sı erkek, 1'i bayan olup, yaş ortalamaları 45.14 idi. Hastalarda ateş, taşikardi, kardiyak üfürüm, hepatosplenomegali, eklem ve kas ağrısı en sık görülen klinik belirti ve bulguları. Olguların beşinde alta yatan kalp hastalığı vardı ve bunlardan üçüne daha önce protez kapak replasmanı yapılmıştı. Hastaların hepsinde anemi vardı. İki hastada lökositoz, iki hastada lökopeni saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP beş hastada yüksek bulundu. Hastaların hepsinde kanda brusella antikor titresi 1/160 ve üzerinde pozitif idi. Beş hastanın kan kültüründe Brucella melitensis izole edildi ve hastaların beşinde de ekokardiyografide etkilenen kapak üzerinde vejetasyon vardı. Üç hastaya antimikrobiyal tedaviye ek olarak cerrahi girişim uygulandı. Bir hasta tedavinin 11. gününde akut akciğer ödemi nedeniyle kaybedildi. Diğer hastalarda ise antimikrobiyal tedavi ile klinik tablo düzeldi ve komplikasyon gelişmedi. İyileşen olguların beşinin tedavi sonrası altı ay süreyle takiplerinde herhangi bir komplikasyon izlenmedi, bir olgunun ise tedavisi devam etmektedir. Sonuç olarak; endokardit etyolojisinde ülkemiz açısından endemik bir hastalık olan bruselloz da düşünülmelidir. Hastalara uygun doz ve sürede antimikrobiyal tedavi verilmeli ve cerrahi girişim gereksinimi açısından da dikkatli olunmalıdır.

P-06/02

PREDİSPOZAN FAKTÖR OLMAKSIZIN GELİŞEN B GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKA BAĞLI ENDOKARDİT OLGUSU

Azap A¹, Arabacı H¹, Akan Ö², Gerede M³, Özdöl Ç³, Tekeli E¹¹ Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Ankara² Ankara Üniv. Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Ankara³ Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, Ankara

İnfektif endokardit çoğunlukla bakterilerle gelişen, kalp kapaklarının infeksiyonudur. Bakteriyel etkenlerin başında viridans streptokoklar, enterokoklar, stafilokoklar gelmektedir. Ancak alta yatan hastalığa göre etken dağılımı değişmektedir. Ülkemizde infektif endokardit epidemiyolojisi ile ilgili yeterli veri yoktur. Bu bildiri- de normalde GIS ve vajen florasında bulunabilen ve nadir bir infektif endokardit etkeni olan, grup B beta hemolitik streptokoka (GBS) bağlı bir endokardit olgusu sunulmaktadır. Sekiz yıl önce geçirilmiş subakut bakteriyel endokardit öyküsü olan ve 2. dereceden mitral yetmezliği bulunan 64 yaşında kadın hasta, 20 gündür süren ateş, halsizlik ve kilo kaybı yakınmaları ile hastanemize başvurdu. Fizik muayene-

de kardiyak üfürüm tespit edilmesi üzerine yapılan ekokardiyografik incelemede, mitral kapakta vejetasyon görüldü. Kan kültürleri alındıktan sonra kristalize penisilin + gentamisin tedavisi başlandı. Alınan 6 kan kültürünün tamamında GBS üredi. Penisilin ve gentamisine duyarlı olduğundan tedaviye devam edildi. Tedavinin 5. gününde ateşi düşen hastanın, on beşinci günde alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. Gentamisin tedavisi 15. günde kesilen hastanın tedavisi 6 haftaya tamamlandı. Erişkinde GBS infeksiyonu postpartum sepsis şeklinde görülebildiği gibi, nadiren de olsa, ileri yaşta kişilerde, alta yatan kronik hastalığı (özellikle diyabetes mellitus) ve immün yetmezliği olanlarda, menenjit, bakteriyemi, infektif endokardit gibi klinik tablolara neden olabilmektedir. Alta yatan hastalığı bulunmayanlarda GBS'a bağlı endokardit son derece nadirdir. Olgumuzda predispozan faktör tespit edilememiş olması bu açıdan özellik göstermektedir. Erişkin GBS infeksiyonlarında mortalite oldukça yüksek olduğundan (%30-35), erken tanı, tedavi ve hastanın yakından izlenmesi gereklidir. Ülkemize ilişkin epidemiyolojik veri oluşturulması için bu tür olguların bildirilmesi önem taşımaktadır. Alta yatan hastalığı olmayan infektif endokardit olgularında, olası etkenler arasında GBS düşünülmelidir.

P-06/03

MRSA'NIN ETKEN OLDUĞU İNFEKTİF ENDOKARDİT VE MULTİPL BEYİN ABSESİ: OLGU SUNUMU

Özgüneş N¹, Ceylan N¹, Köse E², Sargın F¹¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, SSKB Göztepe Eğitim Hastanesi, İstanbul² SSKB Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesi, Maltepe, İstanbul

F.A., 21 yaşında kadın, ev hanımı. Akut eklem romatizması geçiren, bir yıldır romatizmal aort ve mitral kapak hastalığı (kardit) tanısı ile ayda bir penisilin profilaksisi uygulanan ve aspirin kullanan hasta Aralık 2002 tarihinde baş ağrısı, yüksek ateş ve şuur bulanıklığı nedeniyle acil servisimize getirildi. Fizik muayenesinde; şuur bulanık, T.A: 110 / 70 mmHg, nabız 82 / dk, ateş: 39°C, tüm odalarda 3/6 pansistolik üfürüm mevcuttu. Laboratuvar bulgularında Hgb: 11.3 g/dl, WBC: 11 600 mm / L, Plt : 91 000 mm/L, sedimentasyon 85 mm/h, CRP: 33.6 mg/dl olarak bulundu. EKG'de sinus taşikardisi, TİT'de 10-15 eritrosit, +++ proteinüri saptandı. Diğer laboratuvar bulguları normaldi. Romatizmal kapak hastalığı, yüksek ateş, sedimentasyon yüksekliği, hematüri ve proteinüri sebebiyle böbrek tutulumunun da olması nedeniyle infektif endokardit olabileceği düşünüldü. Ateşli dönemde alınan hemokültür sonrası ampirik olarak kristalize penisilin 20 milyon ünite/gün ve gentamisin 160 mg / gün tedavisine başlandı. İki gün sonra hemokültürde MRSA üremesi üzerine tedavi vankomisin 2 g/gün olarak değiştirildi. Tedavinin 14. gününde yapılan transözefagal EKO'da 3° derece mitral yetersizlik ve 2° derece aort yetersizliği saptandı. Ancak kalp boşluklarında trombüs, kitle, abse görünümü yoktu. Antibiyotik tedavisine rağmen şuur bulanıklığı devam eden hastaya kranyal tomografi çekildi ve en büyüğü sağ parietotemporal subkortikal alanda 4 cm çapında ve bilateral frontoparietal subkortikal alanda punktat formda abse odakları tesbit edildi. Sağ parietotemporal bölgedeki abse beyin cerrahisi tarafından direne edildi. Abse drenaj materyalinde MRSA ürediği görüldü. Takiplerde hastanın ateşi düştü, baş ağrısı kayboldu, lökositoz düzeldi. CRP 3,6 mg/dl'e geriledi. Vankomisin tedavisininin 34., abse drenajının 15. gününde çekilen kontrol kranyal MR'ında abse odaklarında belirgin regresyon görüldü. Vankomisin tedavisi 6 haftaya tamamlandı. Romatizmal kapak hastalığı zemininde etkenin MRSA olduğu bu infektif endokardit vakası septik emboli yoluyla gelişmiş olabileceği düşünülen multipl beyin absesi komplikasyonunun varlığı sebebiyle sunulmuştur.

P-06/04**PROTEZ KALP KAPAĞI TAKILAN HASTALARIN ENDOKARDİT RİSKİ AÇISINDAN BİLGİ DÜZEYLERİ**Beşirli K¹, Arslan C¹, Özaras R²¹Göğüs Kalp Damar Cerrahisi, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul²İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

CTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji İstanbul. Kardiyak protez kapak cerrahisi geçiren hastaların izlemlerinde mortalite ve morbiditelerini belirleyen en önemli faktörler antikoagülasyon ve endokardit profilaksisidir. Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan hastalarda hastaların bilgi, uyum ve eğitimi önemli bir sorundur. Düşük sosyoekonomik profili olan bir hasta grubunda, endokardit profilaksisi yanında, değiştirilen kapak ve antikoagulan tedavi hakkındaki bilgileri ve ayrıca önerilere uyumlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Araştırma, Sosyal Sigortalar Kurumu kapsamındaki hastalarda yürütüldü. Bir yıl ve daha öncesinde protez kalp kapağı takılan 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 50'si kadın, 50'si erkekti. Tüm hastalara: 1. Kendilerini ameliyat eden cerrahın adı ve telefonu, 2. Hangi kapaklarının değiştirildiği, 3. Warfarin (Coumadin)'i ne amaçla kullandıkları ve endokardit riski ve profilaksisi hakkındaki bilgileri telefonla soruldu. Kadınlar (sayı) Erkekler (sayı) Evet Hayır Evet Hayır Cerrahın adı 32 18 38 12 Cerrahın telefonu 13 37 14 36 Hangi kapağın değiştirildiği 8 42 28 22 Warfarin bilgisi 18 32 33 17 Endokardit profilaksisi 18 32 8 42 Okuma-yazma biliyor mu? 35 15 50 0 Düşük sosyoekonomik düzeyi olan hasta grubunda mevcut eğitim ve bilgilendirme programı başarısızdır. Bu hasta grubunda hastaların eğitim ve bilgilendirme programları yeniden düzenlenmelidir.

P-06/05**KORONER KALP HASTALIKLARININ TİOLOJİSİNDE ENFEKSİYÖZ ETKENLERİN YERİ**Yegane Tosun S¹, Yakar M², Bilge AR², Tezcan UK²¹Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, Moris Şinasi Çocuk Hastanesi, Manisa²Kardioloji Anabilim Dalı, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

Son yıllarda ateroskleroz gelişiminde bakteriyel ve viral etkenlerin de rol oynadığı ileri sürülmekte olup bu çalışmada akut ve kronik kalp hastaları ile kontrol grubunda *Chlamydia pneumoniae*, CMV ve EBV antikör pozitifliği serolojik olarak tetkik edilmiş; gruplar arasındaki farklılık non-parametrik Kruskal-Wallis testi ile analiz edilmiş ve p<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Celal Bayar Üniversitesi Kardioloji Kliniğinde izlenen 48 akut miyokard enfarktüsü (AMI) geçiren hasta, 44 kronik koroner kalp hastası (KKH) ve 40 kontrol grubu olmak üzere toplam 132 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Alınan kan örneklerinde *Chlamydia pneumoniae* IgG, CMV IgG ve EBV IgG antikörleri mikro EIA yöntemiyle araştırılmıştır. AMI grubundaki hastalardan %85.4'ünde *Chlamydia pneumoniae* IgG antikörleri yüksek titrede pozitif saptanırken KKH hastalarından %77.3'ünde ve kontrol grubundaki kişilerin ise %62.5'inde pozitiflik saptanmış ve AMI grubunda kontrol grubuna göre anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (p=0.000). CMV IgG pozitifliği AMI grubunda %91.7, KKH grubunda %90.9, kontrol grubunda ise %95 olarak saptanmış, aradaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur (p=0.345). EBV seropozitifliği ise AMI grubunda %85, KKH grubunda %81.8 ve kontrol grubunda da %75 olarak saptanmış, AMI grubu ile kontrol grubu arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur (p=0.003). Saptanan sonuçlar koroner kalp hastalığı gelişiminde özellikle *Chlamydia pneumoniae*, EBV gibi enfeksiyöz etkenlerin rolü olabileceğini; konuyla ilgili kapsamlı çalışmalar yapılmasının gerektiğini düşündürmektedir.

P-06/06**ENDOYASKÜLER STENT GREFT İLE TEDAVİ EDİLEN AORT ANEVİZMASINDA GELİŞEN İNFEKSİYONUN TANI VE TEDAVİSİ**Alan MS¹, Arbatlı H², Yağan N², Demirsoy E², Numan F³, Sönmez B²¹İstanbul Memorial Hastanesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği²İstanbul Memorial Hastanesi, **Kalp Damar Cerrahisi Bölümü,³İstanbul Memorial Hastanesi, Radyoloji Bölümü

Bel ağrısı yakınması ile başvuran, yoğun sigara içen, 5 yıl önce koroner bypass yapılmış olan, 49 yaşındaki erkek hastanın yapılan batın bilgisayarlı tomografisinde (BT) infrarenal aort anevrizması saptandı. Hasta bu dönemde aktif tüberküloz ve hemoptizi nedeniyle açık cerrahiye uygun görülmedi. Anevrizma epidural anestezi ile femoral arter yoluyla yerleştirilen endovasküler stent greft ile tedavi edildi. Kontrollerinde erken dönemde komplikasyon saptanmayan hastada, işlemden 11 ay sonra karın ağrısı nedeniyle çekilen batın BT'de anevrizma kesesi içinde, greftin çevresinde hava imajları görüldü. Greft çevresinde enfeksiyon düşündürülerek, BT altında anevrizma kesesi içinden iğne aspirasyonu ile örnek alındı. Alınan örnekten yapılan kültürde yoğun bir şekilde viridans streptokoklar üredi. Açık greft rezeksiyonu ve ekstraanatomik bypass operasyonunun mortalite ve reinfeksiyon riskinin yüksek olması nedeniyle, medikal tedaviye karar verildi. Hastaya yüksek doz intravenöz ampicilin- sulbaktam ve gentamisin tedavisi başlandı. Ateş, lökosit sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein ve BT ile izlendi. Hastanın antibiyotik tedavisi halen sürmektedir. 9. haftada yapılan BT kontrolünde kese içindeki hava imajları tamamen kaybolmuştur. Akut faz reaktanları normale dönmüştür. Sonuç olarak, endovasküler stent greft enfeksiyonlarında klasik cerrahi greft enfeksiyonlarının aksine medikal tedavi noninvaziv bir seçenek olarak gözönünde bulundurulmalıdır. Bu konuda deneyim son derece sınırlıdır. Daha fazla sayıda hastanın, uzun süre izlenmesi bu konudaki doğru yaklaşımı belirleyecektir.

P-06/07**PROTEZ KAPAK FUNGAL ENDOKARDİTİ: BİR OLGU SUNUMU**

İnal AS, Taşova Y, Saltoğlu N, Candevir Şanlı A, Aksu HSZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AB. Dalı, Adana

Protez kalp kapak endokarditi ciddi ve mortalitesi yüksek bir klinik tablodur. Tüm mikroorganizmalar arasında *Candida albicans* düşük oranda etken olmasına rağmen, tedavisinin güçlüğü ve hastalık şiddeti nedeniyle önem taşır. On yıl önce romatizmal kapak hastalığı nedeniyle aort kapak protezi yerleştirilen 72 yaşında erkek hastanın 20 gün önce profilaksi amacıyla ko-trimoksazol uygulanarak dişi çekilmiş. On gün önce üşüme, titreme, ateş, halsizlik, iştahsızlık ve öksürük yakınmaları başlayan hasta, üç gün önce başvurduğu hastanede endokardit tanısı ile yatırılarak vankomisin 2x1 g, tobramisin 2x80 mg verilmesine rağmen klinik tablosunda düzelme olmaması nedeniyle yatırıldı. Hastanın fizik muayenesinde ateşi 38°C, nabızı 64/dakika, kan basıncı 150/95 mmHg idi. Akciğerler dinlemekle doğaldı. Kalp oskültasyonunda aort odağında belirgin sistolümler üzerine tüm odaklarda 2/6 dereceden sistolik üfürüm saptandı. Organomegali saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde BK:10500/mm³, Hb:11,0g/dl, Hct:%33, Plt:117000/mm³, ESR:26mm/saat, ALT:208U/L, AST:116U/L, LDH:1133U/L, BUN:15 mg/dl, Cr:1,1mg/dl idi. Transtorasik Ekokardiyoğrafide (EKO) protez aort kapağında 11x7mm ve triküspit kapakta 13x23 mm vejetasyon ile uyumlu kitle, aort kapağında disfonksiyon saptandı. Hastaya vankomisin ve tobramisin ilaveten piasasilin-tazobaktam başlandı. Kardiyooloji ve Göğüs Kalp Damar Cerrahisi ile konsülte edilen hastaya cerrahi tedavi önerilmedi. Hastanın ateşi devam etti ve üçüncü günde sol femoral arterde emboli gelişti. Hasta yatışının 4. gününü ani kardiyopulmoner arrestle kaybedildikten iki gün sonra dört kan kültüründe *Candida albicans* üremesi rapor edildi. Otopsi yapılmadı, ölüm nedeni olarak serebral emboli düşünüldü. Protez kapakta fungal endokardit sık görülmemesine rağmen mortal seyreden bir klinik tablodur. Mortalitesi yüksek olmakla birlikte bu olgularda erken tanı ile antifungal tedavinin erken başlaması etkili olabilir. Bu olgularda ek olarak protez kapak replasmanı gerekmektedir.

P-06/08

İLK KLİNİK BULGUSU NEFROTİK SENDROM OLAN BİR TÜBERKÜLOZ PERİKARDİT OLGUSU

Çelik İ¹, Yavuzkır MF², Artaş H³, Cihangiroğlu M¹, Serhatlıoğlu S³, İlkay E²

¹Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Fırat Ü. Tıp Fakültesi, Elazığ

²Kardiyoloji AD, Fırat Ü. Tıp Fakültesi, Elazığ

³Radyoloji AD, Fırat Ü. Tıp Fakültesi, Elazığ

Bu olgu, nefrotik sendrom ön tanısıyla takip edilen hastada günler içinde tüberküloz perikardit gelişiminin gözlenmesi nedeniyle sunulmuştur. 22 yaşında kalorifer yakım işiyle uğraşan erkek hasta, 10 gün önce ayaklarda, ardından karında ve göz kapaklarında başlayan şişlik, yan ağrısı ve günde sekiz-on kez idrara çıkma şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Muayenede anazarka tarzı ödem vardı. Ateş: 36.2°C nabız: 82/dk, TA: 120/80 mm/Hg idi. Hb:10.3 g/dL, lökosit: 7300/mm³, sedimentasyon hızı: 20 mm/saat idi. Spot idrarda protein> 900 mg/L bulunması üzerine yatırılan hastaya tuzsuz diyet, sıvı kısıtlaması ve furosemid başlandı. İdrarda protein: 175 mg/gL'a indi. Ultrasonografik incelemesinde hepatomegali ve ascites vardı. Beşinci gün 38°C'ye varan ateş, nefes darlığı, aritmi ortaya çıktı. Akciğer grafisinde her iki akciğer üst ve orta zonlarda opasite artımı ve kardiyotorasik oranda artış izlendi. Sedimentasyon hızı 47 mm/saat'e çıktı. Kan, idrar, gaita, ascites ve balgamın mikrobiyolojik incelemesi yapıldı. Onuncu gün balgamda ve parasentez sıvısında Ehrlich Ziehl- Neelsen boyamada asidorezistan basiller görüldü. PPD: 13 mm idi. Ekokardiyografide perikard kalınlığında hafif artış ile beraber fibrinli perikardiyal sıvı saptandı. Toraks tomografisinde paratrakeal multipl lenf adenopati, en kalın yerinde bir cm olacak şekilde perikardiyal kalınlaşma ve her iki akciğerde tüberküloz ile uyumlu fibronodüler dansiteler ve küçük yamalı konsolide alanlar görülen hastaya dörtlü anti-tüberküloz tedavi ile birlikte 60 mg/gün prednizolon başlandı.

P-06/09

PERİKARDİAL KİST HİDATİKTE MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Sakarya ME¹, İrmak H², Sakarya N², Etlük Ö¹, Evirgen Ö², Temizöz O¹

¹Radyoloji AD Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van

²İnfeksiyon Hastalıkları AD Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van

Perikardial kist hidatikte magnetik rezonans (MR) bulgularının araştırılması. Tele-radyografisinde kalp sol konturunda keskin sınırlı lokal genişleme olan hastaya MR incelemesi yapıldı. Cihaz 0.3 tesla open MR olup (Hitachi, Airis I, Japan) T1 ve T2 ağırlıklı görüntüler alındı. Hasta daha sonra opere edildi. Lezyon T1 görüntülerinde hipointens, T2'de ise hiperintens olması lezyonun kistik olduğunu göstermekteydi. Ayrıca lezyon kalbin dışında solda ve düzgün sınırlı ince bir kapsül ile çevriliydi. Lezyon içerisinde katlanmış halde germinatif membran görülmesi ise kist hidatik için tipik bir görüntüydü. Bu bulgularla hastaya kist hidatik tanısı konuldu ve operasyona verildi. Lezyon çıkarıldıktan sonra yapılan patolojik incelemede radyolojik tanıyı doğruladı. Perikardial kist hidatik tanısında MR incelemenin tanıya yardımcı bir yöntem olduğunu düşünüyoruz.

P-07/01**ORAK HÜCRE ANEMİLİ BİR OLGUDA E.COLI'NİN ETKEN OLDUĞU POLİARTİKÜLER SEPTİK ARTRİT**Bayarslan C¹, Ersöz G¹, Tiftik N², Eskandari MM³, Kaya A¹¹ Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin² İç Hastalıkları AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin³ Ortopedi ve Travmatoloji AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

Hastanemize sağ dizinde ödem, kızarıklık ve ağrı şikayetiyle başvuran 21 yaşında erkek hasta bir yaşından beri orak hücre anemisi tanısıyla takip edilmekteydi. Olgunun sağ diz grafisinde efüzyon ve eklem aralığında genişleme saptandı. Eklem aralığından yapılan aspirasyonu ile alına materyal gram boyamasında bol polimorfonükleer lökositler görüldü. Septik artrit ön tanısıyla sefazolin ve amikasin tedavisi başlanan hastanın ponksiyonla alınan eklem sıvısı kültüründe E.coli üredi. Hassasiyet testinde karbapenem, sepepim ve aminoglikozitlere duyarlı olması nedeniyle yatışının 4. günü sefepim ve amikasin tedavisi uygulanmaya başlandı. Fakat tedavi süresince sol diz, sağ ve sol kalça eklemünde de ağrı, ödem ve kızarıklık şikayetleri olan olgunun her üç eklem aspirasyonu ile alına materyal ve iki kan kültüründe de E.coli üredi. Medikal tedaviye rağmen ateşi düşmeyen ve ağrıları devam eden olgunun her dört eklem aralığı cerrahi olarak yıkandı ve kanda hemoglobin S oranını düşürmek amacıyla eritroferez uygulandı. Tedavi altında eklem aralığında alına kültürlerinde üreme devam etmesi nedeniyle sefepim ve amikasin kesilerek meropenem başlandı. Hastanın, tedavinin 20. gününde ateşleri düştü ve kliniği düzeldi, meropenem tedavisi 6 haftaya tamamlandı. Orak hücreli anemisi olan olgularda dalak fonksiyon bozukluğu ve iskemik odakların gelişmesinden dolayı E. coli hem sepsis hem de septik artrit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Böyle bir tabloda antibiyoterapiye ek olarak eritroferez ile oksijen taşıma kapasitesinin artırılması ve cerrahi olarak drenaj tedavinin başarısı için önem kazanmaktadır.

P-07/02**VERTEBRA İNFEKSİYONU SAPTANAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**Eren Ş¹, Kaptanoğlu E², Çelikbaş A¹, Okutan Ö², Dokuzoğuz B¹, Taşkın Y²¹ 1. Enf. Hast. ve Kl. Mik. Kl. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara² Beyin Cerrahi Kliniği Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ankara

Ocak 2001- Şubat 2003 tarihleri arasında 1. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği ve 1. Beyin Cerrahi polikliniklerine ateş, terleme, kilo kaybı, bel ağrısı ve hareket kısıtlılığı yakınmaları ile başvuran ve vertebra enfeksiyonu tanısı konulan 33 hasta prospektif olarak izlendi. Bu olguların 15'ine brusella, 12'sine tüberküloz, 6'sına piyojen enfeksiyon tanısı konuldu. Fizik muayenede; hareket kısıtlılığı ve vertebra spinöz çıkıntılarında palpasyonla saptanan hassasiyet olguların ortak özellikleriydi. Tüm hastalara uygun medikal tedavi başlandı. Spinal kanala bası, nörolojik defisit, büyük apse, vertebra korpusunda ileri derecede çökme olan ve medikal tedaviye cevap alınmayan hastalara cerrahi girişim uygulandı. Hastalarda tedaviye yanıt, klinik tabloda düzelleme yanında beyaz küre, sedimentasyon, CRP değerleri ve MRI bulguları ile izlendi. Spinal enfeksiyonlarda, mutlak cerrahi endikasyonu olmadığı sürece uzun süreli antibiyotik uygulaması ile tedavi sağlanabildiği gösterildi. Vertebra enfeksiyonu saptanan hastalarda tedavinin planlanması ve hastaların izlenmesinde multidisipliner yaklaşımın tedavi başarısını arttırdığı ve medikal tedavi ile cerrahi girişim gereğinin azaldığı sonucuna varıldı.

P-07/03**EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZUN TEK OLGU ÜZERİNDEKİ FARKLI MANİFESTASYONLARI**

Berzeg D, Batı Kutlu S, Güldüren S, Elmi Ş, Şengöz G, Nazlıcan Ö

Enfeksiyon Hast. ve Kl. Mik., S.B. Haseki Eğitim ve Arast. Hast., İstanbul

Ekstrapulmoner tüberküloz vakalarının %10'unu oluşturan osteoartiküler tüberküloz, tüm tüberküloz olgularının içinde ancak %1-2 kadar yer tutmaktadır. Tüberküloz artrit en sık kalça ve diz olmak üzere %90 oranında tek eklemi tutar. İlk belirtisi ağrı olan osteoartiküler tüberkülozun öncesinde, sıklıkla bir travma öyküsü vardır. Osteoartiküler tüberküloz, geçirilen pulmoner enfeksiyon sırasında lenfohematojen yayılımı sekonder olarak oluşmaktadır. Olgu: 6 yıl önce tüberküloz plörezi ve tüberküloz peritonit tanısıyla tedavi gören 29 yaşındaki erkek hasta, 6 ay önce geçirdiği travmayı izleyerek sağ dizinde gelişen ağrı ve akıntılı lezyon nedeniyle kliniğimize başvurdu. Dizinde ödem, ağrı ve iki adet akıntılı lezyon saptandı. ESR= 94 mm/saat ve WBC= 10.000/mm³ idi. Nonspesifik tedavi başlanan hastada izlem sırasında plörezi gelişti. Torasentez sıvısının tetkikleri tüberküloz ile uyumlu bulundu. Hastaya dörtlü antitüberküloz tedavi başlandı (İzoniasid+ Rifampisin+ Morfazinamid+ Etambutol). Tedavi sırasında BUN, kreatinin değerleri tedrici olarak, hemodializ gerektirecek kadar yükseldi. Tedavide doz ayarlaması yapıldı. Sol kostalar üzerinde lokalize cilt altı abse ve batında ise ultrasonografi ile saptanan multiküle koleksiyon alanları gelişti. Yatışının 48. gününde diz akıntısından alınan kültürde M. tuberculosis üredi. Kronik böbrek yetmezliği gelişen hasta yatışının 60. gününde kaybedildi. Tüberküloz, tedavi altında iken bile, immünojenik ve allerjik mekanizmalarla, hastada tedaviye cevabı etkileyip, yayılıma ve hastalığın prognozunu kötüleşmesinde neden olabildiği gibi; tekrarlayan enfeksiyonlar sırasındaki uygun olmayan tedaviler de, ilaçlara sekonder direnç neden olabilir. Tüm bunlar hastanın sağ kalımını etkileyen faktörlerdir.

P-07/04**BRUSSELLA SPONDİLODİSKİTİ: 25 OLGUNUN İRDELENMESİ**Yılmaz E¹, Parlak M², Akalın H¹, Heper Y¹, Özakin C¹, Mıstık R¹, Oral HB¹, Helvacı S Töre O¹¹ Uludağ Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Bursa² Uludağ Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji AD, Bursa

Bruselloz birçok sistemi tutan bir hastalık olup, lokomotor sistem en çok tutulan sistemdir. Artrit, artralji, spondilodiskit (en sık lomber bölgede) görülür. Olgular genellikle Fizik Tedavi, Romatoloji veya Ortopedi kliniklerinden yönlendirilir. Bu çalışmada kliniğimizde izlediğimiz brusella spondilodiskit olgularındaki tedavi protokollerini (süre, kombinasyon) ve sonuçlarını irdelemeyi amaçladık. Gereç ve Yöntem: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 1986-2001 yılları arasında Brusella spondilodiskiti tanısı alan ve izlenen 25 olgunun klinik özellikleri ve tedavileri retrospektif olarak incelendi. Tanı hastanın anamnezi, kliniği, Brusella aglutinasyonunun 1/160 ve üstü ve/veya 2-3 hafta içinde 4 kat ya da daha fazla artması ve/veya kan ve diğer vücut sıvılarında Brusella spp üremesi ile konuldu. Çalışmaya alınan 25 olgunun 11'i erkek, 14'ü kadın, yaşları 20-72 (ortalama +/- standart sapma; 53,88 +/- 2,79) arasında idi. Hastalara yaşları ve antibiyotiklerin yan etkileri göz önüne alınarak tetrasiklin, doksisisiklin, streptomisin, siprofloksasin, ofloksasin, kotrimaksazol, rifampisinden oluşan 3'lü ya da 2'li tedavi protokolü uygulandı. Tedavi, hastaların yakınması, klinik ve radyolojik düzelmesi göz önüne alınarak en az 77 gün, en fazla 281 gün (ortalama +/- standart sapma; 130 +/- 9,11 gün) sürdürüldü. Tedavi sonrası hastalar 4- 125 ay poliklinik kontrolleri ile izlendi (ortalama +/- standart sapma; 25,2 +/- 5,49). Tedaviden sonra on hasta bir yılın altında diğerleri bir yılın üzerinde takip edildi. Hiçbir olguda nüks gözlenmedi. Cerrahi girişime gerek kalmadan BT incelemesinde yumuşak doku tutulumunda gerileme olduğu, kord kompresyonunun düzeldiği görüldü. Tartışma ve Sonuç: Ülkemiz gibi bruselloz endemik olduğu ülkelerde sistemik bulgular ile birlikte ya da bel ağrısı, sırt ağrısı, nörolojik defisit gelişen hastalarda disk hernisi, tüberküloz spondilodiskiti, nonspesifik spondilodiskit yanında, mutlaka brusella spondilodiskiti de düşünülmalıdır. Bu süreçte tanı amaçlı olarak hastalara uygun radyolojik inceleme yapılmalı ve etkin kombine medikal tedavilerle hasta yakından izlenmelidir.

P-07/05

BRUSELLOZA BAĞLI TORAKAL VE LOMBER VERTEBRA TUTULUMLU SPONDİLODİSKİT

Çelik AD, Özaras R, Kumbasar H, Mert A, Tabak F, Öztürk R

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Vertebra tutulumu brusellozun sık görülen komplikasyonlarından biridir ve sıklığı %10-65 oranında bildirilmektedir. Çoğunlukla lomber bölgede olmak üzere birden fazla seviyede tutulum enderdir. Bu bildiride birden fazla seviyede (torakal ve lomber) spondilite neden olan bir bruselloz olgusu sunulmuştur. 57 yaşında erkek hasta iki ay önce başlayan yüksek ateş, tüm eklem ve kaslarında ağrı yakınması ile nonspesifik semptomatik tedavi ile bir ay izlenmiş. Ateşi düşen fakat ağrı yakınması özellikle bel bölgesinde yoğunlaşan hasta kliniğimize yatırıldı. Fizik muayenede ateş 37.1 o C, kas ve iskelet sistemi incelemesinde bel ve sırt bölgesinde paravertebral alanlarda presyona hassasiyet saptandı. Laboratuvar incelemelerinde hematokrit %41, lökosit 10 800 (%40 parçalı, %55 lenfosit, %5 monosit), trombosit 265 000, CRP 72 mg/L (N<5), eritrosit sedimentasyon hızı 48 mm/ saat, prostat spesifik antijen (PSA) 4, 2 ng/ ml (N: 0,4- 2,6), serbest PSA 0. 7 (N: 0, 05- 0, 25), tam idrar analizi normal sınırlardaydı. Bruselloz için aglütinasyon testleri (Rose- Bengal ve Wright 1/320) pozitif. Spinal MR incelemesinde D8-D9 ve L2-L3 seviyesinde spondilodiskit ile uyumlu bulgular ve prevertebral- paravertebral alanlarda yumuşak doku yoğunluğu saptandı. Karın USG splenomegali dışında normaldi. Metastaz açısından yapılan incelemelerde (prostat, akciğer, sindirim sistemi) patoloji saptanmadı. Klinikte izlemi boyunca hiç ateşi yükselmeyen hastanın yatışının üçüncü ve dördüncü gününde ateşi 37°C iken alınan iki set hemokültürde *Brucella spp* üremesi oldu. Bruselloza bağlı spondilodiskit tanısı ile tetrasiklin ve rifampisin tedavisi üç aya tamamlanmak üzere başlandı. Sonuç: Brusellozun sık komplikasyonlarından spondilodiskitte tipik tutulum şekli tek odakta lezyon olsa da ender olarak multifokal tutulum görülebilmektedir.

P-07/06

SERVİKAL YERLEŞİMLİ BİR BRUCELLA SPONDİLODİSKİT OLGUSU

Demiroğlu Y¹, Turunç T¹, Uncu H¹, Arslan H²¹*İnfeksiyon Hast. ve KL. Mikrobiyoloji, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana*²*İnfeksiyon Hast. ve KL. Mikrobiyoloji, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara*

Brusellozda osteoartiküler tutulum sık olmasına karşın spondilodiskit oldukça nadirdir. Literatürlerde *Brucella*'ya bağlı servikal vertebranın tutulum sıklığı %2 civarında bildirilmektedir. Olgu: 62 yaşında erkek hasta; 6 aydan beri bo-

yunda ve sol kolunda ağrı, son 3 aydır da sol kolunda kuvvetsizlik şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde sol kol C 5-6 ve C 6- 7 dermotomlarında hipostezi dışında bir patoloji saptanmadı. Lökosit:5950 /mm³, CRP: 3 mg/L, ESR: 2 mm/h AST:30 IU/L, ALT:32 IU/L, ALP: 84 IU/L *Brucella SAT*: 1/320 olarak tespit edildi. Kan kültüründe *Brucella spp.* üredi. Servikal direkt grafide C 5- 6 ve C 6-7 intervertebral disk mesafesinde azalma ve aksda düzleşme mevcuttu. Servikal MR'da C5, C6 ve C7 vertebra korpuslarında ve intervertebral disklerde spondilodiskit ile uyumlu olduğu düşünülen sinyal değişiklikleri ve destrüksiyonlar saptandı. Hastaya Streptomisin 1 g 1x1 (im.) ve Doksisisiklin tb 2x1 (po) başlandı. Takibinde hastanın boyun ve kol ağrısı azaldı. Halen kliniğimizde takipte olan hastanın çekilen kontrol MR'ında spondilodiskit bulgularında gerileme saptandı. Brusellozun endemik olduğu ülkemizde atipik prezantasyonların olabileceğini hatırlatması açısından olgu sunulmaya değer bulunmuştur.

P-07/07

İLK GEOTRICHUM CAPITATUM SPONDİLODİSKİTİ OLGUSU

Öztürk R¹, Özaras R¹, Doğan Çelik A¹, Kantarcıoğlu S², Mert A¹, Tabak F¹, Bilsel N³¹*İ.Ü.Cer Tıp Fak. İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AB Dalı*²*İ.Ü.Cer Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji AB Dalı*³*İ.Ü.Cer Tıp Fak. Ortopedi ve Travmatoloji AB Dalı*

Geotrichum capitatum, bağışıklık bozukluğu olan hastalarda sistemik infeksiyonlara yol açan bir mantardır. Bu bildiride *G.capitatum*'un ilk kez etken olarak saptandığı bir spondilodiskit olgusu sunulmuştur. Olgu: 66 yaşında erkek hasta. Bel ağrısı, halsizlik ve bacaklarda güçsüzlük yakınmasıyla baş vurdu. 2001 yılı Temmuz ayında kolon tümörü nedeniyle rektosigmoidostomi operasyonundan bir hafta sonra karın içi fistül gelişimi nedeniyle ileojejunostomi operasyonu geçirmiş. Jejunostomi bölgesinde infeksiyon gelişmesi üzerine antibiyoterapi düzenlenmiş. Oral kemoterapi verilerek ayakta izlenen hastada 2002 Mayıs ayında bel ağrısı ve bacaklarda güçsüzlük yakınması başlamış. MR ve sintigrafik incelemeler, L3-L4 bölgesine metastaz olduğu şeklinde yorumlanıp 10 kür kemoterapi sonrasında yakınmaları kısmen gerileyen hastada 2002 Aralık'ta tekrar aynı yakınmalar başlamış. Karın USG'de karaciğerde metastatik lezyonlar saptanmış. Tekrarlanan MR incelemesinde L3-L4 seviyesinde osteolitik lezyonlar saptanmış ve cerrahi girişim kararı verilmiş. Cerrahi girişim esnasında disk ve kemikten alınan klinik örneklerde histopatolojik ve mikrobiyolojik incelemede mantar elemanları görüldü ve kültürde üretilen maya cinsi mantar *API* ve klasik metotlarla *G. capitatum* olarak tanımlandı. E-test ve mikrodilüsyon yöntemiyle duyarlılık araştırması yapıldı. Tedaviye 0.6 mg/kg amfoterisin B ile başlandı. Karın BT'de karaciğerde metastatik lezyon ve sol psoas komşuluğunda inflamasyon bulguları saptandı ve spondilodiskitle ilişkilendirildi. Amfoterisin B ile tedaviye 35 gün devam edildikten sonra çekilen kontrol karın BT'de karın içi inflamasyon bulguları kaybolmuştu. İtrakonazol (2x200 mg/gün) ile ardışık tedaviye geçildi. Hasta halen takiptedir. Solid tümörlü bir hastada ortaya çıkan kemik lezyonlarının, metastaz ve özel konakta gelişen enfeksiyon açısından ayırıcı tanısı önemlidir.

P-08/01**STAFİLOKOK BAKTEREMİSİ VE PYOMYOZİTİ İLE KOMPLİKE OLAN JÜVENİL SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATUZUS OLGUSU**Alpay N¹, Tanınmış H¹, Seyahi E¹, Koç S. K.¹, Tabak F², Özdoğan H¹¹ İç Hastalıkları AD, İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul² İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Pyomyozitis, vücudun çeşitli yerlerindeki kaslarda yerleşen bakteriyel enfeksiyondur. Altta yatan hastalıkların varlığında (AIDS, diyabet gibi) daha sık görülmektedir. Jüvenil SLE tanılı bir hastada gelişen bakteremi ve pyomyozit sunulmuştur. 15 yaşında erkek hastaya jüvenil SLE tanısı konarak 1 gr pulse steroid (3 gün) ardından 1mg/kg prednizolon, 200mg hidrokortikoid ve 1gr/ay siklofosfamid tedavisi başlanarak taburcu edildi. Bir ay sonra hasta yüksek ateş, bilateral kalça ağrısı, yürüyememe şikayetleri ile yeniden başvurdu. Fizik muayenede bilateral kalça eklemi çok hassas ağrılı, sol diz ve dirsekte kızarıklık hassasiyet ve yumuşak doku şişliği mevcuttu. Kalça MR'ında bilateral sakroileit, sol iliopsoas kasından başlayan koksofemorale ekleme kadar uzanan sıvı (abse?) imajı görüldü. Sağ dirsekteki yumuşak doku şişliğinden yapılan aspirasyonda gram (+) kok görüldü. Bu dönemde lokositi 13.500/mm³ ve CRP düzeyi 170 mg/L idi. Hastanın tüm ilaçları kesildi. Ateşli dönemlerinde alınan hemokültürlerinde Staphylococcus aureus üredi. Solda iliopsoastaki sıvıdan BT eşliğinde materyel alındı ve püü geldi. Bu sıvıdan da S. aureus üretti. Antibiyogramda metisiline duyarlı olduğundan ampicilin-sulbaktam 4x1 gr 6 hafta parenteral tedavi verildi. Hastanın tüm lezyonları geriledi. Sonuç olarak SLE'li hastalarda hem hastalığın kendisi hem de kullanılan immün supressif tedaviler enfeksiyonlara eğilimi arttırmaktadır. Kuşku lu lezyonlarda mikrobiyolojik ve histolojik incelemelere vakit kaybetmeden başvurulmalıdır.

P-08/02**FATAL SEYİRLİ BİR PİYOMİYOZİT OLGUSU**

Yapar N, Erdenizmenli M, Şener A, Çakır N

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D, İzmir

Piyomyozitler, iskelet kasının abseleşme eğilimi gösteren, akut pyojenik enfeksiyondur. En sık saptanan etken Staphylococcus aureus olup, tropik bölgelerde endemic olarak ortaya çıkar. Olguların %60'ında diyabet, kronik alkolizm, bağışıklık yetmezliği veya HIV enfeksiyonu gibi kolaylaştırıcı bir kronik hastalık bulunmaktadır. Piyomyozit olgularının çoğunda tek bir iskelet kası bölgesi tutulmakta, metastatik enfeksiyon son derece nadir görülmekte ve ancak %5-35 oranında bakteriyemi kanıtlanabilmektedir. Burada 43 yaşında, altta yatan hiçbir kronik hastalığı veya bağışıklık yetmezliği olmayan bir erkek hastada, iskelet kaslarında ve karaciğerde birden fazla apseyle seyreden, bakteriyemik ve fatal bir piyomyozit olgusu sunulmuştur. İki haftalık kas ağrıları ve halsizlik yakınmasının ardından yüksek ateş

ve sarılıkla hastaneye başvuran olgu yatırılmış ve yapılan incelemelerinde her iki bacakta m. vastus lateralis ve sol bacakta m. semitendinosus'ta lokalize birden fazla apse yanı sıra karaciğerde segment 4a, 5,6 ve 7'de en büyüğü 25 mm çaplı multipl apse odakları saptanmıştır. İskelet kasındaki apse odakları cerrahi olarak boşaltılarak mikrobiyolojik inceleme yapılmış ve oksasiline duyarlı S. aureus izole edilmiştir. Aynı zamanda tekrarlayan kan ve idrar kültürlerinde de oksasiline duyarlı S. aureus üreyen hasta antibiyoterapisi sürmekte iken genel durumu bozularak yoğun bakıma alınmış ve gelişen pulmoner komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir. Altta yatan hiçbir kolaylaştırıcı faktör olmaması, iskelet kası dışı organ tutulumuyla presente olması ve fatal seyirli bir piyomyozit olgusu olması nedeniyle bu olgu sunulmuştur.

P-08/03**GANGRENLE SEYREDEDEN BİR İNVAZİV GRUP A STREPTOKOK OLGUSU**Çıraçıl P¹, Kökoğlu ÖF², Şaşmaz S³, Çetinkaya A⁴, Uzel M⁵, Aral M¹, Gül M¹, Çoban K⁶¹ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, KSÜ Tıp Fak., K.Maraş² İnfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji AD, KSÜ Tıp Fak., K.Maraş³ Dermatoloji AD, KSU Tıp Fak., K.Maraş⁴ İç Hast. AD KSU Tıp Fak., K.Maraş⁵ Ortopedi AD, KSU Tıp Fak., K.Maraş⁶ Plastik Cerrahi AD, KSU Tıp Fak., K.Maraş

75 yaşında 15 yıldır DM olan erkek hasta her iki ayakta yara şikayetiyle hastanemize başvurdu. Diyabetik ayak ön tanısıyla İç hastalıkları kliniğine yatırıldı. Yapılan fizik muayenede genel durum orta, bilinç açık, oryante, kooperasyon güçlüğü mevcuttu. Ateş: 38.8°C, NDS:100/dk, TA: 180/90 mmHg, SS:36/dk, her iki akciğer orta ve alt zonda inspiratuar raller tespit edilen hastanın kalp sesleri taşikardik ve aritmikti. Eksteremite muayenesinde sağ tibia ön yüzde yaygın inflamme, nodüle, ülsere, yer yer viyalose ve ödemli geniş plak görünümü ve yine sağ ayak medial malleolde 1x1 cm'lik cilt ülserasyonu mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde Beyaz küre: 26600/mm³, PNL: %91, Sedimentasyon: 64/h, CRP: 192 mg/L, açlık kan şekeri:300 mg/dl, AST:196, ALT:53, LDH:446, CK :5905 bulundu. Hastaya diyabetik ayak ön tanısıyla ampirik olarak Seftriakson 2x1 gr/ gün başlandı. Ateşi düşmeyen hastanın alınan iki kan kültüründe de A grubu β-hemolitik streptokok üredi. Bunun üzerine hastaya Ampisilin-Sulbaktam 4x1,5 gr IV başlandı. Lezyonları için istenen ortopedi ve plastik cerrahi görüşü doğrultusunda günlük yara bakımı ve pansuman yapılmasına rağmen enfeksiyon fasyaya da yayıldı, nekroz ilerledi. Demarkasyon hattının belirgin olduğu kutanöz gangren gelişti. Ancak hastanın genel durumu amputasyon için uygun değildi. Tedaviyle hastanın ateşi düştü ancak genel durum kötüleşti ve lezyonlar da gerileme olmayan hasta yatışının 8. gününde exitus oldu. Streptokokal gangren nadir görülen, mortalitesi yüksek bir tablodur. Genellikle diabet ve miksoedem gibi altta yatan bir hastalık mevcuttur. İnvaziv streptokokal enfeksiyonlar gittikçe artan sıklıkla görülmektedir. Özellikle yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda invaziv grup A streptokok enfeksiyonları ve gangrenin hatırlanmasının ve uygun tedaviye hızla başlanmasının önemi açıktır.

P-08/04

TOPLUM KÖKENLİ NÖTROPENİK ATEŞLİ HASTADA SPONTAN NONTRAVMATİK GAZLI GANGREN (SNGG): OLGU SUNUMUAzak Karali E¹, Mutlu B¹, Gündeş S¹, Yıldız T², Çek D³, Willke A¹¹ Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli² Anestezi ve Reanimasyon AD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli³ Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kocaeli

SNGG, herhangi bir bakteri giriş kapısı olmadan oluşan ağır seyirli, %67-100 olasılıkla ölümlü sonlanan, nadir, klinik tablodur, etken çoğunlukla Clostridium septicum'dur. F.O., 52 yaşında erkek; ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı yakınmalarıyla başvuru, nötropeni saptanınca nötropenik ateş ön tanısıyla yatırılmıştır. Öyküsünden 10 gündür grip benzeri yakınmaları, 40°C'ye varan ateşi, 6 gündür ağızda aftlar oluştuğu, doktor önerisiyle antibiyotik ve vitamin kullandığı halde iyileşmediği, son bir gündür karın sağ alt bölgesinde ağrısı, bol sulu, kan ve mukus içermeyen ishali, yediklerini içeren kusması olduğu öğrenilmiştir. Genel durumu orta, ateşi 39°C, batın sağ alt kadranda hassasiyet, skrotal bölgede ağrı, ağız içinde aftöz lezyonları mevcuttu. Hb 8.6g/dl, Htc %24.1, lökosit 761/mm³; ESR 121mm/h, CRP 22.3mg/dl bulundu. Nötropenik ateş tanısıyla seftazidim (3x2g) + amikasin (2x500 mg), i.v. başlandı. Genel durumu bozulan, nabızları alnamayan, hiperventilasyonu olan hasta YBÜ'ne alınarak tedavisine metronidazol eklendi. Yatışının sekizinci saatinde hastanın sağ omzunda başlayan eritematöz döküntü saatler içinde toraks yan duvarı boyunca ilerleyerek alt ekstremitelere kadar yayıldı. Eritematöz zemin üzerinde vezikül ve büller oluştu, palpasyonla krepatasyon almıyordu. Cilt altı amfizem nedeniyle; akciğer grafisi, batın ultrasonografisi net değerlendirilemedi. Hasta entübe edilerek mekanik ventilasyona bağlandı, yoğun destek tedavisi yanında 1g imipenem i.v. uygulandı. Tedavilere rağmen hastanın hipotansiyonu derinleşti, şuru kapandı, metabolik asidoz gelişti. Bu sırada yapılan lökosit sayımı 23000/mm³ idi. Toraks yan duvarı insizyonunda; cilt altında yaygın tromboz, gaz kabarcıkları ve kötü koku mevcuttu. Tüm müdahalelere rağmen hasta aynı gün eksitus oldu. Alınan vesikül sıvısı ve lezyon sürütüsünde Clostridium spp. üremesiyle klinik gazlı gangren tanısı mikrobiyolojik olarak doğrulandı. Olgu nötropenik ateşli hastalarda özellikle batın içi patolojisinin olduğu durumlarda SNGG gelişme olasılığını vurgulamak amacıyla sunuldu.

P-08/05

DOKUDA SPOR OLUŞTURAN CLOSTRİDİUM PERFRINGENS'İN NEDEN OLDUĞU BİR GAZLI GANGREN OLGUSU

İnan N, Bülüç M, Gürler N

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., İstanbul

Klostridial myonekroz olarak da bilinen gazlı gangren, doku nekrozu ve dokuda gaz oluşumu ile karakterize hızlı ilerleyen bir hastalıktır. Gazlı gangren olgularının %70'i travma sonucu gelişir. Derin, penetran yaralanma sonucu kan dolaşımının bozulması ile Clostridium cinsi bakterilerin üremesi için ideal olan anaerob ortam yaratılmış olur. Gazlı gangren olgularının %80'inde etken Clostridium perfringens'tir. Yüksekten düşme sonucu sol ön kolda parçalı kırık oluşan 46 yaşındaki erkek hastanın kolu alçı ve atele alınmıştır. Bir hafta sonra ön kolda ağrı, şişme ve kötü koku şikayetleri ile Acil Cerrahi Bölümüne başvuran hastaya gazlı gangren ön tanısı kon-

muştur. Yara yıkayıp alçı gevşetildikten sonra elde şişmenin devam etmesi üzerine debridman ve fasyektomi yapılmış bu esnada bol püye ve gaz geldiği görülmüştür. Uygun koşullarda alınan örneklerin mikrobiyolojik incelemesinde; çok sayıda Gram pozitif sporlu bakteriler, Gram pozitif çomaklar ve birkaç polimorf nüveli lökosit gözlenmiştir. Anaerob kültür için Schaedler buyyona ve K vitamini eklenmiş %5 koyun kanı içeren Schaedler agar ekim yapılmış, GasPak sistemi kullanılarak (AnaeroGen-Oxoid) oluşturulan anaerob ortamda 48 saat inkübe edilmiştir. Kültürde hemoliz oluşturan C.perfringens üremiştir. API 20A ve Rapid ID32A ile sonuç doğrulanmıştır. Hastanın dolaşım bozukluğunun devam etmesi üzerine sol kolu ampute edilmiş, hastaya sefazolin ve metronidazol tedavisi uygulanmıştır. Gazlı gangren çabuk tanı gerektiren acil bir durumdur. Materyalin direkt Gram boyama ile incelenmesi klinisyene tanı ve tedavide çok yardımcıdır. Özellikle çok sayıda Gram pozitif çomakların görülmesi tipiktir. Abses ve cerahatten en sık izole edilen C.perfringens ve C. ramosum'da sporların nadiren görüldüğü bildirilmektedir. Bu olguda direkt mikroskopide çok sayıda bakteri görülmesi C.perfringens suşlarının müdahalesi uzamış olgularda dokuda spor oluşturabildiğini düşündürmektedir. Bu olgu C.perfringens suşlarının dokuda spor şekline çok nadir de olsa rastlanabileceğini göstermektedir.

P-08/06

FORNİER GANGRENİ: 4 OLGUNUN İRDELENMESİErenoğlu C¹, Öncül O², Yıldız Ş³, Çelenk T⁴, Çavuşlu Ş⁵¹ Genel Cerrahi Servisi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul² İnfeksiyon Hst. ve Kl. Mik. Servisi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul³ Su Altı Hekimliği, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul⁴ Genel Cerrahi Servisi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul⁵ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul

Fornier Gangreni, anogenital bölgenin cilt ve ciltaltı dokusunda süratle yayılım gösteren, bağışıklık sistemi bozuk olanlarda daha sık görülen, mortalite oranı %80'e ulaşan, nekrozla karakterize, nadir karşılaşılan mikrobik aerobik ve anaerobik yumuşak doku enfeksiyonudur. Bu çalışmada 1999-2002 yılları arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Genel Cerrahi Servisi'nde izlenen fornier gangrenli 4 olgu risk faktörleri, klinik ve laboratuvar bulguları açısından irdelenmiştir. Yaşları 41-79 arasında değişen üç kadın ve bir erkek olgu genital bölgede akıntılı, ağrılı lezyon nedeniyle yatırıldı. Olguların altta yatan risk faktörleri arasında diabetes mellitus (%100), iskemik kalp hastalığı (%50), travma ve cerrahi operasyon (%50) saptandı. Yapılan fizik muayenede perine ve ingüinal bölgede krepatasyon alınan cilt, ciltaltı ve kas dokusuna kadar uzanan, boyutları 4-25 cm arasında değişen lezyonlar izlendi. Laboratuvar bulguları arasında lökositoz (>10.000/mm³) (%100), sola kayma (%100), hiperglisemi (%100), LDH (%75) ve CPK düzeyinde artış (%50) saptandı. Olguların açlık kan şekeri düzeyi 182-522 mg/dl, HbA1C düzeyleri de 8.1-10.2 arasındaydı. İki olgunun yara kültüründe Escherichia coli ve Klebsiella pneumoniae, kan kültürlerinde de E.coli izole edildi. Bir olgunun yara kültüründe Enterococcus faecalis, bir olgunun yara kültüründe de Pseudomonas aeruginosa saptandı. İki olgunun tedavisi siprofloksasin ve ornidazol, diğer olguların tedavisi sırasıyla ampicilin + ornidazol ve imipenem + amikasin ile yapıldı. Tedaviler lezyon büyüklüğü ve klinik yanıtı göre 4-6.5 hafta sürdürüldü. Tüm olgulara ortalama 4 hafta hiperbarik oksijen tedavisi uygulandı. Bir olgu solunum ve dolaşım yetmezliği nedeniyle kaybedildi. Sonuç olarak bağışıklık sistemi baskılanan hastalarda ingüinal bölgeden kaynaklanan ve krepatasyon veren lezyonlarla karşılaşıldığında fornier gangreni de akla getirilmeli ve hiperbarik oksijen tedavisinin mortaliteyi azalttığı unutulmamalıdır.

P-08/07**BİR PERİORBİTAL SELÜLİT OLGUSU**

Berk H, Akal D, Çağatay A, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Periorbital ve orbital selülit farklı etiyojilere sahip iki ayrı infeksiyöz hastalıktır. Neden olan durumlar arasında deri infeksiyonları, travmalar, üst solunum yolu infeksiyonları ve sinüzit yer almaktadır. Vaka: 30 yaşında erkek hasta; sağ göz kapağında, yüzde, boyunda kızarıklık ve şişme şikayetiyle başvurduğu Göz Hastalıkları Polikliniğinden servimize yatırıldı. 3 gün önce derin dondurucudan çıkarılmış siğir etini keserken sağ gözüne et parçası ve et suyu kaçırması, sağ üst göz kapağında oluşan şişlik gözünü kapamış. Topikal tedaviden fayda görmemiş. Ateşi hiç yükselmemiş. Fizik muayenesinde; sağ yüz yarısında kulaklardan buruna kadar uzanan kızarıklık, şişlik, sağ periorbital kızarıklık, şişlik, uvlada sola kayma saptandı. Laboratuvar bulguları; ESR:20 mm/saat, CRP: 7.56 mg/dl, kan sayımında lökosit:10.480/mm³, nötrofil: 9850/mm³ (%94), lenfosit:290/mm³ (%2.8) saptandı. Periorbital selülit tanısıyla kristalize penisilin 6x3 milyon ünite/gün iv, periorbital ödemi için deksametazon 8 mg/gün iv tedavisine başlandı. Göz şişliği artıp, sol göz kapağı, sol yüz yarısı da şişmeye başlayınca; yatışının 4. gününde; olası etkenin stafilocok olabileceği düşüncesiyle klindamisin 3x600mg/gün iv tedavisi eklendi. Şişliği gerileyince, deksametazon tedavisi sonlandırıldı. Takiplerinde sol gözündeki ve yüzündeki şişliği tamamen kayboldu, sağ göz ve yüzündeki giderek azaldı, kristalize penisilin tedavisi 10. gününde sonlandırıldı. CRP değeri 3.83 mg/dl'ye gerileyen, lökositozu ve sola kayması düzelen hastanın, göz şişliği tamamen kaybolmadığından 14. gününde tedavisi kesilemedi, klindamisin 3x300 mg/gün po tedavisine değiştirilerek taburcu edildi. CRP değeri 17. günde normale indiğinden tedavisi sonlandırıldı. İrdeleme: Periorbital selülit nedenleri arasında yer alan travma bizim hastamızda da predispozan etken olarak tespit edilmiştir. Yabancı cisim olarak buzluktan çıkarılan donmuş et ve et suyunun saptanması dikkat çekicidir.

P-08/08**DEV BOYUTTA PARASPİNAL TÜBERKÜLOZ APSESİ**Çelik İ¹, Aygen E², Akdemir İ³, Artaş H⁴, Cihangiroğlu M¹*¹Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Firat Ü. Tıp Fakültesi, Elazığ**²Genel Cerrahi AD, Firat Ü. Tıp Fakültesi, Elazığ**³Beyin Cerrahisi AD, Firat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ**⁴Radyodiagnostik AD, Firat Ü. Tıp Fakültesi, Elazığ*

Bu olgu palpasyonla karında kitle bulgusu veren, dev boyutta nadir bir retroperitoneal tüberküloz apsesi olması nedeniyle sunuldu. Yirmi iki yaşında erkek hasta üç ay önce başlayan kilo kaybı, halsizlik, karında şişlik ve gerginlik tarzında ağrı şikayeti ile Genel Cerrahi Kliniğine başvurdu. Yüzeysel palpasyonda karın sol tarafında ve epigastriyumda hassasiyet, perküsyonda karın sol tarafında yaygın matite veren ve palpasyonla ele gelen kitle saptandı. Hemogloblin: 10.2 g/dL, sedimantasyon hızı: 118mm/saat, C- reaktif protein: 96 mg/L, fibrinojen: 649 mg/dL idi. Abdominal tomografide sol psoas kası boyunca ilerleyip pelvisi büyük ölçüde dolduran 24x14x8 cm boyutlarında, septalı, düzensiz duvar kalınlaşması olan homojen, kistik kitle lezyonu izlendi. Dev retroperitoneal apse düşünülürdü ve lokal anestezi altında arka aksiler çizgiden apse poşuna girilerek 1500 mL püvy boşaltıldıktan sonra poş serum fizyolojik ile yıkandı. Poşa petzer dren yerleştirildi. Püyden yapılan Ehrlich Ziehl-Neelsen boyamada asidorezistan basiller görüldü. Hastaya dördümlü anti-tüberküloz tedavi başlandı. Akciğer grafisinde tüberküloz ile uyumlu görünüm bulunmayan ve klinik bulguları düzelen hastanın 15. günde dreni çekildi. Yirmi gün sonra ateş ve dren yerinde akıntı şikayetleri gelişen hasta tekrar yatırıldı. Yapılan alt karın tomografik incelemesinde apsenin sebat ettiği gözlemlendi. Dren yerinden yapılan püvy kültüründe metisilin dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) üretti. Hastaya anti-tüberküloz tedavisi ilaveten teikoplanin 400mg/gün başlandı. Üçüncü günde ateşi düştü ve genel anestezi altında retroperitoneal abses drenajı yapıldı. Bir hafta boyunca penröz dren konuldu. Genel durumunun düzelmesi üzerine teikoplanin 400 mg/gün üç haftaya tamamlandı. Anti-tüberküloz tedavisi bir yıla tamamlaması önerilerek taburcu edildi.

P-08/09**OLGU SUNUMU: SKROFULODERMA (TÜBERKÜLOZIS KUTİS KOLLİKUATİVA)**Karakadioğlu S¹, Şengör B², Mutlu B¹, Memişoğlu K², Yıldız K⁴, Vahaboğlu H¹, Willke A¹*¹Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Tıp Fakültesi, Kocaeli**²Dermatoloji AD, Tıp Fakültesi, Kocaeli**³Ortopedi ve Travmatoloji AD, Tıp Fakültesi, Kocaeli**⁴Patoloji AD, Tıp Fakültesi, Kocaeli*

Skrofuloderma tüberküloz lenfadenit, kemik ve eklem tüberkülozları gibi subkutan tüberküloz odağından deriye yayılma sonucunda ortaya çıkan bir reenfeksiyon tüberkülozudur. Ekstremitelerde veya gövdede görüldüğü zaman kemik ve eklem tüberkülozlarına eşlik ettiği bilinmektedir. Sol ayağında şişlik, ağrı nedeniyle kliniğimize başvuran hastanın, öyküsünden şikayetlerinin 2 yıl önce başladığı ve 1 yıl önce aynı ayağın medialinde benzer yara oluştuğu, lokal tedavi ile 1-2 ay içinde yerinde deriden hafif çökük bir iz bırakarak iyileştiği öğrenildi. Fizik muayenesinde; sol ayak bileği ön yüzde 2,5 cm çaplı eritemli-menkşe renkli zeminde, kenarları hafif infiltrate ve merkezinde fistül ağzı olan plak lezyon vardı. Fistülden zaman zaman sarımsı-gri renkli pürülan bir materyalin geldiği gözlemlendi. Aynı ayağın medial yüzünde ise 3-4 cm çaplı skar dokusu gözlemlendi. Sol ayak dorsumu ve bilekte yaygın ödemi vardı. Laboratuvar incelemesinde; ESR: 45 mm/h, alkalen fosfataz: 474 (36-128) dışında diğer bulgular normaldi. Toraks bilgisayarlı tomografi incelemesinde, apekslerde bilateral fibrotik sekel değişiklikler görüldü. Sol ayak bileğinin manyetik rezonans incelemesinde tendon-tendon kılıfından kaynaklanan bir enfeksiyon düşünüldü. PPD: 21 mm çapta olup şiddetli büllöz reaksiyon verdiği gözlemlendi. Ülsere yaradan alınan materyalin EZN boyamasında aside alkolle rezistan bakteri ve bol lökosit görüldü. BAC-TEC 460 otomatik kültür sisteminde (Becton Dickinson) 3 hafta sonra Mycobacterium tuberculosis üretti. Derideki lezyondan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde, kazeifikasyon nekrozu ve Langhans tipi dev hücre görüldü. Aynı ayağın eklem ve yumuşak dokuyu içeren biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde ise nekrotizan granülomatoz yangı saptandı. Dördümlü anti-tüberküloz tedavi başlanan hastayı eklem ve yumuşak dokudan kaynaklanan deri tüberkülozu formu skrofulodermanın, sık olmayan yerleşim yeri açısından sunmayı uygun bulduk.

P-08/10**TÜBERKÜLOZ LENFADENİT VE SKROFLUDERMA OLGUSU**

Öztoprak N, Erbay A, Çolpan A, Akıncı E, Bodur H

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

Lenf bezi tüberkülozu sık görülen akciğer dışı tüberküloz formlarından biridir. En sık yerleşim yeri, servikal bölge olmakla birlikte, daha nadir olarak aksiller ve inguinal lenf nodlarında da görülebilir. Skrofuloderma, deri altı tüberküloz odağının deriye açılması ile ortaya çıkar, lenf nodu tüberkülozlarında görülebilir. 26 yaşında, erkek hasta, boğaz ağrısı, aşırı terleme, halsizlik, her iki koltuk altı, kasıklar, skrotal bölge, ensede akıntılı lezyonlar şikayetleriyle başvurdu. Şikayetlerinin 10 yıl önce sağ aksiller bölgede ağrısız, giderek büyüyen lenfadenopati şeklinde başladığı, bu lezyonun daha sonra fistüleize olduğu, yaklaşık 4-5 ay sonra benzer lezyonların sol koltuk altında, kasıklarda da ortaya çıktığı ve halen bu lezyonların devam ettiği, uzun süreli ve çeşitli antibiyotik tedavileri ve cerrahi girişim uygulandığı öğrenildi. Fizik incelemede, ateş: 37,2°C idi. Ensede pürülan akıntılı çok sayıda fistüleize lezyon; sternal bölgede yaygın hipertrofik skar lezyonları, her iki aksiller bölgede, hipertrofik skatrisler, dar fistül ağzı olan ve pürülan akıntılı çok sayıda fistüleize lezyon, çok sayıda sınırlı birbirinden ayrılan lenfadenopatiler; her iki inguinal bölgede massere olmuş eritemli zeminde, çok sayıda fistül ağzı olan kanlı pürülan akıntılı fistüleize lezyonlar ve hipertrofik skatrisler mevcuttu. Laboratuvar incelemesinde; lökosit 8200/mm³, hemoglobin 14,2 gr/dl, sedimantasyon hızı 50 mm/saat, CRP 44 mg/l saptandı. PA akciğer grafisi normaldi. Hastaya uygulanan PPD 19 mm olarak ölçüldü. Akıntılı lezyonlardan alınan kültürlerde üreme olmadı, Erlich Ziehl Neelsen boyama yöntemi ile hazırlanan preparatlarda aside dirençli mikroorganizmalar görüldü. Hastaya INH + Rifampisin + Streptomisin + Morfozinamid kombinasyonu (dördümlü anti-tüberküloz tedavi) başlandı. Tedavi, 2. aydan sonra INH + Rifampin kombinasyonu ile 9 aya tamamlandı. Tedavi sonrası hastanın lezyonları geriledi, yeni lezyon gelişimi olmadı.

P-08/11

CİLT LEZYONLARINDA UNUTULAN BİR ETKEN: DEMODEX FOLLICULORUM

Aygün G, Sezgiç N, Altaş K

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD / İstanbul

Demodex folliculorum, normal insan deri florası üyesi olup nadiren deri lezyonlarına neden olabilen bir akardır. Deri lezyonları olarak blefarit, akne en çok bilinen klinik yansımalar olsa da dermatit benzeri lezyonlara da yol açabildiği ve akla gelmezse tanının atlanabileceği gözlenmektedir. Bu soruna dikkat çekmek amacıyla çeşitli tanı ve tedavilerle izlenmiş ve laboratuvarımızda tanı konulan üç D. folliculorum infeksiyonu olgusu sunulmaktadır. Sonuç olarak D. folliculorum özellikle yüz-baş bölgesinde tekrarlayan, tedaviye yeterli yanıt vermeyen cilt lezyonlarında hatırlanmalı ve bu yönde inceleme yapılmalıdır.

TABLO.

OLGU	KLİNİK	ÖNCEKİ TEDAVİ	ÖN TANI	SONUÇ
1-HD, 45 yaş, erkek, kuaför	10 yıldır yüzde, alında, yanakta eritemli, makülopapüler lezyonlar	Steroide geçici yanıt	Mantar infeksiyonu	Lezyonda KOH preparatında çok sayıda D.folliculorum şifa
2-NB, 43 yaş, kadın, ev hanımı	6 aydır yanakta eritemli makülopapüler kaşıntılı lezyonlar	Steroide geçici yanıt	Mantar infeksiyonu	Lezyonda KOH preparatında çok sayıda D.folliculorum Tedavi ?
3-BG, 40 yaş, kadın, Doktor	1 ay önce krem uygulanmasını takiben gelişen yüz lezyonu	Antifungale yanıt yok	Mantar infeksiyonu	Lezyonda KOH preparatında çok sayıda D.folliculorum Tedaviye kısmi yanıt

P-09/01**TESADÜFEN SAPTANAN YİRMİBİR HIV SEROPOZİTİF OLGUNUN İRDELENMESİ**Dizer U¹, Zeren İ, Beker CM¹, Görenek L¹, Şengül A², Pahsa A¹¹ GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı² GATA İmmünoloji Bilim Dalı

GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji servisinde 1998-2002 yılları arasında 19 erkek, 2 kadın olguda HIV enfeksiyonu saptanmıştır. Bu olgular muhtemel bulaş açısından değerlendirildiğinde; 14 olguda (%66,6) heteroseksüel cinsel ilişki, 5 olguda (%23,8) İV madde kullanımı, 1 olguda (%4,7) kan transfüzyonunun söz konusu olduğu tespit edilmiştir. 1 olguda (%4,7) ise muhtemel bulaş yolu tespit edilememiştir. Olguların tamamının hiçbir yakınması olmadığı gibi, klinik olarak da herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Beyaz küre sayıları normal sınırlar içinde bulunmuş, yapılan tüm biyokimyasal tetkikler ve akciğer grafileri normal olarak değerlendirilmiştir. Olguların tamamı HIV-1 seropozitif olarak bulunmuştur. Doğrulama testi olarak Western Blot testi uygulanmış; gp 41, gp 120, gp 160 ve p24 bantları pozitif olarak bulunmuştur. Ayrıca 21 olgunun 13'ünde (%61,9) tüm bantlarda pozitiflik tespit edilmiştir. Bütün olgularda lenfosit alt grup profili araştırılmıştır. Olguların 5'inde (%23,8) CD4+ T lenfosit sayısı 350/mm³'ün, CD4/CD8 oranı da 0,5'in altında bulunmuştur. Sonuç olarak; tesadüfen saptanan, hiçbir şikayeti ve klinik bulgusu olmayan HIV ile infekte olguların %23,8'inde, daha başlangıç değerlendirmesi sırasında CD4+ hücre sayısı düşük olup hemen tedaviye başlanması gerekliliğine işaret etmektedir. Ayrıca düşük CD4+T lenfosit sayısının, genellikle yüksek viral yük ile birlikte olduğu düşünüldüğünde, bu hastaların tesadüfen saptanmış olması durumunda bulaş açısından ne kadar büyük bir risk oluşturacağı anlaşılabilir. Bu nedenle, HIV enfeksiyonu prevalansının azaltılmasında, hastalık konusunda bilinçlendirme ve tarama çalışmalarına hız verilmesinin önemi büyüktür.

P-09/02**HIV POZİTİF OLGULARDA DEPRESYON**Uzun Ö¹, Zeren İ², Beker CM², Cansever A¹, Görenek L², Pahsa A²¹ GATA Psikiyatri AD² GATA İnfeksiyon Hast. ve Kl. Mik.AD, Ankara

HIV pozitifliği, sıklıkla nöropsikiyatrik komplikasyonlara yol açan bir tablodur. Olgulara yaygın olarak uyum bozukluğu ve depresif bozukluklar eşlik etmektedir. Depresyon, hastaların tedaviye uyumunu bozmakta ve yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu çalışmada 18 HIV-pozitif erkek hastada depresyon oranı

nın saptanması ve lösemi olguları ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışma GATA Enfeksiyon Hastalıkları AD.'nda gerçekleştirilmiştir. HIV-pozitifliği Western Blot testi ile doğrulanmıştır. HIV-pozitif olgular bir psikiyatri uzmanı tarafından değerlendirilmiş, depresyon tanısı DSM-IV tanı ölçütlerine göre konulmuştur. Depresyonun şiddeti Beck Depresyon Ölçeği kullanılarak ölçülmüştür. Kontrol grubu olarak, benzer sosyodemografik özelliklere sahip 20 lösemi olgusu alınmıştır. Depresyon oranının saptanmasında ve olguların karşılaştırılmasında tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ve nonparametrik testler kullanılmıştır. HIV pozitif olguların yaş ortalaması 25.7±10.2, öğrenim süresi 9.1±3.7 yıldır. %11.1'i yurtdışında yaşamaktadır. %16.7'sinde madde kullanımı, %11.1'inde intihar girişimi öyküsü vardır. Olguların hiçbirisi psikiyatrik tedavi almamıştır. Olası bulaşma yolunun %77.8'inde cinsel ilişki, %11.1'inde intravenöz madde kullanımı ve %11.1'inde cerrahi girişim olduğu bildirilmiştir. Depresyon oranı; HIV pozitif olgularda %61.1 (%27.2 majör depresyon, %33.3 distimik bozukluk), lösemi olgularında %35.0 olarak bulunmuştur. Aradaki fark anlamlı görülmüştür (p<0.05). Depresif HIV pozitif olgularda Beck depresyon puanı 22.6±5.6, depresif lösemili olgularda 21.6±4.7 olarak ölçülmüştür. HIV pozitifliği başlı başına bir psikiyatrik kriz tablosudur ve çeşitli psikiyatrik tepkilerin gelişmesine yol açar. Bu çalışmada da olgularda depresyonun yaygın olduğu saptanmıştır. Ancak, olguların hiçbirisinin psikiyatrik tedavi almamış olması dikkat çekici bulunmuştur. Tedavi ekibinin, bu hastaların depresyon yönünden yüksek risk taşıdığını bilmesi ve izlemde psikiyatrik durumlarını da göz önünde tutması önemli görülmüştür.

P-09/03**HIV ANTİKOR TESTLERİNDE YALANCI POZİTİFLİK**

Şimşek F, Yıldırım T, Ağaç E

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Anti HIV antikorlarının saptanması için başlangıç araştırma testi olarak ELİSA yöntemi kullanılır. Tekrarlayan testlerde sonuç pozitif veya sınırda ise doğrulama Western – Blot ile yapılır. HIV antikor testlerinde yalancı pozitifliğe neden olan durumlarla karşılaşılmaktadır. Bu durum test kitinin özelliği kadar kişinin taşıdığı antikorlara da bağlıdır. Kişi ne kadar çok yabancı antijene maruz kalırsa vücudunda o kadar çok çeşitli antikor bulunur. Bu durum Western- Blot pozitifliğine yol açacak kadar çapraz reaksiyon sonucu oluşan antikorlara neden olabilir. Bu çalışmada SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi ELİSA laboratuvarında 2000 Kasım – 2001 Haziran ayları arasında anti HIV antikor testi istenen 324 hastanın (195 erkek, 129 kadın) 4'ünde anti HIV pozitifliği saptandı (%1.2). Kişilerin 2'si erkek, 2'si kadındı, yaşları 24-51 arasında değişmekteydi. Yalancı pozitifliğe neden olabilecek parametreler araştırıldığında; bir tanesi gebe, biri son son üç ayda tetanoz aşısı yaptırmış, biri hepatit B' ye karşı aşılanmış, bir tanesi de gripal enfeksiyon geçirmekteydi. Western–Blot doğrulama testi ile hepsi negatif bulundu. Yalancı pozitifliğe neden olabilecek çok sayıda neden dökümanite edildiğinden dikkat çekici bulunmuştur.

P-10/01**BAKTERİYEMİ İLE SEYREDEN İNFEKSİYONLAR VE ETKENLERİN DAĞILIMI**Öztürk B¹, Aydemir M², Öncü S³, Aydın N⁴, Sakarya S³¹*İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın*²*İnfeksiyon Kontrol Hemşireliği, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın*³*İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın*⁴*Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın*

Bu çalışma Ocak 2002- Aralık 2002 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde bakteriyemi ile seyreden infeksiyon hastalıklarını ve etkenlerini ortaya koymak amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla bir yıl boyunca kabul edilen kan kültürü sonuçları retrospektif olarak tarandı. Gönderilen kan kültürü örneklerinin kültürleri Bactec 9210 otomatize kan kültürü sistemi kullanılarak yapıldı. Bakterilerin identifikasyonu standart konvansiyonel yöntemler kullanılarak yapıldı. Kültürde üreyen ve etken olduğuna karar verilen 130 kan kültürü örneğinde 44 (%61.1) Gram negatif çomak, 25 (%34.7) Gram pozitif kok ve 3 (%4.2) Candida spp. üredi. Kan kültürü örneklerinde etken olarak 20 (%27.8) Escherichia coli, 10 (%13.9) Pseudomonas spp., 10 (%13.9) S. aureus, 8 (%11.1) koagülaz negatif Stafilokok, 4 (%5.6) Enterococcus spp., 3 (%4.1) Brucella spp., 3 (%4.1) Enterobacter spp., 3 (%4.1) Klebsiella spp, 2 (% 2.8) Citrobacter spp, 1 (%1.4) Acinetobacter baumannii, 1 (%1.4) Salmonella spp., 1 (%1.4) L.monocytogenes, 1 (%1.4) S. pneumoniae, 1 (%1.4) A grubu β hemolitik streptokok üredi. Bakteriyemi ile seyreden infeksiyonların dağılımı yapıldığında 19 (%26.4) üriner sistem infeksiyonu, 18 (%25) kateter infeksiyonu, 9 (%12.5) solunum yolu infeksiyonu infeksiyonu, 7 (%9.7) gastrointestinal sistem infeksiyonu, 7 (%9.7) yumuşak doku infeksiyonu, 3 (%2.8) Bruselloz, 2 (% 4.2) endokardit, 2 (%2.8) merkezi sinir sistemi infeksiyonu saptandı. Beş nötropenik hastada infeksiyon odağı bulunamadı. Çalışmamızın sonucunda bakteriyemiye yol açan infeksiyonların en sık üriner sistem infeksiyonları ve kateter infeksiyonları olduğu saptandı.

P-10/02**SEPSİSTE PROKALSİTONİN, CRP,IL-6,IL-8,IL-10'NUN TANI VE PROGNOZU BELİRLEMEDEKİ ÖNEMİ**Şeki T¹, Taşova Y¹, Burgut R², Yaman A³¹*Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çukurova Ün. Tıp Fak., Adana*²*Biyoistatistik Anabilim Dalı, Çukurova Ün. Tıp Fak., Adana*³*Merkez Laboratuvarı, Çukurova Ün. Tıp Fak., Adana*

Sepsisin erken tanısında ve prognozunun belirlenmesinde prokalsitonin (PCT), CRP, IL-6,IL-8 ve IL-10'nun değerlendirilmesi. American Collage of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine kriterlerine göre ağır sepsis ve septik şok

tanısı konan 50 hasta ve 20 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Klinik bulguları APACHE II skorlamasına göre değerlendirildi. Kontrol grubundan bir kez, hasta grubundan ise 1,4 ve 7. günlerde alınan PCT(Lumitest, BRAMS, Diagnostica), CRP (Nephelometer), IL-6, IL-8 ve IL-10'nun (ELISA) değerlendirildi. Tanı koyulmada etkinlik değerlendirilirken ROC Curve eğrileri kullanıldı. Prognozu "lineer mixed" modeller ile araştırıldı. Yaş ortalaması 55 (18-75) olan, 27 (%54)'si erkek hastaların ilk gün PCT (hasta grubu 20,3±51.3 ng/dl, kontrol 0,19±6,12 ng/dl), CRP (hasta grubu 121,9±50,4mg/L, kontrol 4,30±1,44 mg/L) ve IL-6 (hasta grubu 394,4±348, 1pg/ml, kontrol 32,1±18,5 pg/ml) değerleri kontrollerden yüksek bulundu (p<0,001). IL-8, IL-10 düzeylerinde yükseklik anlamlı değildi (p>0,05). Sepsis tanısında CRP >7,5 mg/L eşik değerinde %100 duyarlı ve % 95 özgül idi. PCT>0,5ng/ml eşik değerinde %98 özgül ve %95 duyarlı iken IL-6 %88 duyarlı, % 95 özgül bulundu. Sepsisin prognozunda en duyarlı test PCT (p<0,001) ve takiben IL-6 (p=0,0078) ile bulundu. CRP,IL-8 ,ve IL- 10'nun prognozu belirlemede önemli olmadığı (p>0,05) saptandı. PCT, CRP, IL-8, IL-10 değerlerinin zamana göre (1,4 ve7. Gün) değişiklikleri istatiks olarak anlamlı bulunmadı (p>0,05). IL-6 ise 1 ve 4.günler arasındaki ölçümleri (sırası ile 394,4±348, 1pg/ml ve 219,4±294pg/ml) arasında istatiks olarak fark vardı (p<0,045). Sepsis tanısında CRP hala en güvenilir ve ucuz (1,6 dolar/birim) iken PCT tanıda duyarlı ancak pahalı (6,3 dolar/birim) bir yöntemdir. Öte yandan PCT değeri IL-6 ile birlikte prognozu belirlemede en duyarlı parametre olarak öne çıkmıştır

P-10/03**TOKSİK ŞOK SENDROMU VE CİDDİ EOZİNOFİLİ**

Özars R, Mert A, Tabak F, Bilir M, Öztürk R

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Stafilokokkal toksik şok sendromu (STŞS) ateş, döküntü, hipotansiyon, çoklu organ bozukluğu ve deskuamasyon olarak tanımlanır. Staphylococcus aureus'un toksijenik suşlarıyla oluşur. Hematolojik bulgular trombositopeni ve lökositozdur. Eozinofili, ilk defa ünitemizce 20 STŞS olgusunun %50'sinde bildirilmiştir. Ciddi eozinofiliye yol açan menstüasyonla ilişkizis rekürren bir STŞS olgusu sunulmuştur. Olgu: 16 yaşında bayan hasta, ateş, döküntü nedeniyle başvurdu. Saçlı deri ve dirsekte birkaç yıldır varolan lezyonları psoriasis olarak değerlendirilmiş. Bir yıldır epilepsi nedeniyle karbamazepin kullanmaktaydı. Ateşi 39.2 °C, nabızı 112 /dk, ve kan basıncı 80/50 mmHg idi. Diffüz maküler eritrodermi ve yüz, saçlı deri, avuç içi ve ayak tabanlarında pullanma- soyulmaları vardı. Menstruasyonda değildi. Lökosit 34 300/mm³ (PNL %20, lenfosit %12, monosit %6, eozinofil %62), hemoglobin 12.4 g/dL, trombosit 205 000/ mm³,CRP 30.5 mg/L (0-5), sedimantasyon 20 mm/h idi. CMV IgM, kızamık IgM ve Monotest (-) bulundu. Saçlı deri örneklerinde MRSA, boğaz, aksilla, burun ve umbilikus sürüntülerinde MSSA üretildi. Karbamazepin kesilerek valproik asit başlandı. Teikoplanin tedavisi verildi. IgE düzeyi normaldi. Antibiyotik başlanmasından 3 gün sonra ateşi normale döndü. Döküntü kayboldu ve 9 gün sonra ayak tabanlarıyla avuç içlerinde belirgin soyulma başladı. Lökosit 15 000/mm³ (eozinofil %32)'e geriledi. Teikoplanin 6 mg/kg/gün'e azaltıldı. 2 gün sonra ateş ve döküntü tekrarladı. Aynı bölgelerden alınan kültürlerde MSSA üretildi. Tedavi amoksisilin/klavulanat ve fusidik asit şeklinde düzenlendi. İki günde yanıt verdi. 8 günlük ateşsiz dönemde lökosit sayısı 7500 /mm³ (eozinofil %12; 900/mm³)'e geriledi, tedavi kesildi. Sonrasındaki 10 aylık izlemde sorunsuzdu. Hastamızda muhtemelen psoriatic lezyonların kolaylaştırdığı menstüasyon dışı rekürren STŞS atakları gözlemlendi. Eozinofili STŞS'unda önemli oranda görülür , ciddi düzeyde olabilir.

P-10/04**NAZAL TAMPONA BAĞLI TOKSİK ŞOK SENDROMU (TSS)**

Yılmaz F, Şenol E, Kanat D, Aktaş F

Klin. Bakt. ve Enf. Hast. GÜTF, Ankara

TSS; S.pyogenes veya S.aureus tarafından salgılanan toksin etkisi ile ortaya çıkan nadir ancak yaşamsal önem taşıyan bir tablodur. Ani ateş yüksekliği, eritrodermi, hipotansiyon, hastalığın başlangıcından 1-2 hafta sonra tüm vücut derisinde soyulma ve en az üç sistem tutulumu ile karakterize klinik tablodur. Stafilokoksik TSS gelişme riski; başlıca menstruasyon sırasındaki vajinal tampon ile ilişkilidir. Ancak burun tamponu, cerrahi ve travmatik yara, cilt bütünlüğünde bozulmaya neden olan durumlarda da gelişme riski olduğu bilinmektedir. Burada nazal tampon kullanımı sonrasında gelişen ve tedaviye rağmen kaybedilen bir TSS olgusu sunulmaktadır. Yirmidört yaşında erkek hasta yüksek ateş ve vücutta yaygın döküntü ile 17.10.2002 tarihinde servise yatırıldı. Hastanın öyküsünde, bir ay önce özel bir mayenehanede endoskopik sinus operasyonu uygulaması mevcuttu. Operasyon sonrası tekrarlayan kanamalar nedeni ile hospitalize edilerek aralıklarla nazal tampon uygulanan hastaya sulbaktam+ampisilin profilaksisi verilmişti. Başlıca fizik muayene bulguları 39,50C ateş, tonsillerde hiperemi, tüm vücutta yaygın makülopapüller döküntü idi. Başlıca laboratuvar bulguları karaciğer enzimlerinin normalin 5 katından yüksek olması ve CPK yüksekliği idi. Kristalize penisilin ile birlikte glikopeptit başlanan hastanın beyaz küresinin 1000 /mm 3saptanması nedeniyle kristalize penisilin kesilerek imipenem ve G-CSF başlandı. Hastanın boğaz ve burun kültürlerinde MRSA üredi. Hastanın izleminde yaygın deskuamasyon başladı ve hipotansiyon gelişti. Böbrek fonksiyonlarında bozulma ve bilirubin değerlerinde progresif artışla genel durumu bozulan hasta; yatışının 10.gününde kardio-pulmoner arrest nedeni ile ex oldu. Nazal tampon uygulaması ile ilişkili stafilokoksik TSS olguları artan sıklıkta bildirilmektedir. Uygulamada dikkatli olunması ve olguların erken tanımlanması yaşamsal önem taşımaktadır.

P-10/05**STREPTOKOKAL TOKSİK ŞOK SENDROMU**Özkurt Z¹, Erol S¹, Ertek M¹, Altıparlak Ü², Taşyaran MA¹¹*Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları, Atatürk Üniversitesi Tıp Fak, Erzurum*²*Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Atatürk Üniversitesi Tıp Fak, Erzurum*

Streptokokal toksik şok sendromu (STŞS) A grubu streptokokların etken olduğu, şok ve organ yetmezliği ile kendini gösteren, mortalitesi %30-50 olan ağır bir klinik tablodur. Burada önceden sağlıklı genç erişkin bir olguda gelişen STŞS sunulmaktadır. Olgu: Daha önceden sağlıklı 36 yaşında erkek hasta 10 günlük ateş, deri döküntüsü, karın ağrısı, halsizlik ve 2 gündür idrara çıkamama şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Septik şok tablosunda olan hastanın ateşi 39.5 0C ve arteryel kan basıncı 50/20 mmHg idi. Fizik muayenesinde tüm vücutta diffüz eritem, sol ayak sırtı ve bacakta selülit, her iki ayak parmak aralarında kaşıntılı mantar lezyonları ve çatlaklar mevcuttu; karın muayenesinde yaygın hassasiyet olup rebound saptanmadı. Laboratuvar bulgularından lökosit sayısı (56 000/mm³) ve sedimantasyon hızı (50 mm/saat) yüksek, kan üre, kreatinin, karaciğer enzimleri ve bilirubin değerleri artmıştı. Kan kültüründen A grubu streptokok (GAS) izole edildi. Şok, multiorgan yetmezliği, kan kültüründen GAS izolasyonu ile daha önceden tanımlanmış kriterlere göre hastaya STŞS tanısı konuldu. Hasta kliniğimize başvurduğunda 2 günlük parenteral penisilin tedavisi almıştı. İntravenöz sıvı ve dopamin ile antibakteriyel tedavi olarak klindamisin ve seftriksion kombinasyonu başlandı. İki gün sonra erişkin sıkıntılı solunum sendromu (ARDS) ile akciğer yetmezliği de gelişti. Tüm tedavilere rağmen hastanın durumu giderek bozuldu ve ne yazık ki şok ve multiorgan yetmezliği ile hasta yatışın üçüncü gününde kaybedildi. Sonuç olarak streptokokal toksik şok sendromu yaygın olmayan ancak uygun tedaviye rağmen hızlı gidişli ve mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Bu vaka sık görmediğimiz bu hastalığın hatırlanması için bildirilmiştir.

P-10/06**AŞIYA RAĞMEN GELİŞEN JENERALİZE TETANOS: OLGU SUNUMU**Üçkardeş H¹, Mutlu B¹, Baykara N², Willke A¹¹*Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları A.D. Tıp Fakültesi Kocaeli*²*Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D. Tıp Fakültesi Kocaeli*

Ülkemizde erişkin ve yaşlı grupta tetanoz antikör seropozitifliğinin düşüklüğü hastalığın profilaksisinde daha dikkatli olunmasını gerektirmektedir. Diğer yandan yoğun bakım ünitesinin olanaklarının gelişmesi, yaygınlaşmasıyla birlikte jeneralize tetanozlu olgular bu ünitelerde izlenmeye başlanmış ve tetanozdan ölüm oranları %6'lara kadar düşmüştür. Burada temas sonrası aşılammaya rağmen tetanoz gelişen, YBÜ'nde izlenen bir hasta sunuldu. A.G., 59 yaşında erkek hasta; ses kısıklığı, ağzını açamama yakınmasıyla başvurdu, tetanoz ön tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Öyküsünden dokuz gün önce ayağına demir battığı, üç saat sonra bir sağlık merkezinde tetanoz aşısı uygulanmasına rağmen, 7 gün sonra ağzını açamama, ses kısıklığı, boyun hareketlerinde kısıtlılık, yutkunmada güçlük olduğu öğrenildi. FM'de genel durumu orta, şuru açık, vital bulguları doğal olan hastanın trismus ve ense sertliği mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde patolojik bulgu saptanmadı. Hastaya 500Ü tetanoz immün globulini (TIG) verildi, metranidazol başlandı, diazepamla sedatize edilerek izlenmeye alındı. Yatışında jeneralize tonik klonik nöbetleri başladı. YBÜ'ne nakledilerek mekanik ventilasyona bağlanan hasta midazolam ve tiopental ile uyutuldu. YBÜ'ne yatışının üçüncü günü Pseudomonas aeruginosa pnömonisi, yedinci günü gelişen metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok bakteriyemisi ve plevral ampiyem uygun girişim ve antibiyotiklerle tedavi edildi. Yara yeri ortopedistlerce debride edildi. Tedavilerle hastanın jeneralize nöbetleri azalarak kayboldu, ekstübe edilerek yatışının 43. gününde Enfeksiyon Servisine geri alındı. Hastanın yaygın kontraktürleri hareketlerini tümüyle engelliyordu. Ellidört gündür Fizik Tedavi Bölümünce rehabilitasyon uygulanan hasta halen kliniğimizde yatmakta olup, şu anda yardımla oturmakta, destekle yürüyebilmektedir. Sonuç olarak; önceden uygulanacak aşılama veya temas sonrası aşı+serumla %95'in üzerindeki olasılıkla tetanoz gelişmeyecek bir kişi 100 gündür hastanede yatmaktadır. Hastanın ve ailesinin zaman ve ekonomik kaybı, psikolojik travma göz önüne alınırsa olayın boyutları daha iyi anlaşılacaktır.

P-10/07**1997-2002 YILLARI ARASINDA TRAKYA BÖLGESİNDE İZOLE EDİLEN BRUSSELLA KÖKENLERİNİN ÖZELLİKLERİ**Kuloğlu F¹, Erdenliç S², Akata F¹, Tansel Ö¹, Gürcan Ş¹, Tuğrul M¹¹*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Edirne*²*Pendik Veteriner Araştırma Enstitüsü, İstanbul*

Bu çalışmanın amacı 1997-2002 yılları arasında Trakya Bölgesi'nde izole edilen 32 brusella kökeninin tür ve biyotipini saptamaktır. Saklanan suşlar brusella selektif agara çift olarak ekildi, aerob ve %5 CO₂'li ortamda 37°C'de 4 gün süre ile inkübe edildi. Kökenlerin H2S yapımı değerlendirildi. Mac Farland no 10'a göre bakteri süspansiyonları hazırlandı ve SDA'ya yayıldı. Petrinin birinci yarısına Tbilisi fajının rutin test dilüsyonundan 20 µl damlatıldı, diğer yarısına ise tyonin ve bazik fuksin içeren diskler yerleştirilerek inkübe edildi. Tbilisi fajının damlatıldığı yerde lizis varlığı araştırıldı. Disklerin etrafında 3 mm veya daha geniş çaplı bir inhibisyon zonu görülmesi boyalara duyarlılık açısından pozitif olarak kabul edildi. Her kökenin A ve M monospesifik antiserumları ile aglütinasyon verip vermediği araştırıldı. 32 kökenin hiçbir tyonin ve bazik fuksin içeren disklerin etrafında üremedi. 32 köken M monospesifik antiserumu ile, 29 köken A monospesifik antiserumu ile aglütinasyon gösterdi. 31 izolatta Tbilisi fajı ile lizis görülmedi ve B. melitensis olarak adlandırıldı. A ve M monospesifik antiserumları ile aglütinasyon veren 28 B. melitensis izolata biyotip 3; M monospesifik antiserumu ile aglütinasyon veren ama A monospesifik antiserumu ile aglütinasyon vermeyen 3 B. melitensis izolata biyotip 1 olarak adlandırıldı. Bir izolatta Tbilisi fajı ile lizis saptandı, bu kökenin H2S yapımı da pozitif idi. B. abortus olduğunu düşündüğümüz bu köken hem A hem M monospesifik antiserumları ile aglütinasyon veren atipik bir kökendi. Daha önce aynı metodlarla çalışılan 17 kökeni de eklediğimizde Trakya Bölgesinde 1997-2002 yılları arasında 49 Brucella cinsi bakteri izole edilmiştir. Bunların sadece bir tanesi B. abortus diğerleri B. melitensis (altısı biyotip 1, 42'si biyotip 3) dir.

P-10/08

İNSAN KAYNAKLI BRUSELLA SUŞLARININ TİPLENDİRİLMESİ

Şimşek H¹, Erdenliğ S², Oral B¹, Tülek N¹*1SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji**2Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü*

Ülkemizde bruselloz oldukça yaygın bir enfeksiyon olmasına rağmen insan kaynaklı brusella suşlarının tür ve biyotip düzeyindeki identifikasyonuna ilişkin yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde bruselloz tanısı ile yatırılarak izlenen hastalardan izole edilen brusella suşlarının tür ve biyotip düzeyinde identifikasyonları, biyotiplerle klinik seyir arasındaki ilişkinin araştırılması ve bölgemiz ile ilgili epidemiyolojik verilere ulaşmak amaçlandı. Brusella suşları hastaların, kan, kemik iliği ve/veya BOS kültürlerinden BACTEC 9050 sistemi kullanarak izole edildi. Toplam 70 adet brusella suşu çalışmaya alındı. Suşların tür tayini ve biyotiplendirmesi; karbondioksit (CO₂) gereksinimi ve H₂S üretimi, tyonin ve bazik füksin boyalarına duyarlılık, Tbilisi faj tiplendirmesi ve A-M monospesifik antiserumları ile aglütinasyon testleri uygulanarak yapıldı. Yapılan incelemeler sonucunda izolatların tümünün B.melitensis olduğu, izolatlardan 65'inin (%92.8) B.melitensis biyotip-3 ve 5'inin (%7.2) B.melitensis biyotip-1 karakteri taşıdığı saptandı. Bu çalışmanın sonucunda bölgemizdeki insan brusellozunda B.melitensis dışındaki brusella türlerinin önemli bir rol oynamadığı ve en yaygın B.melitensis biyotipinin biyotip-3 olduğu düşünüldü. Brusellozun eradikasyonunda başarıya ulaşmak için öncelikle yeterli epidemiyolojik veriye gereksinim vardır. Çalışmamızda saptanan biyotiplerin epidemiyolojik olarak önemli bir veri kaynağı oluşturması için ülke genelinde benzer çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

P-10/09

BRUSELLOZ: 42 OLGUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Kantürk A, Şimşek F, Çetmeli G, Ağaç E, Yıldırım T

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Ocak 1998-Şubat 2003 tarihleri arasında, 5 yıllık dönemde kliniğimizde bruselloz tanısı ile yatırılarak izlenen 42 olgunun klinik, laboratuvar ve tedavi özellikleri retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların 23 (%54.8)'ü erkek, 19 (%45.2)'ü kadın, yaş ortalamaları 46±16.55 (14-75) idi. Bunların 24'ü akut, 15'i subakut, 2'si kronik, 1'i relaps olarak değerlendirildi. 9 (%21.4) olguda taze peynir yeme, 4 (%9.5) olguda hayvanla direkt temas, 2 (%4.8) olguda ise laboratuvar teması öyküsü saptandı. Ateş (%76), halsizlik (%57), eklem ağrısı (%45), terleme (%40), bel ağrısı (%26), kilo kaybı (%19) en sık saptanan semptomlardı. Olguların %64'ünde ateş, %40'ında hepatomegali, %33'ünde osteoartriküler tutulum, %24'ünde splenomegali, %17'sinde lenfadenomegali saptandı. 1 olguda epididimoorşit, 2 olguda nörobroselloz ve 4 olguda da pulmoner tutulum mevcuttu. Eritrosit sedimentasyon hızı olguların %50'sinde 20-75 mm/saat arasında, %43'ünde 75 mm/saat'in üzerinde bulundu. Olguların %59'unda anemi, %24'ünde lökopeni, %26'sında trombositopeni, %43'ünde AST yüksekliği, %48'inde ALT yüksekliği, %76'sında CRP pozitifliği, %50'sinde kan kültüründe üreme, %98'inde standart tüp aglütinasyon testi pozitifliği (>=1/160) saptandı. En sık kullanılan tedavi rejimleri, doksisisiklin+rifampisin ve doksisisiklin+rifampisin+streptomisin olarak belirlendi. Ülkemizde endemik olarak görülen, farklı klinik tablolar şeklinde seyredabilen brusellozda erken tanı ve tedavi komplikasyon oranının azaltılmasında önemlidir.

P-10/10

BRUSELLOZ; OTUZ OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yaylı G, Gürdal H, Akçam Z

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Isparta

1998-2002 yılları içinde kliniğimizde, teşhis ve tedavisi yapılan 30 bruselloz olgularının retrospektif olarak araştırmak amaçlanmıştır. Brusellozlu olguların, klinik ve laboratuvar bulguları ile komplikasyonları incelenmiştir. Vakaların 13'ü (%43,3) kadın, 17'si (%56,6) erkekti. Klinik semptom olarak hastaların 23'ünde artralji, 20'sinde ateş, 10'unda terleme, 9'unda halsizlik 6'sında splenomegali, 4'ünde hepatomegali 2'sinde endokardit, 1'inde osteomyelit saptanmıştır. Vakaların %50'sinde eritrosit sedimentasyon yüksekliği, %46,6'sında CRP yüksekliği, %33,3'ünde lenfomonositoz, %26,6'sında anemi saptanmıştır. Standart tüp aglütinasyon testi, akut olguların %91,3'ü, subakut olguların %100'ü fakat bir olguda Coombs serumu ile çalışmadan sonra, kronik olgularda %66,6'sı pozitif olarak saptandı. Kan kültürü pozitifliği akut olgularda %60,8, subakut olgularda %25 iken kronik olgularda pozitiflik saptanmamıştır. Klinik ve radyolojik değerlendirmelere göre, 4 hastada sakroileit (%13,3), 4 hastada spondilodiskitis (%13,3), 1 hastada endokardit (%3,3), 1 hastada psuas absesi (%3,3), 1 hastada osteomyelit (%3,3) saptanmıştır. Kliniğimizde yatarak tedavi gören hastaların genellikle koplike olduğu düşünülmüştür.

P-10/11

CBÜ TIP FAKÜLTESİ İNFEKSİYON KLİNİĞİNDE İZLENEN BRUSELLOZ OLGULARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Borand H, Sivrel Arsoy A, Tünger Ö, Özbakkaloğlu B

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, C.B.Ü. Tıp Fakültesi, Manisa

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları kliniğinde Nisan 1996 - Haziran 2002 yılları arasında izlenen 34 bruselloz olgusu klinik ve laboratuvar özellikleri açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. Olguların 16'sı (%47) erkek, 18'i (%53) kadın olmak üzere yaş ortalamaları erkeklerde 34.8 ± 16.36, kadınlarda 51.5 ± 14.7 bulundu. En sık rastlanan klinik belirti ve bulguların dağılımı sırasıyla ateş (%76.5), halsizlik (%73.5), terleme (%68.8), eklem ağrısı (%64.7), bel ağrısı (%35.3) ve hepatosplenomegali (%32.4) şeklindeydi. Laboratuvar bulgularından eritrosit sedimentasyon hızı 11 (%32.4) olguda 20 mm/saat'in altında, 23 olguda 21-84 mm/saat arasında değişmekteydi. Beyaz küre sayılarında olguların %22.2'si lökopenik (< 5000/mm³) olarak değerlendirildi. Karaciğer enzimlerinden ALT değerleri olguların yarısında 40 IU/lt'den düşük bulundu. Olguların kan kültürlerinin yedisi (%20.6) pozitif saptandı ve bunların beşinin (%72) standart wright aglütinasyon testi titreleri 1/640 idi. Hastaların %50'sine streptomisin+doksisisilin, %35'ine rifampisin + doksisisilin kombinasyonları, %15'ine üçlü kombinasyon tedavisi uygulanmıştır. Ayrıca dört olguda sakroileit, iki olguda monoartrit, birer olguda epididimoorşit ve sekonder psuas absesi saptandı.

P-10/12**PANSİTOPENİ İLE SEYREDEN ALTI BRUSELLOZ OLGUSUNUN İRDELENMESİ**

Kaptan F, Acar Yorgancıoğlu S, Özbaş G, Türker N, El S, Müftüoğlu I

İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Bruselloz kendini çok değişik klinik tablolarla gösteren, kronikleşme eğiliminde olan bir hastalıktır. Hemen her sistemi tutabilen, birçok komplikasyona yol açan bu hastalığın hematopoetik komplikasyonları arasında anemi, lökopeni, trombositopeni ve pıhtılaşma bozuklukları olabilir. Bunlar ağır seyredip hematolojik malignitelerle karışabilir. Bu çalışmamızda Şubat 2000- Şubat 2003 tarihleri arasında hematolojik malignite düşünülmüş D Dahiliye Kliniklerine yatırılan, kemik iliği aspirasyonu sonucu bu tanımlardan uzaklaşarak incelemeler sırasında brusella aglütinasyon testlerinde pozitiflik ve/veya kan kültürlerinde pozitiflik bulunması ile kliniğimize nakil alınan altı pansitopenik bruselloz olgusu irdelendi. Hastalarımızın 3'ü erkek 3'ü kadındı, yaş ortalamaları 35.5 idi. En belirgin ve ortak yakınma halsizlikti. 3 hastada epistaksis ve hemoptizi mevcuttu. Fizik muayenede hastaların ancak yarısında ateş, 5'inde hepatosplenomegali, 2'inde anemiye bağlı kardiak üfürüm ve taşikardi, 2'inde trombositopeni nedeni ile alt ve üst ekstremitelerde ekimotik döküntüler saptandı. Laboratuvar bulgularında anemi (Hb. 2.1-10.5, ortalama 8.1 gr/dl.), lökopeni (lökosit 1200-3200, ortalama 1955/mm³), trombositopeni (trombosit 11600-76700, ortalama 51550/mm³) saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı ortalama 35 mm/saat, CRP ortalama 2.4 mg/dl. idi. Brusella tüp aglütinasyon testi 1 hasta hariç hepsinde 1/160 titremin üzerinde pozitif bulundu. 2 hastada hemokültürlerden *Brucella* spp. İzole edildi. Kemik iliği aspirasyonları Dahiliye Kliniklerinde yapılması nedeni ile kültüre gönderilmediği belirlendi. Tüm hastalara Doksisisiklin + Rifampisin tedavisi başlandı. Ancak 3 hasta doksisisiklini tolere edemediği için değiştirilerek kinolon kullanıldı. Yüksek ateşi olan 3 hastada tedaviyi takiben 4 gün içinde ateş normale indi. Hospitalizasyon süresi ortalama 20 gündü. Bu sürede hematolojik bozukluklar düzeldi. 45 günlük tedavi sonrası klinik ve laboratuvar bulguları normale döndü. Ülkemizde pansitopeni ile seyreden hastalıklarda bruselloz da öntanılar arasında yer almaktadır.

P-10/13**AKUT BRUSELLOZLU BİR VAKADA PANSİTOPENİ**

Akalin Ş, Çelen MK, Geyik MF, Hoşoğlu S, Ayaz C

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları A.B.D. Dicle Üniversitesi/Diyarbakır

Bruselloz Türkiye'de halen halk sağlığı problemi olmaya devam eden zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Daha çok kronik olgularda olmak üzere anemi ve trombositopeniye rastlanabilir. Pansitopeni ise nadir görülen bir komplikasyondur. Olgu: Onyediy yaşında erkek hasta; on gündür devam eden ateş, halsizlik, üşüme-titreme şikayeti ile yatırıldı. Fizik muayenede; ateş 38.60C, nabız 112/dk., TA 110/60 mm Hg olarak saptandı. Konjunktivalar soluk, dalak kosta kenarını dört cm. geçiyordu. Traube alanı kapalı olup diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemelerinde; lökosit 2.630/mm³ (% 68 PNL, % 20 lenfosit, % 6 monosit), hemoglobin 7,6g/dl, hematokrit % 22,4, trombosit 45.000/mm³, sedimantasyon 109mm/h, C-reaktif proteini 30 mg/L, Rose bengal pozitif, brusella tüp aglütinasyon testi 1/320 titrede pozitif saptandı. Kan biyokimyasında; AST 85 U/L, ALT 30 U/L, LDH 452 U/L idi. Batın Ultrasonografisinde dalak 145 mm bulundu. Hastanın yatışının dördüncü gününde kan kültürü üredi. %5 CO₂'li ortamda *Brucella* agarda, 48 saat inkübasyon sonrası küçük, yuvarlak, kabark, saydam koloniler şeklinde üreme oldu. Oksidaz (+), katalaz (+), gram (-) kokobasil görüldü. Bu bulgularla hastada akut bruselloz düşünülmüş streptomisin 1gr/gün, monodoks 200mg/gün başlandı. Teda-

vinin beşinci gününde ateşi düştü ve hastanın genel durumu düzeldi. Onuncu günde lökosit 3.580/mm³, hemoglobin 9,5g/dl, hematokrit % 30,5, trombosit 245.000/mm³ olarak bulundu. Hasta, hematolojik bulgularında düzelme olması üzerine tedaviye 45 gün devam etmesi planlanarak taburcu edildi. Tedavi sonrası kontrollerde pansitopenisi tamamen düzeldi. Sonuç olarak pansitopeninin ön planda olduğu hastalarda diğer pansitopeni yapabilen nedenlerle beraber bruselloz da araştırılmalıdır.

P-10/14**BRUSELLOZDA YAYGIN ORGAN TUTULUMU**

Çelikbaş A, K. Motor V, Eren Ş, Kutlu S, Dokuzoğuz B

1. Enf. Hast ve Kli.Mik. Kliniği Ankara Numune Eğ. ve Araş. Hast. Ankara

Bruselloz, birçok organ tutulumu ile seyreden sistemik bir enfeksiyondur. Hastalığın seyrinde en sık (%20- 60) osteoartiküler tutulum görülmektedir. Pankreas ve prostat tutulumu ise oldukça nadirdir. Anemi etiyolojisi araştırılmak üzere hastaneye yatırılan ve takibi sırasında kan kültüründe *Brucella* spp. üreyen bir hastada; hastalığın osteoartiküler tutulumu olmamasına rağmen, santral sinir sistemi, kemik iliği, gastrointestinal sistem, pankreas ve prostat tutulumları saptanmıştır. Brusella tedavisi ile hastanın klinik ve laboratuvar bulguları normale dönmüştür. Anemi, pankreatit ve prostatit tablosu ile hastaneye başvuran hastalarda etiyoloji araştırılırken brusellanın da akla getirilmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla olgu sunulmaya değer bulunmuştur.

P-10/15**ATİPİK SEYİR GÖSTEREN BRUSELLOZ OLGUSU**Yılmaz F¹, Şenol E¹, Aktaş F¹, Dursun A²*¹Klin. Bakt. ve Enf.Hast., GÜTF, Ankara**²Patoloji, GÜTF, Ankara*

Bruselloz, ülkemizde endemik bir enfeksiyondur. Bakterinin güç üremesi ve özgün klinik bulgular olmaması nedeniyle tanısız güçlükler olabilmektedir. Standart tüp aglütinasyonu (STA) önemlidir. Ancak seronegatif olgular da mevcuttur. Son yıllarda PCR yöntemi, özellikle seronegatif olguların tanısında önem kazanmaktadır. Burada PCR yöntemi ile tanı konulan bir brusellozis olgusu sunulmaktadır. 75 yaşında erkek hasta 07.10.2002 tarihinde anemi, ateş ve sedimentasyon yüksekliği nedeni ile yatırıldı. 10 gün önce bu yakınmalar ile seftriakson başlanan hastanın ateş, halsizlik, kilo kaybı ve 20 gün önce düştükten sonra başlayan bel ağrısı şikayeti mevcuttu. Özgeçmişinde tüberküloz ve sol parotis tümörü nedeni ile operasyon öyküsü mevcuttu. Başlıca fizik bulguları; 370C ateş, sağ parotiste ele gelen kitle, sağ üst kadranda hassasiyet idi. Başlıca laboratuvar bulguları: BK: 6500/mm³, Hb:10.2 gr , sedimentasyon 110 mm/saat, GGT değeri yüksekliği ve CRP pozitifliği idi. Bir hafta ara ile iki kez tekrarlanan STA negatif bulundu. Kan kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın izleminde bel ağrısı arttığı için çekilen direkt grafide L5-S1 intervertebral disk aralığında daralma, kemik sintigrafisinde ise lumbosakral bölgede atipik tutulum mevcuttu. Yapılan MR incelemede, L4-5 vertebrada enfeksiyöz spondilodiskitis (granulomatöz enfeksiyon ?) ile uyumlu değişiklik bulundu. Lumbosakral bölgeyi içeren cerrahi girişim ile materyal alındı. Patolojik incelemede; kronik inflamatuvar süreç, ve bir odakta erken granülom formasyonu saptandı. Bu bulguların brusellozis ile uyumlu olabileceği vurgulandı. Doku örneğinde Tbc- PCR negatif, Brusella- PCR ise pozitif olarak saptandı. Doku örneği kültüründe üreme olmadı. Tedavi başlanan hastanın bulgularında düzelme saptandı. Ülkemiz gibi brusellozisin endemik olduğu bölgelerde hastalığı düşündürülen lokalizasyon bulguları varlığında, seronegatif olgularda bile, brusellozis olasılığı gözardı edilmemelidir.

P-10/16

BRUSELLOZDA PULMONER TUTULUM

Şimşek F, Çetmenli G, Aydın İ, Yıldırım T

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Bruselloz ülkemizde yaygın olarak görülen, ateş, kas ve eklem ağrıları ile seyreden bir zoonozdur. Kas iskelet sisteminde, hematolojik, nörolojik, kardiyovasküler sistem, pulmoner sistem, genitouriner sistem komplikasyonları ile seyredir. Pulmoner komplikasyonlar brusellozda seyrek, pulmoner tüberküloz ile karışabilir. Hastanemizde son 1998-2002 yılları arasında başvuran ve bruselloz tanısı ile izlenen 42 olgunun dördünde pulmoner komplikasyon saptadı (%9.5). Bu hastaların kan kültürlerinde *Brusella* spp. üretti ve Wright testi 1/1280'de pozitif idi. Hastaların üçü hayvancılıkla uğraşmaktaydı, birinde taze peynir yeme öyküsü vardı. Hastalar 50-65 yaş grubundaydı ve 3'ü erkek 1'i kadındı. İki hastada HRCT'de özellikle alt zonlarda olmak üzere bilateral retikülonodüler infiltrasyon görüldü. İki hastada ise plevral efüzyon gelişti, akciğer parankim lezyonu gözlenmedi. Medikal tedavi ile bulgular düzeldi. Brusellozda pulmoner tutulum ölümcül bir komplikasyon değildir. Ancak tedavi süresini uzun tutmak gerekmektedir.

P-10/17

AKUT BRUSELLOZ TANISINDA PROKALSİTONİNİN YERİ

Beker CM¹, Dizer U¹, Avcı İY¹, Çiçek H¹, İnal A², Pahsa A¹¹GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı²GATA İmmunoloji Bilim Dalı, Ankara

Prokalsitonin (PCT), moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kilodalton olan, 116 amino asitten oluşan bir proteindir. Ağır bakteriyel infeksiyonlarda plazma kalsitonini anlamlı düzeyde değişmezken, PCT plazma konsantrasyonları yüksek bulunmuştur. PCT, bakteriyel infeksiyonların tanı ve izleminde kullanımı önerilen bir parametredir. Bakteriyel infeksiyonlar dışında; akut sıtma ve fungal infeksiyonlarda da yüksek plazma konsantrasyonları saptanmaktadır. Çalışmamızda Haziran-2001 ile Ocak-2003 ayları arasında müraعات eden anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleriyle akut bruselloz tanısı konularak tedaviye alınmış 17 hastada, rutin ve spesifik tetkiklerin yanı sıra prokalsitonin de çalışıldı. Akut Bruselloz (AB) grubunda yer alan 17 hastadan ve kontrol grubu (KG) olarak seçilen 50 sağlıklı gönüllüden antikoagülsansız bir tüpe kan alındı ve serumları ayrıldı. Serumlar, çalışılncaya kadar -750C'de saklandı. Her serum sadece bir kez, çalışma gününde çözüldü. Serum PCT düzeyi immünoluminometrik ölçüm (ILMA) yöntemi ile Lumet LB 9507 cihazı (EG&G, Berthold, Germany) ve Lumitest PCT kiti (B.R.A.H.M.S. Diagnostica, Berlin, Germany) kullanılarak ölçüldü. 2 ng ml⁻¹'nin altındaki ölçüm değerleri negatif olarak kabul edildi. Veriler, "SPSS 9.05 for Windows" paket programında değerlendirildi. AB grubunda 16-89 (40.54±21.44) yaşları arasındaki 15 erkek, 2 kadın olmak üzere 17 hastadan oluştu. Sağlıklı gönüllülerden oluşan 50 kişilik kontrol grubunda ise 44 erkek, 6 kadın mevcuttu, bunlar 18- 63 (33.92±14.48) yaşları arasında idi. Prokalsitonin sonuçları Tablo-1 ve Tablo-2'de verilmiştir. Sonuç olarak; sepsiste PCT, güvenilirliği olan tanısal bir belirteç olarak değerlendirilmektedir. Ağır sepsis ve septik şokta PCT değerlerinin de inflamasyonun şiddetine paralel olarak arttığı belirlenmiştir. Tablo 1 ve 2'de görüldüğü gibi, bruselloz tanısı almış 17 hastada prokalsitonin değerleri normal düzeylerde olup; tanı ve takipte prokalsitonin ölçümünün önemi yoktur.

TABLO 1. Akut Brusellozlu Hastalarda Prokalsitonin Sonuçları

	Sayı (n)	PCT (ng/ml)
AB	17	1.61±/ 0.02
KG	50	0.04 ±/ 0.01

TABLO 2. Akut Brusellozlu Hastalarda Prokalsitonin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

GRUP	NORMAL PCT	YÜKSEK PCT
AB	50	0
KG	50	0

P-10/18

RİKETSİYOZLU 16 OLGUNUN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Aksu A, Sayiner H, Şimşek F, Ağaç E, Yıldırım T

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Rickettsiyozlar, *Rickettsia conorii*'nin etken olduğu, insanlara kene ısırması ile bulaşan Akdeniz ülkelerinde endemik olan, özellikle bahar ve yaz aylarında görülen az komplikasyonla seyreden ve tedavi yanıtının iyi olduğu bir hastalıktır. Bu çalışmada Temmuz 1998-Kasım 2002 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğinde rickettsiyoz tanısı konan 16 olgu incelendi. Olguların 14 tanesi İstanbul'da yaşamaktaydı. 2 tanesi İstanbul dışından müraعات etti. Olguların 6'sı (%37.5) erkek, 10'u (%62.5) kadındı. Yaş ortalaması erkeklerde 46.5y (35y-64y), kadınlarda 54.1y (30y-67y) idi. Olguların tümü ateş+döküntü şikayeti ile başvurdu. Döküntüler alt ekstremite-lerden başlayıp tüm vücuda yayılmaktaydı. Olguların 4'ünde (%25) tache noire (+), 6'sında (%37.5) Weil-Felix (+) idi. Tedavi edilen olguların 12'sinde Doksisisiklin, 3'ünde Siprofloksasin, 1'inde Ofloksasin kullanıldı. Tedavinin 4.gününde genelde ateş cevabı alındı ve tedavileri 14 güne tamamlandı. Herhangi bir komplikasyon görülmedi. Olgular iyileşme ile tedavi edildi. Türkiye'de *Rickettsia conorii* ile enfekte olmuş olguların varlığı kanıtlanmıştır. Özellikle bahar ve yaz aylarında ortaya çıkan ateş ve makülopapüller cilt lezyonu olan hastalarda rickettsiyozlar akla gelmelidir.

P-10/19

Q HUMMASI: 6 OLGU SUNUMU

Çelikbaş A¹, Baykam N¹, Gözalan A², Eren Ş¹, Esener H¹, Esen B², Dokuzoğuz B¹¹1. Enf. Hast ve Kli. Mik. Kliniği Ankara Numune Eğ. ve Araş. Hast Ankara²Refik Saydam Merkez Hfzıssıhha Enstitüsü, Ankara

Mayıs-Haziran 2002 tarihleri arasında kliniğimize ateş, üşüme, titreme, bulantı, kusma, ishal, kas ve eklem ağrısı gibi şikayetlerle İç Anadolu'nun çeşitli illerinden hastalar başvurmuştur. Hastalarda ikteri olmayan bir hepatit tablosu ön planda olup bir hastada atipik pnömoni hepatite eşlik etmiştir. Laboratuvar bulgularından; hemogramda lökopeni ve trombositopeni, biyokimyasal tetkiklerden ALT, AST, LDH ve CK testlerinde saptanan çeşitli düzeylerdeki yükseklikler hastaların ortak özellikleridir. Uygulanan doksisisiklin tedavisi ile klinik ve laboratuvar bulgularında kısa sürede düzelme saptanan olgularımıza serolojik testler sonucunda Q humması tanısı konmuştur. Tarım ve hayvancılığın yaygın olduğu ülkemizde hepatit ve atipik pnömoni ile seyreden olgularda Q hummasının akla getirilmesi gerektiğini hatırlatmak amacıyla olgular sunulmaya değer bulunmuştur.

P-10/20

BİR WEİL HASTALIĞI: OLGU SUNUMU

Özgüneş N, Ceylan N, Sargın F

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji,
SSKB Göztepe Hastanesi, İstanbul

Leptospirozis; hastaların %85-90'ında kendini sınırlayan hafif enfeksiyonla karakterize bir spiroket hastalığıdır. Weil hastalığı ise patojen leptospirolardan *L. interrogans* etken olduğu şiddetli, ikterik formudur. Leptospirozlu hastaların %5-10'unda vaskülit, pulmoner tutulum, hemolitik anemi, hemorajik raş, miyokardit, hepatorenal yetmezlik şeklinde ortaya çıkabilir. Weil hastalığında mortalite 30 yaşın altında %5 iken, ileri yaşlarda %40'a ulaşabilmektedir. Şiddetli vakalarda erken teşhis, Penisilin G veya Ampisilin ile erken tedavi mortaliteyi düşürmektedir. A.Y. Belediyede kanalizasyon künk döşeme işinde çalıştığını bildiren, 51 yaşında, erkek hasta. Ateş, bulantı, tüm vücutta yaygın ağrı, göz akalarında ve vücudunda sararma, idrar renginde kırmızılık şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Weil hastalığı ön tanısı ile yatırıldı. Hastanın ilk muayenesinde TA: 110 / 70 mmHg, ateş: 38.2 °C bulundu. Kardiyovasküler ve solunum sistemi muayeneleri normaldi, hepatosplenomegali yoktu. Hepatit markırları negatif ve protrombin zamanı normal olan hastanın hastalığının seyri sırasındaki laboratuvar bulguları tablo da gösterilmiştir. Alınan kan örneğinin leptospirozis yönünden incelenmesinde latex aglutinasyon testi (+), karanlık alan incelemesi (+), idrarda karanlık alan incelemesi (+), kültür sonucu bulundu. Testler ve incelemeler Cerrahpaşa Tıp Fakültesi mikrobiyoloji laboratuvarında yapıldı. Hastanın yatışının 6. gününde tüm vücutta vaskülit ile uyumlu yaygın makulo-papuler döküntüler oluştu. Diyalize gerek duyulmadan 14 günlük antibiyotik tedavisi altında genel durumu ve tüm serolojik değerleri düzelen hastada tedavi kesiminden bir gün sonra ani dispne gelişti. Koroner yoğun bakım ünitesine alınan hastanın d-dimer sonucunun 6506 gelmesi üzerine pulmoner emboli gelişmiş olabileceği düşünüldü. Heparin tedavisine başlandı ve Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları Hastanesine bu ön tanı ile sevk edildi. 15 günlük tedavi sonrasında hastanın sağlık ile taburcu edildiği öğrenildi.

TABLO 1

Tarih	23/7/2002	25/7/2002	30/7/2002	5/8/2002
Lökosit	16000	21000	22000	8300
Plt	226000	64000	239000	570000
Üre	270	278	132	40
Kreatinin	7,8	8,1	2,1	0,9
SGOT	226		57	173
SGPT	70		58	279
T. bilirubin	19		28,8	6,1
CPK	2100	2670	150	
CRP	25,3	16,2	9,6	1,88

P-10/21

WEİL HASTALIĞINA BAĞLI AKUT PANKREATİT OLGUSU

Çiftçi A¹, Cesur S², Özer İ³, Topal M³, Karaahmetoğlu S³¹ Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Bölümü, Ankara² Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı Tüberküloz

Referans ve Araştırma Laboratuvarı, Ankara

³ Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Bölümü, Ankara

Leptospiroz tüm dünyada ve ülkemizde bazı bölgelerde yaygın olarak görülen sarılık ve akut böbrek yetmezliğiyle karakterize vaskülitik bir zoonozdur. Weil hastalığına bağlı olarak pankreatik gelişimi son derece nadir görülen bir durumdur. Bu yazıda Weil hastalığına bağlı olarak akut pankreatit gelişen 31 yaşında bir kadın hasta sunuldu. Tanı klinik bulgular ve mikroskopik aglutinasyon testi pozitifliği ile kondu. Hasta uygun antibiyotik ve destek tedavisiyle tamamen iyileşti. Sonuç olarak, endemik bölgelerde sarılık, akut böbrek yetmezliği ve akut pankreatit bulguları olan hastalarda ayrıntılı tanıda Weil hastalığı da düşünülmelidir.

P-10/22

NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ: 51 TÜBERKÜLOZ OLGUSUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mert A¹, Özaras R¹, Tabak F¹, Bilir M², Yılmaz M¹, Öztürk R¹¹Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.,

İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

²İç Hastalıkları AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), hem bilgi birikimi hem de deneyim gerektiren bir durumdur. Kriterleri: üç haftadan fazla süren ateş olması, ateşin birden fazla C' den yüksek olması ve bir haftalık hastaneye yatırılarak yapılan ölçümde 38.3 araştırmalara rağmen nedenin bulunamaması. Bu çalışmada, NBA ile başvuran tüberküloz (TB) olgularının klinik özelliklerini ve son 19 yıl içinde tüm NBA hastalarına oranını belirlemeyi amaçladık. 1984-2002 arasında, NBA olguları ve etiyolojileri dosyalarından belirlendi. TB olgularının dosyaları incelendi. Her klinik formda TB tanısı radyolojik ve/veya mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik ve/veya antitüberküloz tedaviye yanıtla kondu. Klinik örneklerde (sıvı ya da katı) aside dirençli basil saptamak için Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyası kullanıldı. M. tuberculosis, Löwenstein-Jensen kültür ortamında üretildi. Sonuç: Son 19 yıl içinde 162 hasta NBA tanısı ile izlendi ve bunların 65'inde (%40) TB vardı. TB, tüm NBA olgularının %78'ini (51/65) oluşturdu. TB olguları içinde 8'i pulmoner TB (1 reaktivasyon, 7 primer) ve 43'ü ekstrapulmoner idi. Ekstrapulmoner TB formleri: milyer (n=21), mediastinal TB lenfadenit (8), dissemine TB (5), renal TB (3), sistemik TB lenfadenit (2), primer hepatik TB (1), TB peritonit (1), Pott hastalığı (1) ve mezenterik TB lenfadenit (1). Enfeksiyon hastalıkları NBA etiyolojisinin %40'ını oluşturmaktadır. TB 3/4'ü oluşturmaktadır. TB, enfeksiyöz etiyolojide en önemli kısmı (~3/4) oluşturmaktadır.

P-10/23

İLERİ DERECEDE DİSSEMİNASYON GÖSTEREN MİLYER TÜBERKÜLOZ: BİR OLGU SUNUMU

İnal AS , Taşova Y, Saltoğlu N, Dalkıran PA, Dündar İH

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji
ve Enfeksiyon Hastalıkları, Adana

Milyer tüberküloz bir çok sistemi tutabilen ve mikrobiyolojik tanısı güç olduğundan, ampirik tedavinin sık seçildiği bir tüberküloz formudur. Burada serebral, iskelet sistemi, pulmoner, abdominal ve kutanöz lezyonların birlikte bulunduğu ileri derecede yayılım gösteren bir milyer tüberküloz olgusu sunulmuştur. Dört yıldan beri süren bel ve baş ağrısı olan 41 yaşında kadın hasta antienflamatuvar ilaçlar kullandıktan sonra, son 3 ayda şikayetlerinin şiddetlenmesi ve baş ağrısının olması üzerine Nöroloji Kliniği'ne başvurmuş. Hastanın fizik muayenesinde ateşi 36,6 oC, nabızı 72/dakika, kan basıncı 110/70 mmHg, olup bilinci açık ve kooperasyonu tam idi. Akciğerler dinlemekle doğal iken kalp oskültasyonunda mezokardiyak ve apeks odaklarında 3/6 dereceden sistolik üfürüm saptandı. Karaciğer 2 cm palpabl, dalak nonpalpabl, nörolojik muayenesi normaldi. Göğüs cildinde, sternum üzerinde 1x2 cm endürasyon ve pürulan akıntılı fistülü sol uyluk medialinde 5x6 cm yumuşak dokü kitlesi saptandı. Hastanın lomber ve sakral vertebralarında hassasiyet mevcut olup lenfadenopati tespit edilmedi. Laboratuvar tetkiklerinde BK:5400/mm³, Hb:9,0g/dl, Hct:%29, Plt:452000/mm³, ESR:114mm/saat, Biyokimyasal tetkikleri normal idi. Total protein:7,4 mg/dl, Albümin: 3,2 mg/dl idi. MRG ile serebrumda her iki frontal lopta en büyüğü 2x2.5 cm boyutlarında, çok sayıda kontrast madde tutan lezyon, spinal kordda T7-T9, L2-L3 vertebralar düzeyinde Pott apsisi görünümü, T4, T6 ve T11'de kontrast madde tutulumu gözlemlendi. Spinal apsisi boşaltıldı, materyalde ARB saptandı, ancak kültürde Mycobacterium tuberculosis üremesi olmadı. Açlık mide suyunda ARB(+) saptandığı halde, idrar, balgam ve kemik iliğinde ARB (-) idi. Altta yatan bir hastalık bulunmadı, AntiHIV(-) idi. Hastaya antitüberküloz tedavi başlandıktan sonra klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları düzeldi. Bu olgu, immünsupresyon saptanmasına rağmen ileri derecede yayılım göstermesi açısından ilginç bulunmuştur.

P-10/24**VERTEBRA VE PERİTON TUTULUMUYLA SEYREDEN BİR TÜBERKÜLOZ OLGUSU**Cihangiroğlu M¹, Çelik İ¹, Akdemir İ², Erol FS²¹Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ²Beyin Cerrahisi AD, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Elazığ

Bu olgu tüberküloz peritonit ve Pott hastalığının birlikte görüldüğü nadir bir ekstrapulmoner tüberküloz formu olması nedeniyle sunuldu. Tüberküloz peritonit asitle seyrederek ve sıklıkla direkt boyama ve kültürde asidorezistan basil görülemediği için tanı güçlük arz eder. Pott hastalığı ise tüberkülozun vertebra cisimlerini tutması sonucunda kompresyon kırığı ve medulla spinalis hasarına yol açabilir. Otuzdört yaşında kadın hasta: bir ay önce başlayan iştahsızlık, zayıflama, karında şişlik, karın ve bel ağrısı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Karın sol alt kadranda derin palpasyonla hassasiyet mevcuttu. Lasec testi 40^o de pozitif ancak motor ve duysal defisit yoktu. Eritrosit sedimentasyon hızı: 81/mm idi. Karın ultrasonografik incelemesinde her dört kadranda aneokik yapıda ve septasyon göstermeyen sıvı izlendi. Tomografide; T11-T12 vertebra korpusları etrafında çevresi kontrast tutan, merkezi hipodens ve içerisinde yer yer kalsifikasyonlar bulunan apse ile uyumlu görünüm ve vertebra korpuslarında düzensizlikler saptandı. Asit sıvısı etrafındaki periton yaprakları ve omentumda kalınlaşma izlendi. Parasentez sıvısının direk mikroskopik incelemesinde: lökosit: 90/mm³ (%67 lenfosit, %26 monosit, %7 nötrofil) ve eritrosit: 120/mm³ idi. Patolojik incelemede ise az sayıda lenfosit, histiyosit ve reaktif mezotel hücrelerinin yanı sıra atipik epitelial hücre grupları izlendi. Asit sıvısında ve vertebra korpusu etrafındaki apse materyalinde asidorezistan basil görüldü. PCR ile TBC-DNA pozitif olarak saptandı. Postero-anterior akciğer grafisinde herhangi bir patolojik görünüm saptanmadı. Olgu Pott ve tüberküloz peritonit olarak tanımlandı ve antitüberküloz tedavi başlandı.

P-10/25**AKUT ROMATİZMAL ATEŞ SONRASI GELİŞEN İNFEKTİF ENDOKARDİTİN AKTİVE ETTİĞİ BİR ÜRİNER TÜBERKÜLOZ OLGUSU**Cihangiroğlu M¹, Çelik İ¹, Yavuzkır MF², İlkay E²¹Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Fırat Üniversitesi, Elazığ²Kardiyoloji AD, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Akut romatizmal ateş (ARA) ve infektif endokardit (İE) tanıları ile tedavi edilirken ortaya çıkan ateşin etiolojisinde ürogenital tüberküloz aktivasyonunun saptandığı olgunun sunulması amaçlandı. On yedi yaşında erkek hastaya, ARA tanısı ile yatırıldığı hastanede prokain penisilin, asetilsalisilik asit, digoksin başlanmış. Tedavinin 10. gününde penisiline karşı alerji gelişmesi üzerine penisilin kesilerek ampisilin verilmiş. Sekiz gün ampisilin alan hasta, ateşinin 38 OC'nin altına düşmemesi üzerine hastanemize sevk edilmiş. Hasta kaşektik, ateş: 38 OC, nabız: 104/dk, TA: 110/70 mm/Hg idi. Mitral odakta 4/6 pansistolik üfürüm ve hepatosplenomegali mevcuttu. Lökosit: 14100/mm³, sedimentasyon hızı: 105 mm/saat, ASO: 654 U/mL, CRP: 46 mg/L idi. Ekokardiyografide mitral kapak anterior yaprağında korda tendinea rüptürü saptandı. ARA ve İE tanılarıyla hastaya ampisilin, gentamisin, asetilsalisilik asit, ramipril-hidroklortiyazid başlandı. Tüm kan kültürlerinde metisiline dirençli Staphylococcus aureus üremesi nedeniyle teikoplanin ve gentamisin tedavisi

visine geçildi. Tedavinin sekizinci gününde ateşi normale indi. On gün normal düzeylerde izlenen ateş, 19. günde 37.6 OC oldu. 24. güne dek subfebril ateş gözlenen hastanın kan, idrar, boğaz ve dışkı kültürlerinde herhangi bir patojen ajan üremedi. Hastada ilaç ateşi düşünüldü ancak idrar mikroskopisinde mm³'te 48 lökosit vardı. İdrarın Erlich Ziehl-Nielsen boyamasında asidorezistan basiller (ARB) görüldü ve dördü anti-tüberküloz başlandı. Anti-tüberküloz tedavinin beşinci gününde ateşi normal düzeylere indi. Sedimentasyon ve CRP normal sınırlarına inen hastaya mitral kapak replasmanı yapıldı.

P-10/26**371 ERİŞKİN KIZAMIK OLGUSUNUN RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRMESİ**

Görenek L, İkiz S, Ülçay A, Beşirbellioğlu B, Eyigün CP, Pahsa A

GATA İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Ekim 2000 – Mart 2001 ayları arasında kliniğimizde yatırılarak takip edilen 371 kızamık olgusu geriye dönük olarak irdelenmiştir. Kliniğimizde yatırılarak gözlem altına alınan ortalama 20 yaş grubunda bulunan bireylerden oluşan 371 kişinin; %37'sinin Doğu Anadolu, %18'inin Güney Doğu Anadolu, %14'ünün Marmara, %10'unun Karadeniz, %10'unun İç Anadolu, %8'inin Akdeniz, %3'ünün Ege bölgesinde ikamet ettikleri saptandı. Yaşadığı yerleşim biriminin kent, kasaba ve köy olmasına göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Olgularımızda gözlenen klinik semptom ve komplikasyonlar ile bunların dağılımları Tablo-1 ve 2'de incelenmiştir. Laboratuvar bulgularını incelediğimizde ise; 219 olguda (%59) lökopeni (<4000/mm³), 170 olguda (%46) sedimentasyon 20mm/saat'in üstünde, 212 olguda (%57) AST, ALT yüksekliği saptanmış olup; serolojik çalışmalarda tüm hastalarımızda Rubeola IgM pozitifliği belirlenmiştir. Sonuç olarak; Ülkemizde başlatılan ulusal aşı kampanyaları sonucu, çocukluk çağı kızamık epidemiyolojisinde olumlu gelişmeler olmuştur. Buna karşılık yapılan tek doz aşının bir sonucu olarak kızamık olgularında erişkin yaşa doğru bir kayma olduğu görülmüştür. Bu nedenle ülkemizde rapel kızamık aşısı 1998 yılında uygulamaya geçirilmiştir.

TABLO 1. Klinik Bulgular

KLİNİK BULGU	SAYI (%)
Ateş ve Döküntü	371(%100)
Koplik lekeleri	156(%42)
Konjonktivit	264(%71)
Myalji	301(%81)
Baş ağrısı	312(%84)
Nezle hali	238(%64)
Öksürük	256(%69)
Servikal LAP	141(%38)
Hepatomegali	8(%2)

TABLO 2. Komplikasyonlar

KOMPLİKASYON	SAYI (%)
Pnömoni	17(%4.5)
Otit	10(%2.6)
Korneal ülserasyon	4(%1)
Ensefalit	1

P-10/27**KARIN AĞRISI, ATEŞ, TAŞSIZ KOLESİTİT İLE SEYREDEN ATİPİK EBV İNFEKSİYONU: OLGU SUNUMU**Sırmatel F¹, Karslıgil T², Kervancıoğlu R³, Sırmatel Ö⁴¹Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hast. ABD-Gaziantep²Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD-Gaziantep³Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji ABD-Gaziantep⁴Harran Üniversitesi Şanlıurfa Tıp Fakültesi Radyoloji ABD-Gaziantep

EBstein_Barr virus (EBV) infeksiyonu tipik ve atipik klinik formlarda izlenir. Ateş, boğaz ağrısı lenfadenopati ile görülen tipik formu 15-25 yaş grubunda en sık görülür. Şiddetli karın ağrısı, ishal ve ateş yakınması ile gelen üç olguda akut hepatit ile seyreden EBV infeksiyonu serolojik olarak tanımlandı. Olguların yaşları 14-21 arası olup ikisi kadın birisi erkek idi. Her üç olguda akut viral hepatit prodromal belirtileri ile geldi. Hastaların yapılan klinik (hepatomegali ve ikter) ve biyokimyasal (serum ALT, AST, alkalen fosfataz ve bilirubin yüksekliği), incelemeleri akut viral hepatit kliniği ile uyumlu idi. Yapılan inceleme ve izlem sonucunda olguların periferik kan bulguları (Down hücreleri pozitif) ve serolojik göstergeleri akut EBV (ELISA ile spesifik VCA IgM ve IgG pozitif, heterofil antikor monospot testi pozitif) infeksiyonunu doğruladı. Olgulardan 14 yaşındaki erkek hasta sarılığının 7. gününde ani bir sağ yan ağrısı ve akut kolesistit tablosu ile acil servise başvurdu. Yapılan abdominal ultrasonografide safra kesesi duvarında kalınlaşma, minimal asit, karaciğer ve mesenter de lenfadenomegali (abdominal BT ile doğrulandı) saptandı. Yapılan incelemede akut kolesistit nedeni olarak herhangi bir bakteriyel, paraziter, viral ve taş gibi diğer nedenler saptanmadı. Hastanın akut kolesistit tablosu, hepatik ve mesenter lenfadenomegalisi semptomatik tedavi ile düzeldi. Yapılan literatür incelemesinde asit ve kolesistit tablosunda EBV infeksiyonu kliniğine hiç raslanılmadığı için olgunun sunulması ve atipik EBV infeksiyonlarında her tür tablonun olabileceğine dikkat çekildi.

P-10/28**EBV İNFEKSİYONU SONUCU GELİŞEN GUILLAIN-BARRE SENDROMU**Şimşek F¹, Yıldırım A², Yıldırım T¹, Özgüzel H²¹SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul²SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul

GBS (Guillain Barre Sendromu) postinfeksiyöz, periferik sinirlerin akson ve myelinlerinin destrüksiyonunu içeren inflamatuvar bir süreçtir. Respiratuvar veya gastrointestinal infeksiyonlar, immunizasyon, travmayı izleyen dört hafta içinde gelişebilir. Virüsler, Mycoplasma pneumoniae'den Camphylobacter jejuni'ye kadar geniş bir mikroorganizma spektrumu ile oluşan infeksiyonlar bu sendromu tetikleyebilir. OLGU: 30 yaşında erkek hasta yaklaşık iki hafta önce başlayan ellerinde, bacaklarında uyuşma, güçsüzlük, ateş şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede ekstremitelerde parezi mevcuttu, yarımsız yürüyemiyordu, DTR'ler hipoaktif, duyu kaybı saptanmadı. Yapılan periferik yaymada lökosit 10,000/mm³, %60 lenfosit, %12 monosit, %28 pnl, LP'de BOS proteinini yüksek(275 mg/dl), şeker normal, hücre görülmedi. BOS/serum Ig indeksi artmış bulundu. Viral marker'lerden EBV VCA IgM/IgG (+/+), EBV EA (-), Toxoplazma IgM / IgG (-/+), Rubella IgM / IgG (- /+), CMV IgM / IgG (-/+), HSV IgM / IgG (-/+), viral hepatit serolojisi (A,B,C,D) negatif. ANA (-), Anti DNA (-) idi. MRI da lomber spinal kordda patoloji saptanmadı, subakut EBV infeksiyonu olarak kabul edilerek semptomatik tedavi yapıldı. Rehabilitasyonu için FTR kliniğine nakledildi. Rehabilitasyon programına alınan hastanın yaklaşık iki ay içinde klinik bulguları tamamen düzeldi. Olgu EBV infeksiyonunun otoimmün reaksiyonları tetiklemesine örnek olarak sunuldu.

P-10/29**KLOROKİNE DİRENÇLİ PLASMODİUM FALCİPARUM SİTMASI - OLGU SUNUMU -**

Öngürü P, Erbay A, Çolpan A, Akıncı E, Bodur H

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

Ülkemizde sıtmanın en sık olduğu bölge Güneydoğu Anadolu ve Akdeniz bölgesidir ve olguların hemen tümünde etken P. vivax'dır. Yurtdışından gelen sıtma olgularının etkenini ise P. vivax ve P. falciparum oluşturmaktadır. Bu bildiriye Nijerya'da çalışma öyküsü bulunan klorokine rezistan falciparum sıtması olgusu sunulmuştur. 29 yaşında erkek hasta, 10 gündür devam eden baş ağrısı, üşüme, titreme, ateş, ishal şikayetleri ile daha önce başka bir merkeze başvurmuş. Periferik yaymada plazmodyumların görülmesi üzerine Primakin 15 mg/gün + klorokin 900 mg/gün tedavisi başlanan hasta tedavinin 3. gününde ağır trombositopeni (20000/mm³) gelişmesi üzerine kliniğimize sevk edilmiş. Öyküsünde bir yıldır Nijerya'da çalıştığı ve 8 gün önce döndüğü öğrenildi. Fizik muayenede; ateş 40°C, nabız 112/dk, konjonktivalar soluk, skleralar sub-ikterik, traube kapalı, dalak kot altında 1-2 cm palpabl saptandı. Laboratuvar incelemede lökosit 4430/mm³, Hb 12.7 mg/dl, trombosit 18500/mm³ saptandı. Periferik yaymada P. falciparum trofozoidleri görüldü. Eritrositlerin % 15-20 oranında infekte olduğu belirlendi. Daha önce kullanılan klorokin tedavisine yanıt alınmaması nedeniyle klorokine dirençli P. falciparum sıtması tanısı ile tedavi kinin 2x900 mg. (1800 mg/gün) ve 2x100 mg doksisisiklin olarak planlandı. Tedavinin 3. gününden itibaren ateş düştü, tedavi 7. günde sonlandırıldı, tedavinin sonlandırılmasından sonra yapılan periferik yayma ve kalın damla incelemelerinde parazit saptanmadı. Bu olguda paraziteminin %10'un üzerinde oluşu ve klorokin direncinin görülmesine rağmen tedaviye erken başlanması nedeni ile komplikasyonlarla karşılaşılmasıdır. Özellikle P. falciparum malaryasında erken tanı ve efektif tedavi hayat kurtarıcıdır.

P-10/30**AMPHOTERICIN B İLE TEDAVİ EDİLEN ÜÇ LEISHMANIASIS OLGUSU**

El S, Türker N, Kaptan F, Ural S, Müftüoğlu I

İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Leishmaniasis insan ve diğer memelilerin makrofajlarına yerleşerek visseral kutanöz, mukozal olarak çeşitli klinik görünümde seyredebilen bir protozoon hastalığıdır. Sıcak ve tropikal ülkelerde major epidemiler yaparken son yıllarda hücrel immunitenin baskılandığı durumlarda (AIDS, Organ transplantasyonu, İmmunosupresif tedavi) görülme oranı arttığı için önem kazanmıştır. Tedavisinde çok sayıda seçenek mevcuttur. Bununla beraber birçok hastada ilaç direnci, relapslar ve yan etkiler görülmektedir. FDA (Federal Drug Administration) onayı alan Liposomal Amphotericin B hem etkili hem de daha az toksik bir ilaç olarak son zamanlarda tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada antimon bileşikler temin edilemediği için Amphotericin B kullandığımız iki erkek, bir kadın hasta sunuldu. Halsizlik, ateş, karında şişlik yakınmaları ile Dahiliye polikliniğine başvuran hastalar tetkikleri sırasında Leishmaniasis düşünülecek kliniğimize nakil alındılar. Hastaların tümünde hepatosplenomegali, pansitopeni, hipergamaglobulinemi mevcuttu. Üç olguda da kemik iliği aspirasyonlarında L. (L.) donovaninin amastigot formları görüldü. İki olguda ise serolojik olarak IFAT ile Ig G 1/1024 titrede pozitif bulundu. İki hastaya Liposomal Amfoterisin B (1 mg/kg/gün), bir hastaya Amfoterisin B'nin lipid kompleksi (2 mg/kg/gün) 20 gün süreyle verildi. Tedavi sonrasında klinik ve laboratuvar bulguları düzeldi. Hastaların altı ay süresince yapılan kontrollerinde relaps görülmedi. Kala Azar tedavisinde antimon bileşikler bulunamadığında veya toksik etkileri nedeniyle kullanılmadığı durumlarda Amfoterisin B'nin uygun bir seçenek olabileceği kanısına vardık.

P-10/31**İKİ VİSSERAL LAYIŞMANYOZ OLGUSU**

Candevir Şanlı A, İnal A S, Taşova Y, Saltoğlu N, Aksu HSZ

ÇÜTF KL. Bak. ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Adana

Ateş ve lökopeni etyolojisi araştırılmak üzere yatırılan iki layışmanyoz olgusu sunulmuştur. 42 yaşında Hatay'dan gelen erkek hasta, on ay önce başlayan ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı olmuş. Ampirik antibiyotik tedavilerinden fayda görmeyen hasta yatırılmış ve karaciğer biyopsisi sonucunda kronik hepatit ve immatür granulom görülmesi üzerine ampirik anti-tüberküloz tedavi başlanmış. Tedaviden fayda görmeyen hasta yatırıldı. Fizik muayenede; ateş: 37,8 C°, karaciğer 3 cm, dalak ise 10 cm palpabldı. Lökosit: 1500/mm³, hematokrit: %21,9, trombosit: 78000/mm³, SGOT:56, SGPT:28, ESR:130 mm/saat, CRP: 74,8 mg/dl. Kemik iliği aspirasyonunda leishmania amastigot formları görülmesi, NNN besiyerinde üremesi, leishmania rK39 immünfloresan antikor testi pozitif olması üzerine lipozomal Amfoterisin B 1X100 mg 21 gün tedavi verildi. Tedaviyle splenomegalisi kaybolan, pansitopenisi düzelen, ESR ve CRP'si düşen hasta taburcu edildi. Hastanın takiplerinde relaps saptanmadı. 32 yaşında yumurtalıktan gelen erkek hasta, bir buçuk ay önce başlayan ateşi olmuş. Hepato-splenomegalisi tespit edilerek bruselloza ve idrar yolu enfeksiyonuna yönelik tedaviler almış. Ateş: 40°C, karaciğer 3 cm, dalak 5 cm palpeydi. Lökosit: 1710/mm³, hematokrit: %24,1, trombosit: 56100/mm³, SGOT: 64, SGPT:67, ESR:39 mm/saat, CRP:98,1 mg/dl. Hastanın genel durumu giderek bozuldu, pansitopenisi derinleşti. Dalak 18 cm'ye ulaştı. Diğer enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenler ekarte edildi. Leishmania rK39 immünfloresan antikor (+) çıkması ve kemik iliğinde leishmania amastigot formlarının görülmesi üzerine Glukantim 1X1,5 gr başlandı. 9. günde ateş düştü, splenomegali geriledi. Hastanın psikotik tablosu için çekilen MR'da ponsta lezyon saptandı. Bu tablo tedaviyle kayboldu. 21 günlük 2 kür tedavi aldı. Takiplerinde relaps saptanmadı. Bölgemizde ateş, lökopeni, hepato-splenomegali tablosuyla karşımıza çıkan olgularda laşmanyoz mutlaka düşünülmeli ve ısrarla araştırılmalıdır.

P-10/32**KAWASAKİ HASTALIĞI: BİR OLGU NEDENİYLE**

Kaya S, Ural O

*Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları,
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya*

16 yaşındaki erkek hasta, yüksek ateş ve vücutta yaygın makülopapüler döküntü nedeniyle kliniğimize yatırıldı. Fizik muayene ve laboratuvar incelemesi sonucu Kawasaki hastalığı tanısı konuldu. Olgu intravenöz immünooglobulin (IVIG) ve oral aspirinin birlikte kullanımı ile başarılı bir şekilde tedavi edildi. Takiplerinde herhangi bir komplikasyona rastlanılmadı. İleri yaş grubunda Kawasaki hastalığının nadir görülmesi nedeniyle bu olgu sunuldu.

P-11/01**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI**

Azap A, Memikoğlu O, Çoçça F, Tekeli E

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Ankara

Antibiyotikler, uygunsuz kullanılan ilaçlar arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Uygunsuz antibiyotik kullanımı, tedavi maliyetini artırdığı gibi, bakterilerde direnç gelişimine neden olmaktadır. Ankara Üniv. İbn-i Sina Hastanesi'nde antibiyotik kullanımını değerlendirmek. Yöntem: 18.02.2003 tarihinde, Hematoloji-Onkoloji Klinikleri dışında, hastanede yatmakta olan tüm hastalar antibiyotik kullanımını ve uygunluğu yönünden bir nokta prevalans çalışması ile değerlendirilmiştir. Belirlenen günde hastalar ziyaret edilmiş, antibiyotik almakta olan hastalar için tedaviyi başlatan hekimden ve/veya hasta dosyasından bilgi alınarak, standart bir form doldurulmuştur. Çalışmanın yapıldığı günde hastanede yatmakta olan 856 hastadan 189'unun (%22.1) antibiyotik tedavisi aldığı saptanmıştır. Tüm antibiyotiklerin %22.2'sinin kültür sonucuna göre, %28'inin profilaksi, %36.5'inin empirik tedavi amacıyla başlandığı görülmüştür. Hastaların %13.2'sinde antibiyotik kullanımını gerektirecek bir endikasyon tespit edilememiştir. Aşağıdaki tabloda antibiyotik kullanımının uygunluk yönünden değerlendirilmesi sunulmuştur: Grup II (53 hasta) dışarıda tutulduğunda, 136 hastanın 36'sında (%26.5), İnfeksiyon Hastalıkları (İH) konsültasyonu istendiği ve tamamında konsültanın önerileri doğrultusunda antibiyotik başlandığı saptanmıştır. Bir üniversite hastanesinde antibiyotik kullanımının neredeyse yarısının (%47.1) uygunsuz olması düşündürücüdür. Sağlık Bakanlığı'nca hazırlanan bütçe uygulama talimatnamesinin, antibiyotik kullanımının kontrolünü sağlaması beklenmektedir. Talimatnamenin merkezimizde ne kadar etkili olacağını görmek üzere, pratik olarak etkin bir şekilde uygulanmaya başlandığı 1 Mart 2003'ten 6 ay sonra nokta prevalans çalışmasının tekrarı planlanmıştır.

TABLO.

Endikasyon Grupları	Uygun n (%)	Uygun değil n (%)	Toplam
Grup I	-	25 (100)	25
Grup II	23 (43.4)	30 (56.6)	53
Grup III	35 (50.7)	34 (49.3)	69
Grup IV	42 (100)	-	42
Toplam	100 (52.9)	89 (47.1)	189 (100)

Grup I:Endikasyon yok, Grup II:Profilaksi, Grup III:Empirik Tedavi, Grup IV: Kültür sonucuna göre

P-11/02**HASTANEDE YATAN HASTALARDA TEK GÜN ANTİBİYOTİK KULLANIMI VE MALİYETİ**

Erol S, Özkurt Z, Ertek M, Kadanalı A

Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erzurum

Bu çalışma hastanemizde yatmakta olan hastalarda antibiyotik kullanım oranlarını ve antibiyotik kullanımının tek günlük maliyetini saptamak amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla 21 Mart 2002 tarihinde hastanede yatmakta olan tüm hastalar, yarısı aynı gün, diğer yarısı bir sonraki gün, olmak üzere bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı ve enfeksiyon kontrol hemşiresi tarafından bir kez ziyaret edilmiş, hastaların kişisel bilgileri, mevcut hastalıklarına ve çalışma günündeki antibiyotik kullanımına ait bilgiler, hastayı izleyen doktor ile görüşülüp, hasta dosyası ve hemşire gözlem kağıtları incelendikten sonra bir forma kaydedilmiştir. Hastaların antibiyotik kullanım maliyetleri Türk lirası olarak hesaplanmış ve daha sonra ça-

lışma gününe ait merkez bankası kuru esas alınarak Amerikan dolarına çevrilmiştir. Çalışma gününde hastanede 827 hastanın yatmakta olduğu ve bunlardan 312'sinin (%37.7) antibiyotik kullandığı saptanmıştır. Antibiyotikler 90 hastada (%28.8) profilaktik, 222 hastada (%71.2) tedavi amaçlı olarak kullanılmıştır. Çalışma gününde hastanede yatmakta olan hastaların 71'inde (%8.6) hastane enfeksiyonu (Hİ) tanısı konulmuş olup, Hİ nedeniyle antibiyotik kullanım oranı %22.8 olarak saptanmıştır. En sık kullanılan antibiyotikler:ampisilin- sulbaktam/amoksisilin-klavulanat %18.9, seftriakson %12.9, sefazolin %6.4, ofloksasin %6.1 idi. Hastanede günlük antibiyotik kullanım maliyeti 9312 Amerikan doları olarak hesaplanmıştır. Bunun 1631 doları profilaktik amaçlı, 2973 doları Hİ ve 4768 doları ise toplum kökenli enfeksiyonlar için kullanımdan kaynaklanmaktaydı. Hİ'de hasta başına düşen günlük antibiyotik maliyeti 41.9 dolar, toplum kökenli enfeksiyonlarda 31.6 dolar ve profilaktik kullanım için 18.1 dolar olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarının, ülke genelinde yakın bir zamanda yeni bir yasal düzenleme ile, antibiyotik reçete edilmesinde enfeksiyon hastalıkları uzmanlarının rolünün artırılmasından sonra, bu uygulamanın antibiyotik harcamalarında ne oranda azalma sağladığını gösterecek çalışmalarla kıyaslamak için bir referans olacağını düşünmekteyiz.

P-11/03**DİCLE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNİN ANTİBİYOTİK TÜKETİM ORANI**

Hoşoğlu S, Çelen MK, Akalın Ş, Geyik MF, Üstün C, Ayaz C

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları A.B.D. Dicle Üniversitesi/ Diyarbakır

Antibiyotik Tüketim İndeksi (ATİ); bir toplumda veya bir hastanede tüketilen antibiyotik miktarını gösteren objektif bir göstergedir. Antibiyotik tüketiminin objektif olarak ölçülebilmesi, rasyonel antibiyotik kullanımının yaygınlaştırılması çalışmalarında yol göstericidir. Bu çalışmanın amacı, Dicle Üniversitesi Hastanesinin antibiyotik kullanım yoğunluğunu belirlemektir. Dicle Üniversitesi Hastanesi toplam 1050 yatak kapasitelidir ve 25 adet yataklı servise sahiptir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen 100 yatış-gün (YG) başına düşen toplam tanımlanmış gün-doza (TGD) olarak hesaplanmıştır. Tanımlanmış gün-doza her antibiyotik için belirlenen günlük doz miktarıdır. Bu çalışma 5-7 Şubat-2003 tarihlerinde üç günlük dönemde tüm hastane servisleri taranarak yapılmıştır. Bu verilere hemşire tedavi defterlerinden ve hasta başı tedavi çizelgelerinden ulaşılmıştır. Dicle Üniversitesi Hastanesinde, üç günlük dönemde 1040 yatış-günde toplam 798 TGD antibiyotik tüketilmiştir. Bu dönemde Dicle Üniversitesi Hastanesinin ATİ değeri 76,7 TGD/100YG bulunmuştur. En fazla antibiyotik kullanılan klinikler sırasıyla Yoğun Bakım Üniteleri (ATİ=125), Pediatri (ATİ=110,8), Genel Cerrahi (ATİ=105,7) ve Göğüs Hastalıkları (ATİ=96,2) klinikleridir. En fazla kullanılan antibiyotikler sırasıyla 3. kuşak sefalosporinler, ampisilin-sulbaktam ve 1. kuşak sefalosporinler olarak bulunmuştur. 3. kuşak sefalosporinlerden seftriakson kullanımının en yaygın olduğu klinik Pediatri olarak göze çarpmaktaydı. başka ülkelerden bildirilen ATİ değerleriyle karşılaştırıldığında hastanemizde antibiyotik kullanım değerleri yaklaşık iki kat yüksektir. Ülkemizde ve bölgemizde enfeksiyon hastalıklarının yaygınlığı bir neden olarak düşünülebilir. Ayrıca hekimlerin ve hastane idaresinin işbirliği ile rasyonel antibiyotik kullanımının yaygınlaştırılması sağlanabilir ve antibiyotik kullanımı azaltılabilir.

P-11/04

ADÜ TIP FAKÜLTESİNDE HASTANE İNFEKSİYONLARININ DAĞILIMI

Öztürk B¹, Aydemir M², Öncü S³, Sakarya S¹¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın²İnfeksiyon Kontrol Hemşireliği, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Aydın³İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın

Bu çalışmada Ocak 2002- Aralık 2002 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde gelişen hastane infeksiyonları ve etkenlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu tanımdan yola çıkarak hastanemizde toplam 58 hastada 63 hastane infeksiyonu saptandı. Etken bakterilerin identifikasyonu standart konvansiyonel yöntemler kullanılarak yapıldı. İnfeksiyonların 21 (%33.3)'i cerrahi servisinde, 20 (%31.7)'si dahiliye servisinde, 18 (%28.6)'i yoğun bakım servisinde ve 4 (%6.3)'ü pediatri servisinde saptandı. Gelişen hastane infeksiyonlarının dağılımı 16 (%25.4) kateter infeksiyonu, 13 (%20.6) üriner sistem infeksiyonu, 13 (%20.6) cerrahi alan infeksiyonu, 9 (%14.3) solunum yolu infeksiyonu, 7 (%11.1) nötropenik ateş, 1 (%1.6) şant infeksiyonu, 1 (%1.6) endokardit, 1 (%1.6) enterokolit, 1 (%1.6) protez infeksiyonu, 1 (%1.6) asit infeksiyonu şeklinde idi. Hastane infeksiyonlarında etken olarak 21 (%33.3) Pseudomonas spp., 13 (%20.6) S.aureus, 6 (%9.5) E.coli, 5 (%7.9) Koagülaz negatif Stafilokok, 5 (%7.9) Klebsiella spp., 3 (%4.8) Enterococcus spp., 3 (%4.8) Enterobacter spp., 3 (%4.8) Acinetobacter baumannii, 2 (%3.2) Candida spp, 1 (%1.6) Citrobacter spp, 1 (%1.6) Clostridium difficile üredi. Çalışmamızın çarpıcı sonucu son bir yıl içerisinde kateter infeksiyonlarının en sık saptanan hastane infeksiyonu olarak karşımıza çıkması idi. Kateter infeksiyonların bu oranda sık saptanması kateter takılışı ve bakımı sırasında gereken kurallara titizlikle uyulmadığını düşündürmektedir.

P-11/05

HASTANE İNFEKSİYONLARI ETKENLERİ VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ DURUMLARI / DR. SIYAMI ERSEK GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ-2002

Koçak F¹, Şimşek Yavuz S², Sohtorik Ü²¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul²İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Hastane infeksiyonu etkenleri ve antibiyotik direnç paternleri hastaneler arasında değişiklik göstermektedir. Etkenlerin dağılımının ve direnç paternlerinin bilinmesi infeksiyon kontrolü ve ampirik tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada hastanemizde belirlenmiş hastane infeksiyonu etkenlerinin dağılımı ve direnç durumları bildirilmiştir. Ocak- Aralık 2002 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilmiş hastane infeksiyonu materyallerinin kültürleri klasik yöntemlerle çalışıldı. Bakteri identifikasyonları, klasik yöntemler ve BBL Chrystal Gram pozitif ve negatif bakteri identifikasyon kitleri (Becton Dickenson & Comp. ABD) ile yapılmıştır yöntemi ile yapıldı. Antibiyogramlar disk difüzyon yöntemi ile NCCLS M

1000- S11 de belirtildiği şekilde gerçekleştirildi. Hastane infeksiyonu gelişmiş hastalardan, laboratuvarımıza gönderilen materyallerin ve üretilen etkenlerin dağılımı aşağıdaki tablo 1'de verilmiştir. Hastane infeksiyonu materyallerinden izole edilmiş S.aureus kökenlerinde metisilin direnci %60, KNS' larda ise %71 oranında bulundu. P. aeruginosa' larda piperasilin seftazidim, sefepim, sefaperazon/sulbaktam imipenem, meropenem, amikasin ve siprofloksasin direnci sırasıyla %48, %44, %57, %50, %40, %40, %27 ve %50 olarak bulundu. Acinetobacter baumannii türlerinde ise imipenem direnci %11, meropenem direnci %20, siprofloksasin direnci %90, sefaperazon/sulbaktam direnci %27, ampisilin/sulbaktam direnci %26, sefepim direnci %77 oranında bulundu. Hastanemizde, hastane infeksiyonlarında sorun olan mikroorganizmalar metisilin dirençli S.aureus, P. aeruginosa ve A. baumannii dir. Tüm mikroorganizmalarda multipl direnç sorunu vardır.

TABLO 1. Hastane infeksiyonu gelişmiş hastalardan gönderilmiş örneklerin ve bu örneklerde üreyen mikroorganizmaların dağılımı.

MATERYAL TÜRÜ	ORAN %	ETKEN ADI	ORAN %
YARA	50	Staphylococcus aureus	30
KAN	22	Koliform çomaklar	24
ENDOTRAKEAL ASPİRAT	13	Pseudomonas aeruginosa	23
İDRAR	5	Acinetobacter baumannii	10
İV KATETER	5	Koagülaz negatif stafilokok (KNS)	10
PLEVRAL SIVI	5	Enterococcus spp.	4

P-11/06

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNDE İNFEKSİYON ETKENİ OLARAK SAPTANAN AEROB GRAM NEGATİF BASİLLERİN ESBL VE İBL ORANLARI

Otağ F¹, Ersöz G², Özturhan H¹, Uğuz K², Kaya A²¹Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin²Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

Hastanemizde infeksiyon etkeni olarak üretilen aerob gram negatif bakteriler antibiyotik hassasiyeti, genişlemiş spektrumlu β-laktamaz (ESBL), indüklenebilen β-laktamaz (İBL) ve çok ilaca direnç (ÇİD) varlığı açısından değerlendirildi. Üreme sonrası isimlendirilmesi biyokimyasal özellikleri ve APİ 20 ile yapılan suşların NCCLS önerilerine uygun olarak standart disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılığı, çift disk sinerji ile β-laktamaz üretimi araştırıldı. İnfeksiyon etkeni olduğu saptanan 94 suşun 27'si (%28.7) Yoğun Bakım ve Reanimasyon Ünitesi, 21'i (%22.3) Pediatri Kliniğinden ve diğerleri hastanenin çeşitli kliniklerinden gelen materyallerde üredi. İnfeksiyon odağı 29'ünde (%30.9) alt solunum sistemi, 24'ünde (%25.5) yara yeri, 18'inde (%19.1) sepsis, 12'sinde (%12.8) idrar yolu ve 11'inde (%11.7) ise diğer sistemleri tutan infeksiyonlardı. Suşların 10'u (%10.6) Acinetobacter spp, 27'si (%28.7) Enterobacter spp ve 57'si (%60.6) ise Pseudomonas spp. idi. Enterobacter spp suşlarının %22.2 (n=6) ESBL pozitifken, Pseudomonas spp suşlarının %54.4'ü (n=21) İBL pozitifti. Acinetobacter spp suşlarının ikisi (%20), Pseudomonas spp suşlarının sekizi (%14) ve Enterobacter spp suşlarının ikisi (%7.4) ÇİD'liydi. Bu veriler ışığı altında hastanemizde gelişen infeksiyonların ampirik tedavilerinde 4. kuşak sefalosporin ve karbapenem kullanımı öne çıkmıştır. Ayrıca standart disk difüzyon ile antibiyotik duyarlılık testinde disk yerleştirme konfigürasyonun çift disk sinerjiye uygun yapılması önerilmiştir.

P-11/07

KAN KÜLTÜRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: ÜÇ YILLIK İZLEM

Göksel SU, Aydemir Ş, Tünger A, Çilli F, Özinel MA

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hastalardan alınan kan kültürlerinin üreme oranları, üreyen mikroorganizmaların dağılımları ve direnç oranlarının belirlenmesi amacıyla 1999-2002 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakterioloji laboratuvarında izlenen toplam 41.122 kan kültürü değerlendirildi. Hemokültürler BacTAlert (bioMérieux) sisteminde izlendi, üreyen bakterilerin identifikasyonları konvansiyonel yöntemler ve API (bioMérieux) sistemi ile, duyarlılık testleri de NCCLS önerileri doğrultusunda disk difüzyon ve E-test (AB Biodisk) yöntemleri ile belirlendi. Kültürlerin 33.449'unda (%81.3) üreme saptanmadı. Etken olarak izole edilen 7673 (%18.7) kökenin dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir. Soyutlanan 1573 Staphylococcus aureus kökeninin 1032'si (%65.6), 1684 koagülaz negatif stafilocok kökeninin de 1496'sı (%88.8) metisiline dirençli olarak bulundu. Vankomisine orta derecede dirençli bir S. aureus (MİK=8 mikrog/ml) ve iki koagülaz negatif stafilocok (MİK=8 ve 12 mikrog/ml) kökeni izole edildi. Enterococcus spp kökenlerinin 279'unda (%48.8) yüksek düzeyde aminoglikozid direnci saptandı. Onbir E. faecium ve bir E. durans kökeni ise vankomisine dirençli idi. Klebsiella pneumoniae kökenlerinin 256'sında (%51.1), Escherichia coli kökenlerinin ise 51'inde (%11) genişlemiş spektrumlu beta laktamaz üretimi saptandı. Enterobacter spp kökenlerinin 152'si (%56.7) üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli olarak bulundu. Pseudomonas aeruginosa izolatlarının 180'i (%34), Acinetobacter spp kökenlerinin ise 323'ü (%51.8) meropenem ve imipenem dirençli idi. Yirmibir P. aeruginosa (%3.96) ve 17 (%2.7) Acinetobacter kökeni ise meropenem duyarlı, imipenem dirençli bulundu.

P-11/08

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YBÜ LERİNDEN FARKLI YILLARDA BELİRLENEN HASTANE İNFEKSİYON TİPLERİ VE İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALARDA ANTİMİKROBİYALLERE DUYARLILIĞIN KARŞILAŞTIRILMASI

Saltoğlu N, İncecik Ş, Yaman A, Taşova Y, Dündar İH

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakt. ve Enfeksiyon Hast. AD,
ÇÜ Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı, Adana

YBÜlerinde yatan hastalardan iki farklı süreçte izole edilen hastane enfeksiyonu etkeni olarak tanımlanan mikroorganizmalar, antibiyotiklere duyarlılıkları, hastane enfeksiyonları tipleri karşılaştırılmıştır. YBÜ enfeksiyonları CDC kriterlerine göre belirlenmiştir. Etkenlerin identifikasyonu, antimikrobiyallere duyarlılıkları Merkez laboratuvarında (Scepter sistem, Becton Dickinson) yapılmıştır. Çalışma prospektif, hastaya ve laboratuvara dayalı aktif sürveyans uygulanmıştır. Ekim 1997-Ocak 1999 arasında YBÜ'lerinden hastane enfeksiyonu etkeni olarak izole edilen 167

mikroorganizmanın %46'sı gram pozitif, %54'ü gram negatif mo, %3.6 sı Candida'dır. Gram (+) mo.lar S aureus %27, KNS %14.3, Enterococcus %4.8, gram (-) m.o'lar Acinetobacter %18.6, Pseudomonas %13.8, Klebsiella %10.8, E. coli %9.6, Enterobacterdir %2.4. YBÜ enfeksiyonları solumun yolu %27, üriner %24, primer bakteriyemi %20.5, cerrahi yara %13, diğer %15. S aureus'larda vankomisine dirençli suş saptanmadı, %90'ı MRSA, TM-SMZ direnci %25'dir. Acinetobacterlerde antimikrobiyallere duyarlılık imipenem %84, siprofloksasin %46; Pseudomonaslarda seftazidim %63, imipenem (%60), siprofloksasin %57, amikasin %53. Temmuz 1999-Haziran 2001 arasında YBÜlerinde hastane enfeksiyonu etkeni 607 patojenin %39'u gram pozitif, %51.5 gram negatif m.o, %9'u Candidadır. Gram pozitifler S aureus %18, KNS %10 Enterokoklar %9, Streptokok %2, gram negatifler Pseudomonas %16, Acinetobacter %10.4, Klebsiella %9, E coli %9, Enterobacter %2 dir. Enterokoklarda vankomisine direnç %10.4'tür. Stafilocoklarda TMP-SMZ duyarlılığı %95, MRSA %95 idi. Enterokokların %67'si nitrofurantoin, %31'i ampisiline duyarlıdır. Gram negatiflerde en fazla duyarlılık imipenem %61, amikasin, siprofloksasinedir. Acinetobacterlerde duyarlılık imipenem %73, tobramisine %46, Pseudomonaslarda tikarsilin/klavulanat %56.5, piperasilin %44, imipenem %44, amikasin %30 siprofloksasin %27, seftazidim %25.5 idi. Hastane enfeksiyonları üriner sistem %32, primer bakteriyemi %24, pnömoni %20 (reanimasyon ünitesinde %54), cerrahi yara %14.5, diğer %10.5'dir.

P-11/09

BİR YILLIK DÖNEMDE YOĞUN BAKIM ÜNİTESİ KAN KÜLTÜRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yıldırım F¹, Şengöz G¹, Bilgin Y¹, Berzeg D¹, Elmi Ş¹, Durdu B¹, Nazlıcan Ö¹, Ceylan G²¹Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği SB,
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul²Anestezi ve Reanimasyon Kliniği SB, Haseki Eğitim ve
Araştırma Hastanesi İstanbul

01.01.2002-31.12.2002 tarihleri arasında laboratuvarımıza Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ) hastalarından gönderilen kan örnekleri Bactec 9050 otomasyon sistemi ile Bactec Plus +Aerobik/F ve Bactec Peds Plus/F besiyerleri kullanılarak incelendi. Gönderilen 640 kan örneğinin 389'unda (% 60.7) üreme oldu. Gram pozitif üreme oranı %55.5 olarak saptandı. İzole edilen Gram pozitif bakterilerin 191'i (%88) koagülaz negatif stafilocok; Gram negatif bakterilerin 74'ü Pseudomonas spp, 20'si Acinetobacter spp ve 11'i Stenotrophomonas maltophilia olmak üzere 105'i non-fermentatif ve 67'si Enterobacteriaceae ailesinden bakteri olarak adlandırıldı. Bakteri suşlarının NCCLS önerilerine göre disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılıkları çalışıldı. Pseudomonas suşlarında siprofloksasin ve meropenem en dirençli bulunurken, Enterobacteriaceae ailesi suşlarında en dirençli piperasilin-tazobaktam ve sefepim bulundu. Koagülaz negatif stafilocoklarda metisilin direnci % 62.5 olarak tespit edildi. Enterokoklarda vankomisine dirençli suş bulunmadı. YBÜ'ye ait kan kültürlerinde üreme oranı % 60.7 olarak saptanırken, aynı yıl içinde, hastanenin diğer servislerinden gönderilen kültürlerin üreme oranı %18.2'dir. Saptanan 3 kat yüksek oranın YBÜ hastalarındaki sıklıkla uygulanan damar içi kateterizasyona bağlı olduğu düşünüldü. Bu sonucu destekleyen bir diğer nokta da en sık izole edilen bakterilerin koagülaz negatif stafilocok olmasıdır.

TABLO 1. Etken mikroorganizma dağılımları (P-11/07)

Koagülaz negatif stafilocok	1684 (%4.1)	Diğer streptokoklar	158 (%0.4)
Staphylococcus aureus	1573 (%3.8)	Diğer nonfermentatif gram negatif basiller	145 (%0.4)
Maya mantarı	715 (%1.7)	Diğer Enterobacteriaceae üyeleri	115 (%0.3)
Acinetobacter spp	624 (%1.5)	Brucella melitensis	85 (%0.2)
Escherichia coli	564 (%1.4)	Salmonella spp	37 (%0.1)
Enterococcus spp	572 (%1.4)	Anaeroplara	35 (%0.1)
Pseudomonas aeruginosa	529 (%1.3)	Gram pozitif basiller	32 (%0.1)
Klebsiella pneumoniae	501 (%1.2)	Diğer	36 (%0.1)
Enterobacter spp	268 (%0.7)	Üreme olmadı	33.449 (%81.3)

P-11/10

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLER VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Yıldırım F¹, Şengöz G¹, Berzeg D¹, Bilgin Y¹, Elmi Ş¹, Altan G¹, Nazlıcan Ö¹, Özenci E²

¹Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği SB, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul

²Anestezi ve Reanimasyon Kliniği SB, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul

Bir yıllık dönemde, Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) yatan hastalardan gönderilen materyaller Gram negatif bakteri üremesi ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları yönünden incelendi. Bir yıllık dönemde toplam 1916 materyal gönderildi. Bu materyallerin 535'inde Gram negatif basıl üredi. Materyallerin %48'ini trakeal aspirasyon sıvısı, %32,3'ünü kan, %9,1'ini idrar oluşturdu. Suşların identifikasyonu konvansiyonel yöntemler ve APİ ID 32-E (Bio-Merieux) ile yapıldı ve antibiyotik duyarlılıkları disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı. İzole edilen 561 suşun (26 materyalde iki bakteri izole edildi) 286'sı (%50,9) Pseudomonas spp, 177'si (%31,5) Enterobacteriaceae ailesinden, 83'ü (%14,7) Acinetobacter spp ve 15 suş da (%2,6) Stenotrophomonas maltophilia olarak saptandı. Mikroorganizmaların piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, sefepim ve meropenem için antibiyotik duyarlılıkları belirlendi. Direnç oranları tabloda görülmektedir. Piperasilin-tazobaktam ve siprofloksasine en dirençli suşlar Acinetobacter suşları iken, sefepim ve meropeneme en duyarlı suşlar Enterobacteriaceae ailesi türleridir. Nozokomiyal enfeksiyonların diğer bölümlerden daha fazla görüldüğü YBÜ enfeksiyonlarında etkenlerin çoğunluğunu dirençli Pseudomonas suşları oluştururken, antibiyotik duyarlılık paterninin izlenmesi ve antibiyotik kullanım politikalarının oluşturulması büyük önem taşımaktadır.

TABLO. Direnç oranları

	Piperasilin-tazobaktam	Siprofloksasin	Sefepim	Meropenem
Pseudomonas spp	%34,9	%61,5	%53,4	%54,5
Enterobacteriaceae	%39,5	%19,2	%20,9	%6,2
Acinetobacter spp	%63,8	%73,4	%48,1	%26,5
S. maltophilia	%13,3	%20,0	%53,3	%80,0

P-11/11

YOĞUN BAKIM BİRİMİNDE NOZOKOMİYAL BAKTERİYEMİ: BİR VAKA-KONTROL ÇALIŞMASI

Çağatay A¹, Özcan P², Berk H¹, İnce N³, Özüt H¹, Çakar N, Esen F², Eraksoy H¹, Çalangu S¹

¹Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

²Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

³Halk Sağlığı AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

Yoğun bakım biriminde (YBB) nozokomiyal bakteriyemi (NB) gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri (RF) vaka- kontrol çalışması ile araştırıldı. 1 Ekim 2001- 31 Aralık 2002 tarihleri arasında YBB'de yatan 139 NB'li hasta ile 139 kontrol hastası çalışmaya alındı. Her hasta 1:1 oranında kontrol grubu ile eşleştirildi. Nozokomiyal enfeksiyonlar CDC ölçütleri ile tanımlandı. İstatistiksel analizlerde frekans, yüzde, oran, kategorik değişkenlerde ki-kare testi, sürekli değişkenlerde Student-t ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çok değişkenli analizler lojistik regresyon ile değerlendirildi. 139 hastada 174 NB saptandı. En sık saptanan etkenler K.pneumoniae (%21,8), MRSA (%20,7), P.aeruginosa (%16,1), E.coli (%11,5) idi. Nozokomi-

yal pnömoni, primer bakteriyemi ve cerrahi alan enfeksiyonu NB'ye en sık neden olan hastalıklardı. Tek değişkenli analizde, mekanik ventilasyon desteğinin (MVD) 7 günün üzerinde olması (P=0,004), ameliyat (P=0,015), ilk başvuruda hemofiltrasyon (P=0,006), total parenteral beslenme (TPB) (P<0,001), inotropik (P<0,001) ve bronkodilatatör ilaç (P=0,041) gereksinimi, önceden antibiyotik kullanımı (P<0,001) NB gelişimi için RF olarak bulundu. NB'li hastalarda AST, ALT, kreatinin, lökosit sayısı, APACHE II ve SOFA skorlarının ortalama değerleri kontrol grubuna göre anlamlı bulundu (tüm değişkenler için P<0,001). NB'li hastalarda Hb, trombosit sayısı ve Glasgow skorunun ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; P=0,002, P=0,038, P=0,017). Çok değişkenli analizde; kreatinin yüksekliği [Odds ratio (OR) 4,4, P<0,001], ilk başvuruda ID gereksinimi (OR 3,3, P=0,004), ameliyat (OR 2,1, P=0,022), önceden antibiyotik kullanımı (OR 1,8, P=0,034), TPB (OR 5,7, P=0,001) NB gelişimi için RF olarak saptandı. Kreatinin yüksekliği, ameliyat, önceden antibiyotik kullanımı, TPB ve inotropik ilaç gereksinimi YBB'de NB gelişimi için risk oluştururken en sık NB etkeni olarak K.pneumoniae ve MRSA olması dikkat çekici bulundu.

P-11/12

KORONER YOĞUNBAKIM ÜNİTESİNDE YATAN HASTALARDA NOSOKOMİYAL PNÖMONİLER

Koçak F, Şimşek Yavuz S

Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji Bölümü, Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Yoğun bakım ünitelerinde nosokomiyal pnömoni (NP) oranı, yoğun ventilatör kullanımı nedeniyle yüksektir. Bu çalışmada hastanemiz koroner yoğun bakım ünitesinde (KYBÜ) belirlenmiş NP'in mikrobiyolojik ve klinik özellikleri incelenmiştir. Ağustos 2002-Şubat 2003 tarihleri arasında hastanemiz KYBÜ'de yatarak tedavi gören hastalar prospektif olarak NP açısından izlenmiştir. NP tanısı CDC kriterlerine göre konulmuştur. NP gelişen hastalardan, ETA ve en az 2'er adet kan kültürü alınmıştır. Bakteri identifikasyonları BBL Crystal Gram Positive ve Negative (Becton Dickinson and company, ABD) identifikasyon kiti ile yapılmıştır. Antibiyogramlar disk difüzyon yöntemi ile NCCLS M 1000- S11 de belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışma süresince KYBÜ'de yatarak tedavi gören toplam 1101 hastanın, 27'sinde toplam 30 NP atağı gelişmiştir (%2,7). 24 hasta 60 yaş üzerindedir. Belirlenmiş NP'in tümü ventilatörle ilişkili pnömonidir. Hastaların ETA'larında üreyen mikroorganizmalar tablo 1'de verilmiştir. S. aureus kökenlerinde metisilin direnci (MRSA) %66 oranında bulunmuştur. P.aeruginosa'da imipenem, seftazidim, amikasin, piperasilin, sefaperazon /sulbaktam ve siprofloksasin duyarlılığı %80, %80, %80, %100, %80 ve %60 olarak tespit edildi. A. baumannii'e karbapenemlere %90, kinolonlara %20, sefaperazon/sulbaktama %80, ampisilin / sulbaktama %70 oranında duyarlılık bulundu. 11 hastada, ETA'da üretilmiş mikroorganizma kan kültüründe de üretilmiştir (%37). Kan kültüründe üreyen mikroorganizmaların 7 (%23)'si S. aureus, 2 (%7)'si A baumannii, 2 (%7)'si ise P. aeruginosa olarak identifiye edilmiştir. Hastalarda, NP'ye bağlı kaba mortalite oranı %13,3'tür. Hastanemiz KYBÜ'de gözlenen NP ataklarında sorun mikroorganizmalar MRSA, P.aeruginosa ve A. baumannii'dir. NP olgularında mortalite oranlarının düşük (%13,3) olmasında, surveyans verilerine dayanılarak başlanmış erken ve uygun ampirik antibiyotik tedavisinin etkisinin olabileceği düşünülmüştür.

TABLO 1. Nosokomiyal pnömonilerde etkenler

ETKEN ADI	Sayı (%)
Staphylococcus aureus	15 (%50)
Pseudomonas aeruginosa	6 (%20)
Pseudomonas aeruginosa	4(%13)
Haemophilus influenza	3(%10)
Escherichia coli	1(%3,5)
Enterobacter spp.	1(%3,5)

P-11/13

BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE SAPTANAN VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİLER VE ETKEN DAĞILIMIYapar G¹, Timurkaynak F², Azap Ö², Arslan H³, Dikmen Ö⁴¹ *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Başkent Üniversitesi, Ankara*² *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Başkent Üniversitesi, Ankara*³ *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Başkent Üniversitesi, Ankara*⁴ *İnfeksiyon kontrol Hemşiresi, Başkent Üniversitesi, Ankara*

Bu çalışmada hastanemizin dört yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) gelişen ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) hızının, risk faktörlerinin ve etken mikroorganizmaların belirlenmesi amaçlanmıştır. Hastanemizin dört YBÜ'sinde bir yıl boyunca entübasyon uygulanan hastalar prospektif olarak değerlendirildi. VİP tanısında CDC'nin tanı kriterleri kullanıldı. VİP hızı VİP tanısı alanlar/ ventilasyon günü x 1000 formülü kullanılarak hesaplandı. Mekanik ventilasyonun ilk 48 saati içinde gelişenler erken, 72 saatten sonra gelişenler geç VİP olarak tanımlandı. YBÜ'de yatan tüm hastalar için yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, risk faktörleri ve APACHE skoru gibi bilgileri içeren form dolduruldu. Derin trakeal aspirasyon kültürleri kantitatif olarak ekilerek >10⁵ kol/ ml üreme anlamlı kabul edildi. YBÜ'lerimizde entübe olarak izlenen 147 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan 73'ünde VİP gelişti. VİP gelişen hastaların %59'u erkekti. VİP hızı 16.1 /1000 ventilatör günü idi. VİP'in entübasyondan sonra gelişme süresi ortalama 8.5 gün olarak belirlendi. Her iki grup arasında altta yatan hastalıklar değerlendirildiğinde serebrovasküler hastalık dışında VİP gelişimi için risk faktörü saptanmadı (p >0.05). İnfekte olan grupta ortalama APACHE skoru 14.8194 ± 5.7343, olmayan grupta 11.2083 ± 4.2689 idi. Her iki grup arasında APACHE skoru, yaş ortalaması ve yoğun bakımda yatış süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p < 0.05, T test). Hastaların 13'üne (%18) erken, 60'una (%82) geç VİP tanısı kondu. Etken dağılımına bakıldığında erken VİP olgularında en sık izole edilen etkenler K. oxytoca, P. aeruginosa ve Acinetobacter spp. iken, geç VİP etkenleri P. aeruginosa, Acinetobacter spp. ve MRSA idi. VİP nedeniyle izlenen hastaların %67'si exitus oldu. Çalışmamızda VİP hızı ve risk faktörleri literatüre benzer bulundu.

P-11/14

KAPALI VE AÇIK ASPİRASYON SİSTEMİ UYGULAMASININ VENTİLATÖRLE İLİŞKİLİ PNÖMONİ GELİŞİMİNE ETKİSİYıldırım A¹, Ertuğrul B², Öncü S³, Ay P⁴, Çağatay A², Ertekin C⁵, Eraksoy H², Çakar N¹¹ *Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.D. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul*² *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul*³ *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın*⁴ *Halk Sağlığı A.B.D. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul*⁵ *Genel Cerrahi A.B.D. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul*

Ocak 2001 - Mart 2002 arasında fakültemiz Acil Cerrahi Yoğun Bakım Biriminde yatırılıp mekanik ventilatör desteği (MVD) uygulanan 130 hastada kapalı (KAS) ve açık aspirasyon sistem (AAS) uygulamasının, ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) gelişimine etkisi prospektif olarak araştırılmıştır. İki grup şeklinde randomize edilen hastaların 65'ine KAS uygulanmış (Grup 1) diğer 65 hastaya ise AAS uygulanmıştır (Grup 2). Araştırmaya ilk 48 saat

içinde pnömonisi olmayan ve ilk endotrakeal aspirat (ETA) kültürü steril olan MVD uygulanan hastalar alındı. VİP tanısı, hastanın akciğer grafisinde pnömoniyi düşündürecek yeni bir infiltrasyonu ortaya çıkması ile birlikte, ateş (>38.3°C) veya hipotermi (<35°C), trakeal sekresyonun pürülansının ve miktarının artması, lökositoz (>12 000/mm³) veya lökopeni (<4 000/mm³), kantitatif ETA kültüründe etken mikroorganizma sayısının 10⁵ cfu/ml üzerinde bulunması bulgularından en az ikisinin olması ile kondu. Yaş ortalaması ± sd: 38.8±26.6 olup, %68'i erkek ve %32'si kadındı. Hastalar ağırlıklı olarak travma (%57) hastalarıydı. Grup 1 ve 2 yaş, cinsiyet, altta yatan hastalık, APACHE II skoru, Glasgow koma skoru ve SOFA skoru açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Ancak Grup 1'de pnömoni gelişme oranı %10.7 (7/65) iken Grup 2'de pnömoni gelişme oranı %38.5 (25/65) idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001). Ayrıca Grup 1'de MVD süresi ortalama ± sd: 7.5±4.7 iken Grup 2'de ortalama ± sd: 11.5±7.8 idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.002). Grup 1'de VİP gelişen 7 hastanın ETA'larının tümünde Staphylococcus aureus ve bunların 6'sında MRSA etken olarak saptanırken, Grup 2'de 5'inde MRSA, 3'ünde metisiline dirençli koagülaz-negatif stafillokok, 8'inde Acinetobacter spp., 6'sında Pseudomonas aeruginosa, 3'ünde de Klebsiella pneumoniae izole edildi. KAS uygulanan hastalarda pnömoni gelişme oranı ve MVD destek süresi AAS uygulanan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu. Ayrıca KAS uygulanan hastalarda VİP etkeni olarak sadece Staphylococcus aureus bulunması dikkat çekiciydi.

P-11/15

MEKANİK VENTİLE HASTALARDA VENTİLATÖR İLİŞKİLİ PNÖMONİ GELİŞİMİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Demirdağ K, Özden M, Yüce P, Cihangiroğlu M, Kalkan A

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Fırat Üniv. Tıp Fak., Elazığ

Bu çalışma, mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda ventilatör ilişkili pnömoni (VİP) gelişim sıklığını ve VİP gelişiminde etkili olan bazı risk faktörlerini değerlendirmek amacı ile yapıldı. Çalışmaya 2002 yılında, hastanemiz yoğun bakım ünitesine yatırılan ve 48 saatten fazla mekanik ventilasyon desteği uygulanan toplam 155 hasta alındı. Olguların VİP gelişimi yönünden 48 saatlik aralıklarla klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri yapılarak aynı aralıklarla derin endotrakeal aspirat örnekleri alındı. Olguların 33'ünde (%21.3) VİP gelişti. Bu olguların 9'u (%27.3) erken başlangıçlı, 24'ü (%72.7) geç başlangıçlı VİP idi. Dört olguda ikinci kez VİP atağı saptandı. VİP gelişen olgularda ortalama ventilasyonda kalış süresi 22.93 ± 14.2 gün iken, VİP gelişmeyen olgularda bu süre 4.19 ± 1.66 gün olarak saptandı. VİP etkeni bakteriler içerisinde ilk dördü sırasıyla, P. aeruginosa (%31.8), S. aureus (%22.7), Acinetobacter spp (%20.4), Serratia spp. (%9.1) olarak saptandı. VİP gelişen hastaların 5'inin (%15.2) önceden herhangi bir antibiyotik almadığı, 28'inin (%84.8) önceden antibiyotik aldığı saptandı. VİP gelişen olgularımızın 13'ünde (%39.4) önceden kolonizasyon yokken, 20 (%60.6) olgunun önceden kolonize olduğu gözlemlendi. VİP gelişen olguların 14'ünde altta yatan hastalık olarak multipl travma, 13'ünde cerrahi girişim mevcuttu. Sekiz (%24.2) olguda steroid kullanımı, 25 (%75.8) olguda ise enteral beslenme saptandı. VİP geliştiğindeki APACHE skoru, 20 olguda ≤ 20, 13 olguda ise 20'nin üzerinde idi. VİP gelişen 33 olgunun 12'si (%36.4) iyileşirken, 7 olgu (%21.2) VİP nedeniyle, 14 olgu VİP dışı nedenlerle kaybedildi. Sonuç olarak; mekanik ventile hastaların VİP gelişimi yönünden belirli aralıklarla izlenmesi ve risk faktörlerinin dikkate alınması, VİP'e bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmada önemli gözükmetedir.

P-11/16

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE PERİFERİK VENÖZ KATETERLERİN İNFEKSİYON YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aygün G.¹, Kardeşin K.², Dikmen Y.², Yaşar H.¹, Midilli K.¹, Can G.³, Altaş K.¹

¹ Mikrobiyoloji Abd İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İstanbul
² Anesteziyoloji Abd İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İstanbul
³ Halk Sağlığı Abd İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İstanbul

Periferik venöz kateterler (PVK) hastanelerde sıklıkla uygulanan, infeksiyon insidensi düşük oranlarda belirlenen ve nadiren sistemik infeksiyonlara neden olabilen uygulamalardır. Bu çalışmada yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) PVK'in lokal infeksiyon/inflamasyon bulguları yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır. YBÜ'nde 01.11.2001- 08.04.2002 tarihleri arasında yatan hastalardaki PVK uygulamaları izlenmiş ve çıkarılan PVK'ler kantitatif yöntemle ekilmiş, 1000 cfu /mL ve üzeri üremeler anlamlı üreme olarak belirlenmiştir. Bu dönemde 131 hastaya ait 147 PVK değerlendirilmiştir. Bu PVK 14'ünde (%9.5) kantitatif kültürde anlamlı üreme saptanmıştır. Ayrıca 37 PVK'de (%25.1) lokal bulgular saptanmıştır. PVK kalış süresinin artışı (p<0.05), kan ürünleri, potasyum uygulanması lokal infeksiyon/inflamasyon bulguları varlığı yönünden anlamlı risk faktörleri olarak belirlenmiştir (p<0.001). Lokal infeksiyon bulgularının varlığı ile PVK kolonizasyonunun bir ilişkisi de belirlenmemiştir. PVK üremelerinde dağılım şöyle olmuştur: Plazma koagülaz negatif stafilokoklar (6), Acinetobacter baumannii (2), Pseudomonas aeruginosa, MRSA, Candida spp., Klebsiella pneumoniae, enterokok, polimikrobiyal (PK negatif stafilokok+enterokok). Sonuç olarak PVK, YBÜ'nde uzun süre (özellikle > 72 saat) kullanıldığında ve kan ürünleri, potasyum infüzyonları yapıldığında lokal infeksiyon/inflamasyon bulguları yüksek oranlarda gözlenebilir. Ayrıca PVK sistemik infeksiyonlar açısından bir odak görevi görebileceği düşünülebilir fakat bu konuda yeni verilerle ihtiyaç vardır.

P-11/17

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE KLEBSİELLA PNEUMONİAE KOLONİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI

Yücel NB¹, Aygün G², Vural M³, İlikan B⁴, Samastı M⁵, Altun S⁶, Perk Y⁴

¹ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul
² Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

K. pneumoniae yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) sıkça salgınlar yapan bakteridir. Sahip olduğu direnç mekanizmaları sağaltımını oldukça güçleştirmektedir. Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi YYBÜ'de takip ve tedavi edilen 53 yenidoğanın kolonizasyon durumu, infeksiyonlarla ilişkileri, biyotip ve direnç profilleri incelenmiştir. Bu bakterinin sahip olduğu genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) varlığını saptamada çift disk sinerji yöntemi ile E-Test ESBL (AB BIODISK Solna, Sweeden) CT/CTL, TZ/TZL kitleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda izlediğimiz 53 bebekten 48'i bu bakteri ile en azından bir defa kolonize olmuştur. Kolonizasyonun ortalama başlangıç süresinin 5.3±3.2 gün olduğu ve kolonizasyonun günler içinde artarak devam ettiği saptanmıştır. İstatistiksel olarak kolonizasyonun yoğun bakımda kalış süresi ve orogastrik sonda kullanımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. *K. pneumoniae* ile 6 bebekte (%11.3) hastane infeksiyonu gelişmiştir. Tüm kökenlerin genişletilmiş spektrumlu beta laktamaz oluşturduğu saptanmış, çift disk sinerji testi ile E-test ESBL kitleri arasında GSBL saptamada farklılık bulunmamıştır. Kökenlerin %86.8'inin gentamisin, tobramisin, netilmisin ve amikasin aynı anda dirençli olduğu saptanmıştır. Çevre örneklerinde ve el kültürlerinde kolonize olan kökenlerle aynı direnç profili ve biyotip profilleri içeren kökenler izlenmiştir. Direnç profilleri, biyotipler arasındaki yüksek benzerlik ve tüm kökenlerde GSBL yapımı, muhtemelen dirençli birkaç klonun servis içinde yayılmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Çalışmanın sonucunda servise kabul edilen bebeklerin bu bakteri ile gelişecek infeksiyonlar açısından maruz kaldıkları risk değerlendirilmiş ve infeksiyon kontrol yöntemlerinde daha sıkı politikalar uygulanması kararı alınmıştır.

P-11/18

ÜROLOJİ KLİNİĞİNDE NOZOKOMİYAL CERRAHİ ALAN VE ÜRİNER SİSTEM İNFEKSİYONLARI İÇİN UZUN SÜRELİ SÜRVEYANS

Fincancı M¹, Soysal F¹, Demirkıran N², Destanoğlu Ö², Kosova N²

¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, İstanbul
² Hastane İnfeksiyon Kontrol Hemşireleri, SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, İstanbul

Hastaneye yatıştan itibaren bir aylık süre içinde gelişen nozokomiyal cerrahi alan infeksiyonları (CAİ), semptomatik üriner sistem infeksiyonları (SÜSİ) ve asemptomatik bakteriyüri (AB) sıklığını saptamak; bu infeksiyonların hastanın yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalık, operasyon yarasının türü, operasyon süresi, operasyon dışı invaziv girişim ve profilaktik antibiyotik kullanımı ile olan ilişkisini belirlemek. Üroloji Kliniğine Ocak- Mayıs 2002 tarihleri arasında yatırılan hastalar ile ilgili veriler bu klinik için hazırlanan sürveyans formlarına kaydedilmiştir. CAİ, SÜSİ ve AB tanımı Centers for Disease Control 1992 yılı kriterleri kullanılmıştır. Hastalar taburcu edildikten sonra ortaya çıkabilecek nozokomiyal infeksiyonlar ayrı bir form ile Üroloji Polikliniğine yatış tarihinden itibaren bir ay içinde başvuran hastalarda araştırılmıştır. Yedi yüz kırk sekiz hasta Üroloji Kliniği'ne yatırılmış, 656'sı opere edilmiş ve 134'ü taburcu edildikten sonraki bir ay içinde poliklinik kontrolüne gelmiştir. Yatıştan itibaren bir aylık süre içinde, opere edilen 656 hastanın 23'ünde (%3.5) CAİ, SÜSİ veya AB gelişmiştir ((CAİ:16(%2.6), SÜSİ: 5 (%0.8), AB:2 (%0.2)). On hastaya nozokomiyal infeksiyon tanısı taburcu edildikten sonra konmuştur. En sık saptanan infeksiyon etkeni Klebsiella pneumoniae olmuştur ((7/14 (%50)). CAİ ile hastanın yaşı ve cinsiyeti arasında bir ilişki bulunmamıştır (p<0.5). CAİ operasyon süresi iki saati aşan, yara türü kontamine olan, diyabet veya malig-nasi gibi altta yatan hastalığı bulunan hastalarda daha sık görülmüştür (p<0.05). Üriner kateter uygulanan 359 hastada SÜSİ ve AB anlamlı olarak daha fazla görülmüştür (p=0.006). Uygun profilaksi alan 348 (%53) hastada CAİ anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p= 0.0005). Nozokomiyal CAİ ve SÜSİ hasta taburcu ol-duktan sonra da ortaya çıkabilmektedir. Hastanın yaşı ve cinsiyeti CAİ veya SÜSİ gelişimini etkilememekte, fakat operasyon süresinin uzaması, yara türü ve altta yatan hastalık bulunması CAİ sıklığını, üriner kateter uygulanması SÜSİ ve AB görü-lme olasılığını artırmaktadır. Uygun profilaksi ile CAİ sıklığı azaltılabilir.

P-11/19

AYAKTAN SİSTÖÜRETROSKOPİ YAPILAN HASTALARDA ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ VERİLMEYEN GİRİŞİM SONRASI BAKTERİÜRİ, PİYÜRİ VE BAKTEREMİ SIKLIĞI

Turan H¹, Balcı U², Erdinç FŞ¹, Tülek N¹, Germiyançoğlu C²

¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, S.B. Ankara Hastanesi, Ankara
² Üroloji Kliniği, S.B. Ankara Hastanesi, Ankara

Hastaneden kazanılmış enfeksiyonlar sık görülmesi, maliyeti ve yol açtığı ciddi problemler nedeniyle büyük bir sorun oluşturmaktadır. Üriner sistem enfeksiyonları hastaneden kazanılmış enfeksiyonlar arasında ilk sırada yer almaktadır. Hastane kökenli üriner sistem enfeksiyonlarının %5-10'unda genitouriner girişimler kolaylaştırıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Sistöüretroskopi gibi instrumentasyon uygulanan hastalar yüksek risk altındadır. Sistöüretroskopi işlemi sırasında rutin antimikrobiyal profilaksi verilmesi tartışmalı bir durumdur. Bu çalışmada antimikrobiyal profilaksi verilmeden ayakta sistöüretroskopi yapılan hastalarda prospektif olarak işlem sonrası bakteriüri, piyüri ve bakteremi sıklığı araştırıldı. Çeşitli endikasyonlar nedeniyle sistöüretroskopi yapılan ve işlem öncesi steril idrarı olan 75 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalardan girişim öncesi 24 saat içinde ve girişim sonrası 48. saatte temiz orta akım idrar örneği, işlemden bir saat sonra kan kültürleri alındı. İşlem sonrası 48. saatte hastalarda yeni gelişen şikayetler sorgulandı. Ateş şikayeti olan hastalardan kan kültürleri tekrar alındı. Sistöüretroskopi sonrası altı hastada (%8) anlamlı bakteriüri, altı hastada da (%8) anlamlı bakteriüri olmadan piyüri bulundu. Hastaların hiçbirinde bakteremiye rastlanmadı. İşlem öncesi piyüri ile işlem sonrası bakteriüri arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p<0.05). Bakteriüri bulunan altı hastanın dördü asemptomatikti. Çalışmamızda %8 oranında bakteriüri olması ve bakteremiye rastlanmamış olmamız bize sistöüretroskopi girişiminin güvenli ve iyi tolere edilebilir bir girişim olduğunu düşündürmüştür. Çalışmamızda sistöüretroskopi öncesi piyüri olması, işlem sonrası üriner sistem enfeksiyonu gelişmesi açısından risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu nedenle sistöüretroskopi öncesi piyüri tespit edilen hastaların işlem sonrası yakın takibi yapılmalıdır. Spesifik endikasyonlar olmadıkça hastalara antimikrobiyal profilaksi verilmemelidir.

P-11/20

YATAN HASTALARDA MRSA ENFEKSİYONU GELİŞİMİNİ ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİ

Cabadak H, Yılmaz F, Hızal K, Arman D

Kl.Bakt. ve Enf. Hast. AD, GÜTF, Ankara

Yatış süresi, altta yatan hastalık, invaziv girişim ve antibiyotik kullanımı gibi nozokomiyal enfeksiyonlara yatkınlığı artıran başlıca risk faktörlerinin MRSA enfeksiyonu gelişimine etkisi araştırılmıştır. Gereç ve yöntem: Mart 2002- Şubat 2003 tarihleri arasında farklı bölümlerde yatan hastalardan Enfeksiyon Hastalıkları Servis Laboratuvarı ve Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen kan, kateter, endotrakeal aspirat, püü ve yara yeri kültürleri değerlendirilmeye alındı. Kültürlerinde MRSA üreyen 50 ve MSSA üreyen 30 hastanın risk faktörleri belirlendi. Sonuçlar ki kare testi ile karşılaştırıldı. Sonuç: Hastaların yaş ortalaması 51.5/ yıl, kadın/erkek yüzdesi 36/64 olarak saptandı. Risk faktörleri incelendiğinde, invaziv girişimlerin MRSA izolasyon sıklığını anlamlı oranda artırdığı gözlemlendi (tablo). Bu nedenle gereksiz invaziv girişimlerden kaçınılması ve uygulama sırasında gereken özenin gösterilmesinin MRSA enfeksiyonlarının azalmasında etkili olacağı düşünüldü.

TABLO. MRSA ve MSSA üreyen hastalarındaki risk faktörlerinin dağılımı

hasta sayısı	altta yatan hastalık VAR/YOK	antibiyotik kullanımı VAR/YOK	invaziv girişim VAR/YOK
MSSA (30)	24/6	18/12	11/19
MRSA (50)	45/5	39/11	40/10
	P>0.05	P>0.05	P<0.05

P-11/21

NOZOKOMİYAL STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA İNFEKSİYONLARI

Çaylan R¹, Yılmaz G¹, Kaklıkkaya N², Aydın K¹, Aydın F², Köksal İ¹

¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon

² Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon

Gram negatif nonfermentatif bakterilerden olan S.maltophilia, son yıllarda nozokomiyal enfeksiyonlarda etken olarak daha sık karşılaşılan ve yüksek antibiyotik direnci nedeni ile tedavisi sorun olan bakteriler arasındadır. Hastanemizdeki bu bakteriye bağlı gelişen enfeksiyonlar ve tedavi seçimleri tartışılmıştır. KTÜ Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2000-2003 yılları arasında yatan hastalardan S.maltophilia enfeksiyonu veya kolonizasyonu saptanan hastalar prospektif olarak izleme alındı. Çalışmanın yapıldığı dönemde 83 S.maltophilia suşu izole edildi. S.maltophilia izolasyonu saptanan hastaların 40'ı cerrahi yoğun bakım ünitesinde, 18'i pediatri bölümlerinde, 15'i dahili birimlerde, 11'i cerrahi bölümlerde izlenen hastalardı. Hastaneye yatıştan ortalama 17.7±13.9 (1-75) gün sonra gelişen nozokomiyal enfeksiyonlar sırası ile; kateter enfeksiyonu 18(%27), primer bakteremi 13 (%20), pnömoni 14(%21), idrar yolu enfeksiyonu 9(%14), yara enfeksiyonu 6(%9), peritonit 5(%7,5) ve menenjit 1(%1.5) idi. Bakteremik vakaların 13'ü primer bakteremi iken, 29'u sekonder bakteremi idi. İzole edilen 83 S.maltophilia suşunun antibiyotiklere duyarlılıkları incelendiğinde; amikasin %32, gentamisin %27, tobramisine %13, amoksisilin/klavulonata %5, ampisilin/sulbaktama %10, aztreonama %12, sefoperazona %43, sefotaksim %13, sefotetana %49, seftazidime %25, seftriaksona %13, piperasiline %25, ticarsiline %26, ticarsilin/klavulonata %73, imipeneme %18, trimetoprim/sulfometoksazol %90, siprofloksasin %35 oranında duyarlılık saptandı. Vakaların 28'ine tek başına trimetoprim-sulfometoksazol tedavisi, 19'una tikarsilin/klavulonata, altısına trimetoprim-sulfometoksazol+tikarsilin/klavulonata kombinasyon tedavisi başlandı. Katetere sekonder bakteremi tesbit edilen 18 vakanın yedisinde sadece kateter çekilirken, 11 vakanın hem kateteri çıkarıldı, hem de sistemik tedavi başlandı. Altı vaka tedavi başlanmadan mortal seyretti. S.maltophilia enfeksiyonunun neden olduğu mortalite oranı %16.8 idi. S.maltophilia'ya bağlı gelişen enfeksiyonların tedavisi, bakterinin yüksek antibiyotik direnci oranları nedeni ile güçlük arz etmektedir. Etkin enfeksiyon kontrol programlarının oluşturulması, akılcı antibiyotik kullanım politikalarının aktif hale getirilmesi, bu mikroorganizma ile gelişecek enfeksiyonların önlenmesi için temel oluşturacaktır.

P-11/22

BEYİN CERRAHİ KLİNİĞİNDE GELİŞEN HASTANE KÖKENLİ MENENJİTLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bulut C¹, Tekiner A², Yetkin A M¹, Ataman-Hatipoğlu Ç¹, Tülek N¹, Buharalı Z²

¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

² Beyin Cerrahi, SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Bu çalışmada Beyin Cerrahi Kliniğinde çeşitli nedenlerle opere olan ve menenjit gelişmesi nedeniyle kliniğimizde takip edilen hastalar, mikrobiyolojik, risk faktörleri ve prognostik faktörler yönünden değerlendirildi Ocak 2000-Aralık 2002 tarihleri arasında 10'u erkek ve 9'u kadın olmak üzere toplam 19 erişkin hastane kökenli menenjit vakası takip edildi. Erkek, kadın ve toplam yaş ortalamaları sırasıyla 40,9, 41,8 ve 41,4 idi. Bu hastalardaki en sık hastaneye yatış tanıları intrakraniyel kanama(%53), hidrosefali (%21) ve kafa travması (%16); yapılan girişim olarak ise hematoma drenajı (%26), shunt ameliyatı (%26) ve anevrizma klipajı (%16) olarak tespit edildi. Altı hastaya ise eksternal lomber drenaj uygulandığı saptandı. Operasyon sonrası menenjit gelişmesine kadar geçen süre ortalama 15 (6-27) gündü. Olguların %68'inde BOS kültüründe üreme saptandı. Bunların %85'inde etken mikroorganizma olarak Acinetobacter spp izole edildi. Bu mikroorganizmaların duyarlılıkları İmipenem ve Meropenem %92, Tobramisin %76, Amikasin %62, Gentamisin %50, Siprofloksasin %69, Ofloksasin %62, Sefepim %23 olarak tespit edildi. Çoklu dirence sahip olmaları nedeniyle meropenem bu enfeksiyonun tedavisi için en uygun antibakteriyel ajanlar olarak görülmektedir. Takip edilen hastalarda mortalite oranı %43 olarak saptandı. Yüksek tedavi maliyetleri ve mortalite oranları ile hastane kökenli menenjitler önemli bir sağlık problemidir. Her hastane için olası mikrobiyal etkenlerin ve direnç durumlarının bilinmesi, erken tanı ve uygun antibiyotik seçimini kolaylaştırarak bu potansiyel fatal enfeksiyonun tedavisine yardım edecektir.

P-11/23

HEMODİYALİZ ÜNİTESİ HASTALARI VE PERSONELİNDE NAZAL STAPHYLOCOCCUS AUREUS KOLONİZASYONU ARAŞTIRILMASIDurmaz Çetin B¹, Özcan N², Harmankaya Ö³, Yılmaz M³¹ *Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*² *Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*³ *Nefroloji Kliniği, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*

Stafilokoklar son yıllarda nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında ön sırada yer almaya başlamışlardır. S. aureus enfeksiyonları hemodiyaliz hastalarında önemli mortalite ve morbidite etkenidir ve yapılan birçok çalışmada hastaların bu mikroorganizmayı burunda taşıdıkları gösterilmiştir. Bu çalışma ile Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi hastaları ve personelinin nazal S. aureus taşıyıcılığı araştırılması amaçlanmıştır. 112 hemodiyaliz hastasının ve 28 sağlık personelinin burun kültürü örnekleri %5 koyun kanlı agara ekilmiştir ve konvansiyonel yöntemlerle S.aureus olarak adlandırılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları NCCLS standartlarına göre disk difüzyon yöntemiyle değerlendirilmiştir. 112 hemodiyaliz hastasının 21'inde (%18) Metisiline duyarlı S.aureus (MSSA), 3'ünde (%2.6) Metisiline dirençli S.aureus (MRSA) olmak üzere 24 (%21); 28 sağlık personeline ise, 3 (%10) Metisiline duyarlı S.aureus (MSSA) saptanmıştır. Glikopeptidlere dirençli suşa rastlanmamıştır. Sonuç olarak hastalar ve hastane personelinin kolonizasyonu açısından periyodik olarak taranması ve taşıyıcıların tedavi edilmesi hemodiyaliz hastalarında Stafilokok enfeksiyonlarını azaltacak ve bu hastalarda gelişebilecek hastane enfeksiyonları önlenebilecektir.

P-11/24

KRONİK AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ UYGULANAN HASTALARDA KATETER ÇIKIŞ YERİ İNFEKSİYONU SIKLIĞI, ÜRETİLEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARICeylan B¹, Ulutürk R¹, İzat A¹, Besler M², Fincancı M¹¹ *Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, İstanbul.*² *Nefroloji Kliniği, SSK İstanbul Eğitim Hastanesi, İstanbul.*

Kronik ayakta periton diyalizi (KAPD) uygulanan hastalarda kateter çıkış yeri enfeksiyonu (KÇİ) sıklığı, etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarını saptamak ve bu sonuçları göz önüne alarak verilebilecek ampirik antibiyotik tedavisinin ne olabileceğini belirlemek. İstanbul Eğitim Hastanesi Nefroloji Kliniğinde Ocak 2002 ile Ocak 2003 tarihleri arasında takip edilen hastalar alınmıştır. K.Ç.İ klinik tanısı kateter çıkış yeri çevresindeki ciltte kızarıklık ve/veya pürülan akıntı varlığı göz önüne alınarak konulmuştur. Bu pürülan akıntıda alınan sürüntü örneğinin kültürü yapılmış ve disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılıkları incelenmiştir. 76 KAPD hastasının 13'ünde (%17) bir yıl süresince toplam 22 kateter çıkış yeri enfeksiyonu atağı saptanmıştır. Olguların dördünde iki, üçünde üç, beşinde bir KÇİ atağı gözlenmiştir. Etken patojen 22 olgudan izole edilmiştir. Bunların 15'inde Staphylococcus aureus (%62), üçünde koagülaz negatif stafilokok (KNS) (%13), üçünde Pseudomonas aeruginosa (%13), ikisinde Klebsiella pneumoniae (%8), birinde difteroid çomak (%4) izole edilmiştir. Toplam 24 üremenin ikisinde (%8) polimikrobiyal etken saptanmıştır. İzole edilen S.aureus suşlarının hassas olduğu antibiyotikler ve duyarlılık oranları: Penisilin %0, metisilin %80, netilmisin %80, vankomisin ve teikoplanin %100, klindamisin %80, trimetoprim- sulfametoksazol %86.6, siprofloksasin, gentamisin, amikasin, rifampisin %86, tetrasiklin %66, sefazolin %80 bulunmuştur. İzole edilen üç KNS suşundan ikisi metisiline duyarlı bulunurken, biri metisiline dirençli bulunmuştur. İzole edilen Klebsiella pneumoniae suşları siprofloksasin, gentamisin, amikasin, imipenem, sefazolin ve netilmisine; Pseudomonas aeruginosa suşlarının tümü piperasilin, gentamisin, amikasin, siprofloksasin, imipenem, ticarsilin-klavulanat ve netilmisine duyarlı bulunmuştur. KÇİ'lerin çoğunda stafilokokların etken olması ampirik tedavide bu etkene yönelmesi gerektiğini düşündürmektedir. Üretilen mikroorganizmaların tümünün aminoglikozitlere ve kinolonlara duyarlı olması bu antibiyotiklerin ampirik tedavide tercih edilebileceğini göstermektedir.

P-11/25

POSTOPERATİF GELİŞEN BURKHOLDERIA CEPACIA ENDOFTALMİSİ OLGUSUİnan N¹, Eser İ², Aydın D¹, Gürlü N¹, Altan T², Kapram Z², Yılmaz Ö F²¹ *İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., İstanbul*² *Beyoğlu Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul*

Endoftalmi oküler kaviteyi ve yakın dokuları içine alan inflamatuvar bir olaydır. Endoftalmilerin en sık enfeksiyöz etkeni bakterilerdir. En sık rastlanan etken bakteriler koagülaz negatif stafilokoklardır. Katarakt operasyonu postoperatif endoftalmilerin en sık nedenidir. Biyomikroskop muayenesi ile sağ gözde nükleer katarakt, sol gözde ise matür katarakt tanısı konan 63 yaşındaki diabetli hastanın her iki gözüne fako emulsifikasyonu ve göziçi lens uygulanmıştır. Operasyondan 15 gün sonra sol gözde görme şikayeti ile gelen hastanın yapılan muayenesinde postoperatif endoftalmi düşünülerek sistemik vankomisin ve seftazidim, lokal olarak ise sefazolin ve tobramisin tedavisine başlanmıştır. Ayrıca intravitreal vankomisin ve seftazidim injeksiyonu yapılmış ve bu sırada mikrobiyolojik inceleme için örnek alınıp hemokültür şişesine enjekte edilerek laboratuvarımıza gönderilmiştir. Kanlı jeloz ve Beyin kalp infüzyon(BHIA) agara yapılan subkültür sonucu sarı pigmentli, oksidaz pozitif koloniler üremiştir. İzole edilen suşun biyokimyasal özellikleri klasik yöntemler ve API32 GN kiti kullanılarak incelenmiş, suşun Burkholderia cepacia olduğu saptanmıştır. NCCLS kriterlerine uyularak yapılan disk difüzyon sonucu mero-penem, imipenem, sefepim, seftazidim, sefoperazon-sulbaktam, piperasilin, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin, ofloksasin ve ko- trimoksazol duyarlı bulunurken, seftriakson, sefoksitin, gentamisin, tobramisin, netilmisin ve amikasin dirençli olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara bakılarak hastaya oral siprofloksasin başlanmış, vankomisin kesilmiştir. Sol gözde görmesi "bir metreten parmak sayma" olan hastaya tekrar sol pars plana vitrektomi yapılmış, intravitreal seftazidim uygulanmış bu sırada alınan örnekten yapılan kültürde tekrar B.cepacia üremiştir. Üç ay sonra kontrole gelen hastanın görmesinin 3/10 düzeyine yükseldiği ve şikayeti olmadığı görülmüştür. Endoftalmi göz ameliyatlarının ve penetran göz travmalarının körlüğe kadar gidebilen en ciddi komplikasyonlarından bir tanesidir. Bu nedenle mikrobiyolojik inceleme yapılması ve duyarlı bir antibiyotikle zamanında tedavi edilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

P-11/26**HASTANEDE UZUN SÜRELİ YATAN HASTALARDA DIŞKIDA VANKOMİSİN DİRENÇLİ ENTEROKOK (VRE) KOLONİZASYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

Koçak F, Şimşek Yavuz S, Ada S

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE) son yıllarda hastane kaynaklı enfeksiyonlarda etken olarak önem kazanmıştır. Hastanemizde, klinik örneklerde son iki yılda 2 kez VRE izole edilmiştir. Bu çalışmada, 7 günden uzun yatan hastalarda dışkıda VRE kolonizasyon varlığı araştırılmıştır. 20 Şubat 2003 tarihinde nokta sürveyans metoduyla 7 günden uzun süredir hastanede yatmakta olan 50 hastadan bir kez dışkı örneği veya rektal sürüntü alındı. Risk faktörlerini saptamak amacıyla anket formu düzenlendi. Yaş, cins, yattığı servis, yatış süresi, alıtılan hastalık, malinite, nötropeni, antibiyotik kullanımı ve invazif girişimler sorgulandı. Rektal sürüntüler 1 ml serum fizyolojik ile süspanse edildi. Dışkı örnekleri %10 olarak süspanse edildi. Bunlardan ekim halkası ile, 6mg/ml vankomisin içeren D-Enterococcosel agar (Enterococcosel Agar, Oxoid, Hampshire, İngiltere) plaklarına ve 4 mg/ml vankomisin içeren D-Enterococcosel sıvı besiyerine (BBL-Enterococcosel Broth, Becton Dickenson, ABD) ekim yapıldı. Ekim yapılmış plaklar ve sıvı besiyerleri 72 saat 35 C0 de inkübe edildi. Çalışmaya alınan 50 örneğin 30'u dışkı örneği 20'si rektal sürüntüydü. Hastaların 18'i kadın 32'si erkek, yaş ortalaması 52 olarak hesaplandı. 20 hasta koroner yoğun bakımda, 7 hasta cerrahi yoğun bakımda, 11 hasta kardiyoloji servislerinde, 12 hasta cerrahi servislerinde yatmaktaydı. 10 hastanın glikopeptid, 12 hastanın sefalosporin, 5 hastanın kinolon grubu antibiyotik kullandığı belirlendi. Hiçbir hastada immünsupresyon, malinite veya nötropeni bulunmadı. Ortalama yatış süresi 18 gün olarak saptandı. 6 hastada mekanik ventilasyon, 8 hastada santral venöz kateter, 20 hastada üriner kateter, 5 hastada arteryel kateter uygulanmaktaydı. Çalışılan 50 örneğin hiçbirisinde VRE saptanmadı. Hastanemizde, daha önce klinik örneklerde az da olsa VRE belirlenmiş olmasına karşın, yapılan sürveyans dışkı tarama kültürlerinde VRE kolonizasyonuna rastlanmamış olması sevindiricidir.

P-11/27**PERİFERİK VENÖZ KATETER İNFEKSİYONU TANISI İÇİN MAKİ VE GRAM YÖNTEMLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**Aygün G¹, Yaşar H¹, Dikmen Y², Karaşahin K², Polat E¹, Sıdan A¹, Altaş K¹*¹ Mikrobiyoloji Abd İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İstanbul*
² Anesteziyoloji Abd İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İstanbul

Kateter enfeksiyonu tanısı için kullanılan metodlar, PVK enfeksiyonları için çok fazla değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada Yoğun Bakım Ünitesinde (YBÜ) PVK enfeksiyonu/kolonizasyonu tanısı için çeşitli yöntemler karşılaştırılmıştır. Çalışmada YBÜ'nde 01.11.2001-08.04.2002 tarihleri arasında yatan hastalardan çıkarılan PVKler değerlendirilmiştir. Laboratuvarında PVKler MAKİ yöntemiyle ekilmiş (>15 koloni anlamlı), sonra bu kateterlerin içinden 1 ml triptik soy buyyon geçirilerek vortekslenmiş ve çukulatamsı agara kantitatif yöntemle (1000 cfu/mL ve üzeri üremeler anlamlı) ekilmiştir. En son kateter bir bistüri ile ortadan ikiye bölünmüş, temiz bir lam üzerine impresyon ile preparatlar hazırlanmış, bunlar Gram yöntemiyle değerlendirilmiştir. Bu dönemde 131 hastaya ait 147 PVK değerlendirilmiştir. Bu PVK 14'ünde (%9.5) kantitatif kültürde anlamlı üreme saptanmıştır. Üreyen mikroorganizmalar: Plazma koagülaz negatif stafilocoklar (6), Acinetobacter baumannii (2), Pseudomonas aeruginosa, MRSA, Candida spp., Klebsiella pneumoniae, enterokok, polimikrobiyal üreme (PK negatif stafilocok +enterokok). Kantitatif kültür ile kıyaslandığında MAKİ yönteminin duyarlılığı %71.4, özgüllüğü %99.2, pozitif prediktif değeri %90.9, negatif prediktif değeri %97 bulunmuştur. Gram boyama yönteminde ise değerler sırasıyla; %100, %95.4, %70 ve %100 olarak bulunmuştur. Sonuç olarak YBÜ'nde PVK enfeksiyon/kolonizasyon oranları yüksek bulunmuştur. Bazen enfeksiyon odağının PVK olabileceği hatırlanmalıdır. PVK enfeksiyonu/kolonizasyonu tanısında Gram yöntemiyle boyama hızlı, güvenilir bir tanı metodu olarak kullanılabilir.

P-11/28**DR.LÜTFİ KIRDAR KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİNDEKİ İNTRAVASKÜLER KATETER İNFEKSİYONU ETKENLERİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Bektaşoğlu F, Taşer B, Yılmaz B, Özer S

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji DR. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Bu çalışmada hastanemizdeki intravasküler kateter enfeksiyonlarının sıklığı, kateter enfeksiyonlarından sorumlu etkenler ve çeşitli faktörlerin enfeksiyon gelişmesi üzerine etkilerinin araştırılması planlandı. Bu amaçla, hastanemizde 100'ü santral venöz kateter, 150'si periferik venöz kateter olmak üzere 250 intravasküler kateter ile her hastadan ardışık olarak ikişer adet alınan 500 kan kültürü değerlendirmeye alındı. Kültürler Maki'nin semikantitatif kültür yöntemiyle ekildi ve değerlendirildi. Çalışmaya alınan santral venöz kateterlerin 43'ünde anlamlı üreme tespit edilirken, periferik venöz kateterlerde üreme tespit edilmedi. Kateterlerde üretilen mikroorganizmalar içinde %44'lük oranla koagülaz negatif stafilocok'lar ilk sırayı alırken S.aureus ve Acinetobacter spp. %12'lik oranlarla ikinci sırada yer aldı. Üreme saptanan kateterlerde, katetere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonu oranı %9, katetere bağlı enfeksiyon da %90 olarak belirlendi. Risk faktörlerini değerlendirdiğimizde ise, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, kateterizasyon süresinin uzun olmasının, kullanılan kateterin çift lümenli oluşunun ve hastanın diabetes mellitus gibi alıtılan yatan bir hastalığa sahip olmasının kateter enfeksiyonu riskini arttırdığı izlendi.

P-11/29**"ENDOSCOPIC RETROGRADE CHOLANGIOPANCREATOGRAPHY" (ERCP) SONRASI GELİŞEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA BAKTERİYEMİLERİ**İnan D¹, Dinçer D², Saba R¹, Keskin S³, Öğünç D⁴, Akça S², Mamikoğlu L¹*¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,**Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya**² Gastroenteroloji Bilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya**³ İnfeksiyon Kontrol Komitesi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya**⁴ Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya*

Endoskoplara, nozokomiyal enfeksiyon salgınlarına sıklıkla neden olabilen tıbbi aletlerdendir. Endoskopik prosedürler içerisinde enfeksiyon riskinin en yüksek olduğu girişim endoskopik retrograde cholangiopancreatography (ERCP) olarak bildirilmektedir. Endoskopik girişimlerde enfeksiyon bulaşı vakalarının hemen hepsinde işlemin temizlik prosedürleriyle ilişkilidir. Bu çalışmada ERCP sonrası gelişen Pseudomonas aeruginosa salgını değerlendirilmiş, enfeksiyon kaynağı ve bulaşın kontrolü tanımlanmıştır. Mart 2001- Şubat 2003 tarihleri arasında ERCP yapılan ve işlem sonrası P. aeruginosa bakteriyemisi gelişen hastalar değerlendirilmiştir. İki yıllık süre içerisinde ERCP yapılan 93 hastanın 4'ünde (%4,3) P. aeruginosa bakteriyemisi tespit edildi. Hastaların hepsinde malignite nedeniyle obstruksiyon mevcuttu. İnfeksiyon kaynağını tesbit etmek amacıyla çevre kültürleri alındı. Sfinkteratomdan alınan kültürde de P. aeruginosa üremesi nedeniyle dezenfeksiyon basamakları gözden geçirildi ve hata tespit edilen basamaklar yeniden düzenlendi. Bu işlem sonrası alınan kontrol kültürlerinde üreme saptanmadı. Hastaların hiçbirisi enfeksiyon nedeniyle kaybedilmedi. ERCP sonrası P. aeruginosa bakteriyemisi gelişen hastaların hepsinde biliyer sistemde obstruksiyon olması dikkat çekiciydi. Bu tür hastalarda drenaj probleminin düzeltilmesi enfeksiyon gelişimini engelleyen en önemli faktör olarak düşünülmektedir. Bunun dışında yeniden kullanımlı sfinkteratomlar enfeksiyon için risk taşımaktadır ancak uygun dezenfeksiyon yöntemleriyle bu risk ortadan kaldırılabilir.

P-11/30

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ÇEŞİTLİ CANDİDA TÜRLERİNDE SLİME (SLAYM) MADDESİ ÜRETİMİNİN ARAŞTIRILMASI

Aykan ŞB, Çağlar K, Çakır FÖ, Doğan B

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

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen değişik klinik örneklerden izole edilen Candida türleri tanımlanmış ve slaym maddesi üretimi açısından incelenmiştir. Hastanemizdeki yatan hastalardan alınan 21'i idrar, 9'u yara yeri, 6'sı kan, 5'i kateter ucu, 6'sı bronş lavajı, 3'ü periton sıvısı, 2'si gaita, 1'i sonda ucu, 1'i balgam, 1'i safra sıvısı, 1'i doku biyopsi örneği olmak üzere toplam 56 klinik örnek incelenmiştir. İzolatlar ID 32 C (bioMerieux, Fransa) otomatik maya tanımlama kiti kullanılarak tür düzeyinde tanımlanmıştır. Suşlardaki slaym üretimi tüp aderens testi ile araştırılmıştır. Sabouraud dextrose sıvı besiyerinde 37 °C'de 48 saat inkübasyon sonrasında besiyeri ya-vaşca dökülmüş ve tüpler %1'lik safranin ile boyanmıştır. Tüplerin iç çeperinde gözle görünür ince bir film tabakasının varlığı slaym pozitif olarak kabul edilmiştir. İncelenen suşların 31'i Candida albicans, 13'ü C. tropicalis, 3'ü C. glabrata, 2'si C. pelliculosa, 2'si C. sake, 1'i C. famata, 1'i C. globosa, 1'i C. kefyri, 1'i C. krusei, 1'i C. lusitanae olarak tanımlanmış ve toplam 56 örneğin 10'unda (%17,85) slaym üretimi saptanmıştır. Bunların 8'i zayıf, 1'i orta, 1'i kuvvetli pozitif olarak değerlendirilmiştir. İzole edilen Candida suşları arasında slaym maddesi üretiminin dağılımı tablo 1'de izlenmektedir. Slaym maddesi üreten Candida suşları idrar, kan, kateter ucu ve bronş lavajı örneklerinden izole edilmiştir.

TABLO. Candida suşlarındaki slaym üretimi.

Örnekler	Slaym Üretenler	Slaym Üretmeyenler	Toplam
C. albicans	6	25	31
C. tropicalis	1	12	13
C. glabrata	-	3	3
C. pelliculosa	1	1	2
C. sake	-	2	2
C. famata	-	1	1
C. globosa	1	-	1
C. keyfri	-	1	1
C. krusei	-	1	1
C. lusitanae	1	-	1
TOPLAM	10	46	56

Çalışmamızda hastanemizdeki en sık izole edilen ve en fazla slaym üreten tür Candida albicans olmasına rağmen, diğer türlerde de slaym üretimi olduğu saptanmıştır.

P-12/01

HEMODİYALİZ HASTALARINDA MRSA, VANKOMİSİN ORTA DÜZEY DİRENÇLİ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* VE VRE KOLONİZASYON PREVALANSININ BELİRLENMESİ

Kuru İnci E, Timurkaynak F, Azap Ö, Arslan H, Yapar G

*İnfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji,
Başkent Üniversitesi, Ankara*

Bu çalışmada hastanemizde hemodiyalize (HD) giren hastalardaki MRSA, vankomisin orta düzey dirençli *Staphylococcus aureus* (VISA) ve VRE ile kolonizasyon prevalansı ve kolonizasyon için risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. İki aylık dönemde hastanemiz diyaliz ünitesinde HD'e giren 108 kronik böbrek yetmezlikli hastadan burun ve perirektal sürüntü örnekleri alındı. Alınan burun sürüntüleri kanlı ağara ekildi ve bir gecelik inküasyonun ardından rutin yöntemlerle Stafillokok tiplendirilmesi yapıldı. *Staphylococcus aureus* olarak tanımlanan izolatlarda metisilin duyarlılığı 1 mikrogram oksasilin içeren disk difüzyon yöntemi ile NCCLS kriterlerine göre belirlendi. Vankomisin orta düzey dirençli *S. aureus* suşlarını belirlemek için burun kültüründe üreyen mikroorganizmalar 6 mikrogram/ml vankomisin (VA) içeren beyin kalp infüzyon ağara ekildi ve 24. ve 48. saatlerde değerlendirildi. Üreme olanlarda VA MIC değeri E-test ile çalışılması planlandı. Aynı hastalardan alınan perirektal sürüntü örnekleri VRE için hasta başında selektif besiyerine alındı. Yetmiş iki saatlik inküasyon sonrasında siyah koloniler oluşturan mikroorganizmaların mikrobiyolojik yöntemler ile tiplendirilmesi amaçlandı. Kontrol suşu olarak *E. faecalis* ATCC51299 ve *S. aureus* ATCC 29213 kullanıldı. Hastalarda demografik özellikler ve diyalize giriş süresi, son 6 ayda hastaneye yatış, antibiyotik kullanımı, VA kullanımı, kateter varlığı gibi kolonizasyon için risk oluşturabilecek faktörlerin varlığı incelendi. 108 HD hastasının %51'i erkek, yaş ortalaması 44.07 (14-76) ve ortalama diyaliz süresi 4,5 yıl (6 ay- 13yıl) olarak belirlendi. İncelenen burun sürüntü kültürleri sonucunda 22 hastada (%20.3) *S. aureus* kolonizasyonu saptandı. İzole edilen suşların 8 tanesi (%36.6) MRSA olarak belirlendi. Çalışmaya alınan 108 hastada MRSA kolonizasyon oranı %7.4 idi. Hastaların hiçbirinde VISA burun kolonizasyonu ve VRE rektal kolonizasyonu saptanmadı. MRSA kolonizasyonu olan hastalar demografik özellikler ve risk faktörleri bakımından incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Çalışmamızda %7.4 olarak bulunan kolonizasyon prevalansı literatür ile uyumludur. Çalışmaya alınan hastalarda VISA ve VRE kolonizasyonunun saptanmamış olması sevindiricidir.

P-12/02

RENAL TRANSPLANT ALICILARINDA CYTOMEGALOVİRUS (CMV) İNFEKSİYONLARININ ANTİJENEMİ TESTİ İLE İZLENMESİ: AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ

Tuncer M¹, Çolak D², Çolak T³, Gürkan A³, Ögünç D², Öngüt G², Gültekin M², Demirbaş A³

¹*İç Hastalıklar AD, Nefroloji BD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya*

²*Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya*

³*Genel Cerrahi AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya*

Bu çalışmada merkezimizde renal transplantasyon yapılan hastalarda cytomegalovirus (CMV) infeksiyonlarının görülme sıklığı ve etki eden faktörler incelenmiştir.

Nisan 2000-Eylül 2002 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Organ Nakli Eğitim Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde 157 (78 kadavra, 79 canlı-akraba donör) renal transplantasyon gerçekleştirilmiştir. Tüm donör ve alıcılar CMV seropozitif (D+/R+). Canlı-akraba donörlü alıcılara immünsüpresif rejim olarak prednisolone+mycophenolate mofetil+cyclosporine veya tacrolimus verilmiştir. Kadavra donörlü alıcılara ise aynı tedaviye ek olarak indüksiyon amacı ile ATG veya IL2 reseptör antagonistleri uygulanmıştır. ATG ayrıca akut vasküler ya da klinik olarak şiddetli rejeksiyon atakları olan hastalara da verilmiştir. Tüm hastalar profilaktik olarak altı ay acyclovir veya valaciclovir almışlardır. Transplantasyon sonrası CMV infeksiyonu; ilk üç ay haftada bir, 3-6 ay arası iki haftada bir ve bir yıla dek ayda bir CMV antijenemi testi (CINAKit, Argene-Biosoft, Fransa) ile izlenmiştir. Yüzeledi hastanın 72'sinde (%45) (62 kadavra, 29 canlı-akraba donörlü alıcı) ortanca 52 (3-145) günde antijenemi testi pozitifleşmiştir (ortanca:10/200000 PMNL; aralık:1- 924/200000 PMNL). Yirmiiki (%31) hastada yüksek düzey antijenemi (50/200000 PMNL ve üzerinde) mevcuttur ve bu hastalardan altısında CMV hastalığı gelişmiştir (p<0.001). CMV infeksiyonu ve hastalığı kadavra donörlü alıcılarda daha yüksektir (sırası ile; p<0.001 ve p=0.093). Lökopeni ve transaminaz düzey artışı ilk antijenemi düzeyi yüksek olanlarda daha fazladır (sırası ile, p=0.01 ve p=0.03). Transplantasyon sonrası CMV infeksiyonlarının takibinde CMV antijenemi testi güvenle kullanılabilir. Kadavradan organ nakli CMV infeksiyonu için önemli risk faktörüdür. Yüksek düzey antijenemisi olanlarda hastalık riski fazladır. Antijenemi düzeyi 50/200000 lökosit üzerinde olan ve özellikle lökopeni ve transaminaz yüksekliği bulunan hastalara ganciclovir tedavisi başlanmalıdır.

P-12/03

HEMODİYALİZ HASTALARINDA SİTOMEGALOVİRUS ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI

Kadanalı A¹, Pirmoğlu S², Demir Y³, Erol S¹, Özkurt Z¹

¹*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD*

²*Erzurum Numune Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi*

³*Erzurum Numune Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarı*

Sitomegalovirüs (CMV) immün yeterlikli kişilerde genellikle belirtisiz infeksiyonlara yol açarken, immün yetmezliği olanlarda ciddi hastalıklara ve ölümlere yol açmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında infeksiyon riskinin yüksek olma nedenleri; sık kan transfüzyonları, uzun süre hastanede kalma yanında hastalardaki immünsüpresyon infeksiyonlara duyarlılığı artırmıştır. Bu çalışmada; 1.1.2002-1.12.2002 tarihleri arasında Erzurum Numune Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize girmekte olan 68 hastanın ve kontrol grubu olarak 60 sağlıklı bireyin serum örneklerinde anti CMV IgM, IgG ELISA yöntemi ile araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 68 diyaliz hastasının 37'si (%54.4) erkek, 31'i (%45.6) kadındı. Hastaların yaşları 16 ile 81 arasında değişmekte olup (yaş ortalaması: 45.4±16), diyalize giriş süreleri 2 ile 72 ay (ortalama:29.4±17.9 ay) arasında değişmekte idi. 45 yaşında, 3 yıldan beri hemodiyalize girmekte olan 1 erkek hasta hariç tüm hastalarda anti CMV IgG pozitif iken (% 98.5), 13 hastada anti CMV IgM (%19.1) pozitif saptandı. Kontrol grubunu oluşturan 60 kişinin 25'i erkek (% 41.7), 35'i kadın (% 58.3) olup yaşları 15-55 (yaş ortalaması: 35.1±9.6), arasında değişmekte idi. Bu grupta 58 olguda (% 96.7) anti CMV IgG pozitif saptanırken hiçbir olguda anti CMV IgM pozitifliğine rastlanmadı. İstatistiksel analizlerde ki-kare testi kullanıldı. Anti CMV IgG pozitifliği açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel anlamda fark saptanamazken (p=0.6), anti CMV IgM pozitifliği hemodiyaliz hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.01).

P-12/04

AYAKTAN PERİTON DİYALİZİ UYGULANAN HASTALARDA HEPATİT B VİRÜŞÜ AŞISINA KARŞI YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yamazhan T¹, Arda B¹, Aşçı G², Ok E², Ulusoy S¹¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD İzmir² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD İzmir

Normal immün yanıtı sahip erişkinlerde hepatit B virüsü (HBV) aşısına yanıt oranı %90-95 civarındadır. Yaş, kişinin immün durumu, obezite, kronik karaciğer hastalığı ve sigara kullanımının hepatit B aşısının yanıtı etkileyen faktörler olduğu bilinmektedir. HBV enfeksiyonu ile karşılaşma ve kronikleşme oranının yüksek olması nedeniyle hemodiyaliz hastaları, hepatit B aşısının önerildiği risk gruplarından biridir. Bu grup hastalarda 0, 1, 2 ve 6 aylarda çift doz aşı uygulanmasına rağmen yanıt % 50-60 oranlarında, genellikle düşük antikor titrelili, kısa süreli olmaktadır. Hemodiyaliz hastalarında HBV aşısına karşı yanıtı etkileyen temel faktörün üremiye bağlı immünsupresyon olduğu bilinmektedir. Bunun dışında yaş ve anti-HCV pozitifliğinin, aşı yanıtını etkileyen diğer faktörler olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, 1997-2001 yılları arasında kronik böbrek yetmezliği nedeniyle ayakta sürekli periton diyalizi uygulanan 46 hastanın hepatit B aşısına karşı yanıtı geriyeye dönük olarak incelenmiştir. Hastalara, 0, 1, 2 ve 6 aylarda çift doz (40 mikrogram) olmak üzere toplam 4 doz HBV aşısı uygulanmıştır. Hastaların aşı şemasına başlandığı sıradaki yaşları, anti-HCV pozitiflikleri ve kreatinin düzeyleri, aşı yanıtı ile olan ilişkileri yönünden incelenmiştir. Aşı uygulanan 46 hastanın 25'inde (%54.3) 4. doz sonrası koruyucu düzeyin üzerinde (10 mIU/ml) antikor yanıtı elde edilebilmiştir. Aşıya yanıt veren grup ile yanıt vermeyen grup arasında yaş ve kreatinin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı (t test p<0.017 ve p<0.0069) bir fark saptanmıştır. Anti-HCV pozitifliği açısından ise, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (ki kare, p>0.507).

P-12/05

MORAXELLA CATARRHALIS PERİTONİTİ: OLGU SUNUMU

Göksel SU¹, Ertılav M², Aydemir Ş¹, Ok E², Tünger A², Özkan F²¹ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.² İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.

Moraxella catarrhalis normal solunum yolu flora üyesi olmakla birlikte, otitis media, sinüzit ve bronkopnömoni gibi üst ve alt solunum yolları enfeksiyonlarına, nadiren de peritonit gibi başka enfeksiyonlara da neden olabilen gram negatif diplokok morfolojisine bakterilerdir. Bir yıldır kronik böbrek yetmezliği nedeniyle periton diyalizi uygulanan 47 yaşındaki erkek hasta 24.12.2002 tarihinde üç gündür devam eden bulantı, karın ağrısı ve periton diyaliz sıvısında bulanıklık şikayetleri ile başvurdu. Hastaya ampirik olarak intraperitoneal sefazolin (1 gr/gün) ve seftazidim (1 gr/gün) tedavisi başlandı. Periton diyaliz sıvısında >1000/mm³ lökosit sayıldı ve %5 koyun kanlı agar, kukulata agar ve EMB agar besiyerlerine ekimleri yapıldı. Üreyen oksidaz ve katalaz pozitif gram negatif diplokoklar API 20NH (bioMérieux) sistemi ile M. catarrhalis olarak tanımlandı. Bakterinin minimal inhibitör konsantrasyon değerleri E-test (AB Biodisk) yöntemi ile belirlendi. Ampisilin ve sefuroksime orta derecede direnç (MİK:3 mikrog/ml ve 1.5 mikrog/ml) saptanırken, azitromisin ve seftoksim (MİK: 0.02 mikrog/ml ve 0.38 mikrog/ml) duyarlı olarak bulundu. Sefazolin tedavisi sonlandırıldı ve seftazidim 21 güne tamamlandı. Kontrol kültürlerinde üreme saptanmayan olgunun enfeksiyonuna ait klinik bulguları geriledi.

P-12/06

SPONTAN BAKTERİYEL PERİTONİTİN ALIŞILMAMIŞ BİR NEDENİ: BRUCELLA MELİTENSIS

Hatipoğlu ÇA, Yetkin MA, Tülek N

S. B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Spontan bakteriyel peritonit kronik karaciğer hastalığının önemli bir komplikasyonu. Sirozlu hastalarda spontan bakteriyel peritonit sıklığı %15-20'dir. *Escherichia*

coli ve *Klebsiella pneumonia* en sık izole edilen etkenlerdir. Bu bildiride kronik hepatit B ve C'li iki hastada, alışılmamış bir patojen olan *Brucella melitensis* ile gelişen spontan bakteriyel peritonit olgularını sunulmuştur. Hastaların başlıca şikayetleri karında şişlik, bacaklarda şişlik ve ateş olarak saptanmıştır. Fizik muayenelerinde asit saptanan hastalara parasetez yapılmıştır. Asit sıvısının incelenmesinde lökosit sayısı sırasıyla 400/mm³ ve 1000/mm³ (%90 lenfosit hakimiyeti), protein miktarı 0.7 g/dl ve 0.9 g/dl ve LDH düzeyi 46 U/ml ve 163 U/ml olarak tespit edilmiştir. Asit sıvısının Gram boyama yapılarak incelenmesinde mikroorganizma görülmemiştir. Serum brucella aglütinasyonu her iki hastada 1/2560 titrede pozitif bulunmuştur. *Brucella* aglütinasyonu asit sıvısında da sırasıyla 1/32 ve 1/320 titrede pozitif olarak saptanmıştır. Her iki hastanın hem kan kültüründe hem de asit sıvısı kültüründe *Brucella melitensis* izole edilmiştir. Hastalardan birine tetrasiklin ve TMP-SXT uygulanırken diğer hastaya streptomisin ve TMP-SXT tedavisi verilmiştir. Tedavi ile her iki hastada iyileşme görülmüştür. Brusellozun endemik olduğu bölgelerde lenfositik asit sıvısı olan hastalarda bruselloz ayırıcı tanıda düşünülmesi ve buna yönelik olarak uygun mikrobiyolojik ve serolojik testler yapılmalıdır.

P-12/07

SİROZLU HASTALARDA NAZAL

STAPHYLOCOCCUS AUREUS TAŞIYICILIĞI -PREVALANSI, HEPATOSELÜLER YETMEZLİK İLE İLİŞKİSİ, PROSPEKTİF ÇALIŞMA-

Demir K¹, Ertuğrul B², Öncü S³, Karaca Ç¹, Danalioğlu A¹, Çalangu Ç², Ökten A¹¹ İç Hastalıkları AD, Gastroenterohepatoloji BD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul² Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul³ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın

Hastane enfeksiyonlarında endojen kaynak oluşturabileceği düşüncesiyle, sirozlu hastaların hastaneye kabulünde ve yattıkları süre içinde gelişen nazal taşıyıcılık oranının tespit edilmesi ve buna etkili faktörlerin prospektif olarak araştırılmasıdır. Çalışma kapsamına 1.1.2000- 31.12.2001 arasında Gastroenterohepatoloji servisinde yatırılarak izlenen 98 sirozlu hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer 111 siroz dışı nedenle yatırılan, toplam 209 hasta alındı. Taşıyıcılığı etkileyen antibiyotik kullanımı, immünsupresyonu, enfeksiyonu ve sağlık personeli olan hastalar çalışmaya alınmadı. Yatışı izleyen ilk 24 saat içinde, burun mukozasından eküvyon ile alınan sürüntü örneği, Columbia koyun kanlı agar besiyerine ekildi ve yatış süresi içinde her hafta tekrarlandı. Ortalama yatış süresi sirozlulara 14±10 gün, diğerlerinde 13±8 gün idi. Yatış sırasında nazal taşıyıcılık 37 hastada [21 sirozlu (%21.4), 16 kontrol (%14.4), (p>0.21)] tespit edildi. Suşlar, 2'si siroz, toplam 3 hastada (%17.7) metisiline dirençli (MRSA) idi. Takip 21 hastada yeni taşıyıcılık gelişti, MRSA sadece 2 kontrol hastasında (%9.5) saptandı. Gruplar arasında anlamlılık görülmedi. Yatış sırasında nazal taşıyıcılığı, yaş, cins, önceden hastanede yatmış olmak ve sirozlu olmak (sirozlulara Child skoru) etkilenmemekte idi. Multivaryant analizde de etkili bağımsız değişkene ulaşılmadı. Sirozlu grup değerlendirildiğinde; etiyolojik açıdan alkol ve alkol dışı nedenler arasında fark yoktu. Yatış süresince yeni kazanılan taşıyıcılık Child B ve C'de daha fazla olmasına rağmen; Child A ve sirozlu olmayan gruptan istatistiksel yönden fark yoktu. Taşıyıcılık oranları haftalara ve gruplara göre tablo da özetlenmiştir. Nazal taşıyıcılık sirozlu grupta ve özellikle ilerlemiş hastalığı bulunanlarda daha sık olmakla birlikte, aradaki fark istatistik açıdan anlamlı değildir. Özellikle bu grupta hastanede yatış süresinin uzaması taşıyıcılık oranında artışa neden olmuşsa da, fark gene istatistik açıdan anlamlı bulunmamıştır

TABLO. Haftalara ve Gruplara Göre Taşıyıcılık Oranları

	Child A	Child B	Child C	Siroz	Kontrol
1. gün % (n)	21.9 (7/32)	22.2 (6/27)	20.5 (8/39)	21.4 (21/98)	14.4 (16/111)
1. hafta	23.1 (6/26)	23.1 (6/26)	25 (9/36)	23.8 (21/88)	16.7 (17/102)
2. hafta	28.6 (2/7)	33.3 (5/15)	25 (5/20)	28.6 (12/42)	29.8 (14/47)
3. hafta		83.3 (5/6)	57.1 (4/7)	69.2 (9/13)	33.3 (4/12)
4. hafta		100 (3/3)	100 (2/2)	60 (3/5)	40 (2/5)
5. hafta		100 (3/3)	100 (1/1)	100 (4/4)	50 (1/2)
6. hafta			100 (2/2)	100 (2/2)	

P-12/08

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ YANIK ÜNİTESİNDE 6 AY SÜRESİNCE KAN KÜLTÜR POZİTİFLİĞİ VE RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hakko E¹, Mete B¹, Toraman C², Pilancı Ö², Kişioğlu S³, Aygün P⁴, Erol S⁴, Çelebi G², Özaras R¹, Bağdatlı Y², Öztürk R¹

¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

² Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

³ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

⁴ İnfeksiyon Kontrol Komitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Bu çalışma yanık ünitesinde yatan hastalarda kan kültürü pozitifliği için risk faktörlerini araştırmayı amaçlamıştır. 1 Haziran-31 Aralık 2002 tarihleri arasında yanık ünitesine başvuran tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Metod: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yanık Ünitesi 12 yataktan olmakta ve hastalara enfeksiyon hastalıkları konsültan hekimleri tarafından günlük olarak vizit yapılmaktadır. Ateşli dönemlerde kan kültürleri alınmaktadır. Bulgular: Bu çalışmaya 84 hasta alındı; bunlardan 15'inde kan kültüründe üreme saptandı. Ortalama yaş 17.5±18.2, ortalama toplam yanık yüzey alanı %23±18.7 ve ortalama hastane yatış süresi 22±13.4 gündü. En sık izole edilen etiyolojik ajanlar *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* olarak saptandı. Bu çalışmada kan kültür pozitifliği ve toplam yanık yüzey alanı (r:0.6, p<0.001), santral venöz kateter varlığı (r:0.582, p<0.001), üriner kateter varlığı (r:0.418, p<0.001) ve nazogastrik tüp varlığı (r:0.379, p<0.0001) arasında güçlü bir korelasyon saptandı. Hastanede yatış süresi ve kan kültür pozitifliği arasında zayıf bir korelasyon saptandı (r:0.296, p<0.006). Sonuç: Toplam yanık yüzey alanının, tüm diğer faktörleri önemli ölçüde belirliyor olması, sistemik enfeksiyonları önlemede lokal yara bakımının önemini vurgulamaktadır.

P-12/09

DİYABETİK AYAK İNFEKSİYONLARININ İRDELENMESİ

Tanyel E, Ertem Tuncer G, Tülek N

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Diabetik ayak ülserleri, hastalığın sık görülen ve çoğunlukla ekstremitelere kaybına yol açabilen ciddi bir komplikasyondur. Bu çalışmada, diabetik ayak enfeksiyonu gelişen hastaların klinik ve mikrobiyolojik bulgularının irdelenmesi amaçlandı. Haziran 1999 ve Şubat 2003 tarihleri arasında, endokrinoloji ve ortopedi klinikleriyle birlikte izlenen diabetik ayak enfeksiyonu tanısı alan toplam 28 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 16'sı erkek, 12'si kadın olup; yaş ortalamaları sırasıyla 58.5 (23-75) ve 62.8 (44-89) idi. Hastaların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Yüzeysel veya derin olmasına göre ülser tanımlaması yapıldı ve aerob kültürleri alındı. Hastaların lökosit, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP değerleri çalışıldı. Osteomyelit açısından tüm hastalar direk grafi ve şüpheli durumlarda bilgisayarlı tomografi veya kemik sintigrafisiyle değerlendirildi. Hastaların ortalama diyabet süreleri 14.3 yıl (1-40) olup, ülser gelişiminden ortalama 20 gün sonra başvurmuşlardı. Onaltı hasta oral antidiyabetik, 7 hasta insülin kullanıyordu; ancak 6 hasta antidiyabetik tedavi almıyordu. Ülser lokalizasyonları ayak tabanı ve/veya parmaklarda (11), ayak sırtı ve/veya parmaklarda (8), bacakta (6) ve parmaklarda (3) idi. Ülser 13 hastada yüzeysel, 15 hastada derin idi. Osteomyelit derin ülserli hastaların 11'inde mevcuttu ve 5 hastaya daha önceden amputasyon yapılmıştı. ESR yüksekliği 25 (%89.2), CRP pozitifliği 19 (%67.8) ve lökositöz 17 (%60.7) hastada mevcuttu. Toplam 16 (%57.1) hastanın kültüründe üreme vardı ve bunların 2'sinde birden fazla etken saptandı. Soyutlanan etkenler; MSSA (6), E.coli (3), A grubu beta hemolitik streptokok (3), B grubu beta hemolitik streptokok (1), P.vulgaris (1), metisilin duyarlı koagulaz negatif stafilokok (1), K. pne-

umoniae (1), P. aeruginosa (1), Enterobacter spp. (1) idi. Diabetik ayak ülserlerine bağlı osteomyelit ve ekstremitelere kaybı gibi ciddi tabloların önlenmesi için, hastalar ayak bakımı konusunda eğitilmeli ve multidisipliner yaklaşım ile izlenmelidir.

P-12/10

SALMONELLA ENTERİTİDİSİN NEDEN OLDUĞU LENF NODU ABSESİ

Bahar G¹, Dansuk Z¹, Kocatürk S², Çakır T², Hacıoğlu V¹, Mert A¹

¹ Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, SSK Eğitim Hastanesi, Ankara

² 2.KBB Kliniği, SSK Eğitim Hastanesi, Ankara

45 yaşındaki tip II diabetes mellituslu kadın hasta Kasım 2002'de boynunun sağ tarafında 16 gün önce meydana gelen şişlik, ağrı ve yutma güçlüğü şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede boynun sağ tarafında submandibular bölgede 60x50 mm büyüklüğündeki difüz kitle dışında bir özellik yoktu. Hastanın öyküsünden 1989 yılından bu yana iyi regüle olmayan tip II diabet hastası olduğu öğrenildi. Kitleden enjektör ile alınan örnek otomatize kan kültür sistemi besiyerine (BACTEC 9050; Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ) ekildi, inkübasyonun ikinci gününde üreme tespit edildi ve %5 koyun kanlı agar ile EMB agara subkültürler yapılarak 35 oC da inkübe edildi. 24 saat sonra üreyen kolonilerin biyokimyasal ve serolojik incelemesi sonucunda mikroorganizma *Salmonella enteritidis* olarak tanımlandı. Kan kültüründe üreme saptanmadı. Hastanın safra kesesi ultrasonografisinin normal olarak değerlendirilmesi ve gaita kültüründe *Salmonella* spp. ürememesi nedeni ile hasta kronik taşıyıcı olarak değerlendirilmedi. Hastaya 2x200 mg siprofloksasin ile 2x500 mg metronidazol tedavisi başlandı ve tedavinin 10. gününde abses spontan olarak drene oldu. Yapılan literatür taramasında daha önce yayınlanmış *S. typhi*'nin neden olduğu bir adet fokal süperatif lenf nodu absesi bulunduğu saptandı. Bu vaka ise *S. enteritidis*'in yol açtığı ilk fokal süperatif lenf nodu absesi olması nedeni ile dikkat çekicidir.

P-12/11

DİABETES MELLİTUS'LU HASTALAR DA STAPHYLOCOCCUS AUREUS BURUN TAŞIYICILIĞI

Gül M¹, Çetinkaya A², Çıragil P¹, Büyükbeye MA², Aral M¹, Güler İ¹

¹ Mikrobiyoloji ve Klin. Mik AD. KSÜ Tıp Fakültesi K.Maraş

² İç Hastalıkları AD. KSÜ Tıp Fakültesi K.Maraş

Diabet hastaları, hemodializ hastaları ve intravenöz ilaç bağımlılarında *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) burun taşıyıcılığının normal toplumdan daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada insülin kullanan diabetikler ile oral antidiyabetik kullanan hastalarda *S.aureus* burun taşıyıcılığı araştırılmıştır. En az beş yıllık diabeti olan 100 hasta ile 70 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. *S.aureus* izolasyonu için klasik yöntemler uygulandı. Metisilin direnci NCCLS kriterleri doğrultusunda disk- diffüzyon yöntemi ile saptandı. Diabetes mellituslu (DM) hastaların 67'si (%67) kadın, 33'ü (% 33) erkek olup yaş ortalaması sırası ile 51.21±10.4 ve 51.03±14.1 olarak saptandı. Kadın hastaların 26'sı (% 38.8) insülin , 41'i (%61.1) oral antidiyabetik ilaç kullanırken; erkek hastaların 10'u (%30.3) insülin, 23'ü (%69.6) oral antidiyabetik ilaç kullanmakta idi. İnsülin kullanan 36 hastanın sekiz'inde (%22.2) metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA), dörd'ünde (% 11.1) metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA) üremesi gözlenirken; oral antidiyabetik kullanan 64 hastanın altı'sında (%9.3) MSSA, iki'sinde (% 3.1) MRSA üremiştir. İnsülin kullananlarda, oral antidiyabetik kullananlara göre *S.aureus* burun taşıyıcılığı daha yüksek bulunmuştur ($\chi^2=5.02$, P=0.025). Kontrol grubundaki 70 kişinin 2'sinde (%2.8) MSSA, 2'sinde de (%2.8) MRSA üremiştir. *S.aureus* taşıyıcılığı; diabet hastalarının 20'sinde (%20) ve kontrol grubunun dördünde (%5.7) saptanmıştır ($\chi^2=5.80$, P=0.016). Diabetes mellituslu hastaların *S.aureus* taşıyıcılığı özellikle insülin kullananlarda yüksek olduğundan, bu hastalarda ciddi komplikasyonlara neden olabilecek *S.aureus* enfeksiyonlarına karşı daha duyarlı olunması gerektiği düşüncesindeyiz.

P-12/12

DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA NAZAL METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS TAŞIYICILIĞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLERŞahin İ¹, Şencan İ², Kaya D¹, Gülcan A¹, Gülcan E³¹ AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mik. AD² AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mik. AD³ AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD

Burun S.aureus taşıyıcılık oranları özellikle derinin iğne veya damar içi girişimler ile sıklıkla delindiği insülin bağımlı diabetes mellitus hastaları, kronik hemodiyaliz hastaları ve intravenöz ilaç bağımlıları gibi hasta gruplarında artmış olarak görülmektedir. Ayrıca bu hastalarda endojen stafilokoklara bağlı enfeksiyonlara sık rastlanmaktadır. Diabetes mellitus'lu hastalarda burun MRSA taşıyıcılığı ve bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesini amaçlayan bu çalışmaya AİBÜ Düzce Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniğinde izlenen, 19 adet tip 1 ve 126 adet tip 2 diyabet hastası olmak üzere toplam 145 kişi alınmıştır. Hastaların %66.2'sinin burun sürüntü örneklerinde S.aureus izole edilmiştir. S.aureus taşıyıcılığı ile diyabet tipi, diyabet süresi, insülin kullanımı, son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı, HbA1C düzeyi, retinopati, diş protezi varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. İzole edilen S.aureus kökenlerinde oksasilin direnci %32.3 olarak bulunmuştur. Oksasilin direnci ile son iki hafta içinde antibiyotik kullanımı, diyabet tipi, insülin kullanma, diyabet süresi ve son altı ay içinde hastanede yatma hikayesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Oksasilin dirençli kökenlerin gentamisin (%45), amikasin (%58), siprofloksasin (%58) ve klindamisin (%33) direnci oksasilin duyarlı izolatlardaki gentamisin (%15), amikasin (%11), siprofloksasin (%15) ve klindamisin (%14) direncine göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Oksasilin dirençli ve duyarlı kökenler arasında çoklu antibiyotik direnci (sırasıyla %6 ve %68) bakımından anlamlı ilişki bulunmuştur. Sonuç olarak, diyabet hastalarında hastalığın tipi, glisemik kontrolü, antibiyotik kullanma ve hastanede yatmanın burun MRSA taşıyıcılığı için risk faktörü olmadıkları ancak izole edilen kökenlerin çoklu direnci bu grup hastaların ampirik tedavisinde dikkate alınmalıdır.

P-12/13

DİABETES MELLİTUS TANISI ALMIŞ HASTALARDA STAPHYLOCOCCUS AUREUS TAŞIYICILIĞI

Kaklıkkaya N, Baltaoğlu H, Tosun İ, Buruk CK, Sancaktar M, Çubukçu K

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon

Diyabetli hastalarda *Staphylococcus aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlara diyabetik olmayanlara oranla daha sık rastlanmaktadır. Özellikle metisiline dirençli S. aureus (MRSA) enfeksiyonları diyabetli hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Burun ve boğazda S. aureus taşıyıcılığı bu enfeksiyonların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmaya diabetes mellitus tanısı konmuş 29 hasta ve 30 non-diyabetik kontrol vakası dahil edildi. Standart eküvyon çubukları kullanılarak hasta ve kontrol grubundaki vakaların herbirinden burun ve boğaz sürüntü örnekleri alındı. Örnekler mannitol salt agar ekildi ve 48 saat sonra kültürler değerlendirildi. Mannitolü fermante eden, katalaz ve tüpte kuagülaz testi pozitif olan bakteriler S. aureus olarak belirlendi. Metisilin hassasiyeti oxacilin diskleri (1µg) kullanılarak disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Yirmi dokuz diyabetli hastanın 11'inde burunda (%37.93), 2'sinde (%6.89) boğazda S. aureus taşıyıcılığı tespit edilirken, non-diyabetik kontrol grubunun 6'sında (%20) burunda, 6'sında (%20) boğazda taşıyıcılık saptandı. Diyabetli olgulardan izole edilen S. aureus suşlarının %46.15'i metisiline dirençli bulundu. Bu oran kontrol grubundan elde edilen suşlarda %30 olarak belirlendi. Çalışmamızda diyabetli hastalarda burunda MRSA taşıyıcılığı oranları nondiyabetik olan gruptakilere göre daha yüksek bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.052).

P-12/14

TRAKYA BÖLGESİNDEKİ HUZUREVLERİ VE YETİŞTİRME YURTLARINDA PENİSİLİNE DİRENÇLİ PNÖMOKOK TAŞIYICILIĞITetik H¹, Otkun M², Eskiocak M³, Eşel D⁴, Kunduracılar H⁵¹ Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Kırşehir Devlet Hastanesi, Kırşehir² Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne³ Halk Sağlığı AD, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne⁴ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.D., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kayseri⁵ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Trakya Üniversitesi, Edirne

Bu çalışmada huzurevi (HE) veya yetiştirme yurdunda (YY) kalanlarda ve çalışanlarda pnömokok taşıyıcılığının, bu kökenlerde penisilin direncinin saptanması amaçlanmıştır. Edirne, Tekirdağ ve Kırklareli'deki üç HE ve üç YY'de yürütülen çalışmaya 190 yaşlı, 213 çocuk ve 72 personel alınmıştır. Olgularda demografik özellikler yanı sıra taşıyıcılığı etkileyebilecek olası risk faktörleri bir anket formu ile soruşturulmuştur. Nazofarengeal sürüntü örneklerinden izole edilen ve standart yöntemlerle tanımlanan S.pneumoniae kökenlerinde Quellung reaksiyonu ile serotiplendirme yapılmıştır. Kökenlerde oksasilin diski kullanılarak penisilin direnci bakılmış, oksasiline dirençli kökenlerde penisilin ve seftriakson MİK değerleri E-test yöntemi ile araştırılmıştır. Pnömokok taşıyıcılığı HE'de kalanlarda %6 (11/190), YY'de kalanlarda %26 (56/213), HE/YY'de çalışanlarda %3 (2/72) oranında saptanmıştır. Saptanan 69 pnömokok kökeninin yedisini (%10) penisiline orta düzeyde dirençli olup seftriakson ve yüksek düzeyde penisilin direnci saptanmamıştır. Kökenlerin çoğu serogrup 1, 18 ve 14'e aittir. Dirençli kökenlerde yalnızca serogrup 1 ve 14 ayırt edilmiştir. İkili analizlerde pnömokok taşıyıcılığı ile yaş, cinsiyet ve antibiyotik kullanımı arasında ilişki bulunmuştur (sırasıyla p=.000, p=.000, p=.017). Çok değişkenli analizde yaşın artmasıyla taşıyıcılığın azaldığı saptanmıştır (p=.000). Kullanımda olan 23 serotipli aşı yöremizde izole edilen pnömokok kökenlerinin %93'ünü ve dirençli kökenlerin tamamını kapsadığından, doktorların konuyla ilgili olarak bilinçlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

P-12/15

KALP TRANSPLANTASYONU UYGULANMIŞ BİR HASTADAKİ ASPERGİLLOZ'A BAĞLI YUMUŞAK DOKU APSESİ: OLGU SUNUMUÇiftçi C¹, Saba R¹, İnan D¹, Günseren F¹, Mamkoğlu L¹, Türkay C², Ögünç D³¹ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya² Kalp Damar Cerrahisi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya³ Tıbbi Mikrobiyoloji, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

Aspergilloz, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda ortaya çıkabilen, önemli bir mortalite ve morbiditeye yol açan fırsatçı bir enfeksiyondur. Bu hastalarda en sık invaziv pulmoner aspergilloz görülürken, yumuşak doku aspergillozu nadirdir. Burada kalp transplantasyonundan 9 ay sonra ortaya çıkan yumuşak doku aspergillozu bir olgu sunulmuştur. Kardiyomyopati nedeniyle kalp transplantasyonu yapılan 43 yaşındaki erkek hasta, transplantasyon sonrası 9. ayda, 2 haftadır olan halsizlik, iştahsızlık, üşüme-titreme yakınmalarıyla başvurdu. Fizik muayenesinde; vital bulgular stabil, genel durum iyiydi. Olguda EKO ve bilgisayarlı toraks tomografisi ile; sol atriumda hipodens, düzensiz, yaklaşık 5x3cm boyutlarında lezyon izlendi (abse?). Bu bulgularla kültürleri alınan hastaya, kardiyak abse ön tanısı ile ampicilin+sulbaktam 4x1.5 g IV başlandı. Hastanın takibinde yatışından 3 gün sonra olan ve üşüme- titremeyle yükselen ateşleri ortaya çıktı. Ateş yanıtı alınmayan hastada 1 haftalık tedaviden sonra ampicilin+sulbaktam kesilerek ampirik olarak vankomisin 4x500 mg IV ve meropenem 3x1 g IV tedavisine geçildi. Klinik yanıt alınan hastada on günlük ateşsiz dönemden sonra yine akşamları 1-2 kez olan, üşüme-titremeyle yükselen ateşleri ortaya çıktı. Yatışının 30. gününde sağ yan ağrısı tarifleyen hastaya renal USG yapıldı; daha önceki görüntülemelerinde olmayan sağ böbrek anterior komşuluğunda, cilt altına yakın yerleşimli, yaklaşık 4x4 cm boyutlarında heterojen karakterde hipoeoik lezyon (abse?) saptandı. Metastatik odak olarak değerlendirilen lezyon cerrahi olarak boşaltıldı. Alınan pü kültürlerinde Aspergillus spp üredi. Hastaya Amfoterisin B IV başlandı ve tedavisi 14 güne tamamlandı. Takibinde ateşi olmayan hastanın tedavi sonunda tekrarlanan bilgisayarlı toraks tomografisinde abse görünümünün kaybolduğu görüldü. Bu bulgularla hastada olası Aspergillus spp'ye bağlı kalp absesi ve yumuşak dokuya olan metastatik enfeksiyon düşünüldü. Hastanın takiplerinde bu hastalığı ile ilgili patoloji gelişmedi.

P-12/16**BEHÇET SENDROMLU BİR HASTADA SEREBRAL, PULMONER, YUMUŞAK DOKUDA NOKARDIOZA BAĞLI APSE**Hakko E¹, Mete B², Özaras R¹, Mert A¹, Tabak F², Öztürk R²¹ *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul*² *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul*

Nocardia cinsi bakteriler, insanlarda lokalize veya dissemine enfeksiyonlara yol açar. Son 20 yılda bağışıklığı baskılanmış konak sayının artması nedeniyle Nocardia enfeksiyonları ile daha sık karşılaşılmaktadır. Nokardiyoz, immünsupresyon tedavisi görmeyen Behçet sendromlu hastalarda sık görülmez. Bu bildiriye steroid tedavisi altında iken Nocardia enfeksiyonu gelişen Behçet sendromlu bir hasta sunulmuştur. Olgu: 36 yaşında erkek hasta; 1 yıldır Behçet sendromu tanısıyla steroid tedavisi almakta idi. Kliniğimize başvurusundan 2.5 ay önce başka bir hastanede pnömoni ve pulmoner tüberküloz öntanılarını tetkik edilmişti. Toraks BT incelemesinde sağ akciğer üst lob anterior segment lokalizasyonunda içerisinde hava bronkogramları içeren konsolide alan saptanmış. İncelemeler sonunda tüberküloz lehine bulguya rastlanmayınca nonspesifik antibiyoterapi ile hasta taburcu edilmişti. Bir ay sonra hastada ateş ve sol uyluk medialinde 12x5 cm boyutlarında ağrılı, hiperemik, ısı artışı olan ve flüktüasyon veren abse ile başvurdu. Yapılan iğne aspirasyonunda 90cc abse içeriği boşatıldı. Absenin gram incelemesinde Gram pozitif dallanan çomaklar görüldü ve Nocardia asteroides üretildi. Pulmoner tutulumun nokardioza bağlı olabileceği düşünülerek bronkoalveolar lavaj yapıldı, ancak kültüründe Nocardia üremedi. Bulgu vermeden diğer sistemlerin de tutulmuş olabileceği göz önünde bulundurularak çekirtilen kraniyal MR'da multipl ve multiloküler kistik lezyonlar görüldü. Beyin cerrahisi tarafından boşaltılan absenin gramında ve kültüründe Nocardia asteroides üretildi. Hastaya 640/3200mg trimetoprim-sulfametoksazol başlandı ancak allejik reaksiyon gelişmesi üzerine seftriakson 2x2g ve amikasin 1x1g'a geçildi. Amikasin 3 hafta, seftriakson 6 hafta verildi. Sonrasında idame tedavisi olarak trimetoprim-sulfametoksazol 320/1600 mg dozuna geçildi. Tedavi süresi klinik cevap dikkate alınarak 6-12 ay olarak tasarlandı. Sonuç olarak, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, Nocardia enfeksiyonlarıyla karşılaşılacağı ve bulgu vermeden MSS dahil farklı sistemlerin tutulabileceği unutulmamalıdır.

P-12/17**BEHÇET SENDROMLU BİR HASTADA NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞE YOLAÇAN PRİMER CMV ENFEKSİYONU**Mert A¹, Özaras R¹, Sipahi S², Ayata E², Tabak F¹, Öztürk R¹¹ *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul*² *İç Hastalıkları AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul*

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA); sık karşılaşılan ve etiyolojik tanıya gidiste hem ciddi bilgi birikimine hem de yeterli deneyime gereksinim duyulan bir klinik tablodur. Yaptığımız literatür taramasında Behçet sendromlu (BS) bir hastada gelişen ve NBA'ya yol açan CMV enfeksiyonuna rastlanmadık. NBA ile başvuran ve primer CMV tanısı konan bir olgu sunulmuştur. Olgu: 30 yaşında bir erkek hasta iki günlük ateş ile başvurdu. İki yıldır Behçet hastası idi ve üveiti nedeniyle son 4 aydır azatiopurin ve siklosporin kullanıyordu. Ateş 40.3°C, yüz, boyun, sırtta makülopapüler döküntüler görüldü. Lökosit sayısı 1500/mm³ (%80 parçalı) ve CRP 34 kat yüksek bulunan olguda febril nötropeni ön tanısıyla kültürleri alınarak imipenem başlandı. Beş günlük antibiyotik tedavisine karşın ateşleri (remittant) sürdü, CRP aynı kaldı. Hepatosplenomegali ve şiddetli miyalji gelişti. Kültürlerinde üreme olmadı ve Brucella testleri (-) kaldı. Portal ven ve alt ekstremiteler dopler USG, ekokardiografi, akciğer grafisi normaldi. Toraks BT'de buzlu cam görünümü saptandı. Göz muayenesinde normaldi. Yüksek ateşinin 2. haftasında iyileşmeye başladı. 10. gününde CMV IgM sınırdışı (+) / IgG (-), DFA ile çalışılan periferik kan lökositlerinde CMV-68 kDa antijen (+), PCR ile lökositlerde ve serumda CMV-DNA (+) bulundu. İlk serolojiden sonra birer hafta arayla iki kez tekrarlatılan CMV IgM'de tam pozitifleşme, IgG'de ise 2.6 ISR'den (N<1.1) 3.6'ya yükselme oldu. Ateş başlangıcının 30. gününde serum ve lökositlerde bakılan CMVDNA kayboldu. 4 haftalık süreçte ateşi azalarak normalleşti. Karaciğer

fonksiyon testleri ve CRP de düzeldi. 3 ay sonra kontrol edilen CMV IgM'nin (-), IgG'nin ise 4.6 olduğu saptandı. Sonuç: İmmünsüpresif tedavi alan BS hastalarında CMV enfeksiyonu da gözönüne alınmalıdır.

P-12/18**BEHÇET HASTALIĞINDA TETANOS ANTİTOKSİN SEROPREVALANSI**Ayaşlıoğlu E¹, Erkek E², Kılıç K¹, Kaygusuz S¹, Karaca F³¹ *Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D. Kırıkkale.*² *Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD. Kırıkkale.*³ *Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya AD. Kırıkkale.*

Tetanoz aşılama ile kontrol edilebilen bir hastalık olup, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu çalışmada, Behçet hastalığında tetanoz antitoksin seroprevalansının ortaya konulması, böylece tetanoz aşılmasına karşı immün cevapta bir bozukluk olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Behçet hastalığı tanısı almış 82 hasta ve 79 sağlıklı kontrol birey dahil edilmiş, (ortalama yaşlar sırasıyla 36.33 ± 8.13 ve 38.76 ± 9.19), serum örneklerinde ELISA yöntemi (Virotech, Germany) ile tetanoz antitoksin seviyesi belirlenmiştir. Hastaların 76'sında (% 92.7) ve sağlıklı bireylerin 74'ünde (% 93.7) tetanoz karşı koruyucu antitoksin titresi saptanmış, ortalama antitoksin konsantrasyonu hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla 1.0194±1.275 ve 1.3899±1.653 IU/ml bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.078). Her iki grupta tetanoz antitoksin düzeyleri yaşın artması ve son aşılama tarihinden sonra geçen sürenin uzaması ile azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda, Behçet hastalığında tetanoza karşı immünitenin normal bireylerde farklı olmadığı belirlenmiştir. Ancak bu hastalarda oral, genital ve vaskülitik ülsülerin tetanoz sporları için giriş kapısı olabileceği akıld tutulmalı, tetanoza karşı erişkin aşılama programlarının uygulanmasına dikkat edilmelidir.

P-12/19**RHODOCOCCLUS EQUI'NİN NEDEN OLDUĞU AKCİĞER APSESİ VE AMPİYEM**Kurt Azap Ö¹, Timurkaynak F¹, Arslan H¹, Karaman S¹, Anaforoğlu İ², Sezer S³, Özdemir N³¹ *Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları, Başkent Üniversitesi, Ankara*² *Dahiliye Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi, Ankara*³ *Nefroloji Bölümü, Dahiliye Anabilim Dalı, Başkent Üniversitesi, Ankara*

Rhodococcus enfeksiyonları son yıllarda immün sistemi baskılanmış hastalarda görülmeğe başlamıştır. Rhodococcus türleri aerobik aktinomiçes grubu içinde yer almaktadır. İnfeksiyonlardan en sık izole edilen tür Rhodococcus equi'dir. 1923 yılında tayların akciğerinden izole edildikten sonra insanlarda ilk enfeksiyon 1967 yılında gösterilmiştir. Sonraki 15 yılda sadece 12 olgu görülürken HIV enfeksiyonu sıklığı artınca görülen olgu sayısı 100'e ulaşmıştır. Hastalık immün yetmezlikli hastaların %80'inde akciğer tutulumu ile seyretmektedir. Bu bildiriye immün yetmezlikli bir erkek hastada saptadığımız R.equi absesini sunmaktayız. Poliarteritis nodosa (PAN) tanısı ile izlenen ve azathioprine, prednizolon alan 25 yaşındaki hasta ateş, öksürük, balgam çıkarma yakınmalarıyla hastanemize başvurdu. Akciğer absesi ve ampiyem saptanan hastaya su altı drenajı uygulandı ve seftriakson, metranidazol başlandı. Tedavinin 5. günü hastanın ateşinin devam etmesi üzerine siprofloksasin eklendi. Torasentez sıvısının BACTEC kan kültürü şişelerinde inkübasyonunun 6. gününde üreme saptandı. Kanlı agara yapılan pasajda mukoid, krem renkte koloniler oluşturan bakterinin gram pozitif kokobasil olduğu görüldü. Katalazı pozitif, oksidazı negatif olan bakteri BBL Crystal sistemi ile Rhodococcus equi olarak tanımlandı. Antibiyotik duyarlılık testinde bakteri seftriaksona ve siprofloksasine duyarlı olması nedeniyle tedaviye devam edildi. Ancak tedavinin 10. gününde ateş halen kontrol altına alınmadığından tedavi imipenem ve vankomisin olarak değiştirildi ve ateş 24. saatte düştü. Bağışıklık sistemi baskılanan hastalarda nekrotizan pnömoni, akciğer absesi, ampiyem saptandığında ayırıcı tanıda Rhodococcus equi de düşünülmelidir. Yaşadığı üredici için flora bakterileri tarafından üremesi baskılandığından ve Gram boyama özellikleri difteroidlere benzediğinden hastalardan alınan materyallerde normal floradan ayırılması zor olabilmektedir. İn vitro antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının henüz standardize edilmemesi ve az sayıdaki olgu nedeniyle kesinleşmiş tedavi protokolleri olmaması nedeniyle önerilen tedavi seçenekleri ve süreleri çeşitlidir.

P-12/20

NÖTROPENİK OLMAYAN BİR HASTADA FATAL SEPTİK ŞOKA NEDEN OLAN TRICHOSPORON ASAHİİ ENFEKSİYONU

Çelik AD¹, Murtezaoğlu A¹, Beşe T², Utku T³, Yemişen M¹, Dikmen Y³, Öztürk R¹

¹ *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul*

² *Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul*

³ *Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul*

Trichosporon asahii özellikle nötropenik ve hematolojik malinitesi olan hastalarda fungeminin bir nedeni olarak bildirilmektedir. Hematolojik malinitesi ve nötropenisi olmayan bir hastada Trichosporon asahii' ye bağlı bir septik şok olgusu sunulmuştur. 57 yaşında bayan hasta subtotal histerektomi, sağ ooferektomi ve omental biopsi operasyonu geçirdi. Patolojik inceleme sonucu seröz papiller kistadenokarsinom saptanınca operasyon sonrasında kemoterapi uygulandı (karboplatin ve paklitaksel). Kemoterapi sırasında ve sonrasında nötropeni gelişmedi. Kemoterapiden sonra sol ooferektomi ve bilateral pelvik adenektomi amacı ile tekrar opere edildi. Operasyondan sonra ikinci gün akut solunum sıkıntısı sendromu nedeni ile yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alındı. YBÜ' de 2. gün solunum sıkıntısı ilerlediğinden entübe edildi ve intraabdominal kanama ve abdominal kompartman sendromu nedeni ile tekrar opere edildi. 8. günde ateşi 38. 2°C' ye yükseldi, kan ve endotrakeal aspirat kültürlerinde metisiline dirençli Staphylococcus aureus üredi ve akciğer grafisinde bilateral infiltrasyonlar saptandı. Teikoplanin tedavisine başlandı. 15. günde ateş 39. 3o C oldu ve hastada septik şok bulguları geliştiğinden kan kültürleri alındıktan sonra antibiyoterapiye imipenem eklendi. Alınan bu hemokültürlerde 48 saat sonra Trichosporon asahii üredi ve imipenem kesilerek amfoterisin B tedavisine geçildi. Hastanede takibi ve kemoterapi sırasında nötropeni gelişmedi. Antifungal tedavinin 3. günü hasta kaybedildi. Kandan izole edilen mantar morfolojik olarak ve Vitek API 20C biokimyasal(Biomerieux, Fransa) yöntemi ile Trichosporon asahii olarak tanımlandı. Maya mantarlarından olan Trichosporon cinsine bağlı fungemi, hematolojik malinitesi ve nötropenisi olan olgularda önemli bir etkidir. Ancak bu mantarın nötropenik olmayan kişilerde de ciddi seyredebilen bir enfeksiyon etkeni olabileceği unutulmamalıdır.

P-12/21

BİR AKUT MİYELOİD LÖSEMİ VAKASINDA İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYONLAR

Pınarbaşı B¹, Yavuz S², Çağatay A³, Pekçelen Y²

¹ *İç Hastalıkları AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul*

² *İç Hastalıkları AD, Hematoloji BD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul*

³ *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul*

Uzun süreli nötropenilerde invazif fungal enfeksiyon riskinin yüksek olduğu bilinir. Kandida ve aspergillus en sık rastlanan patojenlerdir. Bu bildiride sitotoksik kemoterapi sonrasında bu tür enfeksiyonlar gelişen bir akut miyeloid lösemi (AML) vakası sunulmuştur. OLGU: AML tanısı konulan ve bir yıl önce diyabetes mellitus (tip 2) saptanan 57 yaşındaki erkek hastaya remisyon indüksiyon kemo-

terapisi (idarubisin + sitarabin) uygulandı. Kemoterapi sonrası gelişen febril nötropeni için ampirik antibiyotikler ve ardından antifungal tedavi (amfoterisin B) verildi. Ateşi düşen ve remisyona giren hastada amfoterisin B 10. günde kesildi. İki buçuk ay sonra ateş, lökositoz, kolestaz enzimlerinde yükselme ortaya çıktı. Ultrasonografi ve MRI ile hepatik kandidiyaz düşünüldü. Amfoterisin B tedavisi ile, hasta 20 günde klinik olarak düzeldi. Amfoterisin B ile birlikte uygulanan konsolidasyon kemoterapisi sırasında sorun gözlenmedi. Karaciğer lezyonları % 50 oranında gerileyen hastanın amfoterisin B tedavisi toplam 90 gün (4.5 gr) verildi. Bu lezyonlar radyolojik olarak düzelen kadar tedavi itrakonazol ile sürdürüldü. Bir yıl sonra hastalığın nüks etmesi üzerine, indüksiyon kemoterapisi profilaktik olarak amfoterisin B ile birlikte uygulandı. Nötropenik dönemde ateş ve ikterle seyreden sepsis gelişti ve ampirik antibiyoterapi uygulamasıyla kontrol altına alındı. Remisyona giren hastanın nötropenisinin düzeldiği sırada ateş, yan ağrısı ve öksürükle birlikte, sol akciğer üst lobunda BT' de aspergillus enfeksiyonu belirtirli ve patolojide mantar hifleri saptandı. Kreatinin düzeyi yükselen hastada lipozomal amfoterisin B uygulandı. Fungus topu lezyonu için cerrahi girişim planlandı ancak hasta masif bir hemoptizi ile kaybedildi. Nötropenik dönemlerde invazif fungal enfeksiyonlarının kolaylıkla gelişebilmesi, etkin ve optimal süreli antifungal tedavilere rağmen hastanın kaybedilmesi erken tanının önemine dikkat çekmiştir.

P-12/22

ACİL POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN GERİATRİK HASTALARDA BİR ENFEKSİYON PREVALANS BELİRLEME ÇALIŞMASI

Kurtaran B¹, Saltoğlu N¹, Gökel Y², Köseoğlu Z², Şeydaoğlu G³

¹ *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klin Bakt ve Enfeksiyon HastAD, Adana*

² *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk Yardım ve Acil AD/Adana*

³ *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik AD/ Adana*

İleri yaşlar, enfeksiyona artmış duyarlılık dönemleridir. Çoğu enfeksiyon, bu yaş grubunda ölümcül seyretmeye eğilimlidir. Yanısıra yaşam kalitelerini etkileme, uzun süre hastahanedeyatma ve ek sağlık harcamaları gibi sorunlarda önemlidir. Acil polikliniğine, enfeksiyöz ve non- enfeksiyöz nedenlerle başvuran 60 yaş üstü 124 hastada, enfeksiyon varlığını araştırdık. Fakültemiz Acil polikliniğine, 1-30 Nisan 2002 tarihleri arasında başvuran 60 yaş üzeri 124 hasta, çalışmaya dahil edildi. Bu hastalara öykü, özgeçmiş, alışkanlıklar ve alta yatan hastalıklarının sorgulandığı bir form dolduruldu. Fizik muayene bulguları kaydedildi. Hastalardan, hemogram, tam idrar tetkiki, ALT, AST, BUN, kreatinin ve elektrolit değerleri, akciğer grafisi, kan, idrar kültürü ile gereğinde yara kültürü istendi. Tetkikler Merkez Laboratuvarında yapıldı. Hastaların kültür sonuçları izlendi ve üremeler hasta formuna kaydedildi. Sonuçlar SPSS (10) ile değerlendirildi. 124 hastada 6, median değer 70 idi [kadın-erkek oranı eşitti (%50). Yaş ortalaması 70 (60-90). 33'ünde (% 26.6) DM, 55'inde (%44.4) HT, 37'sinde Kalp Hastalığı, 5'inde (%4), Kronik Karaciğer Hastalığı, 3'ünde (%2.4)KBY ve 5'inde (%4) Malignite mevcuttu. Enfeksiyona ait şikayetle başvuran hasta sayısı 19 idi (%15.3). En sık görüleni üriner sistem enfeksiyonuydu. 124 hastanın 21'inde (%16.9) üriner sistem, 12'sinde(%9.6) akciğer, 4'ünde (%3.2) akut kolesistit, 2'sinde (%1.6) diyabetik ayak enfeksiyonu, 1'inde (% 0.8) dekübit enfeksiyonu, 1'inde (% 0.8) menenjit saptadık. Bunun dışında 1 (%0.8) hastada nötropenik ateş ve 1 (% 0.8) hastada , Acil polikliniğinde sebebi ortaya konulamayan ateş mevcuttu. 124 hastanın 43'ünde (%33.8), enfeksiyon saptandı. Bu oran oldukça yüksekti ve hastaların çoğunda asıl başvuru nedeni enfeksiyon değildi. Geriatrik hasta grubu, asemptomatik olsa da enfeksiyon varlığı açısından dikkatlice değerlendirilmelidir.

P-12/23**SPLENEKTOMİDEN 46 YIL SONRA GELİŞEN BİR SEPSİS OLGUSU**Arda B¹, Demirağ K², Taşbakan M¹, Yamazhan T¹, Serter D¹¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD İzmir² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD İzmir

Splenektomi geçiren olgularda ciddi enfeksiyon görülme sıklığı normal polülasyona göre anlamlı şekilde yüksektir. Bu enfeksiyonlarda Streptococcus pneumoniae en önemli etkenlerdendir. Bu posterde splenektomiden 46 yıl sonra sepsis ve akciğer embolisi ile kaybedilen bir olgu sunulmuştur. Yüksek ateş, bilinç bulanıklığı Bir hafta önce yüksek ateş, halsizlik yakınmaları başlayan hastada genel durum bozulduğunu gelişmesi üzerine hastanemiz acil servisine başvurdu. Özgeçmiş : Splenektomi (ITP nedeniyle), Diabetes mellitus Fizik bakı : Ateş: 39.1°C, T.A: 120/80 mmHg, nabız 110/dakika, bilinç kapalı, ağrılı uyararı saği ile lokalize ettiği ve şüpheli ense sertliği saptandı. Laboratuvar: Lökosit:20000/mm³ BOS incelemesinde patolojik olarak hücre sayısı 400/mm³, pandy (++) , protein 174 mg/dl olarak saptandı. Boyalı preparatlarında bakteri görülmedi kültüründe üreme olmadı. Kan kültürlerinde S. pneumoniae üredi. Beyin BT 'de patoloji saptanmadı. Klinik gidiş: Bu bulgularla meningoensefalit, sepsis ön tanısı ile seftriakson ve destek tedavisi başlandı. Tedavi ile genel durumu düzeldi, lökositozu 12.000/mm³ geriledi. Tedavinin 15. günü kliniğe nakledildi. Pnömonok sepsisine yönelik seftriakson sağaltımına devam edilen hastada 5 gün sonra enterokok bakteremisi gelişti. Teikoplanin sağaltımı ile enfeksiyonu kontrol altına alınan ve genel durumu düzelen hasta 6 günlük yoğun bakım desteği sonrası tekrar servise nakledildi. Servise yatışının 2. günü pulmoner emboli tablosu gelişen hasta heparinizasyon tedavisine rağmen yatışının 33. günü eksitus oldu. Splenektomi geçiren olgularda ciddi enfeksiyon görülme sıklığı normal polülasyona göre anlamlı şekilde yüksektir. Bu olgularda sepsis seyri hızlı, klinik semptomlar ciddi, prognoz kötü ve mortalite oranları %50 civarındadır. Bu olguda hastanın korunma ve kontrol önlenlerine yönelik pnömonok ve influenza aşlarını yaptırmamış olması ve enfeksiyon tablosuna rağmen tedavisinin gecikmesi mortaliteyi etkileyen en önemli faktörleri oluşturmaktadır.

P-12/24**AKUT LÖSEMİLİ BİR HASTADA BELİRLenen STRONGİLOİDYAZ OLGUSU**Akal D¹, Büyükbaba Boral Ö², Kirkoyun Uysal H², Eraksoy H¹, Nalçacı M³, Dinçol G³, Büget E²¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul²Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD Parazitoloji BD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul³İç Hastalıkları ABD Hematoloji BD, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul

33 yaşında Adana'da yaşayan ve AML tanısı konulan kadın hasta, Hematoloji Servisi'ndeki tedavisi sırasında febril nötopeniye girmişti. Başlanan empirik antimikrobik tedavi süresince kuru öksürük, zaman zaman göğüs ağrıları ve yumuşak dışkıla-

ma gözlemlendi. PA akciğer grafisinde bir özellik olmamakla birlikte toraks BT'de sağ akciğer apeksinde fungal enfeksiyonla uyumlu olduğu düşünülen kaviter lezyon saptandı. Dört hafta verilen amfoterisin B'ye yanıt alınamayınca, üç hafta önce normal bulunmuş olan karın USG'sinde ve ayrıca MR'ında karaciğerde bir, dalakta ise iki adet olmak üzere fungal apseyle uyumlu lezyonlar görüldü. Yinelene toraks BT'de kaviter lezyondaki gerilemeye karşın, sol akciğerde subkarinal bölgede daha önce olmayan 4x4.5 cm'lik bir kitle lezyonu saptandı. Antifungal tedavinin dokuzuncu haftasında pulmoner ve viseral lezyonların boyutlarında da değişiklik olmaması üzerine dört hafta boyunca empirik antitüberküloz tedavi uygulandı. Bu arada kaviter lezyon daha da gerilemiş, ancak diğer lezyonların boyut ve görünümünde bir değişiklik olmamıştı. İkinci kez antineoplastik tedavi alırken tekrar febril nötopeni atağı gelişince, yine yüksek ateşleri, öksürüğü, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve ishal yakınmaları ortaya çıktı. On sekizinci haftada amfoterisin B tedavisi sonlandırıldığı sırada, hastanın mikroskopik dışkı incelemesinde Strongyloides stercoralis larvaları görüldü; balgam incelemesi ise negatifti. Üç gün albendazol 400 mg/gün verilen hastanın, birinci haftanın sonunda ishali ve göğüs ağrıları ortadan kalktı, öksürüğü önemli ölçüde azaldı, ateşi düştü. Antiparaziter tedaviden bir hafta sonra alınan ardışık üç dışkı örneğinde parazit saptanmadı. Böylece hastada olası pulmoner aspergilloza, strongyloidiazın eşlik ettiği gösterildi. Bu olgu, immünoşüpre konaklarda persistan ateş, öksürük ve ishal semptomlarının varlığında, fırsatçı parazitlerin de gözardı edilme- mesi ve gerekli incelemelerin yapılması gerektiğini doğrulamaktadır.

P-12/25**BİR STRONGİLOİDES STERCORALİS OLGUSU**Aygün G¹, Yaşar H¹, Demir G², Gargılı A¹, Polat E¹, Altaş K¹¹İÜ, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul²İÜ, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Onkoloji BD, İstanbul

Strongyloides stercoralis, filariform larvaları ile insana deriden bulaşabilen, özellikle immun sistemi baskılanmış hastalarda ishal, akciğer tutulumu ve göçü sırasında bakteriyemilere neden olabilen bir nematoddur. Ülkemizde varlığı bilinmekle birlikte olgular nadiren bildirilmektedir. Burada immun sistemi bozuk bir hastada tedavi edilememiş bir S. stercoralis olgusu sunulmuş ve bu parazitin immünoşüpre olgularda akla gelmesi gerektiği vurgulanmak istenmiştir. OLGU: İB, 52 yaşında, erkek, idareci. Akciğer adenokanseri tanısıyla yaklaşık bir yıldır izlenen hastada kranial, karaciğer ve yumuşak doku metastazları da saptanmış ve 5 kür Cisplatin+Gemzar, aralıklı olarak steroid uygulanmıştı. Son olarak yatışından altı ay kadar önce vena kava superior sendromu tanısıyla 3000 Gy radyoterapi almış ve bundan sonra başlayan asit nedeniyle tekrarlayan parasentez uygulamaları yapılmıştı. Nisan 2002 tarihinde karın şişliği ve ishal nedeniyle Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Onkoloji servisine yatırılan olguda asit, günde birkaç kez sulu dışkılama ve karın ağrısı bulgu ve şikayetleri belirlenmiştir. Yapılan dışkı incelemesinde çok sayıda hareketli rabditimsi larvalar görülmüştür. Bu larvalar ağız boşluğunun kısa olması (10 mikron), özofagusun şekli, kuyruğun incelerek sonlanmasına bakılarak bunlar S. stercoralis rabditimsi larvaları olarak tanımlanmışlardır. Periferik yaymada eozinofili saptanmamış, dışkı kültüründe patojen bakteri, C. difficile Toksin A+B (ELISA) saptanmamıştır. Tedavide Albendazol 400 mg /gün üç gün uygulanmış, tiabendazol planlanmış fakat bulunamamış, üç gün sonrası yapılan incelemelerde larvaların varlığının devamı üzerine Albendazol 800 mg /gün başlanmıştır. Olgunun artan nefes darlığı, öksürük-balgam yakınmaları nedeniyle yapılan balgam incelemelerinde larva görülememiş ve hasta solunum yetmezliği tablosuyla yatışının 10. gününde kaybedilmiştir. Sonuç olarak S. stercoralis immun sistemi bozuk hastalarda hatırlanması gereken nadir fakat önemli, mortaliteye neden olabilen bir parazittir.

P-13/01**LEVOFLOKSASİNİN YOL AÇTIĞI DELİRYUM**

Hakko E, Mete B, Özaras R, Mert A, Tabak F, Öztürk R

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Üçüncü jenerasyon bir kinolon olan levofloksasin normalde tolerans profili oldukça iyi bir antibiyotiktir. Bununla birlikte merkezi sinir sistemi (MSS)(%0.9-4,7) ve gastrointestinal sistemde (%0.8- 6.8) yan etkilere neden olabilmektedir. Bu bildiride pnömonik bir hastanın ardışık tedavisinde levofloksasin kullanılan bir hastada gelişen deliryum tablosu sunulmuştur. Olgu: 73 yaşında erkek hasta kliniğimize ateş, göğüs ağrısı, halsizlik yakınmalarıyla başvurdu. Yapılan fizik muayenede sol akciğerde kreptan raller saptandı ve PA akciğer grafisi çektilirdi. Sol alt zonda, parakardiyal bölgede infiltrasyon saptanması üzerine toplum kökenli pnömoni düşünülerek hastaya seftriakson 1x2g başlandı. Antibiyoterapisinin 5.günü ateşin düşmesi, lökositozun ve CRP'nin gerilemesi ve klinik yanıt alınması nedeniyle ardışık tedaviye levofloksasin p.o 1x500 mg ile geçildi. Levofloksasin tedavisinin ikinci günü hastada deliryum tablosu gelişti. Konfüzyon, dezoriyantasyon ve mental kapasitede belirgin bozulma oluştu. Hasta hiperaktifti uyumuyordu ve sürekli, anlamsız konuşuyordu. Bu dönemde ateşi, elektrolitleri, kan gazı ve rutin laboratuvar bulguları normaldi. Başka bir ilaç kullanmıyordu. Nörolojik muayenesinde patoloji yoktu. Kranial MR incelemesinde milimetrik laküner enfarktler ve aterosklerotik değişiklikler saptandı. Levofloksasinin kesilmesinden 48 saat sonra deliryum tablosu tamamen geriledi. Sonuç olarak, levofloksasinin ender olarak yol açtığı deliryum tablosu, alta yatan ateroskleroz ve epilepsi gibi hastalıkları olanlarda ve yaşlılarda daha sık ve ciddi düzeyde görülebilir.

P-13/02**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ HASTANESİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI**

Erdenizmenli M, Yapar N, Çakır N, Yüce A

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Hastanemizde Haziran 2001 tarihinden itibaren, karbapenemler, parenteral kinolonlar, glikopeptidler, piperasilin-tazobaktam, tikarsilin- klavulanat, sefoperazon-sulbaktam, seftazidim, sefepim, isepamisin, amikasin ve amfoterisin B kullanımı, geliştirilen bir istem formu aracılığıyla, herhangi bir kısıtlama olmaksızın izlenmektedir. Burada Haziran 2001-Aralık 2002 döneminde adı geçen antibiyotiklerin, özellikle peroperatif profilaksi amacıyla kullanımına ilişkin veriler sunulmuştur. Bu dönem içinde bu antibiyotiklerin uygulandığı 8721 hastaya ait formlardan elde edilen veriler, SPSS 10.0 Windows ile değerlendirildi. Adı geçen antibiyotiklerin, % 39.1 oranında cerrahi profilaksi: %37.1 oranında ampirik, %7.5 oranında etkene yönelik olarak kullanıldığı; %11'inde formda kullanım amacının belirtilmediği gözlemlendi. Bu antibiyotiklerin cerrahi profilakside kullanımları incelendiğinde en sık kullanılanların, sefepim (%51), siprofloksasin (%18.8) ve sefoperazon-sulbaktam (%7.6) olduğu saptandı. En sık kullanan birimlerin nöroşirürji (%24.6), üroloji (%18.6), kadın hastalıkları ve doğum (%14.7) ve genel cerrahi (%10) olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar, antibiyotik kullanımına yönelik politikalar oluşturulmasının gerekliliğini bir kez daha ortaya çıkarmaktadır.

P-13/03**KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI**Turunc T¹, Demiroğlu YZ¹, Uncu H¹, Arslan H²*¹İnfeksiyon Hast. ve Kl. Mikrobiyoloji, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana**²İnfeksiyon Hast. ve Kl. Mikrobiyoloji, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara*

Bu çalışmada Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Mayıs 2001- 30 Kasım 2002 tarihleri arasında gelen kan kültürleri retrospektif olarak değerlendirildi.

rilmiş; üreme ve kontaminasyon oranlarının yanısıra, izole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıklarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Hemokültür örnekleri üremeyi sinyalle saptayan otomatize BACTEC 9050 (Becton-Dickinson) sisteminde inkübe edildi. Patojen bakterilerin identifikasyonlarında klasik yöntemler kullanıldı. Üretilen etkenlerin antibiyotik duyarlılıkları, NCCLS M2-6 ve M100-S8'de tanımlandığı gibi disk diffüzyon yöntemi ile yapıldı. İncelemeye alınan toplam 3956 kan kültürünün 1462'sinde (%36.9) kan kültür sistemi ile üreme sinyali alındı. Üreme sinyali vermeyen toplam 2494 şişe (%63) negatif kabul edildi ve bunlardan yapılan subkültürlerin hiç birinde üreme görülmedi. Üreme saptanmış örneklerin 616'sı (%15.5) Aronson ve Bor kriterlerine göre kontaminasyon olarak değerlendirildi. Soyutlanan mikroorganizmaların 448'i (% 52.9) gram pozitif bakteri, 344'ü (% 40.6) gram negatif bakteri ve 54'ü (% 6.5) Candida spp. idi. En sık izole edilen bakteriler sırasıyla; Koagülaz negatif stafilokok (%24.5), Staphylococcus aureus (%21.9), Pseudomonas aeruginosa (%14.8), Escherichia coli (%9.4), Brucella spp. (%6.4), Klebsiella spp. (%5.4), Enterococcus spp. (%4.4), Acinetobacter spp. (%2.2), Enterobacter spp. (%1.8), Streptococcus spp. (%1.8) idi. Üretilen Brucella türleri sistemde ortalama 2-3 günde üredi. Stafilkoklarda metisilin direnci % 45.6 bulundu. Stafilkokok ve Enterekoklarda vankomisin direnci görülmedi. Gram negatif bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları göz önüne alındığında en duyarlı antibiyotiklerin İmipenem (%93.7), Meropenem (%90.9), Piperasilin- Tazobaktam (%81.2) olduğu saptandı. Sonuç olarak kan kültürlerinden izole ettiğimiz etkenlerin genel dağılımı bu konu ile ilgili literatürdeki benzer çalışmalarla paralellik göstermektedir. Farklı olarak Brucella türleri üreyen etkenler arasında %6.4 oranı ile dikkati çekmektedir.

P-13/04**KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN MİKROORGANİZMALAR**

Külah C, Beğendik F, Tayşi BN, Aydın O

Tıbbi Mikrobiyoloji, Z.K.Ü.T.F, Zonguldak

Hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nın Ekim 2001-Şubat 2003 tarihleri arasında yapmış olduğu kan kültürlerinin retrospektif olarak mikrobiyolojik değerlendirmesi amaçlanmıştır. Kan kültürleri ilgili serviste görevli sağlık personeli tarafından alınmıştır. 299 hastaya ait 946 kan kültür örneği, BACTEC 9120 otomasyon sistemi ile değerlendirilmiştir. 7.günde üreme olmayan olgular negatif olarak değerlendirilirken, bruselloz ve infektif endokardit ön tanısı ile gelen örneklerin kültürleri 21 gün bekletilmiştir. Üreme saptanan örneklerden bakteriyel ve fungal etkenler konvansiyonel yöntemlerle identifiye edilmiştir. Bakterilerin antibiyotik duyarlılık durumları NCCLS standartlarına göre disk difüzyon yöntemi ile belirlenmiştir. Toplam 104 hastaya ait 142 kan kültüründe üreme saptanmıştır. Bu hastaların servislere göre dağılımı; 55 dahiliye, 24 cerrahi ve 25 pediatri olarak belirlenmiştir. Üremelerin 13 tanesi kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir. 81 koagülaz negatif stafilokok (KNS), 8 Staphylococcus aureus, 6 Candida spp, 5 Pseudomonas spp, 5 Acinetobacter spp, 12 Brucella spp, 3 Klebsiella pneumoniae, 3 Escherichia coli, 2 Enterobacter spp, 2 Streptococcus pneumoniae, 1 Proteus spp, 1 Enterococcus spp olmak üzere toplam 129 etken tanımlanmıştır. Koagülaz negatif stafilokoklarda % 52 (42/81) oranında metisilin direnci gözlenirken S.aureus'da direnç belirlenmemiştir. Koagülaz negatif stafilokoklar vankomisin ve teikoplanine %100, penisiline %78, eritromisine %77, timetoprim- sulfametozazole %74, klindamisine % 49, siprofloksasine %49, ofloksasine % 46, gentamisine %45, tetrasiklin ve kloramfenikole %34 oranında duyarlı olarak belirlenmiştir. En sık izole edilmiş mikroorganizma olan koagülaz negatif stafilokoklarda glikopeptid direnci saptanmamıştır. Bunlar için en etkili antibiyotiklerin, tetrasiklin ve kloramfenikol olduğu görülmüştür. En yüksek direnç ise penisilin ve eritromisine karşı gözlenmiştir.

P-13/05

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Bozkurt GY, Altunsoy A, Tezer Y, Meço O, Tekeli E

Ankara Üniv. Tıp Fakültesi Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Ankara

Gram negatif bakteriler, hastane enfeksiyonuna neden olan etkenler arasında önemli yer tutmaktadır. Bu çalışmada Ocak 2002 ve Ocak 2003 arasında İbni Sina Hastanesinin değişik servislerinden gelen 3535 kan kültürü örneği, BACTEC 9120 otomatize kan kültürü sisteminde değerlendirildi. En az iki kan kültüründe aynı suş üreyen hastaların kan kültürleri pozitif, en az iki örneğin birinde üreme olan veya aynı bakteri üreyenler kontaminasyon olarak değerlendirildi. Tek alınan kan kültüründe olan üremeler değerlendirmeye alınmadı. Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları, NCCLS kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlendi. Belirlenen sürede, yukarıdaki kriterlere göre pozitif saptanan 231 kan kültürünün, 60'ı (%22,9) NFB, 32'si (%13,8) *E. coli*, 21'i (%9) *Klebsiella* spp., 19'u (%8,2) *Brucella* spp., 5'i (%2,6) *Enterobacter* spp., 2'si (%0,9) *Salmonella* spp idi. İzole edilen mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları Tablo 1'de belirtilmiştir.

TABLO 1. Kan kültürlerinden izole edilen gram negatif bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları

	<i>E. coli</i> (n:32) Direnc n (%)	<i>Klebsiella</i> spp. (n:21) Direnc n (%)	<i>Enterobacter</i> spp. (n:5) Direnc n (%)	NFB* (n:53) Direnc n (%)
AMC	11 (34.3)	13 (61.9)	4 (80)	23 (43.3)
Seftriakson	6 (18.7)	8 (38)	3 (60)	37 (69.8)
Siprofloksasin	11 (34.3)	5 (23.8)	1 (20)	18 (33.9)
Amikasin	1 (3.1)	6 (28.5)	0	17 (32)
Kotrimoksazol	17 (53.1)	8 (38)	4 (20)	25 (47.1)
İmipenem	0	1 (4.7)	1 (20)	10 (18.8)
PIP-TAZO	3 (9.3)	7 (33.3)	1 (20)	13 (24.5)
Sefepim	2 (6.2)	4 (19)	0	11 (20.7)
Ampisilin	24 (75)	16 (76.1)	5 (100)	32 (60.3)
Tobramisin				16 (30.1)
Seftazidim				24 (45.2)

*NFB:Non-fermentatif basil: *S. maltophilia* hariç olmak üzere *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp ve tiplendirilemeyen non-fermentatif basilleri içermektedir.

P-13/06

KAN KÜLTÜRÜNDE SOYUTLANAN GRAM NEGATİF BASİLLERİN GSBL SIKLIĞI

Yakupoğulları Y, Soydan S, Demir YS, Sarı VK, Kizirgil A, Aşçı Toraman Z

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ.

Genişlemiş spektrumlu beta- laktamaz üreten bakteriler daha çok hastane enfeksiyonlarına yol açmakta ve sıklıkla kan kültürlerinden izole edilmektedir. Bu durumda GSBL üreten suşların tanımlanması önem taşımaktadır. Bu çalışmada, kan

kültürlerinden soyutlanan gram negatif bakterilerin GSBL sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Anabilim dalımız laboratuvarına çeşitli kliniklerden gönderilen kan kültürü örnekleri BACTEC 9120 (Becton Dickinson) ve Bact Alert (Organon Teknika) tam otomatize kan kültürü sistemlerinde inkübe edildi; üremesi olan şişerlerden yapılan pasajlarda soyutlanan Gram negatif bakterilerin, Çift Disk Difüzyon ve E Test ESBL (AB BioDisk) yöntemleri ile GSBL üretimi belirlenmiştir. Çalışılan 7856 kan kültürü örneğinden, 195 Gram olumsuz basil izole edilmiş, bunların 58'inin (%30) GSBL ürettiği saptanmıştır. GSBL üreten bakterilerin suşlara göre dağılımı tabloda özetlenmiştir. Çalışmada saptanan GSBL üretim oranlarının ülkemiz ortalamaları üstünde olduğu; yurtdışından bildirilen oranlardan ise belirgin derecede yüksek olduğu gözlenmektedir. Bu yüksek oranların uygun-suz antibiyotik kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

TABLO: GSBL üreten suşların dağılımı

Bakterinin Adı	Sayı	GSBL Sayı	GSBL %
<i>E. coli</i>	79	20	25
<i>K. pneumoniae</i>	46	28	61
<i>K. oxytoca</i>	12	5	42
<i>P. aeruginosa</i>	29	0	0
<i>Proteus</i> spp	4	0	0
<i>Enterobacter</i> spp	16	4	25
<i>Citrobacter</i> spp	8	0	0
<i>Serratia</i>	1	1	100
TOPLAM	195	58	30

P-13/07

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN BRUCELLA MELITENSIS SUŞLARININ İN-VITRO ANTIMİKROBİYAL İLAÇ DUYARLILIKLARI

Elaldı N¹, Bakıcı MZ², Dökmetaş J¹, Bakır M¹, Şencan M³¹Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakterioloji AD. Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sivas²Klinik Mikrobiyoloji AD. Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sivas³İç Hastalıkları AD. Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Sivas

Brusellozun optimal tedavisi, birçok klinik çalışmaya rağmen hala açık değildir. Bruselloza bağlı komplikasyonların ve direnc gelişiminin azaltılması için tedavilerin antibiyotik duyarlılık testlerini takiben düzenlenmesi gerektiği bildirilmektedir. Bu çalışmada, Ocak 1998 ile Aralık 2002 tarihleri arasındaki 4 yıllık sürede Sivas, Cumhuriyet Üniversitesi Hastanesi' ne yatarak tedavi gören brusellozlu hastaların kan kültürlerinden izole edilen 55 *B. melitensis* suşunun in- vitro antimikrobiyal ilaç duyarlılıkları otomatik Sceptor sistem yardımıyla çalışılmıştır. Aminoglikozid yapılı antimikrobiyal ilaçlar bütün suşlara çalışılan konsantrasyonlarda yüksek oranda etkili idiler. Bütün suşlar için amikasinin MİK değeri 16 µg/ml' nin altında idi. Seftriakson, suşların 51 (%92.7)' inde 8 µg/ml ve altında MİK değerine sahip idi. Sefalosporin yapılı antimikrobiyalardan en fazla etkiyi sefepim gösterdi. Bu ilacın bütün suşlar üzerindeki MİK değeri 8 µg/ml ve altında etkili idi. Siprofloksasin için MİK değeri yalnız 1 (%1.8) suşta 2 µg/ml idi. Geri kalan suşlar için MİK değerinin 1 µg/ml ve altında olduğu belirlendi. Makrolid yapılı antibiyotiklerin genellikle zayıf etkili olduğu gözlemlendi. Karbapenem yapılı iki antibiyotik olan imipenem ve meropenem çalışılan konsantrasyonlarda bütün suşlar üzerine etkili idiler. Bütün suşlar için bu iki ilacın MİK değeri 4 µg/ml ve altında idi. Suşların 52 (%94.5)' inde rifampisin MİK değeri 1 µg/ml ve altında, 53 (%96.4) suş üzerinde tetrasiklin MİK değeri 4 µg/ml ve altında idi. Trimetoprim- sulfametoksazolun ise suşların yaklaşık %91' inde etkili olduğu belirlendi.

P-13/08

**TOPLUM VE HASTANE KAYNAKLI ÜRİNER SİSTEM
İNFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN *ESCHERİCHİA COLI*
KÖKENLERİNDE ANTİBİYOTİK DİRENCİ**

Aygün G¹, Yanık S¹, Koçak F², Özdamar M¹, Aşırızder S¹, Parlakgöl D¹,
Yaşar H¹, İstanbullu A¹, Ergüven O¹, Can G³, Altaş K¹

¹İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D.,
İstanbul

²Özel Duygu Hastanesi, İstanbul

³İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.B.D., İstanbul

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ)'nda ister toplum kaynaklı (TKÜSİ) ister hastane kaynaklı (HKÜSİ) olsun, en sık etken *Escherichia coli*'dir. E. coli kökenlerinde toplumda ve hastanelerde sıklıkla kullanılan ampirik antibiyotiklere artan direnç, önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu çalışmada; toplum ve hastane kaynaklı ÜSİ etkeni olan E. coli'lerin antibiyotik direnç durumlarının karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Laboratuvarımıza 01.01.2001-31.12.2001 tarihleri arasında Nöroloji ve Fizik Tedavi servislerinde yatan ve HKÜSİ etkeni E.coli kökenleri (74 köken) ve özel bir hastanede TKÜSİ etkeni E.coli kökenleri (140 köken) değerlendirilmeye alınmıştır. Örnekler çukulatamsı agar ve MacConkey agara, 10 mikrolitrelik standart öze ile ekilmiştir. Kültürde 100.000 cfu/ml ve en fazla iki çeşit bakteri üremesi olanlar; ayrıca >200 cfu/ml üropatojen anlamlı üreme olarak kabul edilmiştir. Bakteriler klasik metotlarla tanımlanmış, gereğinde APİ 20 E (bioMerieux) kitleri kullanılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri, disk difüzyon yöntemiyle, NCCLS'in önerileri doğrultusunda yapılmıştır. ESBL yapımları çift disk sinerji yöntemiyle araştırılmıştır. İstatistiksel karşılaştırma ki-kare yöntemiyle yapılmıştır. İdrar kültürlerinden izole edilen E. coli suşlarının duyarlılık sonuçları tablodadır. ESBL yapımı sırasıyla toplum kaynaklı izolatlarda %2.1 ve hastane kaynaklı izolatlarda %8.1 olarak belirlenmiştir. TKÜSİ kökenlerinde ampisilin ve ko-trimoksazole direnç belirgin olarak fazla bulunmuş (p<0.001), HKÜSİ etkenlerinde ise kinolon direnci belirgin olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001). TKÜSİ izolatlarında ampisilin ve ko-trimoksazole, HKÜSİ izolatlarında ise kinolonlara direncin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu direnç oranlarındaki farklılığın antibiyotik kullanım alışkanlıkları ile ilgili olabileceği düşünülmüştür.

TABLO.

Antibiyotikler	Toplum	Hastane		
		n:140	%	n:74
Ampisilin	90.9	127	67.5	50
Gentamisin	9.3	13	13.5	10
Amikasin	0	0	1.3	1
Ko-trimoksazol	62.8	88	40.5	30
Seftriakson	2.1	3	8.1	6
İmipenem	0	0	0	0
Siprofloksasin	6.4	9	31.1	23

P-13/09

**İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF
BAKTERİLERDE ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI VE GSBL ORANLARI**

Beğendik F, Külah C, Tayşi B N, Eroğlu Ö, Özlü N

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

Üriner sistem enfeksiyonları tüm dünyada önemini koruyan bir morbidite nedeni olup en sık izole edilen etkenler Gram negatif bakterilerdir. Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanılması sonucu bu bakterilerdeki direnç gelişimi ve artarımı hızla artmıştır. Hastanemizde Aralık 2001-Şubat 2003 tarihleri arasındaki üriner enfeksiyon etkeni olarak izole edilen 410 bakterinin çeşitli antibiyotiklere direnç durumu NCCLS kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlenmiştir. GSBL varlığı konfirmasyon testi olarak çift disk sinerji testi kullanılmıştır. Enterik bakteriler için karbapenem grubundan sonra en etkili antibiyotiklerin E. coli izolatlarında nitrofurantoin, *Klebsiella* izolatlarında isepamisin olduğu görülmüştür. *Pseudomonas* spp. için ise seftazidim en etkili antibiyotik olma özelliğini korumaktadır. Üriner sistem enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde sıkça kullanılmakta olan trimetoprim- sulfametaksazol için gözlenen yüksek direnç dikkat çekicidir.

TABLO 1: İzole edilen bakterilerin hastalara göre dağılımı

BAKTERİ	Hasta Sayısı	Yatan hasta	Poliklinik hastası	Kadın	Erkek
<i>E. coli</i>	288	91	197	241	47
<i>Klebsiella</i> spp.	76	34	42	44	32
<i>Enterobacter</i> spp.	8	3	5	3	5
<i>Citrobacter</i> spp.	1	1	-	-	1
<i>Morganella morganii</i>	2	1	1	1	1
<i>Proteus</i> spp.	7	3	4	5	2
<i>Serratia marcescens</i>	1	1	-	-	1
<i>Pseudomonas</i> spp.	25	16	9	15	10
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	1	1	-	2
Toplam	410	151	259	309	101

TABLO 2: İzole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları

	<i>E. coli</i> %	<i>Klebsiella</i> spp. %	<i>Enterobacter</i> spp.%	<i>Proteus</i> spp.%	<i>Pseudomonas</i> spp.%
Ampisilin	37	8	16	16	-
Amp/klav	69	57	0	85	-
Gentamisin	77	85	75	57	43
Amikasin	79	90	87	85	68
İsempamisin	98	100	87	83	50
Ofloksasin	73	81	87	85	31
Siprofloksasin	74	81	87	85	52
Trim/Sulf	53	48	62	57	0
Nitrofurantoin	90	65	62	50	-
Sefalotin	42	40	0	50	-
Sefuroksim	91	66	25	57	4
Sefoksitin	85	68	25	85	0
Seftriakson	85	73	50	71	30
Sefotaksim	88	74	50	71	20
Seftazidim	85	78	85	50	91
Sefoperazon	75	66	71	85	66
Sefpodoksım	87	64	-	-	-
Sefepim	76	81	87	71	75
Tetrasiklin	46	49	37	50	0
Kloramfenikol	74	69	66	66	0
Piperasilin	46	45	62	66	68
İmipenem	100	100	100	100	88
GSBL	11	17	12	-	-

P-13/10

ÇOCUKLARDA İDRARDAN İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLER VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

İris N, Dinç E, Yıldırım T

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Çocuk yaş grubunda idrar örneklerinden izole edilen 161 gram negatif bakterinin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları retrospektif olarak araştırıldı. Bu çalışma ile ilk seçenek olarak önerilen antibiyotiklere duyarlılıkların belirlenmesi amaçlandı. 02.09.2002-20.02.2003 tarihleri arasında SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na poliklinikten üriner sistem infeksiyonu tanısı ile gönderilen 0-14 yaş grubunda olan 133 kız, 28 erkek çocuğun idrarları incelemeye alındı. İzole edilen mikroorganizmalar sırasıyla; *E. coli* (%88), *Proteus* spp. (%4,9), *Pseudomonas* spp. (%4,6), *Klebsiella pneumoniae* spp. (%2,5) olarak belirlendi. Antibiyotik duyarlılıkları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile NCCLS kriterlerine uygun olarak araştırıldı. Buna göre en etkili antibiyotikler sırasıyla; İmipenem (%98), Amikasin (%95), Seftriakson (%95), İsepamisin (%93), Sefepim (%93), Sefazidim (%92), Sefotaksim (%91), Sefiksım (%89), Sefprozil (%88), Gentamisin (%81), Sefazolin (%78), Nitrofurantoin (%77), Sulbaktam- Ampisilin (%77) olarak belirlendi. Ampirik tedavide sıklıkla kullanılan Ampisilin (%23) ve Trimetoprim- Sulfometaksazol'e (%45) duyarlılık oldukça düşük düzeyde bulundu. Çocukluk çağı üriner sistem infeksiyonlarının oral ampirik tedavisinde etkinlik oranlarına göre Sefiksım (%89), Sefprozil (%88), Sulbaktam-Ampisilin (%77) ve Nitrofurantoin'in (%77) tercih edilebileceği düşünülmektedir.

P-13/11

İLKÖĞRETİM ÖĞRENCİLERİNDE GRUP A STREPTOKOK TAŞIYICILIK ORANI VE ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIĞIN DEĞERLENDİRİLMESİDurmaz B¹, Çizmeci Z¹, Refik MT¹, Kalcıoğlu T², Aktaş E¹¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Malatya²İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB AD, Malatya

Grup A β hemolitik streptokoklar (GAS), 4-15 yaş arası çocuklarda görülen farejitin en sık nedenidir. Çocukların üst solunum yollarında, kolonizasyon oranı oldukça yüksektir. Bu çalışma, farklı sosyo-ekonomik gruba ait okullarda ve yetiştirme yurdundaki ilköğretim çağı çocuklarında GAS taşıyıcılık oranı ve bunların antibiyotiklere duyarlılıklarını değerlendirmek amacıyla yapıldı. Üç ilköğretim okulu ve yetiştirme yurdundaki sağlıklı toplam 909 öğrenciden nazofarengial sürüntü alınarak %5 koyun kanlı agar ekim yapıldı. İzole edilen GAS'ların, NCCLS'te önerilen penisilin, eritromisin, klindamisin, kloramfenikol, vankomisin, levofloksasin, ofloksasin, seftriakson ve sefepim antibiyotiklerine duyarlılıkları disk difüzyon metodu kullanılarak araştırıldı. İncelenen örneklerin 130'unda (%14) GAS üredi. Yetiştirme yurdu, düşük, orta ve yüksek sosyo-ekonomik düzeye sahip okullardaki çocuklarda taşıyıcılık oranı sırasıyla; %27, %13, %13, %8 bulundu. Anlamlı olarak en yüksek taşıyıcılık oranı yetiştirme yurdunda saptandı (P< 0.001). Diğer gruplar arasındaki fark ise önemsizdi (P>0.05). İzolatların hiçbirinde test edilen antibiyotiklere karşı direnç saptanamadı. GAS kolonizasyonu sosyo-ekonomik düzeyin azalması ile anlamlı bir şekilde artış göstermektedir. GAS'lar, halen tedavide kullanılmakta olan antibiyotiklere karşı duyarlılıklarını sürdürmektedir.

P-13/12

A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARDA ÇEŞİTLİ ANTİMİKROBİKLERE DİRENÇBerkiten R¹, Gürol D¹, Diren Ş²¹Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul

Eritromisin bakteriyel farejit tanısı alan ve penisilin allerjisi olan hastalara uygulanan ikinci seçenek bir antibiyotiktir. Son yıllarda kullanım ve uygulama kolaylığı gibi özellikleri nedeniyle diğer makrolitlerin tedavide girmesi bu antibiyotiklerin kazanılan direnç yönünden izlenmesini zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda çeşitli makrolitlerin ve diğer antibiyotiklerin *Streptococcus pyogenes* üzerine etkisi araştırılmıştır. İstanbul ve Cerrahpaşa Tıp Fakülteleri Mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilen çocuk (% 66) ve erişkin (%34) hastaların çeşitli örneklerinden klasik yöntemlerle izole edilen beta hemolitik streptokoklar, Lateks (Oxoid) aglutinasyon yöntemi ile gruplandırılmış ve *S. pyogenes* olarak belirlenen 100 suşun antibiyotiklere duyarlılıkları NCCLS önerilerine göre disk difüzyon yöntemi ile denlenmiştir. Eritromisin (E)'e dirençli 5 suş aynı zamanda azitromisin (AZM) ve klaritromisin (CLAR)'e dirençli; orta duyarlı saptanan 2 suş CLAR'e, bir suş AZM'e yine orta duyarlı saptanmıştır. Sonuçlar tablo'da verilmiştir. Sonuç olarak *S. pyogenes* suşlarında antibiyotik direncinin belirlenmesinin başarılı bir ampirik tedavi için gerekli olduğu, dolayısıyla duyarlılıkların izlenmesine devam edilmesi gereği bir kere daha vurgulanmıştır.

TABLO. S.pyogenes'de (n: 100) çeşitli antimikrobik maddelere direnç

E	AZM	CLAR	C	TET	CIP	CRO
D O	D O	D O	D O	D O	D O	D O
5 2	5 3	5 3	3 2	17 14	0 0	0 0

C:kloramfenikol; TET:tetrasiklin; CIP:siprofloksasin ; CRO:seftriakson; D.dirençli; O.orta duyarlı

P-13/13

İLKOKUL ÇOCUKLARININ BOĞAZ SÜRÜNTÜ ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN A GRUBU BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARIN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARIÖzçelik B¹, Kaynak F¹, Cesur S², Abbasoğlu U¹¹Farmasötik Mikrobiyoloji, Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Ankara²Hıfzısıhha Tüberküloz Referans Laboratuvarı, Ankara

Ankara ili Mamak İlçesi, Naşide Halil Gelendost İlköğretim Okulundaki 300 öğrenci boğaz sürüntülerinde, A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) yönünden araştırılması. İzole edilen suşlarda eritromisin, tetrasiklin, trimetoprim- sulfametoksazol, kloramfenikol, penisilin, teikoplanin ve vankomisin duyarlılığı disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı. Toplam 300 örnekten 10 (% 3)'unda beta hemolitik streptokok, bunların 7 sinde ise AGBHS izole edildi. İncelenen suşların tümü çalışılan antibiyotiklere duyarlı bulundu.

P-13/14

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN BETA HEMOLİTİK STREPTOKOKLARIN GRUPLANDIRILMASI VE ANTİBİYOTİKLERE DİRENCİ

İnan N, Erdoğan H, Berkiten R

İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Solunum yolları başta olmak üzere çeşitli deri ve sistemik infeksiyonlara neden olan beta-hemolitik streptokoklar, Lancefield sınıflamasına göre serogruplara ayrılmıştır. İnsanda infeksiyon etkeni olarak sıklıkla A, B, C, D, G grupları saptanmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden etken olarak izole edilen beta hemolitik streptokoklar gruplandırılarak, penisilin ve eritromisin direncinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda Nisan 2001- Aralık 2002 tarihleri arasında klasik yöntemlerle izole edilen beta hemolitik streptokoklar incelenmiş ve lateks aglütinasyon yöntemi (Streptococcal Grouping Kit, Oxoid) ile gruplandırılmıştır. Ayrıca penisilin ve eritromisine dirençleri NCCLS önerileri doğrultusunda disk difüzyon yöntemi ile yapılarak yorumlanmıştır. İncelenen 173 suşun 163 (%94)'ü 0-15 yaş arası hastalara aittir (Tablo 1) ve suşların tümü penisilin ve eritromisine duyarlı bulunmuştur. Sonuç olarak, çalışmamızda özellikle belirli streptokok gruplarının çeşitli ciddi infeksiyonlara neden olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, penisilin ve eritromisin direncine rastlanmamasına rağmen olası direnç gelişiminin saptanması amacıyla ile duyarlılık deneylerinin yapılmasına devam edilmesi, önem taşımaktadır.

Tablo 1. Beta hemolitik streptokok gruplarının örneklerle göre dağılımı

Grup (n)	Boğaz sür.	Cerahat	İdrar	Kan	Balgam	Bronkoalveolar lavaj	Kulak sür.
A (133)	126	3	2	-	1	-	1
B (6)	4	1	-	1	-	-	-
C (6)	6	-	-	-	-	-	-
D (2)	-	-	1	-	-	1	-
E (3)	3	-	-	-	-	-	-
F (23)	22	-	-	1	-	-	-
Toplam(173)	161	4	3	2	1	1	1

P-13/15

STREPTOCOCCUS PYOGENES KÖKENLERİNDE MAKROLİD DİRENCİ

Aydemir S, Göksel SU, Çilli F, Tünger A, Özinel MA

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir.

Ocak- Aralık 2002 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakterioloji Laboratuvarı'nda izole edilen Streptococcus pyogenes kökenlerinin makrolid duyarlılıklarının belirlenmesi amacıyla toplam 109 A grubu streptokok çalışmaya alındı. Bakteri identifikasyonları konvansiyonel yöntemlerle (%5 koyun kanlı agar'da beta hemolitik, katalaz negatif, gram pozitif kok morfolojisinde, 0.04 U basitrasine duyarlı, PYR olumlu) gerçekleştirildi. Makrolid duyarlılığı eritromisin E test (AB BioDisk) stripleri ile belirlendi. Duyarlılık testlerinde Streptococcus pneumoniae ATCC 49619 kontrol kökeni olarak kullanıldı. İncelenen 109 kökenin minimal inhibisyon konsantrasyon (MİK) aralığı 0.016-6 µg/ml, MİK50 değerleri 0.064 µg/ml, MİK90 değerleri de 3 µg/ml idi. Toplam 33 (%30) A grubu streptokok kökeni eritromisine dirençli (MİK≥1 µg/ml) bulunurken, beş (%5) kökende de eritromisine azalmış duyarlılık saptandı. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1998 yılında izole edilen S. pyogenes kökenlerinde %3.2 oranında eritromisin direnci belirlenmiştir. Bu tarihten sonra yeni makrolidlerin kullanıma girmesi ve başka infeksiyon hastalıklarının tedavilerinde bu ilaçların sıkça kullanılır olması eritromisin direncinin bu boyutlara yükselmesinin nedeni olarak gösterilebilir.

P-13/16

IN VITRO ACTIVITY OF TELITHROMYCIN COMPARED TO MACROLIDES AND FLUOROQUINOLONES AGAINST STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE, HAEMOPHILUS INFLUENZAE AND MORAXELLA CATARRHALIS

Küçükbasmacı Ö¹, Gönüllü N¹, Aktaş Z², Gürol D², Berkiten R²¹ Institute of Experimental Medical Research, Istanbul University, Istanbul² Istanbul Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Istanbul University, Istanbul

This study has the objective of comparing the *in vitro* activity of the ketolide telithromycin with those of macrolides and fluoroquinolones against major respiratory pathogens recently isolated in a Turkish university hospital. A total of 336 strains including 83 S.pneumoniae, 168 H.influenzae and 85 M.catarrhalis isolated from outpatients with CA-RTIs were examined. MICs were determined by the agar dilution method. Of the 83 S.pneumoniae isolates, 25.3% (21/83) were intermediately resistant and 10.8% (9/83) were highly resistant to penicillin G. Telithromycin demonstrated 4-8 fold higher potent activity against S.pneumoniae than all the macrolide antibiotics. In fact, telithromycin (MIC90, 0.008 µg/ml) was the most active compound against S.pneumoniae among all the antibiotics tested. Both penicillin G resistant and penicillin G susceptible S.pneumoniae strains were highly susceptible to telithromycin, moxifloxacin and gemifloxacin. MIC90 of gemifloxacin was two fold lower than that of moxifloxacin and 32 fold lower than those of both ciprofloxacin and levofloxacin. Of the 168 H.influenzae isolates, seven (4%) were β-lactamase positive. Telithromycin (MIC90, 4 µg/ml) was more active than erythromycin (MIC90, 8 µg/ml) or clarithromycin (MIC90, 16 µg/ml) and was as active as azithromycin (MIC90, 4 µg/ml). β-lactamase status did not seem to affect the activity of telithromycin, macrolides or fluoroquinolones. All four fluoroquinolones were highly active against H.influenzae and the most active compound was gemifloxacin with a MIC90 of 0.015 µg/ml. The MIC90 values for M. catarrhalis of macrolides and telithromycin ranged from 0.015 to 0.06 µg/ml. Against M. catarrhalis, the activities of the four fluoroquinolones were similar and their MIC90 were within two dilution steps of each other while gemifloxacin was superior to others with a mode MIC of 0.015 µg/ml.

P-13/17

İLKOKUL ÇOCUKLARINDA NAZOFARENKSTE S. PNEUMONIAE TAŞIYICILIK ORANI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI

Refik MT¹, Durmaz B¹, Kalcıoğlu T², Duman B¹, Aktaş E¹, Çizmeci Z¹¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Malatya² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB AD, Malatya

S. pneumoniae, tüm dünyada yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden önemli bir enfeksiyon etkenidir. Nazofarenks kolonizasyonu ciddi enfeksiyonlar için önemli kaynak olabilir. Özellikle çocuklardaki nazofarenks kolonizasyonu bakterinin okullarda, kreşlerde ve aile içinde yayılmasında önemli rol oynayabilir. Son zamanlarda S. pneumoniae'nin penisilin ve diğer antibiyotiklere direnç oranlarında artış gözlenmektedir. Çalışma, farklı sosyo-ekonomik düzeye sahip ilkökul çocuklarında nazofarenkste S. pneumoniae taşıyıcılık oranını belirlemek ve antibiyotik duyarlılığını tespit etmek amacıyla yapıldı. Üç ilkökul ve bir yetiştirme yurdunda yapılan taramada yaşları 4 ile 15 arasında değişen toplam 909 çocuktan nazofarenks sürüntü kültürü yapıldı. İzole edilen 172 S. pneumoniae suşunun NCCLS kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile antimikrobial duyarlılık testi yapıldı. Tüm okullardaki genel taşıyıcılık oranı % 18.92 (172/909) bulundu. Bu oran düşük, orta ve yüksek sosyo-ekonomik düzeye sahip çocukların devam ettiği okullarda sırasıyla % 23.43, % 23.16 ve %9.82 bulundu. Taşıyıcılık oranı yüksek sosyoekonomik düzeye sahip çocukların devam ettiği okulda anlamlı olarak daha düşüktü (p<0.001). Bu oran yetiştirme yurdunda % 1.83 idi. Tüm suşlar vankomisin, moksifloksasin ve levofloksasine duyarlıydı. Direnç oranı penisilin için % 20.93, trimetoprim-sulfometaksazol için % 25.58, tetrasiklin için % 11.05, eritromisin için % 4.65 ve klindamisin için % 4.07 olarak tespit edildi. Penisilin direnci E-test yöntemi ile doğrulandı. S. pneumoniae kolonizasyonu sosyo-ekonomik düzeyin artması ile anlamlı bir şekilde azalma göstermektedir.

P-13/18**HEMOKÜLTÜRLERDEN ÜRETİLEN VİRİDANS STREPTOKOKLARIN PENİSİLİNE DİRENÇ DURUMU**

Mete B, Murtezaoğlu A, Hakko E, Hondur N, Mert A, Tabak F, Öztürk R

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Normalde oral floranın bir üyesi olan viridans streptokoklar, bakteremi, sepsis, endokardit, menenjit tablosuna yol açabilmektedir. Son yıllarda febril nötropenik hastalarda görülen bakteremilerde sıklıkları artmaktadır. Viridans streptokoklar, tedavilerinde ilk seçenek antibiyotiklerden biri olan penisiline ve diğer beta laktam antibiyotiklere karşı giderek artan oranda direnç kazanmaktadır. Bu çalışmamızda birimimizde hemokültürlerden üretilen viridans streptokoklarda penisiline karşı direnç durumu araştırılmıştır. Ocak 2000- Aralık 2002 tarihleri arasında hemokültürlerden (BACTEC 9240) üretilen, klasik ve ticari (Crystal; becton Dickinson, Maryland, USA) mikrobiyolojik yöntemlerle viridans streptokok olarak belirlenen 28 kökende disk difüzyon metoduyla antibiyotik direnci belirlenmiş, bütün kökenlerde E test yöntemiyle penisilin MİK değerleri araştırılmıştır. Penisiline karşı yüksek düzeyde direnç saptanmadı; ve orta düzeyde direnç 14 (% 50) kökende saptandı. Glikopeptidlere karşı direnç saptanmadı. Sonuç olarak, merkezimizdeki viridans streptokoklarda yüksek orandaki orta düzey direnç dikkate alınarak, empirik seçimde uygun antibiyoterapi planlanmalıdır.

P-13/19**ENTEROKOKLARDA YÜKSEK DÜZEY AMİNOGLİKOZİD DİRENÇİ VE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI**

Çiçek-Şentürk G, Erdem İ, Yüksel S, Çiçekler N, Göktaş P

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Haydarpaşa Numune Hastanesi, İstanbul

Enterokoklarda özellikle yüksek düzey aminoglikozid direncinin (YDAD) varlığı tedavide önemli bir sorun olmaktadır. Bu çalışmada hastanemizdeki yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen enterokoklardaki yüksek düzey aminoglikozid direnci ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı araştırılmıştır. Çalışmaya Haziran 2001- Mayıs 2002 tarihleri arasında hastanemizde yatan hastaların klinik örneklerinden izole edilen 49 enterokok suşu dahil edilmiştir. Suşların YDAD' i standart agar dilüsyon tarama yöntemi kullanılarak, yüksek düzey gentamisin direnci (YDGD) de yüksek içerikli disk difüzyon yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Kontrol suşu olarak E. faecalis ATCC 29212 kullanılmıştır. Enterokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ise disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. E. faecalis türlerinin 10 (% 32.2)' unda YDGD, 15 (% 48.3)' inde YDSD; E. faecium türlerinin 10 (% 66)' unda YDGD, 10 (% 66)' unda YDSD saptanmıştır. Tüm suşların 18 (% 36.7)' inde, E. faecalis suşlarının 6 (% 29)' sinda , E. faecium suşlarının 8 (% 53)' inde hem YDGD hem de YDSD tespit edilmiştir. İki E. durans suşunun birisinde YDGD ve YDSD birlikte bulunurken, diğerinde YDAD saptanmamıştır. E. avium suşunda YDAD tespit edilmemiştir. Aynı sonuçlar yüksek içerikli disk difüzyon yönteminde de saptanmıştır. 49 enterokok suşunun çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ise Tablo'da verilmiştir. E. faecium türlerinde sulbaktam-ampisilin, amoksisilin-klavunat, kloramfenikol ve kinolon grubu antibiyotiklere direncin E. faecalis türlerine göre daha fazla olduğu görülmüştür. Enterokokal infeksiyonların tedavisinde YDAD' nin olması ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Bu nedenle bu tür infeksiyonların tedavisi planlanırken, YDAD' nin dikkate alınması ve bu direncin araştırılması gerekmektedir.

TABLO. Enterokokların çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları

	AMC	SAM	VA	TEI	CIP	LEV	MOX	C	Toplam
E. faecalis	26	26	31	31	21	23	22	25	31
E. faecium	3	5	15	15	8	9	9	11	15
E. durans	1	2	2	2	1	2	2	2	2
E. avium	1	1	1	1	1	1	1	1	1

AMC: Amoksisilin-klavunat, SAM: Sulbaktam-ampisilin, VA: Vankomisin, TEI: Teikoplanin, CIP: Siprofloksasin, LEV: Levofloksasin, MOX: Moksifloksasin, C: Kloramfenikol

P-13/20**YÜKSEK DÜZEY AMİNOGLİKOZİD DİRENÇLİ ENTEROKOKLARDA VANKOMİSİN - LEVOLFLOKSASİN, TEİKOPLANİN - LEVOLFLOKSASİN KOMBİNASYONLARININ *İN VİTRO* ETKİNLİĞİ**

Erdem İ, Çiçek-Şentürk G, Yüksel S, Göktaş P

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Haydarpaşa Numune Hastanesi, İstanbul

Enterokoklarda giderek artan yüksek düzey aminoglikozid direnci, ciddi enterokok infeksiyonlarında beta laktam grubu bir antibiyotik ile aminoglikozid kombinasyonunun sinerjistik bakterisidal etkisini ortadan kaldırmaktadır. Bu çalışmada yüksek düzey aminoglikozid direnci olan enterokok suşlarında vankomisin - levofloksasin, teikoplanin- levofloksasin kombinasyonunun in vitro etkinliği araştırılmıştır. Çalışmaya Haziran 2001-Mayıs 2002 tarihleri arasında hastanemizde yatan hastalardan izole edilen yüksek düzey aminoglikozid direnci olan 28 enterokok suşu dahil edilmiştir. Suşların 17'si Enterococcus faecalis, 10'u Enterococcus faecium ve birisi Enterococcus durans olarak idantifiye edilmiştir. Vankomisin- levofloksasin kombinasyonunun in vitro etkinliği dama taşı yöntemi ve vankomisin-levofloksasin, teikoplanin- levofloksasin diskleri arasında sinerjizm ya da antagonizma varlığı ise disk yaklaşım yöntemi ile araştırılmıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre, dama taşı yöntemi ile vankomisin- levofloksasin kombinasyonunun in vitro etkinliği indifferant olarak değerlendirilmiştir. Kombinasyonların hiçbirisinde sinerjizm ya da antagonizma görülmemiştir. Disk yaklaşım yöntemi ile vankomisin-levofloksasin diskleri arasında zon genişlemesi bir suşta (E. faecalis) , teikoplanin-levofloksasin diskleri arasında zon genişlemesi dört suşta (üçü E. faecalis, birisi E. faecium) görülmüş, bu sonuçlar sinerjizm olarak değerlendirilmiştir. Disk yaklaşım sonuçlarında antagonizma saptanmamıştır. Yüksek düzey aminoglikozid direnci olan enterokok suşlarında vankomisin-levofloksasin, teikoplanin- levofloksasin kombinasyonlarında sıklıkla indifferant etki gözlenmesi nedeni ile daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

P-13/21**ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK SUŞLARINDA ANTİBİYOTİK DUYARLILIĞI**

Ustaoglu R, Ak Ö, Özer S

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

Enterokoklar, son yıllarda özellikle hastane kaynaklı infeksiyonların önemli etkenlerindedir. Çalışmamızda 1999- 2001 yılları arasında laboratuvarımızda 30'u idrar, 9'u kan, 5'i yara yeri, 1'i kateter kültüründen izole edilen 45 enterokok suşu, BBL CRYSTAL Gram-Positive ID System (Becton Dickinson Microbiology Systems) ile identifiye edilip, disk difüzyon ve E test ile antibiyotik duyarlılığı araştırılmıştır. Suşların 27'si E. faecalis ve 6'sı E. faecium, 3'er tanesi E. gallinarum, E. raffinosus, E. avium, 2'si E. durans, 1'i E. hirae olarak adlandırılmıştır. Antibiyotik duyarlılık testleri sonucu suşların % 20'sinde ampisilin, %22'sinde levofloksasin, %13'ünde yüksek düzey gentamisin, %20'sinde yüksek düzey streptomisin direnci tespit edilmiş olup, suşların hiçbirinde glikopeptid direnci tesbit edilmemiştir. Sonuçlarımıza göre hastanemizde ki ampisilin, gentamisin ve streptomisin dirençleri ülkemizde ki diğer çalışmalarla benzer bulunmuştur.

P-13/22

ENTEROKOKLARDA ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN ARAŞTIRILMASI

Aktepe OC, Altındış M, Çetinkaya Z, Kiyıldı N, Yumlu N

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Afyon Kocatepe Üniv.Tıp Fak.

Enterokoklar insan normal floralarında yer almakla birlikte, başta üriner sistem ve yara yeri enfeksiyonları ile bakteriyemilerden sıklıkla etken olarak izole edilmektedir. Genellikle çoğul ilaç direnci gösteren bu bakterilere karşı beta-laktam ve aminoglikozid grubu antibiyotiklerin kombinasyonu önerilmektedir. Bu yüzden enterokoklarda diğer antibiyotiklerin yanında yüksek düzey aminoglikozid direncinin saptanması önem kazanmaktadır. Bu çalışmada Şubat 2002 – Şubat 2003 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 37 enterokok suşunun antibiyotik direnci araştırılmıştır. İzolatlar, konvansiyonel yöntemlerle identifikasyonu takiben Crystal Gram Positive ID(BBL) panelleri ile tiplendirilmiştir. Toplam 37 enterokok suşunun 22'si *Enterococcus faecalis*, 9'u *E. faecium*, 3'ü *E. casseliflavus* ve 3'ü diğer enterokoklar olarak tanımlanmıştır. İzolatların antibiyotik direnci standart disk-diffüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Vankomisin, ampisilin, eritromisin, tetrasiklin, siprofloksasin, levofloksasin yanısıra yüksek düzey gentamisin (120 µg) direnci NCCLS kriterlerine göre belirlenmiştir. Beta-laktamaz aktivitesinin saptanmasında nitrofezin çubukları(Oxoid) kullanılmıştır. İncelenen suşların hiçbirisinde vankomisine direnç yada orta duyarlılık saptanmamıştır. Yüksek düzey gentamisin direnci 4 suşta (%10.8) bulunmuştur. Diğer antibiyotikler için saptanan direnç oranları şöyledir; ampisilin % 32.4, siprofloksasin ve levofloksasin % 10.8, eritromisin %51.3, tetrasiklin % 62.1. Beta-laktamaz aktivitesi sadece 5 izolatta gösterilmiştir. Vankomisine direnç olmaması ve yüksek düzey aminoglikozid direncinin göreceli olarak düşük bulunması, bölgemizde enterokoklara karşı bu antibiyotiklerin tedavi seçeneği olarak kontrollü kullanılabilceğini belirtmektedir.

P-13/23

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK TÜRLERİNİN İDENTİFİKASYONU VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ ORANLARININ BELİRLENMESİ

Durmaz ÇB¹, Özcan N², Oktar M¹

¹Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

²Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında yara ve idrar örneklerinden izole edilen 88 enterokok suşunun identifikasyonu ve antibiyotiklere karşı dirençlerinin araştırılması amaçlanmıştır. Yara ve idrar örneklerinden konvansiyonel yöntemlerle izole edilen *Enterococcus* cinsi bakterinin APİ (Bio Mérieux) sistemiyle tür tayini yapılmıştır. Antibiyotik duyarlılıkları NCCLS kriterlerine göre Kirby-Bauer disk diffüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. İzole edilen enterokok suşlarında 54'ünün (%61) *E. faecalis*, 27'sinin (%30) *E. faecium*, 4'ünün (%4.5) *E. avium*, 2'sinin (%2.2) *E. durans* ve birinin (%1.1) *E. raffinosum* olduğu saptanmıştır. Penisilin için %56, Ampisilin için %62, Siprofloksasin için %68, Eritromisin için %61, Tetrasiklin için %54, Nitrofurantoin için %77 direnç tespit edilmiştir. İzole edilen 88 enterokok türünün 26'sında (%29) yüksek düzey gentamisine direnç saptanmıştır. Çalışmamızda izole edilen enterokok türlerinde, Vankomisin ve Teikoplanin'e dirençli suş saptanmamıştır. Beta laktamaz enzim varlığına rastlanmamıştır. Enterokok enfeksiyonları tedavi protokolünde direnç paterninin türlere göre farklılık göstermesi nedeniyle mutlaka tür ayrımı yapılması ve antibiyotik duyarlılık testlerinin araştırılması gerekmektedir.

P-13/24

KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOK VE ENTEROKOKLARIN ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Altunsoy A, Bozkurt G, Tezer Y, Kurt H, Tekeli E

Ankara Üniv. Tıp Fak. Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, ANKARA

Kan kültürü, sepsis ve bakteriyemi nedeni olan enfeksiyon etkenlerini izole etmede önemli bir yöntemdir. Bu çalışmada, Ocak 2002 ve Ocak 2003 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi'nin değişik servislerinden kliniğimize gelen 3535 kan kültürü örneği, BACTEC 9120 otomatize kan kültürü sisteminde, stafilokok ve enterokok üremeleri açısından değerlendirildi. Materyal Metod: En az iki kan kültüründe aynı suş üreyen hastaların kan kültürleri pozitif, en az iki örneğin birinde üreme olan veya ayrı ayrı bakteri üreyenler kontaminasyon olarak değerlendirildi. Tek alınmış kan kültürlerinde olan üremeler değerlendirmeye alınmadı. Mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları NCCLS kriterlerine göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemiyle belirlendi. Belirlenen süre içerisinde üreme saptanan 231 kan kültürünün 25'inde *Enterococcus* spp. üremiştir. Bunların 8 tanesi (%32) Ampisiline dirençli bulunmuştur. Hastanelerde önemli bir sorun olan metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA)'ların kliniklere göre dağılımları dağılımları, sıklık sırasına göre sırasıyla; Genel Cerrahi (%40,5), Nöroşirürji (%24,3), Nöroloji(%13,5) olarak tespit edilmiştir. İzole edilen MRSA ve metisilin duyarlı *S.aureus* (MSSA) suşlarının antibiyotik duyarlılıkları Tablo-1 ve 2'de yer almaktadır. Özellikle MRSA suşlarının, glikopeptidler dışında kalan antibiyotiklere karşı yüksek oranda direnç kazanmış olmaları dikkat çekicidir. Bu durum merkezimizde ciddi olmayan MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde güçlüklerle neden olmakta ve bu tür durumlarda glikopeptid kullanımını gerekli kılmaktadır.

TABLO 1. Kan kültürlerinden izole edilen MRSA suşlarının antibiyotik duyarlılıkları

	Rifampisin n (%)	Siprofloksasin n (%)	TMP-SMZ n (%)	Klindamisin n (%)	Fusidik asit n (%)
Duyarlı	2 (5,4)	3 (8,1)	32 (86,4)	12 (37,4)	27 (72,9)
Dirençli	35 (94,6)	34 (91,9)	5 (13,6)	25 (62,6)	10 (27,1)
Toplam	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)	37 (100)

TABLO 2. Kan kültürlerinden izole edilen MSSA suşlarının antibiyotik duyarlılıkları

	AMC n (%)	Siprofloksasin n (%)	TMP-SMZ n (%)	Klindamisin n (%)	Penisilin n (%)
Duyarlı	30 (85,8)	30 (85,8)	30 (85,8)	31 (88,6)	16 (45,8)
Dirençli	5 (14,2)	5 (14,2)	5 (14,2)	4 (11,4)	19 (54,2)
Toplam	35 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)	35 (100)

P-13/25**KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN METİSİLİNE DİRENÇLİ STAPHYLOCOCCUS AUREUS KÖKENLERİNİN AZALMIŞ VANKOMİSİN DUYARLILIĞI YÖNÜNDEN ARAŞTIRILMASI**

Midilli K, Kişioğlu S, Altun S, Aygün G, Altaş K

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, iÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Vankomisine orta derecede duyarlı *Staphylococcus aureus* (VISA) terimi; *S. aureus*'da vankomisine karşı azalmış duyarlılığı ifade etmektedir. İlk VISA olgusu 1996 yılında Japonya'dan bildirildikten sonra günümüze kadar çeşitli ülkelerden giderek artan sayıda bildirilmeye devam etmektedir. Şu ana kadar ülkemizden bildirilen VISA kökeni yoktur. Bu çalışmamızda Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gelen klinik örneklerden izole edilen metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarını vankomisine karşı azalmış duyarlılık yönünden inceledik. Şubat-Aralık 2002 tarihleri arasında laboratuvarımızda izole edilen 150 MRSA kökeni çalışmaya dahil edildi. -80 °C de saklanan tüm örnekler Tiyoglukonatlı Buyyonda 1 gece inkübe edildikten sonra 0,5 McFarland olacak şekilde hazırlanan süspansiyonun 10^{ul}'si 4 µg/ml vankomisin içeren Brain Heart Infusion (BHI) Agar besiyeri üzerine yayıldı. 24-48 saatlik inkübasyondan sonra sonuçlar değerlendirildi. Bu besiyerinde üreyen koloniler daha sonra vankomisin içermeyen ve 8 µg/ml vankomisin içeren Brain Heart Infusion (BHI) Agar besiyerine pasaj alındı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz MRSA kökenlerinden 6 tanesinde 48 saatlik inkübasyondan sonra 4 µg/ml vankomisin içeren BHI Agar besiyerinde 1 ile 5 koloni arasında üreme gözlemlendi. Bu üreyen koloniler vankomisin içermeyen ve 8 µg/ml vankomisin içeren Brain Heart Infusion (BHI) Agar besiyerine aynı anda pasaj alındı. Kökenlerin hiç biri 8 µg/ml vankomisin içeren besiyerinde üremedi. Bir hafta boyunca antibiyotiksiz besiyerlerine günlük pasajlara devam edildi, ancak kökenlerden hiçbirisi tekrar 4 µg/ml vankomisin içeren besiyerine ekildiğinde üremedi. Sonuç olarak kökenlerin hiç birinde kalıcı direnç artışı saptanmadı. Doğrulama için standart MRSA kökenine ile paralel olarak şüpheli kökenlerin mikrodilüsyon yöntemi ile vankomisin MİK'leri değerlendirildi. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen klinik örneklerden izole edilen 150 MRSA kökeninde azalmış vankomisin duyarlılığı saptanmadı. Bu sonuçlar şu an itibariyle hastanemizde VISA'nın bir sorun teşkil etmediğini düşündürmektedir.

P-13/26**METİSİLİNE DİRENÇLİ STAFİLOKOK SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI**

İris N, Ermen T, Yıldırım K T

SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

İdrar, yara, sperm, vajinal akıntı ve diğer steril vücut sıvılarından izole edilen 246 Metisilin'e dirençli Stafilocok suşunun Vankomisin, Trimetoprim-Sulfometaksazol, Amikasin, Netilmisin, Gentamisin, Siprofloksasin, Ofloksasin, Tetrasiklin ve Kloramfenikol'e duyarlılıkları NCCLS kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Metisilin'e dirençli Stafilocok suşlarının 171'i (%69) MRSA ve 75'i (%31) MRKNS olarak değerlendirilmiştir. İncelemeye alınan tüm suşlar Vankomisin'e duyarlı bulunmuştur. MRSA'larda diğer antibiyotiklere duyarlılık oranları sırasıyla şöyledir; Amikasin'e %77, Ofloksasin'e %55, Trimetoprim-Sulfometaksazol'e %45, Gentamisin'e %32, Tetrasiklin'e %31 ve Kloramfenikol'e %23. MRKNS'lerde ise duyarlılık oranları sırasıyla; Amikasin'e %72, Ofloksasin'e %58, Netilmisin'e %52, Siprofloksasin'e %46, Trimetoprim-Sulfometaksazol'e %42, Gentamisin'e %34, Tetrasiklin'e %31 ve Kloramfenikol'e %28'dir. Bu sonuçlarla glikopeptidler dışında diğer tedavi seçenekleri değerlendirildiğinde MRSA ve MRKNS'lerde sırasıyla Amikasin (%77 ve %72), ve Kinolon'lara (%55 ve %58) orta derecede bir duyarlılık olduğu; diğer antibiyotiklere ise oldukça yüksek direnç oranlarının bulunduğu saptanmıştır.

P-13/27**METİSİLİNE DİRENÇLİ VE METİSİLİNE DUYARLI STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARININ VANKOMİSİN VE TEİKOPLANİN İÇİN MİNİMAL İNHİBİTÖR KONSANTRASYONLARININ ARAŞTIRILMASI**

Güriz H, Çiftçi E, Aysev AD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Staphylococcus aureus suşları sık karşılaşılan enfeksiyonların başta gelen etkenlerindedir. *S. aureus* suşlarının antibiyotiklere direnç geliştirmesi bu mikroorganizmanın etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde güçlükler yaratmaktadır. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) suşlarının oluşturduğu enfeksiyonların tedavisinde vankomisin ve teikoplanin gibi glikopeptid antibiyotiklerin kullanılması önerilmektedir. Ancak son yıllarda glikopeptid-intermediate *S. aureus* (GISA) suşlarının ortaya çıkışı glikopeptid antibiyotiklere duyarlılığın izlenmesi gerektiğini göstermiştir. AÜTF Çocuk Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda 1994-2001 yılları arasında çocuk ve erişkin hastalardan izole edilen toplam 205 *S. aureus* suşunun vankomisin ve teikoplanin için minimal inhibitör konsantrasyonları (MIC) broth dilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır. Bu suşların 116'sı MRSA ve 89'u metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşuydu. Suşların izole edildikleri başlıca bölgeler cerrahi yara (%46), kan (%12.7) ve trakeal aspirat (%10) kültürüydü. MRSA ve MSSA suşlarının vankomisin için MIC50 değeri 0.5 µg/mL ve MIC90 değeri 1.0 µg/mL bulundu. Buna karşın MSSA suşlarının teikoplanin için MIC50 (0.5 µg/mL) ve MIC90 değeri (1.0 µg/mL) MRSA suşlarının teikoplanin için MIC50 (2.0µg/mL) ve MIC90 değerinden (4.0 µg/mL) belirgin biçimde daha yüksek bulundu. Bizim çalışmamızda glikopeptidlere dirençli veya intermediate duyarlı *S. aureus* suşuna rastlanmamasına karşın MRSA suşlarında MSSA suşlarına göre teikoplanin MIC düzeylerinde artış saptanması direncin gelişebileceği açısından uyarıcı olmalıdır.

P-13/28**YANIK YARASI İNFEKSİYONLU HASTALARDA ÜRETİLEN PSEUDOMONAS TÜRLERİNİN ANTİMİKROBİKLERE DİRENÇ DURUMLARI**Sever Sönmez N¹, Mamel Torun M¹, Demirci M¹, Çetinkale O², Bahar H¹*¹İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul**²Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı*

Bu çalışmada Mart 2001 – Temmuz 2002 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim dalına bağlı yanık ünitesine başvuran hastalara ait, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı laboratuvarımızda çalışılan 168 yanık yarası sürintüsünden üretilen 64 *Pseudomonas* kökeninin tür tanımları yapılmış kökenlerin beta – laktamaz aktiviteleri ve çeşitli antimikrobik maddelere invitro duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır. Üretilen kökenlerin tür tanımları Sceptor *Pseudomonas* MIC/ID panel (Becton Dickinson Microbiology System Maryland/USA) ile yapılmıştır. Duyarlılıkların belirlenmesi disk difüzyon yöntemi ile yapılmış, *P.aeruginosa* ATCC 27853 kökeni standart köken olarak kullanılmıştır. Tür tanımları yapılarak *Pseudomonas aeruginosa* olduğu belirlenen 64 kökenin 46 (%71.87)'da beta-laktamaz oluşumu nitrocefim stikleri ile tespit edilebilmiştir. Kökenlerin 62(%96.88)'si piperasiline, 64(%100)'ü seftriaksona, 60(%93.75)'i seftazidime, 60(%93.75)'i sefepime, 57 (% 89.07)'si imipeneme, 59(%92.19)'ü meropeneme, 64(%100)'ü aztreonama, 29(% 45.32)'ü piperasiline-tazobaktama, 64(% 100)'ü gentamisine, 63(98.44)'ü tobramisine, 48(%75.01)'i amikasin'e, 59 (%92.19)'ü ofloksasiline, 24(%37.5)'ü siprofloksasiline, 59(%92.19)'ü levofloksasiline, 64(%100)'ü trimetoprim-sulfametoksazole dirençli tesbit edilmiştir. Bu çalışmada hastane enfeksiyonlarından sorumlu tutulan ve yanık yaralarında oluşturduğu enfeksiyonlarla hekimlere tedavide sorun yaratan dirençli *Pseudomonas* kökenlerinin yaşamı tehdit eden etkenlerden olduğu vurgulanmak istenmiştir.

P-13/29

DERİ VE YUMUŞAK DOKU İNFEKSİYONLARINDAN İZOLE EDİLEN MRSA'LARIN FUSİDİK ASİT VE MUPIROCİN DUYARLILIĞI

Şenbayrak Akçay S¹, Oğuzoğlu N¹, Küçükercan M¹, Şengöz İnan A², Çobanoğlu F¹

¹Haydarpaşa Numune Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul

²Haydarpaşa Numune Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Deri ve yumuşak doku infeksiyonları her yaş grubunda en yaygın görülen infeksiyonlar olup etkenler arasında Streptokoklar ve *Staphylococcus aureus* ilk sıralarda yer almaktadır. Stafilokok infeksiyonlarının tedavisinde metisilin direnci en önemli sorunlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında fusidik asit ve mupirocin topikal olarak kullanılan antimikrobiyaller olarak tedavide yer almaktadır. Biz de hastanemizdeki deri ve yumuşak doku infeksiyonlarından izole edilen MRSA'ların fusidik asit ve mupirocin duyarlılığını belirlemeyi amaçladık. Materyal Metod: Haydarpaşa Numune Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına Ocak 2002- Aralık 2002 tarihleri arasında gelen 75 hastaya ait 75 adet MRSA suşu bu çalışmaya alındı. Tüm suşlar çalışılmaya kadar -20 °C de stoklandı. Oxacillin (1µg), Fusidik asit ve Mupirocin diskleri (OXOİD) kullanılarak duyarlılıkları Disk Diffüzyon yöntemi ile NCCLS M2-A7'ye göre yapıp M100- S11 e göre yorumlandı. Kontrol suşu olarak *S.aureus* ATCC 25923 kullanıldı. 75 adet MRSA suşunun duyarlılıkları sırasıyla mupirocin için % 91, fusidik asit için % 84 olarak saptandı. Mupirocin için orta derecede duyarlı suş saptanamazken, fusidik asit için orta derecede duyarlı suş oranı % 4 olarak bulunmuştur. Tüm suşların % 84 ü her iki her iki antimikrobiyale duyarlı bulunurken, % 8'i her ikisinde de dirençli bulunmuştur. Fusidik aside dirençli mupirocine duyarlı suş oranı % 2,6 iken mupirocin dirençli fusidik asit duyarlı suş oranı % 1,3 bulunmuştur. Sonuç: MRSA'ların topikal tedavisinde mupirocin ve fusidik asitin halen etkili antimikrobiyaller olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda klinikle paralel çalışmalara ihtiyaç vardır.

P-13/30

YARA ÖRNEKLERİNDEN İZOLE EDİLEN STAFİLOKOK SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARININ ARAŞTIRILMASI

Özcan N¹, Durmaz ÇB², Oktar M²

¹Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

²Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarında, 1999-2002 yılları arasında değişik kliniklerden gönderilen yara örneklerinden izole edilen 1080 stafilokok suşunun NCCLS kriterlerine uyularak Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çeşitli antibiyotiklere dirençleri araştırılmıştır. Klasik yöntemlerle suşların 670'i *S. aureus* 410'u koagülaz negatif stafilokok (KNS) olarak tanımlanmıştır. *S. aureus* suşunun 260'ı (%38) Metisiline dirençli (MRSA) olduğu belirlenirken, KNS suşunun 220'si (% 53) Metisiline dirençli (MRKNS) olduğu saptanmıştır. Çalışılan suşların antibiyotiklere di-

renç yüzdeleri tabloda gösterilmiştir. Çalışılan antibiyotiklerin direnç oranları, Metisiline dirençli suşlarda duyarlı olanlardan daha yüksek saptanmıştır. Vankomisine dirençli suşa rastlanmamıştır. Metisiline dirençli suşlara karşı daha etkili antibiyotikler sırasıyla TMP/SMX, Fusidik Asit, Amikasin, Siprofloksasin, Gentamisin olarak sıralanmıştır.

TABLO. Metisiline duyarlı ve dirençli S.aureus ve KNS suşlarının in-vitro antibiyotiklere direnç oranları (%)

Antibiyotikler	MSSA	MRSA	MSKNS	MRKNS
Sefazolin	33	100	2	100
Eritromisin	30	70	25	65
Tetrasiklin	48	65	30	65
Gentamisin	14	62	6	60
Amikasin	4	60	0	55
Siprofloksasin	0	62	15	58
Fusidik Asit	3	16	22	30
TMP/SMX	9	15	20	26

P-13/31

SAĞLIK PERSONELİ VE NORMAL POPÜLASYONDA NAZAL STAPHYLOCOCCUS AUREUS TAŞIYICILIĞI VE ANTİBİYOTİK DİRENÇİ

Yazgı H¹, Ertek M², Özbek A¹, Kadanalı A²

¹Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Erzurum

²İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Erzurum

Stafilokoklar çevrede yaygın olarak bulunurlar. İnsan *Staphylococcus aureus* için doğal bir rezervuardır. *S. aureus* taşıyıcılığına en sık burun, aksilla ve perineal bölgede rastlanmaktadır. Çalışmada, normal populasyon ve hastanede çalışan sağlık personeli arasında nazal *S. aureus* taşıyıcılığının araştırılması ve her iki gruptan izole edilen kökenlerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla 262 sağlık personeli ve 75 sağlıklı gönüllü çalışma kapsamına alınmıştır. Yapılan inceleme sonucunda sağlık personelinde % 27.5 ve kontrol grubunda ise %24.0 oranında nazal *S. aureus* taşıyıcılığı saptanmıştır. Sağlık personelinde izole edilen *S. aureus* kökenlerin % 9.7'inde metisiline direnç saptanmış iken kontrol grubunda metisiline dirençli kökene rastlanmamıştır. *S. aureus* nazal kolonizasyonu yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın (p>0.05), metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) taşıyıcılığı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05). İzole edilen tüm *S. aureus* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları incelenmiş ve hastane personelinde kolonize olan metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) kökenlerinde fusidik aside %11, eritromisine %18, klindamisine %12 oranında direnç saptanırken normal populasyondan izole edilen MSSA'larda bu antibiyotiklere direnç saptanmamıştır. Tetrasiklin ve penisilin direnci her iki grupta benzer oranlarda iken trimetoprim/sulfamethoksazol direnci hastane personelinde kolonize olan kökenlerde, sağlıklı populasyona göre, yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın sonucunda; sağlık çalışanlarında *S. aureus*'la kolonizasyon sıklığından öte dirençli kökenlerle kolonizasyonun daha önemli bir risk olduğu kanısına varılmıştır.

P-13/32

**STAPHYLOCOCCUS AUREUS KÖKENLERİNDE
MAKROLİD-LİNKOZAMİD-STREPTOGRAMİN DİRENÇİ**

Kişioğlu S, Karataş A, Aygün G, Midilli K, Altaş K

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
AD, İstanbul

Son yıllarda stafilkoklarda makrolid-linkozamid-streptogramin (MLS) direnci özellikle makrolid ve klindamisin günlük kullanımında yeri olabileceği için önem kazanmaktadır. Bu direnç rutin disk difüzyon yöntemlerinde ancak özel dizilim uygulanırsa belirlenebilir. Bu çalışmada Staphylococcus aureus kökenlerinde antibiyotik direnci ve MLS direnç fenotipleri araştırılmıştır. Bu çalışmada, 2002 yılında laboratuvarımıza gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen 219 (161 MRSA, 58 MSSA) S. aureus kökeni değerlendirilmiştir. Bakteriler klasik yöntemlerle (tüp-te koagülaz +, DNaze+) tanımlanmış, antibiyotik duyarlılıkları NCCLS önerilerine uygun olarak disk difüzyon yöntemiyle çalışılmış, ayrıca yeni ve özellikle MRSA kökenlerinde uygun bir seçenek olabilen fusidik asit duyarlılıkları da incelenmiştir. Eritromisin dirençli S. aureusların direnç fenotipleri eritromisin ve klindamisin kullanılarak çift disk testi ile tanımlanmıştır. Sonuçlar eritromisin ve klindamisin her ikisine dirençli ise yapısal, klindamisin zonusunun eritromisine bakan tarafında düzleşme oluşmuşsa indüklenebilir MLS direnci olarak değerlendirilmiş, ayrıca eritromisin dirençli olduğu halde klindamisin zonusunda herhangi bir daralma gözükmemesi MSB tipi makrolid direnç olarak değerlendirildi. Çalışılan 161 MRSA, 58 MSSA'nın çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ve MLSB dirençleri tabloda gösterilmiştir. Sonuçta MLSB direnci özellikle MRSA kökenlerinde önemli oranda bulunmakta ve özel dizilimli disk difüzyon uygulanmazsa atlanabilmektedir. MSSA kökenlerinde MLS direnci seyrek rastlansa da tedavi başarısızlığı olabileceğinden dikkat edilmelidir.stafilkok disk difüzyon testlerinde MLS direnci belirlenebilecek yaklaşımlar rutin olarak kullanılmalıdır.

TABLO. Stafilkoklarda direnç ve direnç fenotipi

Antibiyotik Adı	MRSA n:161 Duyarlı (%)	MSSA n:58 Duyarlı (%)
Teikoplanin	161 (%100)	58 (%100)
Vankomisin	161 (%100)	58 (%100)
Ko-trimoksazol	142 (%88.1)	55 (%94.8)
Kloromfenikol	148 (%91.9)	55 (%94.8)
Fusidik Asit	126 (%78.2)	52 (%89.6)
Rifampin	14 (%8.6)	53 (%91.3)
Siprofloksasin	5 (%3.1)	54 (%93.1)
Tetrasiklin	10 (%6.2)	46 (%79.3)
Penisilin	1 (%0.6)	11 (%18.9)
Gentamisin	10 (% 6.2)	56 (%96.5)
Direnç Fenotipi	Direnç(%)	Direnç (%)
Yapısal MLSB	100 (%62.1)	4 (%6.8)
İndüklenebilir MLSB	45 (%27.9)	4 (%6.8)
MSB	6 (%3.7)	2 (%3.4)

TABLO. (P-13/34)

		levofloksasin	ofloksasin			levofloksasin	ofloksasin
Gram pozitifler	sayı	direnç(%)	direnç(%)	Gram negatifler	sayı	direnç(%)	direnç(%)
KNS	281	8.9	16.4	E.coli	529	11.6	11.7
S.aureus	98	4.1	9.2	Proteus spp	116	0.9	0.9
Enterococcus spp	65	9.2	44.8	Klebsiella spp.	86	14	15.1
Streptococcus spp	44	0	27.8	Enterobacter spp.	54	1.9	1.9
				Nonferment. bakt.	52	11.5	11.3

P-13/33

**KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN METİSİLİN DİRENÇLİ
STAPHYLOCOCCUS AUREUS SUŞLARININ ÇEŞİTLİ
ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DUYARLILIKLARI**

Tezer Y, Altınsoy A, Bozkurt G, Memikoğlu O, Azap A, Tekeli E

Ankara Ü.Tıp Fak., Kl. Bbakt. Ve İnfeksiyon Hast.AD., Ankara

Günümüzde VRSA(Vankomisin dirençli Staphylococcus aureus)'a bağlı infeksiyonlar bildirilmeye başlanmışken,MRSA(Metisilin dirençli Staphylococcus aureus)infeksiyon tedavisinde glikopeptidlerin kullanımı,henüz birkaç tane olan bu infeksiyonların hızla yayılmasını kaçınılmaz hale getirecektir.Bu yüzden glikopeptid antibiyotikler yerine alternatif ajanların kullanımı ile,glikopeptidteki direnç yayılımı önenebilecektir.Buradan yola çıkarak biz de hastanemizde izole edilen MRSA suşlarının,glikopeptid dışı antibiyotiklere duyarlılık profilini belirlemeyi amaçladık. 1 Ocak-31 Aralık 2002 tarihleri arasında,kliniğimiz bakteriyoloji laboratuvarında,farklı hastalardan izole edilen,infeksiyon etkeni olduğu kabul edilen, MRSA suşlarının rifampisin,fusidik asit,siprofloksasin,klindamisin ve kotrimoksazol karşı duyarlılıklarını NCCLS standartlarına göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı. MRSA suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık yüzdeleri Tablo 1'de belirtildiği gibi bulunmuştur. İzole ettiğimiz MRSA suşlarının % 36'sı genel cerrahi,%31'i nöroloji kliniğinden gönderilmiş örneklerdendi.Suşların %46'sı abse- yara,%24'ü trakeal aspirat kültürlerinden izole edilmişti. Yaşamı tehdit eden MRSA infeksiyonları dışındaki,hastane infeksiyonlarında glikopeptid antibiyotikler yerine kotrimoksazol,fusidik asit ve daha az etkin olan klindamisin kullanılabilir.MRSA infeksiyonları için kullanımı önerilen,rifampisin ve siprofloksasine karşı görülen yüksek direnç,bu iki antibiyotiğin hastanemizde kullanımını engellemektedir.

TABLO 1. MRSA suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılığı

	Rif.	Cip.	SXT	CC	FA
DUYARLI n %	26(10.1)	16(4.6)	340(96.0)	148(59.2)	258(95.5)
DİRENÇLİ n%	232(89.9)	334(95.4)	14(4.0)	102(40.8)	12(4.5)
TOPLAM	258	350	354	250	270

Rif: Rifampisin, Cip: Siprofloksasin, SXT: Kotrimoksazol,
CC: Klindamisin, FA: Fusidik asit

P-13/34

**LEVOFLOKSASİNİN GRAM POZİTİF VE GRAM
NEGATİF BAKTERİLERE KARŞI ETKİNLİĞİNİN OFLOKSASİN İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Ayaşlıoğlu E, Kaygusuz S, Cerit L, Küçük S, Çeken S, Kılıç D

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji A.D, Kırıkkale

Levofloksasin, klinik olarak önemli Gram negatif, Gram pozitif mikroorganizmalara etkinliği yüksek olan bir üçüncü kuşak kinolonudur. Bu çalışma Ocak-Aralık 2002 tarihleri arasında poliklinikten başvuran hastalardan değişik klinik örneklerinden izole edilen mikroorganizmalar çalışmaya dahil edildi. Levofloksasinin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı direnci NCCLS standartlarına göre disk difüzyon yöntemiyle araştırıldı ve ofloksasinin direnci ile karşılaştırıldı. Mikroorganizmaların dağılımı (n) ve elde edilen direnç oranları (%) tabloda gösterildi. Levofloksasinin ve ofloksasinin Gram negatif etkinliği bezer olarak bulundu. Levofloksasinin Gram pozitif etkinliği ise ofloksasine göre daha yüksek olup, özellikle bu etkenlerle meydana gelen infeksiyonların tedavisinde önemli bir alternatif olarak görülmektedir.

P-13/35

2001-2002 YILLARINDA İZOLE EDİLEN TOPLUM VE HASTANE KÖKENLİ *E. COLİ*LERDE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

Akçam Z, Kaya O, Gürdal H, Yaylı G

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Isparta

E. coli, Escherichia ailesi içinde en önemli tür ve sık karşılaşılan önemli bir patojendir. Kalın barsak florasında, en yaygın bulunan fakültatif anaerob bakteridir. Normal flora üyesi olarak barsaklarda patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunu önlerken aynı zamanda çoğu bakteriyel infeksiyondan sorumludur. Toplum ya da hastane kaynaklı olan üriner sistem infeksiyonlarının en sık rastlanan etkeni *E.coli*'dir. Bu çalışmada toplum kökenli ve hastanede yatan hastalardan izole edilen idrar kaynaklı *E.coli* suşlarında antibiyotik duyarlılık sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Laboratuvarımızda izole edilen, 129 toplum kökenli, 120 hastane kökenli suş, rutin duyarlılık testlerinde yer alması önerilen antibakteriyellere olan duyarlılıkları açısından karşılaştırıldı. Tablo 1.'de gösterilmiştir. Hastane kökenli suşlar, tüm antibiyotiklere daha dirençli olup, her iki epidemiyolojik grupta da en dirençli görülen antibiyotiğin ampisilin (%48.8 ile % 83.3), en az dirençli görülen antibiyotiğin ise amikasin (%0.7 ile % 4.1) olduğu saptanmıştır.

TABLO 1. Toplum ve hastane kökenli *E.coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık durumu

	Hastane kökenli		Toplum kökenli	
	S	R	S	R
AMP	66	63	20	100
SAM/AMC	110	19	65	55
CXM	122	7	93	27
CRO	127	2	97	23
ZOX	127	2	107	13
CN	125	4	103	17
AK	128	1	115	5
CİP	108	9	74	37
SXT	78	26	42	46

AMP: Ampisilin, SAM/AMC: sulbaktam ampisilin/amoksisilin klavulanat, CRO: seftriakson, ZOX: , CN: gentamisin, AK: amikasin, CİP: siprofloksasin, SXT: kot-

P-13/36

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ESCHERICHIA COLI* SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DUYARLILIKLARI

Tezer Y, Bozkurt G, Altınsoy A, Azap A, Memikoğlu O, Tekeli E

Ankara Ü.Tıp Fak., Kl. Bbakt. Ve İnfeksiyon Hast.AD., Ankara

Escherichia coli suşlarında, antimikrobiyal direnç gittikçe artan oranlarda karşımıza çıkmaktadır. Bu direnç oranlarındaki artış, ulusal olduğu kadar uluslararası düzeyde, izleme gerektiren bir sorun olmuştur. Bu nedenle hastanemizde izole edilen *E.coli* suşlarının, bu infeksiyonlarda çok sık tercih edilen, bazı antibiyotiklere duyarlılık profilini belirlemeyi amaçladık. 1 Ocak-31Aralık 2002 tarihleri arasında, kliniğimiz bakterioloji laboratuvarında, farklı hastalardan izole edilen ve infeksiyon etkeni olduğu düşünülen *E. coli* suşlarının ampisilin, kotrimoksazol, siprofloksasin, seftriakson ve amikasin'e karşı duyarlılıkları NCCLS standartlarına göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çalışıldı. *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık yüzdeleri tablo-1'de gösterilmiştir. İzole edilen suşların %62'si idrar kültürlerinden elde edilmiştir. *E.coli* tedavisinde ilk seçenek olarak kullandığımız antibiyotiklere karşı artık yüksek diyebileceğimiz direnç oranları bu çalışmada da gösterilmiştir. Kinolon ve seftriaksondaki artan direnç oranları, bu tür antibiyotiklerin kullanımında da uygun bir stratejinin belirlenmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

TABLO. *E. coli* suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılık oranları

	AMP	SXT	CİP	CRO	AK
DUYARLI % n	46(18.9)	212(58.3)	267(73.4)	262(86.8)	340(95.9)
DİRENÇLİ % n	198(81.1)	152(41.7)	97(26.6)	40(13.2)	14(4.1)
TOPLAM	244	364	364	302	354

AMP: Ampisilin, SXT: Kotrimoksazol, CİP:Siprofloksasin,
CRO: Seftriakson, AK: Amikasin

P-13/37

HASTANE KAYNAKLI ÜROPATOJEN *ESCHERICHIA COLI* İZOLATLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ DURUMU

Şahin İ¹, Şencan İ², Kaya D¹, Gülcan A¹, Öksüz Ş¹

¹ 1- A.İ.B.Ü. Düzce Tıp fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

² 2- A.İ.B.Ü. Düzce Tıp fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Hastane kaynaklı üriner sistem infeksiyonları hastane infeksiyonları içinde ilk sırada gelmektedir. ÜSİ'da en çok saptanan etken *Escherichia coli*'dir. *E. coli* infeksiyonlarının empirik tedavisinde lokal antibiyotik direnç oranlarının bilinmesi ve izlenmesi gereklidir. Bu çalışmada Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji laboratuvarına, yatan hastalardan gönderilen idrar örneklerinden izole edilen ve identifikasyonu api 20 E (bioMerieux) kitleri kullanılarak yapılan 151 *Escherichia coli* suşunun direnç durumları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Kökenler sırası ile ampisilin'e %77.4, amoksisilin-klavulonik asit'e %43.8, sefaklor'a %34.1, sefuroksim'e %17.9, seftriakson'a %9.7 seftazidim'e %6.1, imipenem'e %2.2, amikasin'e %3, gentamisin'e %16.1, siprofloksasin'e % 16.3, trimetoprim-sulfametoksazol'a % 42.8 oranında dirençli bulunmuştur. Sonuç olarak çalışmamızda hastane kaynaklı idrar yolu infeksiyonlarında siprofloksasin ve gentamisine karşı oldukça yüksek oranda direnç geliştiği, amikasin ve imipenem'in en duyarlı antibiyotikler olduğu bulunmuştur.

P-13/38

E. COLI İZOLATLARINDA GENİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ (ESBL) VARLIĞI İLE BİRLİKTE SİPROFLOKSASİN DİRENCİ

Üstün C¹, Karademir A², Çelikle N¹, Arslantürk A¹

¹ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bayındır Ankara Hastanesi, Ankara

² İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Özel Bayındır Ankara Hastanesi, Ankara

Özel Bayındır Ankara Hastanesi, klinik mikrobiyoloji laboratuvarında 1 Ocak 2002-31 Aralık 2002 tarihleri arasında izole edilen 549 *E.coli* suşunda çift disk difüzyon yöntemi ile ESBL aranmış, 43 suşta (%7,83) ESBL saptanmıştır. ESBL saptanan 2 örnek (%4,65) sonda ile aspire edilen derin trakeal sekresyonlardan, 2 örnek (%4,65) kan kültüründen, 39 örnek (%90,70) idrar kültüründen izole edilmişlerdir. 43 suşun 36'sında ESBL direnci ile birlikte (%83,72) siprofloksasin direnci saptanmıştır. Beta-laktamaz direnci ile siprofloksasin direncinin birlikte gösterilmesi açısından, bu verilerin temel teşkil edeceği düşünülmektedir

P-13/39

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN *ENTEROBACTER* SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇ ORANLARIYazıcı Y¹, Aydın F¹, Tosun İ¹, Kaklıkkaya N¹, Çaylan R², Köksal İ²¹ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Trabzon² Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Trabzon

Enterobacterler son yıllarda enfeksiyon etkenleri sıralamasında üst sıralara doğru yükselmekte ve çoklu antibiyotik dirençli suşlarla ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada Nisan 2002- Şubat 2003 tarihleri arasında hastanemizde yatan hastaların ve poliklinik hastalarının çeşitli klinik örneklerinden izole edilen Enterobacter suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı direnç oranlarının saptanması amaçlandı. Klinik örneklerden izole edilen Enterobacter suşlarının türleri ve antibiyotik duyarlılıkları sceptor (Becton-Dickinson) ile belirlendi. Toplam 120 klinik örneğin 78'i yatan hastadan 42'si poliklinik hastasından izole edildi. İzolatların 64'ü *E. cloacae*, 46'sı *E. aerogenes*, 5'i *E. sakazakii*, 4'ü *E. agglomerans* ve 1'i *E. gergoviae* idi. İzole edilen Enterobacter suşlarındaki antibiyotik direnci yatan hasta ve poliklinik hastalarında sırasıyla şu şekilde bulundu: ampicilin %94,9, %78,6; amoksisilin/klavulanat %85,9, %83,3; sefazolin/sefalotin %93,6, %83,3; sefuroksim %57,7, %42,6; seftazidim % 52,7, %19; seftriakson %53,8, %30,6; sefotaksim %51,3, %28,6; piperasilin % 65,4, %42,6; amikasin %7,7, %2,4; gentamisin %25,6, %4,8; tobramisin % 43,6, %9,5; siprofloksasin %11,5, %4,8; imipenem %10,2, %4,8; aztreonam %56,4, % 33,3; tetrasiklin %50, %35,7 ve trimetoprim-sulfometaksazol %32,1, % 21,4. Elde edilen sonuçlara göre imipenem direncinin yüksekliliği ve amikasin direncinin düşüklüğü dikkati çekmektedir.

P-13/40

FEBRİL NÖTROPENİ (FEN) ATAKLARI SIRASINDA İZOLE EDİLEN GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE EXTENDED SPECTRUM BETA-LAKTAMAZ (ESBL) VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Yetkin F¹, Güzel Ö¹, Çağlar K², Şenol E¹, Yağcı M³, Acar K³¹ Kl. Bakt. ve İnfeksiyon Hast. ABD., Gazi Ü. Tıp Fak., Ankara² Kl. Mikrobiyoloji ABD., Gazi Ü. Tıp Fak., Ankara³ Hematoloji BD., Gazi Ü. Tıp Fak., Ankara

Ülkemizde artan sıklıkta ESBL üreten gram negatif bakteri türleri saptanmakta ve bu bakterilerin oluşturduğu enfeksiyonların tedavisindeki güçlükler bildirilmektedir. Bu çalışmada FEN atakları sırasında izole edilen gram negatif bakterilerde ESBL varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Eylül 2000 - Ocak 2003 tarihleri arasında FEN atakları sırasında izole edilen gram negatif bakterilerde ESBL üretiminin saptanması için çift disk sinerji testi kullanıldı. Ayrıca antibakteriyel duyarlılıklar disk difüzyon yöntemi ile belirlendi. Toplam 157 izolattan 23'ünde (% 14,6) ESBL pozitifliği saptandı. Sırasıyla *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp. ve *Stenotrophomonas maltophilia* izolatlarında ESBL oluşturma oranları % 19,3, %20, %3,2, %20, %50 olarak saptandı. ESBL pozitif izolatlarda en etkili ajan %91,3 duyarlılık oranı ile imipenem olarak bulundu. Tüm izolatlarda ise en etkili ajanın %82,1 duyarlılık oranı ile sefoperazon/sulbaktam olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar merkezimizdeki FEN atakları sırasında izole edilen gram negatif bakterilerdeki ESBL pozitifliğinin (%14,6), Ocak 1999-Eylül 2000 dönemindeki ESBL pozitifliği (% 8,3) ile karşılaştırıldığında artış gösterdiğine dikkat çekmektedir. FEN saptanan hastalarda gram negatif bakteriyel enfeksiyonlara yanıt, kullanılan beta-laktam antibiyotikle yakın ilişkili olduğundan bu tür hastaları izleyen merkezlerin surveyans çalışmaları ile birlikte ESBL aktivitelerini belirlemeleri antibakteriyel politikaların oluşturulmasında önemlidir.

P-13/41

GSBL ÜRETEBEN BAKTERİLERE KARŞI BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRÜ İÇEREN KOMBİNASYONLARIN ETKİNLİĞİ

Kizirgil A, Yakupoğulları Y, Keçebaş AA, Seyrek A, Aşçı Toraman Z

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

GSBL enzimlerinden bazıları, beta- laktamaz inhibitörlerine duyarlıdır. Bu çalışmada, beta-laktamaz inhibitörü içeren bazı antibiyotiklerin GSBL üreten suşlara karşı invitro etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Anabilim dalımız laboratuvarına gönderilen çeşitli klinik örneklerden izole edilen bakterilerden GSBL ürettiği saptanan 55 *Klebsiella pneumoniae* ve 43 *Escherchia coli* olmak üzere toplam 98 suş çalışmaya alındı. Bu suşların tikarsilin/klavulanik asit (Tlc), amoksisilin/klavulanik asit (XL), sefoperazon/sulbaktam (CPS) duyarlılıkları E-Test (AB Biodisk) yöntemi ile araştırıldı. Çalışılan antibiyotiklerin duyarlılık ve direnç sınırları sırasıyla; Tlc için ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ ve ≥ 128 $\mu\text{g/ml}$, XL için ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ ve ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$, CPS için ≤ 16 $\mu\text{g/ml}$ ve ≥ 64 $\mu\text{g/ml}$ olarak kabul edildi. *K. pneumoniae* suşlarının Tlc, XL ve CPS duyarlılıkları sırasıyla % 7,2, %3,6 ve %32,7 olarak; *E. coli* suşlarının ise sırasıyla %11,6, %4,6 ve %37,2 olarak bulundu. Çalışılan suşların MİK50 ve MİK90 değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. GSBL üreten bakterilerin az bir kısmının incelenen antibiyotiklere karşı duyarlı oldukları saptanmıştır. Bunlardan sefoperazon/sulbaktam'ın GSBL üreten bakteriler ile oluşan enfeksiyonların sağaltımında, duyarlı olması koşulu ile kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

TABLO. *Klebsiella* ve *E. coli* için MİK50 ve MİK90 değerleri ($\mu\text{g/ml}$)

		Tlc	XL	CPS
Klebsiella	MİK50	96	48	32
	MİK90	256	256	128
<i>E. coli</i>	MİK50	64	64	24
	MİK90	256	256	128

P-13/42

GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE İSEPAMİSİN VE DİĞER AMİNOGLİKOZİT ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ

Kaygusuz S, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit D, Kılıç D

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

Aminoglikozitler, özellikle Gram negatif bakteri enfeksiyonlarında kullanılan, protein sentezini inhibe eden, bakterisidal etkili antibiyotiklerdir. Günde tek doz kullanılabilirleri, kombinasyon tedavilerinde uygulanabilirleri avantajının yanında, direnç gelişimi nedeniyle kullanımlarına dikkat edilmesi gerekmektedir. Bu çalışmada Ocak 2002 - Aralık 2002 tarihleri arasında klinik ve poliklinik hastalarından laboratuvarımızda izole edilen Gram negatif bakterilerde 5 çeşit aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç durumu araştırılması amaçlandı. İzole edilen bakteriler koloni morfolojisi, Gram boyanma özellikleri, IMViC testi ve API 20E (bioMerieux) sistemi kullanılarak tanımlandı. Toplam 861 Gram negatif bakteri izolatu [E.coli (n=546; % 63.4), *Enterobacter* spp. (n=56; % 6.5), *Klebsiella* spp. (n=87; % 10.1), *Proteus* spp. (n=116; % 13.5), nonfermentatif bakteriler (n=56; % 6.5)] çalışmaya alındı ve ülkemizde yeni kullanıma giren isepamis (ISP) ile halen kullanılmakta olan amikasin (AK), netilmisin (NET), gentamisin (GN) ve tobramisine (TOB) karşı direnç durumu araştırıldı. NCCLS (M2A6) standartlarına uygun olarak disk difüzyon yöntemi ile gerçekleştirilen çalışmada, isepamis en duyarlı aminoglikozid antibiyotik iken, tobramis en dirençli antibiyotik olarak belirlendi.

TABLO.

Mikroorganizma	ISP	AK	NET	GN	TOB
	n %	n %	n %	n %	n %
E. coli	525 0.4	526 1.3	499 0.4	500 6.6	498 8.8
Enterobacter spp	54 0	54 3.7	54 0	54 0	50 6
Klebsiella spp	86 2.3	86 2.3	86 8.1	69 5.8	69 13
Proteus spp	115 0	114 2.6	116 0	101 4	87 0
Nonferment bakteriler	52 5.7	52 5.8	49 4.1	40 10	40 7.5
p	0.003	0.357	0.003	0.073	0.015
Toplam	832 0.8	832 2.0	804 2.1	764 5.9	744 7.9

P-13/43

HASTANE İZOLATLARINDA AMİNOGLİKOZİD DİRENÇİ

Ertek M¹, Yazgı H², Özkurt Z¹, Uyanık MH², Aktaş O²¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. ERZURUM.² Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Erzurum

Aminoglikozidlere karşı gelişen direnç oranları coğrafi farklılıklar göstermekte bu oranlar kullanılan aminoglikozid türüne ve miktarına bağlı olarak hastaneden hastaneye değişmektedir. Çalışmamızın amacı hastanemizde uzun süredir kullanılan gentamisin netilmisin, ve amikasinle kullanıma yeni girmiş olan isepamisinin hastanede yatmakta olan hastalardan izole edilen gram negatif çomaklara ve stafilokoklara karşı etkinliğini araştırmak ve hastanemizde aminoglikozid kullanım politikasının oluşturulmasında enfeksiyon kontrol komitesine yardımcı olmaktır. Çalışmada, Ağustos-Aralık 2002 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yakutiye Araştırma Hastanesinde çeşitli kliniklerde yatmakta olan hastalardan izole edilen 194 gram negatif çomak (104 E.coli, 34 Enterobacter spp, 27 P. aeruginosa, 16 Proteus spp, 8 Citrobacter spp ve 5 Klebsiella spp) ve 178 stafilokok kökeninin gentamisin, netilmisin, amikasin ve isepamisine direnç oranları disk difüzyon yöntemiyle incelendi. Sonuçlar tablo 1 ve 2 de gösterilmiştir. Gentamisine direncin yüksek saptanması nedeniyle bu antibiyotik kullanımının kısıtlanmasının uygun olacağı kanısına varılmıştır.

TABLO 1. Gram negatif çomaklarda aminoglikozid direnci (%)

Bakteri adı	Gentamisin	Netilmisin	Amikasin	Isepamis
	S R	S R	S R	S R
E.coli (n=104)	83 17	98 2	94 6	100 -
Enterobacter spp (n=34)	65 35	85 15	88 12	94 6
P. aeruginosa (n=27)	38 62	78 22	81 19	85 15
Proteus spp (n=16)	75 25	100 -	87 13	100 -
Citrobacter spp (n=8)	50 50	75 25	100 -	100 -
Klebsiella spp (n=5)	40 60	80 20	80 20	100 -

TABLO 2. Stafilokoklarda aminoglikozid direnci (%)

Bakteri adı	Gentamisin	Netilmisin	Amikasin	Isepamis
	S R	S R	S R	S R
MRSA (n=42)	31 69	81 19	79 21	79 21
MSSA (n=44)	89 11	100 -	100 -	100 -
MRKNS (n=30)	37 63	87 13	80 20	83 17
MSKNS (n=62)	94 6	100 -	100 -	100 -

P-13/44

HASTANE İNFEKSİYONU ETKENİ GRAM NEGATİF ÇOMAKLARDA AMİNOGLİKOZİDLERE DİRENÇ ORANLARI

Aygün G, Yanık S, Bilgiç V, Yaşar H, Uçkan EN, Polat E, Altaş K

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Hastane enfeksiyonları (Hİ) etkeni Gram-negatif çomaklar (GNÇ) sıklıkla antibiyotik direnci nedeniyle tedavide sorun oluşturlar. Aminoglikozidler (AG), bu GNÇ enfeksiyonlarında önerilen kombinasyon tedavi seçeneklerinde sinerjik etkili ajanlar olarak önem kazanmışlardır. Bu çalışmada hastanemizde çeşitli ünite ve örneklerden Hİ etkeni olarak izole edilen en önemli GNÇ'ler (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., ESBL+ *Klebsiella* spp.) AG dirençleri yönünden değerlendirilmiştir. Yöntem: Haziran 2001- Aralık 2002 tarihleri arasındaki 18 aylık sürede farklı ünitelerden Mikrobiyoloji ABD laboratuvarlarında etken olarak üretilen GNÇ'ler toplanmış, yeniden klasik metodlarla gereğinde API (bioMerieux, France) kitleriyle tanımlanmış ve NCCLS önerileri uygulanarak disk difüzyon yöntemiyle antibiyotik duyarlılıkları (Tümü Oxoid kaynaklı Gentamisin 10 µg, Tobramisin 10 µg, Netilmisin 30 µg, Amikasin 30 µg diskleri) belirlenmiştir. İsepamis için değerlendirilmede Comité de L'antibiogramme de la Societe Francaise de Microbiologie Communiqué 2000-2001 önerilerine uyularak İsepamis 30 µg diskleri (Oxoid) kullanılmış ve değerlendirilmiştir (≥17 mm duyarlı). Orta duyarlı sonuçlar dirençli olarak kabul edilmiştir. Aminoglikozidlere direnç oranları tabloda belirtilmiştir. Bu sonuçlar hastanemizde gereğinde AG olarak ampirik kombinasyon tedavilerinde *Acinetobacter* enfeksiyonlarında netilmisin, ESBL+ *Klebsiella* enfeksiyonlarında isepamisinin seçilmesi gerektiğini göstermektedir. *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında ise AG direncinin yüksek olduğu tobramis, amikasinin nisbeten daha çok etkili olabileceği belirlenmiştir. Sonuç olarak AG dirençleri belirli etkenlerle oluşan Hİ ampirik tedavisinde başarıyı arttırmak için faydalı olabilir. Unutulmaması gereken bu sürecin dinamik olduğu ve direnç oranlarının AG kullanım politikalarıyla değişebildiği ve izlenmesi gerektirir.

TABLO 1. Hastane enfeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda aminoglikozidlere direnç oranları

	P. aeruginosa	Acinetobacter spp.	ESBL+Klebsiella
	n:113.....(%)	n:71.....(%)	n:30.....(%)
Gentamisin	79.....69.9	63.....88.7	18.....60
Tobramisin	55.....48.7	52.....73.2	25.....83.3
Netilmisin	61.....53.9	8.....11.2	21.....70
Amikasin	56.....49.5	63.....88.7	19.....63.3
İsepamis	67.....59.3	62.....87.3	2.....6.6

P-13/45**KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN NONFERMENTATİF GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DUYARLILIK PROFİLLERİ**

Tezer Y, Yeşilkaya A, Bozkurt G, Altınsoy A, Memikoğlu O, Azap A, Tekeli E

Ankara Ü.Tıp Fak., Kl. Bbakt. Ve İnfeksiyon Hast.AD., Ankara

Nonfermentatif gram negatif bakteriler hastane infeksiyonu olarak büyük öneme sahiptirler. Bu grup mikroorganizmaların multiple antibiyotik direnci göstermeleri, nozokomiyal infeksiyonlarda mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Bu çalışmada amacımız, hastanemizde izole edilen nonfermentatif gram negatif bakterilere karşı çok sık kullandığımız bazı antibiyotiklerin direnç oranlarını belirlemektir. 1 Ocak-31 Aralık 2002 tarihleri arasında kliniğimiz bakteriyoloji laboratuvarında, farklı hastalardan izole edilen, infeksiyon etkeni olduğu düşünülen, nonfermentatif gram negatif bakterilerin, amikasin, siprofloksasin, seftazidim, piperasilin- tazobaktam, imipenem, sefepirazon- sulbaktam, ve sefepime karşı duyarlılıkları NCCLS standartlarına göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır. Nonfermentatif gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılık yüzdeleri Tablo 1'de belirtildiği gibi bulunmuştur. Çalışma sonucunda en duyarlı antibiyotikler imipenem, piperasilin- tazobaktam olarak belirlenmiştir. Çoklu antibiyotik direnci gözlediğimiz nonfermentatif gram negatif bakterilere karşı, rasyonel antibiyotik kullanım politikalarının uygulanmasının gerektiğini birkez daha ortaya koymaktadır.

TABLO 1. Nonfermentatif gram negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılığı

	AK	Cip	CAZ	TZP	IPM	FEP
DUYARLI % n	98(53.2)	123(62.1)	30(20.5)	132(69.1)	135(67.1)	132(69.4)
DİRENÇLİ % n	86(46.8)	75(37.9)	116(79.5)	59(30.9)	66(32.9)	58(30.6)
TOPLAM	184	198	146	191	201	190

AK: Amikasin, Cip: Siprofloksasin, CAZ: Seftazidim,
TZP: Piperasilin-Tazobaktam, IPM: imipenem, FEP: Sefepim

P-13/46**ÇEŞİTLİ ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS SPP'LERİN ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI İLE GSBL VE İBL DURUMLARININ ARAŞTIRILMASI**

Ağuş N, Kula A, Köse Ş, Tümer D, Özünlü H, Karacan S

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

Pseudomonas spp'ler çoğul antibiyotik direnci gösteren mikroorganizmalardır. Ayrıca İBL ve GSBL üretimine bağlı direnç nedeniyle tedavide sorunlara neden olmaktadır. Çalışmamızda hastanemizde çeşitli örneklerden izole edilen 92 *Pseudomonas* spp'nin antibiyotik duyarlılıkları ile İBL ve GSBL durumları araştırıldı. GSBL'leri saptamak için çift disk sinerji yöntemi kullanıldı. Sinerji varlığının tespiti için amoksisilin klavulanat ve seftazidim diskleri seçildi. İBL'leri saptamak için

direkt difüzyon testi yapıldı. İndükleyici antibiyotik olarak imipenem, hedef antibiyotik olarak seftazidim kullanıldı. Çeşitli örneklerden üretilen 92 *Pseudomonas* spp'de İBL ve GSBL üretimi bir arada olan olguya rastlanmadı. GSBL üretim oranı 7 (%8), İBL üretimi 62 (%67) bulundu. GSBL pozitiflerde seftazidim duyarlılığına rastlanmazken, 6 tanesinde imipenem duyarlılığı bulundu. İBL pozitif 62 olguda seftazidim duyarlılığı 4(%6,5), imipenem duyarlılığı 61(%98) olarak bulundu. İmpenem, siprofloksasin, piperasilin-tazobaktam, amikasinin en etkili; seftazidimin ise en etkisiz antibiyotik olduğu saptandı. Sonuç olarak *Pseudomonas* spp'de tedavi güvenilirliği açısından antibiyotik duyarlılık testi yanında İBL ve GSBL üretimine bakılmasının yararlı olduğu düşünüldü.

P-13/47**KAN DIŞI KLİNİK ÖRNEKLERDEN ETKEN OLARAK SAPTANAN PSEUDOMONAS AERUGINOSA KÖKENLERİNDE ANTİBİYOTİK DİRENÇİ**

Aygün G., Bilgiç V., Yaşar H., Altaş K.

Mikrobiyoloji ABD İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Pseudomonas aeruginosa en önemli hastane infeksiyonu etkenlerindedir. Tedavi yaklaşımlarında antibiyotik duyarlılığını bilmek ve hastanelerde/birimlerde direnç oranlarını izlemek gereklidir. Bu amaçla hastanemizde kan dışı klinik örneklerde etken olarak saptanan *P. aeruginosa* kökenlerinin antibiyotik direnç oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD'da 2001 yılı son altı ayında değerlendirilen kan kültürü dışı 100 farklı örnekte etken olarak ayrılan 100 *P. aeruginosa* kökeni (27 Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ), 73 diğer klinikler) toplanmış, tanımlamaları klasik yöntemlerle yeniden yapılmış ve disk difüzyonla duyarlılık deneyi değerlendirilmiştir. Örneklerin dağılımı: 52 solunum sistemi örneği 33 idrar, 10 yara sürüntüsü, 5 kulak sürüntüsü. Toplamda duyarlılık oranları beta laktamlar için sırasıyla; piperasilin-tazobaktam (%76), meropenem (%75), imipenem (%73), piperasilin ve seftazidim (%64), sefepim (%58), sefoperazon-sulbaktam (%43) olarak belirlenmiştir. Kinolonlar arasında ciprofloksasin (%51) ofloksasin (%43) ve levofloksasin'e (%38) kıyasla ve tobramisin (%54) ile amikasin (%52) diğer aminoglikozidlere kıyasla (gentamisin %31, isepamisin %37, netilmisin %47) daha duyarlı bulunmuşlardır. YBÜ kökenlerinde amikasin ve seftazidime direnç anlamlı olarak yüksek ($p>0.05$) bulunurken siprofloksasin direnci diğer ünitelerde anlamlı değerde olmasa da daha yüksek bulunmuştur ($p>0.05$). Sonuç olarak *P. aeruginosa* infeksiyonlarının düşünüldüğü durumlarda ampirik antibiyoterapi seçiminde hastanedeki hatta birimlerdeki veriler gözönünde bulundurulmalıdır.

TABLO.

ANTİBİYOTİKLER	YBÜ (n:27) %	DİĞER ÜNİTELER (n:73)%	TOPLAM (n=100) %
İMİPENEM	63	77	73
SEFTAZİDİM	49	70	64
AMİKASİN	34	59	52
SİPROFLOKSASİN	56	44	51
PİPERASİLİN/TAZOBACTAM	67	80	76
TOBRAMİSİN	48	57	54

P-13/48

YANIK YARASI İNFEKSİYONLU HASTALARDA ÜRETİLEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS TÜRLERİNİN ANTİMİKROBİKLERE DİRENÇ DURUMLARI

Sever Sönmez N¹, Mamal Torun M¹, Demirci M¹, Çetinkale O², Bahar H¹¹İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul²Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı

Bu çalışmada Mart 2001-Temmuz 2002 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalına bağlı yanık ünitesine başvuran hastalara ait olan ve Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı laboratuvarımıza gönderilen 168 yanık yarası sürüntüsünün mikrobiyolojik yönden incelenmesi amaçlanmıştır. Üretilen 115 *Staphylococcus aureus* kökeninin Metisilin ve çeşitli antimikrobik maddelere dirençleri disk difüzyon yöntemi ile araştırılmıştır. Deneylede S.aureus ATCC 25923 kökeni standart köken olarak kullanılmıştır. 115 S.aureus kökeninden 107 kökenin (%93) Metisiline dirençli, 8 kökenin(%) ise Metisiline duyarlı olduğu bulunmuştur.8 Metisiline duyarlı S.aureus (MSSA) kökeninin 3'ü %37.5 siprofloksasin,ofloksasin, levofloksasine, 1'i%12.5 ampisilin, klindamisin, eritromisin, ve ko- trimoksazole dirençli bulunmuştur.Sefazolin, seftazidim, imipenem, meropenem, amoksilin- klavulanik asit, gentamisin, netilmisin, tobramisin, amikasin, tetrasiklin, kloramfenikol, fusidik asit, vankomisin, teikoplanine dirençli kökene rastlanmamıştır. 107 Metisiline dirençli S.aureus (MRSA) kökeninin 64'ü %59.8 klindamisin, 70'i %65.5 eritromisin, 106'sı %99 gentamisin, 14'ü %13 netilmisin, 102'si %95.3 tobramisin, 67'si %62.6 amikasin, 10'u % 9.3 ko-trimoksazol, 105'i %98.2 tetrasiklin, 13'ü %12.15 kloramfenikol, 104'ü %97.2 ofloksasin, 106'ı %99 siprofloksasin, 98'i %91.6 levofloksasin, 13'ü %12.15 fusidik aside dirençli bulunmuştur. Vankomisin ve teikoplanine ise dirençli kökene rastlanmamıştır. Sonuç olarak infekte yanık yaralarından üretilen MRSA kökenlerinde en yüksek direncin Aminoglikozidlerden gentamisin %99 ve tobramisin %95.3 , kinolon grubu antibiyotiklerden siprofloksasin %99, ofloksasin %97.2 ve levofloksasin %91.6 ayrıca tetrasikline %98.2 karşı geliştiği görülmüştür.

P-13/49

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERE DUYARLILIKLARI

Tezer Y, Yağcı D, Altınsoy A, Bozkurt G, Memikoğlu O, Azap A, Tekeli E

Ankara Ü. Tıp Fak., Kl. Bakt. ve İnfeksiyon Hast. AD., Ankara

Pseudomonas aeruginosa multiple antibiyotik direnci gösteren,önemli mortalite ve morbidite nedeni olan nazokomiyal bir patojendir.Biz de bu çalışmada,hastanemiz-de izole edilen P. aeruginosa suşlarının antipseudomonal olarak kullanılan antibiyotiklere duyarlılık profilini belirlemeyi hedefledik. 1 Ocak-31 Aralık 2002 tarihleri arasında kliniğimiz bakteriyoloji laboratuvarında,farklı hastalardan izole edilen,infeksiyon etkeni olduğu düşünülen pseudomonas aeruginosa suşlarının,amikasin,siprofloksasin,sefta zidim,piperasilin-tazobaktam,imipenem ve sefepime karşı duyarlılıkları NCCLS standartlarına göre Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile çalışılmıştır. P. aeruginosa suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık yüzdeleri tablo-1'de belirtildiği gibi bulunmuştur. Antibiyotik direncinin oldukça yüksek olduğu ve en duyarlı antibiyotiklerin sefepim,imipenem ve piperasilin-tazobaktam olduğu bu çalışmanın sonucunda birkez daha görülmüştür.

TABLO 1. P. aeruginosa suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlılığı

	AK	Cip	CAZ	TZP	IPM	CES	FEP
DUYARLI % n	254(64.2)	259(63.2)	81(27.2)	269(70.1)	290(72.2)	107(42.2)	246(67.1)
DİRENÇLİ % n	142(35.8)	151(36.8)	217(72.8)	115(29.9)	112(27.8)	147(57.8)	121(32.9)
TOPLAM	396	410	298	384	402	254	367

AK: Amikasin,Cip:Siprofloksasin,CAZ:Seftazidim,TZP:Piperasilin-Tazobaktam,IPM:İmipenem,CES:Sefeperezon-sulbaktam,FEP:Sefepim

P-13/50

PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ FLOROKİNOLON GRUBU ANTİBİYOTİKLERE DİRENÇİ

Algün Ü¹, Sivrel Arsoy A¹, Gündüz T², Tünger Ö¹, Özbakkaloğlu B²¹Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı²Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, C.B.Ü. Tıp Fakültesi, Manisa

Pseudomonas aeruginosa'nın zamanla pek çok antibiyotiğe direnc kazanması nedeniyle oluşturduğu infeksiyonların tedavisi güçleşmektedir. Florokinolonlar P. aeruginosa dahil birçok gram negatif patojenlere karşı in vitro son derece etkili antibiyotiklerdir. Ancak son yıllarda bu antibiyotiklere de direnç gelişimi söz konusudur. Bu çalışmanın amacı çeşitli materyellerden izole edilen P. aeruginosa suşlarının çeşitli florokinolonlara direnç oranlarını incelemektir. Aralık 1999-aralık 2001 yılları arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Bakterioloji Laboratuvarında çeşitli materyallerden izole edilen 136 P. aeruginosa suşlarının florokinolonlardan siprofloksasin, norfloksasin, levofloksasin, ofloksasin ve pefloksasine dirençleri National Committee for Clinical and Laboratory Standards (NCCLS)'a göre Kirby-Bauer disk difüzyon (Oxoid) yöntemiyle araştırılmıştır. En düşük direnç oranı siprofloksasine karşı bulunmuştur (% 12.5). Diğer florokinolonlardan sırasıyla norfloksasine %14.7, levofloksasine %16.9, ofloksasine % 19.9, ve pefloksasine %28.7 direnç saptanmıştır. Dirençli suşların büyük çoğunluğu yoğun bakım ünitesinden gönderilen materyallerden izole edilmiştir. Tüm florokinolonlara dirençli suşların %88.2'si yoğun bakım ünitesindedir. Nozokomiyal infeksiyon epidemilerinin ortaya çıkmasını ve yayılmasını azaltabilmek için antibiyotik kullanımında politikalar geliştirilmesi ve uygulanması gerekmektedir.

P-13/51

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ BAZI ANTİBİYOTİKLERE İN VİTRO DUYARLILIKLARI

Uncu H¹, Turunç T¹, Demiroğlu YZ¹, Arslan H²¹İnfeksiyon Hast. ve KL. Mikrobiyoloji, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana²İnfeksiyon Hast. ve KL. Mikrobiyoloji, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

Pseudomonas aeruginosa, ciddi infeksiyonlardan sorumlu önemli bir bakteriyel patojendir ve çoğul dirençli izolatların sıklığı arttığından, antimikrobiyalere duyarlılıklarını belirlemek önemlidir. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezinde Ocak 2000-Aralık 2002 tarihleri arasında servis ve yoğun bakımda yatan hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen P. aeruginosa suşlarının, bazı antibiyotiklere duyarlılıklarını tespit etmek amacıyla yapılmıştır. Çeşitli klinik materyallerden izole edilen, konvansiyonel yöntemlerle tanımlanan 807 P. aeruginosa suşunun İmipenem, Meropenem, Piperasilin, Piperasilin/tazobaktam, Amikasin Seftazidim, Sefaperazon/sulbaktam ve Siprofloksasin'e duyarlılık durumları Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile araştırıldı. İzole edilen 807 P. aeruginosa suşunun 390'ı (%48,3) yaradan, 174'ü kandan (%21,5), 103'ü aspirasyon sonda ucu ve endotrakeal tüpten (%12,7), 65'i idrardan (%8), 30'u balgamdan (%3,7), 22'si subklavyen kataterden (%2,7), 8'i steril vücut sıvılarından (Beyin omurilik sıvısı, plevra, sinoviyal sıvı) (%0,9) izole edildi.Çalışmamızda çeşitli klinik örneklerden izole ettiğimiz P. aeruginosa suşlarının en duyarlı olduğu antibiyotiklerin sırasıyla Piperasilin/Tazobaktam (%83,2), İmipenem (%78,8) ve Sefaperazon/sulbaktam (%78,5) olarak bulundu. Sonuç olarak, merkezimizde P. aeruginosa için tespit ettiğimiz antibiyotik duyarlılık paternleri dik-kate alınarak riskli hastalarda uygun antibiyotik seçimi yapılmalıdır.

P-13/52

PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARINDA İNDÜKLENEBİLİR BETA LAKTAMAZLARIN BELİRLENMESİNDE İKİ FARKLI İNDÜKLEYİCİ AJANIN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Aygün G, Kişioğlu S, Karataş A, Özer Y, Altaş K

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD/İstanbul

Pseudomonas aeruginosa'nın Amp C kromozomal beta laktamaz enziminin beta laktam antibiyotikler tarafından induklendiği ve tedavi sırasında ortaya çıkan dirençte rol oynadığı bilinmektedir. Beta laktam antibiyotiklerin kromozomal beta laktamazları indukleyebilme yetenekleri farklıdır. Karbapenemler ve α metoksisefalosporinler en kuvvetli indukleyiciler arasındadır. Bu özellikleri nedeniyle induklenebilen enzim varlığının saptanmasında kullanılmaktadırlar. Bu çalışmada induklenebilir beta laktamazların (IBL) belirlenmesinde iki farklı indukleyici ajan olarak imipenem (İPM) ve meropenem (MEM) etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada laoratuvarımızda çeşitli klinik örneklerden izole edilen ve uygun disk dizilimi ile yapılan antibiyotik duyarlılık testlerinde IBL varlığı gösterilen 38 *P. aeruginosa* suşu çalışmaya alınmıştır. Çalışmamızda *P. aeruginosa* suşlarında IBL üretme özellikleri direkt induksiyon yöntemi ile araştırılmıştır. Bu amaçla indukleyici olarak imipenem ve meropenem diskleri, hedef antibiyotik olarak seftazidim diski kullanılmıştır. Direkt induksiyon testinde seftazidim (CAZ) çevresindeki inhibisyon zonununun İMP ve meropenem'e (MEM) bakan yüzlerinde belirgin bir düzleşme göstermesi, düzleşme olan ve olmayan iki kenar arasındaki farkın ≥ 4 mm olması pozitif sonuç olarak kabul edilerek test edilen suşun IBL ürettiği sonucuna varılmıştır. *P. aeruginosa* suşlarında IBL belirlenmesinde her iki indukleyicinin kullanılmasıyla elde edilen karşılaştırılmalı sonuçlar tabloda gösterilmiştir. Direkt induksiyon testinde indukleyici olarak imipenem kullanıldığında tüm suşlarda IBL belirlenirken, meropenem kullanıldığında 29 *P. aeruginosa* suşunda IBL varlığı gösterilmiş, 9 suşun IBL üretmediği bulunmuştur. Sonuçlarımızı göre *P. aeruginosa* IBL varlığının belirlenmesinde imipenemin meropeneme göre daha güçlü indukleyici olduğu tespit edilmiştir.

TABLO.

	IMP-CAZ Sayı (%)	MEM-CAZ Sayı (%)
IBL (-)	0	9 (23.6)
IBL (+)	38 (100)	29 (76.3)

P-13/53

KLONAL OLARAK FARKLI PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARINDA MİNİMUM İNHİBİTÖR KONSANTRASYON VE MUTANT ENGELLEYİCİ KONSANTRASYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Karadenizli A¹, Kolaylı F¹, Vahaboğlu H²

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kocaeli

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Kocaeli

Antibiyoğrama göre duyarlı saptanmasına rağmen bakteri topluluğu içinde mutant suşlar bulunabilmektedir. Mutasyon engelleyici konsantrasyon (MEK), birinci basamak dirençli mutantların seçilmesini engelleyen antibiyotik konsantrasyonudur. Bu işlem 1010 CFU/ml gibi yoğun bakteri konsantrasyonunda antimikrobiyal ilaçların test edilmesi ile saptanır. Bu çalışmada 14 *Pseudomonas aeruginosa* suşu kullanılmıştır.

tır. ERIC-PCR yöntemi ile suşlar tiplendirilmiştir. Seftazidime duyarlı olan tüm suşların meropenem ve imipenem MİK değerleri agar dilüsyon yöntemi ile saptanmıştır.

TABLO. Suşların MİK ve MEK sonuçları

Suş No	İmipenem			Meropenem		
	MİK (µg/ml)	MEK (µg/ml)	MEK: MİK	MİK (µg/ml)	MEK (µg/ml)	MEK: MİK
1	1	64	64	1	16	16
2	1	64	64	0.5	4	8
3	0.5	32	16	0.125	8	64
4	1	32	16	0.125	8	64
5	0.5	64	128	0.125	8	64
6	1	64	64	0.125	4	32
7	1	32	32	0.125	4	32
8	8	64	8	1	4	4
9	0.5	8	16	0.125	8	64
10	1	32	32	1	4	4
11	1	64	64	0.125	8	64
12	1	64	64	0.125	8	64
13	1	64	64	1	8	8
14	1	64	64	0.125	8	64

*NFB:Non-fermentatif basil; S. maltophilia hariç olmak üzere *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* ve tiplendirilemeyen non-fermentatif basilleri içermektedir.

P-13/54

LOGARİTMİK VE STASYONER ÜREME FAZLARINDAKİ PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARININ İMİPENEMLE İNDÜKLENDİKTEN SONRA BETA LAKTAMAZ AKTİVASYONUNUN KARŞILAŞTIRILMASI

Kolaylı F¹, Karadenizli A¹, Ergen K¹, Vahaboğlu H²

¹ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD Kocaeli

² Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD Kocaeli

Bu çalışmada, farklı bölgelerden izole edilmiş seftazidim ve imipenem duyarlı 6 adet *P. aeruginosa* suşu kullanılmıştır. Üremelerinin logaritmik ve stasyonere fazındaki suşlar 2'şer gruba ayrılmış ve birer grubu imipenem (4 µg/ml) ile karşılaştırılmıştır. Diğer gruplar kontrol olarak kullanılmıştır. Bir saatlik inkubasyon sonunda dört gruptan dondurma-çözme yöntemi ile elde edilen enzimlerin proteinleri eşitlenip, nitrosetinle (1 µg/ml) aktiviteleri spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. İmipenemle induklennmiş ve induklenmemiş gruplardaki *P.aeruginosa* suşlarının her iki bakteri üreme fazındaki enzim absorbansları (486nm) Tablo da gösterilmektedir. Sonuç olarak: Her iki fazda da imipenem induksiyonu ampC türü kromozomal enzimin istatistik olarak anlamlı miktarda artmasına sebep olmaktadır.

TABLO.

	ortalama (± SS) * n = 6		
	kontrol	IMP	p
e-log	0.047 (0.014)	0.2217 (0.0153)	0.31
e-sta	0.098 (0.056)	0.2732 (0.0576)	0.31

* SS, standart sapma; İPM: imipenem

Wilcoxon Signed Ranks Test (exact sig)

e-log: logaritmik fazdaki enzim; e-sta: stasyonere fazdaki enzim

P-13/55

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS İZOLATLARINDA GELİŞEN STREPTOMİSİN DİRENCİ

Uraz G, Tazegül Ç, Etöz D

Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Teknikokullar, Ankara

Son yıllarda streptomisine dirençli Mycobacterium tuberculosis izolatlarında artış görülmektedir. Streptomisin tüberküloz tedavisinde kullanılan majör ilaçlardan biridir. Tüberkülozda ilaç tedavisi, mortalitenin azaltılması, toplumda bulaş zincirinin kırılması için oldukça önemlidir. Tedavide kombine ilaç kullanılmasının nedeni mikobakterilerin diğer bakterilerle kıyaslandığında mutasyon hızlarının yaklaşık 10 kat daha yüksek olmasıdır. Yani bir ilaçla karşılaştığında mikobakterilerde diğer bakterilere oranla 10 kat daha fazla ve hızlı bu ilaca direnç geliştirebilmektedir. Streptomisine karşı gelişen direnç tedaviyi olumsuz etkilemekte ve daha uzun ilaç kullanımını gerektirmektedir. Bu nedenle tüberkülozun etkili tedavisi için antibiyotik duyarlılık testlerinde streptomisin direnci göz ardı edilmemelidir. Ankara, Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Araştırma Hastanesine gelen, tüberküloz şüphesi bulunan 2346 hastadan çeşitli örnekler (balgam bronş lavaşı, mide yıkama suyu, idrar) laboratuvar tanısı için toplanmıştır. Öncelikle gelen her örnek Erlich-Ziehl-Neelsen boyama metodu ile boyanmıştır ve aside dirençli (ARB) basiller aranmıştır. Bu çalışma sonucu 2346 hastanın 300'ünde ARB(+), 2046'sında ARB(-) bulgusu saptanmıştır. Klinik örneklerde ARB görülmesi ön tanıda önemlidir. Ancak tüberkülozun kesin tanısı için yeterli değildir. Bu nedenle klinik örneklerden tüberküloz basillerinin izolasyonu için kültür yapılmıştır. 2346 hastanın 273'ünde kültür (+), 2073'ünde ise kültür (-) tir. Ancak bir hastadan en az 2 ve daha fazla örnek çalışıldığı için kültür sonucu (+) olan örneklerin 87 tanesinde antibiyogram yapılmıştır. Antibiyogram sonuçlarına göre, sadece streptomisin direnci olan kültür sayısı 12'dir. Streptomisin, İNH ve rifampisine dirençli ethambutol' e hassas olan kültür sayısı 2, streptomisin ile birlikte hepsine resistans olan kültür sayısı ise 2'dir. Yani streptomisine resistans olan toplam kültür sayısı 16'dır. Bu çalışmada son zamanlarda tüberküloz tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden rifampisine ilave streptomisin direncinin arttığı vurgulanmaktadır.

P-13/56

ÇEŞİTLİ KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN KANDİDALARIN TİPLENDİRİLMESİ VE ANTİFUNGAL DUYARLILIKLARIDemirdağ K¹, Kizirgil A², Yüce P¹, Yakupoğulları Y², Toraman ZA², Kalkan A¹¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Fırat Üniv. Tıp Fak, Elazığ²Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Fırat Üniv. Tıp Fak, Elazığ

Bu çalışmada infeksiyon etkeni olarak çeşitli klinik örneklerden izole edilen candida türlerinin tiplendirilmesi ve çeşitli antifungallere duyarlılıklarının saptanması amaçlanmıştır. Mart 2002 – Ocak 2003 tarihlerinde laboratuvarımızda infeksiyon etkeni olarak izole edilen toplam 50 candida suşu çalışma kapsamına alındı. Bu suşların 24'ü (% 48) idrar, 11'i (%22) kan, 5'i (%10) balgam, 4'ü (%8) plevral mai, 4'ü (%8) derin endotrakeal aspirat örneği ve ikisinde (%4) yara sürüntüsünden izole edildi. Sabouraud Dextrose Agar (SDA)'da üretilen suşların tür ayrımları, germ tüp testi, mısır unlu tween 80 agardaki mikroskopik morfolojilerinin incelenmesi ve Api ID 32 C (bio Merieux, Fransa) sistemi ile yapıldı. İzole edilen suşların flusitozin, amfoterisin-B, nistatin, mikonazol, ekonazol ve ketokonazol'e duyarlılıkları API ATB Fungus (bio Merieux, Fransa) duyarlılık kiti ile araştırıldı. İzole edilen suşlar sıklık sırasına göre; C. albicans (%54), C. tropicalis (%24), C. parapsilosis (%8), C. glabrata (%6), C. lusitanae (%4), C. dupliniensis (%2), C. kefy (%2) olarak saptandı. İzole edilen 27 C. albicans suşundan sadece 1'inde ketokonazole direnç saptanırken diğer antifungallere duyarlı olduğu saptandı. Non-albicans 23 candida suşunda amfoterisin-B, nistatin ve mikonazole direnç saptanmazken, 3 C. tropicalis suşunda ekonazole, 1 C. lusitana suşunda ise flusitozine direnç saptandı. Sonuç olarak; nonalbicans candida türlerinin sık görüldüğü, özellikle C. tropicalis'de ekonazol ve ketokonazol direncinin yüksek olduğu saptanmıştır.

P-13/57

NOZOKOMİYAL İNFEKSİYONLARDAN İZOLE EDİLEN BAKTERİLER ÜZERİNDE EN SIK KULLANILAN DEZENFEKTANLARIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Polat E, Karataş A, Kişioğlu S, Özer Y, Altaş K

Klinik Mikrobiyoloji ABD. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İstanbul

Bu çalışmada hastanemizde kullanılan dezenfektan ve antiseptiklerin nozokomiyal infeksiyon etkenlerine karşı etkinliği araştırılmıştır. Hastanemizin acil yoğun bakım ünitesi ve cerrahi kliniklerinde yatan hastalardan Anabilim Dalımız laboratuvarlarında izole nozokomiyal infeksiyon etkenlerinin antibiyotik duyarlılıklarına göre 15 stafilocok cinsi, 18 nonfermentatif Gram negatif çomak, 9 Enterobacteriaceae cinsi seçilmiştir. Dezenfektan ve antiseptiklerin etkileri Rideal Walker metoduna göre değerlendirildi. % 10 povidon iyot, % 1.5 klorheksidin glukonat-setrimid, % 10 sodyum hipoklorit, % 2.1 gluteraldehit ve non-iyonik deterjanın 1/10, 1/100, 1/1000 ile % 5 fenolün 1/85, 1/90, 1/95, 1/100 sulandırımındaki konsantrasyonları kullanıldı. Pasajlar 2.5- 5-7.5-10. dakikada triptik soy agara alınmıştır. Nötralizan olarak % 0.5 sodyum tiyosülfat ve % 2.5 tween 20 kullanıldı. Kültürler 48 saat sonra değerlendirilmiştir. Çalışmamızda; %5 fenol 1/85 ve 1/90 sulandırımında 7.5 ve 10 dakikada stafilocokların % 30'una etkili, non fermentatif Gram negatif çomaklara ve enterik bakterilere etkisiz bulunmuştur. %10 povidon iyot ve %10 sodyum hipoklorit 1 Acinetobacter suşuna 1/1000 sulandırımında; %1.5 klorheksidin 3 P.aeruginosa suşuna 1/1000 sulandırımında 2.5 ve 5. dakikalarda etkisiz olduğu görülmüştür. %1.5 klorheksidin 1/1000 sulandırımında 2 MRSA ve 2 MRKNS'a 5.dakikada etkili olmuştur. Povidon iyot % 10 çözeltilisi 1/1000 sulandırımında 2 K. pneumoniae suşuna 10.dakikada, 3 MRSA ve 4 MRKNS suşuna ise 7.5 dakikada etkili olabilmıştır. % 2 gluteraldehit saf ve 1/10 konsantrasyonda her üç gruptaki bakterilere 2.5 dakikada etkili, 1/100 ve 1/1000 sulandırımında non fermentatif gram negatif çomak ve enterik bakterilere ancak 10. dakikada etkili bulunmuştur. Sonuç olarak nozokomiyal infeksiyon etkenlerine karşı denediğimiz dezenfektanlar Gram pozitif bakteriler, Gram negatif bakterilerden daha etkili ve istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

P-13/58

KONTAKT LENS DEZENFEKTAN SOLÜSYONUN PSEUDOMONAS AERUGINOSA SUŞLARI ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASIDemir M¹, Kaleli İ¹, Cevahir N¹, Öztürk S¹, Yayıllı V²¹Pamukkale Üniv. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Tıp Fakültesi, Denizli²Göz Hastalıkları AD, Pamukkale Üniv. Tıp Fakültesi, Denizli

Bu çalışmada kontakt lens dezenfeksiyonu amacıyla kullanılan % 0.0001 poliaminopropil biguanid, %0.03 hidroksialkilfosfonat, %1 poloksamin, borik asit, disodyum edat, sodyum borat ve sodyum klörür içeren lens dezenfektan solüsyonun P.aeruginosa suşları üzerine etkinliğinin araştırılması amaçlandı. P. aeruginosa ATCC 27853 ve çeşitli klinik örnekten izole edilmiş olan 10 P.aeruginosa suşu çalışma kapsamına alındı. Lens dezenfektanın %12.5, %25, %50, %100 konsantrasyonlarının 4, 18 ve 24 saatteki etkinlikleri süspansiyon test yöntemi ile araştırıldı. Lens dezenfektanın %50 konsantrasyonu P. aeruginosa ATCC 27853 suşuna 18 ve 24 saatte ve %100 konsantrasyonu tüm temas sürelerinde etkili bulunmuştur. Yedi P. aeruginosa suşuna dezenfektanın %100 konsantrasyonu 4 saatlik temas süresinde etkin bulunur iken, 3 suşa 4 ve 18 saatlik temas süresi sonunda etkili bulunmuştur. %100 konsantrasyon ile 24 saatlik temas süresi sonunda 2 suşda üreme saptanmıştır. Bir suş dışında tüm suşlarda diğer konsantrasyon ve temas sürelerinde üreme saptanmıştır. Sonuç olarak lens dezenfeksiyonu için dezenfektanın dilüsyon yapmadan ve 24 saat'in üzerinde temas süresinde kullanımının uygun olduğu düşünülmektedir.

P-13/59

CERRAHİ EL YIKAMADA POVİYODİN VE STERİLLUM ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİErsöz G¹, Bayındır İ¹, Ünal Ş², Yılmaz C³¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Mersin² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi AD, Mersin³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Mersin

Özellikle uzun süren cerrahi operasyonlarda operasyon öncesi el dezenfeksiyonunu takiben kaybolan geçici floranın tekrardan artışı ve eldiven yaranmasıyla operasyon bölgesine inokulasyonu yara yeri infeksiyonları açısından bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle cerrahi el yıkamada klasik olarak kullanılan poviodyin ve Sterillum® etkinliklerinin operasyon süresince devam etmesi açısından karşılaştırıldı. Toplam 28 hastanın operasyonuna giren 58 cerrahın 27'si el yıkama için poviodyin kullanırken 31'i 10 ml Sterillum ile 3 dk olarak cerrahi el dezenfeksiyonu yaptılar. Yıkama öncesi, sonrası parmak ucu ve operasyon çıkışında parmak ucu ve eldivenlerdeki üreme ve mm²'ye düşen bakterilerin sayıları değerlendirildi. Operasyonda kalış süresi 97.26±41.62 (45-180) dk olan cerrahların yıkama öncesi ellerinde mm²'ye düşen kolonize bakterilerin sayısı 21.93±25.05 idi. Yıkama sonrası, operasyon sonrası el ve eldivenlerdeki üreme oranları ve bakteri sayıları tabloda verilmiştir. Bu sonuçlara göre her iki dezenfektanın kullanılmasını takiben parmak uçlarında üreyen bakteri oranları arasında fark yoktur (p=0.165). Fakat Sterillum kullanan cerrahlarda operasyon sonrasında ellerinde ve eldiven içinde üreme oranları ve koloni sayısının anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır (sırasıyla; p=0.000, p=0.002). Uzun süren ve operasyon sırasında sık eldiven delinmesi olan operasyonlarda cerrahların ellerinde kolonize olan bakteri sayısını azaltmak için Sterillum ile cerrahi el dezenfeksiyonu önerilebilir.

TABLO 1.

	Yıkama Sonrası Üreyen	Operasyon Sonrası Elde Üreyen	Operasyon Sonrası Eldivende Üreyen
Sterillum (n=31)	%6.5	%29	%16.1
CFU/mm ²	0.93±0.31	1.07±2.23	0.30±1.19
Poviodyin (n=27)	%5	%77.8	%66.7
CFU/mm ²	0.47±1.5	12.42±15.34	7.69±12.55

P-13/60

KARDİYOVASKÜLER CERRAHİDE DOKU YAPIŞTIRICISI OLARAK KULLANILAN ETİL 2-SİYANOAKRİLATIN ANTİBAKTERİYEL ETKİNLİĞİNİN VE MİKROBİYAL KONTAMİNASYON RİSKİNİN ARAŞTIRILMASIŞimşek Yavuz S¹, Kaplan M², Kut MS², Demirtaş MM²¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanı, Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul² Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Siyanokrilat içeren doku yapıştırıcılarının, son yıllarda kardiyovasküler cerrahide de kullanılabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmada, etil 2-siyanoakrilatın mikrobiyal kontaminasyon riski ve antibakteriyel etkinliği araştırılmıştır. Gereç ve yöntemler: Etil 2-siyanoakrilatın mikrobiyal kontaminasyon riski; açılmamış ve kullanılmış tüplerden alınan yapıştırıcının, 5 değişik besiyerinde kültürünün yapılması ve kullanılmamış siyanokrilat tüpleri içine, birer koloni *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* inoküle edilmesiyle araştırılmıştır. Antibakteriyel

etkinliği ise, yukarıda belirtilen bakterilere karşı, agar difüzyon, agar well difüzyon ve broth mikrodilüsyon yöntemleri ile araştırılmıştır. Açılmamış ve kullanılmış tüplerden alınan siyanokrilatın kültürlerinde bakteriyel ve fungal üreme saptanmamış, kullanılmamış tüplere direkt bakteri inokulasyonu sonunda da kontaminasyon olmamıştır. Agar difüzyon yöntemleri ile, Gram pozitif bakterilere karşı daha belirgin olmak üzere etil 2-siyanoakrilatın antibakteriyel etkisi belirlenmiştir. Broth mikrodilüsyon testi sonunda ise, *E. faecalis* dışında, test edilen kökenlerin tümüne karşı, siyanokrilatın 22 mg/ml konsantrasyonda bakterisidal olduğu belirlenmiştir. Etil 2-siyanoakrilat preparatı, gerek tekrarlayan kullanımlarında, gerekse direkt bakteri inokulasyonunda kontamine olmamaktadır. Gram pozitif bakterilere daha belirgin olmak üzere, siyanokrilatın, cerrahi alan infeksiyonlarında sıklıkla izole edilen bakterilere karşı antibakteriyel etkinliği olduğu sonucuna varılmıştır.

P-13/61

HERPES SİMPEKS VİRUS İZOLATLARINDA ASİKLOVİR DİRENÇİ

Buruk CK, Aydın F, Kaklıkkaya N, Yazıcı Y, Sancaktar M, Baltaoğlu H

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Trabzon

Human Herpes Simplex Virus 1 ve 2 (HSV- 1, HSV-2) herpesviridae familyasına ait zarflı, ikozahedral simetrikli, çift iplikli, lineer DNA içeren viruslardır HSV-1 ve HSV-2 sıklıkla sebep oldukları deri ve mukozaları tutan yüzeysel enfeksiyonların yanında ciddi sistemik ve sinir sistemi hastalıklarına sebep olurlar. *In vitro* olarak HSV, hücre kültürlerinde sinsiya tarzı sitopatik etki oluşturarak ürer. HSV tedavisinde, kliniğe göre değişmekle birlikte acyclovir (ACV), vidarabine, ioxiuridine, trifluorothymidine kullanılmaktadır. ACV, HSV infeksiyonlarında yaygın olarak kullanılan bir guanin analogudur. Enfekte hücrelerde virus tarafından kodlanan timidin kinaz tarafından fosforile edilen ACV, hücresel enzimlerce aktif trifosfat şekline dönüştürülür. ACV trifosfat, viral DNA polimeraza seçici olarak bağlanarak replikasyonu engeller. Viral timidin kinaz enzimi ekspresyonundaki değişiklikler asiklovire dirençli suşların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. İlaça karşı HSV suşunun IC50 (virus sayısını % 50 azaltan ilaç konsantrasyonu) değerinin 2 µg/ml'nin üzerinde olması suşun bu ilaca dirençli olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada KTÜ Tıp Fakültesi'nde çalışan sağlık personeli ve eğitim gören öğrencilerin herpes labialis olduğu düşünülen lezyonlarından viral transport medyuma örnekler alındı. TC 25 flasklarındaki Vero hücre kültürüne ekilerek yüksek titrelerde üretilen HSV suşları 96 kuyucuklu hücre kültür pleytlerinde 0.5, 2 ve 4 µg/ml konsantrasyonunda asiklovir içeren besiyeri ile 72 saat inkübe edildi. Örneğe ait kontrol kuyucuğu ve farklı asiklovir konsantrasyonlarındaki plak sayısı belirlenerek asiklovire karşı izolatın direnç durumu tespit edildi. Çalışma sonucunda 32 olgudan 27 HSV izole edildi. Üç suşun saklama esnasında inaktive olduğu belirlendi. HSV-1 wal ve HSV-2 333 suşları kontrol olarak kullanılarak yapılan deneylerde 24 izolattan 1'inde (%4.2) asiklovire direnç tespit edildi.

P-14/01

ELAZIĞ İLİNDE KONJONKTİVAL FLORANIN ARAŞTIRILMASI

Denk A¹, Özden M¹, Demirdağ K¹, Yıldırım S², Yılmaz T², Kalkan A¹¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Fırat Üniv. Tıp Fak., Elazığ²Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Fırat Üniv. Tıp Fak., Elazığ

Bu çalışma, bölgemizde normal konjonktival floranın saptanması ve bu floranın yaş, cins ve mevsimlere bağlı değişikliklerini araştırmak amacı ile yapıldı. 2001 yılı Ocak-Şubat ve Temmuz-Ağustos ayları üzere iki dönemde, gözünde kırma kusuru hariç oküler problemi ve sistemik hastalığı olmayan toplam 480 sağlıklı kişinin konjonktival florası araştırıldı. Çalışmaya alınan kişiler aşağı baktırılarak üst göz kapağı altından direkt boyama için sürüntü yapıldı, yukarı baktırılarak aynı göz alt konjonktival fornixten steril eküvyonla örnek sürüntü alınarak bakteri ve funguslar için uygun besiyerlerine ekimleri yapıldı. İzole edilen mikroorganizmalar rutin mikrobiyolojik yöntemlerle tanımlandı. Alınan örneklerin 121'inde (%25.2) üreme saptandı. Üreyen mikroorganizmaların %62.8'i erkeklerden, %37.2'si ise kadınlardan izole edildi. Ocak-Şubat döneminde alınan örneklerin %19.6'sında üreme saptanırken, Temmuz-Ağustos döneminde % 30.8'inde üreme saptandı. En sık izole edilen mikroorganizma *S. epidermidis* (% 65.3) idi. Bunu sırasıyla difteroid basiller (%8.3), *S. pneumoniae* (%7.4), *Neisseria* spp. (%5.0), *Pseudomonas* spp. (%4.1) ve *S. aureus*'un (%3.3) izlediği saptandı. Sonuç olarak; normal göz florasının çeşitli faktörlere bağlı sık değişikliklerinden dolayı göz mikrobiyolojisinin sürekli izlenmesi ve gözün normal florasının bilinmesi, olası göz infeksiyonlarının değerlendirilmesinde ve etyolojiyi belirlemede önemlidir.

P-14/02

BACTEC 460 TB VE LOWENSTEİN-JENSEN TB BESİYERLERİNİN DUYARLILIĞININ KARŞILAŞTIRILMASI

Malkoç N, Göktaş P, Kır H, Ög N

Gelişim Tıp Laboratuvarları, İstanbul

Laboratuvarımıza Bactec TB kültürü isteğiyle gönderilen her materyal, rutin olarak L-J besiyerine de ekilmekte ve direkt ARB yönünden incelenmektedir. Son bir yıl içinde gönderilen 118 örnek hem BACTEC hem de L-J besiyerine ekilmiştir. 118 örnekten BACTEC besiyerinde 20(% 16.9), L-J besiyerinde ise 15(%12.7) örnekte pozitif üreme saptanmıştır. L-J besiyerinde üreyen 15 örneğin tamamı BACTEC besiyerinde de üremiştir. BACTEC pozitif olan 5(%25) örnek ise L-J besiyerinde ürememiştir. BACTEC duyarlılığı 100 olarak kabul edildiğinde, L-J duyarlılığı %75 oranda kalmıştır. BACTEC besiyeri, L-J'e göre % 25 daha fazla duyarlı bulunmuştur. 181 BACTEC kültüründen toplam 30(% 16.6)'u pozitif olup, bunların da 17(% 56.6)'si direkt ARB pozitif, 13(% 43.4)'ü direkt ARB negatiftir. ARB pozitif olup, BACTEC negatif olgu yoktur. Toplam 185 L-J kültüründen ise 21'i pozitifdir. Bunların da 16(%76.2)'si direkt ARB pozitif, 5(%23.8)'i direkt ARB negatiftir. 1(%0.06) olguda ARB pozitif olduğu halde, L-J'de üreme olmamıştır. Sonuç olarak: 1)BACTEC 460 TB sisteminin L-J sistemine üreme süresi yönünden üstünlüğü bilinen bir durumdur. Bu çalışmamızda da, BACTEC'in duyarlılığının L-J'den %25 oranda yüksek olduğu gözlenmiştir. 2)Direkt ARB negatif saptanan 13(13/30=% 43.4) olguda BACTEC'te üreme olması anlamlıdır. L-J besiyerinde üreme görülen direkt ARB negatif olgu sayısı ise yalnızca 5(5/21=%23.8)'tir. Her iki oran arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Sonuçlarımız L-J'de üreyen bütün örneklerin BACTEC sisteminde de ürediğini, BACTEC' de üreyen örneklerin ise bir bölümünün L-J'de üremediğini göstermektedir. Bu sonuçlar ilginç olup, eğer başka çalışmalarla da desteklenirse, CDC'nin protokolünü de tartışmaya açabilecek niteliktedir. CDC'nin önerisi, TB için bir sıvı (BACTEC) ve bir katı (L-J) besiyerinin birlikte kullanılmasıdır. Sonuçlarımızın bu yönden dikkate değer olduğunu ve başka çalışmalarla da desteklenmesi gerektiğini, alınacak sonuçlarla TB kültürü yönünden BACTEC'in tek başına yeterliliğinin ve CDC önerisinin de tartışılabilir nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

P-14/03

ÇEŞİTLİ MATERYALİN BACTEC 460 TB BESİYERİNDE ÜREME ORANLARI VE BASİL YOĞUNLUĞU İLE ÜREME SÜRESİ İLİŞKİSİ

Malkoç N, Göktaş P, Kır H, Ög N

Gelişim Tıp Laboratuvarları, İstanbul

Laboratuvarımızda son bir yıl içinde yapılan 181 BACTEC 460 TB kültürü değerlendirilmeye alınmıştır. Pozitif üreme sayısı 30 (%16.6)'dur. Bunların da 17 (%56.6)'si direkt ARB pozitif, 13 (%43.4)'ü direkt ARB negatif olgulardır. Çeşitli vücut örneklerinin sayısı ve üreme oranları şöyledir: 69 balgam örneğinde 20(%29), 9 lenf bezi absesinde 4(%44.4), 4 BOS örneğinde 2(%50), 6 BAL örneğinde 2(%33), 11 plevra sıvısı örneğinde 1(%9), 12 AMS örneğinde 1(%8.3) olguda pozitif BACTEC üreme sonucu alınmış, 47 idrar örneği steril kalmıştır. Örneklerin BACTEC besiyerinde üreme süresi şöyledir: Toplam 30 pozitif örneğin ortalama üreme süresi 12.7(3- 25) gün, ARB pozitif 17 örnekte ortalama üreme süresi 10.1(3-22) gün, ARB negatif 13 örnekte ortalama üreme süresi 16.5(7-25) gün, ARB (++++) pozitif örneklerde ortalama üreme süresi 5.3(4-7) gün, (+++) pozitif örneklerde ortalama üreme süresi 10(3-22) gün, (++) pozitif örneklerde ortalama üreme süresi 12(7-17) gün ve (+) pozitif örneklerde ortalama üreme süresi 12.8(8-21) gün olarak bulunmuştur. Sonuç olarak, BACTEC 460 TB besiyerinin direkt ARB negatif olgular için de duyarlı bir besiyeri olduğu ve materyaldeki basil yoğunluğuna paralel olarak, üreme süresinin de oldukça kısaldığı görüşüne varılmıştır.

P-14/04

ÇEŞİTLİ VÜCUT SIVILARINDAN İNFEKSİYON ETKENİ OLARAK İZOLE EDİLEN ANAEROP BAKTERİLER

Bahar H, Demirci M, Kahraman P, Sever Sönmez N, Mamel Torun M

İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fak Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AB. Dalı, İstanbul

Çalışmamızda Şubat 1999 – Haziran 2002 tarihleri arasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı laboratuvarımıza gönderilen 218 Beyin omurilik sıvısı, 193 Plevra ponksiyon sıvısı, 188 Periton sıvısı, 79 Sinovyal sıvı ve 15 Perikard sıvısı olmak üzere toplam 693 vücut sıvısı örneğinde anaerop bakterilerin araştırılması amaçlanmıştır. Bakterilerin üretimi için Schaedler agar ile hazırlanan, % 5 koyun kanı ve 10 mikrog/ml K1 vitamini ile zenginleştirilmiş, fenil etil alkolü kanlı agar, kanamisin – vankomisinli kanlı agar ve anaerobik kanlı agar besiyerleri ayrıca *Bacteroides* safıralı eskülinli agar besiyeri kullanılmıştır. Anaerop ortam anaerop jarlarda (Oxoid U.S.A., inc, Columbia MD, USA) Gas Pac (Oxoid and Mitsubishi Gas Company) ile sağlanmış, en az 72 saatlik inkübas-yondan sonra anaerop olduğu belirlenen bakterilerin tür tanımları API 20 A (BioMerieux, Marcy L'etoile France) ile yapılmıştır. 218 Beyin omurilik sıvısı örneğinde 2'si *Propionibacterium* acnes, 2'si *Finegoldia magna* ve 1'i *Peptostreptococcus anaerobius* olmak üzere toplam 5 anaerobik bakteri kökeni, 193 Plevra ponksiyon sıvısı örneğinde 3'ü *Propionibacterium acnes*, 2'si *Peptostreptococcus anaerobius* ve diğer 1'i de *Fusobacterium nucleatum* olmak üzere toplam 7 anaerop bakteri kökeni, 188 periton sıvısı örneğinde, 4'ü *Finegoldia magna*, 3'ü *Peptostreptococcus anaerobius*, 2'si *Bifidobacterium* sp.ve diğer 2'si *Bacteroides capillosus* olmak üzere 11 anaerop bakterii kökeni, 79 sinovyal sıvı örneğinde 1'i *Fusobacterium nucleatum* ve diğeri *Propionibacterium acnes* olmak üzere 2 anaerop bakteri kökeni , 15 Perikard sıvısı örneğinde ise 1 *Eubacterium lentum* kökeni üretilmiştir. Vücut sıvılarında, anaerop bakterilerin infeksiyon etkeni olarak bildirildiği olgular nadirdir. Olgularımızı topluca sunarak vücut sıvılarında infeksiyona neden olan etiyolojik ajanlar arasında anaerop bakterilerin yeri vurgulanmak istenmiştir.

P-14/05**SSKB GÖZTEPE EĞİTİM HASTANESİ KUDUZ AŞI İSTASYONUNUN 1998-2002 YILLARI ARASINDAKİ ÇALIŞMALARI**

Özgüneş N, Ceylan N, Sargın F

Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

SSKB Göztepe Eğitim Hastanesi kuduz aşı istasyonumuza 5 yıllık süre içinde muracaat eden olgular değerlendirilip 1990-1995 yılı kuduz aşı merkezimize ait sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. 1998-2002 yılları arasında toplam 11211 başvuru yapılmış, 8522 kişi (tüm başvuruların % 76'sı) muhtelif hayvanlarla ısırılma nedeniyle aşı programına alınmıştır. Aşı olarak HDCV Pasteur Merieux kullanılmıştır. 3139 (aşılanağınların % 37'si) kişiye ilk gün çift olmak üzere 7 ve 21. günlerde 4'er aşı, 3768 (aşılanağınların % 44'ü) kişiye 0, 3, ve 7. günlerde olmak üzere 3'er aşı, 1615 (aşılanağınların % 19'u) kişiye 0, 3, 7, 14 ve 28. günlerde olmak üzere 5'er aşı yapılmıştır. 324 hastaya antiserum uygulanmıştır. Aşırı duyarlılık nedeni ile immünglobulinin uygulanmadığı olguların sayısı kayda değer bulunmamıştır. 2689 (%24'ü) başvuru ise aşılanağınmadan gözlem altına alınmıştır. 2-1-1 uygulaması DSÖ'nün Zagreb şeması olup, gerek immünizasyonun tam gerçekleşmesi, gerek hasta uyumu, gerekse de önemli oranda tasarruf sağlamak amacıyla ilk tercih olarak uygulamaya alınmaya çalışılmıştır. Sonuçta; toplam başvuruların (1990-1995'te 8792) ve 2-1-1 uygulananların sayısı (1990-1995'te 589) oldukça artmıştır. Üç aşı uygulananların sayısı ise (1990-1995'te 4271) azalmıştır. Aşılanağınmadan gözlem altına alınan olgu yüzdesi oranında önemli bir fark görülmemiştir. Bu dönem çalışmalarda aşılanağınlarda hiçbir komplikasyon olmamış, ilk başvurusu kuduz belirtileri ile olan bir olgu hariç kliniğimizde aşılama veya izlemeye alınanların arasında herhangi bir kuduz-ölüm olayına rastlanmamıştır.

P-14/06**VAJİNAL LAKTOBASİLLER GRUP B STREPTOKOK (GBS) ÜREMESİNİ ÖNLÜYOR MU? -GBS'YE BAĞLI YENİDOĞAN İNFEKSİYONLARININ ÖNLENMESİ İÇİN ALTERNATİF BİR YAKLAŞIM-**

Açıkgöz ZC, Gamberzade Ş, Göçer S, Ceylan P

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Fatih Üniveristesi Tıp Fakültesi, Ankara

GBS'ye bağlı yenidoğan infeksiyonları yol açtıkları yüksek morbidite ve mortalite nedeniyle bazı ülkeler için ciddi bir sağlık problemidir. Bu infeksiyonların önlenmesine yönelik perinatal antibiyotik kullanımı ve konjuge GBS polisakaridi ile aşılamayı da içeren bazı yaklaşımlar vardır. Bu çalışmada laktobasillerin probiyotik etkilerinin söz konusu infeksiyonlardan korunmadaki potansiyel rolleri in vitro olarak araştırıldı. Ellisi vajinal sürüntülerden 1'i ticari bir laktobasil tabletinden izole edilen 51 laktobasilin, 4'ü vaginal kaynaklı 1'i standart suş olmak üzere 5 GBS üzerindeki in vitro inhibitör etkisi "sandviç plak tekniği" ve "ertelenmiş antagöizm-çukur" tekniği ile ayrı ayrı araştırıldı. İnhibitör etkili izolatlar API 50CHL kiti (BioMérieux, France) ile tiplendirildi. Yalnızca 10 (% 20) klinik laktobasil izolatatının ve ilaç kökenli izolatın GBS üremesini inhibe ettiği ve bu inhibitör izolatlardan 7'sinin (% 70) *Lactobacillus rhamnosus* olduğu belirlendi. Bu in vitro sonuçlarının in vivo şartlarda doğrulanması durumunda, uygun - intravajinal, hatta oral- yollarla probiyotik olarak laktobasil (özellikle *L.rhamnosus*) kullanımının yenidoğan GBS infeksiyonlarından korunmada güvenli, fizyolojik ve ucuz bir seçenek olabileceğini düşünüyoruz.

P-14/07**İNSAN KAYNAKLI LACTOBACİLLUS'LARIN OTOAGREGASYONU VE PROBIYOTİK ÖNEMİ**

Gürbüz H, Aslım B, Kılıç E

Biyojoloji Bölümü, Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Ankara

Ürogenital enfeksiyon, bütün dünyada kadınlar arasında yaygın olan bir sağlık problemidir. Günümüzde tedavi alanında çok sayıda ilkel uygulama ile birlikte antimikrobiyal ajan kullanımı da oldukça yaygındır. Son zamanlarda seçici laktik asit bakterilerini içeren probiyotik yaklaşımlar geliştirilmiştir. Probiyotik olarak kullanılacak bakterilerin seçiminde aranan özelliklerinden biri otoagregasyonun yüksek olmasıdır. Bakteriyel konjugasyonla genetik stabilitenin sağlanması ve epitelde patojenlerin yerleşmesini engelleyen bir bariyer oluşturması nedeniyle otoagregasyon probiyotik öneme sahiptir. Bu çalışmada, vajenden izole edilmiş 30 *Lactobacillus* suşu kullanılmıştır. Suşların 37 °C'de anaerobik ortamda otoagregasyonu en yüksek *L. acidophilus* (M1) (% 92) suşundan, en düşük ise *L.crispatus* (O3) (%19,5) suşunda belirlenirken, aerobik şartlarda *L. salivarius* (I1) en yüksek (%97), *L. crispatus* (O3) suşunda ise en düşük (%20,7) oranında tespit edilmiştir. Sonuç olarak, aerobik ve anaerobik şartlardaki otoagregasyon değerleri arasında önemli bir fark olmadığı gözlenmiştir.

P-14/08**ET VE ET ÜRÜNLERİNDEN LISTERIA MONOCYTOGENES'İN İZOLASYONU**Berktaş M¹, Bozkurt EN¹, Bozkurt H¹, Alisharlı M², Güdücüoğlu H¹¹YYÜ Tıp Fak Mikrobiyoloji Anabilim Dalı VAN²YYÜ Veteriner Fak Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı VAN

Çalışma, ilimizde et ve et ürünlerinde *Listeria* suşlarının ve bunların içinde *Listeria monocytogenes* suşunun bulunma oranını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla 100 adet kıyma, 50 adet parça et, 25 adet sucuk, 25 adet salam, 25 adet sos ve 25 adet pastırma örneği alınarak, United States Department of Agriculture (USDA)-Food Safety and Inspection Service (FSIS) tarafından önerilen yöntemle çalışılmıştır. Çalışma sonucunda, kıyma örneklerinin %73 (73/100)'ünde, parça et örneklerinin %74 (3750)'ünde, sucuk örneklerinin %76 (19/25)'sında, salam örneklerinin %16 (4/25)'sında, sos örneklerinin %44 (11/25)'ünde ve pastırma örneklerinin %32 (8/25)'sinde *Listeria* suşu izole edilmiştir. Bu sonuçlara; kıyma, sos ve parça ette en sık *L. innocua*, sucuk ve pastırmada en sık *L. monocytogenes*, salamda ise en sık *L. welshimeri* ile kontaminasyonların olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak; et ve et ürünlerinin çiğ olarak ya da yeteri kadar ısı işlemi görmeden tüketilmesi halinde sağlık açısından önemli bir potansiyel güç oluşturabilecekleri kanaatine varılmıştır.

P-14/09

LABORATUVARIMIZDA DEĞERLENDİRME KALİTE MALİYETLERİ

Göktaş P, Malkoç N, Gök S, Orhun A, Özdek N, Kır H, Ünal M, Esgin S

Gelişim Tıp Laboratuvarları Kalite Güvence Birimi, İstanbul

İşletme yapısında kalitesiz faaliyetlerin ortadan kaldırılması için sürdürülen faaliyetlerin parasal karşılığı, kalite maliyetlerini oluşturmaktadır. Bunlar da önleme, değerlendirme ve başarısızlık (iç ve dış) maliyetlerinden oluşmaktadır. Sunulan ürün veya hizmetlerin, tüketicilerin gereksinimlerine uygunluğunun belirlenmesi için yapılan ölçme, denetleme ve değerlendirme giderlerinden oluşan değerlendirme maliyetleri, ISO 9002 belgesine sahip laboratuvarımız işleyişinde önemli yer tutmaktadır. Değerlendirme maliyetleri içinde yer alan eksternal kalite kontrol giderlerinin 2002 yılı boyunca toplam 6800 USD, iç denetim 1600 USD, cihazların teknik servis ve kalibrasyon giderleri 5000 USD, satın alma ürün ve taşeron değerlendirmeleri 3000 USD, veri-anket ölçümleri 2000 USD, internal kalibrasyon giderleri 5500 USD olmak üzere toplam 23900 USD'dir. Laboratuvarımızda değerlendirme maliyetlerinin en büyük kısmını ise 'Gerçekleme ve Doğrulama Teknikleri Değerlendirme Maliyetleri' oluşturmaktadır. 2002 yılında yapılan 147.424 testin 46.172(%31.3)'si doğrulama ve destekleme niteliğinde testlerdir. 46.172 testin: 17.612(%38.1)'si ISO 9002 taahhütlerimiz gereği 'Patolojik değerler tekrar çalışılır' kuralımız nedeniyle, 21.609(%46.8)'u bulunan sonucu desteklemek için fazladan ek testlerin yapılması nedeniyle (HbeAg için HbsAg, HAViGm için ALT gibi), 1615(%3.4)'i şüpheli sonuçlar, 952(%2)'si dış talepler, 1224(%2.6)'ü lineerite dışı kabul edilerek, 1791(%3.9)'i cihaz veya kilitlere bağlı teknik nedenlerle yapılmıştır. 46.172 testin: 12.665(%27.4)'i biyokimya(7600 USD), 22.525(%48.8)'i hormon (58.600 USD), 3026(%6.5)'si ELİSA (10.600 USD), 7956(%17.3)'sı mikrobiyoloji (11.900 USD) bölümlerine ait olup, doğrulama için değerlendirme maliyetlerinin toplamı 88.700 USD'dir. Değerlendirme maliyetlerinin toplam bedeli ise 112.600 USD'dir Görüldüğü gibi, 46.172 doğrulama testinden 17.612+21.609(%85)'u bizim irademizle ve sonuçların doğruluğunu güçlendirmek, güvenilirliğini arttırmak için yapılan testlere ait giderlerdir. Bu durum da, kaliteye yatırım yapılması inancımızdan ve anlayışımızdan kaynaklanmaktadır.

P-14/10

2002 YILI DIŞ LABORATUVARLAR MEMNUNİYET ÖLÇÜMÜ ANKET SONUÇLARI

Malkoç N, Gök S, Göktaş P, Özdek N, Kır H

Gelişim Tıp Laboratuvarları Kalite Güvence Birimi, İstanbul

Laboratuvarlarımız, üç yılı aşkın süredir TS-EN ISO 9002 Kalite Sistem Belgesi'ne sahip ülkemizdeki birkaç laboratuvarın birisidir. Laboratuvarımız taahhütleri gereği, periyodik olarak çeşitli kesimlere yönelik müşteri memnuniyeti ölçüm anketleri düzenlemektedir. Bunların en değerli olanlarından birisi, birlikte çalıştığımız diğer laboratuvarlar ve sağlık kuruluşlarının laboratuvarımızı değerlendirdiği ankettir. 2002 Temmuz ayında, birlikte çalıştığımız 82 laboratuvara bizi değerlendirmeleri için anketler gönderilmiştir. Bunların 50(%60.9)'sı anketleri yanıtlamış, katılım tarafımızdan yeterli bulunmuştur. Anketlerde hizmeti ölçmeye yönelik 11 soru sorulmuş, "oldukça iyi" ile "çok olumsuz" arasında değişen 6 seçeneği yanıtlanmıştır. Değerlendirmede "orta" ve "fikrim yok" şeklindeki yanıtlar kapsam dışında tutulmak kaydıyla, 11 soruya verilen yanıtlar aynen şöyledir: 50 laboratuvarın alınan 513 yanıtta "olumsuz" ve "çok olumsuz" yanıtlarının oranı toplam %1.88 olup, bir yıl önceki %3.02 olan orana göre olumlu yönde gelişme sağlandığı görülmüştür. 1. Kuryelerimiz ile laboratuvarların ilişkileri %100(46/46) olumlu, 2. Kuryelerimizin laboratuvarlara geliş zamanı ve düzeni %95.45(42/44) olumlu, 3. Sonuçların faksylanma düzeni %97.5(39/40) olumlu, 4. Sekreterlik bölümümüz ile laboratuvarların diyalogları %97.44 (38/38) olumlu, 5. Uzmanlarımızdan bilgi alma %100 (40/40) olumlu, 6. Teknisyenlerimizle laboratuvarların diyalogları %97.2 (34/35) olumlu, 7. Sonuçlarımızın güvenilirliği %100(44/44) olumlu, 8. ISO 9002 Kalite Belgesi'ne sahip olmamızı %100(42/42) olumlu olarak değerlendirmişlerdir. 9. Ücret düzeyimiz %84.37(27/32) olumlu, %15.63 olumsuz bulunmuştur. 10. Sonuçların Test Katoloğumuza uygun sonuçlandırılma oranı %97.6 (41/42) olumlu, 11. Laboratuvarımız başkalarına olumlu önerme %100(40/40) olumlu olarak yanıtlanmıştır. Sorulara verilen yanıtlarda, 2001'e göre 2002 yılında laboratuvarların bizi olumlu olarak değerlendirmeye oranlarında parametrelerin çoğunluğunda gelişme gözlenmiştir. Prosedürümüz

gereği, %15 üzerinde olumsuz yanıt, Düzeltici- Önleyici Faaliyet(DÖF) çalışması yapmamızı gerekli kılmaktadır. Yalnızca 9. soru(ücret düzeyimiz) %15.63 olumsuz bulunmuştur. Ekonomik koşullar nedeniyle bu yanıt anlaşılır olmakla birlikte, bu konuda da DÖF çalışması başlatılmıştır.

P-14/11

NİSAN-ARALIK 2002 TARİHLERİ ARASINDA ANTALYA BÖLGESİNDEKİ TURİSTİK TESİSLERDEN ALINAN 586 SU ÖRNEĞİNİN LEGIONELLA SPP. AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kayabek CY¹, Odabaş Köse E²¹İnfeksiyon Hst ve Kl. Mikrobiyoloji, Serbest Hekim, checkuplab@hotmail.com, Antalya²Akdeniz Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü, Antalya

Antalya bölgesindeki 54 turistik tesisten alınan toplam 586 su örneğinde legionella türlerinin varlığı araştırılmış olup, elde edilen sonuçlar numunenin alındığı yere göre değerlendirilmiştir. Bölgemizdeki 54 otelden, bazı otellerden mükerrer olmak kaydıyla 84 kez numune alınmıştır. Toplam 586 su örneği, tesisten bizzat alınmış olup, alım işlemi standart kurallara uygun olarak yapılmıştır. Su örnekleri 100 ml'lik vida kapaklı steril numune şişelerine alınmış olup, şişeler özel kaplarla en geç üç saat içinde laboratuvara ulaştırılmıştır. Konsantrasyon işlemi santrifüj ile yapılmış olup, numuneler asit çözeltisi ile muamele edildikten sonra, BCYE- α ve GVPC besiyerlerine ekilerek nemli ortamda 37°C'lik etüvde kültüre alınmıştır. Genellikle üç gün sonra üreyen tipik buzlu cam görünümündeki şüpheli koloniler tekrar kanlı ve BCYE α besiyerlerine ekilmiş olup, kanlı besiyerinde üremeyip, BCYE α besiyerinde üreyen koloniler, Oxi-D Legionella Diagnostik Latex Kiti (DR800M) ile doğrulanmış ve tiplendirilmiştir. 1-Bu çalışma sonucunda, soğutma kulelerinin en ciddi risk noktaları olduğu tespit edilmiştir. 2-Tesislerdeki, kuyu suları %12,0 oranı ile önemli risk noktalarıdır. 3-Bu çalışmadaki veriler sonucu, klinik verilerin aksine; alınan su örneklerinde *L. pneumophila* tip 2-14 suşunun %67,6 oran ile baskın suş olduğu tespit edilmiştir. 4-Hamam kurna su örneklerinde %10,3 oranında Legionella üremesi tespit edilmiştir. 5-En az bir noktada *Legionella* üremesi tespit edilen tesis sayısı 19'dur. (%35,18)

P-14/12

KÜLTÜR KOLEKSİYONU GENEL TANIMI VE TÜRKİYE'DEKİ KÜLTÜR KOLEKSİYONLARI

Öncül O, Yumuşak D², Esen B, Baykam N, Cevik MA

Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkez Başkanlığı, Ankara

Bilimsel ve ileri düzey mikrobiyolojik araştırmalar ancak standart suşlar ile yapılabilmektedir. Fakat doğal olarak gelişen genetik mutasyonlar sonucu kullanılan suşun bütün özelliklerinin değişmeden tekrar elde edilmesi çok zor olabilmekte, hatta bazen mümkün olamamaktadır. Bu nedenlerden dolayı bir suşun orijinal şeklinin korunması ve istenildiğinde aynı özellikleri taşıyarak yeniden elde edilebilmesi ancak uygun bir şekilde saklanması ile mümkün olabilmektedir. Kültür koleksiyonları özellikleri önceden belirlenmiş standart mikroorganizma, hücre dizileri ve diğer biyolojik ürünlerin; biyokimyasal, morfolojik, fizyolojik ve genetik özelliklerinin %100 oranında korunarak saklandığı, uzun süre depolandığı ve gerektiğinde araştırmacılara sağlandığı merkezlerdir. Refik Saydam Ulusal Tıp Kültür Koleksiyonu (RSKK) Türk Tip'i Kültür Koleksiyonu olarak Türkiye'de kurulan en eski suş koleksiyonudur. Koleksiyonun kurulmasına 1951 yılında araştırma ve üretimde kullanılan bütün suşların herhangi bir virülans değişikliğinden korunması için kurutma usulünün kabul edilmesi ile karar verilmiş, 1954 yılında koleksiyon aktif hale gelmiştir. Kurulduğu ilk yıllarda 161 suş ile çalışmalarına başlamıştır. Halen koleksiyonumuzda 1100 bakteri, 26 maya ve 5 mantar bulunmaktadır. Koleksiyonumuzun ilk katalog'u 1961 yılında, son baskısı ise 2003 yılında basılmıştır. Kültür koleksiyonları benzer ve ilgili kuruluşlarla ulusal ve uluslararası işbirliği içinde olmalıdır. Kültür koleksiyonumuz da uluslararası işbirliğinin önemini göz önünde bulundurarak, en geniş kapsamlı kültür koleksiyonu organizasyonu olan WFCC (Dünya Kültür Koleksiyon Federasyonu)'a 828 no.lu üyesi olarak kayıt olmuştur. Türkiye'de bu organizasyona üye olan 5 kültür koleksiyonu bulunmaktadır. Uluslararası işbirliği kadar, ulusal işbirliği de koleksiyonların gelişimleri için gereklidir. Ülkemizdeki mevcut koleksiyonlar birbirleri ile bağlantıda ve işbirliği içinde olmalıdırlar.

P-14/13**AYDINLIK VE KARANLIĞIN FARKLI PATOJENLERDE SLİME OLUŞUMUNA ETKİSİ**Çelik İ¹, Cihangiroğlu M¹, Akbulut HH², Kılıç SS¹¹Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Fırat Üniversitesi, Elazığ²İmmunoloji AD, Fırat Üniversitesi, Elazığ

Bu çalışmada klinik örneklerden izole edilen çeşitli mikroorganizmaların slime üretimi üzerine aydınlık ve karanlığın etkisinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya slime oluşturan 65 suş alındı. Suşların 20'si (%30.8) *Staphylococcus aureus*, 11'i (%16.9) Koagülaz negatif stafilokok (KNS), 13'ü (%20) *Candida spp.*, 21'i (%32.3) *Pseudomonas aeruginosa* idi. Bunların 21'i (%32.3) kandan, 20'si (%30.8) endotrakeal aspirattan (ETA), 9'u (%23.1) yara yerinden ve 15'i (%23.1) idrardan izole edilen klinik suşlardı. Kongo kırmızılı agar plağa ekilen suşlar aydınlık ve karanlık ortamlarda 48 saat inkübe edildi. Tüm suşların %47.7'si (31) aydınlıkta slime oluştururken, % 56.9'unun (37) karanlıkta slime oluşturduğu gözlemlendi (p=0.045). Karanlık ve aydınlıkta slime oluşturan suş sayıları tabloda gösterilmiştir. Kandan izole edilen suşların 13'ü (% 61.9) aydınlıkta, 12'si (%57.1) karanlıkta; ETA'dan izole edilen suşların 10'ü (%50) aydınlıkta, 14'ü (% 70) karanlıkta; yara yerinden izole edilen suşların 5'i (%55.6) aydınlıkta, 5'i (%55.6) karanlıkta; İdrardan izole edilen suşların da 3'ü (%20) aydınlıkta, 6'sı (%40) karanlıkta slime oluşturduğu gözlemlendi. İzolasyon yerine göre yalnızca *Candida* suşlarının karanlıkta slime oluşturma aktivitesinin, aydınlığa göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi (p=0.045). Diğer suşlar için izolasyon yerine göre aydınlık ve karanlık ortam arasında slime oluşturma açısından anlamlı farklılık gözlemlenmedi (p>0.05).

TABLO: Aydınlik ve karanlıkta slime oluşturan suş sayıları.

Slime pozitifliği	S.aureus	KNS	Candida spp.	P. aeruginosa	Toplam
Aydınlıkta	15	7	8	1	31
Karanlıkta	16	10	9	2	37
P*	0.5	0.2	0.5	0.5	0.4

*P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

P-14/14**CANDIDA TÜRLERİNDE SLAYM VE FOSFOLİPAZ AKTİVİTESİNİN SAPTANMASI**

Kuzucu Ç, Çizmeçi Z, Durmaz B

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Malatya

Biyofilmler ve fosfolipaz enzimi *Candida* suşlarına bağlı infeksiyonların gelişmesinde önemli virülans faktörleridir. Bu çalışmada, *Candida* türlerinde slaym ve fosfolipaz üretimi araştırılmıştır. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 200 *Candida* suşu çalışmaya alındı. Jerm tüp testine göre 123'ü *C.albicans*, 77'i *C.albicans* dışı *Candida* türleri olarak saptandı. Slaym üretimi için; son konsantrasyonda %8 glukoz içeren glukozlu beyin kalp infüzyon sıvısı kullanıldı. Fosfolipaz aktivitesinin saptanması için ise; yumurta sarısı eklenmiş glukozlu sabouraud besiyeri kullanıldı. *Candida* izolatlarında slaym pozitifliği %52 bulundu. *C.albicans* suşlarında slaym üretimi daha yüksek saptandı. (%63) Fosfolipaz aktivitesi sadece *C.albicans* suşlarında çalışıldı. Toplam 123 *C.albicans* izolatında fosfolipaz pozitifliği %57 bulundu. Her iki faktöründe virülansda önemli olduğu düşünüldü.

P-14/15**PSEUDOMONAS, AEROMONAS, PROTEUS, CİTROBACTER, MORGANELLA VE BAZI GRAM NEGATİF BAKTERİLERDE β-LAKTAMAZ ENZİM AKTİVİTESİ**

Uraz G, Öncül Ö

Gazi Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Teknikokullar / ANKARA

Gram negatif mikroorganizmalar, çiğ sütün üretiminden tüketimine kadar geçen tüm proseslerinde, sütün hijyen özelliklerinin belirlenmesinde en önemli indikatörlerdir. *Pseudomonas*lar ve *Enterobacteriaceae*, sıklıkla çiğ süt florasının kontaminantlarıdır. Bu bakteriler salgıladıkları enzimler nedeniyle de süt endüstrisi ve üreticileri açısından pratik öneme sahiptirler. Sözü edilen bakterilerde, proteaz ve lipaz enzimlerinin yanı sıra beta-laktamaz enzimlerinin varlığından da bahsedilmektedir. Antimikrobisyal, süt hayvanlarında çoğunlukla "mastitisli" hayvanların tedavisinde kullanılmakta ve kalıntıları belirli oranlarda süte geçmektedir. En çok kullanılan antimikrobisyalardan bir tanesi beta- laktamlar (Penisilin, Sefalosporinler) dir. Beta-laktamaz enzimi de penisilini hidrolize eden enzimlerdendir. Bu nedenle Beta-laktamaz enzimi sentezleyen bakterilerin, süt florasında bulduklarında varlıkları tespit edilmelidir. Çalışmada 280 çiğ süt örneğinden 177 izolat elde edilerek adlandırılmıştır. İzole edilen bu bakterilerden; 21'i *Aeromonas*, 79'u *Enterobacteriaceae* (15'i *Citrobacter*, 3'ü *Enterobacter*, 1'i *Erwinia*, 1'i *Escherichia*, 5'i *Hafnia*, 1'i *Klebsiella*, 8'i *Morganella* 27'si *Proteus*, 9'u *Providencia*, 2'si *Salmonella*, 4'ü *Serratia*, 3'ü *Yersinia*), 1'i *Cedecea*, 2'si *Eikenella*, 1'i *Moraxella*, 71'i *Pseudomonas*, 1'i *Pasteurella* ve 1'i *Alcaligenes* 'tir. Araştırmada izole edilen 177 bakterinin β-laktamaz enzim aktiviteleri asidometrik ve iodometrik test yöntemleri ile iki kez belirlenmiştir. Yapılan çalışmada, 177 izolatın 137'sinin (%77,40) β-laktamaz pozitif, 40'ının (%22,60) β-laktamaz negatif olduğu tespit edilmiştir.

P-14/16**URFA PEYNİRLERİNDE SICAKLIK VE TUZ KONSANTRASYONUNUN YERSİNİA ENTEROCOLİTİCA BAKTERİSİNİN ÜREMESİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Uraz G, Yılmaz E

Gazi Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Teknikokullar/Ankara

Yersinia enterocolitica insanlarda gastroenterit yapan patojen bir türdür. *Yersinia enterocolitica* süt, peynir, krema gibi gıdalarda kontaminant olarak bulunmaktadır. Taze olarak tüketilen yöresel Urfa peynirlerinde halk sağlığı açısından *Yersinia enterocolitica* bulaşı sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle araştırmamızda yöresel Urfa peynirlerine üretim aşamasında 9x10⁴cfu/ml *Yersinia enterocolitica* inoküle edilmiştir. Peynir örnekleri iki farklı grupta hazırlanmıştır. Birinci grupta haşlama işleminden geçirilmeden hazırlanan örnekler, ikinci grupta ise haşlama işlemine tabi tutularak (95°C'de 3 dakika bekletilerek) yapılan peynir örnekleri yer almaktadır. Bu peynir örnekleri 90 gün olgunlaşma süresinin değişik dönemlerinde (0.hafta, 7. gün, 14. gün, 30. gün, 60. gün, 90. gün) değerlendirilmiştir. Her iki grupta bulunan örnekler %12,5, %15, ve %17,5 salamura tuz konsantrasyonlarında ayrı ayrı saklanmıştır. 90 gün olgunlaşma süresi boyunca 1. grupta bulunan %12,5 tuz konsantrasyonundaki örnekte üreme görülmüştür. 90. günde bu tuz konsantrasyonundaki örnekte 1,0x10³cfu/ml *Yersinia enterocolitica* tespit edilmiştir. %15 ve %17,5 salamuradaki peynir örneklerinden yapılan yapılan ekimlerde en son 14. günde sırasıyla 3,0x10³cfu/ml ve 0,1x10³cfu/ml *Yersinia enterocolitica* gözlemlenmiştir. 2. grupta bulunan peynirlerde ise %12,5 salamurada bulunan örneklerde en son 14. günde 0,1x10³cfu/ml *Yersinia enterocolitica* üreken %15 ve %17,5 salamuradaki örneklerde 7. günde sırasıyla 1,5x10³ ve 0,5x10³cfu/ml *Yersinia enterocolitica* üremiştir. Sonuç olarak haşlama işleminin ve %15 ile %17,5 tuz konsantrasyonunun *Yersinia enterocolitica* üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir.

P-15/01

FARKLI KUDUZ PROFİLAKSİ ŞEMALARINDA KORUYUCU ANTİKOR OLUŞUMU

Şenocak H¹, Yetkin MA¹, Ün H², Aylan O², Tülek N¹

¹S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

²Tarım ve Köy İşleri Bakanlığı Etlik Merkez Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsü

Kuduz, viral bir hastalık olup çoğu memelide ve insanlarda ölümcül ensefalite yol açmaktadır. Kuduz immunglobulini (rabies immunglobulin RIG) ve aşı ile yapılan temas sonrası profilaksi uygulanan tek tedavidir. Temas sonrası profilaksiste kullanılan iki şema (RIG+5 doz aşı/2-1-1 aşı şeması) ile gelişen antikor düzeylerini erken dönem ve birinci aydaki düzeylerini karşılaştırmaktadır. Eylül-Aralık 2001 tarihleri arasında hastanemiz Kuduz Aşı Merkezi'ne kuduz riskli temas il ebaşvuran hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastalara T. C. Sağlık Bakanlığı'nın hazırladığı Kuduz Koruma ve Kontrol yönergesine göre kuduz riskli temas sonrası uygulanan RIG+5 doz aşı (0, 3, 7, 14, 28. günler) ve RIG bulunmadığı ve uygulanmadığı durumlarda 2-1-1 aşı (0, 7, 21. günler) şeması uygulanmıştır. Aşılantmaya alınan hastalardan 7-10. Günlerde ve 28-32 günlerde serum örnekleri alınmıştır. Serum kuduz nötralizan antikorları Plateia Rabies, ELISA kiti ile çalışılmış ve cutoff değer olarak 0.5 IU/ml alınmıştır. Çalışmaya toplam 83 hasta dahil edilmiş ve hastalar iki gruba ayrılmıştır. Grup I'de 2-1-1 aşı şeması uygulanan 43 hasta, grup II'de ise RIG+5 doz aşı uygulanan 40 hasta bulunmaktaydı. Yedinci günde grup I'de bulunan 23/43 hastada (%53), grup II'de bulunan 12/40 hastada (%30) serokonversiyon saptanmış ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Yirmisekizinci günde bakılan serokonversiyon oranları her iki grupta sırasıyla %95 ve %90 olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Temas sonrası erken profilaksi önemlidir. Erken dönem serokonversiyon oranları düşük olduğundan, temas sonrası profilaksiste yaranın lokal bakımı hayat kurtarıcı olabilir. RIG bulunmadığı durumlarda 2-1-1 aşı şeması bir seçenek oluşturabilir.

P-15/02

112 ACİL YARDIM ÇALIŞANLARININ İMMÜNİZASYONU

Yegane Tosun S¹, Erkal A², Özenç A²

¹Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, Moris Şinasi Çocuk Hastanesi, Manisa

²112 Acil Yardım Merkezi, Manisa İl Sağlık Müdürlüğü, Manisa

112 Acil Yardım ekibinde görevli sağlık çalışanları farklı ortamlarda hasta ve yaralıla ulaşmakta ve değişik enfeksiyöz etkenlerle karşı karşıya bulunmaktadır. Bu nedenle bu gruptaki sağlık çalışanlarının aşıyla korunabilir hastalıklardan korunmak için aşılanmaları oldukça önemlidir. Çalışmamızda Manisa ili 112 Acil Yardım ekibinde görevli sağlık çalışanlarının HBV, HAV, HCV ile karşılaşma durumlarının serolojik olarak tetkik edilmesi ve duyarlı kişilerin aşılantması amaçlanmıştır. Doktor, hemşire, sağlık memuru ve hemşirelerden oluşan toplam 54 sağlık çalışanının HBV, HAV ve HCV ile karşılaşma durumları mikro EIA yöntemiyle test edilmiştir. Çalışma sonucundaki ki kişi HBV enfeksiyonunu doğal yolla geçinemem bağışıklık kazanmış, 31 kişi önceden aşıtlı, 20 kişi de HBV'ye duyarlı bulunmuştur. HAV enfeksiyonunu geçirmemiş kişi sayısını bir olup alınmış olup halen devam etmekte olan çalışmada kişilerin tetanus antikor düzeyleri de bakılacak ve gerekli olanlar aşılantacaktır. Bunun yanı sıra kişiler her yıl influenza aşılantmasına da alınacaklardır. Meningokoksemi olguları ilimizde nadir olmayıp sıklıkla 112 çalışanlarınca nakilleri gerektiği ve kişilerin her seferinde profilaktik antibiyotik kullanması mümkün olmadığından hastayla yakın teması olan doktor ve hemşirelere birer doz meningokok aşısı yapılmıştır. Tüm sağlık çalışanlarında olduğu gibi 112 çalışanlarının da enfeksiyöz etkenlerden korunmak için aşılantması oldukça önemlidir ve erişkin aşılantmasının genellikle ihmal edildiği ülkemizde bu yöndeki çalışmalara ağırlık verilmesi uygun olacaktır. Çalışmamızda kişiler için özel formlar oluşturulmuş olup tetkik sonuçları ve yapılan aşılantmalar bu kişisel formlara kaydedilmektedir. Yer değişiklikleri olduğunda bu kayıtların da birlikte götürülmesi 112 çalışanlarının immünizasyon durumunun uzun vadeli izlenmesinde yararlı olacaktır.

P-15/03

UNİVERSAL HEPATİT B AŞILANTMASI İLE İLGİLİ OLARAK PRATİKTE YAŞANAN SORUNLAR VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Yegane Tosun S¹, Erdurak K², Ertekin E²

¹Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, Moris Şinasi Çocuk Hastanesi, MANİSA

²İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi, MANİSA

Ülkemizde 1998 yılından beri uygulanmakta olan universal hepatit B aşılantmasında pratik uygulamada bazı sorunlar yaşanmaktadır. Bu çalışmada Manisa ilinde universal HBV aşılantması ile ilgili uygulamaların ve gözlenen sorunların saptanması ve çözüm önerileri geliştirilmesi amaçlanmıştır. İlimizdeki sağlık ocaklarında 1998-2000 yıllarında aşıları yapılmış olan bebeklerin doğum tarihleri ve aşı başlangıç tarihleri değerlendirilmiş; ayrıca sağlık ocaklarında uygulanan aşı flakonu ile ilgili bilgiler sorgulanmıştır. Toplam 30.766 bebeğin doğum tarihleri ve aşı başlangıç tarihleri değerlendirilmiş ve en fazla aşılantma oranının 3. ayda olduğu (%29.7), bunu 4. ve 2. ayların izlediği belirlenmiştir. Doğumda aşılantma oranı ise yalnızca %3.5 'tir. Aşı flakonuyla ilgili olarak da yeni aşı flakonu açma aralığının sıklıkla ayda bir olduğu (%72.3), açılan aşı flakonunun kalanının imhasında sıklıkla 1. ay sonunda (%34.8), ve 3. günün sonunda (%33) olduğu belirlenmiştir. Ülkemizde gebelerde HbsAg taraması zorunlu olmadığından tüm bebeklerin doğumdan itibaren aşılantması ve özellikle ulaşım sorunu olmayan bölgelerde 3. ayın beklenmemesi uygun olacaktır. Bunun yanı sıra aşı flakonunun soğuk zincir kurallarına uygun şekilde saklanması ve flakonda kalan aşımın hemen atılmaması, ekonomik kaybı en aza indirmek için de hepatit B aşısı için aşı günü kavramını kaldırarak açılan flakonun -soğuk zincir ve sterilizasyon kurallarına uymak koşuluyla- birkaç gün üstüste uygulanması akılcı bir yaklaşım olacaktır.

P-15/04

HBEAG POZİTİF KRONİK HEPATİT B OLGULARINDA PERİFERAL KAN LENFOSİT ALT GRUPLARI, SERUM IFN- α VE TNF- α DÜZEYLERİ

Demirdağ K¹, Özden M², Kalkan A¹, Gödekermerdan A², Özdarendeli A³, Kılıç SS¹

¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Fırat Üniv. Tıp Fak., Elazığ

²İmmünoloji Anabilim Dalı, Fırat Üniv. Tıp Fak., Elazığ

³Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Fırat Üniv. Tıp Fak., Elazığ

Hepatit B virüs enfeksiyonunun patogenezinde etkili olan immünopatolojik mekanizmaların araştırılması ile ilgili çalışmalarda, kronik infekte hastalarda periferal kan veya karaciğer dokusunda lökosit popülasyonunun fenotipik kompozisyonunun analizi önemli yer tutmaktadır. Çalışmamızda, HbeAg pozitif kronik hepatit B olgularında periferal kan lenfosit alt grupları, serum IFN- α ve TNF- α düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmaya, 1 yıldan uzun süreyle HbsAg pozitifliği devam eden ve anti-Hbs (-), HbeAg (+), anti-Hbe (-), anti-HbcIgM (-), anti-Hbc total (+), HBV-DNA pozitif ve histopatolojik olarak kronik hepatit B tanısı konulan 30 olgu ile kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü alındı. Periferal kan lenfosit alt grupları flow-sitometrik olarak, serum sitokin düzeyleri ise ELISA yöntemi ile araştırıldı. Kronik hepatit B'li olguların ortalama CD8+ oranının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, CD4+/CD8+ oranının ise düşük olduğu saptandı (p<0.05). Ayrıca CD16+ ve CD56+ oranları kronik hepatit B'li olgularda anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı. Kronik hepatit B'li olgularda serum ortalama TNF- α düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük, IFN- α düzeylerinin ise yüksek olduğu saptandı (p<0.05). Kronik hepatit B'li olgularda lenfosit alt grupları ile serum aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde, CD8+ ve CD4+ oranları ise AST ve ALT düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptandı. Diğer yandan, IFN- α düzeylerinin ALT düzeyleri ile korele olduğu gözlemlendi.

P-15/05

EVLİLİK ÖNCESİ TETKİK SONUCU HEPATİT B TAŞIYICILIĞI SAPTANAN KİŞİLERİN EŞLERİNİN HIZLI İMMÜNİZASYONU

Yegane Tosun S¹, Yüçetürk M²¹ Moris Şinasi Çocuk Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları MANİSA² Turgutlu 2 No.lu Sağlık Ocağı TURGUTLU

2002 yılında yürürlüğe giren yasa gereğince evlilik öncesi yapılması gereken tetkiklerden biri de hepatit B virüsü (HBV) karşılaşma ve taşıyıcılık durumunun araştırılmasıdır. Bu çalışmada evlilik raporu için başvuran kişilerden taşıyıcılık saptananların izlenmesi ve eş adaylarının hızlı aşılama şemasıyla aşılanması amaçlanmıştır. Turgutlu 2 No. lu sağlık ocağına 29 Mart 2002 ile 31-1-2003 tarihleri arasında evlilik öncesi tetkik için başvuran kişilerde HBsAg bakılmış, pozitiflik saptananların eş adayları da HBV yönünden tetkik edilerek duyarlı olduğu saptanan kişilere 0-7 ve 21. günlerde olmak üzere üç dozluk hızlı aşılama şeması uygulanmış; aşılamada Sağlık Bakanlığı aşısı (Euvax B) kullanılmıştır. Ayrıca kişiler HBV'nin bulaşma ve korunma yolları hakkında da bilgilendirilmiştir. Kişilerden anti HBs kontrolü için kan alımı 30 ile 45. gün arasında yapılmıştır. aşılama süresi içinde tetkik yapılan kişi sayısı 1110 olup bunlardan 23'ü (%2.1) taşıyıcı olarak saptanmıştır. Bu kişilerin eş adaylarının aşı şeması tamamlandıktan sonra alınan kan örneklerinin tümünde anti HBs düzeylerinin koruyucu düzey olan 10 IU/mL nin üzerinde olduğu gözlenmiştir. Kişilerin izlemi sürmekte olup hızlı aşılama şeması ile kısa sürede virüsten korunma sağlanmakla birlikte oluşan anti HBs titrelerinin daha erken azaldığı bilindiğinden 6. ayda ve 12. ayda da kan örnekleri alınarak anti HBs düzeyleri izlenecektir. Saptanan bu sonuçlar evlilik öncesi tetkiklerde HBV taşıyıcılığının saptanmasının gerek eş adayının ve gerekse ileride doğacak bebeklerin erken immünizasyonu açısından önemini bir kez daha göstermektedir.

P-15/06

HBSAG SAPTANMASINDA KULLANILAN BEŞ FARKLI TEST KİTİNİN SONUÇLARININ MİKRO EIA YÖNTEMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Yegane Tosun S¹, Erdurak K², Deveci A²¹ Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, Moris Şinasi Çocuk Hastanesi, Manisa² İl Sağlık Müdürlüğü Bulaşıcı Hastalıklar Şubesi, Manisa

HBsAg pozitifliğini saptamada mikro EIA yönteminin kullanılması ideal olmakla birlikte pratik uygulamada birinci basamak sağlık kuruluşları ve mikro EIA sistemi kurma olanağı olmayan küçük hastaneler başta olmak üzere birçok sağlık kuruluşunda HBsAg saptanması için "hızlı test" olarak da adlandırılan immunokromatografik testler kullanılmaktadır. Bu test kitlerinden piyasada değişik markalarda ve fiyatlarda bulunmakta olup testlerin duyarlılıkları da farklıdır. Bu çalışmada piyasadaki beş farklı marka hızlı test kiti kullanılarak daha önce mikro EIA yöntemi ile HBsAg pozitifliği saptanmış olan 50 kişinin serumu ile hepatit B virüsü ile ilgili göstergeleri negatif olan 50 kişinin serumları test edilmiş; yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik oranları araştırılmıştır. Test için kullanılan kitlerin markaları alfabetik sırayla Acon, Clinotech Diagnostics, One Step HBsAg, SD Bioline HBsAg ve Trinity Biotech olup yalancı negatiflik oranları sırasıyla %2, %4, %6, %6, %0 yalancı pozitiflik oranları ise yine sırasıyla %8, %6, %6, %10 ve %2 olarak saptanmıştır. Piyasada bulunan değişik marka ve kalitedeki hızlı test kitlerinin duyarlılıkları da farklılık göstermektedir. Bu nedenle konuyla ilgili olarak daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması ve maliyeti yüksek olsa bile duyarlılığı yüksek olan test kitlerinin bu amaçla tercih edilmesi daha uygun olacaktır. Ayrıca hızlı testlerle pozitiflik saptandığında mutlaka bir üst merkeze gönderilerek mikro EIA yöntemiyle doğrulama yapılması ihmal edilmemelidir.

P-15/07

AYDIN BÖLGESİNDE HBV VE HCV İNFEKSİYON SIKLIĞININ ON YILLIK ANALİZİ

Sakarya S¹, Öncü S¹, Öztürk B¹, Öncü S²¹ İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aydın² Mikrobiyoloji AD, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Aydın

Bu çalışma Aydın ilinde HBV ve HCV enfeksiyon sıklığını belirlemek ve son 10 yıllık dönem içerisindeki seyrini saptamak amacıyla yapılmıştır. Son 10 yıl içerisinde Aydın ilinde kan merkezlerine başvuran tüm donörler retrospektif olarak tarandı. Donörlerde HBV ve HCV tayini ELISA yöntemi ile yapıldı. İnfeksiyon hızının seyrini belirlemek amacıyla donörler Grup I (1993-1997; n=11334) ve Grup II (1998-2002; n=26532) olmak üzere iki grupta incelendi. Hastaların yaş ve cinsiyetleri belirlendi. Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesi x2 and Students t test kullanılarak yapıldı. Çalışmaya toplam 37866 donör dahil edildi. Donörlerin 36574 (%95)'ü erkek 1292 (%5)'si kadın idi. Tüm donörler değerlendirildiğinde HBV, HCV sıklığı sırası ile %1,5 ve %0,19 olarak belirlendi. Donör grupları karşılaştırıldığında HBV enfeksiyon sıklığının son beş yıllık dönem içerisinde azaldığı gözlemlendi (Grup I=% 2.27, Grup II=%1.17, p<0.0001). HCV enfeksiyon sıklığı son beş yıllık dönemde azalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Grup I=%0.21, Grup II=% 0.18, p>0.05). Yaş ve cinsiyet ile HBV ve HCV enfeksiyonu arasında ilişki saptanmadı. Çalışmamızda HBV ve HCV enfeksiyon sıklığı Aydın ilinde Türkiye'nin diğer bölgelerine kıyasla daha düşük düzeyde saptanmıştır. HBV enfeksiyonunda son beş yıl içerisindeki büyük düşüşe rağmen HCV enfeksiyonlarındaki düşüşün azlığı, kan yoluyla bulaşan hastalıklarda aşılama, tek kullanımlık tıbbi malzeme kullanımı, sağlıklı kan ve kan ürünü transfüzyonu ve eğitim çalışmalarını gibi yapılan koruyucu çalışmalardan aşılamamın en etkili koruyucu yöntem olduğu düşünülmektedir.

P-15/08

İSTANBUL BÖLGESİ KAN DONÖRLERİNDE İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRUSU (HIV), HEPATİT C VİRUSU (HCV), HEPATİT B VİRUSU (HBV) VE SİFİLİZİN 1987-2002 YILLARI ARASINDAKİ SEROPREVALANS ORANLARI

Koçak N¹, Hepgül S², Özbayburtlu Ş³, Altunay H¹, Özsoy MF¹, Oral Ö¹, Koşan E², Aksu Y², Yılmaz G⁴, Pahsa A⁵¹ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İstanbul² Çapa Kızılay Kan Merkezi, İstanbul³ Zeynep Kamil Kızılay Kan Merkezi, İstanbul⁴ İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD, İstanbul⁵ GATA Gülhane Eğitim Hastanesi, Ankara

İstanbul bölgesinde alınan donör kanlarında HBV, HCV, HIV ve sifiliz 16 yıllık trendinin incelenmesi. Bu çalışma İstanbul'da bulunan ve Kızılay kan merkezleri içinde en çok kan toplanan ÇAPA ve Zeynep Kamil Kan Merkezi ile GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi kan merkezinde 1 Ocak 1987 ile 31 Aralık 2002 yılları arasında kan bağışında bulunan donörlerin kayıtlarının taranmasıyla retrospektif olarak yapıldı. Tüm kan örneklerinde HBsAg, anti-HIV anti-HCV standart ELISA yöntemi ile ve sifiliz ise RPR ile tarandı. Anti-HIV reaktif örneklerin doğrulamaları Western Blot (WB) ile yapıldı. İstatistiksel analizler ki-kare yöntemi ile hesaplandı. Toplam 1 664 803 donörde HBsAg pozitifliğinin %5.98'den %2.18'e (p=0), WB ile doğrulanmış HIV pozitifliğinin %0.003 den %0.001'e (p=0.00005) gerilediği, anti-HCV pozitifliğinin ise %0.46' dan, %0.60'a (p=0), sifiliz pozitifliğinin ise %0.04' den %0.20'ye (p=0) yükseldiği saptandı. Bulgularımız ülkemizde halen kan alıcılarının transfüzyonla bulaşan enfeksiyon etkenleri açısından risk altında olduğunu göstermektedir.

P-15/09

İSTANBUL'DA FARKLI KAN MERKEZLERİNDE ALINAN DONÖR KANLARINDA ÜÇ YILLIK HBV, HCV VE HIV SEROPREVALANS ORANLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Koçak N¹, Sönmezoğlu M², Çetinkaya F³, Özbayburtlu Ş⁴, Hepgül S⁵, Öncül O¹, Koşan E⁵, Aksu Y⁴, Merdanoğulları M³, Üçışık AC⁶, Erbil E⁷, Yılmaz G⁸

¹GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kan Merkezi, İstanbul

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezi, İstanbul

³Haydarpaşa Numune Hastanesi Kan Merkezi, İstanbul

⁴Zeynep Kamil Kızılay Kan Merkezi, İstanbul

⁵Çapa Kızılay Kan Merkezi, İstanbul

⁶SSK Göztepe Hastanesi Kan Merkezi, İstanbul

⁷Siyami Ersek Araştırma ve Eğitim Hastanesi Kan Merkezi, İstanbul

⁸İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD, İstanbul

İstanbul'da farklı kan merkezlerinde alınan donör kanlarında saptanan 3 yıllık HCV, HBV ve HIV'in seroprevalans oranlarının karşılaştırılması. Bu çalışma İstanbul'daki yedi kan merkezinde yapıldı. Bu merkezler kapasitelerine ve statülerine göre 3 gruba ayrıldı. Zeynep Kamil ve Çapa Kızılay Kan Merkezi grup-I, SSK Göztepe Hastanesi, Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Haydarpaşa Numune Hastanesi grup-II, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi kan merkezi grup-III olarak değerlendirildi. Donör kayıtları retrospektif olarak 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2002 tarihleri arasında tarandı. Tüm kan örneklerinde HBsAg, anti-HCV, anti-HIV standart ELISA yöntemi ile tarandı. Anti-HIV reaktif örneklerin doğrulamaları Western Blot (WB) ile yapıldı. İstatistiksel analizler ki-kare yöntemi ile hesaplandı. Grup-I'de toplam 250 648 donörün 7 116 (%2.84)'sında HBsAg, 1 294 (%0.52)'ünde anti-HCV, grup-II'de 86 790 donörde 2 764 (%3.18) HBsAg ve 428 (%0.49) anti-HCV, grup-III'de ise 21 425 donörde sırasıyla; 461 (%2.15) HBsAg, 105 (%0.49) anti-HCV pozitifliği saptandı. Grup-I'de bir (%0.0004), grup-II'de üç (%0.003) donörde anti-HIV reaktiviteleri WB ile doğrulandı. Kızılay kan merkezleri ile karşılaştırıldığında HBsAg pozitifliği üniversite hastaneleri kan merkezlerinde daha düşük (p=0), eğitim hastanelerinde ise yüksek bulunmuştur (p=0.0000001). Bu farkın donörlerin sosyoekonomik düzey farklılığı ve akraba donörlerin (zorunlu donörlük) oranı ile ilişkili olabileceği değerlendirildi.

P-15/10

SSKB GÖZTEPE EĞİTİM HASTANESİ KAN BANKASI DONÖR KANLARININ HBS AG, ANTİ HCV, ANTİ HIV1-2 VE NON-TREPONEMAL SİFİLİZ TEST SONUÇLARI

Özgüneş N, Yazıcı S, Ceylan N, Üçışık CA, Yazıcıoğlu S, Sargın F

SSKB Göztepe Eğitim Hastanesi, İstanbul

Bu çalışmada 1999-2002 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi kan merkezine başvuran donörlerde hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), hepatit C virüs antikorunu (anti HCV), HIV antikorunu (anti HIV) ve sifiliz serolojisi (VDRL - Venereal Disease Re-

search Laboratory, RPR – Rapid Plasma Reagan) pozitifliği incelenmiştir. Yıllara göre dağılımda 1999 yılında çalışılan popülasyonun (5729 donör) % 4'ünde HBsAg, % 0.2'sinde anti HCV, % 0.1'inde RPR pozitifliği, 2000 yılında çalışılan popülasyonun (6815 donör) % 3.3 'ünde HBsAg, % 0.47'sinde anti HCV, % 0.2'sinde RPR, % 0.01'inde anti HIV1- 2 pozitifliği, 2001 yılında çalışılan popülasyonun (8337 donör) % 2.4'ünde HBsAg, % 0.4'ünde anti HCV, % 0.7'sinde RPR pozitifliği, 2002 yılında çalışılan popülasyonun (8538 donör) % 2.4 'ünde HBsAg, % 0.23'ünde anti HCV, % 0.01'inde anti HIV1-2, % 0.3'ünde RPR pozitifliği bulunmuştur. 1999 ve 2001 yıllarında anti HIV1-2 pozitifliği saptanmamıştır. Donörlerin hiçbirinde birden fazla seropozitifliğe rastlanmamıştır. Sonuçlar ülkemizde kan donörlerinde yapılan HBsAg, anti HCV, anti HIV1-2, RPR seroprevalans çalışmalarına uyumlu bulunmuştur. Bu sonuçların genel popülasyondaki oranlara göre nispeten daha düşük olduğu görülmektedir. Bu kan donörlerindeki seçiciliğe bağlı olsa gerektir. Yıllara göre HBsAg (+)' lığı %4' ten % 2.4'e gerilemiş görülmektedir. Bu son yıllardaki aşılama çalışmalarına bağlı olabileceği gibi çeşitli ya-yn organları vasıtasıyla bu konuya duyarlılığın artmasıyla da ilgili olabilir.

P-15/11

SAMSUN DOĞUM VE ÇOCUK BAKİMEVİ KAN İSTASYONUNA 2002 YILINDA BAŞVURAN DONÖRLERİN KAN GRUPLARI VE SEROLOJİK SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uyar Y¹, Çağlar A², Balcı A³

¹Mikrobiyoloji ve Klinik. Mik.Uzmanı, Doğum ve Çocuk Bakımevi, Samsun

²Biyokimya Uzmanı. Doğum ve Çocuk Bakımevi, Samsun

³Kadın Hast. ve Doğum Uzm. Doğum ve Çocuk Bakımevi, Samsun

Bu retrospektif çalışmada, 2001 yılı sonunda kurulan Kan İstasyonumuzda 01.01.2002-31.12.2002 tarihleri arasında başvuran donörlerin kan grupları ve serolojik testlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Transfüzyon öncesi uygunluk testleri kapsamında donörün kan grubu, jel santrifüjasyon yöntemi (DiaMed ID Microtyping System) ile HbsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV serolojisi ise heterojen enzim immünassay (Roche Cobas Core II) ile değerlendirilmiştir. RPR testi (Biomedical Systems, RPR Carbon) slide test yöntemi ile bakılmıştır. Başvuran 962 donörün kan gruplarının dağılımı tabloda verilmiştir. En sık rastlanan kan grubu; A Rh pozitif (%43.45), en az rastlanan kan grubu; AB Rh negatif (% 0.32) idi. Serolojik testlerin değerlendirilmesinde; 962 donörün 38 (% 3.95)'inde HbsAg, 14 (%1.45)'ünde Anti- HCV pozitifliği saptanırken, Anti-HIV seropozitivitesi saptanmamıştır. RPR pozitifliği 1 (%0.10) donörde tespit edilmiştir. Ayrıca 53 (%5.50) donör kanı muhtelif nedenlerden dolayı imha edilmiştir. Sonuç olarak; kan grupları dağılımı ve seropozitivite oranlarında elde ettiğimiz (daha sonraki yıllar için de baz olabilecek) bu ilk veriler, ülkemizde bu alanda yapılan çalışmaların sonuçları ile paralellik göstermektedir.

TABLO 1. 962 Donörün Kan Gruplarının Dağılımı (P-15/11)

KANGRUBU	A Rh Pozitif	A Rh Negatif	B Rh Pozitif	B Rh Negatif	AB Rh Pozitif	AB Rh Negatif	O Rh Pozitif	O Rh Negatif
Sayı (n:962)	418	45	78	15	54	3	317	32
Yüzde %	43,45	4,68	8,11	1,56	5,61	0,32	32,95	3,32

P-15/12**İLK TRİMESTİR DÖNEMİNDEKİ GEBELERDE TOKSOPLAZMA, RUBELLA VE CMV ANTİKORLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**Uyar Y¹, Balcı A², Cabar C³, Çağlar A⁴¹Mikrobiyoloji ve Klinik Mik. Uzmanı, Doğum Ve Çocuk Bakımevi, Samsun²Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Doğum Ve Çocuk Bakımevi, Samsun³Biyolog, ELISA Ünitesi, Doğum Ve Çocuk Bakımevi, Samsun⁴Biyokimya Uzmanı, Doğum Ve Çocuk Bakımevi, Samsun

Bu çalışmada, Samsun Doğum ve Çocuk Bakımevine müracaat eden ilk trimestir dönemindeki gebelerde Toksoplazma, Rubella ve Sitomegalovirus antikor serolojilerinin retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gebe Polikliniğinden 01.01.2002-31.12.2002 tarihleri arasında ELISA laboratuvarına başvuran ilk trimestirdaki gebe kadınlarda (18- 45 yaş) Anti-Toxoplasma IgG ve IgM, Anti-Rubella IgG ve IgM ile Anti-CMV IgG ve IgM antikorları mikroELISA (DiaSorin, S.r.l., Italy) yöntemi ile tarandı. Bulunan "cut-off" değerleri test prosedürlerine göre değerlendirildi. Akut infeksiyon göstergeleri olan Anti-Toxoplasma IgM; %1.04, Anti-Rubella IgM; %1.17 ve Anti-CMV IgM antikor seropozitifliği %1.14 oranlarında tespit edildi. Seropozitiflikler aşağıdaki tabloda verilmiştir. Sonuç olarak, gebelerde toksoplazma, rubella ve CMV taranmasının gerekliliği ve özellikle toxoplasmosis açısından gebelerin önemli bir kısmının hala risk altında olduğu ve korunma konusunda bilgilendirilmeleri gerektiği düşünüldü.

TABLO. Toksoplazma, Rubella ve CMV Antikorlarının Dağılımı

	Tokso IgM	Tokso IgG	Rubella IgM	Rubella IgG	CMV IgM	CMV IgG
Pozitif (n)	18	622	17	1363	16	1390
%	1.04	41.52	1.17	96.60	1.12	98.86
Negatif (n)	1711	876	1440	48	1419	16
%	98.96	58.48	98.83	3.40	98.88	1.14
Toplam	1729	1498	1457	1411	1435	1406

P-15/13**SAĞLIK ÇALIŞANLARINDA KABAKULAK VE KIZAMIK SEROPREVALANSI**

Rüzgar M, Mutlu B, Willke A

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Kocaeli

Hastane çalışanları bulaşıcı hastalıklar yönünden oldukça risk altındadır. Gelişmiş ülkelerde aşıyla önlenilebilir infeksiyonlar açısından işe girerken aşılama sağlığı çalışanları için ülkemizde böyle bir rutin uygulamaya bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, sağlık çalışanlarının (özellikle hemşirelerin) kabakulak ve kızamık yönünden taranarak duyarlı grubun belirlenmesi, her iki infeksiyon için hastalığı geçirme veya aşılama öyküsünün seropozitiflikle ilişkisinin saptanmasıdır. Çalışmanın ikincil amacı seronegatiflere aşı önerilmesidir. Kapsam ve Yaşları 23-35 arasında değişen 40 (39 kadın, 1 erkek) hastane çalışmasının serumları çalışılana kadar -80°C'de saklandı. Olguların demografik bilgileri yanında kabakulak, kızamık geçirme ve aşılama öyküsü kaydedildi. Kırk serumda hem kızamık hemde kabakulak virüslerine karşı spesifik antikorlar mikro ELISA (Radim) kitleri ile firmanın önerdiği şekilde manuel olarak çalışıldı. İstatistiksel değerlendirmeler Fisher's Exact Test ile p değeri hesaplanarak yapıldı. Toplam 40 serumun 29' unda (%72.5) kabakulak, 33'ünde (%82.5) kızamık virüsüne spesifik antikor pozitifliği saptandı. Kabakulak geçirdiğini söyleyen 22 kişiden 17'sinin, hastalığı geçirmediğini belirten 18 kişiden 12'sinin serumunda kabakulak antikorları pozitifliği. Kabakulak geçirme öyküsü olan ve olmayanlar arasında kabakulak antikor seropozitifliği yönünden bir fark saptanmadı (p=0.498). Kırk kişiden kızamık geçirme (10 kişi) veya aşılama (7 kişi) öy-

küsü olan toplam 17 kişiden 16'sının hastalık veya aşılama öyküsü olmayan 23 kişiden 17'sinin serumunda kızamık antikorları pozitifliği. Kızamık geçirme veya aşılama öyküsü olanlarla olmayanlar arasında seropozitiflik yönünden bir fark saptanmadı (p=0.205). Diğer yandan kızamık ve kabakulak arasında infeksiyonu belirtili geçirme öyküsüyle seropozitiflik ilişkisi yönünden bir fark bulunamadı. (p=0.206). Çalışan kişi sayısı az olmakla beraber sağlık çalışanları kızamığa (%17.5), kabakulağa (%27.5) belli oranda duyarlıdır. Aşılama düşünüldüğünde hastalık geçirme öyküsü güvenilir olmayıp, mutlaka seroloji ile desteklenmelidir.

P-15/14**HELICOBACTER PYLORİ İNFEKSİYONUNDA ANTI-CAG A-AK İLE SİTOKİN DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Zeyrek FY, Özbilge H, Mızraklı AU

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD, Şanlıurfa

Bu çalışma Helicobacter pylori ile infekte kişilerde Cag A sitotoksini ile sitokinler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla planlanmıştır. HP-IgG, Anti-Cag A-Ak ve sitokinler enzim immuno assay (EIA) yöntemiyle çalışılmıştır. Hp-IgG pozitif 102 ile Hp-IgG negatif 30 hasta çalışmaya alınmıştır. Hp-IgG pozitif 102 hastanın 72'sinde Cag A-Ak pozitif bulunmuştur. Cag A-Ak pozitif ve negatif hastalarda IL-1α, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15 ve TNFα düzeylerine bakılmıştır. Sonuçlar kendi aralarında ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Cag A-Ak pozitif olan hastaların serum IL-1α, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15 ve TNFα düzeyleri Cag A-Ak negatif gruba göre daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel analizler ki-kare ve ANOVA testleri kullanılarak yapılmıştır. Buna göre iki grup arasındaki fark anlamlı olarak bulunmuştur (p<0.05). Sonuç olarak Cag-A sitotoksini salgılayan Hp'nin birtakım sitokin düzeylerinin artması ile ilişkili olduğu, bunun doku hasarlanmasının nedenlerinden biri olduğu düşünülmüştür.

P-15/15**HLA B27 ANTİJENİ VE BRUSELLOZ**Tanyel E¹, Ertem GT¹, Ülkar GB², Tülek N¹¹SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği²SSK Ankara Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji Kliniği

Atralji, artrit epizodları, sakroileit ve spondilit şeklinde görülen osteoartiküler tutulum, bruselozlu hastalarda en sık rastlanılan komplikasyonlardır. Bu hastalarda görülen semptomlar, HLA B27 antijeninin sıklıkla ilişkili olduğu reaktif spondiloartritlerde görülen semptomlara sıklıkla benzemektedir. Osteoartiküler bruseloz ve HLA B27 ilişkisi üzerine yapılmış az çalışma vardır. Bu çalışmada, HLA B27 antijeninin osteoartiküler bruseloz gelişmesinde predispozan rolü olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Çalışmaya Nisan 1999 ile Nisan 2002 tarihleri arasında, S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü'nde bruseloz tanısı ile izlenen toplam 78 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 43.2 (dağılım: 15-73) idi. Bruselloz tanısı: Bruselloz ile ilişkili klinik bulguları olan hastalarda, standart tüp aglütinasyon testinin 1/160 olması ve/veya kan ve/veya kemik iliği kültürlerinde brusella türlerinin izolasyonu ile konuldu. Osteoartiküler komplikasyon tanısı; periferik eklemlerde inflamasyon belirtileri veya diğer eklemlerde dinlenmekle geçmeyen ağrı ve radyolojik bulguların varlığı ile konuldu. HLA B27 antijen tespiti, periferik kan örneklerinde mikrolenfositotoksinitesi yöntemi ile yapıldı. Kontrol grubu olarak sağlıklı, akrabalık ilişkisi olmayan 100 kişi alındı. Osteoartiküler komplikasyon 78 hastanın 25'inde (%32.1) mevcuttu. Spondilit %52, sakroileit %28, artrit %12 ve osteomyelit %8 oranında saptandı. Tüm hastalardaki HLA B27 sıklığı %14.1 (11/78) ve kontrol grubunda %8 idi. Osteoartiküler komplikasyonlu hastalarda HLA B27 sıklığı %16 (4/25) idi. Bu grupta sıklık kontrol grubuna göre hafif yüksek olmasına rağmen, osteoartiküler komplikasyon olan ve olmayan hastalarla, sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Bruselloza bağlı osteoartiküler komplikasyon gelişimi ile HLA B27 sıklığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi.

P-15/16

ALLERJİ POLİKLİNİĞİNDE İZLENEN, IGE POZİTİFLİĞİ VE EOZİNOFİLİ SAPTANAN ÇOCUKLARDA TOXOCARA CANİS POZİTİFLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Yegane Tosun S¹, Can D², Ertan P³, Balcioğlu C⁴, Özbilgin A⁴¹ Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, Moris Şinasi Çocuk Hastanesi, Manisa² Allerji-İmmunoloji Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Behçet Uz Çocuk Hastanesi, İzmir³ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir⁴ Parazitoloji Anabilim Dalı, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

Bu çalışmada solunum sıkıntısı, ürtiker, allerjik rinit ve asthma bronşiale yakınmaları ile hastaneye getirilen çocuklarda *Toxocara canis* seropozitifliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Allerji-İmmunoloji Polikliniğinde yukarıda belirtilen yakınmalar nedeniyle izlenmekte olan, genel olarak Ige düzeyleri yüksek olup eosinofilisi bulunan çocuklardan oluşan 81 çocukluk hasta grubundan ve kontrol grubu olarak da Ige'si normal sınırlarda olan ve eosinofilisi olmayan 40 çocuktan kan alınmış; elde edilen serum örneklerinde *Toxocara canis* IgG antikorlarının varlığı mikro EIA yöntemiyle araştırılmıştır. Çalışma sonunda 81 çocuktan 16'sında (% 19.7) *Toxocara canis* seropozitifliği saptanırken kontrol grubundaki 40 çocuktan üçünde (% 7.5) pozitiflik saptanmıştır. Seropozitif çocukların büyük çoğunluğunda yüksek Ige titreleri ve eosinofili saptanmış ve olguların hemen tümünde hırıltılı solunum, öksürük gibi solunum yolu ile ilgili yakınmaların ön planda olduğu belirlenmiştir. Saptanan bu sonuçlar, *Toxocariazis* enfeksiyonunun bölgemizde yaygın olduğunu düşündürmekte olup Ige yüksekliği ve eosinofili saptanan çocuklarla öksürük, hırıltılı solunum gibi yakınmaları olan çocukların visceral larva migrans yönünden de tetkik edilmesinin uygun olacağını akla getirmektedir.

P-15/17

ROMATOİD ARTRİT TANISINDA "CYCLIC CİTRULLİNATED PEPTİD" ANTİKORLARININ YERİ

Aktepe OC¹, Evcit D², Altındış M¹, Kavuncu V²¹ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Afyon Kocatepe Üniv. Tıp Fak.² Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Afyon Kocatepe Üniv. Tıp Fak.

Romatoid artrit (RA), simetrik eklem tutulumu yapan ve snoviyal membran hasatına yol açan otoimmün bir hastalıktır. Toplumda yaygın olarak rastlanan bu hastalığın tanısında en sık başvurulan laboratuvar testi Rheumatoid faktör (RF) varlığının

gösterilmesidir. RF daha çok IgM yapısında bir antikor olup, klinik olarak RA tanısı almış hastaların büyük çoğunluğunda pozitifdir ve hastalığın takibinde kullanılır. Ancak RF pozitifliği diğer otoimmün hastalıklarda, bazı enfeksiyonlarla birlikte ve bazen sağlıklı bireylerde de görülebilir. RA tanısında daha spesifik bir antikor belirlenmesi için yapılan araştırmalar sonucu epidermal filaggrin yapıları saptanmıştır. Daha sonra bu yapıda antijenik özellik gösteren citrulline olmuş amino asit değişimleri baz alınarak geliştirilen testlerle, "cyclic citrullinated peptid" (CCP) antikorlarının RA için çok spesifik olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD tarafından RA tanısıyla izlenen 21 hastadan alınan kan örneklerinde, Mikrobiyoloji laboratuvarında nefelometrik yöntemle RF düzeyi ve ELISA yöntemiyle anti-CCP (/Euroimmun) varlığı araştırılmıştır. Yanı sıra diğer otoimmün hastalıklar nedeniyle izlenen 20 hastanın serumu da anti-CCP yönünden test edilmiştir. RA tanısı almış hastaların 6'sında anti-CCP pozitif bulunurken, bu grupta 15 hastada (%71) RF 20 U/ml düzeyinin üzerinde saptanmıştır. Diğer otoimmün hastalıklar nedeniyle izlenen 20 hastanın hiçbirisinde anti-CCP varlığına rastlanmamıştır. Çalışmanın ön sonuçları RA tanısında, anti-CCP'nin RF ile birlikte kullanılabilirlikte spesifik bir test olduğunu, ancak bu konuda daha geniş serilerin gerekliliğini vurgulamaktadır.

P-15/18

ROMATOİD ARTRİT TANISI ALMIŞ HASTALARDA ANTI- CYCLIC CİTRULLİNATED PEPTIDE ANTİKOR TESTİNİN TANISAL DEĞERİ

Altun S¹, Kocazeybek B¹, Çalışkan R¹, Yücel N¹, Sarıbaş S¹, Aslan M¹, Sağlam GM¹, Fresko İ²¹ Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İ.U. Cerrahpaşa tıp fak, İstanbul² İç hastalıkları AD, Romatoloji Bölümü İ.U.Cerrahpaşa tıp fak, İstanbul

Romatoid Artrit (RA) toplumda en sık rastlanan otoimmün romatoid hastalıktır ancak spesifik ve kolay bir tanı testi yoktur. Biz bu çalışmamızda yeni bir marker olan Anti- Cyclic Citrullinated Peptide (anti-CCP) antikor pozitifliğinin RA için tanisal değerini araştırdık. Ayrıca henüz tanısı konulmamış Erken Sinovital (ES) hastalarda anti-CCP pozitifliği ile klinik tanı konulması arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık. 27 RA, 25 SLE, 19 Osteoartrit (OA) ve 30 sağlıklı kan donorü (SKD) ile 18 ES'li hasta olmak üzere toplam 119 hasta serumunda anti- CCP antikorları varlığı araştırıldı. Ayrıca Romatoid Faktör (RF) IgM'de tüm serumlarda çalışıldı ve sonuçlar duyarlılık ve özgüllük açısından anti- CCP antikorları ile karşılaştırıldı RA'li hastalar RA olmayan grup arasında anti-CCP pozitifliği saptanması yönünden anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001). Ayrıca RA ile anti-CCP varlığı arasında uyum belirlenmiştir (κ= 1). Anti-CCP antikorlarının özgüllüğü RF-IgM ile kıyaslandığında % 98,6 ya karşılık % 86,4, duyarlılığının ise %70'e karşılık %60 olduğu belirlenmiştir. Artritli hastalarda bilinen klinik bulgular ve laboratuvar verilerinin yanısıra anti-CCP antikor pozitifliğinin Romatoid Artrit tanısı konulmasında çok yararlı bir marker olabileceği sonucuna varılmıştır.

P-16/01

ANTİMİKROBİYAL DUYARLILIK VE PFGE (PULSED FIELD GEL ELECTROPHORESIS) YÖNTEMLERİ İLE SHİGELLA SONNEI İZOLATLARININ EPİDEMİYOLOJİK TİPLENDİRİLMESİ

Akçalış A¹, Levent B², Akbaş E², Esen B²¹ Viroloji Lab. Şefliği, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ankara² Salgın Hastalıklar Arşt. Müd., Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ankara

Çalışmamızda Shigella sonnei tiplendirilmesinde antimikrobiyal duyarlılık yanında PFGE'nin kullanımı için bir model geliştirmeyi amaçladık. 1999 yılında Marmara Bölgesi depremi sonrasında bölgeden ve Ankara içinde farklı tarihlerde elde edilen toplam 30 S. sonnei izolatu seçildi. İzolatlar 12 antibiyotik karşı dirençlerine göre dokuz farklı gruba ayrıldılar. XbaI enzimi kullanılan PFGE analizleri sonucunda A ve B olmak üzere iki ana gruba ve bu ana gruplarla yakın veya olası ilişkili olan 13 alttıpe sınıflandırıldılar. Epidemiyolojik olarak ilişkili vakalarda antimikrobiyal duyarlılık paternleri farklı iken, PFGE izolatların ortak kökenli olduğunu gösterebilmiştir. Ağustos-Ekim 2001 tarihleri arasında Ankara'da izole edilmiş olan 10 izolatu ayırt edilemez veya yakın ilişkili PFGE tipine sahip olması bu dönemde ortaya çıkan vaka kümelenmesinin tek bir bakteriyel kökenden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Marmara Bölgesi depremindeki iller incelendiğinde iki ana PFGE grubu ve beş farklı alttıpe gözlenmiştir; bölge genelinde birden fazla S. sonnei kökeninin ishale yol açtığı görülmektedir. Ankara'da sıklıkla A ana ve alt PFGE tipleri gözlenirken, Marmara Bölgesindeki üç şehirde, farklı A, B ana ve alt PFGE tipleri gözlemlendi. Ancak ülkemizde PFGE tiplerinin bölgeler veya topluluklar için spesifik olduğunun söylenebilmesi için daha çok sayıda ve uzun dönemdeki izolatların değerlendirilmesi gerekmektedir. Antimikrobiyal duyarlılık paternleri bazı durumlarda ortak kökenleri işaret edebilse de, PFGE S. sonnei epidemiyolojisinde daha doğru sonuçlar vermektedir. Küçük değişikliklerle Enterobacteriaceae ailesinin çoğu üyesine uygulanabilen PFGE'nin epidemiyolojide ve nozokomiyal infeksiyonların incelenmesinde etkin bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz. Uygulanması ve sonuçların değerlendirilmesi deneyim gerektirdiğinden PFGE'nin seçilmiş referans laboratuvarlarda gerçekleştirilmesinin gerekli olduğuna inanmaktayız.

P-16/02

YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE YATMAKTA OLAN HASTALARDAN SOYUTLANAN ÇEŞİTLİ GRAM NEGATİF BAKTERİLERİN PLAZMİD ÖZELLİKLERİ

Yüce A¹, Erdenizmenli M¹, Yapar N¹, Sayan M², Çakır N¹, Yuluğ N²¹ İnfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir² Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir

Plazmidlerin saptanması ve özellikleri, özellikle gram negatif bakteriler ile oluşan infeksiyonların izlenmesinde epidemiyolojik öneme sahiptir. Bu çalışmada, yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan ve nozokomiyal infeksiyon saptanan hastalardan soyutlanan çeşitli gram negatif bakteriler, plazmid varlığı ve benzerliği yönünden araştırıldı. Yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan hastalardan 2002 yılı içinde soyutlanan 97 gram negatif bakteri (35 Pseudomonas aeruginosa, 40 Acinetobacter spp ve 22 Klebsiella pneumoniae) çalışmaya alındı. Bu dönem boyunca yoğun bakım ünitesinde bu bakteriler ile epidemiy saptanmadı. Tüm suşlar için meropenem, imipenem, seftazidim, seftazidim-klavulanat, sefotaksim, piperasilin-tazobaktam, siprofloksasin ve tobramislin duyarlılıkları E-test yöntemiyle saptandı. Klebsiella pneumoniae kökenleri için genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (ESBL) üretimi seftazidim ve seftazidim-klavulanat stripleri kullanılarak araştırıldı. Sonuçlar NCCLS kriterlerine dayanılarak yorumlandı. Plazmid izolasyonu için Kado ve Liu tarafından tanımlanan alkalen lizis yöntemi ve marker olarak 21.2-0.12 kbp lambda DNA/EcoRI Hind III Digest (Sigma) kullanıldı. Plazmid sayısı ve büyüklükleri agaroz jel elektroforezi ile saptandı. Plazmid taşıdığı gösterilen kökenlerin büyük kısmı, test edilen antibiyotiklerin hepsine direnç-

liydi. Klebsiella kökenlerinin 2'sinde ESBL saptandı. Çalışılan kökenlerde, Pseudomonas aeruginosa'da 15/35, Klebsiella pneumoniae'da 3/22 ve Acinetobacter kökenlerinde 3/4 oranında plazmid gösterildi. Her bir bakteri için plazmid sayısı 1-4 arasında ve plazmid büyüklükleri de 1.9- 1143 kbp arasında değişmekteydi. Plazmid büyüklüklerine bakılarak, bu kökenler arasında belirgin benzerlik olmadığı görüldü.

P-16/03

ACİNİTOBACTER BAUMANNİ SUŞLARINDA PER-1 VARLIĞI GÖSTERİLMESİNDE ESBL SAPTAMA YÖNTEMLERİNİN YERİ

Bahar G¹, Erač B², Demiray T¹, Mert A¹, Gülay Z²¹ Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, SSK Eğitim Hastanesi, Ankara² Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, DEU Tıp Fakültesi, İzmir

Bu çalışmada rutin laboratuvarlarda kullanılan ESBL saptama yöntemlerinin Acinetobacter baumannii suşlarında PER-1 beta-laktamaz saptanmasındaki duyarlılığının araştırılması amaçlanmıştır. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen 108 A. baumannii suşunda ESBL varlığı çift disk sinerji (ÇDSY) ve kombine disk (CDO2; CAZ/Clav ve CDO3; CTX/Clav, Oxoid) yöntemleri ile araştırılmıştır. Bazı suşlarda ayrıca PER-1 PCR çalışılmış ve sonuçlar kıyaslanmıştır. Suşlardan 38'inde (%35.2) ÇDSY ve kombine disk yöntemleri ile ESBL varlığı tespit edilmiştir. Bu suşlardan 28'inde ve her iki yöntemle de negatif bulunan suşlardan 6'sında blaPER varlığı araştırılmış, suşlardan 25'inde (%73.5) blaPER saptanmıştır. Her iki diskten en az biri ile ESBL pozitif olarak değerlendirilen 28 suştan 24'ünde (%85.7) blaPER pozitif olarak tespit edilmiş, her iki disk negatif olan altı suştan birinde (%16.7) blaPER pozitif tespit edilmiştir. Tek başına kombine diskler değerlendirildiğinde CDO3 ile tespit edilen 27 suştan 23'ünde (%85.2) blaPER ve CDO2 ile tespit edilen 21 suştan 21'inde (%100) blaPER pozitif bulunmuştur. Çalışmaya alınan izolatların ürettiği tüm beta-laktamazlar analiz edilmediği için ESBL testleri olumlu bulunan suşlardaki tek enzimin PER-1 olduğu kesin olmamakla birlikte, özellikle kombine disk yöntemi ile alınan sonuçlar ile blaPER PCR sonuçlarının yüksek oranda uyumlu olduğu saptanmıştır. Değişik disklerle alınan sonuçlar değerlendirildiğinde, CDO3'ün duyarlılığının CDO2'nin ise özgüllüğünün daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak, yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğünü değerlendirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

P-16/04

DÜŞÜK VE YÜKSEK DÜZEYDE KİNOLON DİRENÇLİ STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE KÖKENLERİNDE KİNOLON DİRENCİNİN MOLEKÜLER KARAKTERİZASYONU

Midilli K, Aygün G, Kuşkuç M, Yaşar H, Ergin S, Altaş K

Mikrobiyoloji, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İstanbul

Pnömonoklarda sık olmasa da kinolonlara karşı direnç izlenmektedir. Kinolon direncinden pompa, topoizomeras II (giraz) ve topoizomeras IV enzimlerindeki QRDR (kinolon direncini belirleyici bölge) olarak adlandırılan bölgelerin mutasyonları sorumlu tutulmaktadır. Türkiye'de kinolonlara dirençli pnömokok kökenleri bildirilmiş olmakla birlikte sorumlu mekanizmalar hakkında bir bilgi yoktur. Gereç ve Yöntem: Laboratuvarımızda izole edilen yüksek düzeyde dirençli bir kökenle düşük düzeyde dirençli 4 kökende gyrA, gyrB, parC, parE, genlerindeki mutasyonları ilgili bölgeler PCR ile çoğaltıldıktan sonra çift yönlü DNA dizilemesi yapılarak araştırıldı. Düşük düzeyde dirençli kökenlerin ikisinde herhangi bir mutasyon saptanmazken, parC bölgesinde bir kökende 135 E→D; bir kökende de 55 F→H, 58 S→G, 137 K→N değişiklikleri saptanmıştır. Yüksek düzeyde dirençli kökenin par C bölgesinde daha önce de bildirilmiş olan 79 S→F; gyrA bölgesinde 85 E→K mutasyonları saptandı. Yüksek düzeydeki dirençte sorumlu mutasyonların diğer ülkelerdekilerle benzer olduğu gözlemlendi. Düşük düzeyde dirençli kökenlerdeki mutasyonların kinolon direnci açısından anlamlı olup olmadığını söyleyebilmek için re-serpin testi ve daha ileri moleküler incelemelere gereksinim vardır.

P-16/05

BALGAM, PLEVRA, LAVAJ VE İDRAR ÖRNEKLERİNİN MYCOBACTERIUM TANISINDA YARDIMCI OLARAK GEN-PROBE AMPLİFİED MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DİREKT TEST YÖNTEMİNİN UYGULANMASI

Uraz G¹, Etöz D¹, Atasever M²

¹Gazi Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Teknikokullar/Ankara

²Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Keçiören/Ankara

Hasta örneklerinde Mycobacterium tanısının belirlenmesinde hızlı bir yöntem olarak, Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direkt (AMTD) test (gen- probe) yöntemi uygulanmıştır. Bu amaçla araştırmada 255 hastanın kültürü çalışılmıştır. Ancak 206 hastada hem AMTD testi hem de kültür çalışması karşılaştırılmalı olarak uygulanabilmiştir. Bu örneklerden 24' ün de AMTD test sonucu pozitif bulunmuştur. 11 örnekte hem AMTD test sonucu hem de kültür sonucu pozitifdir. 13 örnekte AMTD test sonucu pozitif, kültür sonucu negatiftir. Bu örneklerden 9' u Mycobacterium tuberculosis complex, 1' i Mycobacterium gordonae olarak AMTD testi ile adlandırılmıştır. Geriye kalan diğer kültürler Mycobacterium tuberculosis olarak değerlendirilmektedir. AMTD test sonucu pozitif olan 24 hasta örneğinin 17 tanesi balgam, 1 tanesi plevra, 5 tanesi lavaş ve 1 tanesi idrardır. Altın standart olarak kabul edilen kültür sonuçlarına göre 255 hastanın 65 örneğinde kültür sonucu pozitifdir. Bu örneklerin bazıları birden fazla kültür çalışması yapılan örneklerdir. Kültür sonucu pozitif olan 65 hasta örneğinin 33' ünde AMTD testi karşılaştırılmalı olarak çalışılmıştır. Bu örneklerden 17' sinde hem kültür hem de AMTD test sonucu pozitif iken 16' sında kültür sonucu pozitif AMTD test sonucu negatiftir.

P-16/06

C.STRIATUM'UN ETKEN OLDUĞU BİR YABANCI CİSİM İNFEKSİYONU

Midilli K¹, Özdamar M¹, Yücel B², Kuşkucu MA¹, Aygün G¹, Nişan N², Altaş K¹

¹Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, İ.Ü.C.T.F., İstanbul

²Ortopedi ve Travmatoloji, İ.Ü.C.T.F. İstanbul

Birçok literatürde korineform bakterilerle ilişkili hastalıklara ait olgu sunumlarında bakterinin tanımlanmasında problemler olduğu klasik mikrobiyolojik-biyokimyasal testlerle ve minyatürize tanımlama kitleriyle uygun şekilde isimlendirilemediği; kemotaksonomik ve moleküler araştırmalara gereksinim olduğu bildirilmektedir. C.striatum'un infeksiyon etkeni olduğu olgu bildirimleri kısıtlıdır. Ateşli silah yaralanması sonrası gelişen yabancı cisim infeksiyonu olgusu sunulmuştur. Olgu: Tüfek yaralanması sonucu sağ iliak kanat kırığı nedeniyle ortopedi servisine başvuran ve ameliyata alınan hastaya kirchner teliyle internal tespit uygulandı. Hasta taburcu olduktan 3 hafta sonra aynı bölgeden fistül oluşumu nedeniyle geri geldi. İlgili bölgenin tomografik incelemesinde ameliyat esnasında kalan saçma parçası ve etrafında granülasyon dokusu gelişimi saptanması üzerine hasta fistülektomi yapılmak üzere tekrar ameliyata alındı. Ameliyat sırasında çıkartılan granülasyon dokusu ve fistülden gelen akıntı örneğinin kültürlerinde saf olarak difteroid çomaklar üredi. Örneklerin Gram boyamasında bol lökosit, Gram (+) difteroid çomaklar görüldü. Fistül yerinden gelen sıvıdan yapılan kültürde de aynı özelliklere sahip difteroid çomaklar üredi. Kökenlerin, API Coryne kitile yinelenen incelenmesinde kabul edilebilir bir profil elde edilmedi. Kökenlerin ters-CAMP testi pozitif bulundu. Kökenler penisilin dahil beta-laktamlara, vankomisine duyarlı; siprofloksasine, eritromisine, tetrasikline dirençli bulundu. Kökenlerin moleküler yöntemle tanımlanması 16-S RNA bölgesinin DNA dizisi belirlenerek yapıldı. Gen bankası verileriyle karşılaştırılarak kökenler C.striatum olarak tanımlandı. Hasta ampisilin+sulbaktam ile tedavi edildi ve komplikasyonsuz iyileşti. C. striatum korinebakteriyumlar arasında sıkça izole edilen bir tür olmasına rağmen literatürde infeksiyon etkeni olduğu kesin kanıtlanmış olgu bildirimleri çok nadirdir. Bildiriler genellikle protezler, kateterler, ventilatör tüpleri, konjonktiva ve kronik yara kolonizasyonları şeklindedir. Korinebakteriyumların identifikasyonunda klasik yöntemlerin yetersiz kaldığı, tanımlanma moleküler yöntemlerle desteklenmesi gerektiği gözlenmiştir.

P-16/07

A. URSINGII'YE BAĞLI İLK MSS-ŞANT İNFEKSİYONU OLGUSU

Midilli K¹, Canbaz B², Kişioğlu-Birer S¹, Kuşkucu M¹, Aygün G¹, Altaş K¹

¹İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

²İ.Ü. Cerrahpaşa tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı

Acinetobacter cinsi altında A. baumannii, A. calcoaceticus, A. haemolyticus, A. johnsonii, A. junii, A. lwoffii ve henüz isimlendirilmemiş en az 14 genetik tür tanımlanmıştır. Olgu: CTFH Çocuk Hastalıkları Genetik Bilim Dalında Mukopolisakkaridoz Tip I tanısıyla takip edilen 4,5 yaşındaki hastaya hidrosefali tanısıyla NŞ kliniğinde V-P şant takıldı. Arada şant disfonksiyonu olan ve 6 ay sonra tekrar NŞ servisine yatırılan hastaya şant infeksiyonu nedeniyle VA şant takıldı. Alınan hemokültür ve BOS kültüründe metisiline dirençli pk(-) Staphylococcus üremesi üzerine sefazolin vankomisine değiştirildi. Tekrarlanan BOS kültüründe MRSA üremesi ve hastanın ateşinin düşmemesi üzerine tedaviye meropenem eklendi. Klinik bulguları düzelmeyen hastanın yatışının 35. gününde laboratuvarımıza gönderilen şantın alt ve üst drenajından alınan iki ayrı BOS örneğinin Gram boyamasında Gram negatif çomaklar görüldü ve kültürlerinde Gram negatif çomaklar üredi. Klasik yöntemler ve API NE ile tanımlanamayan bakteri 16S rRNA DNA dizi analizi ile A. ursingii olarak tanımlandı. Standart disk difüzyon yöntemi ile yapılan antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarına göre tedaviye sefoperazon-sulbaktam eklendi. Ateşi düşmeyen hasta, VA şantı çıkarılarak eksternal drenaja alındı ve bir gün sonra solunum aresti nedeniyle kaybedildi. Acinetobacter cinsi altında toplanmış ve kesin bir sınıflandırması yapılamamış birçok köken vardır. Bunlardan 2001 yılında A. ursingii olarak sınıflandırılan orijinal köken endokarditli bir hastanın hemokültüründen üretilmiştir. Bundan başka sadece kistik fibrozlu hastaların solunum salgılarından tanımlanmıştır. Bizim olgumuz bu bakteriye bağlı Türkiye ve dünyadaki ilk MSS şantı infeksiyonu olgusudur.

P-16/08

KRONİK HEPATİT B İNFEKSİYONLU KİŞİLERDE PREKOR/KOR BÖLGESİ MUTASYONLARI VE HBV DNA DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Midilli K, Kuşkucu M, Ergin S, Altaş K

Mikrobiyoloji, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

HBV'nin replikasyon hızı ve kronik HBV infeksiyonunda HBe durumunun kontrolünde önemli rol oynayan prekor ve kor bölgelerindeki mutasyonlar ile HBe durumu ve HBV-DNA düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya 4'ü HBeAg (-), HBV DNA düzeyi yüksek (>500pg / ml); 13'ü HBeAg (-) HBV DNA düzeyi düşük (<500pg / ml), 9'u HBeAg(+), HBV DNA düzeyi yüksek; 5'i HBeAg(+), HBV DNA düzeyi düşük, toplam 31 hasta alındı. HBV DNA düzeyleri Hibride Capture yöntemiyle belirlendi. Prekor/kor bölgesi PCR'la çoğaltıldıktan sonra DNA dizilemesi yapıldı HBeAg(-), yüksek viral yüke sahip hastaların birinde 1896G→A stop kodonu oluşumuna neden olan mutasyon saptandı, ancak 1899G→A mutasyonu eşlik etmemekteydi. HBeAg(-), düşük viral yüke sahip hastaların 11'inde 1896G→A mutasyonu saptandı, bunların da 6'sında 899G→A mutasyonu da vardı. HBeAg(+) hastaların hiçbirinde prekor stop kodonu oluşumuna yol açan mutasyona rastlanmadı. preC mRNA transkripsiyonu ve HBV replikasyonu açısından kritik olan 1762-1768. nükleotidler arasındaki diziyi ilgilendiren nükleotid değişiklikleri HBeAg(-), düşük viremili 13 hastanın 12'sinde saptandı; 1762A→T mutasyonu olan 7 hastanın 6'sında 1764 G→A mutasyonu da vardı. 1764G→A mutasyonunun eşlik etmediği hastada diğer hastalardan farklı olarak 1766C→T ve 1768T→A mutasyonu vardı. Ayrıca bu hastaların 3'ünde 1764G→T mutasyonu vardı ve bu mutasyona 1766C→G mutasyonu eşlik etmekteydi. 1764G→A mutasyonu bir hastada 1766 C→A mutasyonu ile birlikteydi. HBeAg (+) hastaların hiçbirinde bu mutasyonlara rastlanmadı. Diğer nükleotid değişiklikleri hastalar arasında özel bir dağılım kalıbı sergilemedi. Beklendiği üzere HBeAg(-) hastaların % 70'inde stop kodonu olduğu halde, 1762-68. kodonlarla birlikte 1896, 1899. kodonlardaki değişiklikler düşük viral yüklü hastalarla sınırlıydı. Yüksek viral yüke sahip bir hastada 1896 stop kodonu olduğu halde, sözü edilen kodonlarda mutasyon saptanmadı.

P-16/09**CYTOMEGALOVIRUS (CMV) İNFEKSİYONLARININ TANISINDA ANTİJENEMİ VE KANTİTATİF POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Çolak D, Ögünç D, Öngüt G, Öztürk F, Gültekin M

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya

Cytomegalovirus (CMV) infeksiyonlarının tanısında kantitatif sonuç veren testlerin kullanılması önerilmektedir. Bu çalışmada hasta örneklerinde eş zamanlı çalışılan antijenemi ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (Q-PCR) sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Aktif CMV infeksiyonu düşünülen ya da CMV infeksiyonu gelişimi açısından takip edilmekte olan 191 hastaya ait örnekler; CMV antijenemi testi CINAKit (Argene- Biosoft, Fransa) ve Q-PCR yöntemi olan COBAS Amplicor CMV Monitor (Roche Diagnostics, Branchburg, ABD) kiti ile üretici firmaların önerileri doğrultusunda incelenmiştir. Toplam 439 örnekten, 369'u (% 84) her iki testle negatif bulunmuştur. Otuzüç (%8) örnekte antijenemi testi (ortanca: 35/2x105 PMNL; aralık: 1- 3717/2x105 PMNL) ve CMV Monitor testi (ortanca: 7430 kopya/ml; aralık: 467- 322000 kopya/ml) birlikte pozitifdir. Yirmiiki (%5) örnekte antijenemi testi ile pozitif (ortanca: 1/2x105 PMNL; aralık: 1-13/2x105 PMNL), CMV Monitor ile negatif; 13 (%3) örnekte ise CMV Monitor ile pozitif (ortanca: 3610 kopya/ml; aralık: 374-22500 kopya/ml), antijenemi testi ile negatif sonuç alınmıştır. CMV infeksiyonunun tanısında antijenemi ve CMV Monitor testleri güvenle uygulanabilecek testlerdir. Her iki testle alınan negatif sonuç, aktif CMV infeksiyonu veya CMV hastalığının olmadığını göstermektedir. Konjenital CMV infeksiyonu olan veya transplantasyon sonrası lökopenik olan olgularda antijenemi testi negatif sonuç verebilir, bu durumda mümkünse Q- PCR yapılmalıdır. Ayrıca preemtif tedavi bitiminde antijenemi testi negatif ancak Q-PCR sonucu pozitif olan hastaların relaps yönünden yakın takip edilmeleri uygun bir yaklaşımdır.

P-16/10**CYTOMEGALOVIRUS GLİKOPROTEİN B GENOTİPLERİNİN FARKLI HASTA GRUPLARINDA DAĞILIMI**Çolak D¹, Özkul A², Ögünç D¹, Öngüt G¹, Gültekin M¹¹*Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya*²*Viroloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara*

Bu çalışma farklı hasta gruplarında Cytomegalovirus (CMV) glikoprotein B (gB) genotiplerinin dağılımını incelemek amacı ile planlanmıştır. Kantitatif PCR yöntemi ile CMV DNA saptanan; solid organ transplantasyonu yapılan 17 (%58), kök hücre transplantasyonu yapılan altı (%21) ve konjenital CMV infeksiyonu olan altı (%21) olmak üzere toplam 29 hastaya ait 34 plazma örneği incelenmiştir. Genotiplenmede, CMV glikoprotein B bölgesine ait amplifikasyon ürünlerinin RsaI ve HinfI enzimleri ile restriksiyon analizi yapılmıştır. Otuzdört örneğin 24'ü kullanılan yöntemle tiplendirilebilmiştir. Solid organ transplantasyonu yapılanlarda gB tip 1 % 36, gB tip 2 %21, gB tip 3 %43; kök hücre transplantasyonu yapılanlarda gB tip 1 %33, gB tip 2 %50, gB tip 3 %17; konjenital CMV infeksiyonu olanlarda ise gB tip 1 %75; gB tip 2 %25; gB tip 3 %0 olarak bulunmuştur. İncelenen örneklerin hiçbirinde gB tip 4 saptanmamıştır. On örnekte kullanılan yöntemle elde edilen sonuçlar tanımlanmış gB tip 1-4 paternlerine uymamaktadır. Bu 10 örnekten üç tanesi solid organ transplantasyonu yapılan, iki tanesi konjenital CMV infeksiyonu saptanan hastalara, kalan beş örnek ise diğer örnekleri tiplendirilebilen dört solid organ ve bir kök hücre transplant alıcısına aittir. Transplant alıcıları içinde CMV hastalığı bulunan yedi hastadan dördü gB tip 3, üçü ise gB tip 1 ile infektidir, gB tip 3 ile infekte olan hastalardan birinde klinik ganciclovir direnci gözlenmiştir. CMV gB tip 3 ile infekte olanlarda CMV antijenemi testinin daha uzun süre pozitif kaldığı (1-14 ay) dikkat çekmiştir.

P-16/11**LARENKSİN PRİMER KARSİNOMLARINDA HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS (HPV) VARLIĞININ VE LARENKS KARSİNOMU İLE HPV İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**Güvenç MG¹, Midilli K², İnci E¹, Ergin S², Sar M³, Özergil E², Kuşkuç M², Öz B³, Özdoğan A¹, Altaş K²¹*İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD*²*İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD*³*İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji AD*

Başta serviks neoplazileri olmak üzere birçok maligniteye yol açabilen onkogen bir virus olan HPV ile larenks kanseri arasında da bir ilişki olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Ancak larinks kanserlerinde bildirilen HPV sıklıkları arasında önemli farklar vardır. Bu çalışmada larenksin primer karsinomu nedeniyle opere olmuş bir grup hasta da HPV varlığı ile larenks karsinomu ilişkisinin araştırılması amaçlandı. Gereç ve Yöntem: Larenksin primer karsinomu nedeniyle total ya da parsiyel larenjektomi operasyonu olmuş 42 hastaya ait doku örnekleri incelendi. Bunlardan 28 hastaya ait % 10 parafinle fikse edilmiş tümör dokusu Patoloji Arşivi'ndeki parafin blokardan elde edildi. Ayrıca 14 hastada, operasyon sırasında tümörün etrafındaki sağlam dokudan biyopsi örneği alınarak incelendi. Doku örneklerinde PCR ile HPV-DNA'sı ve genotipi, Hybride capture yöntemiyle araştırıldı. Ayrıca ışık mikroskopisinde de HPV varlığını üsündüren bulgular araştırıldı. Epidermoid karsinomu olan 40 olgunun 5'inde (% 12.5) ve verrüköz karsinomu olan 2 olgunun her ikisinde de HPV-DNA'sı tespit edildi. Bunlardan 4 tanesi orta ve yüksek riskli gruba, 3 tanesi düşük riskli gruba aitti. Işık mikroskopisinde 42 olgunun 10'unda (% 23.8), HPV DNA'sı tespit edilen 7 olgunun ise 5'inde (%71.42) HPV varlığını üsündüren morfolojik bulgular tespit edildi. HPV-DNA'sının pozitifliği ile ışık mikroskopisindeki bulgular arasında anlamlı bir korelasyon bulundu. PCR ile HPV-DNA'sı tespit edilen ve edilmeyen gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlığı, tümörün yeri, T- evresi ve diferansiyasyonu açısından anlamlı fark bulunamadı. Sonuç: Bulgularımız larenksin primer karsinomlarından özellikle verrüköz karsinomlarda ve epidermoid karsinomların en azından bir bölümünde HPV'nin rolü olabileceğini ve orta ve yüksek riskli HPV tiplerinin yanı sıra düşük riskli HPV'lerin de larenks karsinogenezine katılabileceğini desteklemektedir.

P-16/12**KAN DONÖRLERİNDE TTV VİRUS DNA SEROPREVALANSI**Midilli K¹, Ergin S¹, Kuşkuç M¹, Erdoğan E², Altaş K¹¹*İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD*²*İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi*

Son yıllarda Circinovirus ailesinden TTV ve SEN virusun bazı alt tipleri (D ve H), hepatit virusu adayı olarak ileri sürülmüştür. Her iki virusun da hepatitle ilişkisi kesin olarak ortaya konamamıştır. Çalışmamızda sağlıklı kan donörlerinde A ve D dışındaki diğer hepatit viruslarıyla birlikte TTV DNA seroprevalansının belirlenmesi amaçlandı. Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kan Merkezi'ne baş vuran 300 ardışık gönüllü kan donörü dahil edildi. Serum örneklerinde HBsAg, anti-HBc total, anti-HBc IgM (gerek görülürse), anti-HCV, anti-HEV IgG ve IgM antikorları HGV RNA, TTV DNA'sı uygun primerler kullanılarak araştırıldı. TTV DNA iki ayrı primer seti (5'UTR ve ORF 1 bölgesinden) kullanılarak araştırıldı. Kan donörlerinin %1.66'sında HBsAg, % 28.33'ünde anti-HBctotal, %20.66'sında antiHBs, %0.33'ünde anti-HCV, % 4.3'ünde anti-HEV IgG, %1.33'ünde HGV RNA pozitif bulunurken, hiç birinde anti-HEV-IgM pozitifliği saptanmadı. TTV DNA seroprevalansı 5'UTR bölgesinden primerlerle %46.66; ORF1 bölgesinden primerlerle %9.66 olarak bulundu. TTV DNA pozitifliği ile diğer viruslar arasında herhangi bir bağıntı saptanmadı. Ayrıca cinsiyetler arasında da anlamlı bir fark gözlenmedi. Elde ettiğimiz sonuçlarda HBV, HCV, HEV, HGV göstergelerinin seroprevalansları Türkiye'de asker dışı kan donörlerinden bildirilenlerle benzerlik göstermektedir. TTV DNA pozitifliği Türkiye'de başka bölgelerden bildirilen çalışmalarda 5'UTR bölgesinden primerle sağlıklı kişilerden oluşan daha küçük bir grupta %82.7 olarak bulunurken, ORF1 bölgesinden primerle alınan sonuçlar %4.5 ile %51.6 arasında değişmektedir. Türkiye'deki TTV sıklığına ilişkin veriler, coğrafi bölgelere ve kullanılan primer setlerine göre değişkenlik göstermektedir. TTV'nin sağlıklı kişilerde yaygın olduğu yönündeki sonuçlarımız, bu virusun hepatitle bağlantısı olmadığı yönündeki genel eğilimle uyumludur.

P-16/13

YENİ DOĞAN BEBEKLER VE ANNELERİNDE TTV-DNA SEROPREVALANSI

Midilli K, Ergin S, Ulusakarya A, Yaşar H, Aygün G, Altaş K

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Son yıllarda, nedeni bilinmeyen kronik hepatitlerin etiyolojisini aydınlatmaya yönelik çabalar sonucunda TTV (transfusion transmitted virus) ve SEN virus gibi ajanların hepatitlerle ilişkili olabilecekleri ileri sürülmüştür. Circinovirüsler içinde sınıflandırılması önerilen TTV'nin sağlıklı kişilerde ve çocuklarda yaygın olarak bulunduğu gösterilmiş olmakla birlikte kesin bulaşma yolu henüz aydınlatılmamıştır. Bazı çalışmalarda TTV'nin vertikal yolla da bulaşabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda; aneden bebeğe TTV'nin bulaşıp bulaşmadığını araştırmayı amaçladık. Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniği'ne başvuran 137 anne ve bebeği dahil edildi. Doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde aneden venöz kan örnekleri ve bebeklerin kordon kan örnekleri alındı. Bu örneklerin serumunda 5'UTR bölgesini tanıyan primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile TTV DNA varlığı araştırıldı. Yaptığımız çalışmaya göre; 137 annenin 41'inde (%29.9) TTV DNA saptanırken, bu pozitif annelerin 5 tanesinin bebeklerinde de TTV DNA pozitif bulundu (%3.6). Buna göre pozitif aneden vertikal yolla bulaşma oranı %12.2 idi. Yeni doğanlarda TTV prevalansı da %3.6 olarak bulundu. Elde edilen sonuçlar, TTV'nin bulaşma yollarından birisinin de vertikal yol olabileceğini desteklemektedir.

P-16/14

KLİNİK ÖRNEKLERDEN RT-PCR İLE ÇOĞALTILAN ENTEROVİRUSLARIN GENOTİPLENDİRİLMESİ

Midilli K¹, Taştan Y², Öztürk R³, Ergin S¹, Kuşkucu M¹, Altaş K¹

¹*İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD*

²*İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD*

³*İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları AD*

Enterovirüsler, viral menenjit ve miyokarditlerin başlıca nedenlerindedir. 2001-2002 yıllarında RT-PCR ile pozitif bulunan örneklerden 14'ü çalışmaya alındı. Genotiplendirme için 5'UTR bölgesi RT-PCR ile çoğaltıldıktan sonra DNA dizi analizi yapıldı. Elde edilen diziler Blast programı ile gen bankasındaki dizilerle karşılaştırıldı. Enterovirüs serotiplerinin prototip dizileri BioEdit programı aracılığı ile eşli hizalama işlemine tabi tutuldu. Dizilerin, Mega2 programı yardımıyla filogenetik ağacı oluşturuldu. Hastaların altısından ikişer ikişer olmak üzere 3 farklı köken saptandı. Sekiz kökense (altı hastaya ait) Echovirus 30'la birlikte kümelendi. Çalışma döneminde belli kümeleşmelerle birlikte, toplam 12 farklı kökenin dolaşmakta olduğu saptandı.

P-16/15

İNSAN ENTEROVİRUSLARININ VP4 GEN BÖLGESİ KULLANILARAK HIZLI MOLEKÜLER TANISI VE FİLOGENETİK SINIFLANDIRILMASI

Özkaya E¹, Ishiko H², Akçalı A¹, Miyamura K³

¹*Viroloji Laboratuvar Şefliği, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ankara*

²*Ar-Ge Departmanı, Mitsubishi Kagaku Bio-Klinik Lab, Tokyo*

³*Epidemiyoloji Ünitesi, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Ankara*

İnsan enterovirüsleri aseptik menenjit, akut hemorajik konjonktivit, myokardit, el-ayak-ağız sendromu, poliomyelit gibi bir dizi hastalığın başlıca etkenidirler. Etkenin hücre kültür sistemlerinde virus izolasyonu ve nötralizasyon testleri ile tanımlanması çok zaman alıcı ve zahmetlidir. Bunun yanında bazı enterovirüs serotiplerinin izolasyonu ise yenidoğan fare gerektirmektedir. Biz bu çalışmada laboratuvarımızda 1998-2002 yılları arasında klinik örneklerden izole edilmiş ve tanımlanmış enterovirüsleri reverse-transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ve filogenetik analiz temel alınan yöntemle serotiplendirdik. Çalışmamızda farklı serotipteki 70 adet enterovirüsün VP4 bölgesi OL68-1 (nt 1178-1197, 5'-GGTAA (C/T)TTCCACCACCA (A/T/G/C)CC-3') ve EVP4 (NT 541-560, 5'-CTACTTTGGGTGTCCTGTT-3') primer çifti kullanılarak çoğaltıldı. Seçilen 39 farklı izolata ait yaklaşık 650 bp'lik ürünlerin pürifikasyon sonrası floresan boya temelli otomatik gen analizörü ile gen dizilimleri elde edildi. Elde edilen gen dizilimlerinin filogenetik analiz temelli tanımlanması Japon araştırmacılar tarafından daha önceden elde edilmiş 66 adet prototip enterovirüsüne ait gen dizilimleri kullanılarak "neighbour-joining" yöntemi ve "bootstrap" analizi ile yapıldı. Bu yöntemle göre insan enterovirüsleri A, B, C, D, E olmak üzere 5 farklı gruba ayrılmaktadır. Klasik yöntemlerle serotiplendirilmiş 39 farklı izolat bu yöntemle de yer aldığı grupla uyumlu olarak serotiplendirilmiştir. Moleküler yöntemler özellikle enterovirüs enfeksiyonlarının tanısı ve epidemiyolojik analizlerinde daha yaygın kullanılmaktadır. Bu yöntemle insan enterovirüslerinin laboratuvar tanısı 2-4 hafta gibi çok uzun süreler yerine 3-5 gün içinde konulabilmektedir. VP4 bölgesi kullanılan bu yöntemle enterovirüslerin epidemiyolojisinde hızlı ve etkin bir araç olarak görmekteyiz.

P-17/01**NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ TANISINDA LAPAROTOMİNİN DEĞERİ: BİR OLGU SUNUMU**

Meriç M, Gündeş S, Mutlu B, Willke A

Kocaeli Üniv Tıp Fak Klin Bakt ve Inf Hst

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ; 38,3 °C nin üzerinde en az üç hafta süren ve yatırılarak yapılan incelemelerde bir haftada tanı konulamayan hastalık durumudur . İnfeksiyonlar ve neoplazmlar NBA' nun en sık sebepleridir . Neoplazmlar arasında lenfomalar ilk sıradadır . Laparotominin tanıya katkısı % 64-86 olarak bildirilmiştir . 34 yaşında erkek hasta ; ateş , terleme ve kilo kaybı şikayetleri ile hastanemize başvurdu . Öyküsünde şikayetlerinin 3 aydır bulunduğu , antibiyotik kullandığı dönemlerde ateşinin düştüğü ve 15 kilo kaybının olduğu öğrenildi . Ateşi 39 °C olan hastanın fizik muayenesinde splenomegali, sol inguinal bölgede 4 cm çaplı inguinal herni ile uyumlu kitle ve sol koltuk altında 1 cm çaplı mobil , ağrısız lenfadenopati saptandı . WBC : 1300/mm³ (Granülosit : 500 /mm³), ESR :40 mm/h , CRP : 8.8 mg/L saptandı . Kültürleri alınan hastaya ateş-nötropeni tanısıyla meropenem başlandı. Tedavi ile ateşi düşen hastanın kültürlerinde üreme olmadı . Serolojik testler negatif geldi . PPD anejikti . Batın USG de splenomegali , sol inguinal herni ve mesaneye bası yapan kitle imajı (5x4 cm) görüldü . Kontrastlı batın tomografisinde şüpheli kitle barsak anısı olarak değerlendirildi . Kemik iliği aspirasyonu normaldi, kültüründe üreme olmadı . Laboratuvar değerleri normale gelen hastanın tedavisi 11. ci günde kesildi . Takiben üçüncü günde ateşi yükselen hastanın tekrarlanan batın USG de daha önce barsak anısı olarak değerlendirilen kitlenin boyutlarında artış izlenmesi ve abse görünümünde olması üzerine hasta opere edildi . Operasyonda abse görünümü veren kitlenin ve inguinal herni olarak değerlendirilen yapının ortası nekroze lenf nodları olduğu gözlemlendi . Çıkarılan lenf nodlarının kültüründe E.coli üredi . Patoloji sonucu " Hodgkin Lenfoma " gelen hasta antibiyoterapisi düzenlenerek Hematoloji servisine devir edildi. NBA 'li hastalarda laparotominin tanıdaki yerini göstermesi açısından önemli gördüğümüz bu vakayı sunmayı uygun bulduk.

P-17/02**NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞE YOL AÇAN KRANYAL DİABETES İNSİPIDUS**

Çelik AD, Özaras R, Mert A, Öztürk R, Tabak F

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Çeşitli endokrinolojik hastalıklar nedeni bilinmeyen ateşe (NBA) yol açsa da diabetes insipidus, nadiren bu tabloya neden olur. NBA'ya yol açan ve diabetes insipidus saptanan bir olgu sunulmaktadır. Olgu: 59 yaşında bayan hasta ateş, sık idrara çıkma, idrar kaçırma, ve hafif sırt ağrısı yakınmaları ile yatırıldı. C, sistemik arter kan basıncı 130/80 mmHg∞Fizik muayenede obez, vücut ısısı 39 idi. Lökosit 10 000/mm³, hematokrit %38, trombosit 212 000/ mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 54 mm/saat olarak tespit edildi. Kan biokimyası ve idrar analizi normal sınırlarda idi. FANA, RF, viral seroloji sonuçları negatifti. Servisimizde takibi döneminde devamlı yüksek ateşi vardı, ayrı dönemlerde alınan üç set hemokültürde üreme olmadı. İdrar kültürü steril kaldı, Rose- Bengal, Weil Felix, Gruber Widal testleri negatifti. Akciğer grafisi, karın USG, lomber-torakal dorsal MRI, karın BT bulguları normaldi. Yatışının onikinci gününde öncesinde normal olan günlük idrar miktarı 6000 ml' ye yükseldi. İdrar analiz testleri iki saatlik aralarla tekrar edildiğinde ozmalitesi 1005, 1009 ve 1004 olarak tespit edildi. Serum kortizol, TSH, serbest T3 ve T4, elektrolit değerleri normal sınırlardaydı. Susuzluk testi sonucu kısmi antidiüretik hormon yetersizliği ile uyumlu bulundu. Kraial MRI bulguları normal olarak saptandı. Hastaya 4mcg/gün subkutan desmopressin uygulandı. Tedaviye başladıktan üç gün sonra poliüri geriledi, idrar osmalitesi normal değere indi ve ateş düştü. Hastaya intranazal desmopressin başlandı. İlaç etkili olarak kullanamayan hastada tekrar ateş ve poliüri başladı. Yeniden subkutan forma geçilince her iki bulgu da geriledi. Sonuç: Diabetes insipidus NBA' ya neden olan hastalıklar içinde düşünülmelidir. Burada ateşe neden olan mekanizma poliüriye bağlı gelişen dehidratasyon olarak gösterilebilir.

P-17/03**67 AKCİĞER DIŞI TÜBERKÜLOZ OLGUSUNUN İRDELENMESİ**

Özsoy Hitit G, Gökteş P, Erdem İ, Özyürek S, Yüksel S

Haydarpaşa Numune Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Tüberküloz enfeksiyonu gelişmekte olan ülkelerin yanı sıra, HIV enfeksiyonuna bağlı olarak gelişmiş ülkelerde de önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürmektedir. Son yıllarda tanı yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte, akciğer dışı tüberküloz olguları daha sık tanımlanmaktadır. Ocak 1996- Ocak 2003 tarihleri arasında kliniğimizde izlenen 67 akciğer dışı tüberküloz olgusu irdelenmiştir. Olguların 31(%46,3)'inde santral sinir sistemi tüberkülozu, 5'i psoas absesi ile birlikte olmak üzere 14 (% 20,9)'ünde tüberküloz osteomyeliti, 7 (%10,4)'sinde miliyer tüberküloz, 6 (% 8,9)'sında tüberküloz lenfadeniti, birinde barsak tüberkülozuyla birlikte olmak üzere 5(%7,5)'inde tüberküloz peritoniti, 3(%4,5)'ünde deri tüberkülozu, 1(%1,5)'inde plevral tüberküloz belirlenmiştir. Miliyer tüberküloz olgularının 5(%71,4)'i santral sinir sistemi tüberkülozu ile birlikte. Olguların 16(%23,8)'sında önceden tüberküloz tanı veya tedavisine ait öykü vardır. Miliyer tüberkülozlu 2 olguda, aynı zamanda HIV enfeksiyonu saptanmıştır. Tüm olguların 36(% 53,7)'si kadın, 31(%46,3)'i erkek, yaşları 14 ile 85 arasında, yaş ortalaması 35,8'dir. Anti tüberküloz ilaç tedavisi uygulamasının yanı sıra, 13(%19,4) olguda cerrahi girişim uygulanmıştır. Olgulardan, ikisi miliyer tüberküloz ile birlikte olan 9(% 13,4) tüberküloz menenjit olgusu kaybedilmiştir. Sonuç olarak, ülkemizde tüberkülozun yaygınlığı göz önünde bulundurulurken, akciğer dışı yerleşimli tüberküloz enfeksiyonunun da unutulmaması ve hastalıkların ayırıcı tanısında tüberküloza yönelik tanisal incelemelerin de gözönünde bulundurulmasının gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

P-17/04**ERİŞKİNLERDE İNTRATORASİK LENFADENOPATI: 30 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**Mert A¹, Özaras R¹, Bilir M², Tabak F¹, Öztürk R¹¹ *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul*² *İç Hastalıkları AD, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul*

Intratorasik (hiler ve/veya mediastinal) lenfadenopatiye (LAP) tüberküloz, sarkoidoz, lenfoma ve metastaz gibi pek çok patoloji neden olmaktadır. Bu hastalıkların oranı, kliniklere ve bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Bu çalışmada son 10 yılda (1993-2002) LAP nedeniyle değerlendirilen hastaların; 1) klinik bulgularının, 2) radyolojik özelliklerinin, 3) tanisal yöntemlerinin ve 4) etiyolojik dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır. Yöntemler: Tanı için, klinik ve radyolojik özellikler yanında, mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik özelliklere başvuruldu. Klinik örnek almak için bronkoskopik (bronkoalveoler lavaj ve/veya transbronşiyal biyopsi) ve/veya mediastinoskopik yöntemler kullanıldı. Sonuç: Etiyolojik dağılım: mediastinal TB lenfadenit (n=10), primer TB (9), sarkoidoz (9) ve lenfoma (2). Tüm TB olgularında, toraks görüntülemesi (grafi ve BT) ile hiler ve/veya mediastinal LAP saptandı ve ayrıca primer TB'lu olguların 6'sında parenkim tutulumu belirlendi. Bilateral hiler LAP (BHL) sarkoidozlu hastaların 8'inde, primary TB'lu hastaların 2'sinde saptanırken diğerlerinde saptanmadı. Primary TB 'lu tüm hastalara ve sarkoidozlu hastaların 6'sı eritema nodozum (EN) ile başvurdu, ancak mediastinal LAP ve lenfomalı hastaların hiçbirinde EN yoktu. PPD deri testi TB'lu 19 hastanın 17'sinde (% 90), sarkoidozlu 9 hastanın 2'sinde pozitif. Sonuç: TB'nin endemik olduğu ülkemizde intratorasik LAP'ın önde gelen etiyolojisi TB'dur. Diğer yandan sarkoidoz, BHL ve EN ile başvuran ve PPD deri testi negatif olan hastalarda gözönüne alınmalıdır

P-17/05

NEDENİ BİLİN MEYEN ATEŞ TANISINDA LAPAROTOMİNİN YERİ

Özarsar R¹, Çelik AD¹, Zengin K², Mert A¹, Tabak F¹, Öztürk R¹

¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

²Genel Cerrahi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ilk kez 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından üç haftadan uzun süren, farklı C' nin üzerinde bulunan ve hastanede yatarak yapılan zamanlardaki ölçümlerde 38 bir haftalık incelemelerden sonra nedeni bulunamayan ateş olarak tanımlanmıştır. Ayrıntılı anamnez ve fizik muayene, noninvaziv laboratuvar incelemeleri ve radyolojik incelemeler tanıya yaklaşımda ilk basamağı oluşturur. Bu incelemelerin yetersiz kaldığı olguların tanısında eksizyonel biopsi, ince iğne aspirasyon biopsisi ve son olarak laparotomi başvurulabilecek invaziv yöntemlerdir. Hastalar ve yöntem: Bu çalışmada NBA' ya tanısız yaklaşımda laparotominin yerini ve katkısını değerlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmaya Ocak 1984-Mart 2001 tarihleri arasında kliniğimizde takip edilen 126 NBA olgusundan laparotomi uygulanan 17 olgu alındı. Laparotominin tanısız oranı ve bu girişimle belirlenen NBA etyolojisi belirlendi. Laparotominin tanıya katkısı, uygulanan olgularda %88 bulundu. Ameliyat sırasında dalak, karaciğer, mezenterik lenf düğümlerinden doku örnekleri alındı. Bu doku örneklerinin patolojik incelemesi sonucu; millier tüberküloz (4), non-Hodgkin lenfoma (3), Hodgkin lenfoma (3), karaciğer tümörü (1), tüylü hücreli lösemi (1), erişkinin Still hastalığı (2) ve peritonitis karsinomatosa (1) tanıları koyuldu. 2 olguda tanıya varılmadı. Sonuç: Özellikle görüntüleme yöntemleri gibi tanısız metodların hızlı gelişiminden sonra laparotomiye daha az sıklıkta başvurulmaktadır. Bununla birlikte bu yöntemin tanıya katkısı önemlidir. Belirli NBA olgularında bu invaziv girişim NBA etyolojisini belirlemede önemli katkı sağlayabilir.

P-17/06

NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ: 46 OLGU BİLDİRİSİ

Demiroğlu YZ¹, Eren S², Çelikleş Kocagül A², Turunç T¹, Keskiner R², Do-
kuzoğuz B²

¹İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana

²İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Ankara Numune Hastanesi, Ankara

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), 38.3°C üzerinde en az 3 hafta devam eden ve ayakta 2 kereden fazla değerlendirilmesine ya da yatırılarak 3 gün araştırılmasına karşın tanı konulamaması durumudur. Bu çalışmada Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde 1 Ocak 1999- 31 Haziran 2002 tarihleri arasında NBA tanısı ile izlenen 46 olgunun son tanılarının değerlendirilmesi amaçlandı. Yaş ortalaması 38.5 (15-72) olan olgularımızın 20 (%43)'si kadın, 26 (% 57)'si erkek olarak tespit edildi. Olgularımızda ateş nedeninin en sık infeksiyonlar olup, 19 (%42) olgunun değişik infeksiyon hastalıkları tanıları aldığı saptandı. İnfeksiyon hastalıklarını sırasıyla 8 olgu (%17) ile kollagen-vasküler hastalıklar, 7 olgu (%15) ile neoplazmlar, 5 olgu (% 11) ile diğer hastalıkların izlediği görüldü. 7 (%15)'ya ise tanı konulamadı. En sık NBA nedeni olan infeksiyon hastalığının 7 olgu ile bruselloz olduğu tespit edildi. Brusellozu takiben 5 olgunun tüberküloz, 5 olgunun salmonelloz ve 2 olgunun sıtma tanılarını aldığı görüldü. Olgularımızda NBA nedeni olan kollagen-vasküler hastalıkları arasında ise 3 olguda SLE, 3 olguda Erişkin Still Hastalığı, 1 olguda PAN ve 1 olguda Polimyaljiya Romatika tespit edildi. Neoplazmlar arasında ise 2 olguda Hodgkin Lenfoma, 2 olguda Non-Hodgkin Lenfoma 1 olguda prostat adenokarsinomu ve 1 olguda Myelodisplastik Sendrom yer aldı. Diğer hastalıklar kategorisini ise 2 olguda Subakut Tiroidit, 2 olguda Hipertiroidizm ve 1 olguda Sweet Sendromu tanıları oluşturmaktaydı. Sonuç olarak ülkemizde infeksiyonlar halen en sık NBA nedenidir.

P-17/07

NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ: ERİŞKİN STILL HASTALIĞI

Akalın Ş, Çelen MK, Geyik MF, Çolak H, Hoşoğlu S, Ayaz C

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır

Erişkin Still hastalığı, etyoloji ve patogenezi tam anlaşılamamış, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Nedeni bilinmeyen ateş olarak takip edilen, Erişkin Still Hastalığı tanısı alan iki olgu irdelendi. Olgu 1: 29 yaşında erkek hasta bir aydır devam eden boğaz ağrısı, ateş, eklem ağrıları ile başvurdu. Ateş 39°C, tonsiller hipertrofik ve hiperemikti. Ekstremiteler hareketle ağırlı idi. Lökosit 27.000 mm³, Hct %32, ALT 257 U/L, AST 232 U/L, sedimentasyon 107 mm/saat, RF (-), ANA(-), ferritin 1330 mg/dl. Olgu 2: Yirmisekiz yaşında bayan hasta, yaklaşık dört aydır devam eden eklem ağrısı, ateş, boğaz ağrısı, geçici döküntülerle başvurdu. Ateş 39°C, tonsiller hipertrofik, traube kapalı, her iki el bileğinde artrit vardı. Sedimentasyon 119 mm/saat, lökosit 15.800 /mm³, hematokrit %28.4, ALT 72 U/L, AST 26 U/L, RF(-), ANA(-), ferritin 2320 mg/dl . Her iki olgunun da; tanıya yönelik kültürleri, serolojik testleri, tümör göstergeleri, batın, toraks ve kranial tomografileri normaldi. Olgular; ateş, lökositoz, boğaz ağrısı, artrit, hepatosplenomegali, karaciğer enzimlerinin yüksekliği, ANA ve RF negatifliği, yüksek ferritin düzeyi (>1.000mg/dl) ile Erişkin Still Hastalığı olarak değerlendirildi. Tedavilerinde Prednizolon 60 mg/gün başlandı. Bir hafta sonunda şikayetleri azalan, on beşinci gün tamamen geçen hastalar taburcu edildi. Prednizolonu azaltarak üç ay kullandılar. Sonuç olarak, Erişkin Still hastalığında tanı koydurucu klinik ve laboratuvar bulguları olmadığı için, diğer hastalıkların ekarte edilmesiyle yüksek ferritin düzeyleri ile tanı konmaktadır. Uzun süren sebebi bilinmeyen ateş olgularında mutlaka hatırlanması gereken bir hastalıktır.

P-17/08

MERSİN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ İKİ YILLIK KAN KÜLTÜR SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Delialioğlu N, Aslan G, Öztürk C, Otağ F, Emekdaş G

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji AD, Mersin

30 Ocak 2001- 30 Ocak 2003 tarihleri arasında Mikrobiyoloji Laboratuvarımıza gönderilen kan kültürlerinin sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kültür için alınan kan yetişkinlerde BACTEC Plus+Aerobik / F, çocuklarda BACTEC Peds Plus / F şişelerine direkt olarak inoküle edilmiş ve BACTEC 9050 (Becton-Dickinson) kan kültür sisteminde takip edilmiştir. İzole edilen etkenler klasik yöntemlerle identifiye edilmiştir. Nonfermentatif gram negatif basiller ve klasik yöntemlerle identifiye edilemeyen bazı gram negatif basiller ID32GN (mini-API Biomerieux) paneli kullanılarak identifikasyonları yapılmıştır. Bu süreçte çeşitli kliniklerden toplam 3681 adet kan kültür örneği gönderilmiştir. Bunların 2875'inde(%78,1) üreme olmazken, 806'sında (%21,8) üreme saptanmıştır. Üreme olan kan kültür örneklerinin kliniklere göre dağılımını incelediğimizde ; 276'sı (%34,2) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden, 248'si(%30,7) Dahili Kliniklerden, 145'i (%17,9) Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinden ve 137'si (%16,9) Cerrahi Kliniklerden gönderilen kan kültürlerinde olduğu görülmüştür. Üreyen etkenlerin dağılımını incelediğimizde; 428 (%53) gram pozitif kok, 140(%17,3) Enterobacteriaceae türü, 123 (%15,2) nonfermentatif gram negatif basil, 69(%8,5) Candida spp., ve 46 (%5,7) Brucella spp. olduğu görülmektedir. Gram pozitif koklar içinde en sık koagülaz negatif stafilocoklar (%67,5), Enterobacteriaceae türleri içinde en sık Escherichia coli (%31,4) ve non fermentatif gram negatif basillerden de en sık Pseudomonas spp.(%39) izole edilmiştir. Hastanemizde kan kültürlerinden izole edilen mikroorganizmalar arasında birinci sıklıkta koagülaz negatif stafilocoklar (%35,8) yer almaktadır. Koagülaz negatif stafilocokların sıklıkla (%49) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinden, non fermentatif gram negatif basillerinde (%47) Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinden gönderilen kan kültürlerinden izole edildiği görülmektedir.

P-17/09**ÇOCUKLARDA KAN KÜLTÜRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ:
10 YILLIK DENEYİM**

Güriz H, Çiftçi E, Aysev AD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Ankara

Çocuklarda enfeksiyon etkeninin belirlenmesinde en önemli yöntemlerden biri kan kültürüdür. Ayrıca bakteriyemi, sepsis ve febril nötropeni gibi ciddi enfeksiyonların uygun tedavisi kan kültüründe üretilen etkenin antimikrobiyal duyarlılığının saptanabilmesiyle başarılabilir. Bu nedenlerle çocuklarda kan kültürlerinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 1992- 2001 yılları arasındaki 10 yıllık süre içerisinde gönderilen kan kültürleri değerlendirilmiştir. Bu dönemde alınan 17207 kan kültüründen 1300'ünde (%7.5) üreme olmuştur. Kan kültür üremelerinin 673'ü (%51.8) Gram- pozitif bakteriler, 551'i (%42.4) Gram- negatif bakteriler ve 76'sı (%5.8) mantarlara ait olduğu saptanmıştır. En sık rastlanan Gram-pozitif bakteriler alfa hemolitik streptokoklar, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Enterokok türleri ve Streptococcus pneumoniae olarak saptanmıştır. En sık rastlanan Gram-negatif bakteriler ise Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii, Enterobacter türleri ve Pseudomonas aeruginosa, Salmonella ve Stenotrophomonas maltophilia olarak saptanmıştır. Candida ise en sık izole edilen mantar olmuştur.

P-17/10**EVLİLİK ÖNCESİ YAPILAN ENFEKSİYÖZ ETKENLERLE İLGİLİ
TESTLERDE YAŞANAN SORUNLAR**

Yegane Tosun S.

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, Moris Şinasi Çocuk Hastanesi, Manisa

Yeni yürürlüğe giren yasa uyarınca evlilik öncesinde alınması gerekli sağlık raporu için HBV, HCV ve HIV ile ilgili tetkiklerin yapılması gerekmektedir. Bu testlerin yapılması EIA yöntemi uygulanabilen yerlerde sorun olmamakla birlikte periferdeki hastanelerde ve sağlık ocaklarında konuyla ilgili sorunlar yaşanmakta ve çözüm olarak bu etkenlerin tanısı için piyasada yer alan "hızlı test" olarak adlandırılan testlerden yararlanılmaktadır. Ancak piyasada çok değişik sayıda ve farklı özelliklerde testler bulunmakta olup herhangi bir standardizasyon yoktur. Resmi kurum alımlarında en düşük fiyatlı testlerin alınma zorunluluğu nedeniyle de genellikle duyarlılığı ve özgüllüğü düşük testlerin satın alınması gerekmekte bunun sonucu olarak da sıklıkla yalancı pozitiflik ve zaman zaman yalancı negatiflik saptanabilmektedir. HBV taşıyıcılığının evlilik öncesi saptanması ile eş adayının ve doğacak bebeklerin erken profilaksisi sağlanabilmesi için bu uygulamanın kesinlikle sürdürülmesi gereklidir. Ancak HCV ve HIV gibi toplumda prevalansı düşük etkenlerin böyle duyarlılık sorunu olan testlerle saptanmaya çalışılması hem saptanabilen yalancı sonuçlar nedeniyle sorun yaratmakta hem de bu testlere de döviz ödendiği için ciddi bir ekonomik kayıp olmaktadır. Sorunun çözümü için bu hızlı testlerin derhal standardize edilmesi ve bu standartlara uymayan test kitlerinin ülkemizde satışına izin verilmesi gereklidir. Ayrıca duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan ve uluslar arası alanda geçerli onayları olan test kitlerinin belirlenerek Sağlık Bakanlığınca toplu olarak alınması; gerek duyan kurumların bu testleri Sağlık Bakanlığından satın alması hem testlerin güvenilirliğini arttıracak hem de toplu alım nedeniyle maliyet çok aşağılara çekilmiş olacaktır

P-17/11**MARMARA DEPREMİNİN İSTANBUL BÖLGESİNDE DONÖR SAYISI
VE DONÖRLERDEKİ İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRUSU (HIV),
HEPATİT C VİRUSU (HCV), HEPATİT B VİRUSU (HBV) VE SİFİLİZ
SEROPREVALANS ORANLARINA ETKİSİ**Koçak N¹, Özbayburtlu Ş², Hepgül S³, Öncül O¹, Koşan E³, Aksu Y², Yılmaz G⁴¹ *GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Servisi, İstanbul*² *Çapa Kızılay Kan Merkezi, İstanbul*³ *Zeynep Kamil Kızılay Kan Merkezi, İstanbul*⁴ *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji AD, İstanbul*

1999 yılı Ağustos ayında meydana gelen "Marmara Depremi"nden sonra Kızılay kan merkezlerine yapılan kan bağış sayısının ve bu donörlerdeki HIV, HCV, HBV ve sifiliz oranlarının bir önceki ve bir sonraki yılın Ağustos ayı dönemine ait sonuçları ile karşılaştırılması. Bu çalışma Kızılay Zeynep Kamil ve ÇAPA Kan Merkezlerinde 1998, 1999 ve 2000 yılı Ağustos ayı boyunca kan bağışında bulunan donörlerin kayıtlarının taranmasıyla retrospektif olarak yapılmıştır. Tüm kan örnekleri ELISA yöntemi ile HBsAg ve anti-HIV (Access, Beckman Coulter, Fransa), anti-HCV (AxSYM, Abbott, Almanya), ve sifiliz ise RPR ile tarandı. Anti-HIV reaktif örneklerin doğrulamaları Western Blot (WB) ile yapıldı. İstatistiksel analizler ki-kare yöntemi ile hesaplandı. Deprem öncesi, deprem dönemi ve sonrasında kan merkezlerindeki donör sayısı sırasıyla 8 413, 12 484, 7 337 olarak saptandı. HBsAg prevalansının 1998'de %3.10 iken 1999'da 2.34'e düşüğü ve 2000 yılında %2.98'e yükseldiği (P<0.05), anti-HCV pozitifliğinin 1998'de %0.50 iken, 1999'da %0.34'e gerilediği, 2000 yılında ise %0.38'e yükseldiği, 1998 yılında %0.20 olarak saptanan sifiliz prevalansının 1999'da %0.11'e gerilediği ve 2000'de ise %0.18'e çıktığı, anti-HIV pozitifliğinin ise 1998'de %0.47 iken 1999'da %0.40, 2000'de ise %0.65'e yükseldiği saptandı. WB doğrulanan HIV pozitifliği yoktu. Bulgularımız "Marmara Depremi"nin İstanbul bölgesindeki Kızılay Kan Merkezleri'nde donör sayısının artırıcı bir etki oluşturduğunu göstermektedir. Kan donör sayısının artışı HIV, HCV, HBV ve sifiliz seroprevalans oranlarında azalma ile sonuçlanmıştır. Bu oranların düşük çıkmasının nedeni olarak büyük feleklerde yardım etme duygusu ile dolu sağlıklı insanların diğer zamanlara göre daha yüksek oranda bağışda bulunmaları düşünüldü.

P-17/12**LABORATUVARIMIZDA ÖNLEME KALİTE MALİYETLERİ**

Göktaş P, Malkoç N, Gök S, Kır H, Özdek N, Şengöz İA

Gelişim Tıp laboratuvarları Kalite Güvence Birimi, İstanbul

İşletmeler başarı için müşteri memnuniyetini sağlamak durumundadırlar. Bunun için de, işletme yapısındaki kalitesiz faaliyetlerin ortadan kaldırılması gereklidir. Bunu sağlayacak, zorunlu ve rutin harcamalar dışındaki, kaliteyi geliştirmeye yönelik faaliyetlerin parasal karşılığı, kalite maliyetlerini oluşturmaktadır. Kalite maliyetleri önleme, değerlendirme ve başarısızlık(iç ve dış) maliyetlerinden oluşmaktadır. Önleme maliyetleri, ürün veya hizmetin tüketiciye sunulmasından önceki evrede uygunsuzlukları önleme için sürdürülen faaliyetlerin maliyetleridir. ISO 9002 Kalite Sistem Belgesi'ne sahip ve sistemi uygulayan laboratuvarımızda önleme maliyetleri 2002 yılı için (yıllık) şöyledir: personel eğitim ve kurs giderleri 1500 USD, anket ve imaj araştırma giderleri 3000 USD, taşeron değerlendirme ve ürün ölçüm giderleri 4000 USD, cihaz ve testler internal kalibrasyon giderleri 8000 USD, teknik servis-bakım, ek personel giderleri 13.000 USD, kalite yönetimi personel ve fazladan istihdam giderleri 14.500 USD, kalite denetim giderleri 1500 USD, kırtasiye ve döküman giderleri 3000 USD olmak üzere önleme maliyetlerinin toplamı 48.500 USD'dir. Ayrıntısı başka bir bildiri ile sunulan değerlendirme maliyetlerinin ise toplamı 112.600 USD'dir. Bunun da 88.700 USD'lik bölümü normal değer dışı çıkan sonuçların tekrarlanması ve yapılan testlerin doğruluğunun desteklenmesi amacıyla yapılan testler olup, kalitenin yükseltilmesine yönelik gönüllü harcamalar niteliğindedir. Başarısızlık maliyetlerinin toplam bedeli yıllık 72.000 USD olup, ayrıntısı başka bir bildiri ile sunulmuştur. Laboratuvarımızda kalite maliyetleri toplam 233.100 USD'dir. Önleme maliyetlerine yapılan yatırımın, başarısızlık maliyetlerini azalttığı belirtilmektedir. Laboratuvarımızda bundan sonraki dönemde yatırımın ağırlığının bu yönde olması planlanmaktadır. Ancak, halen kalite maliyetlerimizin büyük bölümünü değerlendirme ve bunun da ağırlığını doğrulama-destekleme testlerine harcanan giderler oluşturmaktadır ki, bu durum da bizim kalite anlayışımızdan kaynaklanan gönüllü ve bilinçli bir tercih durumundadır.

P-17/13**LABORATUVARIMIZDA KALİTE MALİYETLERİ - BAŞARISIZLIK MALİYETLERİ**

Göktaş P, Malkoç N, Gök S, Kır H, Özdek N, Öztürk ED

Gelişim Tıp laboratuvarları Kalite Güvence Birimi, İstanbul

İşletmelerde müşteri memnuniyetinin sağlanması ve kaliteyi geliştirmeye ve kalitesiz faaliyetleri arındırmaya yönelik rutin işleyleşimin dışındaki faaliyetlerin giderleri kalite maliyetlerini(KM) oluşturmakta ve KM'de önleme, değerlendirme ve başarısızlık maliyetlerinden oluşmaktadır. ISO 9002 Kalite Sistem Belgesi'ne sahip ve sistemi uygulayan laboratuvarımızda önleme maliyetlerinin toplamı 48.500 USD, değerlendirme maliyetlerinin toplamı 112.600 USD olup, bunların ayrıntısı ayrı iki bildiri ile sunulmuştur. Başarısızlık maliyetlerinin ise toplam bedeli 72.000 USD (43.500 iç+28.500 dış başarısızlık), KM toplamı ise laboratuvarımızda yıllık 233.100 USD'dir. Başarısızlık (kusurlu ürün) maliyetleri iç ve dış başarısızlık maliyetlerinden oluşmaktadır. İç başarısızlık maliyetleri ürün veya hizmetin tüketiciye ulaşmasından önceki evrede ortaya çıkan hatalı üretim, işçilik ve yönetim hataları nedeniyle ortaya çıkan maliyetlerdir. Laboratuvarımızda bunlar, kağıt ve diğer malzemelerin gereksiz israfı nedeniyle 4000 USD, iletişim hataları için 3500 USD, fazla stoklar durumunda ve etkin kullanılmayan cihaz-sistemler nedeniyle 14.500 USD, malzeme, cihaz ve kitlededeki hatalar nedeniyle 4000 USD, yönetim hataları ve yeterince etkin kullanılmayan alanlardan dolayı 9000 USD, yeniden işleme ve düzeltme maliyetleri olarak 2000 USD, etkin olarak yönlendirilemeyen personel nedeniyle 8000 USD olmak üzere, toplam iç başarısızlık maliyetleri 43.500 USD'dir. Dış başarısızlık maliyetleri, ürün veya hizmetin tüketiciye ulaşmasından sonra ortaya çıkan maliyetlerdir. Laboratuvarımızda bunlar geri dönen ürünler (talep üzerine yinelenen testler) nedeniyle 500 USD, noter sözleşmeleri (taahhütnameler) nedeniyle 2000 USD, etkin olmayan tanıtım giderleri nedeniyle 26.000 USD olmak üzere, toplam 28.500 USD şeklinde oluşmuştur. Bu kategoriye giren harcamalardan laboratuvarımıza yönelik şikayet harcamaları, garanti talepleri, cezalar, taahhütler gibi konularda herhangi bir gider oluşmamıştır. Laboratuvarımızda hedef, önleme maliyetlerine yatırım artırılarak, başarısızlık maliyetlerinin azaltılmasıdır. Esasen laboratuvarımızda KM'nin büyük çoğunluğunu gönüllü yaptığımız doğrulama testleri oluşturmaktadır. Bu durum da, bizim kalite anlayışımızı yansıtmaktadır.

P-17/14**VİRAL İNFEKSİYON İLE KARIŞAN KLİNİK BİR TABLO: KARBAMAZEPİN HİPERSENSİTİVİTE SENDROMU**

Bozkurt GY, Azap A, Memikoğlu O, Çokça F, Tekeli E

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojisi ve İnfeksiyon Hastalıkları AD, Ankara

Karbamazepin, başta epilepsi olmak üzere çeşitli nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılan psikoaktif bir ilaçtır. Yapısındaki aromatik zincir nedeniyle, %2-4 sıklıkla, önemli ve tehlikeli bir yan etki olan hipersensitivite sendromuna yol açabilir. 56 yaşında erkek hasta, 4 gün önce başlayan ateş, baş ağrısı, boğaz ağrısı, eklem ağrısı, bulantı, halsizlik, iştahsızlık ve yaygın deri döküntüleri ile kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde; ateşi 38.5 OC, tüm vücutta yaygın makülopapüler döküntüler, boyun ön servikal alanda iki adet lenfadenopati ve hepatomegali tespit edildi. Laboratuvar tetkikleri: ALT: 828 IU/L, AST: 699 IU/L, GGT: 363 IU/L, Sedimentasyon: 55 mm/saat idi. Hepatit ve otoimmün markırlar, CMV ve EBV serolojileri, brucella ve salmonella aglütinasyonları negatif bulundu. Yirmi yıldır psöriazis tanısı ile izlenen hastanın öyküsü derinleştirildiğinde, başvurusundan 15 gün önce hemifasiyal spazm tanısı ile 400mg/gün karbamazepin başlandı öğrenildi. Hastanın kullanmakta olduğu karbamazepin kesildi. Gönderilen karbamazepin düzeyi 1.89µg/mL (4-10) olarak geldi ve klinik tablo idiosenkrazik ilaç reaksiyonu olarak kabul edildi. Karbamazepin kesilmesini takip eden 3 gün içinde ateşi normale dönen hastanın, döküntüleri 1 hafta içinde

kayboldu. Sedimentasyonu 10 gün içinde, karaciğer fonksiyon testleri 20 gün içinde normal düzeylerine indi. Hasta haftalık karaciğer fonksiyon testleri ile takip edilmek üzere taburcu edildi. Tartışma: Karbamazepin, barsak motilitasını azaltıp, gastrointestinal sistemde farmakobezoarların oluşmasına neden olabilmektedir. Böylelikle, tutarlı olmayan emilim nedeniyle, konsantrasyonu dolaşım da intermitan yükselebilir. Karbamazepin hipersensitivite sendromu idiosenkrazik olarak da görülebilir. Erken tanısı ve ilacın kesilmesi hayati önem taşır. Ağır vakalarda steroid, intravenöz sıvı ve elektrolit takviyesi gerekebilir. Bu nedenle, viral infeksiyon ön tanısı ile takip edilen hastalarda, ilaç toksisitesi düşünülmesi ve anamnez derinleştirilmelidir.

P-17/15**AKILCI İLAÇ KULLANIMINDA TERMİNOLOJİ VE KAPSAM**

Şahin H

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Akılci ilaç kullanımı konusundaki terminoloji ve kapsama açıklık getirmek ve bu alanda yapılan yanlışlıklara atfta bulunmak. Son yıllarda sıkça kullanılan bir deyim olan "Akılci İlaç Kullanımı" çoğu kez de doğru biçimde kullanılmamaktadır. Tanı sürecine başlayan ilaç kullanım süreci ilacın reçetelenmesi, satın alınması ve hasta tarafından kullanılarak hekime izlem için tekrar gitmesi ile bir döngü halindedir. Bu döngüde hastalığı ile başvuran hasta, tanı ve tedavi sürecine katkısı ile hekim, ilaç satışı ile eczane ve tüm bunları içinde barındıran sağlık sistemi vardır. Akılci ilaç kullanımı ile ilgili tek sorumlunun hekim olduğu görüşünün yaygın olduğu günümüzde farklı tarafları da olan bir bütün olduğunu belirtmek önem taşımaktadır. Bu bildiriye Akılci İlaç Kullanımı konusundaki terminolojiye açıklık getirilmekte ve tüm tarafları ile ayrıntılı biçimde irdelenmektedir.

P-17/16**YILAN ISIRIKLARI-8 YILLIK DEĞERLENDİRME**

Boz AG, Çaylan R, Aydın K, Köksal İ

KTÜ Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD Trabzon

Yılan ısırıklarına bağlı gelişen zehirlenmeler, hızlı tedavi gerektiren, mortal sonlanabilen, acil tıbbi bir durumdur. Yılan türlerindeki çeşitliliğe bağlı olarak zehirlenmelerde farklı klinik durumlar ortaya çıkabilmekte ve tedavide farklı yaklaşımlar gerekebilmektedir. Çalışmamızda 1994-2002 yılları arasında kliniğimize başvuran 32 yılan ısırığı olgusunun klinik özellikleri, komplikasyonlar ve tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir. Olguların 24 (%75)'ü kadın, 8 (%25)'i erkek, yaş ortalamaları 41±15.8 (15-78)'di. Tarımla uğraşın yoğun olduğu bölgemizde olguların 14 (%43.7)'ü çay bahçesinde, 12 (%37.5)'si bahçe ve çalılıkta, 6 (%18.7)'si fındık bahçesinde, en sık Mayıs-Ekim ayları arasında ve 8-12.30 ila 15-18.30 saatleri arasında ısırganı maruz kalmıştı. 20 (%62.5) olgu tek ayağından, 11 (%34.4) olgu tek elinden, 1 (%3.1) olgu iki ayağından ısırılmıştı. Olguların ilk bir saat içinde özellikle tansiyon düşüklüğü, bulantı, kusma, baş dönmesi, halsizlik, ağrı gibi şikayetleri mevcuttu. Olguların hepsine ilk müdahale acil servislere veya sağlık ocaklarında yapılmıştı. Isırılma ile ilk müdahale arası geçen süre ortalama 1.7±3 saat (30 dak-18 saat) idi. Olguların tümüne steroid ve antihistaminik, 17 (%53)'sine antivenom, 26 (%81)'sine tetanoz immünizasyonu uygulandı. Hastaların 28 (%87.5)'inde selülit, 16 (%50)'sında pitozis, 10 (%31.2)'unda devam eden hipotansiyon komplikasyonu gözlemlendi. Takip eden izlemlerinde yumuşak doku infeksiyonu gelişen 28 (%87.5) vakaya antibiyotik tedavisi uygulandı. Ortalama 3±2 (1-10 gün) günde klinik iyileşme başlayan olguların tümünde şifa gözlemlendi. Kalıcı komplikasyon veya mortal seyir izlenmedi. Bölgemizde, yılan ısırıklarına bağlı gelişen olguların klinik seyirleri genellikle hafif olmaktadır. Ancak sık karşılaşılan klinik tablolardan olmadığı için, hastalar, klinik özellikleri, uygulanan tedavi ve prognoz açısından tartışılmıştır.