

Toksik Şok Sendromu: 16 Olgunun Değerlendirilmesi

Ali Mert, Ali Dumankar, Fehmi Tabak, Yıldırım Aktuğlu

Özet: 1985-1996 yılları arasında kliniğimizde izlenen 16 TŞS'li hasta (11 kadın ve 5 erkek, ortalama yaş \pm SD: 49 ± 18 , sınırlar: 20-76), gerek demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, gerekse tanı ve tedavi yönünden geriye dönük olarak değerlendirildi. Kadınlardan 3'ü menstrüel yaş dönemindeydi. Olgularımızın klinik ve laboratuvar bulguları; ateş (% 100), hipotansiyon (% 100), döküntü (soyuntulu) (% 100), mukoza tutulumu (% 62.5), böbrek yetersizliği (% 62.5), karaciğer tutulumu (% 75), sindirim sistemi tutulumu (% 50), kas tutulumu (% 25), kardiyopulmoner tutulum (% 31), anemi (% 100), lökositoz (% 87.5), eozinofili (% 62.5), trombositopeni (% 50), hipokalsemi (% 75), hipoalbuminemi (% 81), lökositüri (% 94), hematüri (% 62.5) ve proteinüri (% 62.5) idi. Dört olgu (% 25) erişkinin sıkıntılı solunum sendromunun başkanı olduğu tablodan kaybedildi. Olgularımızın hiçbirinin hemokültüründe S.aureus üretilmedi. Dördünün boğaz, 2'sinin burun, 3'ünün apse örneklerinden metisiline duyarlı S.aureus üretildi. Hastalarda tanı konulana kadar geçen ortalama ateş süresi 18 (6-240) gün idi. Tanı ile birlikte başlatılan vankomisin tedavisi, kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre sürdürüldü veya değiştirildi. Tüm olgularda tedavi ile ilk 7 gün içinde ateş normale geldi. Üç olguda tedaviye karşın ilk 2 ay içinde nüksler oldu. Sonuç olarak, ateş ve difüz maküler eritrodermi her olguda TŞS düşündürmelidir.

Anahtar Sözcükler: Toksik şok sendromu, Staphylococcus aureus, eozinofili, artrit.

Summary: Toxic shock syndrome. Evaluation of 16 cases. Sixteen cases with TSS (11 female and 5 male, mean age \pm SD: 49 ± 18 , range: 20-76) which have been followed in our clinic between 1985-1996 were evaluated in terms of demographic, clinical and laboratory findings, and diagnostic and therapeutic aspects in a retrospective study. Three women developed TSS during their menstrual periods. The most common clinical and laboratory abnormalities were fever (100%), hypotension (100%), rash with desquamation (100%), mucous membrane hyperemia (65.5%), renal failure (62.5%), hepatic involvement (75%), gastrointestinal involvement (50%), muscle involvement (25%), cardiopulmonary involvement (31%), anemia (100%), leukocytosis (87.5%), eosinophilia (62.5%), thrombocytopenia (50%), hypocalcemia (75%), hypoalbuminemia (81%), pyuria (94%), hematuria (62.5%), and proteinuria (62.5%). Four cases developing adult respiratory distress syndrome died. Methicillin-sensitive S.aureus was isolated from the nine patients (four from throat, two from nose, three from the abscess), but blood cultures of all the patients were negative. The median duration of fever was 18 (6-240) days until the diagnosis was established. Vancomycin treatment started at the time of diagnosis were continued or changed according to the results of cultures and antibiograms. All patients became afebrile within 7 days. Three patients had relapses during two consecutive months after the episode treated. In conclusion, TSS must have been considered in every patient with fever and diffuse macular erythroderma.

Key Words: Toxic shock syndrome, Staphylococcus aureus, eosinophilia, arthritis.

Giriş

Stafilyokoksik toksik şok sendromu (TŞS), ilk kez 1978'de Todd ve arkadaşları (1) tarafından tanımlanmıştır. Tanısı, TŞS ölçütleri kullanılarak konulmaktadır (Tablo 1) (2). Daha sonra, bu sendromun, 1927'den beri sporadik bir hastalık olarak bilinen stafilyokok kızılı ile özdeş olduğu düşünülmüştür. 1980 başlarında, poliakrilat ile çok emici hale getirilmiş, intravaginal tamponların kullanıma girmesiyle menstrüel TŞS olgularının sayısı doruğa çıkmıştır. Bunların aynı yılın sonlarında piyasadan toplanmasıyla da olgu sayısında hızlı bir azalma görülmüştür. Menstrüel TŞS'nin yıllık insidansı 1-5/100 000 ve mortalitesi % 3.3'tür (3).

Bir epidemiyolojik çalışmada, 1981 öncesi TŞS olgularının % 90'ından fazlasının menstrüel olgular (% 99 tampon kullanan kadınlar) olduğu, 1983'te menstrüel TŞS olgularının azalmasıyla non-menstrüel olanların % 30'lara çıktığı bildirilmiştir. Bu çalışmada mortalite erkeklerde daha fazla olmak üzere % 5 olarak bulunmuştur (4).

Bu sendrom, faj grup I'de bulunan *Staphylococcus aureus*'un ürettiği TŞSST-1 (enterotoksin F, pirojen ekzotoksin C) (%

75) ve ayrıca enterotoksin B (% 23) ve C (% 2) ile oluşmaktadır. Hemokültürlerde üreme saptanmamaktadır (3).

1987'de tanımlanan streptokoksik TŞS ise A grubu streptokokların (en sık M tipi 1 ve 3) pirojenik ekzotoksin A ve/veya B'si (eritrojen toksin) ile oluşmaktadır (5,6). Tanısında kendine özgü ölçütler kullanılmaktadır (Tablo 2). Kan kültürü, olguların % 60'ında pozitifdir. Tedaviye karşın mortalite, nekrotizan fasiitle birlikte olan olgularda % 20-50, myozitli olgularda ise % 80-100'dür (6).

TŞS'den sorumlu toksinler süperantijen gibi davranarak T lenfositlerinden, interlökin-2 (IL-2), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interferon; monositlerden ise IL-1, IL-2 ve TNF- α salınımını uyarmaktadır. Bu sitokinler TŞS patogenezinin sorumludurlar (6).

Bu çalışmada, 1985-1996 tarihleri arasında izlediğimiz 16 TŞS olgusunu gerek demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, gerekse tanı ve tedavi yönünden geriye dönük olarak değerlendirilip, literatür bilgileriyle karşılaştırarak irdelemeyi ve ülkemizde TŞS'ye dikkat çekmeyi amaçladık.

Yöntemler

Kliniğimize 1985-1996 yılları arasında yüksek ateş ve döküntü ile başvuran, TŞS tanı ölçütlerine göre (Tablo 1) tanısı konulmuş 16 TŞS olgusu, demografik, klinik ve laboratuvar özellikler, tanı ve tedavi yönünden geriye dönük olarak değerlendirildi.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Cerrahpaşa-İstanbul

XXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (7-10 Mayıs 1996, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Tablo 1. Staflokoksik Toksik Şok Sendromunun Tanı Ölçütleri

Majör Ölçütler

1. Ateş: $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$
2. Sistolik kan basıncı: <90 mm Hg
3. Deri döküntüsü
 - Difüz maküler eritrodermi (ayrı lezyon olmaksızın)
 - Soyuntu (başlangıcından 1-2 hafta sonra avuç ve tabanlarda belirgin)

Minör Ölçütler

1. Sindirim sistemi: Kusma, diyare
2. Kaslar: Myalji, CPK $\geq \text{Nx}5$
3. Mukozalar: konjunktiva, orofarinks ve vajinada belirgin hiperemi
4. Böbrek yetmezliği:
 - BUN veya kreatinin $> \text{Nx}2$
 - Üriner sistem infeksiyonu olmadığı halde idrarda 5 lökosit ve/veya 1 eritrosit ve/veya 2+ protein
5. Karaciğer:
 - Hepatit
 - Bilirubin, SGOT ve SGPT $> \text{Nx}2$
6. Hematolojik:
 - Trombositopeni $< 100\ 000/\text{mm}^3$
 - Nötrofil $\geq 10.000/\text{mm}^3$
 - Çomak $\geq 1000/\text{mm}^3$
7. MSS: Fokal nörolojik bulgu olmaksızın oryantasyon bozukluğu
8. Kardiyopulmoner (herhangi biri)
 - Akciğer grafisinde difüz infiltratlar
 - Kalp-göğüs oranı > 0.50
 - Galo ritmi (iki dinleyici ile)
 - Solunum yetmezliği
9. Dışlanması gereken durumlar
 - Kan ve beyin-omurilik sıvısı kültürlerinin negatif olması
 - Riketsiyoz, leptospiroz ve kızamık serolojik testlerinin negatif olması
 - İlaç reaksiyonu, otoimmün hastalıkların olmaması

Tanı: Majörlerin hepsi+minörlerden en az üçü.

rildi. Kültür için tüm hastaların kan (en az 3 kez), burun, boğaz ve vagina sürüntüsü ve ayrıca üç hastadan apse örneği alındı. Tüm olgularda *Plasmodium* arandı ve antistreptolizin O titresi-ne bakıldı. Gerekli görülen olgularda Weil-Felix testi, HBsAg, anti-nükleer antikor ve ekokardiyografi istendi. Olguların klini-ğe yatırılmadan önce geçen ateş süreleri ve ateş başlangıcından tanı konulana kadar geçen ateş süreleri belirlendi. Nedeni bilin-meyen ateş (NBA) tanı ölçütlerine uyan olgular ve tedavi sonra-sı tekrarlayanlar saptandı.

Üretilen staflokokların faj tiplendirimi, TŞST-1 yapımı ve hasta serumlarında TŞST-1 antikor araştırılmaları yapılmadı.

Sonuçlar

Toplam 16 hastanın 11'i (% 69) kadın, 5'i (% 31) erkek olup ortalama yaş 49 (20-76) idi. Kadınlardan üçü menstrüel dönem-deydi. Olgularımızın klinik ve laboratuvar bulguları Tablo 3'te özetlendi. Tüm olgularda intermittan tipte ateş saptandı. Hastane-ye kabulünden önce geçen ortanca ateş süresi 7 (3-75) gün idi. Beş olgu NBA ölçütlerini karşılıyordu. Ateş başlangıcından tanı konulana kadar geçen ateş süreleri, en kısa 6 gün, en uzun 8 ay (ortanca ateş süresi 18 gün) oldu. Olgulardan ikisinde tanı öncesi nöksler saptandı. Nüksler saptanan bu olgulardan birinde tanı öncesi sekiz aylık dönemde 21, 14 ve 40 gün süren ateş dö-nemleri oldu ve bu nedenle hastaneye üç kez NBA tanısıyla yatırılarak izlendi. Diğer olguda ise ateş başlangıcının üçüncü ayında tanı konuldu. Bu olgunun ayrı bir özelliği, ateşe ek ola-rak gelip geçici deri döküntüleri, poliartrit ve poliartralji gibi ro-matolojik yakınmaların olması ve bu nedenle değişik hastane-

lerde antibiyotikler, nonsteroid anti-infla-matuar ilaçlar ve prednizolon verilmiş ol-masıydı.

Tanı ile birlikte başlatılan vankomisin tedavisi, kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre sürdürüldü veya değiştirildi. Olgularımız hiçbirinin hemokültüründe *S.aureus* üretilmedi. Dördünün boğaz, ikisinin burun, üçünün apse örneklerinden metisiline duyarlı *S.aureus* üretildi. Tüm olgularda tedavi ile ilk yedi gün içinde ateş normale geldi. Üç olguda tedaviye karşın ilk iki ay içinde nöksler oldu ve ateşleri sırasıyla 28, 46, 53 gün sürdü.

TŞS tanısı konulmadan önce olguların 12'sine (% 75) değişik antibiyotikler verilmişti. Olgulardan sekizine sepsis, ikisine pnömoni ön tanısıyla üçüncü kuşak sefalosporin + aminoglikozid, ikisine üriner infeksiyon tanısıyla ofloksasin kullanılmıştı. Olgulardan üçünün böbrek yetersizliği aminoglikozidlere, beşinin döküntüleri antibiyotiklere bağlanmıştı.

Olgulardan altısına prednizolon, beşine dopamin, birine immün globülin (0.2 gr/kg/gün, 6 gün), birine ciddi pansitopenisi nedeniyle GM-CSF, birine yaygın damar içi pıhtılaşma sendromu nedeniyle anti-trombin III+heparin+plazma+trombosit verildi. Dört olgu (% 25) erişkinin sıkıntılı solunum sendromunun baskın olduğu tablodan kaydedildi.

Olgulardan üçünün (% 19) öyküsünden artriti olduğu öğrenildi (Tablo 4).

İrdeleme

S.aureus insanın (burun ön deliği mukozası, nazofarinks, vagina, aksilla, inguinal ve perineal bölgeler) normal flora üyesidir ve burun mukozası taşıyıcılığı normal erişkin popülasyonunda % 20-40, hastane çalışanlarında % 50-90 oranında bildirilmiştir (3). Premenopozal kadınlarda menses dışı vaginal taşıyıcılık oranı % 10 iken, menses döneminde hem taşıyıcılık oranı hem de bakteri sayısı artmaktadır (3). Hastanemizde 1995 (7), 1996 (8) yıllarında *S.aureus* burun taşıyıcılık oranı ve metisilin direnci başlıklı iki ayrı çalışmamızda bu oranlar sırasıyla % 33.1 ve % 9.2, % 33.3 ve % 9 olarak bulunmuştur. Menstrüel TŞS olgularının % 100'ünden, nonmenstrüel olguların ise % 50'sinden TŞST-1 sorumlu tutulmaktadır (11). Enterotoksin B, menstrüasyonla ilişkisiz olguların % 47'sinden tek başına sorumlu gösterilmektedir (11). TŞS, ya *S.aureus* kolonizasyonu (burun, boğaz, serviks, vagina, perine, göbük, deri vb.) ya da staflokoksik fokal bir infeksiyon (apse, fürenkl, postpartum ya da bir cerrahi girişime bağlı infekte yaralar vb.) sonucu oluşabilmektedir (9). On altı TŞS'li olgumuzun dokuzunda (% 56) metisiline duyarlı *S.aureus* (ikisinin burun, dördünün boğaz, üçünün apse örneğinden) üretildi. Üretilen staflokokların faj tiplendirimi ve TŞST-1 araştırılması yapılmadı.

TŞS'li olgularımızın demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları ve bir seri (10) ile karşılaştırılması Tablo 3'te

Tablo 2. Streptokoksik Toksik Şok Sendromunun Tanı Ölçütleri

- A. Grup A streptokokların izolasyonu**
1. İnfekte olmayan bir odaktan
 2. İnfekte bir odaktan
- B. Klinik belirtiler**
1. Hipotansiyon
 2. Aşağıdakilerden en az biri
 - a. Böbrek tutulumu
 - b. Koagülopati
 - c. Karaciğer tutulumu
 - d. Erişkinin sıkıntılı solunum sendromu
 - e. Yaygın doku nekrozu (nekrotizan fasiit gibi)
 - f. Eritematöz döküntü

Kesin tanı: A₁+B (1+2)Olası tanı: A₂+B (1+2)**Tablo 3. Toksik Şok Sendromu Serilerinin Karşılaştırılması**

Demografik/Klinik/Laboratuvar Özellikler	Serimiz (n=16) (%)	Toft ve Williams (10) (n=30) (%)
Cinsiyet	11 kadın, 5 erkek	28 kadın, 2 erkek
Ortalama Yaş (Sınırlar)	49 (20-76)	20 (14-47)
Ateş ≥ 39°C	100	100
Sistolik kan basıncı (≤ 90 mm Hg)	100	100
Döküntü (soyuntulu, kaşıntılı)	100	100
Baş ağrısı/boğaz ağrısı	100/75	80/80
Konjunktiva/farinks hiperemisi	75/62.5	73/83
Kırmızı çilek dili	19	47
Konfüzyon ve ajitasyon	75	50
Kusma/diyare	50	90/80
Myalji/CPK yükselmesi	100/50	100/52
Antralji/artrit	100/19	80/23
Karaciğer tutulumu	75	65
Böbrek yetmezliği	62.5	61
Kardiyopulmoner tutulum	31	7
Anemi/döküsitoz/eozinofili	100/87.5/62.5	50/72
Trombositopeni	50	25
Protein/albumin/kalsiyum	62.5/81/75	81/76/83
Steril pyüri	94	81
Hematüri/proteinüri	62.5/62.5	
Mortalite	25	7
Tekrarlama	19	20

verildi. 1981 yılına kadar TŞS olgularının % 90'dan fazlası, menstrüel dönemde bulunan ve tampon kullanan kadınlardı (4). Bu tarihten günümüze kadar nonmenstrüel TŞS'li olguların oranı menstrüel olguların azalmasıyla sürekli artmıştır ve bu oran 1983'te % 30'lara ulaşmıştır. Olgularımızın 11'i (% 69) kadın, 5'i (% 31) erkek olup ortalama yaş 49 (20-76) idi. Kadınlardan üçü menstrüel dönemdeydi ve birinde ateş mensesin son gününde başlamıştı.

Yapılan bir çalışmada TŞS'den ölen 12 hastanın patolojik bulguları (11); [1] tüm olguların akciğer dokusunda şok akciğerinin karakteristik bulgusu olan hyalen membran oluşumu, [2] karaciğer örneklerinin hepsinde periportal inflamasyon, ve [3] 8'inde akut tübüler nekroz olarak saptanmıştır.

İlginç olan nokta da, normal insanların çoğunda TŞSST-1'e karşı antikorlar saptandığı halde, TŞS'li olgularda bu antikorların yokluğudur (9). Ayrıca hastalığı geçirenlerin önemli bir bō-

lümünde giderek yükselen titrede antikor oluştuğu halde, bir bōlümünde yeterli düzeyde TŞSST-1 antikorları oluşmamakta ve bunlarda yinelemeler sık görülmektedir.

Ekzojen pirojenlerin hem doğrudan hem de salınımlarına neden oldukları endojen pirojenler (IL-1, TNF) aracılığı ile hipotalamustaki ateş düzenleme merkezini etkiledikleri ve vücut ısısını yükselttikleri bilinmektedir (9). Bizim bütün olgularımızda (% 100) titreme ile yükselen, remitan veya intermitan tipte yüksek ateşe rastlandı. Tanı konuluna kadar geçen ortanca ateş süresi 18 (6-240) gün idi. Olgulardan 5'i (% 31) NBA tanı ölçütlerini tamamlamıştı. Ulaşabildiğimiz serilerde NBA nedenleri arasında TŞS'ye rastlayamadık (12). TŞS, olgularımızdan da anlaşıldığı gibi, tanı ölçütlerinin tamamlamadan uzamış ve tekrarlayan ateşlere yol açabilmektedir.

TŞS'de hipotansiyon (sistolik basınç ≤ 90 mm Hg) ve bunun yol açtığı doku perfüzyonu bozuklukları, gelişen organ yetersizlikleri ölümün başlıca nedenidir. TŞSST-1'in kapiler endotel hücrelerine bağlanma yeteneğinin çok yüksek olduğunu gösteren deneyler vardır (9). Bu toksin ya doğrudan ya da salgılattığı medyatörler aracılığı ile kapiler endotel fonksiyonlarını bozup geçirgenliğini artırdığı, böylece hipotansiyona ve şoka neden olduğu düşünülmektedir. Olgularımızın tümünde (% 100) geri dönüşümlü hipotansiyon görüldü ve hiçbirinin ekstremitelerinde dolaşım yetersizliğine bağlı gangren gelişmedi. TŞS'de hipotansiyon, major bulgulardan olmasına karşın, hipotansiyonun eşlik etmediği hafif seyirli TŞS olguları bildirilmektedir (13). İki hastamızda klinik, radyolojik ve ekokardiyografik kanıtları bulunan, diüretik ve kardiyotonik tedavisine yanıt veren kalp yetmezliği gelişti.

TŞS'de TŞSST-1'in T4 lenfositlerini uyarması, IL-2 ve gamma interferon salınması (IF-γ) deri ve mukoza döküntülerinden sorumlu tutulmaktadır (9). Olgularımızın tümünde Nikolsky belirtisi-negatif yaygın maküler eritodermi şeklinde döküntüler oldu. Daha sonra bu alanlarda soyuntular görüldü. Ölmeyen olguların çoğunda, hastalığın geç komplikasyonlarından olan saç (2-4 ayda) ve tırnak (3-6 ayda) yenilenmesi saptandı.

TŞS'li olguların dışkılarında gizli kan bulunabileceği, ancak melena olmayacağından söz edilmekte ise de (9), hastalarımızdan üçünde açık melena, yedisinde (3+) pozitif gizli kan saptandı. Ayrıca kusma ve diyare % 50 oranında belirlendi.

TŞS'de böbrek bozukluklarından, TŞSST-1'in böbrek endotel ve epitel hücrelerinde doğrudan oluşturduğu hasarlar ile hipotansiyonun yol açtığı böbrek iskemisi sorumlu tutulmuştur (9). Hastalarımızın 10'unda (% 62.5) böbrek yetmezliğine rastlandı. Ortanca kreatinin klirensi 6 (3-37) ml/dakika idi. Bu olguların yarısında non-oligürik (idrar, 550-1000 ml/gün), diğer yarısında oligürik böbrek yetmezliği saptandı. Olgularımızda steril lökositüriye, hematüriye ve proteinüriye (günde 200-1000 mg) sırasıyla % 94, % 62.5 ve % 62.5 oranlarında rastlandı.

TŞS'li hastaların % 70'inde yaygın myalji, kas tutulumunun kanıtları olarak serum CPK düzeyi yükselmesi, bazen myoglobini mi ve myoglobiniüri görülebilmektedir (9). Olgularımızın hepsinde myalji, sekizinde (% 50) 450-5000 U/lt arasında değişen (normali: 25-200 U/lt) CPK yükselmelerine rastlandı. Üç hastamız öyküsünde poliartrit ve poliartralji tanımlıyordu (Tablo 4). TŞS'de sinovit ender bir bulgudur. Soldin ve arkadaşları (14), 18 yaşında menstrüasyon gören ve tampon kullanan kadın hastada simetrik poliartritle seyreden bir TŞS olgusu bildirmişlerdir. Bu olgunun artritleri taburcu olduktan 11 gün sonra gerilemiştir. Gertner ve Inman (15) da 31 yaşındaki erkek hastada

Tablo 4. Romatolojik Yakınmaları Olan Olguların Özellikleri

Olgu 1 (22 yaş, kadın)	<ul style="list-style-type: none"> • Yatışından 10 ay önce gezici artrit (el parmakları, ayak bileği dizlerde) nedeniyle romatizmal ateş tanısı almış. • Yatışından 2 ay önce poliartrit (sağ ayak bileği, iki diz, el bilekleri ve dirseklerde)+kanlı müküstü tenezzimli ishal nedeniyle endoskopi yapılmış ve rektumda aftöz ülserler görülmüş. Biyopsi sonucu nonspesifik kolit gelen hastaya romatoloji kliniğinde salazopirin+ibuprofen başlanmış. Bu ilaçları almakta iken TŞS klinik tablosu gelişmesi üzerine yatırıldı.
Olgu 2 (44 yaş, erkek)	<ul style="list-style-type: none"> • Yatışından 8 ay önce sol dizde artrit+pollartrajileri olmuş.
Olgu 3 (72 yaş, kadın)	<ul style="list-style-type: none"> • Yatışından önceki 2.5 aylık süre içinde gelip geçici deri döküntüleri, pollartrit (el bilek eklemleri, metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve distal interfalangeal eklemlerde, diz ve dirsek eklemlerinde geçici tarzda ağrı, kızarıklık ve şişlik) ve artraljileri nedeniyle olası erişkinde Still hastalığı düşünülerek prednizolon verilmiş.

aseptik artrit ile birlikte olan bir TŞS olgusu bildirmişlerdir. Bu olguda serum ve sinovyal sıvıda immün kompleksler saptanmamıştır. Bu bulgu diğer çalışmalarda da desteklenmiştir (16). Eklem sıvısında lökosit sayısı 6200/mm³ (98 PNL) bulunmuş ve *S.aureus* üretilmemiştir. Serumda C3, sinovyal sıvıda C3 ve faktör B (Reiter sendromlu ve romatoid artritli hastalara göre) düşük bulunmuş, C4'te ise düşme saptanmamıştır. Bu bulgular TŞST-1'in alterne kompleman yolunu aktive edebileceğini düşündürmüştür. Bu olguda TŞST-1 antikorları, normal kontrol serumlarına göre daha düşük düzeyde hem serumda hem de sinovyal sıvıda Western blotting yöntemiyle gösterilmiştir. Fisher ve arkadaşları (17) da TŞS'li olguların serumda C3'ün düşük, C4'ün normal olduğunu göstermişlerdir. Tofte ve Williams (10), 30 olguluk TŞS serilerinde yedi hastada akut artrit saptamışlardır. Altı kadın hastada metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal eklemlerde, üçünde her iki dizde, ikisinde metatarsofalangeal ve baş parmak interfalangeal eklemlerde ve birer olguda el bileği ve dirsekte artrit saptamışlardır. Diz sinovyal sıvısı aspire edilmiş; kötü müsin pıhtısı, 1000-78 000/mm³ arası lökosit sayısı ile normal kompleman konsantrasyonu bulunmuştur.

TŞS'li olguların otopsisinde, mikroveziküler yağlanma ve sentrilobüler nekrozlar gibi karaciğer bulguları bildirilmiştir (18). Olguların yarısında serum bilirübin ve enzim düzeylerinin orta derecede yükselebileceği yazılmaktadır (9). Bizim 16 hastamızın 10'unda (% 62.5) % 1.9 mg ile % 27 mg arasında değişen bilirübinemi, 12'sinde (% 75) 92- 1350 U/l arasında değişen ALT ve sekizinde (% 50) ise 200-1860 U/l (normali, < 200 U/l) arasında değişen serum alkali fosfataz yükselmelerine rastlandı. Hastalığın iyileşmesi sırasında karaciğer fonksiyon testleri de düzeldi.

TŞS'de olguların % 75'inde trombositopeniye rastlanmaktadır (9). Hastalarımızın hepsinde hematokrit değerleri % 13-34 arasında değişen kronik hastalık anemisine, % 50'sinde trombositopeniye (30 000-100 000/mm³ arasında) ve % 87.5'inde lökositopeniye (11 600-44 000/mm³ arasında) rastlandı. Literatürde, TŞS'de eozinofili görüldüğüne ilişkin bir bilgiye rastlayamadık. Olgularımızın % 62.5'inde (1300-17 000/mm³ arasında değişen) eozinofiliye rastlandı. Kaybedilen dört olgudan ikisinde eozinofili 1290 ve 6000/mm³ olarak saptandı. Birinde ise ciddi pansitopeni nedeniyle eozinofil sayısı belirlenemedi. Hiçbir olguda purpura görülmedi. Hematolojik değerler hastalığın iyileşmesiyle düzeldi.

TŞS'li hastalarda fokal nörolojik bulguların eşlik etmediği ajitasyon, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu gibi psikişik bozukluklara % 50 oranında rastlanmaktadır (9,10). Olgularımızda bu belirti ve bulgular literatürle uyumlu bulundu. Hiçbirinde kalıcı nörolojik ve psikiyatrik bozukluk görülmedi. Rosene ve arkadaşları (19), 12 TŞS'li olguyu iyileştikten sonra 2-12 ay arası nöropsikolojik sekel yönünden izlemişler ve altısında persiste eden konsantrasyon güçlüğü, baş ağrısı, yakın geçmişte hatırlayamama gibi bulgulara rastlamışlardır. Sekiz hastada elektroensefalografik anormallikler saptanmıştır. Bu bulgulardan staffilokoksik toksinin merkezi sinir sisteme doğrudan etkisi sorumlu tutulmuştur.

TŞS serilerinde hipokalsemi ve hipoalbuminemiye sık rastlanmaktadır (20,21). Hipoalbuminemi intravasküler bölümden damar dışına protein kaçmasıyla açıklanmaya çalışılmaktadır. Hipokalsemi ise (20,21), [1] hipoalbuminemi, [2] rabdomyoliz sonucu serbestleyen fosfatın kalsiyumu bağlayıp dokulara depolanması, [3] pankreatit ve [4] hipomagnezemi (artmış renal kayıp sonucu) gibi nedenlere bağlanmıştır. Olgularımızın 14'ünde (% 87.5) 2.3 gr/dl ile 2.8 gr/dl arasında hipoalbuminemiye, 12'sinde (% 75) 5 mg/dl ile 7.8 mg/dl arasında değişen hipokalsemiye rastlandı. Hipoalbuminemi ile hipokalsemi arasındaki ilişki ileri derecede anlamlı bulundu (p<0.01).

TŞS'de tedavi, şokla savaşımı, 10-15 gün β-laktamaza dayamlı antistafilokoksik antibiyotik tedavisi (oksasilin ve nafsilin, 8-10 gr/gün İV; sefazolin, 3-6 gr/gün İV), varsa fokal apselerin drenajını ve enfekte yaranın debridmanını içermelidir (3,22,23). Antibiyotiklerin ilk sendroma etkisi yoktur, fakat tekrarlamaları (menstrüel olguların 1/3'ünde görülmektedir) azaltmaktadır. Tekrarlamaları önlemenin temel yolu, [1] ilk epizodda parenteral antibiyotik tedavisi, [2] vaginal tampon kullanılmasının yasaklanması ve [3] taşıyıcılığın eradikasyonudur. İntravenöz yüksek doz gamma globülin verilmesinin yararı tartışmalıdır (23). Streptokoksik TŞS'de penisilin G (24 milyon Ü/gün, İV) + klindamisin (3x900 mg/gün, İV) veya eritromisin (1 gr/gün, İV) veya seftriakson (2 gr/gün, İV) önerilmektedir. Klindamisin, toksin yapımını inhibe etmektedir (6). TŞS başlangıcının ilk üç gününde kortikosteroid verilmesinin klinik iyileşmeyi hızlandırdığı (24) ve TŞST-1 tarafından IL-1 indüksiyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (25).

Stafilokoksik TŞS'de mortalite % 5 dolayındadır (3,4,23). Mortalite non-menstrüel kadınlarda ve erkeklerde daha fazladır. Streptokoksik TŞS'de mortalite daha yüksektir. Erken tedaviye karşın nekrotizan fasiit ve myozitle birlikte olan TŞS'de mortalite, sırasıyla % 20-50 ve % 80-100 olarak bildirilmiştir. ABD ve Avrupa'da kanda bulunan toksinleri nötralize etmek için henüz anti-toksin antikorları piyasada yoktur. Streptokoksik TŞS'li iki olguda intravenöz gamma globülin başarıyla kullanılmıştır (6).

Olgularımızın tümünden burun, boğaz ve vagina, üçünden apse örneklerinden kültür materyali alındıktan sonra kreatinin klirensine göre vankomisin başlandı. İkisinin burun, dördünün boğaz, üçünün apse örneklerinden metisiline duyarlı *S.aureus*

üretildi. Vankomisin tedavisi kültür ve antibiyogram sonuçlarına göre sürdürüldü veya değiştirildi. Tüm olgularda tedavi ile ilk yedi gün içinde ateş normale geldi. Üç olguda tedaviye karşın ilk iki ay içinde nöksler oldu. Dört olgu (% 25) erişkinin sınırlı solunum sendromunun baskın olduğu tablodan kaybedildi.

Ülkemizde yayımlanmış TŞS'li olguların kesin sayısını bilmiyoruz. Taramalarımızda saptadığımız dört ayrı çalışma, 1982 (26), 1989 (22), 1992 (18) ve 1995 (27) yıllarında yayımlanmış birer olguluk bildirilerdir. Ayrıca 1995'te kliniğimiz tarafından, bu bildirideki olgulardan ilk sekizi, bir seri olarak yayımlanmıştır (9).

TŞS, septik şok, Kayalık Dağlar benekli ateşi, leptospiroz, kızamık, meningokoksemi, streptokoksik kızıl, toksik epidermal nekroliz, Kawasaki sendromu, erythema multiforme, sistemik lupus erythematosus, akut romatizmal ateş ve Still hastalığı ile ayırıcı tanıya girmektedir (3,22,23).

Sonuç olarak, TŞS, kliniği son derece zengin bir hastalık tablosudur. Uzamış ateş, gelip geçici deri döküntüleri ve poliartritten çoğul organ tutulumuna kadar uzanan bir kliniğe sahiptir. Buna karşılık ülkemizde inanılmayacak kadar az bildirmiştir. Bunun nedeni büyük bir olasılıkla hastalığın yeterince tanınmadığıdır. Genel olarak yüksek ateş ve lökositoz bir infeksiyon (sepsis) olarak düşünülmemekte ve sağaltıma geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlanmaktadır. Ateşin 4. ve 5. günlerinde başlayan döküntüler, antibiyotik allerjisi olarak değerlendirilmektedir. Üre ve kreatin yükselmesi ise aminoglikozidlere bağlanmaktadır. Bu sırada gelişen organ tutulumları ise sepsisin bir komplikasyonu olarak nitelendirilmektedir. O halde TŞS'yi tanımanın yolu, bu sendromu iyi bilmekten ve akla getirmekten geçer. Yoksa kolayca atlanmaktadır.

Kaynaklar

1. Todd J, Fishaut M, Kapraş, F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage-group-1 staphylococci. *Lancet* 1978; 2:1116-8
2. Centers for Disease Control. Toxic shock syndrome. *MMWR* 1980;29:229
3. Waldvogel FA. Staphylococcus aureus (including toxic shock syndrome). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill-Livingstone, 1995: 1754-77
4. Reingold AL. Epidemiology of toxic-shock syndrome, United States, 1960-1984. *MMWR CDC Surveillance Summary* 1984; 33:19-22SS
5. Cone LA, Woodard DR, Schlievert PM, Tomory GS. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to Streptococcus pyogenes. *N Engl J Med* 1987; 317:146-9
6. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis* 1995; 1 (3): 69-78.
7. Mert A, Köksal F, Eroğlu C, Aygün G, Büyükbeşer MA, Öztürk R. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yoğun bakım ve ameliyathane personelin-

- de Staphylococcus aureus taşıyıcılığı ve methicillin direnci [Özet]. In: Eraksoy H, Yenen OŞ, eds. 5. *Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (4-6-Eylül 1995, İstanbul) *Kongre Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No. 23, 1995:117
8. Mert A, Köksal F, Ayar E, Köksal S, Tabak F, Öztürk R. Hastanemizde 1996'da Staphylococcus aureus taşıyıcılık oranı ve antibiyogram sonuçları. *Ankara Derg* 1996; 10: 135.
 9. Aktuğlu Y, Dumankar A, Tabak F, Mert A. Sekiz olgu minusebebiyle toksik şok sendromu. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 1995; 26: 29-38
 10. Tofte RW, Williams DN. Clinical and laboratory manifestations of toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1982; 96:843-7
 11. Paris AL, Herwadt LA, Blum D, Schmid GP, Shands KN, Broome CV. Pathologic findings in twelve fatal cases of toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1982; 96: 852-7
 12. Tabak F, Mert A, Dumankar A, Altıparmak MR, Aktuğlu Y. Nedeni bilinmeyen ateş olgularımız. *Klin Gelişim* 1995; 8: 363-8
 13. Anonymous. An annotated bibliography of toxic shock syndrome. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 78-93
 14. Soldin JV, Stillman MT, Engberg K. Toxic shock syndrome associated with symmetrical polyarthritits. *Minu Med* 1981; 64: 267-9
 15. Gerther E, Inman R. Aseptic arthritis in a man with toxic shock syndrome. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 910-2
 16. Lentino JR, Rytel MW, Davis JP. Serologic evidence of noninvasive nature of Staphylococcus aureus infection in the toxic shock syndrome. *N Engl J Med* 1981;305: 641-2
 17. Fisher RF, Goodpasture HC, Peteric JD, Voth DW. Toxic shock syndrome in menstruating women. *Ann Intern Med* 1981; 94:156-63
 18. Tetiker T, Paydaş S, Aksu HSZ, Sağlık Y. Toxic shock syndrome: case report. *İnfeks Derg* 1992; 6: 227-9
 19. Rosene KA, Copass MK, Kastner LS, Nolan CM, Eschenbüh DA. Persistent neuropsychological sequelae of toxic shock syndrome. *Ann Intern Med* 1982; 96: 865-70
 20. Chesney RW, Chesney PJ, Davis JP, Segar WE. Renal manifestations of the staphylococcal toxic-shock syndrome. *Am J Med* 1981;71:583-8
 21. Heimbürger DC. Hyperthyrocalcitoninemia in toxic shock syndrome. *South Med J* 1981; 74: 1265-6
 22. Uzel N, Savaşan S. Toksik şok sendromu. *Klin Gelişim* 1989;2: 497-500
 23. Locksley RM. Staphylococcal infections. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994: 611-7
 24. Todd JK, Ressler M, Caston SA, Todd BH, Weisenthal AM. Corticosteroid therapy for patients with toxic shock syndrome. *JAMA* 1984; 252:3399-402
 25. Parsonnet J, Hickman RK, Eardley DD, Pier GB. Induction of human interleukin 1 by toxic shock syndrome toxin-1. *J Infect Dis* 1985; 151:514-22
 26. Doğanay M, Bozkurt K, Şahin Ş, Hırçın M. Bir toksik şok sendromu olgusu. *Mikrobiyol Bil* 1982; 16:2
 27. Lermi A, Durmaz Çetin B, Sar N, Aytuç J, Seber E. Bir toksik şok sendromu olgusu [Özet]. In: Eraksoy H, Yenen OŞ, eds. 5. *Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (4-6-Eylül 1995, İstanbul) *Kongre Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No. 23, 1995:113