

RİKETSİYÖZLAR

Dr. M. Bülent Ertuğrul

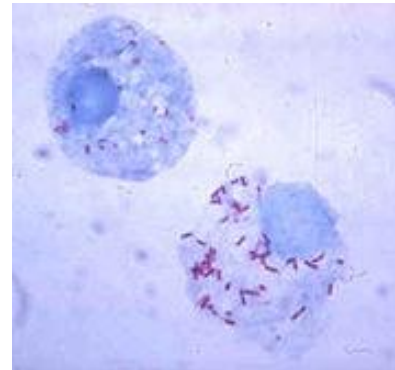
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Genel özellikler

- ❖ Gram negatif (zayıf), kokobasil
- ❖ Memeli rezervuarı ve artropod vektör arasında döngü
- ❖ Q ateşi dışında tümü vektörle bulaşır
- ❖ *Coxiella* ve *Bartonella* dışında hücre kültürü gerekli
- ❖ Enerji bağımlıdırlar, hücre dışında yaşayamazlar
- ❖ Giemsa, Gimenez, akridin oranj boyaları

Genel özellikler

- Hareketsiz
- Antijenik yapı
 - ✓ Kapsülde bulunan eterde çözülebilen gruba özgü antijenler
 - ✓ Hücre duvarında bulunan türe özgü antijenler
- Hayatlarının bir bölümü mutlaka artropodlarda geçen prokaryotlar
- -70°C'de uzun süre canlılığını korur
- 4°C'de bir hafta, 35°C'de birkaç saat canlı
- Isı, kuruluk, ultraviyole, formaldehit, alkol gibi ajanlara, dayanıksız



Klinik Tablolar

Grup	Etken	Hastalık
Benekli ateş	<i>R.rickettsi</i>	Kayalık dağlar benekli ateşi
	<i>R.akari</i>	Riketsiya çiçeği
	<i>R.conorii</i>	Akdeniz benekli ateşi
	<i>R.prowazekii</i>	Epidemik tifus

Rickettsia conorii Akdeniz benekli ateşi (Marsilya humması)

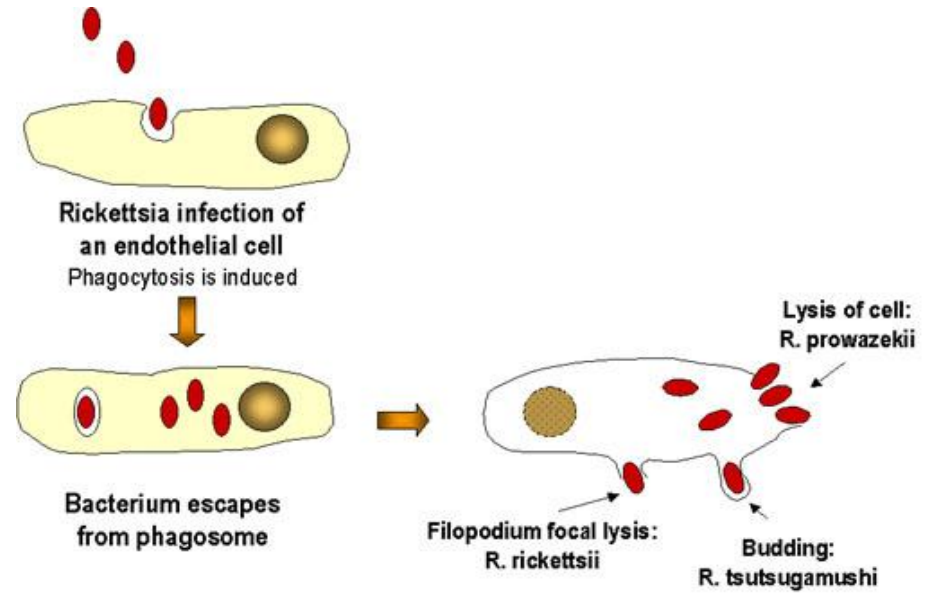
Rickettsia prowazekii Epidemik tifus

Coxiella burneti Q ateşi

Brill – Zinsser	<i>R.prowazekii</i>	Brill – Zinsser hastalığı
Ehrlichia	<i>E.chaffeensis</i>	İnsan monositer erlihyozu
	<i>Anaplazma phagocytophila</i>	
	<i>E.Phagocytophila</i>	
	<i>E.equi</i>	
Diğer	<i>Coxiella burneti</i>	Q ateşi
	<i>Bartonella hanselae</i>	Kedi tırmığı hastalığı
	<i>Bartonella quintana</i>	Siper ateşi
	<i>Bartonella bacilliformis</i>	Oroya ateşi

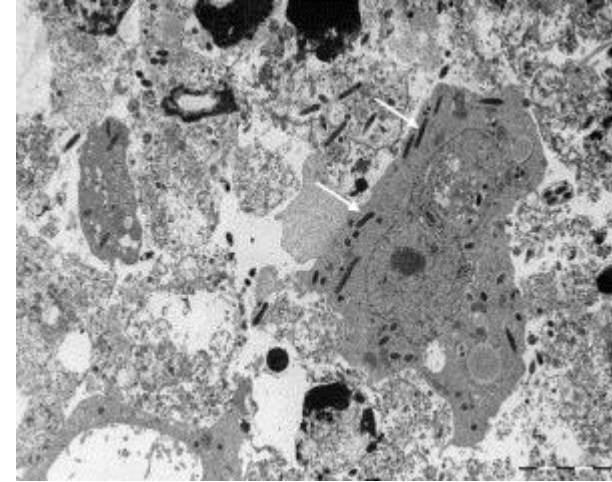
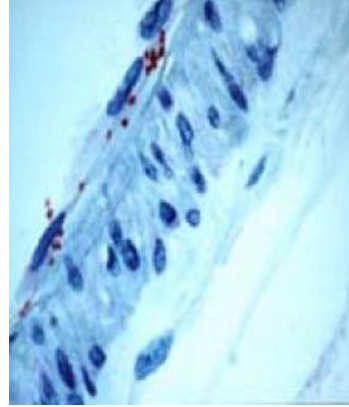
Patogeneze

- Küçük arter, ven ve kapillerlerin endotel hücrelerine affinite
- Endotel hücrelerinin yüzeylerindeki adhezyon moleküllerinin sunumunu artırır (E – selektin, ICAM)
- Fagositozu uyarırlar
- Sitokin salınımı artar (IL-1, IL-6, IL-8)
- Fagozomdan kurtulur ve stoplazmada çoğalır (replikasyon)
- Salınır (release)



Patogenezi

- Bilinen toksinleri yoktur
 - ✓ Lipopolisakkarit
 - ✓ Yüzey proteinleri
- Kapiller endotel hücrelerinin dekstriksiyonu
 - ✓ Kanın dokulara kaçması (raş)
 - ✓ Organ ve doku hasarı
- Sonuç; periferden merkeze doğru vaskülit



Epidemik Tifus

- *R.prowazekii*
- Vektör bit (*Pediculus corporis*)
- Epidemiler ile ölüme yol açan tek riketsiyoz
- Ana hedef endotel hücreleri
- Hedef organlar beyin, akciğerler, karaciğer ve böbrekler
- Ülkemizde 1962 yılından beri halk sağlığı sorunu olmaktan çıkmıştır (1957'de 5, 1958'de 7, 1959'da 22, 1960'da 5 olgu)



Klinik

- Ateş (40 – 41°C)
- Baş ağrısı
- Döküntü (el ve ayak tabanı dışında), gövdeden başlayıp yayılan
- MSS; konvülsiyon, koma, menenjit, delirium belirtileri
- Solunum sistemi; pnömoni (grafide intertisyel pnömoni), bronşiolit
- KVS; miyokardit, hipotansiyon, taşikardi
- Böbrek; oligüri



Akdeniz Benekli Ateşi (Marsilya Humması)

- Etken *R.conorii*
- Vektör kahverengi köpek kenesi *Rhipicephalus sanguineus*
- Akdeniz ülkeleri ve Afrika



Olgu

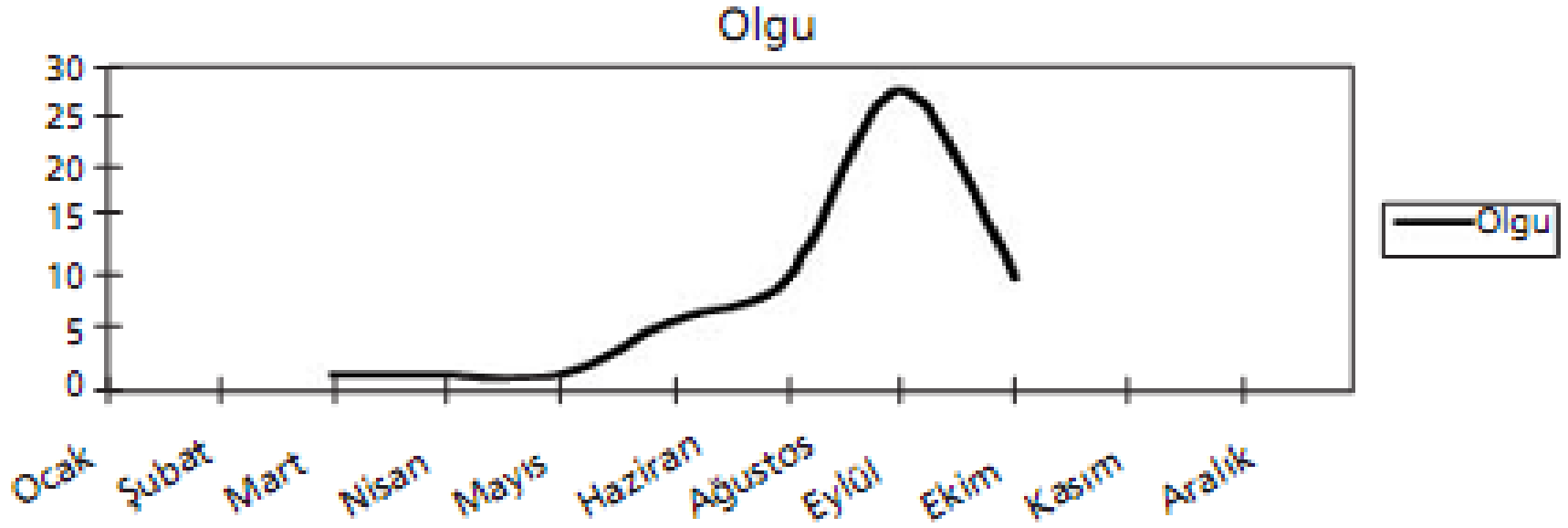
- 41 yaşında erkek hasta
- Yakınlmalar başvurusundan 4 gün önce başlamış (Haziran ayı)
- Ateş yüksekliği (40°C'ye ulaşan), şiddetli baş ağrısı, yaygın kas ağrısı, halsizlik
- Deride döküntü (tüm vücutta, eller ve ayak tabanı da dahil)
- Daha önce sefuroksim aksetil 2x500 mg kullanmış, yanıt yok
- Kene temasını anımsamıyor

Akdeniz Benekli Ateşı (Marsilya Humması)

- Kuluçka süresi; ~7 (6-10) gün
- Yüksek ateş
- El ve ayak tabanını da tutan makülopapüler döküntü (ateş başlangıcından 2 – 4 gün sonra)
- Baş ağrısı
- Kas ve/veya eklem ağrısı



Klinik Özellikler



Şengöz G, ve ark. *Turkderm* 2009; 43: 139-43

Klinik Özellikler

	(n = 128) %
Fever	100
Maculopapular rash	95.3
Rash involving palms and soles	84.4
Petechial rash	10.6
Eschar	70.3
Headache	66.9
Myalgia	60.3
Conjunctivitis	19.8
Stupor	5.8
Meningismus	4.9
Hepatomegaly	11.6
Splenomegaly	5.8
Rale	9.0
Dyspnoea	4.0

Mevsimsel dağılım
Kırsal alanda yaşama
Mortalite oranı
Erkek cins
Yaş
Kene hikayesi
Ateş
Halsizlik
Baş ağrısı
Konjunktivit
Bilinç bulanıklığı
Splenomegali
Hepatomegali
Tache noire
Makülopapular döküntü
Peteşi

15 olgu	56 olgu
100	100
	0
0	1,8
73	48
41	43
40	29
100	100
93	91
86	88
14	11
	15
14	18
14	20
14	63
100	100
21	1,8

Kuloğlu F, et al. *Ticks and Tick-borne Diseases* 2012;3:297– 303

Mert A, et al. *J Dermatol* 2006; 2: 103-7

Şengöz G, ve ark. *Turkderm* 2009; 43: 139-43

Olgu

➤ Fizik muayene;

- ✓ Genel durumu orta, bilinç açık
- ✓ Tüm vücutta basmakla solan makülopapüler döküntü var

➤ Laboratuvar;

- ✓ Hb: 15.5 gr/dl, Hct: %44.75
- ✓ Lökosit sayısı: 5200/mm³
- ✓ Trombosit sayısı: 142 000/mm³
- ✓ CRP: 15 mg/dL (N<0.8), ESH: 34 mm/saat
- ✓ AST: 115 IU/L, ALT: 78 IU/L, GGT: 95 IU/L, LDH: 1273 IU/L, CK: 1976 IU/L, Na: 133 mEq/L

Laboratuvar

	Raoult et al	Anton et al	Mert et al
AST /ALT/ALP ↑	39/-/21	60/49/-	60/60/-
CPK/LDH ↑	-/75	22/74	-/-
Üre veya Kreatinin ↑	6	17	-
Trombositopeni	35	17	33
Lökopeni	20	23	13
Lökositoz	28	12	74
Hiponatremi	25	30	-

Raoult D. et al. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35: 845-50 (N=199)

Anton E. et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 126-8 (N=144)

Mert A, et al. *J Dermatol* 2006; 2: 103-7 (N=15)

	(n = 128) %
Leucocyte > 10,000/mm ³	32.0
Leucocyte < 5000/mm ³	12.7
Platelet < 150,000/mm ³	52.5
ALT/AST > 50 IU/ml	72.0
Anaemia male patients (Hb < 13)	23.0
Anaemia female patients (Hb < 12)	40.8
Azotaemia	28.0
CRP positivity > 10 mg/l	98.0

Kuloğlu F, et al. *Ticks and Tick-borne Diseases* 2012;3:297– 303

N=56

Laboratuvar bulguları	n	%
Normal lökosit sayısı	52	93
Düşük lökosit sayısı	2	4
Hemoglobin düzeyi <10g/dl	5	9
Trombosit sayısı <150000/mm ³	14	25
ESR >40mm/h	9	16
ALT artışı	36	64
AST artışı	44	79
CRP artışı	52	93
CPK artışı	36	64

Şengöz G, ve ark. *Turkderm* 2009; 43: 139-43

Olgu

- Sağ bacak ön iç kısmında 2-3 cm çapında siyah kurutlu, etrafı hiperemik eskar (Tache noire de pieri)
- ✓ Olgun olmayan kene tutunması farkına varılmaz, lokal lezyon görülmez



Olgu

- Yatışında alınan serum örneğinde
 - Weil – Felix testi negatif
 - İndirekt immünfloresan assay (IFA) IgM negatif, IgG 1/64 pozitif
- İki hafta sonra
 - OX – 19 ve OX – 2 1/320 pozitif
 - IFA, IgM 1/100, IgG 1/2040 pozitif

Mikrobiyolojik Tanı

- Serolojik tanı
- Riketsiya izolasyonu
- İmmünolojik tanı
- PZR

Mikrobiyolojik Tanı

➤ Serolojik tanı

✓ **Weil Felix deneyi** (duyarlılığı ve özgüllüğü düşük)

❖ *Proteus vulgaris* OX – 19 ve OX – 2 polisakkarit antijenleri ile riketsiyozlar

❖ *Proteus mirabilis* OX – K antijenleri ile *Orienta tsutsugamushi*

(dört kat titre artışı veya tek titrede $\geq 1/320$)

➤ Riketsiya izolasyonu

➤ İmmünolojik tanı

➤ PZR

Mikrobiyolojik Tanı

➤ Serolojik tanı

➤ Riketsiya izolasyonu

- ✓ Hayvana inokülasyon

 - ❖ Kobaylar, sıçanlar

- ✓ Embriyonlu yumurta

- ✓ Hücre kültürü

 - ❖ İnsan embriyonik akciğer fibroblastları ile birlikte “centrifugasyon shell vial” tekniği

(heparinli kanın “buffy coat” tabakasından, defibrine tam kandan, plazmadan, ölü dokudan, antibiyotik verilmeden cilt biyopsisinden, artropod örneklerinden)

➤ İmmünolojik tanı

➤ PZR

Mikrobiyolojik Tanı

➤ Serolojik tanı

- ✓ İmmunperoksidaz testi
- ✓ Kompleman fiksasyon testi
- ✓ ELISA
- ✓ İndirekt hemaglütinasyon testi
- ✓ Lateks aglütinasyon testi
- ✓ Western blot immunassay

- Daha sonra %100

➤ PZR

Tanı Kriterleri

Tanı ölçütleri	Skor
Epidemiyolojik	
Endemik alanda bulunmak	2
Mayıs-Ekim ayları arasında olmak	2
Köpek kenesi ile kesin ya da olası temas	2
Klinik	
>39°C ateş	5
Tache noire	5
Makülo-papüller ya da purpuralı döküntü	5

ESCMID Study Group for *Coxiella*, *Anaplasma*, *Rickettsia* and *Bartonella*
(**ESCAR**)

Skor ≥ 25 olması tanıyı destekler

Trombosit <150,000/mm ³	1
ALT, AST >50 U/L	1
Bakteriyolojik ölçütler	
<i>R.conorii</i> kan kültürü pozitifliği	25
<i>R.conorii</i> 'nin deri biyopsisinde saptanması	25
Serolojik ölçütler	
Tek serumda Ig G>1/128	5
Tek serumda Ig G>1/128 ve Ig M>1/64	10
2 hafta ara ile alınan 2 serum örneği arasında 4 kat titre artışı	20

Komplikasyonlar

- Nadir
- Sistemik vaskülit ve onun sekelleriyle ilişkilidir
- Vaskülit sonucu;
 - ✓ Koagülasyon kaskadı yaygın olarak aktive olur (DİK),
 - ✓ Endotel hücre zedelenmesi
 - ✓ Parenkim organlarında lezyonlar (karaciğer, dalak, böbrekler, akciğerler ve beyin)
 - ❖ Akut böbrek yetmezliği
 - ❖ Ensefalit
 - ❖ Miyokardit
 - ❖ Üveit
 - ❖ Kemik iliği yetmezliği (hemofagositoz ile birlikte)

Komplikasyonlar

Factors associated with severe and fatal cases of MSF.

Factors associated with severe and fatal cases of MSF

- Severe forms (fatal) 1–32%
 - Related to different subspecies (*R. conorii* subsp. *israelensis*)
 - Late diagnosis and treatment
 - Wrong antimicrobial drug
 - Advanced age
 - Immunosuppression
 - Chronic alcoholism
 - Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
 - Diabetes
 - Smoking
-

MSF, Mediterranean spotted fever.

Ayırıcı Tanı

Hastalık	Mevsim	Öykü	Raş	Diğer özellikler
Akdeniz benekli ateşi	İlkbahar sonu – Yaz	Endemik bölge Kene tutunması Ateş / raş / baş ağrısı Kas ve eklem ağrıları	Periferden başlar Merkeze yayılır Ekstremitelerde belirgindir Genellikle avuç / tabanları tutar	Olguların ~ yarısında Krc enzimleri ↑
KKKA	İlkbahar sonu – Yaz	Endemik bölge Kene tutunması Ateş / baş ağrısı / miyalji-artralji Kanama (~%50): Peteşi (%20) ve ekimoz (%20) Makülopapüler: ~%5		Olguların tümünde; tombositopeni, lökopeni, LDH/CK ve Krc enzimleri ↑ görülür
Kızamık	Kış - İlkbahar	Kızamıkıyla temas Ateş / raş Kuru öksürük / konjonktivit	Raş yüzden başlar Gövde / ekstremiteler yayılır	Prodromal dönemde koplik lekeleri

Tedavi

- Doksisiklin (ilk seçenek)
2 – 3 gün içinde yanıt alınması tanısıl (7 gün)
- Kloramfenikol
- Kinolonlar
- Spiramisin

