

Hayvan ve Ürünleri İle Temasla Gelişen İnfeksiyonlar - Zoonozlar

Prof. Dr. Üner KAYABAŞ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Malatya

Zoonoz

“Zoon”: hayvan

“Nosos”: hastalık

- Hayvanlardan insanlara bulaşan hastalıklardır.
- Kaynak infekte bir hayvandır; insanlar arası bulaş ise nadirdir.

- Zoonotik hastalıklar dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli halk sağlığı sorunlarına neden olmaktadır.
- Sebep olduğu iş gücü ve ekonomik kayıplarla ülke ekonomisine önemli bir yük getirmektedir.
- Tüm insan patojenlerin %60'ını zoonozlar teşkil etmektedir.
- Son on yıl süresince ortaya çıkan bulaşıcı hastalıkların %75'i zoonotik karakterlidir.

- Çoğu zoonozun ve sapronozun karakteristik özelliği, insanlara ilk kez bulaştığında, klinik seyri bazen oldukça ağır, hatta ölümcül, olabilir.
- Zorunlu hücre içi bir parazitin konağı öldürmemesi, uyarlanmış uzun dönem birlikte yaşam adaptasyonundan dolayı, iyi bilinen bir ekolojik kuraldır.
- Buna karşılık o ana kadar etkenle karşılaşmamış yabancı bir konakta gelişen infeksiyonda, o ana kadar hiçbir evrimsel adaptasyon gelişmediğinden, etken şiddetli bir hastalığa hatta hızla ölüme neden olabilmektedir.

- Zoonotik infeksiyon etkenleri insanlara bulaşı;
 - soluma,
 - yutma (fokal-oral, gıda kaynaklı),
 - doğrudan temas,
 - arthropodlar (vektörlerle)

Bazı bakteriyel zoonotik hastalıklar ile dengue virüs infeksiyonlarının klinik ve laboratuvar bulguları (Bulgular % olarak verilmiştir)

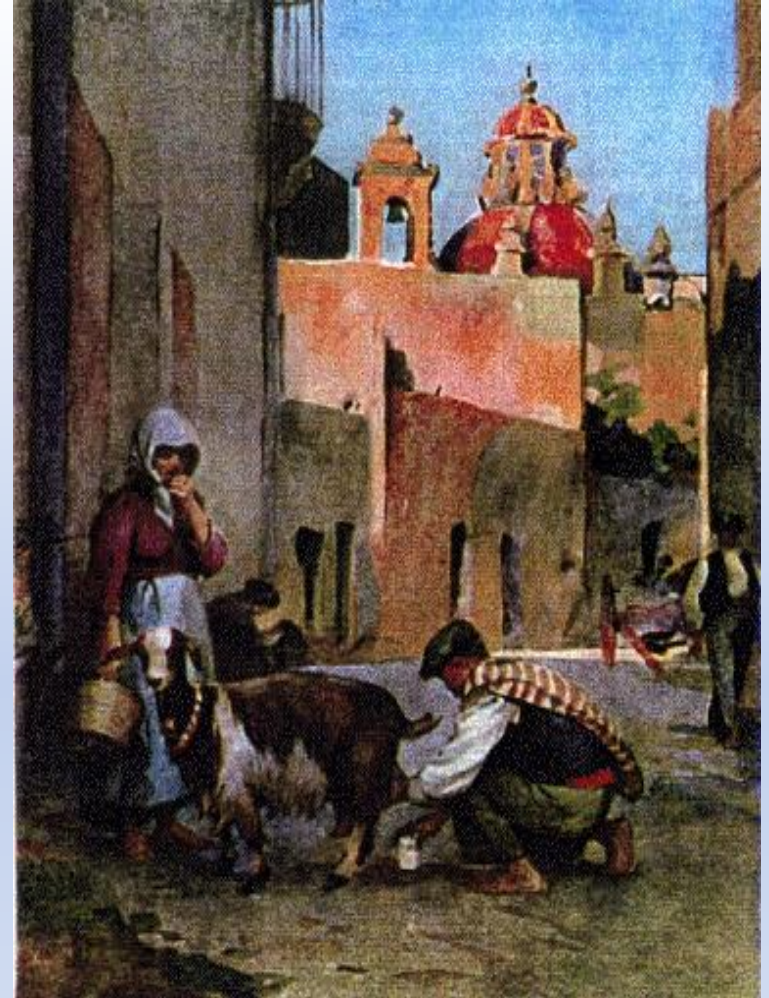
	Leptospiroz (<i>Leptospira interrogans</i>)	Kayalık dağlar benekli ateşi (<i>R. rickettsii</i>)	Bruselloz (<i>Brucella spp.</i>)	Dengue virüs infeksiyonu
Klinik Bulgular				
Ateş	100	100	80	100
Baş ağrısı	85	91	19	78
Kas ağrısı	77	72	49	77
Döküntü	5	90	0,4	11-53
Bulantı veya kusma	45	60	32	53
Karın ağrısı	33	43	21	--
Konjonktivit	61	30	--	--
Pnömonitis	37	15	0,2	35
Ağır nörolojik komplikasyon	<25	26	7	1-6

	Leptospiroz (<i>Leptospira interrogans</i>)	Kayalık dağlar benekli ateşi (<i>R. rickettsii</i>)	Bruselloz (<i>Brucella spp.</i>)	Dengue virüs infeksiyonu
Laboratuvar Bulguları				
Lökositoz (> 10 × 10 ⁹ /L)	39	28	7	6
Lökopeni (< 5 × 10 ⁹ /L)	8	24	8	25
Trombositopeni (<150 × 10 ⁹ /L)	26	44	14	59
ALT veya AST yüksekliđi	78	50	25	64

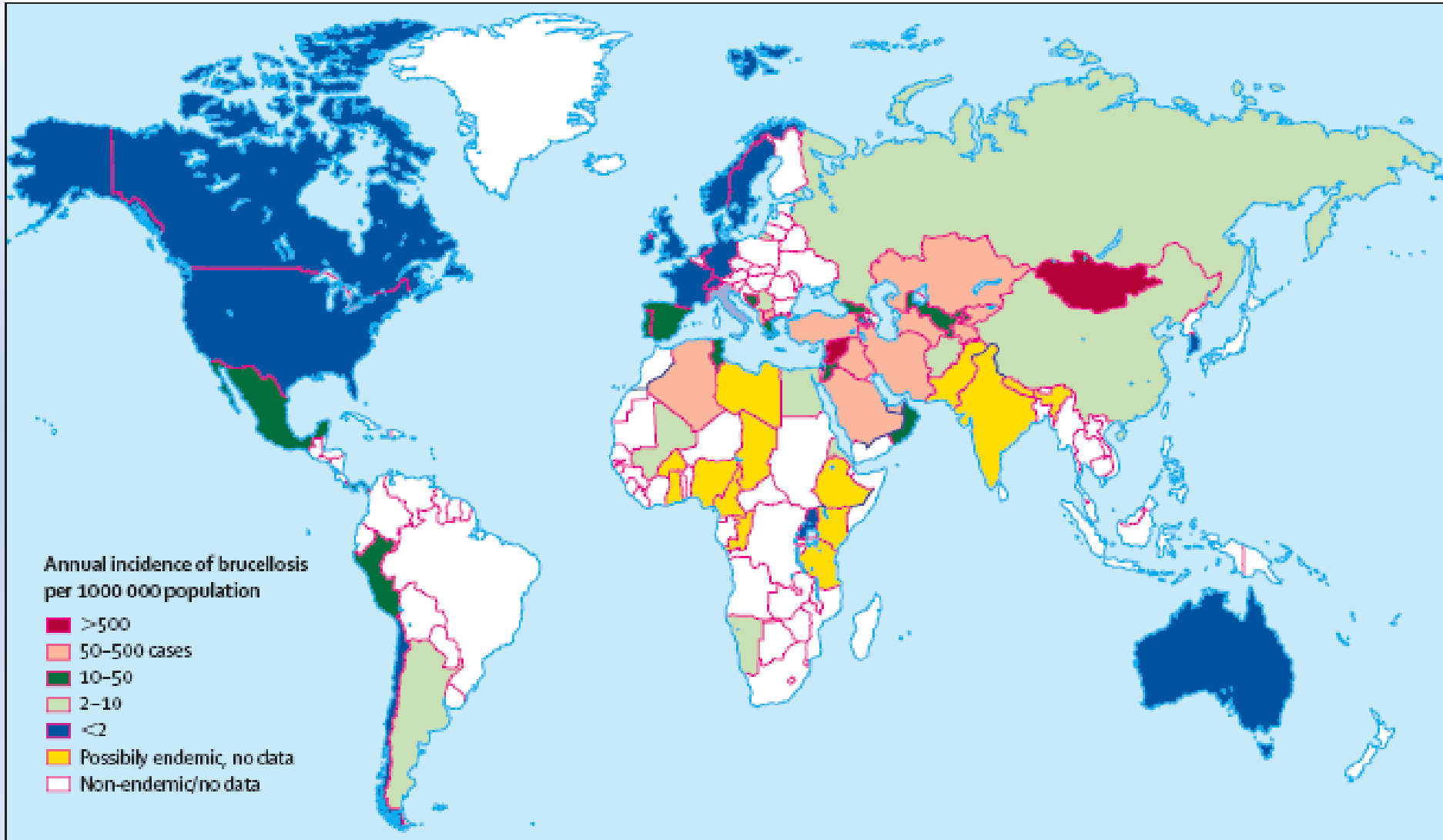
- Zoonotik hastalıklarda etkenler;
 - bakteri,
 - virüs,
 - parazit,
 - mantar
 - prion

BRUSELLOZ

- Etken gram negatif, fakültatif intrasellüler basil
- Kronik granülomatöz infeksiyon
- Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi problem
- Morbiditesi yüksek
- Ekonomik kayıp
- Kombine uzun süreli antibiyotik tedavisi



Dünyada bruselloz



Tablo. Bruselloz Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye (1975-2006)

Yıllar	Yıl Ortası Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (/100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (/1.000.000)
1975	40.078.000	69	0,17	0	0,00
1980	44.438.000	186	0,42	0	0,00
1985	50.306.000	1.177	2,34	0	0,00
1990	57.582.446	5.003	8,69	2	0,03
1995	63.206.510	8.506	13,46	9	0,14
2000	67.844.903	10.742	15,83	6	0,09
2001	69.081.716	15.510	22,45	2	0,03
2002	70.415.064	17.765	25,23	1	0,01
2003	71.772.711	14.572	20,30	0	0,00
2004	71.152.000	18.264	25,67	2	0,03
2005	72.065.000	14.644	20,32	1	0,01
2006	65.789.167	10.810	16,43	3	0,05

Tablo. Ülkemizde illere göre insanlarda bruselloz, 2006.

İller	Kesin Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (/100.000)
Siirt	586	223,3
Batman	844	214,4
Bitlis	561	188,5
Hakkari	356	168,0
Iğdır	275	164,6
Erzincan	335	161,5
Van	1291	136,4
Kilis	123	112,3
Yozgat	469	105,0
Aksaray	350	96,7
Ağrı	363	72,4
Ardahan	75	69,1
Adıyaman	312	58,8
Şırnak	170	52,0
Çankırı	83	51,5
TÜRKİYE	10810	16,4

- Sosyoekonomik durum hastalıkla yakından ilişkili
- Ülkemizde olguların çoğunluğu geleneksel hayvancılığın sürdürüldüğü bölgeler
 - Morbidite hızı $>50/100.000$ olan 15 ilin ;
 - %40'ı Doğu Anadolu Bölgesi'nde,
 - %33.3'ü Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde

Sınıflandırma ve özellikler

Tür	Biyotip	Konak Hayvan	İnsanlarda hastalık
<i>B. melitensis</i>	1-3	Keçi, koyun, deve	+
<i>B. abortus</i>	1-6, 9	İnek, deve, buffalo	+
<i>B. suis</i>	1-5	Domuz (biyotip 1-3), yabani tavşan (biyotip 2), ren geyiği (biyotip 4), vahşi kemirgen (biyotip 5)	+
<i>B. canis</i>	-	Köpek	+
<i>B. ovis</i>	-	Koyun	-
<i>B. neotomae</i>	-	Kemirgenler	-
<i>B. pinnipediae</i> ve <i>B. cetaceae</i>	-	Balina, yunus balığı, domuz balığı, fok	+

PATOGENEZ

- Klasik virölans faktörleri yok
 - Toksin
 - Fimbria
 - Kapsül
- Lipopolisakkarid patojenitesi tipik değil
 - İnfeksiyonun erken fazında doğal ve özgül immünite gelişimini önler
 - İmmün sistemin mikrobisidal etkisinden patojeni korur
 - Pro-inflamatuvar ve antibakteriyel konak cevabını baskılar
 - Makrofajlarda antijen sunumu ile etkileşir
- Programlanmış hücre ölümünün baskılanmasına bağlı, kronikleşme ve invazyona eğilim

- Vücuda giren *Brucella*'ların çoğu fagolizozom füzyonu ile hızla ortadan kaldırılır.
 - %15-30'u canlı kalmakta
- Hücre içine alım enerji gerektirir.
 - Enerji metabolizması inhibitörleri ve reseptör-ilişkili endositoz bu cevabi baskılayabilir
- Bakteri içeren bölgelerde hızlı asidifikasyon
 - Nedeni tam bilinmemekte
 - Antibiyotik etkinliğinde azalma
 - İnvitro ve invivo farklılığı?

TANI

- Hastalığın kesin tanısı etkenin kültürlerde üretilmesi

Kültür yöntemi	İnkübasyon süresi (Gün)	Duyarlılık
Ruiz-Castaneda	7-21	Akut: % 70-80 Kronik: < % 50
Lizis santrifugasyon	2-4	Akut: > % 90 Kronik: % 70
Kemik iliği	4-7	Akut: % 90 Subakut: % 90 Kronik: %50

Serolojik tanı

- LPS antijenine karşı üretilen antikor saptanması
- Diğer bakteri antijenlerine karşı gelişen antikorlar
- Bruce tarafından geliştirilen serum aglutinasyon testi en popüler test
- Klinik ile birlikte 1/160 ve üzeri tanı için anlamlı

TEDAVİ

- Brusellozda antibiyotik tedavisinde amaç;
 - Relapsı ve tedavideki aksaklıkları en aza indirmek
 - Tedavi süresini ve dozajını tek antibiyotik ile en optimal düzeyde tutmak

- Antibiyotik
 - Makrofaj içine geçebilmeli
 - İntrasellüler asidik ortamda etki edebilmeli
 - Kombine olmalı

DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ TEDAVİ ÖNERİLERİ

- **Komplikasyonsuz olgular**
 - Doksisisiklin (200 mg/gün) +rifampisin (600-900 mg/gün) (6 hafta)
 - Doksisisiklin (6 hafta) + streptomisin 1g /gün İM (2 hafta)
- **Spondilit**
 - ≥ 8 hafta
 - Doksisisiklin içeren kombinasyon
 - Cerrahi drenaj nadiren
- **Nörobruselloz**
 - Klasik rejime rifampisin veya kotrimoksazol eklenmesi
 - Klinik yanıtı göre (en az 6-8 hafta)
- **Endokardit**
 - Kapak replasmanı sıklıkla gerekli
 - Doksisisiklin+aminoglikozit+rifampisin veya kotrimoksazol
 - En az 8 hafta

- Hamilelik

- Rifampisin+kotrimoksazol

- 8 yaşından küçük çocuklar

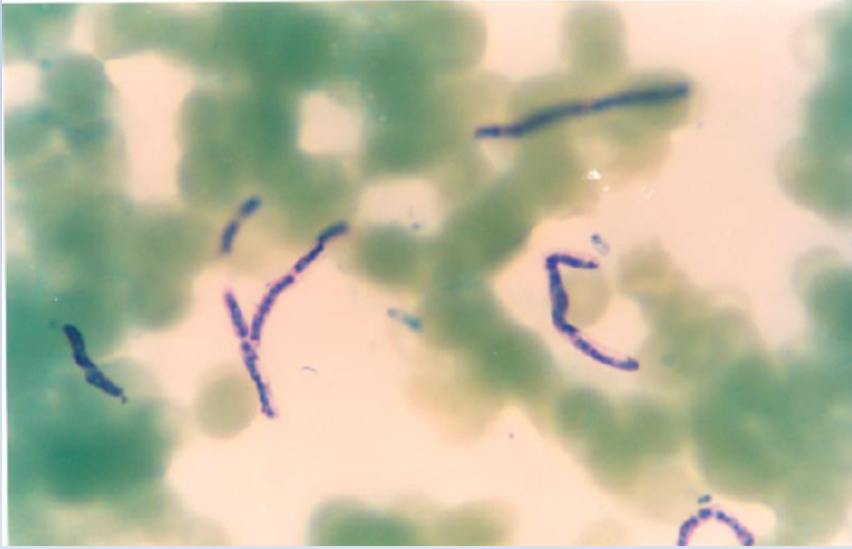
- Kotrimoksazol 48 mg/kg/gün (6 hafta) + streptomisin 30 mg/kg/gün (3hafta) veya gentamisin 5 mg/kg/gün (7-10 gün)

- Kotrimoksazol+rifampisin 15 mg/kg/gün

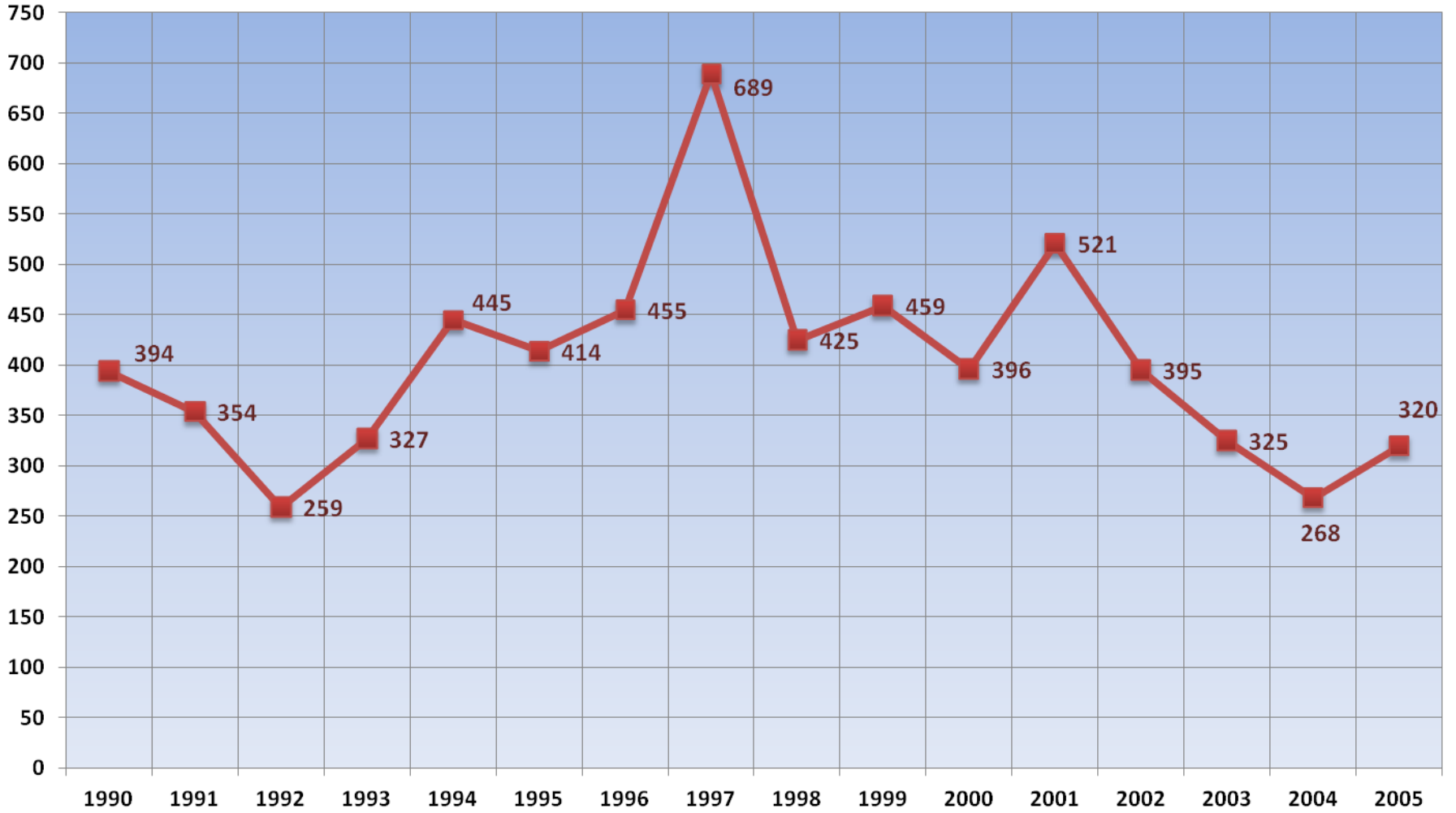
- Rifampisin+aminoglikozid

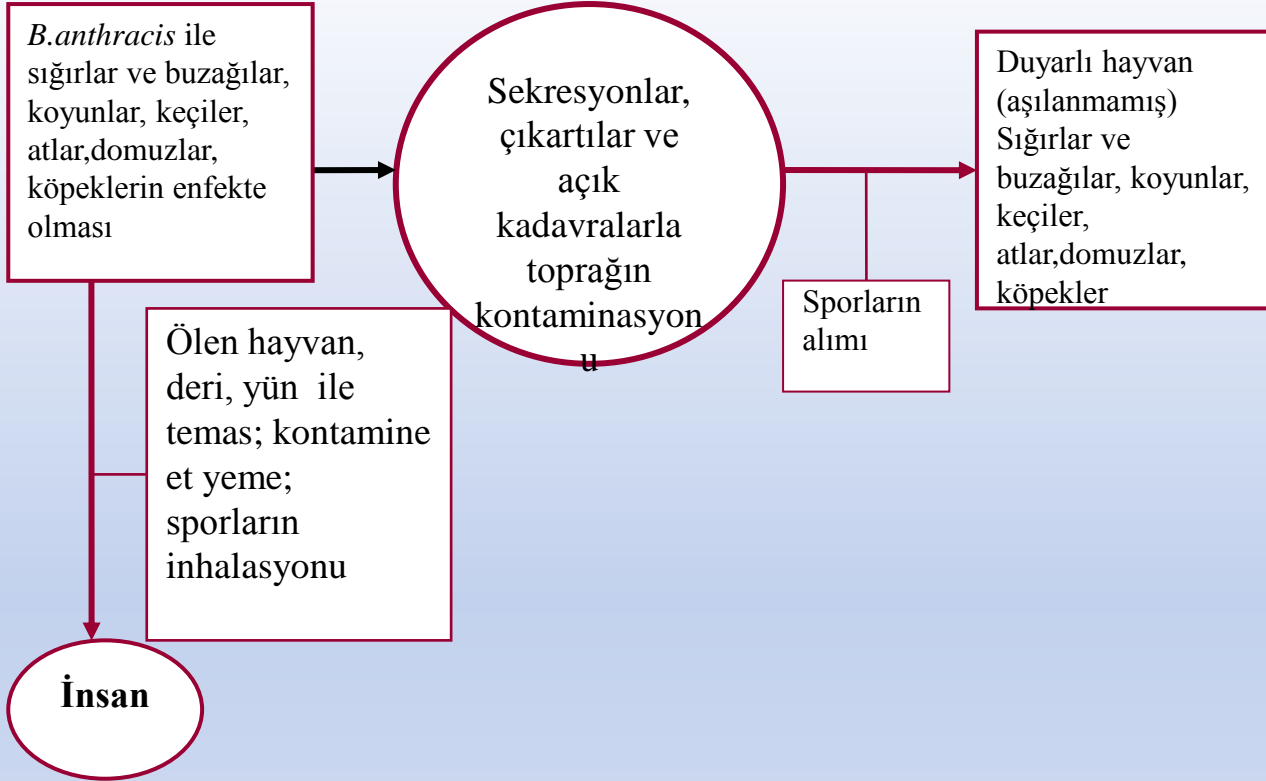
ŞARBON

Şarbon; enfekte hayvanlarla ya da kontamine hayvan ürünleri ile temas sonucu insanlara bulaşan, etkenin *Bacillus anthracis* olduğu zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır.



TÜRKİYE'DE İNSAN ŞARBONU, 1990-2005





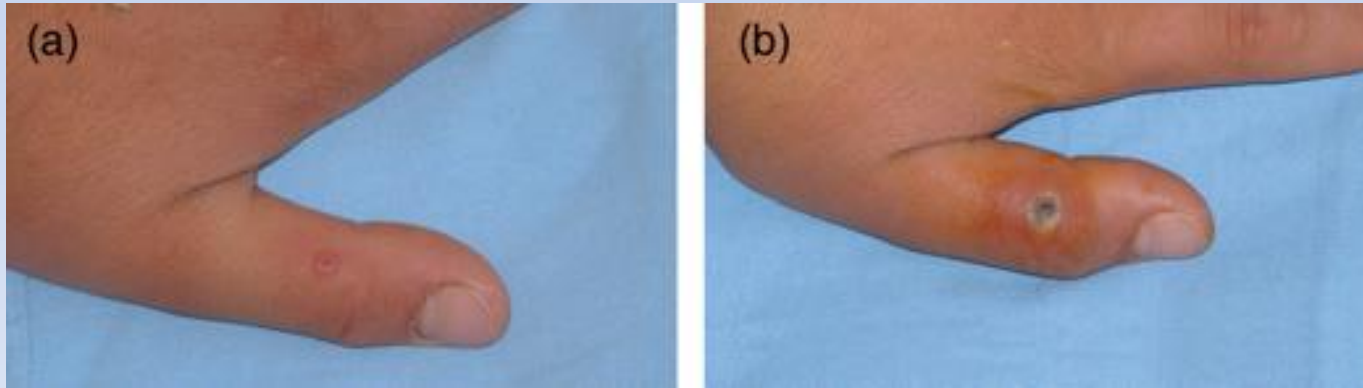
Doğada B.anthraxis Enfeksiyonunun Bulaş Döngüsü

KLİNİK TABLOLAR

- **Deri şarbonu**
 - Hafif komplike olmayan deri şarbonu
 - Ağır deri şarbonu
 - Komplike deri şarbonu
 - Toksemik şok
 - Bakteriyemi ve sepsis
 - Menenjit
- **Sindirim sistemi şarbonu**
 - Orofaringeal
 - Gastrointestinal
- **İnhalasyon şarbonu**
- **Menenjit / Menengoensefalit**
- **Sepsis**

Deri şarbonu

- İnkübasyon süresi: 1- 19 gün (1-7 gün)
- Şarbon sporlarının kesik, kaşıma veya sinek ısırması gibi küçük travmalarla ile deriye inokulasyonu ile oluşur
- Kırmızı ufak bir makül, kabarır ve papül görünümünü alır.
- Bir-iki gün içinde lezyon genişler, üzerinde vezikül oluşur.
 - Vezikülün ortası çökük, içi sıvı ile doludur. Bu lezyonun etrafı ödemli ve eritemli bir alan ile çevrili olup ağrısızdır.



Fotoğraf: Ozcan H, Kayabas U, et al. International Journal of Dermatology 2008.

- Birkaç gün içinde vezikül içindeki sıvı bulanır, koyu bir renk alır. Mavi-siyah renge dönüşür.
- Vezikül patlar, ortada keskin kenarlı, ortası çökük siyah bir ülser oluşur.
- Bazen bu nekrozu çevreleyen ödemli doku üzerinde küçük veziküller gelişir. Bunlar da nekroze olur, siyahlaşır ve primer lezyonla birleşir. Bu lezyona şarbon püstülü adı verilir (eski adı pustula malign).

- Lezyon apı 1-3 cm (6-9 cm ulaşabilir).
- Primer lezyon ağrısız
- Sekonder enfeksiyon yoksa apseleşmez.
- Yüksek ateş, bölgesel ağrılı lenfadenit görülebilir.
- Lezyon çevresinde ödem ve kızarıklık yaygın olabilir.
- Tipik eskar 7-10 günde gelişir. 2-3 hafta içinde de düşer.

- Periorbital bölgede yerleşen lezyonlarda ödem fazladır ve yayılma eğilimi gösterir.
- Ödem yüze, boyuna ve göğüs ön duvarına yayılır.
- Trakeaya baskı yaparak solunum sıkıntısına yol açar.
- Boyunda ağrılı lenfadenit gelişir.



Fotoğraf: Üner Kayabaş'ın arşivinden alınmıştır

- Boyun ve göğüs ön duvarında yerleşen lezyonlarda da çevre dokularında aşırı ödem gelişir.
- Aşırı ödem, büller, indurasyon gibi şiddetli lokal reaksiyonlarla karakterize, ağır toksemiye yol açan genel enfeksiyon belirtileri ile seyreden deri şarbonu, şarbon ödemi olarak isimlendirilir (eski adı ödema malign).
- İnokulasyon yeri genellikle boyun, göğüs ve göz kapaklarıdır.



Aynı hastada birden fazla deri lezyonu olabilir



Fotoğraf: Üner Kayabaş'ın arşivinden alınmıştır

Deri şarbonunun ayırıcı tanısı

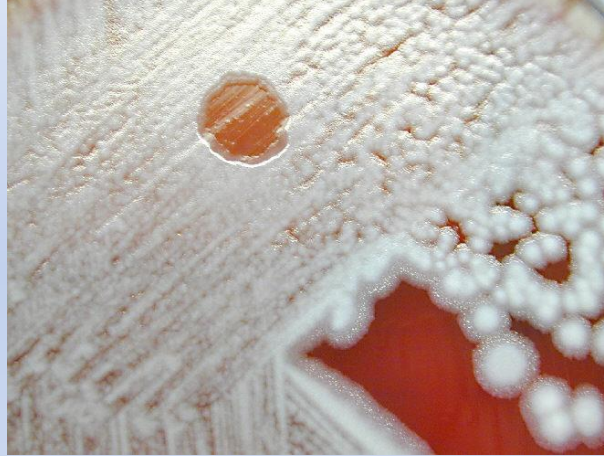
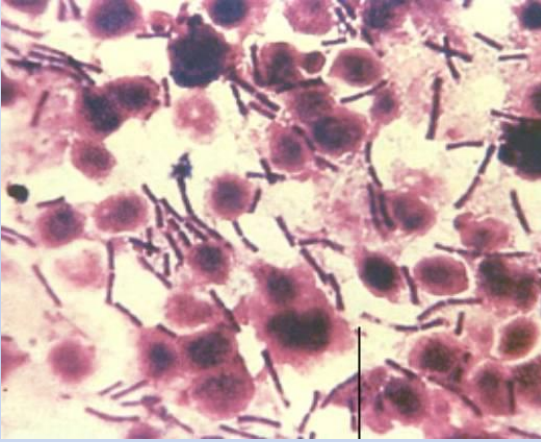
- Karbonkül,
- Erizipel
- Selülit
- Orf
- Tularemi
- Primer sifiliz şankırı
- Tropikal ülser
- Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonu

Sindirim sistemi şarbonu

- *B.anthraxis* sporları ile kontamine et, diğer gıdalar veya içeceklerin alınmasından sonra gastrointestinal mukozada şarbon lezyonları oluşur.
- Şarbon lezyonları, gastrointestinal kanalın her yerinde görülebilir.
- Semptomlar genellikle kontamine gıdaların yenilmesinden 2-5 gün sonra ortaya çıkar.
- Klinik form
 - **Orofaringeal şarbon**
 - **Gastrointestinal şarbon**

TANI

- Deri şarbonu, lezyonun tipik görünümü ile kolayca tanınır.
- Kesin tanı,lezyondan yapılan preparatta **gram pozitif kapsüllü basillerin** görülmesi ve kültürde **B.anthraxis'in** üretilmesi ile konur.



- Direkt preparat ve kültür için uygun materyel;
 - Erken şarbon lezyonlarında vezikül sıvısı
 - Eski lezyonlarda ise eskar bir forseps ile kaldırılarak alınan materyel

PROGNOZ

- Şarbonun her üç klinik formu da öldürücüdür.
- Deri şarbonu kendiliğinden düzelebilir.
- Tedavi edilmeyen olguların %10-20'sinde sepsis gelişir ve ölümlle sonuçlanır. Tedavi ile bu oran %0-3
- İnhalasyon şarbonu ve şarbon menenjitisi hemen hemen daima öldürücü
- Gastrointestinal şarbonda ise ölüm oranı tedaviye rağmen %25-75

TEDAVİ

- *B. anthracis* in vitro bir çok antimikrobiyallere duyarlı
- Penisilinler hala ilk tercih edilecek antibiyotik
- Penisilin allerjisi olanlarda;
 - eritromisin,
 - tetrasiklinler,
 - kloramfenikol
 - birinci kuşak sefalosporinler

- Tedaviye başlamadan önce mutlaka kültür alınmalı
- Deri şarbonunda, hafif vakalarda oral penisilin V, 6 saat ara ile 200-500 mg, 5-7 gün
- Geniş lezyonlarda, prokain penisilin G IM yoldan, 12-24 saat ara ile 800 000 veya 1600 000 ünite 5-7 gün
- Ağır vakalarda ve iç organ şarbonu olgularında, kristalize penisilin, damar yolundan 20-24 milyon ünite günlük dozda 7-10 gün
- Trakea ve larinkse bası yapan ödem durumlarında, penisilin tedavisine steroid ilave edilir.

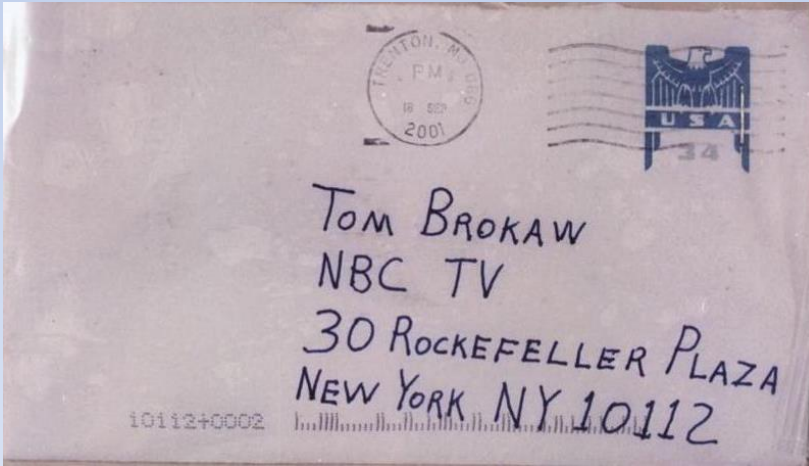
İNSAN OLGULARINDA İNFEKSİYON KONTROLÜ

- İnsandan insana geçiş riski standart önlemler alındığında çok düşük
 - Tedavi sonrası ilk 24-48 saat boyunca cilt şarbonu lezyonları için pansuman yapılmalı
 - Tek kullanımlık eldivenler giyilmeli
 - Materyal veya ekipmanların sterilizasyonu veya örneklerin imhası için kullanılan eldivenler sterilize edilmeli

- Ölen olgularda, postmortem inceleme yapılmamalı; ölü yakılması geleneklerin izin verdiği yerlerde, gömmeye tercih edilmeli
 - Sadece gömmeye izin verilen yerlerde, torbalanmış ceset hava geçirmeyen, sızdırmaz tabuta yerleştirilmeli; tabut gömme sırasında açılmamalı

Kemoproflaksi

- Antraks sporları ile şüpheli karşılaşan asemptomatik hastalar için 6 hafta süre ile
 - Doksisiklin (2x100 mg) veya
 - Siprofloksasin (2x500 mg)



TULAREMİ

Etken

- *Francisella tularensis*
- 0.2µm X0.2-0.7 µm boyutlarında
- Çok küçük kokobasiller
- İnce bir kapsülü vardır
- Gram negatif ve soluk olarak boyanırlar
- Hareketsiz ve sporsuzdurlar

- “Makrofajların in vivo olarak zorunlu hücre içi patojenidir”
- Memeli, kuş, balık, artropod ve protozoaların da arasında olduğu 250’den fazla canlı ile birlikte bulunabilir
- Kemiriciler başta olmak üzere çeşitli hayvanlar hasta / taşıyıcı olabilir
- Doğada oldukça dayanıklıdır;
 - İnfekte hayvanlar,
 - Ürünleri,
 - Kirlettikleri sular ile bulaşır.

Epidemiyoloji

- Çoğunlukla tavşan ve kene kaynaklıdır.
 - Kemiricilere bağlı infeksiyonlar kış aylarında,
 - Kene ile ilişkili olanlar ise yaz aylarında sık.
- Daha az olarak su kaynaklı olabilir.
- *F.tularensis*, çok çeşitli canlıdan izole edilebilir
 - Amip içinde yaşamını sürdürebilir.
 - Su, çamur, hayvan karkaslarında haftalarca canlı kalabilir.
- Hayvanlarda:
 - Kitlesele ölümler...
 - Subklinik infeksiyon

- Bakteri bulaşı;
 - Deri, mukoza, konjonktiva,
 - İnhalasyon yolu,
 - İyi pişmeden tüketilen gıdalar veya su aracılığı ile
- Çok küçük dozları bulaşıcıdır.
 - Subkutan 10 bakteri,
 - İnhalasyonla 10-50 bakteri bulaş için yeterlidir.
- Laboratuvar çalışmalarında bulaş çok sık.

Patogenez

- İntrasellüler bir bakteri
 - Monosit, makrofajlarda uzun süre yaşayabilir.
 - Uzamış immun cevap, relaps ve kronik infeksiyon nedeni olabilir.
- Endotoksin aktivitesi var, ancak çok etkin değil.
- Girdiği deri veya mukoza bölgesinde ülseratif bir papül
 - Buradan lenfatikler aracılığı ile bölgesel lenf nodüllerine taşınır.
 - LAP, süpürasyon, bakteriyemi...

Klinik formlar

- Ülseroglandüler,
- Orofarengeal,
- Glandüler,
- Tifoid,
- Oküloglandüler,
- Pnömonik tularemi.

KLİNİK

- İnkübasyon 3-5 gün (1-21 gün),
- Halsizlik,
- İştahsızlık,
- Sırt ağrısı,
- Baş ağrısı,
- Titreme ile yükselen ateş,
- Terleme

Orofarengial form

- Bulaş:
 - İnfekte su ve gıdalarla,
 - İnhalasyonla...
- Sıklıkla kriptik tonsillit, bazen de farenjit.
- Servikal LAP,
 - LAP uzun süreli,
 - Genellikle süpürasyonla sonlanır.
 - İyileşme dönemi 3-6 aya kadar uzayabilir.
- Bazen eritema nodozum tipinde deri döküntüleri,



Ülseroglandüler ve oküloglandüler form

- Bakteri deri ve konjonktivadan girdiğinde
 - Deride giriş yerinde ülser,
 - Gözde ise granülomatoz bir konjonktivit vardır.
- Bölgesel lenf nodülleri olaya katılır.



Pulmoner form

- Bakterinin inhalasyonu
 - Bronkopnömoni,
 - Plevral efüzyon,
 - Hiler LAP,
- Ciddi seyirli

Tifoid form

- Ciddi sistemik bulgular var
- Genellikle deri ve mukozada lezyon yoktur.
- Gıdalarla bulaş...

Tanı

- Gram boyalı direkt preparatın tanıda değeri yok.
- DFAT...
- *F.tularensis* 3-4 günde ve güçlkle ürer.
- Serolojik tanı çok önemli:
 - Aglütinasyon $\geq 1:160$
 - Mikroaglutinasyon $\geq 1:128$
 - ELİSA
- PZR

Antimikrobiyal tedavinin amaçları

- İyileşme süresini kısaltmak,
- Komplikasyonları önlemek,
- Relapsları azaltmak,
- Ölümleri önlemek
 - Streptomisin öncesi %33, sonrası % 3

Tularemi Tedavisinde Kullanılan Antimikrobiyaller

- Streptomisin
- Gentamisin
- Tetrasiklin
- Doksisisiklin
- Kloramfenikol
- Florokinolonlar

Tedavide ilk seçenek

- AMİNOGLİKOZİTLER

- Streptomisin: 2 gr/gün (ikiye bölünerek) İM
- Gentamisin: 5 mg/kg/gün (ikiye bölünerek) İM/İV
- En az 10 gün

- Avantajları

- Bakterisidal
- Tedavi başarısızlığı düşük
- Relaps düşük

Tedavide Alternatifler

- SİPROFLOKSASİN
 - 2x400 mg/gün-İV veya 2x500 mg/gün-oral
 - 10-14 gün
- Avantajları
 - Bakterisidal
 - Aminoglikozitlerden toksik etkisi daha az
 - Relaps düşük
 - Oral veya parenteral kullanılabilirmeleri

- **DOKSİSİKLİN**
 - 2x100 mg/gün- Oral
 - En az 15 gün
- **Avantajlar**
 - Oral yolla kullanım kolaylığı
- **KLORAMFENİKOL**
 - 4x15 mg/kg, İV
- **Avantajlar**
 - Beyin-omurilik sıvısına geçişi iyi
 - Tularemi menenjitinde streptomisin ile

- Ülkemizde endemik bölgelerde beta-laktam antibiyotiklere yanıt vermeyen anjin olgularında tularemi mutlaka düşünölmeli

Korunma

- Bulaş yolları engellenir:
 - İnfekte hayvanla direkt temas,
 - Kontamine su ve yiyecekler,
 - Kene, sivrisinek gibi vektörler,
- Yabani kemiriciler ile mücadele,
- Suların dezenfeksiyonu,

