



# **ANTİMİKROBİYAL YÖNETİM SİMPOZYUMU**

**ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP**

**4-6 EKİM 2016**

**WYNDHAM GRAND İSTANBUL KALAMIŞ MARİNA HOTEL**





**TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI (KLİMİK) DERNEĞİ**

İnönü Mah. Cumhuriyet Cad. Suna Apt. No.79 D.5  
34373 Şişli, İstanbul  
Tel. ve Fax: 0212 219 54 82

[klidik@klidik.org.tr](mailto:klidik@klidik.org.tr)  
[www.klik.org.tr](http://www.klik.org.tr)

# İÇİNDEKİLER



## Önsöz

- 17 Çağrı Yazısı  
19 Kurullar

## Bilimsel Program

- 23 Bilimsel Program

## Konuşmacı Özetleri

- 31 Tüberküloz ve HIV  
**Doç. Dr. Nuriye TAŞDELEN FİŞGIN**
- 33 Toksoplazmoz ve HIV  
**Doç. Dr. Asuman İNAN**
- 36 Kaposi Sarkomu ve HIV  
**Doç. Dr. Funda ŞİMŞEK**
- 39 Lenfoma ve HIV  
**Doç. Dr. Uluhan SİLİ**
- 46 Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi  
**Prof. Dr. Önder ERGÖNÜL**
- 56 Ebola Virusu Hastalığı ve Diğerleri  
**Doç. Dr. Filiz PEHLİVANOĞLU**
- 59 Kronik Hepatit B'de Antiviral Direnç ve Klinik Yönetimi  
**Prof. Dr. Orhan YILDIZ**
- 62 Kronik Hepatit C'de Antiviral Direnç ve Klinik Yönetimi  
**Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK**
- 68 Herpesvirus İnfeksiyonlarında Tedavi Yönetimi  
**Prof. Dr. Firdevs AKTAŞ**
- 77 Virusların Evrimi  
**Prof. Dr. Osman Şadi YENEN**
- 78 Dünyada Antibiyotik Direncinin Durumu  
**Prof. Dr. Füsun CAN**
- 81 Türkiye'de Antibiyotik Direncinin Durumu  
**Uzm. Dr. Hüsniye ŞİMŞEK**
- 84 Türkiye'de Antibiyotik Tüketimi  
**Ecz. Mesil AKSOY**



- 86 AMY Nedir? Neden Gerekli?  
**Prof. Dr. Halis AKALIN**
- 95 Antimikrobiyal Direnç Testlerinin Yorumlanması  
**Prof. Dr. Ayşe WILLKE**
- 98 Tanı: Biyobelirteçler ve Hızlı Tanının Önemi  
**Uzm. Dr. Mahir KAPMAZ**
- 103 Dirençli Gram-Negatif Bakteriler  
**Doç. Dr. Esra TANYEL**
- 106 Kolistine ve Karbapeneme Dirençli *Klebsiella spp.*  
**Uzm. Dr. Şiran KESKE**
- 108 Dirençli Gram-Pozitif Bakteriler  
**Prof. Dr. Gökhan AYGÜN**
- 115 Cerrahi Profilaksi: Uyum Oranları Nasıl Artırılabilir?  
**Prof. Dr. Serap ŞİMŞEK-YAVUZ**
- 124 Uygun Antibiyotik Kullanımının Değerlendirilmesi  
**Doç. Dr. Bülent ERTUĞRUL**
- 126 Tıp Eğitiminde Antimikrobisidler: Avrupa Deneyimi  
**Dr. Guillaume BERAUD, M.D., PhD.**
- 128 Tıp Eğitiminde Antimikrobisidler Nasıl Anlatılmalı?  
**Prof. Dr. Onur URAL**
- 131 Antibiyotiklerin Vücutta Yolculuğu: Farmakodinamik ve Farmakokinetik  
**Prof. Dr. Alpay AZAP**
- 135 Antifungal Direnç Sorunu  
**Prof. Dr. Sevtap ARIKAN-AKDAĞLI**
- 138 İnvazif Kandidiyaz  
**Prof. Dr. Özlem AZAP**
- 139 Aspergilloz ve Küf Mantarlarında Yönetim  
**Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU**
- 147 İnfeksiyon Kontrolünde Geçmişten Geleceğe Bakış  
**Doç. Dr. Yusuf Ziya DEMİROĞLU**
- 149 İnfeksiyon Kontrolünde Hemşireliğin Yeri ve Önemi  
**Uzm. Hem. Gizem TOKÇA**

## Sözlü Bildiri Özetleri

- 155 S-01 **Akılcı Antibiyotik Kullanımında Eczacıların Algı ve Deneyimleri; Türkiye'den Kesitsel Bir Tespit**  
Eyüp ARSLAN, Güle ÇINAR-AYDIN
- 157 S-02 **Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisinde Antibiyotik Kullanımına Yönelik Kesitsel Araştırma**  
Meliha Çağla SÖNMEZER, Necla TÜLEK, Volkan ARSLAN, Ayşe BÜYÜKDEMİRCİ, Esra KAYA KILIÇ, Fatma Şebnem ERDİNÇ, Günay ERTEM, Sami KINIKLI
- 159 S-03 **Bir Üniversite Hastanesi'nde 2010-2015 Yılları Arasında Antibiyotik Kullanımının İzlenmesi**  
Esra KAZAK, Nur KUMKALE, Halis AKALIN, Emel YILMAZ, Harun AĞCA, Melda SINIRTAŞ, Cüneyt ÖZAKIN
- 161 S-04 **Gram Negatif Klinik İzolatlarla karşı Seftazidim-Avibaktam Kombinasyonunun in vitro Etkinliğinin Araştırılması**  
Yeliz TANRIVERDİ-ÇAYCI, Kemal BİLGİN, Asuman BİRİNCİ
- 163 S-05 **Daha Önce Tedavi Görmemiş HIV-Pozitif Hastalarda Kullanılan Antiretroviral Tedavi Rejimlerinin Virolojik Yanıt, İmmünolojik Yanıt ve İstenmeyen Etkiler Açısından Karşılaştırılması**  
Aysun SARIBUĞA, Seniha BAŞARAN, Serap ŞİMŞEK-YAVUZ, Atahan ÇAĞATAY, Oral ÖNCÜL, Halit ÖZSÜT, Haluk ERAKSOY
- 167 S-06 **HIV-Pozitif Hasta Grubumuzda Osteopeni/Osteoporoz ve D Vitamini Düzeyleri**  
Fatma SARGIN, Ferhat ARSLAN, Ali MERT, Mustafa Haluk VAHABOĞLU
- 169 S-07 **Yoğun Bakım Ünitelerinde Yatan, Enterik ve Nonenterik Bakterilerle Ventilatörle İlişkili Pnömoni Gelişen Hastalarda Düşük ve Yüksek Doz Kolistin Kullanımının Etkinlik ve Güvenlik Açısından Değerlendirilmesi**  
Vasif ALİYEV, Arif Atahan ÇAĞATAY, Seniha BAŞARAN, Başak GÜRTEKİN, Serap ŞİMŞEK-YAVUZ, Oral ÖNCÜL, Halit ÖZSÜT, Haluk ERAKSOY
- 173 S-08 **Acil Dahiliye Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda Hastane İnfeksiyonlarının Yatış Süresi, Mortalite ve Antibiyotik Maliyeti Üzerine Etkisi**  
Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU, Kader ARSLAN, Esra KAYA-KILIÇ, Cemal BULUT, Günay TUNCER-ERTEM, Sami KINIKLI, Necla TÜLEK, Ali Pekcan DEMİRÖZ

## Poster Bildiri Özetleri

- 177 P-01 **Kolistine Dirençli Hastane Kaynaklı Gram-Negatif Mikroorganizmaların Yıllara Göre Dağılımı**  
Günay TUNCER-ERTEM, Mihriban YÜCEL, Serap YAĞCI,  
Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU, Şebnem F. ERDİNÇ,  
Meliha Ç. SÖNMEZER, Necla TÜLEK
- 179 P-02 **Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Sağlık Çalışanlarının Grip-Soğuk Algınlığı Hakkındaki Bilgi-Tutumlarının ve Antimikrobiyal Kullanımının Değerlendirilmesi**  
Tülay ÜNVER-ULUSOY, Esra TANYEL
- 181 P-03 **Yüksek Riskli Hematolojik Maligniteli Hastaların Febril Nötropenik Ataklarında Kullanılan Antifungal Tedavi Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi**  
Burcu Deniz YAYLA, Birsen MUTLU, Abdullah HACIHANEFİOĞLU
- 183 P-04 **Üçüncü Basamak Bir Hastanede İnvaziv Alet Kullanımı Nokta Prevelans Çalışması**  
Esra KAYA KILIÇ, Meliha Çağla SÖNMEZER,  
Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU, Fatma Şebnem ERDİNÇ, Necla TÜLEK,  
Sami KINIKLI
- 184 P-05 **Herpes Zoster İnfeksiyonları: Beş Yıllık Değerlendirme**  
Simge FIDAN-SARI, Burcu Deniz YAYLA, Birsen MUTLU
- 186 P-06 **Üriner Sistem İnfeksiyonu Tanısı ile Yatan Hastalardaki Etken Mikroorganizmalar ve Genişlemiş Spektrumlu Beta Laktamaz Varlığının Değerlendirilmesi**  
Ebru AKTEPE, Meliha Çağla SÖNMEZER, Necla TÜLEK,  
Fatma Şebnem ERDİNÇ, Günay ERTEM
- 188 P-07 **Selçuk Üniversitesi Hastanesinde 2012-2015 Yılları Arasında Görülen Vankomisin Dirençli Enterokokların Dağılımı ve İrdelenmesi**  
Ayşe TORUN, Şua SÜMER, Onur URAL, Nazlım AKTUĞ-DEMİR
- 190 P-08 **Akut Retroviral Sendrom ve EBV Koenfeksiyonu: Bir Olgu Sunumu**  
Meliha Çağla SÖNMEZER, Necla TÜLEK, Fatma Şebnem ERDİNÇ,  
Ayşe BÜYÜKDEMİRCİ, Günay ERTEM
- 192 P-09 **Son Üç Yıl İçerisinde Kandida Türlerine Bağlı Nozokomiyal Enfeksiyonların İrdelenmesi**  
Nazlım AKTUĞ-DEMİR, Onur URAL, Şua SÜMER, Perihan ABUKAN,  
Özgül ÖZAY-BENLİOĞLU
- 194 P-10 **Bir Kamu Hastanesinde Sağlık Bakımıyla İlişkili İnfeksiyonların ve Antibiyotik Kullanımını Azaltmanın Altın Kuralı Olan El Hijyenine Uyumun Değerlendirilmesi**  
Güle ÇINAR-AYDIN

- 195 P-11 **Hastanemizdeki Yoğun Bakımlarda Enfeksiyon Etkeni Olarak İzole Edilen *Acinetobacter* Türlerinin İrdelenmesi**  
Şua SÜMER, Onur URAL, Nazlım AKTUĞ-DEMİR, Perihan ABUKAN, Özgül ÖZAY-BENLİOĞLU
- 197 P-12 **Hastanemizde Aktif Sürveyans Yapılan Beş Operasyonun Antibiyotik Uygunluğunun Değerlendirilmesi**  
Şükran KÖSE, Bengü TATAR, Didem ÇELİK, Özlem ÖZTÜRK, Gökhan AKBULUT
- 199 P-13 **Hastane Enfeksiyonlarının ve Dirençli *Klebsiella Pneumoniae*'nin Antibiyotik Duyarlılığının Değerlendirilmesi**  
Şükran KÖSE, Didem ÇELİK, Bengü TATAR, Ayşe ÖZKAN, Özlem ÖZTÜRK, Cengiz AYDIN
- 201 P-14 **Pegile-İnterferon Verilen Kronik Hepatit D Hastalarında Tedavi Cevabının Değerlendirilmesi**  
Burcu Deniz YAYLA, Sıla AKHAN
- 203 P-15 **Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastaların Klinik Örneklerinden İzole Edilen *Candida* Türlerinin Dağılımı ve Antifungal Duyarlılıkları**  
Nilgün ALTIN, Salih CESUR, Göknur YAPAR-TOROS, Kamer KOLDAŞ, Gülkan SOLGUN, İrfan ŞENCAN
- 204 P-16 **Bir Eğitim Araştırma Hastanesi Yoğun Bakım Biriminde Hastane İnfeksiyonu Olan Gram-Negatif Basillerde Karbapenem Direncinin Yıllara Göre Dağılımı**  
Zuhal YEŞİLBAĞ, Nomin BOLD, Habip GEDİK, Zeynep ÇİZMECİ, Oya HERGÜNSEL, Özlem ALTUNTAŞ-AYDIN, Kadriye KART-YAŞAR
- 206 P-17 **Geç Tanı Konmuş Bir *Plasmodium falciparum* Sıtması**  
Ahmet Naci EMECEN, Pınar ERGEN, Fatma Yılmaz KARADAĞ, Özlem AYDIN, Mustafa Haluk VAHABOĞLU, Osman Necati VOLKAN, Zeynep OKTAY, Burcu IŞIK
- 208 P-18 **Prokalsitoninemiye Yol Açan İnfeksiyon Dışı Bir Neden: Malign Nöroleptik Sendrom**  
Mahir KAPMAZ, Özgür Akif GÜRSOY, Mehmet Sabri ERDÖL
- 209 P-19 **Artemisin-Lümeфанtrin Tedavisine Dirençli Plevral Efüzyon ve Pretibiyal Ödemle Seyreden İmporte *Plasmodium falciparum* Sıtması**  
Özlem ÖZEL, Salih CESUR, Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU, Esra KAYA-KILIÇ, Şerife ALTUN DEMİRCAN, Sami KINIKLI, Ali Pekcan DEMİRÖZ
- 211 P-20 **Tenofovir Disoproksil Fumarat Tedavisi Sırasında Gelişen Bir Yan Etki: ALT Yüksekliği**  
Eda KÖKSAL, Özgür GÜNAL, S. Sırrı KILIÇ

- 213 P-21 **Kafa Kaidesi Kırığına Bağlı Olarak Gelişen, Serebral Enfarkt İle Komplike Olan Pnömonoksik Menenjit Olgusu**  
Tuba İLGAR, Özlem ÖZEL, Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU, Salih CESUR, Esra KAYA-KILIÇ, Sami KINIKLI, Ali Pekcan DEMİRÖZ
- 215 P-22 **Yurtdışı Kaynaklı Bir *Plasmodium falciparum* Sıtması**  
Arif Doğan HABİLOĞLU, Meryem DEMİRELLİ, Sabahat ÇEKEN, Duygu MERT, Gülşen İSKENDER, Mustafa ERTEK
- 217 P-23 **Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) ve Eşlik Eden Diğer Fırsatçı Enfeksiyonların Olduğu Bir HIV/AIDS Olgusu**  
Çiğdem YILDIRIM, Ayşe Deniz GÖKENGİN
- 219 P-24 **İnterferon Tedavisine Yanıt Vermeyen Hastada, Antiviral Tedavi Sonrası Gelişen HBsAg Serokonversiyonu**  
Özcan DEVECI, Hüseyin METE, Mustafa Kemal ÇELEN, Celal AYAZ, Recep TEKİN, Fatma BOZKURT, Saim DAYAN
- 220 P-25 **Tekrarlayan Başarısız Doksisisiklin Tedavili Tularemi Olgusu**  
Gülten ÜNLÜ
- 221 P-26 **Karbapenem Dirençli *Klebsiella spp.* İzolatlarında Kolistin Direncinin Araştırılması ve Hastaların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi**  
Fulya BAYINDIR-BİLMAN
- 223 P-27 **Bonzai Kullanımıyla İlişkili Ağır Konvülsif Tablo ve Akciğer Tutulumu: Çok Yüksek Prokalsitoninemi Nedeni**  
Mahir KAPMAZ, Özgür Akif GÜRSOY, Cahit DEMİR, Mehmet Sabri ERDÖL
- 225 P-28 **Tedaviden Tanıya Toksoplazma Ensefaliti**  
Deniz AKYOL, Ayşe Deniz GÖKENGİN
- 226 P-29 **Böbrek Nakli Sonrası Görülen Üriner Sistem İnfeksiyonları**  
Rezan HARMAN, Fatih YÜZBAŞIOĞLU
- 228 P-30 ***Acinetobacter baumannii* Menenjitli Bir Hastada İntratekal Kolistin Sonrası Gelişen Geri-dönüşümlü Paralizi Olgusu**  
Sabahat ÇAĞAN-AKTAŞ, Ayşe BATIREL, Hidayet ŞAFAK ÇİNE, Ercan KAYA, Suzan ŞAHİN, Serdar ÖZER
- 230 P-31 **Metronidazol Tedavisine Bağlı Olarak Lökopeni ve Trombositopeni Gelişen Akut Gastroenterit Olgusu**  
Özlem ÖZEL, Salih CESUR, Çiğdem ATAMAN-HATİPOĞLU, Şerife ALTUN-DEMİRCAN, Esra KAYA-KILIÇ, Sami KINIKLI, Ali Pekcan DEMİRÖZ
- 231 P-32 **Antimikrobiyal Yönetimde Neredeyiz?: Antibiyotik Kısıtlama Politikasının Dünü ve Bugünü**  
Burcu BAYRAK





**ÖNSÖZ**





## Değerli Meslektaşlarım,

Antimikrobiyal ajanların keşfedilmesiyle infeksiyon hastalıklarının mortalitesi ve morbiditesi belirgin olarak azaldı, insanların yaşam süresi uzadı. Ancak, yeni antimikrobiallerin yaygın olarak kullanılmalarının sonucunda, mikroorganizmalar kısa süre içinde direnç geliştirmeye başladılar ve direnç sorunu son yıllarda küresel bir tehdit boyutuna ulaştı. Antimikrobiyal ajanlara karşı direnç gelişiminde en önemli faktörlerden biri kuşkusuz gereksiz ve uygun olmayan şekilde antibiyotik kullanımınıdır. Antimikrobiyal kullanımının yönetimi günümüzde yeniden acil olarak gözden geçirilmesi gereken başlıklarından biridir.

Sonuç olarak, neredeyse antibiyotiklerin keşfinden önceki döneme benzeyen, post antibiyotik sürecine girmek üzere olduğumuz bu günlerde, akılcı antimikrobiyal yönetimini uluslararası katılımın da olacağı, konusunun uzmanlarıyla birlikte güncel veriler ışığında tartışmak ve geleceğe yönelik stratejilerimizi oluşturmak amacıyla, "Antimikrobiyal Yönetim Simpozyumu"nda bir araya geliyoruz.

Sizlerin katkısıyla zenginleşecek bu simpozyumda yol haritamızı sizlerle birlikte oluşturmayı hedefliyoruz. Katılımınız ve göndereceğiniz her veri çok önemlidir.

Simpozyumda görüşmek üzere.

Prof. Dr. Necla TÜLEK  
Simpozyum Başkanı

Prof. Dr. Önder ERGÖNÜL  
Klimik Derneği Başkanı



# **DÜZENLEME KURULU VE BİLİMSEL KURUL**

## **BAŞKAN**

Prof. Dr. Necla TÜLEK

## **SİMPOZYUM SEKRETERLERİ**

Prof. Dr. Özlem KURT-AZAP

Doç. Dr. Nuriye TAŞDELEN-FIŞGIN

## **ÜYELER**

Prof. Dr. Halis AKALIN

Prof. Dr. Sıla AKHAN

Prof. Dr. Murat AKOVA

Prof. Dr. Bilgehan AYGEN

Prof. Dr. Alpay AZAP

Prof. Dr. Çağrı BÜKE

Prof. Dr. Önder ERGÖNÜL

Uzm. Dr. Altan GÖKGÖZ

Prof. Dr. Oral ÖNCÜL

Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU

Doç. Dr. Süda TEKİN

Prof. Dr. Onur URAL

Doç. Dr. Taner YILDIRMAK

Prof. Dr. Orhan YILDIZ

Prof. Dr. Emel YILMAZ



# **BİLİMSEL PROGRAM**



**ATÖLYE ÇALIŞMASI: ZOR HIV OLGULARINDA ANTİRETROVİRAL TEDAVİ YÖNETİMİ**

**08.00 - 08.30 KAYIT VE ULAŞIM**

**08.30 - 09.30 OTURUM 1**

Oturum Başkanı: **Uzm. Dr. Muzaffer FİNCANCI**

Tüberküloz ve HIV  
**Doç. Dr. Nuriye TAŞDELEN-FIŞGIN**

Toksoplazmoz ve HIV  
**Doç. Dr. Asuman İNAN**

**09.30 - 10.30 OTURUM 2**

Oturum Başkanı: **Uzm. Dr. Başak DOKUZOĞUZ**

Kaposi Sarkomu ve HIV  
**Doç. Dr. Funda ŞİMŞEK**

Lenfoma ve HIV  
**Doç. Dr. Uluhan SİLİ**

**10.30 - 10.45 KAHVE ARASI**

**10.45 - 11.45 OTURUM 3**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Volkan KORTEN**

Uyumsuz Dirençli Hasta  
**Prof. Dr. Dilara İNAN**

Antiretroviral Yönetimi  
**Doç. Dr. Taner YILDIRMAK**

**11.45 - 12.30 UYDU SİMPOZYUMU - GILEAD**

HIV Saptanamazın Ötesidir  
**Dr. Jeffrey LAZARUS**

**12.30 - 13.30 ÖĞLE YEMEĞİ**

Not: Kurs için katılımcı sayısı 40 kişiyle sınırlıdır. Konaklama yapacak olan kurs katılımcılarının otel girişlerini simpozyumdan 1 gün önce 5 Ekim 2016 tarihinde yapmaları gerekmektedir. Kurs katılımı ücretsizdir. Kurs kabulü için simpozyum kaydı gerekmektedir. Kurs başvurusunu <http://www.klimik.org.tr/antimikrobiyal/> adresinden yapabilirsiniz.



**Birinci Gün 6 Ekim 2016, Perşembe**

**10.00 - 12.30 KAYIT VE ULAŞIM**

**12.30 - 13.30 ÖĞLE YEMEĞİ**

**13.30 - 14.00 AÇILIŞ TÖRENİ**

**14.00 - 15.00 OTURUM 1 - Viral Kanamalı Ateşler: Ebola Virusu Hastalığı ve Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Mehmet BAKIR**

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi  
**Prof. Dr. Önder ERGÖNÜL**

Ebola Virusu Hastalığı ve Diğerleri  
**Doç. Dr. Filiz PEHLİVANOĞLU**

**15.00 - 15.45 UYDU SİMPOZYUMU - GLAXOSMITHKLINE**

**HIV/AIDS Tedavisinde Dolutegravir Bazlı Tek Tablet Rejimi**

Moderatör: **Prof. Dr. Volkan KORTEN**

Konuşmacı: **Prof. Dr. Murat SAYAN**

**15.45 - 16.45 OTURUM 2 - Kronik Hepatit Tedavisinde Güncel Durum**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Bilgehan AYGEN, Prof. Dr. Sıla AKHAN**

Kronik Hepatit B'de Antiviral Direnç ve Klinik Yönetimi  
**Prof. Dr. Orhan YILDIZ**

Kronik Hepatit C'de Antiviral Direnç ve Klinik Yönetimi  
**Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK**

**16.45 - 17.00 KAHVE ARASI**

**17.00 - 17.45 OTURUM 3**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Necla TÜLEK**

Herpesvirus İnfeksiyonlarında Tedavi Yönetimi  
**Prof. Dr. Firdevs AKTAŞ**

**17.45 - 18.30 OTURUM 4**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Celal AYAZ**

Virusların Evrimi  
**Prof. Dr. Osman Şadi YENEN**

## İkinci Gün 7 Ekim 2016, Cuma

**08.30 - 10.00 OTURUM 5 - Direnç Sorununa Karşı "Yeni" Yaklaşım: Antimikrobiyal Yönetim Programları**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Önder ERGÖNÜL, Prof. Dr. Çağrı BÜKE**

Dünyada Antibiyotik Direncinin Durumu  
**Prof. Dr. Füsun CAN**

Türkiye'de Antibiyotik Direncinin Durumu  
**Uzm. Dr. Hüsniye ŞİMŞEK**

Türkiye'de Antibiyotik Tüketimi  
**Ecz. Mesil AKSOY**

AMY Nedir? Neden Gerekli?  
**Prof. Dr. Halis AKALIN**

**10.00 - 10.15 KAHVE ARASI**

**10.15 - 11.00 UYDU SİMPOZYUMU - GILEAD**

**HepatitE Cevap**

Moderatör:  
**Prof. Dr. Reşit MISTIK**

Konuşmacılar:  
**Prof. Dr. Dilara İNAN**  
**Prof. Dr. Necla EREN TÜLEK**

**11.00 - 11.45 OTURUM 6**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Haluk ERAKSOY**

De-eskalasyon: Ne Zaman ve Nasıl?  
**Dr. Jeroen SCHOUTEN**

**11.45 - 12.15 OTURUM 7**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Fatma ULUTAN**

Antimikrobiyal Direnç Testlerinin Yorumlanması  
**Prof. Dr. Ayşe WILLKE**

**12.15 - 12.45 OTURUM 8**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Fügen YÖRÜK**

Tanı: Biyobelirteçler ve Hızlı Tanının Önemi  
**Uzm. Dr. Mahir KAPMAZ**

**İkinci Gün 7 Ekim 2016, Cuma**

**12.45 - 13.45 ÖĞLE YEMEĞİ**

**13.45 - 15.15 OTURUM 9 - Literatür Işığında İnteraktif Olgu Bildirimleri**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Gülden ERSÖZ, Doç. Dr. Gönül ŞENGÖZ**

Dirençli Gram-Negatif Bakteriler  
**Doç. Dr. Esra TANYEL**

Kolistine ve Karbapeneme Dirençli Klebsiella spp.  
**Uzm. Dr. Şiran KESKE**

Dirençli Gram-Pozitif Bakteriler  
**Prof. Dr. Gökhan AYGÜN**

**15.15 - 15.30 KAHVE ARASI**

**15.30 - 16.15 UYDU SİMPOZYUMU - ASTELLAS**

**Antifungal Tedavide Mycamine®'in Yeri**

Konuşmacılar:  
**Prof. Dr. Halis AKALIN**  
**Prof. Dr. A. SESİN KOCAGÖZ**  
**Prof. Dr. Esin ŞENOL**

**16.15 - 17.00 OTURUM 10**

Oturum Başkanı: **Doç. Dr. Süda TEKİN**

Cerrahi Profilaksi: Uyum Oranları Nasıl Artırılabilir?  
**Prof. Dr. Serap ŞİMŞEK-YAVUZ**

**17.00 - 17.45 OTURUM 11**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Hande ARSLAN**

Uygun Antibiyotik Kullanımının Değerlendirilmesi  
**Doç. Dr. Bülent ERTUĞRUL**

**17.45 - 18.30 OTURUM 12**

Oturum Başkanları: **Doç. Dr. Aydın DEVECİ, Prof. Dr. Ahmet Yılmaz ÇOBAN**

**Serbest Bildiriler: Sözel ve Poster Sunumları**

**19.30 - 22.00 BOĞAZDA AKŞAM YEMEĞİ**

## Üçüncü Gün 8 Ekim 2016, Cumartesi

**08.30 - 09.30 OTURUM 13 - Tıp Eğitiminde Antimikrobiyaller Nasıl Anlatılmalı?**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Oral ÖNCÜL**

Avrupa Deneyimi  
**Dr. Guillaume BERAUD**

Türkiye’de Nasıl ve Nasıl Olmalı ?  
**Prof. Dr. Onur URAL**

**09.30 - 10.00 OTURUM 14**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Serhat ÜNAL**

Antibiyotiklerin Vücutta Yolculuğu: Farmakodinamik ve Farmakokinetik  
**Prof. Dr. Alpay AZAP**

**10.00 - 10.15 KAHVE ARASI**

**10.15 - 11.00 UYDU SİMPOZYUMU - GİLEAD**

**Değişen Fungal Epidemiyoloji ve Tedavi Stratejileri**

Moderatör: **Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU**

Konuşmacı: **Prof. Dr. Rabin SABA**

**11.00 - 12.15 AMY İçin Kılavuzların Değerlendirilmesi ve KLİMİK Kılavuzu Oluşturulması**

ISDA: AMS 2016 - **Prof. Dr. Özlem AZAP**  
Hollanda: AMS 2016 - **Dr. Jeroen SCHOUTEN**

**12.15 - 13.15 ÖĞLE YEMEĞİ**

**13.15 - 14.45 OTURUM 15 - Antifungallerin Yönetimi**

Oturum Başkanı: **Prof. Dr. Murat AKOVA**

Antifungal Direnç Sorunu  
**Prof. Dr. Sevtap ARIKAN-AKDAĞLI**

İnvazif Kandidiyaz  
**Prof. Dr. Özlem AZAP**

Aspergilloz ve Küf Mantarlarında Yönetim  
**Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU**

**14.45 - 15.00 KAHVE ARASI**

**15.00 - 16.00 OTURUM 16 - AMY'de İnfeksiyon Kontrolünün Yeri**

Oturum Başkanları: **Prof. Dr. Ata Nevzat YALÇIN, Prof. Dr. Emel YILMAZ**

İnfeksiyon Kontrolünde Geçmişten Geleceğe Bakış  
**Doç. Dr. Yusuf Ziya DEMİROĞLU**

Antibiyotiklerin Kullanımının Monitörizasyonu  
**Prof. Dr. Ayşe ERBAY**

İnfeksiyon Kontrolünde Hemşireliğin Yeri ve Önemi  
**Uzm. Hem. Gizem TOKÇA**

**16.00 - 16.30 KAPANIŞ TÖRENİ**

# KONUŞMACI ÖZETLERİ



# Tüberküloz ve HIV

## Doç. Dr. Nuriye TAŞDELEN-FIŞGIN

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul*

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2015 yılında tüm dünyada 37 milyon HIV (Human Immunodeficiency Virus-İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü) ile yaşayan kişi olduğunu bildirmektedir <sup>(1)</sup>. Ayrıca DSÖ'nün 2014 yılında bildirdiği yeni tüberküloz olgu sayısı 9.6 milyondur. Bunlardan 1.2 milyonu HIV pozitif olup 400 000'i kaybedilmiştir <sup>(2)</sup>. Türkiye'deki 2014 yılındaki tüberküloz hasta sayısı 13 378 olarak bildirilmektedir <sup>(3)</sup>. Bu hastaların 9344'üne (%69.8) HIV testi yapılmış olup %0.34'ünde HIV pozitif olarak saptanmıştır <sup>(4)</sup>.

HIV/AIDS'te (Acquired Immune Deficiency Syndrome-Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu) aktif tüberküloz gelişme riski yaklaşık olarak 20 ila 37 kat artmaktadır <sup>(5,6)</sup>. Hastaların CD4 hücre sayısı 200/mm<sup>3</sup>' ün üzerinde olan olduğunda tüberkülozun klasik bulguları olan ateş, gece terlemesi, öksürük, hemoptizi ortaya çıkmaktadır <sup>(7)</sup>. CD sayısı düşüp immünosüpresyon derinleştikçe atipik pulmoner prezentasyon veya tüberküloz plöriti oluşmaktadır. Hastalarda hematogen ve lenfatik yayılım sonucunda dissemine enfeksiyon ve ekstrapulmoner tüberküloz gelişebilmektedir <sup>(18)</sup>. Ekstrapulmoner tüberküloz sıklıkla lenf nodu ve plevra tutulumu şeklinde görülebildiği bildirilmektedir <sup>(7,8)</sup>. Yapılan çalışmalarda ekstratorasik lenf nodları tutulumu %18-22 oranında saptanmakta olup servikal (%84) ve aksiller (%18) tutulum en sık olarak karşımıza çıkmaktadır <sup>(7,8)</sup>.

Tanıda balgam örneğinin incelenmesi önemlidir. Farklı günlerde alınmış sabah balgamında ARB pozitifliği tanıda önemli kriterlerden biridir <sup>(9)</sup>. Tüberküloz-HIV koinfeksiyonunda smear negatifliği %24-61 oranında olabileceği bildirilmektedir<sup>(9,10)</sup>. Kültür altın standart yöntemdir. Dissemine tüberkülozda kan veya balgam kültürünün duyarlılığı %19-96, özgüllüğü %100 olarak bildirilmektedir <sup>(11,12)</sup>.

HIV/AIDS hastasında aktif tüberküloz geliştiği durumda tüberküloz tedavisi derhal başlanmalıdır. Hastaya antiretroviral tedavi başlama zamanı açısından bazı parametreler değerlendirilmelidir. CD4 hücre sayısı 50/mm<sup>3</sup>'ün altında olan hastalarda antiretroviral tedavinin 2 hafta geciktirilmesi gerektiği ve CD4 hücre sayısı 50/mm<sup>3</sup> 'ün üstünde ise anti tüberküloz tedaviyi başladıktan 8-12 hafta sonraya kadar antiretroviral tedavinin ertelenebileceği rehberlerde bildirilmektedir <sup>(13)</sup>.

Tüberküloz tedavisi başlanan hastalarda ilk sıradaki antiretroviral tedavi seçeneği Efavirenz+Tenofovir/Emtristabin ve Raltegravir+Tenofovir/Emtristabin tedavisi olarak bildirilmektedir. Alternatif tedavi ise Tenofovir/Emtristabin+Dolutegravir (Dolutegravir dozu günde iki kez olacak şekilde) önerilmektedir. Tenofovir/Emtristabin+Proteaz İnhibitörü-ritonovir kullanılacak hastalarda rifampisin yerine rifabutin (150 mg) kullanımı gerekmektedir <sup>(13)</sup>.

Rifabutin kullanılan hastalarda efavirenz, rifabutin AUC ↓38% oranında azaltmasından dolayı rifabutin günlük kullanım dozu 450 mg olarak önerilmektedir <sup>(14,15)</sup>

Rifampisinli tüberküloz tedavisi lopinovir konsantrasyonunu etkilemektedir<sup>(16)</sup>. Bu durumda yüksek doz ritonovirin kullanılabilmesi bildirilmektedir <sup>(16,17)</sup>. Ancak hepatotoksik yan etki önemli bir sorun olarak karşımıza çıkabilmektedir <sup>(16,17)</sup>

Rifabutin lopinovir-ritonovir konsantrasyonlarına etkisi oldukça azdır <sup>(18)</sup>. Rifabutin 150 mg dozunda kullanılması önerilmektedir <sup>(19)</sup>.



Rifampisin raltegravir serum konsantrasyonunu %40-61 azaltmakta, bu nedenle günde 2 kez 800 mg raltegravir kullanımı uygundur <sup>(20,21)</sup>

Elvitegravir-cobisistat ile rifampisin kullanımı önerilmemektedir <sup>(22)</sup>. Dolutegravir günde iki kez kullanılabilir <sup>(23)</sup>.

Rifabutin raltegravir serum konsantrasyonunu önemli oranda etkilenmemektedir <sup>(22)</sup>. Hem raltegravir hem de rifabutin standart dozda kullanılabilir <sup>(22)</sup>. Dolutegravir serum konsantrasyonunu önemli oranda etkilenmemektedir <sup>(22)</sup>. Bu nedenle her iki ilaçta standart dozda kullanılabilir.

Rifabutin elvitegravir düzeyini düşürmekte olduğu bildirilmektedir. Rifabutin 150 mg dozunda önerilmektedir <sup>(23)</sup>.

## Kaynaklar

- 1-<http://www.who.int/hiv/en/>
- 2- [http://www.who.int/tb/publication/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publication/global_report/en/)
- 3- <http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/haberler/855-24-Mart>
- 4- <http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/etkinlikler/guncel-istatistikler/869-tb.html>
- 5- Souza JM, Evangelista Mdo S, Trajman A. Added value of QuantiFERON TB-gold in-tube for detecting latent tuberculosis infection among persons living with HIV/AIDS. *Biomed Res Int.* 2014;2014:294963.
- 6- Lawn SD, Wood R, Wilkinson RJ. Changing concepts of "latent tuberculosis infection" in patients living with HIV infection. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011.
- 7- Jones BE, Young SM, Antoniskis D, et al. Relationship of the manifestations of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Nov;148(5):1292-7.
- 8- Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, et al. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine (Baltimore).* 1991 Nov;70(6):384-97
- 9- Benito N, Moreno A, Miro JM, et al. Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century. *Eur Respir J.* 2012 Mar;39(3):730-45
- 10- Corbett EL, Zezai A, Cheung YB, et al. Provider-initiated symptom screening for tuberculosis in Zimbabwe: diagnostic value and the effect of HIV status. *Bull World Health Organ.* 2010 Jan;88(1):13-21
- 11- Rewata L, Rutherford M, Apriani L, et al. Improving diagnosis of pulmonary tuberculosis among HIV/AIDS patients: literature review and experience in a teaching hospital in Indonesia. *Acta Med Indones.* 2009 Jul;41 Suppl 1:57-64.
- 12- Padmapriyadarsini C, Narendran G, Swaminathan S. Diagnosis & treatment of tuberculosis in HIV co-infected patients. *Indian J Med Res.* 2011 Dec;134(6):850-65
- 13- <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>
- 14- Cohen K, Grant A, Dandara C, et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy and the cytochrome P450 2B6 516G>T polymorphism on efavirenz concentrations in adults in South Africa. *Antivir Ther.* 2009;14(5):687-95.
- 15- Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, et al. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampin coadministration influences steady-state pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients in South India. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Mar;53(3):863-8
- 16- Haas DW, Koletar SL, Laughlin L, et al. Hepatotoxicity and gastrointestinal intolerance when healthy volunteers taking rifampin add twice-daily atazanavir and ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Mar 1;50(3):290-3.
- 17- Schmitt C, Riek M, Winters K, et al. Unexpected Hepatotoxicity of Rifampin and Saquinavir/Ritonavir in Healthy Male Volunteers. *Arch Drug Inf.* 2009 Mar;2(1):8-16.
- 18- <http://www.rxabbott.com/pdf/kaletratabpi.pdf>.
- 19- Sekar V, Lavreys L, Van de Castele T, et al. Pharmacokinetics of darunavir/ritonavir and rifabutin coadministered in HIV-negative healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 Oct;54(10):4440-5
- 20- Pham PA, Flexner C. Emerging antiretroviral drug interactions. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Feb;66(2):235-9
- 21- Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Jul;53(7):2852-6
- 22- ([http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB\\_HIV\\_Drugs/default.htm](http://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm) (Accessed on April 20, 2015))
- 23- Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Jan 1;62(1):21-7

# Toksoplazmoz ve HIV

## Doç. Dr. Asuman İNAN

*Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul*

### Olgu

1 yıldır aralıklı baş ağrısı ve konuşma bozukluğu olan, bir haftadır bu yakınmaları artan hasta beyin BT'sinde kraniyel kitle saptanması üzerine Beyin Cerrahisi Kliniği'ne yatırılmış. Anti-HIV testi pozitif bulunan hasta kliniğimize nakil alındı. Hastanın gemilerde aşçı olarak çalıştığı, çok sayıda yurtdışı seyahat öyküsü olduğu öğrenildi. Genel durumu iyi, şuur açık, koopere olan hastada, orofarenkste beyaz plaklar ve sol fasiyal paralizi bulguları saptandı. Hemogram ve biyokimyasal tetkikleri normal sınırlarda olan hastada, HIV RNA: 861 000 kopya/ml, CD4 +T hücre (CD4) sayısı : 98/mm<sup>3</sup>, Toksoplazma IgM(-), IgG (+) bulundu. Beyin MR'ında sağ sentrum semiovale düzeyinde 7x6 mm boyutunda nodüler, periferik kontrastlanma gösteren, sağ parietal apekte 8 mm çapında, fronto-pariyetal bölgede 8 mm çapında aynı özellikleri gösteren multipl lezyonlar saptandı. Bu bulgularla toksoplazma ensefaliti olarak kabul edilen hastaya tenofovir/emtrisitabin, lopinavir/ritonavir, trimetoprim –sülfometoksazol 5-25 mg /kg x2 İV olarak başlandı. Gastrointestinal sistem endoskopisinde kandida özefajiti saptanan hastanın tedavisine flukonazol eklendi. Antiödem ve antikonvülzan tedavisi düzenlendi. İki hafta sonra beyin MR'ında lezyonlarda gerileme saptandı. Klinik düzelme de gözlenen hastanın tedavisine, radyolojik iyileşmeye paralel olarak TMP/SXT çift tablet 2x2 oral ile 5 ay devam edildi. Daha sonra TMP/SXT çift tablet 2x1oral ile kronik idame tedavisine (sekonder profilaksi) tedavisine geçildi.

### Tartışma

Dünya nüfusunun yaklaşık üçte biri *Toxoplasma gondii* ile infektidir. Toksoplazma seroprevalansı ABD'de %11, Latin Amerika ve Afrika'da %50-80'dir. Türkiye'de genel popülasyonda %24-62, HIV enfekte olgularda % 52 olarak bildirilmiştir. Primer infeksiyon çoğunlukla asemptomatiktir, nadiren akut serebral veya yaygın hastalığa neden olur. HIV ile enfekte kişilerde toksoplazmoz, latent infeksiyonun reaktivasyonu sonucu gelişir. Klinik hastalık CD4 sayısı 200 hücre/mm<sup>3</sup> üzerinde olan hastalarda nadir gözlenir. Risk CD4 sayısının 50 hücre/mm<sup>3</sup> altına düşmesiyle artar. Hastalık en sık doku kistlerini içeren çiğ ya da az pişmiş etlerin yenilmesi ile; ayrıca enfekte kedilerin dışkıyla atılan ookistlerin, kontamine el, su ve besinlerle oral yolla alınmasıyla bulaşır. Daha nadiren kabuklu deniz hayvanlarının çiğ yenmesi ile bulaşabilir. Primer enfeksiyonların yarısında belirlenebilen bir risk faktörü yoktur. Organizma kişiden kişiye temas yoluyla bulaşmaz.

HIV/AIDS olgularında toksoplazmozun en sık görülen klinik formu, ateş, baş ağrısı, konfüzyon ve motor güçsüzlük ile seyreden fokal ensefalittir. Hastalar baş ağrısı ve psikiyatrik yakınmalar gibi fokal olmayan bulgularla da başvurabilir. Hastalığın seyrinde fokal nörolojik defisitlere bağlı nöbet, hemiparezi, afazi; serebral ödeme bağlı konfüzyon, demans, letarji ortaya çıkabilir. Fokal nörolojik bulgular saptanan ve uygun tedavi edilmeyen olgularda, hastalığın ilerlemesiyle nöbet, stupor ve koma gelişir. Koryoretinit, pnömoni ve diğer organ tutulumları ise nadir görülür. Toksoplazmoz beyinde tek bir lezyon veya yaygın ensefalit şeklinde de ortaya çıkabilir. Yaygın ensefalit hızlı ilerleyici ve mortal seyretmeye eğilimlidir.

Serebral toksoplazmozun kesin tanısı, uyumlu klinik bulgularla birlikte, BT, MR veya diğer görüntüleme yöntemleri ile bir veya birden fazla kitle lezyonu görülmesi ve klinik örnekte

mikroorganizmanın saptanması ile konular. Etkenin saptanabilmesi için beyin biyopsisi yapılması gerekir. En sık steriotaksik BT rehberliğinde iğne biyopsisi yapılır. Toksoplazma gondii, hematoksilen ve eozin boyaları ile saptanabilir, immünoperoksidaz boyama kullanılırsa ve örnek deneyimli bir laboratuvarda incelenirse duyarlılık belirgin olarak artar. Serebral toksoplazmoz olan HIV ile infekte olguların hemen hepsinde toksoplazma IgG pozitif bulunur. IgG antikorunun yokluğu toksoplazmozis olasılığını azaltır, fakat çok nadiren negatif saptanabilir. Toksoplazma IgM genellikle negatiftir. Antikor titreleri kantitasyonu tanı için kullanılmaz.

Kontrendikasyon yoksa, lomber ponksiyon yapılmalıdır. Hastanın ilk başvurusunda veya özellikle tedavi yetersizliği olduğunda Toksoplazma gondii polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), sitoloji, kültür, Mycobacterium tuberculosis, EBV, JCV için PZR çalışılmalıdır. T. gondii PZR'ın özgüllüğü yüksek (%96-100), fakat duyarlılığı düşüktür (%50).

BT veya MR ile tipik olarak korteks veya bazal ganglionlar gri cevherde ödem, çok sayıda halka tarzı kontrast tutan lezyonlar izlenir ve sıklıkla ödem eşlik eder. Diğer radyolojik tanı yöntemi olarak; pozitron emisyon tomografisi veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi santral sinir sistemi lenfomasından ayırmada kullanılabilir.

Ayırıcı tanıda en sık primer MSS lenfoması ve progresif multifokal lökoensefalopati (PML) düşünülmelidir. İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendrom (IRIS) yoksa, PML görüntüleme ile ayırt edilebilir. PML lezyonları gri cevher yerine beyaz cevherde kontrast tutmayan ve kitle etkisi göstermeyen lezyonlardır. AIDS'li hastalarda fokal nörolojik hastalık daha az sıklıkla mikobakteriyel enfeksiyon (özellikle tüberküloz), kriptomakoz enfeksiyonları, Chagas hastalığı ve özellikle IV ilaç bağımlılarında piyojenik beyin apsesi ile karışabilir.

Serebral toksoplazmozlu hastalarda önerilen primetamin, sülfadiyazin ve lökoverin ile kombinasyon tedavisidir. Primetamin, inflamasyon olmasa bile beyin parankimine başarıyla penetre olur. Lökoverin ise primetaminin hematolojik yan etki gelişme riskini azaltır. İlk seçenek tedaviye yanıt alınmazsa veya hasta sülfadiazini tolere edemezse, primetamin-klindamisin ve lökoverin alternatif tedavi rejimidir. Diğer alternatif rejimler TMP-SMX, atovakon tek başına; veya TMP-SXT ve atovakon, primetamin veya sülfadiazin ile birlikte; veya primetamin ile azitromisindir. Hastaların %90'ında uygun tedavi başladıktan sonra 14 gün içinde tedaviye yanıt alınır. Klinik ve radyolojik düzelme olanlarda tedaviye devam edilir, tedavi en az 6 hafta verilmelidir. Klinik ve radyolojik bulgular fazlaysa ve 6 hafta tedaviye yanıt tam değilse süre uzatılır. Radyolojik düzelmede amaç lezyonların boyutu ve kontrast tutulumu açısından düzelme olmasıdır. Lezyonların kitle etkisi veya ödem varsa ek olarak kortikosteroid tedavi verilebilir. Nöbet öyküsü olan hastalara antikonvülzan tedavi verilmeli, ancak tüm hastalara profilaktik olarak başlanmamalıdır.

Serebral toksoplazmoz başlangıç tedavisi bittikten sonra baskılama tedavisi (sekonder profilaksi) verilmelidir. Primetamin, sülfadiazin ve lökoverin tedavisi sekonder profilaksi tedavisi için oldukça etkilidir. Alternatif olarak primetamin, klindamisin veya TMP-SMX veya atovakon tek başına, veya primetamin veya sülfadiazin ile beraber verilebilir. Sekonder profilaksi alan hastalarda CD4 sayısı en az 6 ay 200 hücre/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde ise profilaksi kesilir; tekrar 200 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altına inerse sekonder profilaksi yeniden başlanır.

HIV infekte hastalarda, toksoplazma enfeksiyonunun gelişmesinin önlenmesi için, CD4 sayısı <100 hücre/mm<sup>3</sup> ve toksoplazma IgG pozitif ise primer profilaksi verilmelidir. Daha önce toksoplazma serolojisi negatif, toksoplazmaya etkin PCP profilaksisi almayan ve CD4 sayısı 100 hücre/mm<sup>3</sup> altına düşen hastalarda toksoplazma serolojisi tekrarlanmalı ve serokonversiyon olduğunda profilaksi başlanmalıdır. TMP-SMX çift doz tablet günde bir kez önerilen tedavidir. TMP-SMX çift doz tablet haftada üç gün; dapson-primetamin, lökoverin; atovakon; atovakon-primetamin, lökoverin alternatif tedavilerdir.

Hastalıktan korunma için, pişmemiş veya az pişmiş et ve deniz ürünleri yenilmemesi önerilir.

Ayrıca çiğ et ile veya bahçe ve toprak ile temas ettikten sonra riski en aza indirmek için ellerin yıkanması, meyve ve sebzelerin yıkandıktan sonra tüketilmesi önerilir. Evinde kedi bulunan seronegatif hasta ve hamilelerin kedi tuvalet kumunu değiştirmemesi; eğer başka ihtimal yoksa işlemden sonra ellerini yıkaması gerekir. Kedilerini dışarı çıkarmamaları ve sadece konserve gibi hazır mamalar veya iyi pişmiş yiyeceklerle beslemeleri söylenmelidir. Hastaların kedilerinden ayrılması veya kedilerine test yaptırması gerekmemektedir.

## Kaynaklar

1. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Toxoplasma gondii* encephalitis. Last updated and reviewed December 10, 2015; P: C1-13

Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).

2. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. *N Engl J Med* 1993;329(14):995-1000

3. Israelski DM, Chmiel JS, Poggensee L, Phair JP, Remington JS. Prevalence of *Toxoplasma* infection in a cohort of homosexual men at risk of AIDS and toxoplasmic encephalitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6(4):414-18

4. Mathews WC, Fullerton SC. Use of a clinical laboratory database to estimate *Toxoplasma* seroprevalence among human immunodeficiency virus-infected patients. Overcoming bias in secondary analysis of clinical records. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118(8):807-10.

5. Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. *Am J Trop Med Hyg* 2007;77(3):405-10.

6. Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis* 2001;33(10):1747-55.

7. Leport C, Chene G, Morlat P, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. AIDS Clinical Trial Group. *J Infect Dis* 1996;173(1):91-7.

8. Luft BJ, Brooks RG, Conley FK, McCabe RE, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immune deficiency syndrome. *JAMA* 1984;252(7):913-17

9. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis* 2009;49(6):878-84.

# Kaposi Sarkomu ve HIV

## Doç. Dr. Funda ŞİMŞEK

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

### Olgu:

34 yaşında erkek hasta dört ay önce başlayan nefes darlığı, göğüs ağrısı, ağız içinde yara ve vücutta çok sayıda lezyon şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Öncesinde dış merkeze başvuran hastanın cilt lezyonlarından biyopsi örneği alınmış, patoloji sonucu kaposi sarkomu olarak raporlanmış. Hasta kliniğimize AIDS ön tanısıyla yatırıldı. Öz geçmişinde şüpheli veneriyal temas öyküsü mevcuttu. Fizik muayenesinde; vücut ısısı:37 °C, solunum sayısı:28/dk idi. Ağız içinde yaygın candidal plaklar, saçlı deride, yüzde, sol kolda, gövdede ve sağ bacakta 0,5-2 cm arası büyüklükte mor renkli 30'dan fazla nodüler ve maküler tipte lezyon izlendi. Akciğerde bilateral orta ve alt zonlarda solunum sesleri azalmıştı. Traube kapalı, dalak ve karaciğer kosta altında 2 cm ele geliyordu. Bilateral submandibuler, servikal ve aksiller bölgede multiple lenfadenopati saptandı. Hb:11,7g/dl, WBC: 13480/uL, lenfosit sayısı:2830/uL, sedim:68 mm/s, CRP:194 mg/L, anti HIV pozitif, VDRL ve TPHA negatif saptandı. Takiplerinde ateş yüksekliği olan hastanın ağız içinde benzer lezyonlar gelişmeye başladı. Akciğer grafisinde bilateral plevral efüzyon izlendi. Torasentez ile alınan örnek eksuda niteliğindedeydi, gram boyamada az yoğun lökosit görüldü, mikroorganizma görülmedi, kültürde üreme olmadı. Plevral sıvı ADA düzeyi normal aralıktaydı, ARB boyamasında tüberküloz basili görülmedi, tüberküloz PCR ve inhouse PCR ile çalışılan HHV-8 negatif sonuçlandı. Hastanın CD4 sayısı: 153 mm<sup>3</sup>, HIV RNA: 273000 kopya/ ml olarak sonuçlandı ve hastaya lamivudine/ zidovudine ile lopinavir/ritonavir tedavisi başlandı. Kaposi sarkomunun sistemik tutulumunu araştırmak ve evreleme amacıyla hastaya boyun, toraks ve batin MR ile PET CT çekildi, endoskopi yapıldı. Görüntülemelerde; cilt ve yumuşak dokularda, boyun, bilateral aksilla, mediastinal, mezenterik, inguino-femoral lenf nodlarında, sağ akciğer apikal zonda, sol parakardiyal alanda, dalakta, sakral kemiklerde ve bilateral femurda metastaz ile uyumlu odaklar izlendi. Endoskopi sonucu kronik gastrit olarak raporlandı. Hasta, cilt ve organ tutulumu olması ve HIV (+) saptanması nedeniyle evre 4 kabul edildi. Onkoloji kliniği ile görüşülerek paklitaksel kemoterapisi başlandı. Tedavisi devam etmektedir. Cilt lezyonları nedeniyle kaposi sarkomu tanısı aldıktan sonra hastamızda HIV pozitifliği ortaya çıkmıştır. AIDS ilişkili kaposi sarkomunda deri ve mukoza tutulumu ön planda olmakla birlikte lenf düğümü, gastro-intestinal sistem ve akciğer gibi iç organ tutulumları da olabilir. Bunlara yönelik semptomlarla başvuran hastalarda kaposi sarkomu ile birlikte HIV enfeksiyonu akla gelmelidir

Kaposi sarkomu, vasküler endotel ve perivasküler bağ dokusu hücrelerinin proliferasyonundan oluşan multifokal bir tümördür. Önceleri yaşlı erkeklerde ender olarak görülen benign seyirli bir deri neoplazmi olarak bilinen Kaposi sarkomu, 1980'lerde genç eşcinsel erkeklerde görülmeye başlanmış ve bu grupta gösterdiği agresif seyirle dikkati çekmiştir. AIDS olgularında Kaposi sarkomu; deri, ağız boşluğu, gastro-intestinal sistem ve solunum sisteminde görülebilir. Hastalığın seyrinde akciğer parenkimi tutulumu az görülür, ancak daha semptomatiktir <sup>(1-3)</sup>.

Kaposi sarkomu AIDS'li olgularda en sık görülen malign hastalıktır. Amerika Birleşik Devletleri'nde AIDS olgularının yaklaşık %13'ünde hastalığın tanısı, Kaposi sarkomu ile birlikte konulmaktadır <sup>(2)</sup>. Kaposi sarkomu AIDS tanısını koyduran indeks hastalıklardandır. Klasik Kaposi sarkomunda deri tutulumu nadirdir. AIDS ile birlikte görülen epidemik tip

Kaposi sarkomunda ise deri ve mukoza tutulumu ön planda olmakla birlikte lenf düğümü, gastro-intestinal sistem ve akciğer gibi iç organ tutulumları da olabilir. Tanı klinik bulgularla konur. Ayırıcı tanıda ; diğer neoplazilerden kutanöz lenfoma, anjiosarkom, sifiliz, basiller anjiomatosis düşünülebilir. Olguların yaklaşık %15'inde deri bulgusu olmadan organ tutulumları görülür <sup>(3)</sup>. Sistemik seyirli Kaposi sarkomu olgularının yaklaşık %50'sinde hastalığın erken dönemlerinden itibaren gastrointestinal sistem tutulumu saptanabilir. Oral tutulum genellikle gastro-intestinal tutulum ile korelasyon göstermektedir. Dikkatli bir muayene yapılırsa, olguların %30'dan fazlasında oral kavitede yumuşak damak, sert damak, gingiva veya tonsil üzerinde pigmente, yutmaya engel olacak tümöral lezyonlar gözlenebilir <sup>(1)</sup>. Kaposi sarkomunun akciğer parenkim tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumuna göre daha az oranda görülür. Klinikte dispne, öksürük ve ateş gibi semptomlar vardır <sup>(1,2)</sup>. Posterior-anterior akciğer grafisinde retikülodümler görünüm, yaygın interstisyel infiltrasyonlar, hiler lenfadenopatiler görülebilir <sup>(2,4)</sup>. Hastaların yaklaşık %50'sinde plevra effüzyonu saptanır.

1994 yılında Kaposi sarkomu görülen AIDS'li hastaların kan mononükleer hücreleri ve deri lezyonlarının endotelial hücrelerinde "Kaposi's sarcoma associated herpes virus (KSHV)" veya "human herpes virus tip 8 (HHV 8)" olarak adlandırılan bir virus izole edilmiştir. Akciğer tutulumu olan kaposi sarkomu olgularının bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında PZR ile HHV 8 DNA'sı saptanabileceği bildirilmektedir <sup>(5,6)</sup>.

Hastalığın tedavisinde; yeni tanı konmuş ise antiretroviral tedavi başlanmalıdır. Antiretroviral tedavi (ART-HAART), kaposi sarkomu insidansını azaltır. Kaposi sarkomlu hastalarda özellikle hangi antiretroviral ilacın tercih edileceği konusunda farklı çalışmalar mevcuttur. İn vitro deneysel çalışmalar tedavide PI'lerinin direk antiproliferatif etkisini desteklese de <sup>(7)</sup> kesin bir seçim yoktur<sup>(8)</sup>. Gantt ve ark.nın yaptığı çalışmada 142 HIV ve HHV-8 koenfekte hastada PI içeren tedavi rejiminin NNRTI içeren rejimle karşılaştırıldığında daha etkin olduğu sonucuna varılmış <sup>(9)</sup>.

Kaposi sarkomunun tedavisinde ek kemoterapiye yaklaşık %20 vakada gereksinim duyulmaktadır <sup>(10)</sup>. Etkin tedavi ile plazma viremi düzeyinde azalma ve immun rekonstitüsyon ile Kaposi sarkomu lezyonları ek tedavi gerekmeden gerileyebilir <sup>(11)</sup>. Ancak, hızlı progresyon olasılığı da gözönünde bulundurulmalıdır. Antiretroviral ilaçlara ek olarak çeşitli kemoterapi ilaçları kullanılmaktadır.

Tedavi şemasında kemoterapotik ajanlar, immunoterapi ve lokal terapi(intralezyoner kemoterapi, radyoterapi) kullanılmaktadır<sup>(12)</sup>. Kullanılan kemoterapotik ilaçlar bleomisin, doksorubisin ve vinkristindir. Lipozomal doksorubisin, lipozomal daunorubisin ve paklitaksel alternatif tedavisi seçenekleridir<sup>(13)</sup>.

## Kaynaklar

1. Trubowitz PR, Volberding PA. Malignancies in Human Immunodeficiency Virus infection. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1439-49.
2. Miles SA, Mitsuyasu RI, Aboulafia DM. AIDS-related malignancies. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 2445-67.
3. Dezube BJ. Clinical presentation and natural history of AIDS-related Kaposi's sarcoma. Hematol/Oncol Clin North Am 1996; 10: 1023-9.
4. Khalil AM, Carette MF, Cadranell JL, Mayaud CM, Bigot JM. Intrathoracic Kaposi's sarcoma CT finding. Chest 1995; 108: 1622-6.
5. Schulz TF. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8): epidemiology and pathogenesis. J Antimicrob Chemother 2000; 45: 15-27.
6. Cathomas G, Tamm M, McGandy CE, Perruchoud AP. Detection of herpesvirus-like DNA in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with pulmonary Kaposi's sarcoma. Eur Respir J 1996; 8: 1743-6.
- 7- Gantt S. et al. The HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits Kaposi sarcoma-associated herpes virüs replication in

vitro. Antimic Agents Chemother.2011

8- Grabar S et al. Differential impact of combination antiretroviral chemotherapy in preventing Kaposi's sarcoma with and without visceral involvement. JCO 2006 ;24:3408-14.

9- Gantt S et al. Reduced HHV-8 oropharyngeal shedding associated with protease inhibitor-based antiretroviral therapy. J of Virology (60)2014;127-132

10- Bower M et al. The effect of HAART in 254 consecutive patients with AIDS related Kaposi's sarcoma. AIDS 2009;23:1701-6.

11- Silverberg MJ et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the Smart study. AIDS 2007;21:1957-63

12.- Hoffman C, Esser S. HIV 2012-2013(editors: Hoffmann and Rockstroh):Kaposi's Sarcoma. 2013/2013:417-8.

13. Sande MA, Gilbert DN, Moellering RC, eds. The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy: Spectrum and Treatment of HIV/AIDS-Associated Malignancies. 9th ed. Hyde Park: Sanford Publisher, 2000: 118-9.

# Lenfoma ve HIV

## Doç. Dr. Uluhan SİLİ

*Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

### Giriş

Human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonlu hastalarda maligniteler toplumun geri kalanına göre daha sık görülür <sup>[1]</sup>. Ayrıca, bu hastalarda malignite genelde daha erken yaşta ortaya çıkar, yüksek derecelidir, klinik seyri daha hızlıdır ve tanı anında ileri evrelerde saptanır; nüksler siktir ve prognoz daha kötüdür. Tarama ve tedavi yaklaşımları bu özellikleri dikkate alınmalıdır.

HIV enfeksiyonlu hastada malignite tedavisinin kendine özgü bazı özellikleri vardır. HIV gibi ciddi ve tedavisiz bırakıldığında ölümcül seyreden bir hastalığı olan bireyin bir de kanser tanısı alması hem hasta, hem de klinisyen açısından ciddi zorluklar yaratır. HIV'li hastada malignite tedavisinin mümkün olduğunca bu hasta grubu ile tecrübesi olan klinisyenlerle yapılması uygun olur. Enfeksiyon hastalıkları açısından en önemli durumlardan biri antiretroviral tedavi (ART) ile kemoterapötik ilaçlar arasında olabilecek ilaç-ilaç etkileşimlerini iyi değerlendirip gerekli önlemleri almaktır. Genelde ART'nin kesilmesi önerilmez. ART, kemoterapötiklerle en az etkileşime girecek, ne kemoterapi etkinliğini azaltacak, ne de yan etki olasılığı artıracak ilaçlar arasından seçilmelidir.

HIV hastalarında Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma (NHL) görülme sıklığı yüksektir <sup>[2]</sup>. NHL'nin bazı tipleri HIV hastalarında yüksek oranlarda görüldüğünden acquired immune deficiency syndrome (AIDS) tanımlayıcı hastalık olarak belirlenmiştir <sup>[3]</sup>. Burada AIDS ile ilişkili NHL konusuna odaklanacağız.

### Epidemiyoloji

Etkin ART ile birlikte, yani proteaz inhibitörlerinin kullanılmaya başladığı 1996'dan sonraki yıllarda AIDS tanımlayıcı maligniteler ciddi oranlarda azalmıştır <sup>[4]</sup>. Tüm maligniteler arasında AIDS tanımlayıcı olanları %88'den %33'e gerilemiştir <sup>[5]</sup>. Etkin ART kullanımı ile birlikte NHL insidansında %75 düşüş bildirilmiştir. AIDS tanımlayıcı NHL tipleri arasında insidansında en net düşüş diffüz büyük B hücreli lenfoma ve merkezi sinir sistemi (MSS) lenfomasında gözlenmiştir. Bir çalışmada sistemik NHL insidansı 1993 – 1995 arasında 13.6/1000 insan-yılı oranından 2002 – 2006'da 1.8'e gerilemiştir <sup>[6]</sup>. AIDS'li hastaların %4'ünde tanı anında NHL saptanırken, AIDS hastalığı boyunca da %4 hastada NHL gelişir <sup>[7]</sup>.

AIDS ile ilişkili NHL 3 genel kategoride incelenir <sup>[8]</sup>:

1. Sistemik NHL (en sık görülen, >80%)

Bu grupta en sık görülen alt tipler diffüz büyük B hücreli lenfoma (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL, ~75%) ve Burkitt/ Burkitt benzeri lenfoma (~25%, small non-cleaved cell lymphoma olarak da adlandırılır)

2. Primer MSS lenfoması (primary central nervous system lymphoma, PCNSL) (2. sıklıkta, 15%)

3. Primer effüzyon (veya vücut kavite) lenfoması (PEL, ender, <5%)



ART ile CD4 sayılarında daha iyi yükselme sağlanması, daha etkin fırsatçı enfeksiyon profilaksisi verilmesi ve AIDS hastalarının yaşam sürelerinin uzamış olması NHL görülme sıklığını etkilemiştir. ART ile birlikte oluşan immün derlenme sonucunda NHL'dan sağ kalımda ciddi iyileşme olsa da prognoz hala kötüdür.

Etkin ART kullanmayanlarda NHL gelişimini ön gördüren faktörler arasında erkeklerle seks yapan erkek olmak,  $\geq 35$  yaş ve düşük CD4 düzeyi ( $< 50$  hücre/mm<sup>3</sup> sayısına kıyasla  $\geq 350$  hücre/mm<sup>3</sup>, HR = 12.26, 95% CI, 8.31-18.07) saptanmıştır <sup>[6]</sup>. Etkin ART kullananlarda sadece yaş NHL gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

## Patogenez

HIV enfeksiyonunun çeşitli mekanizmalarla malign oluşumlara yatkınlık sağladığı düşünülmektedir <sup>[9]</sup>. İmmün baskılanma, HIV virüsünün doğrudan etkisi, beraberinde diğer onkojenik virüslerle enfeksiyonlar, çevresel faktörler ve ART ilaçlarının kullanımı bu mekanizmalar arasında sayılabilir. Bu faktörler tek başına veya beraber etki ederek HIV'li hastalarda toplumun geri kalanına göre daha sık malignite görülmesini açıklayabilir. Çoğu AIDS ilişkili lenfoma yüksek dereceli ve agresif karakterlidir. Patogenetik mekanizmalar şöyle özetlenebilir:

1. HIV bir retrovirüstür. Retrovirüsler genoma entegre olurlar. Bu entegrasyon sırasında proto-onkogen aktivasyonuna, hücre döngü regülatörlerinin bozulmasına, tümör supresör genlerin inhibisyonuna neden olarak onkojeneze yol açabilir <sup>[10]</sup>.

2. Kontrolsüz HIV enfeksiyonu CD4 hücrelerinin yıkımına neden olur. Bu nedenle oluşan immün baskılanma diğer onkojenik virüslerle olan enfeksiyonların kontrol edilememesine neden olur <sup>[11]</sup>.

a. PCNSL'da kanser hücreleri EBV ile enfektir, %90'ı LMP-1 pozitifdir. bcl-6 geninde mutasyonlar ve BCL-2 protein düzeylerinde yükseklik saptanır. PEL'da kanser hücrelerinin hepsi HHV-8 pozitifdir, çoğunda EBV ko-enfeksiyonu vardır ve patogenezde HHV-8 genomundan kodlanan viral cyclin'lerin etkili olduğu düşünülmektedir.

b. Etkin ART ile immünosupresyonun geri döndürülmesi onkojenik virüslerin neden olduğu malignitelerdeki azalmayı açıklayabilir. Örneğin, EBV veya HHV-8 ile ilişkili NHL'nın görülme sıklıklarındaki gerilemenin etkin ART'ye bağlı olduğu düşünülmektedir <sup>[12]</sup>. AIDS ile ilişkili Burkitt lenfoma normal CD4 düzeylerinde de görülebilir. Ancak DLBCL'lı hastalarda CD4 sayıları daha düşüktür. PCNSL'lı hastalarda ise CD4 sayısı  $< 50$  hücre/mm<sup>3</sup> olarak saptanır <sup>[13]</sup>.

3. HIV kronik enfeksiyona neden olur. Bu da kronik immün aktivasyon demektir. B hücreleri için devamlı bir proliferasyon sinyali oluşturur. Devamlı çoğalan B hücrelerinde mutasyonların birikmesi (hipermutasyon) onkojenik transformasyona zemin sağlayabilir <sup>[14]</sup>.

## Klinik Özellikler

HIV/AIDS hastalarında NHL riskinin yüksek olduğu bilindiğinden poliklinik kontrollerinde erken tanı açısından bu hastalıkların neden olabileceği belirti ve bulgulara dikkat edilmesi gerekir <sup>[2]</sup>.

## Öykü

Sistemik NHL için patognomonik bir belirti yoktur. Organ tutulumuna bağlı olarak belirtiler ortaya çıkar. Kliniğe başvuru boyunda şişlik ile olabilir. Lenfoma akciğer, kemik iliği, gastrointestinal sistem ve karaciğeri tutabilir; splenomegali yapabilir. Tutulumlara bağlı

olarak midede şişkinlik, erken doygunluk, karında şişlik, karın ağrısı, sağ üst kadran ağrısı ve sarılık gibi şikayetler olabilir. Hastaların çoğunda ateş, %10'un üzerinde kilo kaybı, gece terlemeleri gibi B semptomları diye de adlandırılan yapısal şikayetler olabilir <sup>[15]</sup>.

PCNSL'sı kitlesel etki ve leptomeningeal tutulumla bağlı olarak hastada baş ağrısı, bulanık görme, kas güçsüzlüğü, duyu kaybı, kişilik değişikliği, depresyon, apati, konfüzyon, hafıza problemleri, kranyal sinir tutulumları gibi belirti ve bulgularla kendini belli edebilir <sup>[16]</sup>.

### **Fizik Muayene**

Lenf nodu tutulumu, hepatomegali, splenomegali ve anemi bulgularına bakılmalıdır. Hastanın performans durumu ECOG veya Karnofsky puanlaması ile belirlenmelidir.

### **Ayırıcı tanı**

Sistemik NHL ayırıcı tanısına enfeksiyöz mononükleoz, tüberküloz, dissemine fungal enfeksiyonlar, sarkoidoz, toksoplazmoz, kedi tırmığı hastalığı, multisentrik Castleman hastalığı ve Kaposi sarkomu girer.

### **Laboratuvar çalışmaları**

Tanı lenf nodu veya diğer tutulan organ biyopsilerinin histopatolojik incelenmesi ile konur. İnce iğne aspirasyon biyopsisi önerilmez. İmmüfenotipleme ve akış-sitometresi ile hücre yüzey işaretleri saptanmalıdır. Laktat dehidrogenaz ve beta-2 mikroglobulin düzeyleri tümör yükü ile ilinti gösterir ve prognostik işaretlerdendir. HBV ve HCV ko-enfeksiyonlarına bakılmalıdır.

### **Görüntüleme**

Pulmoner tutulum hilar ve/veya mediastinal lenfadenopati, plevral effüzyon, kitle, lobar konsolidasyon, plevral kalınlaşma şeklinde olabilir ve toraks BT ile değerlendirilmelidir. Gastrointestinal tutulum için de BT görüntüleme kullanılabilir. PCNSL değerlendirmesi için kontrastlı kranyal BT veya MRI uygundur. Testiküler tutulumu saptamak için ultrasonografi önerilir. Kemik tutulumundan şüphelenilen ya da yüksek alkalin fosfataz düzeyleri olan hastada gallium ile tarama yapılabilir. Radyoaktif fluorodeoksiglukoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) hastalık tutulumunu ve tedaviye yanıtı değerlendirmek açısından yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak kronik HIV enfeksiyonu nedeniyle yanlış pozitiflikler olabileceği akılda tutulmalıdır. Bir cm'den küçük lezyonları saptamayabilir. Kemik iliği tutulumu açısından kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi yapılır. HIV ve lenfoma olan tüm hastalarda MSS tutulumu açısından risk faktörleri değerlendirilmelidir. Risk varsa lomber ponksiyon (LP) ile alınan BOS örneğinde mikroskopi ve akım-sitometrisi çalıştırılmalıdır.

### **Histolojik bulgular**

AIDS ile ilişkili lenfomaların hemen hepsi agresif tipli B lenfosit kaynaklı tümörlerden oluşur.

### **Evreleme**

Sistemik lenfomalar için Ann-Arbor evreleme sistemi kullanılır. PCNSL ve PEL için evreleme gerekmez, çünkü genelde saptandıkları bölge ile sınırlı kalırlar.

### **Tedavi ve Prognoz**

HIV enfeksiyonlu hastada malignite tedavisi HIV'le enfekte olmayanlarla aynı esasları içerir <sup>[1, 17]</sup>. Prognozun kötü olacağı baştan algılanmamalı ve özellikle erken evre olgularda küratif olmak hedeflenmelidir. Farmakoterapinin amacı remisyon indüksiyonu, morbiditeyi

azaltmak ve lenfoma ile ilişkili komplikasyonları önlemektir<sup>[18]</sup>. Standart ya da hafif modifiye edilmiş kemoterapi rejimleri ile tedavi edilirler. Ototolog kemik iliği transplantasyonu (KİT) başarılıdır. Allojenik KİT uygulanması ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Beyinde semptomatik kitlesel lezyonları olanlara steroid önerilir.

AIDS yönetimindeki ilerlemelere rağmen AIDS'li hastalarda lenfoma prognozu hala kötüdür<sup>[19]</sup>. Prognozla ilişkili ana faktörler olarak >35 yaş, evre 3 veya 4 hastalık, CD4 <100 hücre/mm<sup>3</sup> ve damar içi ilaç kullanımı saptanmıştır<sup>[20]</sup>.

Sistemik NHL'da CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine ve prednisone) veya doz ayarlı EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine [Oncovin] ve doxorubicin hydrochloride [hydroxydaunorubicin hycrochloride]) tedavileri önerilir<sup>[21, 22]</sup>. Doz ayarlı EPOCH'da etoposide, doxorubicin ve cyclophosphamide dozları en düşük nötrofil sayısını <500 hücre/mm<sup>3</sup> altına indirecek şekilde %20 oranında ayarlanır. Bu rejimlere rituksimab eklenmesi önerilir. MSS profilaksisi için intratekal metotreksat önerilir ve profilaksi endikasyonu varsa ilk LP'de yapılmalıdır. DLBCL'de 3 senelik sağ kalım risk grubuna göre %13 ile %64 arasında değişmektedir<sup>[17]</sup>.

AIDS ilişkili Burkitt lenfoma agresif bir lenfomadır ve bu nedenle yüksek etkinlikli olarak tasarlanmış CODOX-M/IVAC (cyclophosphamide, doxorubicin, yüksek doz methotrexate/ifosfamide, etoposide ve yüksek doz cytarabine) tedavi rejimi önerilir. Rituksimab eklenmesi faydalıdır<sup>[23]</sup>. Bu hastaların hepsine profilaktik intratekal kemoterapi önerilir.

PCNSL'nin prognozu kötüdür. Etkin ART öncesi dönemlerde ortanca sağ kalım 1 - 2.5 ay iken etkin ART, yüksek doz metotreksat içeren kemoterapi rejimleri, radyasyon tedavisi ve kortikosteroidler kullanılarak ortanca sağ kalım 3.5 ay olmuştur.

PEL'inin prognozu da kötüdür. Etkin ART ve CHOP benzeri kemoterapi rejimleri ile ortanca sağ kalım süresi 2 – 3 ay olmuştur.

Dikkat edilecek hususlar şöyle sıralanabilir:

1. ART, kemoterapinin sitotoksik yan etkilerini artırarak immün baskılanmanın daha şiddetli olmasına neden olabilir. Üst üste gelen toksisiteler arasında nörotoksisite, myelotoksisite, hepatotoksisite ve kardiyotoksisite vardır. Bu nedenle hastaya verilmesi düşünülen kombinasyon kemoterapisi ile planlanan ART ilaç etkileşimleri açısından incelenmelidir. Sitokrom P450 sistemi pek çok maddenin eliminasyonunda rol alır. ART ve kemoterapi ilaçları P450 sisteminde substrat, inhibitör veya indükleyici olabilir. İlaç etkileşim kontrolü için en sık University of Liverpool tarafından idame ettirilen veri tabanını (<http://www.hiv-druginteractions.org>) kullanılmaktadır. İlaç etkileşimi görülme olasılığı en az olan grup integras inhibitörleri (dolutegravir, raltegravir) ve CCR5 reseptör antagonisti (maraviroc) olarak gözükmektedir.

2. ART'ın verilmesi önerilir<sup>[24]</sup>. ART kesilmesi ciddi riskler içerir. Bu nedenle bazı özel durumlar dışında kemoterapi verileceğinde ART kesilmesi önerilmez. Eğer ciddi toksisite sorunu ortaya çıkıyorsa ART'nin değiştirilmesi önerilir. Bu başarılmıyorsa alternatif kemoterapi seçilebilir. Eğer bu seçeneklerin ikisi de uygulanamıyorsa ve eğer kısa sürede kürle sonuçlanabilecek bir kemoterapi planlanıyor veya malignite prognozu kötü ve palyatif amaçlıysa ART'ye belli süre ara verilmesi düşünülebilir<sup>[25]</sup>.

3. Yüksek doz kemoterapi (örneğin otolog kemik iliği transplantasyonu öncesi hazırlık

safhasında) alacaklar için ART kesilmesi düşünülebilir. AIDS ilişkili NHL'da EPOCH kemoterapisi esnasında maksimum fayda sağlayabilmek için ART'ye ara verilebileceği bildirilmiştir<sup>[26]</sup>. Hiç ART başlanmamış, CD4 sayısı ve klinik açılardan ART'yi bekleyebileceği düşünülen hastada ilk olarak kemoterapi kürleri tamamlanıp sonrasında ART başlanabilir. Bu durum ART'ye ilaç direnci gelişmesini de önleyebilir<sup>[27]</sup>.

4. Eğer HIV'li hasta ilerlemiş bir AIDS olgusu ise bazı komorbiditelerin veya fırsatçı enfeksiyonların görülmesi daha da olasıdır. Bu da performans statüsünü kötüleştirerek kemoterapi yanıtını düşürebilir.

5. HIV enfeksiyonuna bağlı reaktif lenfadenopati PET ile yapılan tümör evrelemesini yorumlamayı zorlaştırabilir ve malignite olduğundan daha ileri evrede görülebilir.

6. HIV pozitif hastaların kanser için tedavi alma olasılıklarının daha az olduğu bilinmektedir<sup>[28]</sup>. Bu da sağ kalım oranlarını düşürür.

7. HIV'li hastalarda kansere özgü mortalite, kanser evresinden ve tedavi alıp almamaktan bağımsız olarak HIV'li olmayan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur<sup>[29]</sup>. Bunun sebebi olarak HIV'e bağlı immünosupresyonun kanser tedavilerine tolerans gelişmesine neden olduğu ve bu şekilde tümör progresyonunu hızlandırdığı düşünülmektedir. Bu da HIV'li hastada CD4 düşmesini beklemeden erken ART başlamanın potansiyel faydalarından birini oluşturur.

## Sonuç

Etkin ART ile bağışıklığın yeniden kazanılması ve yaşam süresinin uzaması AIDS tanımlayan kanserlerde düşüşe yol açarken AIDS tanımlayıcı olmayanlarda göreceli artışı beraberinde getirmiştir. Genelde HIV'li hastada görülen kanserler HIV'li olmayanlara göre daha kötü prognozludur. Dolayısıyla HIV'li hastalarda kanser taramasının titizlikle yapılması malignitelerin erken tanı ve etkin tedavisi bakımından önem arz eder. HIV'li hastada görülen kanser tipleri HIV'li olmayan hastalardaki gibi tedavi edilmelidir. En dikkat edilmesi gereken durumlardan biri ART ile kemoterapi arasında etkileşimlere dikkat ederek kemoterapi etkinliğinde düşüşe veya yan etkilere neden olmamaktır. HIV'li hastalarda malignite yönetimi olabildiğince bu grup hastalarla tecrübesi olan hematolog, onkolog ve cerrahi ekiple birlikte gerçekleştirilmelidir. HIV/AIDS hastalarında görülen NHL prognozu son yıllarda iyileşmiş olmasına rağmen toplumun geri kalanına göre hala kötüdür.

## Kaynaklar

1. Pantanowitz, L. and J.F. Deeken, HIV infection and malignancy: Management considerations, in UpToDate, B.J. Dezube, Editor. 2016: UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 2, 2016).
2. Mir, M.A. AIDS-Related Lymphomas. Dec 01, 2015 [cited 2016 Sep 08]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1389907-overview>.
3. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep, 1992. 41(RR-17): p. 1-19.
4. Franceschi, S., M. Lise, G.M. Clifford, M. Rickenbach, F. Levi, M. Maspoli, C. Bouchardy, S. Dehler, G. Jundt, S. Ess, A. Bordoni, I. Konzelmann, H. Frick, L. Dal Maso, L. Elzi, H. Furrer, A. Calmy, M. Cavassini, B. Ledergerber, O. Keiser, and H.I.V.C.S. Swiss, Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. Br J Cancer, 2010. 103(3): p. 416-22.
5. Shiels, M.S., R.M. Pfeiffer, M.H. Gail, H.I. Hall, J. Li, A.K. Chaturvedi, K. Bhatia, T.S. Uldrick, R. Yarchoan, J.J. Goedert, and E.A. Engels, Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. J Natl Cancer Inst, 2011. 103(9): p. 753-62.
6. Polesel, J., G.M. Clifford, M. Rickenbach, L. Dal Maso, M. Battegay, C. Bouchardy, H. Furrer, B. Hasse, F. Levi, N.M. Probst-Hensch, P. Schmid, S. Franceschi, and H.I.V.C.S. Swiss, Non-Hodgkin lymphoma incidence in the Swiss HIV Cohort Study before and after highly active antiretroviral therapy. AIDS, 2008. 22(2): p. 301-6.
7. Dal Maso, L. and S. Franceschi, Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic

- neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol*, 2003. 4(2): p. 110-9.
8. Levine, A.M., L. Seneviratne, B.M. Espina, A.R. Wohl, A. Tulpule, B.N. Nathwani, and P.S. Gill, Evolving characteristics of AIDS-related lymphoma. *Blood*, 2000. 96(13): p. 4084-90.
9. Deeken, J.F., A.L.A. Tjen, M.A. Rudek, C. Okuliar, M. Young, R.F. Little, and B.J. Dezube, The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2012. 55(9): p. 1228-35.
10. Braoudaki, M. and F. Tzortzatos-Stathopoulou, Tumorigenesis related to retroviral infections. *J Infect Dev Ctries*, 2011. 5(11): p. 751-8.
11. Carbone, A. and A. Ghoghini, AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol*, 2005. 130(5): p. 662-70.
12. Powles, T., D. Robinson, J. Stebbing, J. Shamash, M. Nelson, B. Gazzard, S. Mandelia, H. Moller, and M. Bower, Highly active antiretroviral therapy and the incidence of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection. *J Clin Oncol*, 2009. 27(6): p. 884-90.
13. Knowles, D.M., Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003. 17(3): p. 785-820.
14. Bende, R.J., F. van Maldegem, and C.J. van Noesel, Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B-cell lymphomas. *Haematologica*, 2009. 94(8): p. 1109-23.
15. Gabarre, J., M. Raphael, E. Lepage, A. Martin, E. Oksenhendler, L. Xerri, M. Tulliez, J. Audouin, R. Costello, J.B. Golfier, D. Schlaifer, O. Hequet, N. Azar, C. Katlama, C. Gisselbrecht, and I.A. Groupe d'Etude des Lymphomes de, Human immunodeficiency virus-related lymphoma: relation between clinical features and histologic subtypes. *Am J Med*, 2001. 111(9): p. 704-11.
16. Herrlinger, U., M. Schabet, M. Clemens, R.D. Kortmann, D. Petersen, B.E. Will, R. Meyermann, and J. Dichgans, Clinical presentation and therapeutic outcome in 26 patients with primary CNS lymphoma. *Acta Neurol Scand*, 1998. 97(4): p. 257-64.
17. Bower, M., A. Palfreeman, M. Alfa-Wali, C. Bunker, F. Burns, D. Churchill, S. Collins, K. Cwynarski, S. Edwards, P. Fields, K. Fife, E. Gallop-Evans, S. Kassam, R. Kulasegaram, C. Lacey, R. Marcus, S. Montoto, M. Nelson, T. Newsom-Davis, C. Orkin, K. Shaw, M. Tenant-Flowers, A. Webb, S. Westwell, M. Williams, and H.I.V.A. British, British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2014. *HIV Med*, 2014. 15 Suppl 2: p. 1-92.
18. Barta, S.K., X. Xue, D. Wang, R. Tamari, J.Y. Lee, N. Mounier, L.D. Kaplan, J.M. Ribera, M. Spina, U. Tirelli, R. Weiss, L. Galicier, F. Boue, W.H. Wilson, C. Wyen, A. Oriol, J.T. Navarro, K. Dunleavy, R.F. Little, L. Ratner, O. Garcia, M. Morgades, S.C. Remick, A. Noy, and J.A. Sparano, Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*, 2013. 122(19): p. 3251-62.
19. Besson, C., A. Goubar, J. Gabarre, W. Rozenbaum, G. Pialoux, F.P. Chatelet, C. Katlama, F. Charlotte, B. Dupont, N. Brousse, M. Huerre, J. Mikol, P. Camparo, K. Mokhtari, M. Tulliez, D. Salmon-Ceron, F. Boue, D. Costagliola, and M. Raphael, Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*, 2001. 98(8): p. 2339-44.
20. Rossi, G., A. Donisi, S. Casari, A. Re, G. Cadeo, and G. Carosi, The International Prognostic Index can be used as a guide to treatment decisions regarding patients with human immunodeficiency virus-related systemic non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, 1999. 86(11): p. 2391-7.
21. Weiss, R., P. Mitrou, K. Arasteh, D. Schuermann, M. Hentrich, U. Duehrsen, H. Sudeck, I.G. Schmidt-Wolf, I. Anagnostopoulos, and D. Huhn, Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: simultaneous treatment with combined cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone chemotherapy and highly active antiretroviral therapy is safe and improves survival—results of the German Multicenter Trial. *Cancer*, 2006. 106(7): p. 1560-8.
22. Wilson, W.H., M.L. Grossbard, S. Pittaluga, D. Cole, D. Pearson, N. Drbohlav, S.M. Steinberg, R.F. Little, J. Janik, M. Gutierrez, M. Raffeld, L. Staudt, B.D. Cheson, D.L. Longo, N. Harris, E.S. Jaffe, B.A. Chabner, R. Wittes, and F. Balis, Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood*, 2002. 99(8): p. 2685-93.
23. Alwan, F., A. He, S. Montoto, S. Kassam, M. Mee, F. Burns, S. Edwards, A. Wilson, M. Tenant-Flowers, R. Marcus, K.M. Ardeshtna, M. Bower, and K. Cwynarski, Adding rituximab to CODOX-M/IVAC chemotherapy in the treatment of HIV-associated Burkitt lymphoma is safe when used with concurrent combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2015. 29(8): p. 903-10.
24. Mounier, N., M. Spina, and C. Gisselbrecht, Modern management of non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients. *Br J Haematol*, 2007. 136(5): p. 685-98.
25. Rudek, M.A., R.F. Ambinder, C.W. Flexner, and J.F. Deeken, Systemic therapy for malignancy in patients on anti retroviral medications, in *UpToDate*, B.J. Dezube, Editor.: UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 2, 2016).

26. Little, R.F., S. Pittaluga, N. Grant, S.M. Steinberg, M.F. Kavlick, H. Mitsuya, G. Franchini, M. Gutierrez, M. Raffeld, E.S. Jaffe, G. Shearer, R. Yarchoan, and W.H. Wilson, Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*, 2003. 101(12): p. 4653-9.
27. Sparano, J.A., S. Lee, M.G. Chen, T. Nazeer, A. Einzig, R.F. Ambinder, D.H. Henry, J. Manalo, T. Li, and J.H. Von Roenn, Phase II trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Trial (E1494). *J Clin Oncol*, 2004. 22(8): p. 1491-500.
28. Suneja, G., M.S. Shiels, R. Angulo, G.E. Copeland, L. Gonsalves, A.M. Hakenewerth, K.E. Macomber, S.K. Melville, and E.A. Engels, Cancer treatment disparities in HIV-infected individuals in the United States. *J Clin Oncol*, 2014. 32(22): p. 2344-50.
29. Coghill, A.E., M.S. Shiels, G. Suneja, and E.A. Engels, Elevated Cancer-Specific Mortality Among HIV-Infected Patients in the United States. *J Clin Oncol*, 2015. 33(21): p. 2376-83.

# Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Tedavisi ve Ribavirin Kullanımı

**Prof. Dr. Önder ERGÖNÜL**

*Koç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

## Özet

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), dünyada en yaygın olarak görülen viral kanamalı ateşlerin başında gelir. KKKA virusu kene aracılığıyla veya infekte insan veya hayvanların kan ve vücut sıvılarına temas sonucunda bulaşır. Tedavide sıvı replasmanı ve kan ürünleri kullanımının yanı sıra antiviral ilaç olan ribavirin kullanımı değerlendirilmelidir. Ribavirin alternatifler arasında, in vitro çalışmalarda KKKA'ya karşı en etkili ilaçtır. Ribavirin, gözlemsel çalışmalarda yararlı bulunmuştur. Plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışmalar Helsinki deklarasyonuna göre etik dışıdır. KKKA'da ribavirin özellikle erken dönemde etkilidir. Erken dönemden sonra steroid kullanımının da yararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Ribavirin başlanmasında ciddiye skorlaması yapılması önerilmektedir.

Konvelesan immün globulin uygulamasının yararı gösterilememiştir. Sağlık çalışanlarında KKKA ile yüksek riskli temas olması durumunda ribavirinle profilaksi önerilir. Bugüne kadar sağlık çalışanlarında temas sonrası ribavirin başlanarlarda ölüm görülmemiştir. Temas sonrası profilakside yararlı olduğunu kabul etmek, ilacın erken dönemde etkili olduğunu kabul etmek anlamına gelmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu, viral kanamalı ateşler, ribavirin.

## Abstract

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) is one of the most widely seen viral hemorrhagic fever in the world. The CCHF virus is transmitted by the infected ticks or blood and body fluids of infected humans and animals. In therapy, besides the fluid and blood products, ribavirin as an antiviral should be considered. Ribavirin was reported to be the most effective antiviral among the alternatives against CCHF infection. Observational studies reported the beneficial effect of ribavirin. Placebo controlled randomized studies cannot be performed according to Helsinki declaration. Ribavirin was reported to be effective if it was given at the earlier days of the disease. In later phase, steroid therapy was suggested. Severity scoring was suggested before starting the ribavirin treatment. Convalescent immune globulin use was not found to be beneficial. Post-exposure prophylaxis (PEP) with ribavirin is strongly suggested for the exposed individuals. No fatality was reported after PEP with ribavirin.

Using ribavirin in PEP effectively is consistent with using it in therapy at the early phase of the disease.

**Key Words:** Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, viral haemorrhagic fevers, ribavirin.

## Giriş

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), dünyada en yaygın olarak görülen viral kanamalı ateş (VKA)'lerin başında gelir <sup>(1)</sup>. 1970'lerden önce olguların çoğunluğu Sovyetler Birliği (Kırım, Astrahan, Rostov, Özbekistan, Kazakistan, Tacikistan), Bulgaristan, Zaire (Kongo) ve Uganda'dan bildirilmiştir <sup>(2)</sup>. 1970 ve 2000 yılları arasında Güney Afrika Cumhuriyeti, Kongo, Moritanya, Burkina Faso, Tanzanya ve Senegal' den ayrıntılı çalışmalar sunulmuş; Ortadoğu ülkelerinden Irak, Pakistan, Birleşik Arap Emirlikleri, Suudi Arabistan ve Umman'dan, ayrıca Çin'den önemli sayıda olgu bildirilmiştir. 2000 yılı itibariyle Pakistan, İran, Senegal, Arnavutluk, Yugoslavya, Bulgaristan, Türkiye, Kenya, Hindistan, Yunanistan ve Moritanya'dan yeni olgular bildirilmiştir <sup>(3)</sup>. Mısır, Portekiz, Macaristan, İspanya, Fransa ve Benin'den serolojik kanıtlar elde edilmekle birlikte klinik olgu bildirimleri yapılmamıştır.

Hastalık, Türkiye'de ilk kez 2002 yılında görülmüştür <sup>(4-6)</sup>, 2002 ve 2016 yılları arasında 10 000'i aşkın olgu bildirilmiştir ve kabaca ölüm oranı %5'tir. İnsanlar KKKA virusunu çoğunlukla kene aracılığıyla alırlar ama Ebola, Marburg ve Lassa viruslarında olduğu gibi infekte insanlardan, başta sağlık çalışanları olmak üzere diğer insanlara bulaşması da mümkündür <sup>(7)</sup>. İnfeksiyonun cinsel yolla da bulaşabileceği bildirilmiştir <sup>(8)</sup>.

KKKA'nın tedavisinde antiviral ilaç olarak önerilmekte olan ribavirinin kullanımı konusunda farklı görüşler ileri süren çalışmalar yayımlanmıştır. Ülkemizde biriken deneyim sonucunda artık bir sonuca varmak mümkün görünmektedir.

## Tedavi ve Olgu Yönetimi

KKKA'nın tanınması ve izlenmesinde bazı güçlükler söz konusudur. Hastalığın ciddi seyri, sekonder yayılım riski, halk arasında paniğe yol açması, hekimler arasında tanınmaması gibi nedenler bu güçlüklerden bazılarıdır. Olgu yönetimi Tablo 1'de özetlenmiştir.

### *Sıvı tedavisi*

Ciddi mikrovasküler bozukluk, agresif sıvı replasmanını gerekli kılar. Diğer yandan, hızlı sıvı tedavisi belirgin pulmoner ödeme sonuçlanabilir. Her bir olgu kendi gereksinimine göre değerlendirilmelidir.

### *Kan ürünleri ve DİK tedavisi*

Dıştan görünen bir kanama olmasa da, gastrointestinal veya ürogenital kanamalar olabilir. Kan ürünleri empirik olarak verilmez, klinik ve laboratuvar değerlendirme sonucunda verilebilir. Septik şokta olduğu gibi, eritrosit süspansiyonu, hematokrit düzeyi %30'dan yukarıda olacak şekilde verilir. Eritrosit süspansiyonu olmayan yerlerde tam kan verilebilir.

Trombosit sayısı, kanamalı hastalarda <50 000/µl; kanaması olmayan hastalarda ise <10 000/µl olduğu zaman trombosit transfüzyonu uygulanmalıdır (1-2 Ü/10 kg). Her bir ünite trombosit süspansiyonuyla trombosit sayısı 2 000/µl kadar artar, ancak devam eden DİK nedeniyle trombosit tüketimi olduğu için bu artış daha az olabilir.

Taze donmuş plazma (TDP, 15-20 ml/kg) fibrinojen düzeyi 100 mg/dl'nin altında olduğu zaman düşünülmelidir. Taze donmuş plazma yerine, fibrinojen konsantreleri (total doz 2-3 gr) veya kriyopresipitatlar (1 Ü/10 kg) verilebilirse de TDP, DİK'te eksik olan tüm koagülasyon



faktörlerini kapsadığından teorik olarak daha avantajlıdır. Vitamin K (ardışık 2 gün, 10 mg) DİK'li hastalarda özellikle alta yatan karaciğer hastalığı olanlarda verilebilir <sup>(9)</sup>.

### **Antiviral ilaçlar ve Ribavirin Kullanımı**

Bir guanozin analogu olan ribavirin, VKA'larda özellikle KKKA, Lassa ateşi ve Hantavirus enfeksiyonlarında kullanılan tek antiviral ilaçtır. Ribavirinin Lassa ateşi tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir, hastalığın ilk 6 gününde verilen ribavirinle fatalite % 55'ten %5'e inmiştir <sup>(10, 11)</sup>. Ayrıca, kronik hepatit C virusu enfeksiyonunda interferonla kombine olarak, respiratuar sinsisyum virusu (RSV) enfeksiyonlarında da kullanılır. KKKA virusunun yer aldığı Bunyaviridae ailesindeki viruslar genel olarak ribavirine duyarlıdır <sup>(12)</sup>. 1991'de Çin'de yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada ribavirinin hantavirus enfeksiyonunda mortaliteyi belirgin olarak azalttığı bildirilmiştir. Yazarlar, özellikle erken evrede kullanımın daha etkili olduğunu bildirmişlerdir <sup>(13)</sup>.

### **Laboratuvar Çalışmaları**

Ribavirinin, in vitro çalışmalarda KKKA virusuna karşı etkili olduğu bulunmuştur <sup>(14, 15)</sup>. Ribavirinin in vitro inhibe edici konsantrasyonlarda makromoleküler sentezi ve sitokin yanıtını inhibe ettiği de gösterilmiştir <sup>(16)</sup>. Farelerde ribavirinin karaciğerde KKKA virusunun çoğalmasını belirgin olarak azalttığı ve mortaliteyi düşürdüğü belirtilmiştir <sup>(14)</sup>. Ribavirinin, etki mekanizması tam olarak bilinmese de in vitro bir çalışmada, viral aktiviteyi inhibe ettiği ve bazı KKKA virusu suşlarının diğerlerine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir <sup>(15)</sup>. Alternatif ilaçlar arasında ribavirinin KKKA'ya karşı en etkili ilaç olduğu bildirilmiştir <sup>(17)</sup>.

### **Gözlemsel Çalışmalar**

Ribavirinin, gözlemsel çalışmalarda yararlı olduğu belirtilmiştir <sup>(4, 18-22)</sup>. Plasebo kontrollü randomize kontrollü çalışmalar Helsinki deklarasyonu uyarınca etik dışıdır <sup>(23)</sup>. Randomize kontrollü çalışma yapılamayacağı için gözlemsel çalışmalar önem kazanmaktadır. Bu konuda yapılacak klinik gözlemsel çalışmalarda en temel sonuç ölçütü ölümlerdir. İlacın etkili olup olmadığı, hastaların klinik seyirlerinin titiz bir şekilde gözlenmesiyle kestirilebilir. Ancak belli başlı karıştırıcı değişkenler kontrol edilmelidir. Buna göre,

1. **Erken Başlamak.** Semptomların başlangıç günü ilaca farklı yanıt alınmasının nedenleri arasında en başta gelir. Hastalığın ileri safhasında kanamalar başladığında geç kalınmış olabilir. KKKA'da ribavirin özellikle erken dönemde etkilidir <sup>(18, 22, 24-28)</sup>. Vireminin olduğu erken dönem, ilk yedi gün tedavinin etkinliği açısından önemlidir (Şekil 1). Kanamalar başladıktan sonra ribavirin etkinliği tartışmalıdır. Çünkü o dönemde viremi sonlanır ve sitokin fırtınası ile birlikte immünolojik yanıt devreye girer. Erken dönemden sonra steroid kullanımının da yararlı olabileceği ileri sürülmüştür <sup>(22)</sup>.

2. **Ciddiyet skoru.** Geriye dönük gözlemsel çalışmalarda ciddi ve hafif seyirli hastalar ayrı ayrı tabakalanmalıdır. Aksi takdirde hatalı sonuç kaçınılmazdır. Bu açıdan mutlaka ciddiyet skorlaması yapılmalıdır <sup>(22)</sup>.

3. **Oral ilaç kullanımı.** İlacın başlamasında var olan gastrointestinal semptomların varlığı önemlidir. Hematemezi olan bir hastada ilacın etkin serum düzeyine ulaşması beklenemez.

Toplam tedavi süresi 10 gündür (başlangıçta 30 mg/kg ve sonra dört gün boyunca her altı saatte bir 15 mg/kg ve altı gün boyunca sekiz saatte bir 7.5 mg/kg). KKKA'lı hastalarda yapılan çalışmalarda ribavirine bağlı yan etki bildirilmemiştir.

Ribavirinin yararlı olmadığını ifade eden bir çalışmada, ribavirin alan grupta ölüm oranı %7, almayan grupta %12 olarak bildirilmiş, ancak yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşamadığı için istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir<sup>(29)</sup>. Buradan yola çıkarak, ribavirinin etkisinin tartışmalı olduğunu iddia etmek doğru bir yaklaşım değildir. Yazarlara yukarıda belirtilen temel epidemiyolojik ilkeler anımsatılmış<sup>(30)</sup> ve tatmin edici bir yanıt alınamamıştır. Yazıda imzası bulunan yazarların bir kısmının, sonraki yazılarında tam tersi yönde bulgularını yayınlamış oldukları göz önüne alınmalıdır.

Ribavirinin KKA tedavisinde etkin olduğunu gösteren en önemli çalışmalardan birinde, hastaların ciddiyet skorlaması da yapılmıştır<sup>(22)</sup>. Skorlama, trombosit sayısı, kanama, fibrinojen düzeyi, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve uyku halini içermektedir. Çalışmaya 2004-2011 yıllarında Ankara Numune Hastanesinde yatan 281 hasta dahil edilmiş, örneklemin büyük olması sayesinde istatistiksel anlamlılığa ulaşılmıştır. Fataliteyi belirleyen çok değişkenli analiz modeline ciddiyet skoru ve ribavirin kullanımı birlikte konulmuş ve fatalite açısından her iki parametre de anlamlı bulunmuştur. Ribavirin kullanımı fataliteyi ciddi ölçüde azaltmaktadır (Odds oranı, 0.04; %95 güven aralığı, .004-48, p=0.01). Bu çalışmanın sonuçları erken dönemde ribavirin kullanımını ciddi ölçüde desteklemektedir.

Ribavirinin KKA'daki kullanımında bilimsel çalışmalar devam etse de, uluslararası rehberlerin ve otoritelerin önerileri açıktır. Ribavirin özellikle erken dönemde tedavi amaçlı ve yüksek riskli durumlarda temas sonrası profilaksi ("post-exposure prophylaxis") amaçlı olarak mutlaka kullanılmalıdır. Uluslararası kuruluşlardan, Avrupa Hastalıklardan Korunma ve Kontrol Merkezi (ECDC) 2008 raporuna göre ribavirin erken dönemde etkilidir. Bu raporda, ribavirin etkinliğinin belirlenmesi için yapılacak randomize kontrollü çalışmanın etik olmayacağı açık olarak belirtilmiştir<sup>(31)</sup>. Ribavirin, Dünya Sağlık Örgütü'nün "Temel ilaçlar" listesinde Mart 2007 tarihinden itibaren KKA'ya etkili bir ilaç olarak yer almıştır. Amerika Birleşik Devletleri Hastalıklardan Korunma ve Kontrol Merkezi (CDC) tarafından da randomize kontrollü çalışma bulunmamasına karşın yararlı olduğu belirtilmiştir.

Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID)'nin 27-28 Haziran 2008'de İstanbul'da Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klinik) Derneği'nin ev sahipliğinde düzenlenen ve 22'si Arjantin, ABD, İngiltere, Almanya, İsviçre, İtalya, İsviçre, Fransa, Yunanistan, Güney Afrika, İspanya, Slovenya, İran, Türkiye ve Belçika'dan, 10'u Türkiye'den olmak üzere toplam 32 bilim insanının konuşmacı olarak katıldığı "Viral Kanamalı Ateşler" toplantısının sonuç bildirisinde, ribavirinin KKA enfeksiyonunun özellikle erken evresinde mutlaka kullanılması gerektiği belirtilmiştir. Bu konuda randomize plasebo kontrollü çalışma yapmanın mümkün olmayacağı tüm katılımcılar tarafından paylaşılmıştır.

Bugüne kadar KKA enfeksiyonunda ribavirine bağlı yan etki bildirilmemiştir. Gebelerde kullanımı önerilmez.

### **Yeni Antiviral İlaçlar**

Yeni tedavi seçenekleri için yapılan çalışmalar, muhtemelen ilaçların taranması veya yeni moleküllerin geliştirilmesi şeklinde olmaktadır. Yeni ilaç adaylarından ribamidin, ribavirinden 4.5-8 kat daha az antiviral etkili bulunmuş ve diğer ilaçlardan 6-azaüridin, selenazofurin ve tiazofurinin anlamlı bir antiviral etkiye sahip olmadıkları saptanmıştır<sup>(24)</sup>. Dinamin ailesinden interferon indükleyen yeni tanımlanmış bir GTPaz olan MxA'nın

KKKA viral RNA replikasyonunu engellediği belirtilmiştir <sup>(24)</sup>. Nükleokapsid bileşenleriyle etkileşerek yeni virus parçacıklarının üretimini inhibe etmektedir. Son Ebola virusu hastalığı salgınından sonra çok sayıda ilaç geliştirme çalışmaları başlamıştır. Bunlar arasında favipiravir <sup>(32)</sup>, brinsidofovir, ZMapp <sup>(33)</sup>, TKM-Ebola <sup>(34)</sup>, "antisense" oligonükleotidler (PMOs) <sup>(35)</sup>, BCX4430 <sup>(36)</sup> sayılabilir. Tüm bu ilaçlar faz I veya faz II aşamasındadırlar.

### ***Konvalesan plazma***

Ebola virusu hastalığı salgını sonrasında denenmiş olmasına karşın olumlu ve umut veren sonuçlardan söz edilemez. Arjantin kanamalı ateşinde uygun şekilde titrasyonu yapılmış konvalesan plazmanın ilk sekiz günde verilmesinin fatalite oranını %15-30'dan %1'e düşürdüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu tedavi, tedavi edilenlerin %10'unda ateş, serebellar bulgular ve kraniyal sinir tutulumuyla nitelenen nörolojik bir tabloya neden olmuştur. Bu sendrom 7-80 (ortalama 20) gün sonra ortaya çıkmaktadır <sup>(37, 38)</sup>.

Hayvan çalışmalarında, Lassa ateşine karşı da konvalesan plazmanın etkin olduğu saptanmıştır. Ancak, nötralizan antikorların titrasyonunun yüksek düzeyde olması gerekmektedir. Konvalesan serum uygulaması Ebola kanamalı ateşinde denenmiş, ancak başarıya ulaşılamamıştır. KKKA geçirenlerden elde edilen konvalesan plazmanın pasif immünoterapi olarak uygulanması, yedi hastada yararlı bulunmuştur <sup>(39)</sup>. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, KKKA virusuyla infekte olan hastalara uygulanan hiperimmün globulin tedavisinin ölümü engellenmesinde anlamlı bir katkısı saptanamamıştır <sup>(40)</sup>.

### ***Koagülasyon modülatörleri***

Septik şokta prokoagülan ve antikoagülan dengesine dayanan ajanların kullanımı literatürde önemli bir yer tutmaya başlamıştır. Bu amaçla, heparin, antitrombin III, doku faktörü inhibitörü, aktive protein C'nin etkili oldukları gösterilmiş ve FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak son çalışmalar bu konuda bazı kuşku uyandırmaktadır. Ayrıca, protein C kullanımı da ciddi kanamalarla sonuçlanabilmektedir <sup>(41, 42)</sup>. Ebola virusuyla infekte maymunlarda yapılan küçük bir çalışmada, temas sonrası profilakside aktive protein C kullanımı yararlı bulunmuştur (%18). Septik şokta ve DİK'te heparin kullanımı tartışmalıdır <sup>(43)</sup>.

### ***İmmün modülatörler***

Septik şokun patogeneğinde aşırı aktif immün yanıtın varlığı, çeşitli immün modülatörlerin gündeme gelmesine neden olmuştur. Bunlar arasında, ibuprofen, kortikosteroidler, anti-TNF- $\alpha$ , nitrik oksid inhibitörleri ve çeşitli interlökinler sayılabilirse de, bugüne kadar hiçbirinin etkinliği tam olarak gösterilmiş değildir.

### ***Antibiyotik kullanımı ve sekonder infeksiyonlar***

Kesin tanı konuluncaya kadar, hastaların yaşadıkları bölgeye göre değişmek üzere, ayırıcı tanıda dışlanamayan endemik olan infeksiyonlara yönelik antibiyotik ajanlar kullanılabilir. Bu amaçla düşünülebilecek ilaç doksisisiklidir.

### ***Ağrı kontrolü***

Ağrı olması durumunda oral asetaminofen veya opioidler yeğlenmeli, ve hematoma gelişmemesi için intramüsküler ve subkütan enjeksiyonlardan, salisilatlar veya non-steroidal antiinflatuar ilaçlardan kaçınılmalıdır.

### ***Gebelikte ribavirin kullanımı***

Annenin yaşamının kurtarılması için fetusun tahliyesi gerekebilir; yenidoğanlarda fatalite oranı yüksektir <sup>(44)</sup>. Ribavirin kullanımı gebelikte önerilmez ama annenin yaşamının kurtarılması için gerekli olabilir. Kanıtlanmış KKKK tanısı alan bir gebede ribavirin kullanılmış, anne ölmemiş ve sağlıklı olarak bebeğini doğurmuştur <sup>(45)</sup>.

### ***Kırım-Kongo Kanamalı Ateşinde Risk Grupları ve Korunma*** <sup>(46)</sup>

Kene ısırmasına maruz kalan insanlar ana risk grubunu oluşturmaktadır. Endemik bölgelerde yaşayan insanlar, kenelerin yoğun olduğu bölgelerden uzak durmak, sık sık kene ısırıklarını kontrol etmek, vücudun açık yerlerini kapatmak gibi kişisel korunma önlemlerine dikkat etmelidirler.

Veterinerler, mezbaha işçileri, dış ortamlarda çalışanlar ve hayvancılıkla uğraşanlar risk altındadırlar. Hayvan kesimi yapan işçiler hastalığa yakalanabilirler <sup>(20,37,50)</sup>. Hayvan kesimi sırasında kenelere maruz kalmanın asıl riski oluşturduğu bazı olgularda ileri sürülmüştür <sup>(47)</sup>. Hayvancılıkla uğraşanlar eldiven ve uzun önlükler kullanmalı, enfekte doku ve kan ile temas etmemelidirler. Ayrıca deri koruyucu kimyasallar da kullanılabilir <sup>(46)</sup>.

### ***Temas sonrası profilaksi***

Endemik bölgelerde hastanede çalışan sağlık çalışanları, özellikle ağız, burun, dişeti, vagina ve enjeksiyon yerinden kanaması olan hastaların izlemi sırasında ciddi risk altındadırlar. Sağlık çalışanlarına KKKK bulaşması ve ölümler, toplumdaki salgınlarla paralel olarak bildirilmektedir. Bugüne kadar, Pakistan, Irak, Güney Afrika, Arnavutluk, Moritanya, İran, Rusya, Birleşik Arap Emirlikleri, Almanya, Hindistan ve Türkiye'den sağlık çalışanları arasında mesleksi KKKK bildirilmiştir <sup>(48-71)</sup>. Eldiven, uzun önlük, maske ve gözlük kullanma gibi bariyer önlemleri mutlaka kullanılmalıdır. Basit bariyer önlemlerinin etkili olduğu bildirilmiştir. Türkiye'deki salgından sonra risk altında bulunan sağlık çalışanları serolojik olarak taranmış ve sağlık çalışanlarında enfeksiyon saptanmamıştır <sup>(72)</sup>. Bu durum, bariyer önlemlerine uyumun yüksek olmasıyla ilişkili bulunmuştur.

KKKK saptanmış bir hastadan eline iğne batması veya hasta bakımında yakın temas gibi yüksek riskli durumlarda ribavirinle profilaksi önerilir <sup>(48)</sup>. Bugüne kadar yayımlanmış tüm KKKK ile enfekte sağlık çalışanlarını inceleyen bir sistematik derlemede, ileri derecede riskli 145 sağlık çalışanından temas sonrası ribavirin başlananlarda enfeksiyon gelişmemiş ve ölüm görülmemiştir <sup>(73)</sup>. Türkiye'de izlenen olguları bildiren Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>(55)</sup> ve Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi <sup>(58)</sup>'nin yayınlarında ribavirinle temas sonrası kullanımı önerilmiştir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öldükten sonra KKKK tanısı konulan bir hastayla temas eden 53 sağlık çalışanının durumu incelenmiştir. Bu incelemede, hastanın KKKK'dan öldüğü anlaşıldığında, eline iğne batan ya da bir metre dahilinde temas içinde bulunan en yüksek riskli 12 sağlık çalışanına ribavirin başlanmış ve hiçbir sağlık çalışanında enfeksiyon gelişmemiştir <sup>(74)</sup>.

Yakın temas veya iğne batması söz konusu değilse, kişiler gūnaşırı tam kan sayımıyla izlenebilir ve gerekirse en kısa sürede ribavirin başlanmalıdır.

## Sonuç

Erken ribavirin kullanımı fataliteyi anlamlı olarak azaltmaktadır. KKKA virusuna maruz kalınması durumunda mutlaka en kısa sürede ribavirin verilmelidir. Türkiye’de KKKA’nın ilk saptandığı 2003 yılından itibaren her fırsatta ifade ettiğimiz bu yaklaşım, son raporlarla daha da güçlü bir arka plana ulaşmıştır. Temas sonrası profilakside yararlı olduğunu kabul etmek, ilacın erken dönemde etkili olduğunu kabul etmek anlamına gelmektedir.

**Tablo 1. Kırım-Kongo Kanamalı Ateşli Olgularına Yaklaşım İçin Algoritma**

### **Şüpheli Olgunun Değerlendirilmesi**

Klinik belirtiler (Ateş, myalji, kanamalar)

Öykü

- i. Endemik bölgeden gelmiş olmak
- ii. Endemik bölgelerde aktiviteler (piknik, gezi gibi)
- iii. Kene ısırması
- iv. Endemik bölgede hayvancılıkla uğraşma

Laboratuvar testleri (Trombositopeni ve lökopeni; AST, ALT, LDH ve CPK yükselmesi)

### **Koruyucu önlemler**

- a. Hastanın izolasyonu
- b. Sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi ve eğitimi
- c. Bariyer önlemlerinin kullanılması

### **Tanının kesinleştirilmesi**

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve ELISA testi için serum

- a. IgM antikor veya PCR testi pozitifliği tanıyı kesinleştirir.
- b. Ayırıcı tanı için serum

### **Tedavi kararları**

1. Ciddiyet ölçütlerine göre ve erken saptanan olgulara ribavirin başlanmalıdır.
2. Tanı kesinleştirilmemişse diğer olası etkenlerin gözden geçirilmesi gerekir. Doksisisiklin veya eşdeğeri ilaç başlanmalıdır.
3. Hematolojik destek
  - a. Hemostazın iyileştirilmesi için taze donmuş plazma
  - b. Trombosit süspansiyonları
4. Solunum desteği

### **İzlem**

1. Hastalığın relapsı yoktur. Bu nedenle hastalığı geçirmiş kişilerin özel olarak izlenmesi gerekmez.

2. Yüksek riskli (kan sıçraması, kesici ve delici aletle yaralanma ve <1 m temas) temasta en kısa sürede ribavirin başlanmalıdır. Düşük riskli temasta (hastaya >1 m mesafeden bakım) izlemek gerekir.

## Kaynaklar

1. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Lancet Infect Dis. 2006;6(4):203-14.
2. Ergonul O, Whitehouse CA. Introduction. In: Ergonul O, Whitehouse CA, editors. Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective. Dordrecht (NL): Springer; 2007. p. 3-11.
3. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. Curr Opin Virol. 2012;2(2):215-20.
4. Ergonul O, Celikbas A, Dokuzoguz B, Eren S, Baykam N, Esener H. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. Clin Infect Dis. 2004;39(2):284-7.

5. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, Yilmaz M, Sonmez M, Caylan R, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(8):1379-84.
6. Bakir M, Ugurlu M, Dokuzoguz B, Bodur H, Tasyaran MA, Vahaboglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J Med Microbiol*. 2005;54(4):385-9.
7. Peters CJ, Zaki SR. Overview of viral hemorrhagic fevers. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens, and Practice*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2006. p. 726-33.
8. Ergonul O, Battal I. Potential sexual transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever infection. *Jpn J Infect Dis*. 2014;67(2):137-8.
9. Blumberg L, Enria D, Bausch DG. Viral haemorrhagic fevers. In: Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White NJ, editors. *Manson's Tropical Diseases*. London: Elsevier Saunders; 2014. p. 171-94.
10. McCormick JB, King IJ, Webb PA, Scribner CL, Craven RB, Johnson KM, et al. Lassa fever. Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med*. 1986;314(1):20-6.
11. Bausch DG, Hadi CM, Khan SH, Lertora JJ. Review of the literature and proposed guidelines for the use of oral ribavirin as postexposure prophylaxis for Lassa fever. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1435-41.
12. Sidwell RW, Smee DF. Viruses of the Bunya- and Togaviridae families: potential as bioterrorism agents and means of control. *Antiviral Res*. 2003;57(1-2):101-11.
13. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis*. 1991;164(6):1119-27.
14. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res*. 1993;22(4):309-25.
15. Watts DM, Ussery MA, Nash D, Peters CJ. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever viral infectivity yields in vitro by ribavirin. *Am J Trop Med Hyg*. 1989;41(5):581-5.
16. Heagy W, Crumpacker C, Lopez PA, Finberg RW. Inhibition of immune functions by antiviral drugs. *J Clin Invest*. 1991;87(6):1916-24.
17. Paragas J, Whitehouse CA, Endy TP, Bray M. A simple assay for determining antiviral activity against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Antiviral Res*. 2004;62(1):21-5.
18. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res*. 2008;78(1):125-31.
19. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid M, McCormick JB. Crimean Congo-haemorrhagic fever treated with oral ribavirin. *Lancet*. 1995;346(8973):472-5.
20. Mardani M, Jahromi MK, Naieni KH, Zeinali M. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of crimean-congo hemorrhagic fever in Iran. *Clin Infect Dis*. 2003;36(12):1613-8.
21. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. *J Infect*. 2006;52(3):207-15.
22. Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gok SE, Baykam N, Eroglu MN, Ergonul O. Severity Scoring Index for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and the Impact of Ribavirin and Corticosteroids on Fatality. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1270-4.
23. Arda B, Aciduman A, Johnston JC. A randomised controlled trial of ribavirin in Crimean Congo haemorrhagic fever: ethical considerations. *J Med Ethics*. 2012;38(2):117-20.
24. Ergonul O. Treatment of Crimean Congo Hemorrhagic Fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, editors. *Crimean Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer; 2007. p. 245-60.
25. Tasdelen Fisgin N, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in the therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009.
26. Izadi S, Salehi M. Evaluation of the efficacy of ribavirin therapy on survival of Crimean-Congo hemorrhagic fever patients: a case-control study. *Jpn J Infect Dis*. 2009;62(1):11-5.
27. Sharifi-Mood B, Metanat M, Ghorbani-Vaghei A, Fayyaz-Jahani F, Akrami E. The outcome of patients with crimean-congo hemorrhagic Fever in zahedan, southeast of iran: a comparative study. *Arch Iran Med*. 2009;12(2):151-3.
28. Ozbey SB, Kader C, Erbay A, Ergonul O. Early use of ribavirin is beneficial in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2014;14(4):300-2.
29. Elaldi N, Bodur H, Ascioğlu S, Celikbas A, Ozkurt Z, Vahaboglu H, et al. Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *J Infect*. 2009;58(3):238-44.
30. Ergonul O. DEBATE (see Elaldi N et al, Efficacy of oral ribavirin treatment in Crimean-Congo haemorrhagic fever: a quasi-experimental study from Turkey. *Journal of Infection* 2009; 58: 238-244): Biases and misinterpretation in the assessment of the efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect*. 2009;59(4):284-6; author reply 6-9.

31. ECDC. Consultation on Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Prevention and Control. Stockholm: 2008.
32. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smeets DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013;100(2):446-54.
33. Qiu X, Wong G, Audet J, Bello A, Fernando L, Alimonti JB, et al. Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature.* 2014;514(7520):47-53.
34. Thi EP, Mire CE, Lee AC, Geisbert JB, Zhou JZ, Agans KN, et al. Lipid nanoparticle siRNA treatment of Ebola-virus-Makona-infected nonhuman primates. *Nature.* 2015;521(7552):362-5.
35. Warren TK, Shurtleff AC, Bavari S. Advanced morpholino oligomers: a novel approach to antiviral therapy. *Antiviral Res.* 2012;94(1):80-8.
36. Warren TK, Wells J, Panchal RG, Stuthman KS, Garza NL, Van Tongeren SA, et al. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature.* 2014;508(7496):402-5.
37. Enria DA, Briggiler AM, Fernandez NJ, Levis SC, Maiztegui JI. Importance of dose of neutralising antibodies in treatment of Argentine haemorrhagic fever with immune plasma. *Lancet.* 1984;2(8397):255-6.
38. Enria DA, Mills JN, Flick R, Bowen MD, Bausch D, Shieh W-J, et al. Arenavirus Infections. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, editors. *Tropical Infectious Diseases Principles, Pathogens and Practice*, 2nd Ed Philadelphia (PA): Elsevier Churchill Livingstone; 2006. p. 734-55.
39. Vassilenko SM, Vassilev TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet.* 1990;335(8692):791-2.
40. Kubar A, Haciomeroglu M, Ozkul A, Bagriacik U, Akinci E, Sener K, et al. Prompt administration of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus hyperimmunoglobulin in patients diagnosed with CCHF and viral load monitoring by reverse transcriptase-PCR. *Jpn J Infect Dis.* 2011;64(5):439-43.
41. Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1699-713.
42. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001;344(10):699-709.
43. Bausch DG. Marburg and Ebola viruses. PIER: The Physicians' Information and Education Resource American College of Physicians, electronic publication: <http://pieracponlineorg/physicians/diseases/d891/d891html> [Internet]. 2006.
44. Ergonul O, Celikbas A, Yildirim U, Zenciroglu A, Erdogan D, Ziraman I, et al. Pregnancy and Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(6):647-50.
45. Dizbay M, Aktas F, Gaygisiz U, Ozger HS, Ozdemir K. Crimean-Congo hemorrhagic fever treated with ribavirin in a pregnant woman. *J Infect.* 2009;59(4):281-3.
46. Whitehouse CA. Risk Groups and Control Measures for Crimean Congo Hemorrhagic Fever. In: Ergonul O, Whitehouse CA, editors. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer; 2007. p. 273-80.
47. Fisher-Hoch SP, McCormick JB, Swanepoel R, Van Middlekoop A, Harvey S, Kustner HG. Risk of human infections with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in a South African rural community. *Am J Trop Med Hyg.* 1992;47(3):337-45.
48. Tarantola A, Ergonul O, Tattevin P. Estimates and Prevention of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Risks for Health care workers. In: Ergonul O, Whitehouse CA, editors. *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective*. Dordrecht (NL): Springer; 2007. p. 281-94.
49. Akhtar J. Crimean-Congo haemorrhagic fever: An alert for health care workers. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2005;15(12):751-2.
50. Altaf A, Luby S, Ahmed AJ, Zaidi N, Khan AJ, Mirza S, et al. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment. *Trop Med Int Health.* 1998;3(11):878-82.
51. Aradaib IE, Erickson BR, Karsany MS, Khristova ML, Elageb RM, Mohamed ME, et al. Multiple Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains are associated with disease outbreaks in Sudan, 2008-2009. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(5):e11159.
52. Athar MN, Baqai HZ, Ahmad M, Khalid MA, Bashir N, Ahmad AM, et al. Short report: Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69(3):284-7.
53. Bangash SA, Khan EA. Treatment and prophylaxis with ribavirin for Crimean-Congo Hemorrhagic Fever—is it effective? *J Pak Med Assoc.* 2003;53(1):39-41.
54. Bulut C, Yilmaz GR, Karakoc E, Onde U, Cokak-Tufan Z, Demiroz AP, editors. Risk of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever among Healthcare Workers. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2009; Helsinki: Clinical Microbiology and Infection.

55. Celikbas AK, Dokuzoguz B, Baykam N, Gok SE, Eroglu MN, Midilli K, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever among Health Care Workers, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(3):477-9.
56. Chinikar S, Shayesteh M, Khakifirouz S, Jalali T, Rasi Varaie FS, Rafigh M, et al. Nosocomial infection of Crimean-Congo haemorrhagic fever in eastern Iran: case report. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(4):252-5.
57. Conger NG, Paolino KM, Osborn EC, Rusnak JM, Gunther S, Pool J, et al. Health care response to CCHF in US soldier and nosocomial transmission to health care providers, Germany, 2009. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(1):23-31.
58. Guner R, Hasanoglu I, Tasyaran MA, Yapar D, Keske S, Guven T, et al. Is ribavirin prophylaxis effective for nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever? *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2014;14(8):601-5.
59. Hasan Z, Mahmood F, Jamil B, Atkinson B, Mohammed M, Samreen A, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever nosocomial infection in a immunosuppressed patient, Pakistan: case report and virological investigation. *J Med Virol.* 2013;85(3):501-4.
60. Mardani M, Keshkar-Jahromi M, Ataie B, Adibi P. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus as a nosocomial pathogen in Iran. *Am J Trop Med Hyg.* 2009;81(4):675-8.
61. Mardani M, Rahnavardi M, Rajaeinejad M, Naini KH, Chinikar S, Pourmalek F, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers in Iran: a seroprevalence study in two endemic regions. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(3):443-5.
62. Mishra AC, Mehta M, Mourya DT, Gandhi S. Crimean-Congo haemorrhagic fever in India. *Lancet.* 2011;378(9788):372.
63. Nabeth P, Cheikh DO, Lo B, Faye O, Vall IO, Niang M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Mauritania. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(12):2143-9.
64. Naderi HR, Sarvghad MR, Bojdy A, Hadizadeh MR, Sadeghi R, Sheybani F. Nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect.* 2011;139(6):862-6.
65. Naderi HR, Sheybani F, Bojdi A, Khosravi N, Mostafavi I. Fatal nosocomial spread of Crimean-Congo hemorrhagic fever with very short incubation period. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;88(3):469-71.
66. Papa A, Bino S, Llagami A, Brahimaj B, Papadimitriou E, Pavlidou V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2002;21(8):603-6.
67. Parlak E, Erturk A, Parlak M, Ozkurt Z. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Microbiol Infect Dis.* 2015;5(1):5-9.
68. Patel AK, Patel KK, Mehta M, Parikh TM, Toshniwal H, Patel K. First Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in India. *J Assoc Physicians India.* 2011;59:585-9.
69. Pshenichnaya NY, Nenadskaya SA. Probable Crimean-Congo hemorrhagic fever virus transmission occurred after aerosol-generating medical procedures in Russia: nosocomial cluster. *Int J Infect Dis.* 2015;33:120-2.
70. Tishkova FH, Belobrova EA, Valikhodzhaeva M, Atkinson B, Hewson R, Mullojonova M. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Tajikistan. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012;12(9):722-6.
71. Tulek N, Bulut C, Ergin F, Tuncer-Ertem G, Ataman-Hatipoglu C, Oral B, editors. Unusual nosocomial transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever; two cases report from Turkey. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2010; Vienna, Austria.
72. Ergonul O, Zeller HG, Celikbas A, Dokuzoguz B. The lack of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus antibodies in healthcare workers in an endemic region. *Int J Infect Dis.* 2007;11:48-51.
73. Ergonul O, Kara İ, Celdir M, Keske S, Gonen M, editors. Sağlık çalışanlarında mesleki kırım kongo kanamalı ateşi enfeksiyonu: yayınlanmış olguların sistematik analizi (Exposure to Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Infection among Health Care Workers: A Systematic Analysis) KLİMİK 2016; 2016 9-12 Mart 2016; Antalya, Türkiye. İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği; 2016.
74. Guven G, Altıntaş N, Yörük F, Memikoğlu O, Azap A. Ribavirin prophylaxis among health care workers exposed to Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Infection, Ankara, Turkey. [case series]. In press 2016.



# Ebola Virusu Hastalığı ve Diğerleri

## Doç. Dr. Filiz PEHLİVANOĞLU

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul*

Viral hemorajik ateşler kanama ile seyreden, birçok virüsün neden olduğu genellikle hayatı tehdit eden birçok hastalığı kapsar. Etkenler arasında Flaviviridae, Filoviridae, Arenaviridae ve Bunyaviridae aileleri bulunmaktadır. Flaviviridae ailesinde Sarı humma, Dengue, Kyasanur Ormanı hastalığı, Omsk hemorajik ateşi; Filoviridae ailesinde Marburg ve Ebola; Arenaviridae ailesinde Lassa ateşi, Junin ve Machupo; Bunyaviridae ailesinde Kırım Kongo hemorajik ateşi, Hantavirüs, Rift Vadisi ateşi bulunmaktadır <sup>(1,2)</sup>.

### EBOLA VİRUSU HASTALIĞI

Ebola virüsü insanda yüksek oranda mortal seyreden viral hemorajik ateş nedenlerinden biridir. Filovirüsler içinde yer alan Ebola virusun neden olduğu Ebola Virus Hastalığı insanlarda ve primatlarda sporadik olarak görülse de ciddi derecede kanamalı, yüksek ateşli ve ölümcül seyredebilmektedir. Virüs insanlara vahşi hayvanlardan geçip insandan insana yayılabilir. Mortalite oranı ortalama %50 olup %25 ile %90 arasında değişir. Virüsün doğal kaynağının Afrika'daki meyve yarasaları olduğu düşünülmektedir. Virüsün varlığı bu yarasaların coğrafi dağılımı ile uyusmaktadır. Ebola virüs hastalığı ilk olarak 1976'da Sudan ve Kongo'daki salgınlarda tanımlanmıştır. Virüse Ebola adı Kongo'da Yambuku bölgesindeki Ebola nehrine hitaben verilmiştir. Bundibugyo Ebolavirus, Zaire Ebolavirus, Reston Ebolavirus, Sudan Ebolavirus, Taï Forest Ebolavirus olmak üzere beş farklı türü tanımlanmıştır. Bu tarihten itibaren Afrika'da özellikle Zaire alt tipinin baskın olduğu 24 salgın rapor edilmiştir. Bu salgınların yaşandığı ülkeler: Liberya Cumhuriyeti, Gine Cumhuriyeti, Sierra Leone Cumhuriyeti, Demokratik Kongo Cumhuriyeti (Zaire), Gabon, Güney Sudan, Fildişi Sahilleri, Uganda, Kongo Cumhuriyeti ve Nijerya Cumhuriyeti'dir. 2013 sonlarında Gine'de başlayan Batı Afrika Ebola virüs salgını birkaç ay içinde Liberya, Sierra Leone ve Nijerya'yı da içine alarak en geniş kapsamlı salgın olmuştur.

Salgında son durum:

Salgın, Aralık 2013'te Gine'den başlamış, Liberya, Nijerya ve Sierra Leone'ye kadar yayılmıştır. Bu salgında 28.616 vaka bildirilmiş ve 11.310 ölüm olmuştur. Nijerya 20.10.2014 tarihinde Ebola free bölge ilan edilmiştir. Haziran 2016 itibari ile de Dünya Sağlık Örgütü Gine ve Liberia'da salgının bittiğini bildirmiştir.

Hastalık temas yoluyla insandan insana bulaşır. Enfekte bir kişinin kanı ya da salgılarıyla doğrudan temas, enfekte salgılarıyla kontamine olmuş objelerle temas, defin işlemleri sırasında cenazeye doğrudan temas ve hasta bakımıyla uğraşırken enfekte salgılarıyla teması olan aileler ve arkadaşlar aracılığıyla yayılmaktadır. İyileşen erkek hastaların spermleri yoluyla hastalığı yedi haftaya kadar bulaştırması mümkündür. Virus anne sütünde de 16 aya kadar bulunabilir.

Ebola virüsü hastalığı için kuluçka dönemi 2-21 gün arasında değişebilir, ancak vakaların büyük kısmında yaklaşık yedi gün içinde hastalık belirtileri görülmektedir. Hastalık yüksek ateş ve özgün olmayan ilk bulgular ile başlar. Ateş, baş ağrısı, kas ve eklem ağrısı, halsizlik, ishal, kusma, mide ağrısı ve iştahsızlık olabilir. Genellikle, ağır vakalarda sık olarak hemorajik belirtiler görülmektedir. Ölüm genellikle septik şok, çoklu organ yetmezliği ve yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu (DIC) ile olur <sup>(3)</sup>.

Hastalığın tanısında antijen tespit testleri (hızlı tanı testleri ve ELISA), serum nötralizasyon testi, RT-PCR ve virüs izolasyonu kullanılabilir. Hızlı tanı testlerinin kullanımı hem nosokomiyal bulaşı engeller hem de epideminin sınırlanmasında rol oynar<sup>(4)</sup>.

Hastalığın özgün bir tedavisi bulunmamaktadır. Deneysel tedavi çalışmaları devam etmektedir. Tedavide yaklaşım destek tedavisi şeklindedir. Hastalıktan korunma için izolasyon önlemleri büyük önem taşımaktadır. Virüs ile ilişkili aşı çalışmaları devam etmektedir. Ancak henüz onaylanmış bir aşı olmamakla birlikte aday olan aşı çalışmaları vardır<sup>(5,6)</sup>.

## **DENGUE**

Dengue virüsü *Aedes aegypti* türü sivrisineklerle taşınan Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsüdür. Son yüzyılda Dengue hastalığı insidansı tüm dünyada dramatik olarak artmaktadır. Yaklaşık olarak dünya nüfusunun yarısı bu hastalık tehditi ile karşı karşıyadır. Hastalık tropikal ve subtropikal bölgelerde etkindir. Hastalık insanlar arasında aedes-insan-aedes enfeksiyon zinciri ile devam eder. Laboratuvar tanısı real time PCR ve ELISA yöntemleriyle saptanabilir. Hastalık genellikle grip benzeri semptomlarla seyreder. Ancak nadiren ciddi Dengue hastalığı gelişip ölümcül komplikasyonlarla seyredebilir. Özgül bir tedavisi olmamakla birlikte erken tanı ve iyi bir tıbbi bakımla mortalite %1'in altında kalır. Korunma yöntemlerinin başında sivrisinekle mücadele gelmektedir. İçme ve kullanma sularının sağlıklı koşullarda ulaştırılması, alt yapı sisteminin kurulması gibi temel önlemler alınmalıdır<sup>(7)</sup>.

## **SARI HUMMA**

Etken *Aedes aegypti* türü sivrisineklerle bulaşan Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsüdür. Güney Amerika ve Afrika'da bulunmaktadır. 'Sarı' adı bazı hastaları etkileyen sarılık nedeniyledir. Hastalık ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, sarılık ve halsizlikle seyreder. Vakaların az bir kısmında ciddi hastalık gelişip bunların da yarısı 7-10 günde ölebilir. Laboratuvar tanısında PCR ve serolojik testler kullanılmaktadır. Hastalarda mutlaka aşılama öyküsü sorgulanmalıdır, çünkü aşı sonucu oluşan antikolar serolojik tanıda karışıklığa neden olabilir. Sivrisinek savaşı ile hastalığın kontrolü olasıdır. Korunma için attenüe canlı virüs aşısı kullanılır. Aşı endemik bölgelerde yaşayanlara ve endemik bölgelere seyahat edenlere yapılmalıdır. Seyahatten 10 gün önce aşının yapılması önerilmektedir. Angola ve Demokratik Kongo Cumhuriyetinde Ocak 2016'da başlayan ve şuan için sınırlanan salgında binden fazla kişi etkilenmiş ve 400'den fazla da ölüm olmuştur. Bu salgınla ilgili olarak 17 milyon kişi aşılanmıştır<sup>(8, 9)</sup>.

## **HANTAVİRUS HASTALIĞI**

Hantavirus Bunyaviridae familyasından bir RNA virüsüdür. Hantavirusların doğadaki rezervuarları kemiricilerdir. Hantavirusun insanlara bulaşması enfekte hayvanların idrar, dışkı ve diğer çıkartılarının hasarlı deri ve mukozalara teması veya bu maddelerle enfekte olmuş havadaki aerosolün solunması ve enfekte kemiricinin ısırması ile gerçekleşir. Hantaviruslar, insanlarda Hantavirus nefropatisi (renal sendromla seyreden hemorajik ateş) ve Hantavirusu pulmoner sendromu adı verilen iki tür sendroma neden olurlar. Hantavirus nefropatisinde ölüm %15, pulmoner sendromda %50'ye dek çıkabilir. Hastalık ani yükselen ateş, titreme, genel durum bozukluğu, göz, sırt kas ağrısı ile başlar. Ani göz içi basınç artışına bağlı bulanık görme, sklerada yaygın eritem, peri-orbital ödem hastalığın tipik göz belirtileridir. Tanı için daha çok ELISA, IFA gibi serolojik yöntemlerle antikor araştırılmaktadır. Hastalıktan korunma için kemiricilerle savaş önemlidir. Hantavirus için kullanımda olan bir aşı yoktur.

## Kaynaklar

1. [http://www.who.int/topics/haemorrhagic\\_fevers\\_viral/en/](http://www.who.int/topics/haemorrhagic_fevers_viral/en/) 04.09.2016
2. Gökahmetoğlu S. Hemorajik Ateş Etkeni Viruslar. İnfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2006; 20 (2): 137-144
3. Ebola Virüs Hastalığı Vaka Yönetim Rehberi. T. C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı. Versiyon no 7. 21.03.2016
4. Nouvellet P, Garske T, Mills HL, et al. The role of rapid diagnostics in managing Ebola epidemics. Nature 2015; 3; 528:S109-16. doi: 10.1038/nature16041.
5. Wu XX, Yao HP, Wu NP, et al. Ebolavirus Vaccines: Progress in the Fight Against Ebola Virus Disease. Cell Physiol Biochem 2015;37(5):1641-58. doi: 10.1159/000438531.
6. Martínez MJ, Salim AM, Hurtado JC, Kilgore PE. Ebola Virus Infection: Overview and Update on Prevention and Treatment. Infect Dis Ther 2015; 4(4):365-90. doi: 10.1007/s40121-015-0079-5.
7. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>. 04.09.2016
8. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/en/>. 04.09.2016
9. <http://www.who.int/emergencies/yellow-fever/en/>. 04.09.2016
10. <http://www.who.int/ith/diseases/hantavirus/en/>. 04.09.2016

# Kronik Hepatit B’de Antiviral Direnç ve Klinik Yönetimi

**Prof. Dr. Orhan YILDIZ**

*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri*

Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde etkin ilaçların kullanıma girmesine rağmen olguların pek çoğunda uzun süreli tedavilere gereksinim duyulmaktadır. Nükleozid ya da nükleotid analoglarıyla (NA) yapılan antiviral tedavilerin uzamasıyla antiviral ilaç direnci ortaya çıkmakta ve ciddi komplikasyonlardan tedavi başarısızlığına kadar pek çok soruna neden olmaktadır. Ayrıca bir ilaca direnç gelişmesi, diğerlerinin de çapraz direnç geliştirme riskini artırmaktadır. Bu nedenle direnç gelişmemesi için gerekli tedbirlerin alınması, geliştiğinde saptanması ve uygun stratejilerin geliştirilmesi çok önemlidir. Hepatit B virüsü (HBV) yüksek replikasyon oranı ve DNA polimeraz üzerinde redaksiyon fonksiyonunun eksikliği nedenleriyle yüksek antiviral direnç potansiyeline sahiptir. Antiviral direnç gelişiminde viral uygunluk, ilacın potensi, genetik bariyeri ve kompliyansı gibi önemli faktörler de rol oynamaktadır <sup>(1-4)</sup>.

## Kronik Hepatit B’de Antiviral Direnç

Antiviral direnci polimeraz genindeki bir mutasyonla başlar. Eğer mutasyon virusun ilaca olan duyarlılığını etkileyecek kritik bir bölgede ise viral replikasyon artar. HBV DNA artışından aylar sonra ALT düzeyleri yükselir. Bu durum karaciğer hastalığının ilerlemesine ve fonksiyon bozukluğuna neden olur <sup>(1-4)</sup>. HBV polimeraz genindeki bu mutasyonlar ya ilaca yanıtızlığa yol açar (primer ilaç direnci mutasyonları) ya da dirençli HBV varyantlarının azalmış olan replikasyon kapasitesini artırır (kompansatuvar mutasyonlar) <sup>(5)</sup>. Öte yandan, HBV’nin viral kinetiği nedeniyle KHB’li hiç tedavi almamış bireylerde de NA ile ilişkili mutasyonlar ortaya çıkabilmektedir <sup>(6)</sup>. KHB’de HBV replikasyonu yaklaşık olarak >1012-13 viriyon/gün kapasitesindedir <sup>(7)</sup>. Ayrıca HBV, revers transkriptaz enziminin hata düzeltme yeteneğinden yoksun olması nedeniyle, viral replikasyon sırasında tüm HBV genomunun her bir bazında, 10-5 substitüsyon/baz/siklus olasılığıyla mutasyonlar meydana gelebilmektedir <sup>(8)</sup>. Bir çember biçiminde olan HBV genomundaki düzenlemenin sonucu olarak, revers transkriptaz enzimini kodlayan polimeraz geni ile HBsAg’yi kodlayan yüzey geni çakışma gösterir. Bir bakıma, antiviral tedavinin hedefini kodlayan genle, aşının oluşturduğu antikorların hedefini kodlayan gen, üst üste gelmiştir. KHB’nin NA ile tedavisi sırasında polimeraz geni birtakım mutasyonlara uğrarsa, bu mutasyonlar aynı zamanda HBsAg’nin “a” determinantında da değişikliklere neden olur <sup>(9,10)</sup>. Bu değişiklikler, KHB progresyonunda relapslar, aşıyla HBV enfeksiyonunun önlenememesi, hepatit B immün globülini ile pasif immünizasyonun etkisiz kalması ve HBsAg’nin tanı testlerince saptanamamasıyla sonuçlanabilmektedir <sup>(9)</sup>. Lamivudin tedavide uzun yıllar yaygın olarak kullanılmasının, HBsAg değişikliği gösteren mutantların ortaya çıkmasına yol açabileceği ileri sürülmüştür. “Antiviral drug-associated potential vaccine escape mutant” (ADAPVEM) şeklinde adlandırılan bu mutantlar nedeniyle KHB’nin NA ile tedavisiyle ilgili olarak pol geninin yanı sıra S geninin de analiz edilmesi yararlı olabilir <sup>(10)</sup>. Genomundaki değişiklikler kalıcı olabilen böyle dirençli HBV suşları, kişiden kişiye aktarılabilir ve bunun halk sağlığı üzerinde önemli etkileri olabilir <sup>(10,11)</sup>. Bu nedenle KHB’li bir hastada etkin

bir NA tedavisi, ilaca dirençli suşların seçilmesini önlemeli ve meydana gelen tüm viral varyantları baskılayabilmelidir <sup>(12)</sup>. KHB'li hastaların NA tedavilerinde HBV genomunun revers transkriptaz bölgesi, primer ilaç direnci mutasyonları yönünden analiz edilirken, bu bölgeyle çakışan S geni mutasyonlarının da birlikte analiz edilmesi metodolojik olarak mümkündür. Bu amaçla HBV DNA'nın analizinde popülasyon sekanslama yönteminin seçilmesi yararlı olacaktır <sup>(13,14)</sup>. Popülasyon sekanslama yöntemiyle bilinen NA direnci mutasyonlarının yanı sıra kompensatuvar mutasyonlar da saptanabilmekte ve yeni mutasyonlar tanımlanabilmektedir. HBV pol geninde NA hedef bölgesinde meydana gelen kompensatuvar mutasyonlar, KHB'li hastaların tedavilerinde gereksiz ya da hatalı ilaç değişiklikleri yapılmasına yol açmaktadır. Hem NA naif hem de lamivudin ve/veya adefovir tedavisi alan KHB hastalarında rtQ215H/Q/P/S kompensatuvar mutasyonları sık saptanmaktadır <sup>(13)</sup>. Bu nedenle NA tedavilerinde yapılacak ilaç değişikliklerinde ve rasyonel bir NA yönetiminde HBV ilaç direnci analizleri yapılması önemlidir.

NA karşı viral direnç ve direncin izlemi ilgili KLİMİK Derneği, Viral Hepatit Çalışma Grubu önerileri şöyledir <sup>(4)</sup>:

Öneriler:

1. HBV ilaç direnci mutasyon analizi klinik tedavi yönetiminin bir parçası olmalıdır.
2. Genetik bariyeri düşük olan ilaç tedavilerindeki rejim değişiklikleri, HBV ilaç direnci analizine göre rasyonel olmalıdır.
3. KHB'li hastaların tedavilerinde gereksiz ya da hatalı ilaç değişiklikleri yapılmasına yol açmamak için kompensatuvar mutasyonlar mutlaka gösterilmelidir.
4. KHB'li bir hastada etkin bir NA tedavisi, ilaca dirençli suşların seçilmesini önlemeli ve meydana gelen tüm viral varyantları baskılamalıdır.
5. HBV genomunun pol geninde primer ve kompensatuvar mutasyonların tümü aynı anda analiz edilmeli ve bu amaçla analiz tekniği olarak HBV DNA popülasyon sekanslama seçilmelidir.
6. HBV genom organizasyonunda, pol geninin tamamen HBsAg proteinini kodlayan yüzey (S) geniyle çakıştığı ve meydana gelen primer ve kompensatuvar mutasyonların HBsAg antijeninin "a" determinantında ve çevresinde bulunan yapı ve fonksiyonları etkileyebildiği akılda tutulmalıdır.

### **Antiviral Direncin Yönetimi**

HBV polimerazın neden olduğu hata düzeltilemediğinden replikasyon süresine ve hızına paralel olarak HBV popülasyonu içerisinde pek çok mutant suş oluşur. Replikasyonun devam etmesi, yeni mutantların oluşumunu ve bunların intrahepatik cccDNA'da arşivlenmesini sağlar. Bu nedenle antiviral tedavide viral replikasyonun tamamen baskılanması en önemli hedefdir. Bu hedefe ulaşılması antivirallerin genetik bariyeri ve potensiyeli birlikte viral replikasyonun hızıyla ilişkilidir. HBV'e bağlı kronik hepatit tedavisinde kullanılan tüm güncel antiviraller yalnızca viral polimerazı hedeflemektedir. Direnç gelişen olgularda kombinasyon tedavileri de vireminin kontrolünde aditif etki sağlamadığından viral replikasyonundaki diğer basamakları hedefleyen yeni antivirallere gereksinim vardır. Bu yeni antiviraller kullanıma girinceye dek gelişen antiviral direncin yönetiminde aşağıdaki tabloya göre tedavi değişiklikleri yapılması önerilmektedir <sup>(13)</sup>.

<b>Tablo. Antiviral direncin yönetiminde tedavi seçenekleri (13)</b>		
<b>Antiviral Direnç</b>	<b>Tedavi yaklaşımı</b>	<b>Ek Öneriler (çapraz direnç olmayan iki ilaç)</b>
Lamivudin direnci	Tenofovir	Lamivudine devam; tenofovir ekle (veya alternatif olarak emtrisitabin/tenofovir)
Telbivudin direnci	Tenofovir	Telbivudine devam; tenofovir ekle
Adefovir direnci	Entekavir	Adefovire devam; tenofovir ekle
Entekavir direnci	Tenofovir	Entekavire devam; tenofovir ekle (veya alternatif olarak emtrisitabin/tenofovir)
Çoklu ilaç direnci	Tenofovir	Tenofovir entekavir kombinasyonu

## Kaynaklar

1. Lok AS, Zoulim F, Locarnini S et al. Antiviral drug-resistant HBV: standardization of nomenclature and assays and recommendations for management. *Hepatology* 2007;46:254-265.
2. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology* 2009;137(5):1593-608.e1-2.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012; 57(1): 167-85.
4. Akhan S, Aynioğlu A, Atahan Cağatay A et al. Kronik Hepatit B Virüsü İnfeksiyonunun Yönetimi *Klinik Dergisi* 2014; 27(Özel Sayı 1): 2-18.
5. Torresi J, Earnest-Silveira L, Deliyannis G, et al. Reduced antigenicity of the hepatitis B virus HBsAg protein arising as a consequence of sequence changes in the overlapping polymerase gene that are selected by lamivudine therapy. *Virology.* 2002; 293(2): 305-13.
6. Locarnini SA, Yuen L. Molecular genesis of drug-resistant and vaccine-escape HBV mutants. *Antivir Ther.* 2010; 15(3): 451-61.
7. Niesters HGM, Pas S, de Man RA. Detection of hepatitis B virus genotypes and mutants: current status. *J Clin Virol.* 2005; 34(Suppl. 1): S4-8.
8. Locarnini SA. Clinical relevance of viral dynamics and genotypes in hepatitis B virus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17(3): 322-28.
9. Torresi J. The virological and clinical significance of mutations in the overlapping envelope and polymerase genes of hepatitis B virus. *J Clin Virol.* 2002; 25(2): 97-106.
10. Clements CJ, Coghlan B, Creati M, Locarnini S, Tedder RS, Torresi J. Global control of hepatitis B virus: does treatment-induced antigenic change affect immunization? *Bull World Health Organ.* 2010; 88(1): 66-73.
11. Thibault V, Olivier CA, Agut H, Katlama C. Primary infection with a lamivudine-resistant hepatitis B virus. *AIDS.* 2002; 16(1): 131-3.
12. Nijhuis M, van Maarseveen NM, Boucher CAB. Antiviral resistance and impact on viral replication capacity: evolution of viruses under antiviral pressure occurs in three phases. *Handb Exp Pharmacol.* 2009; 189: 299-320.
13. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH; American Association for the Study of Liver Diseases. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016;63(1):261-83.

# Kronik Hepatit C'de Antiviral Direnç ve Klinik Yönetimi

## Doç. Dr. Neşe DEMİRTÜRK

*Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar*

Direkt etkili antiviral (DAA) ilaçların kullanıma girmesi, kronik hepatit C (KHC) tedavisi için bir devrim niteliğindedir. Bu ilaçların değişik kombinasyonları ile uygulanan tedavilerde neredeyse tama yakın kalıcı virolojik yanıt (KVY) alınmakta, nöks ve tedavi yanıtızsızlığı görülmemektedir. Dekompanse sirozlu hastalarda bile belirgin iyileşme sağlanmakta ve karaciğer histolojisinde de düzelme görülmektedir <sup>(1)</sup>. DAA ilaçlar, etki ettikleri bölgeye göre 3 ana grupta toplanır <sup>(2)</sup>:

**1.NS3/4A proteaz inhibitörleri:** Telaprevir ve boseprevir (birinci jenerasyon proteaz inhibitörleri), simeprevir, paritaprevir ve asunaprevir (ikinci jenerasyon proteaz inhibitörleri), faldeprevir, grazoprevir

**2. NS5A replikasyon kompleksi inhibitörleri:** Ledipasvir, daklatasvir, ombitasvir, elbasvir

**3. NS5B polimeraz inhibitörleri:** Sofosbuvir (nükleozid analogu) ve dasabuvir (non-nükleozid analogu)

Hepatit C Virus (HCV) hepatit B virusundan farklı olarak replikasyon siklusunun tamamını stoplazmada geçirmekte, konak genomuna integre olmamaktadır. Bu nedenle replikasyona farklı basamaklarda etki eden DAA ilaçların kombinasyon tedavileri, interferon bazlı tedavilere yanıtızsız hastalarda bile, hem tedavi süresini kısaltmakta hem de hastalarda tam kür şansı oluşturmaktadır. Tek endişe bu ilaçlara direnç gelişme olasılığıdır <sup>(3)</sup>.

Genotip (GT) 1 ve GT 4 HCV ile infekte KHC hastalarında önerilen tedavi rejimleri; simeprevir + sofosbuvir ± ribavirin; sofosbuvir + daklatasvir ya da ledipasvir; paritaprevir (ritonavirle güçlendirilmiş) + ombitasvir + dasabuvir (3D rejimi) şeklindedir. Bunlardan hangisi seçilirse seçilsin elde edilen KVY oranları %90'ların üzerinde ve yan etkiler minimumdur <sup>(2)</sup>.

GT 2 ve GT 3 HCV ile infekte hastalarda sofosbuvir + ribavirin; sofosbuvir + daklatasvir ± ribavirin seçeneklerinden biri; GT 5 ve GT 6 HCV ile infekte hastalarda ise sofosbuvir + ledipasvir ya da daklatasvir ± ribavirin seçeneklerinden biri önerilmektedir <sup>(4)</sup>.

HCV yüksek replikasyon kapasitesine sahip bir RNA virusudur. HCV ile infekte hastalarda günde yaklaşık 1010-1012 viryon üretilmektedir. Replikasyonda görev alan HCV RNA-bağımlı RNA-polimeraz enzimi, hata düzeltme yeteneğine sahip olmadığından, bu hızlı replikasyon döngüsü sırasında oluşan mutasyonlar ile, bir çok varyant suşlar ortaya çıkmaktadır. Ortalama olarak her replikasyon siklusunda, her nükleotidde 10-3-10-5 mutasyon oluşur <sup>(5)</sup>. Bu varyantların bir kısmı konak immün sistemi tarafından yok edilmekte ya da kodladıkları proteinlerde işlevsel bozukluk nedeni ile çoğalamamaktadır <sup>(6)</sup>. Günümüzde HCV'nun tanımlanmış 7 GT'i ve 67 subtipi olduğu gibi her hastada da birbirinden farklı bir çok varyant bulunmaktadır. Bu geniş varyant havuzu "quacispecies; türümsü" olarak adlandırılır <sup>(5-7)</sup>. Henüz tedavi almayan hastalarda, ilaç baskısı yokluğunda, türümsüler, doğal olarak, antiviral ilaçlara farklı duyarlılık düzeyleri gösterebilir ve bu hastalara verilecek suboptimal tedaviler sırasında da seçilerek çoğalabilirler <sup>(6)</sup>. Bu nedenle KHC tedavisinin tüm bu genomik çeşitliliğe uygun olması gerekmektedir <sup>(5)</sup>.

Birinci jenerasyon NS3/4 proteaz inhibitörlerinin (telaprevir ve boseprevir) pegile

interferonla (peg-IFN) kombinasyon tedavilerinde hastaların %20'inde tedavi yetersizliği saptanmış olup bu hastalarda dirençle ilişkili HCV varyantları (resistance-associated variants; RAV) izole edilmiştir. Bu suşların telaprevir ve boseprevir arasında çapraz direnç neden olduğu da bildirilmiştir. RAV'ların sıklığı ve çeşitliliği infekte eden HCV subtipi ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilaçlar tek başına kullanıldığında RAV'ların başlangıçta tek mutasyon şeklinde hızlıca ortaya çıktığı, replikasyon sürdüğünde ise birden fazla mutasyona uğrayarak hızla arttığı gözlenmiştir. Ancak bu suşlar ribavirin ve peg-IFN'a duyarlı olup kombinasyon tedavisi ile inhibe olmaktadır. Bu suşların elemine edilmesi ve tedavide kırılma yaşanmamasında, özellikle ribavirin kullanımı anahtar rol oynamaktadır. Birinci jenerasyon proteaz inhibitörlerine dirençli olan varyantlar, tedavi almamış GT 1a (%8.6 sıklıkta) ve GT 1b (%1.4 sıklıkta) HCV ile infekte hastalarda da saptanmasına karşın KVV üzerine bir etkileri olmadığı için tedavi öncesi rutin araştırmaları önerilmemektedir <sup>(2)</sup>.

Antiviral etkinliği diğer birinci jenerasyon proteaz inhibitörlerine göre daha güçlendirilmiş olan simeprevir, daha az yan etkisi olması ve günde tek doz kullanım kolaylığı ile de avantaj taşımaktadır. Ancak simeprevir de, telaprevir ve boseprevir gibi düşük genetik bariyerlidir. Tedavi sırasında seçilerek ortaya çıkan ya da tedavi başlanmadan önce de doğal olarak var olan, simeprevir dirençli RAV'ların varlığı bildirilmektedir <sup>(5,6)</sup>. Simeprevir direncine neden olan Q80K mutasyonu taşıyan RAV'lar, tedaviden önce GT 1a HCV enfeksiyonunda %29.5, GT 1b HCV enfeksiyonunda ise %0.5 sıklıkta görülmektedir (5). Q80K mutasyonu HCV'da simeprevire karşı 10 kat duyarlılık azalmasına neden olur (6). Simeprevir ile peg-IFN+ribavirin kombinasyon tedavisine yanıt alınamayan GT 1a HCV enfeksiyonlu, naiv ve tedavi deneyimli hastalarda, tedavi başarısızlığının Q80K mutasyonu ile ilişkili olduğu ve bu nedenle tedavi öncesinde bu mutasyonun araştırılmasının yararlı olacağı bildirilmektedir <sup>(2)</sup>. Benzer şekilde daha az sıklıkta karşılaşılsa da asunaprevire karşı da Q80K mutasyonu gelişebileceği ve tedavi öncesi araştırılması gerektiği bildirilmektedir. Simeprevire dirençli olan Q80K mutasyonu içeren RAV'lar NS5A ve NS5B inhibitörlerine duyarlıdır ve simeprevir+daklatasvir ya da simeprevir+sofosbuvir kombinasyon tedavilerinde, simeprevir dirençli Q80K mutasyonu içeren RAV'lar, KVV üzerine olumsuz etki gösterememektedir. Bu nedenle tedavi öncesinde bu mutasyonun araştırılması önerilmemektedir <sup>(6)</sup>.

Ülkemizde, KLİMİK Viral Hepatit Çalışma grubu tarafından yapılan, HCV GT 1 ile infekte hastalarda, NS3/4 proteaz inhibitörlerine karşı doğal direncin araştırıldığı bir çalışmada, telaprevir, boseprevir, simeprevir ve faldeprevir dirençleri, sırası ile %15.2, %14.6, %6.2 ve %7.3 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada telaprevir+peg-IFN+ribavirin tedavisine R155K mutasyonu saptanan bir hastada tedavi yanıtı alınmadığı, Q80K mutasyonu saptanan bir hastada tedavi sırasında viral kırılma geliştiği, bu nedenle tedavi öncesinde bu mutasyonların araştırılmasının yararlı olabileceği bildirilmektedir <sup>(8)</sup>.

NS5A replikasyon inhibitörü daklatasvir GT1b ile infekte hastalarda GT1a ile infekte hastalara göre daha etkindir. Bu etkinlik farkı, GT1b hastalarda daklatasvire karşı direnç bariyerinin GT1a hastalara göre daha yüksek olması ile ilişkilendirilmektedir <sup>(6)</sup>. GT1a enfeksiyonunda tek aminoasit (aa) mutasyonu (M28, A30, L31 ve Y93) daklatasvire 400 katlık duyarlılık azalması ile yüksek düzey direnç oluştururken GT 1b enfeksiyonunda bazı bölgelerde tek bir aa (Y93H ve L31V) mutasyonu bazı bölgelerde ise iki aa mutasyonu (Q54H- Y93H) yüksek düzey direnç oluşturmaktadır <sup>(9)</sup>. Daklatasvir dirençli suşların NS3 proteaz ve ve NSB polimeraz inhibitörlerine duyarlı olması nedeni tedavi kombinasyon şeklinde uygulanmakta ve daklatasvir direnci bu şekilde aşılmış olmaktadır <sup>(2,9)</sup>.

Bir başka NS5A replikasyon inhibitörü ledipasvirin, sofosbuvir ile birlikte kullanıldığı kombinasyon tedavisi sonrasında, relaps gelişen düşük orandaki hastada, NS5A bölgesine dirençli varyant suşlar tespit edilmiştir. GT1a ile infekte hastalarda L31M; GT1a ve GT1b ile infekte hastalarda da Y93H mutasyonu içeren RAV görülmüştür. Ancak bu varyantların özellikle GT 1b ile infekte hastalarda KVV üzerinde belirleyici etkisi olmadığı, yüksek viral



yükün (>6 000 000IU/ml HCV RNA) daha belirleyici olduğu bildirilmektedir. Sirozu olan, tedavi öncesinde NS5A RAV'lar tespit edilen GT1 ile infekte hastalarda, 24 haftaya uzatılan tedaviye ribavirin eklemenin KVV arttırmak için en uygun strateji olduğu bildirilmektedir(2). NS5A bölgesindeki L31M polimorfizmi en sık GT2 HCV'de görülmekte olup sıklığı %50-%85 arasında değişmektedir. Ancak tedavi öncesinde araştırılması önerilmez (6).

HCV genomunun genetik değişkenlikler açısından en yüksek korunmuş bölgesi NS5B (RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesi gösteren bölge) gen bölgesidir (5). NS5B polimeraz inhibitörlerinden nükleozid analogu olan sofosbuvir viral genetik dirence oldukça yüksek bariyer oluştururken nonnükleozid dasabuvirde genetik direnç bariyeri daha düşüktür. Bu nedenle sofosbuvire direnç gelişimi daha zordur. İn vitro koşullarda sofosbuvire karşı S282T, L159F ve E341D RAV'larının gelişebildiği bildirilmekte ancak bunun klinik önemi olmadığı düşünülmektedir (9). Sofosbuvir ile peg-IFN+ribavirin kombinasyon tedavisinin değerlendirildiği çalışmalarda, viral kırılmanın görülmediği, KVV oranlarının %62-%85 arasında değiştiği tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmalarda, sofosbuvir duyarlılığını azaltacak herhangi bir NS5B RAV saptanmamış olup relapslar, siroz varlığı, IL 28B genotipi (non-CC) ve GT 1b enfeksiyonu ile ilgili bulunmuştur. Sofosbuvir simeprevir kombinasyon tedavisinde, GT 1 ile infekte hastalarda, KVV oranları %91-%95 arasında değişmektedir. Tedavi başarısızlığı olan hastalarda ise, başarısızlığa yol açacak antiviral direnç gösterilmemiştir (2).

İN vitro çalışmalarda, dasabuvir duyarlılığında 900 katlık azalma ile yüksek düzeyde dasabuvir direncine yol açan mutasyonlar, GT 1b'de C316Y ve Y448C/H iken GT1a'da sadece C316Y aa pozisyonlarındadır. Başka genom bölgelerinde, daha düşük dirence yol açan mutasyonlar da gözlenmiştir. Dasabuvir, ombitasvir+paritaprevir+ritonavir ile birlikte 3D olarak adlandırılan kombinasyon rejimi şeklinde kullanılmaktadır (5). Naiv ya da tedavi deneyimli GT 1 ile infekte hastalarda, (sirotik ve GT 1a enfeksiyonlarında ribavirinle de desteklendiğinde) %91-%99 KVV elde edilmektedir (10). Bu yüksek başarı oranının, birden fazla genom bölgesini hedef alan ilaçların kombinasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte bu kombinasyon NS3/4, NS5A ve NS5B bölgelerinin üçüne de dirençli, farklı RAV'ların aynı anda seçilmesine de neden olabilir (6).

Tablo 1'de DAA ilaçlara karşı gelişen RAV'lar ve görülme sıklıkları gösterilmiştir (Kaynak 6'den Türkçe'leştirilerek alınmıştır).

### **DAA ilaç tedavi yetersizliğinin yönetimi**

Genel olarak, DAA ilaç tedavisi ile başarısızlık, tedavi deneyimli ve sirotik olan GT1a ve GT3 HCV enfeksiyonlu hastalarda, ilaca dirençli suşların ortaya çıkması nedeni ile görülmektedir. Non-sirotik hastalardaki başarısızlık daha çok 12 haftadan kısa tedavi süreleri ile ilişkilidir. Virolojik kırılma hemen hemen hiç görülmemekte olup, varsa, tedavi uyumsuzluğu nedeni ile olmaktadır.

DAA tedavi yetersizliği durumunda, hastalar yeniden tedavi için değerlendirilirken, öyküde, önceki tedavi rejimi, olası ilaç etkileşimleri, tedavi uyumu ve ribavirin kullanımı mutlaka sorgulanmalıdır. Özellikle NS5A inhibitörü kullanan hastalarda, RAV oluşup oluşmadığını göstermek için HCV ilaç direnç testleri araştırılmalıdır. Kurtarma tedavisinde simeprevir kullanılacaksa Q80K mutasyonu da bakılmalıdır. Kurtarma tedavisinde ilaç seçerken önceki tedavi ile çapraz direnç gösterenlerden sakınılmalıdır. Mevcut veriler tedaviye ribavirin eklenmesinin relapsları önleyebileceğini düşündürmektedir. Kurtarma tedavisine aday hastalardan, orta düzeyde hastalık aktivitesi gösterenlerin, NS5A replikasyon kompleksi inhibitörlerine direnç gelişimine daha dayanıklı yeni ilaçlar geliştirilene kadar bekletilebileceği, ancak siroz varlığı gibi acil tedavi gerektirenlerin direnç testleri analiz edildikten sonra mevcut seçeneklerden en uygunu ile tedavi edilmesi önerilmektedir (2).

Buti M ve ark tarafından yayınlanan derleme yazıda kurtarma tedavisinde önerilen seçenekler şekil 1'de, uygulanan tedavilerden elde edilen başarı oranları da tablo 2'de, sözü geçen kaynaktan aynen alınarak gösterilmiştir (2).

**Tablo 1: En yaygın RAV'lar ve prevalansları**

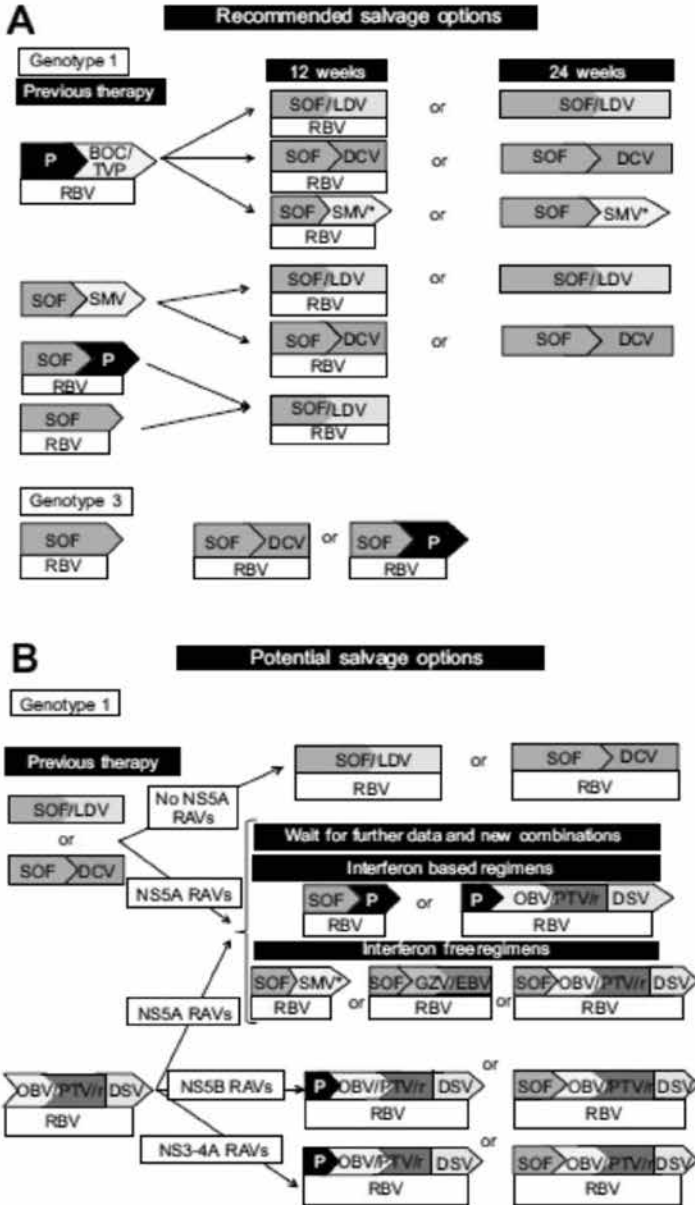
İlaç sınıfı	İlaç	Yaygın görülen RAV	Direnç derecesi	Prevalans
NS3/4A inhibitörleri	Telaprevir	V36M	Düşük	<%1
	Boseprevir	T54S/A	Düşük	%2-%3
	Simeprevir	Q80K	Düşük	%0.4-%3
	Asunaprevir	V55A	Düşük	%0.5-%75
	Faldaprevir	R155K	Yüksek	<%1
NS5A inhibitörleri	Daklatasvir	M28	Yüksek	%0.5-%4
	Ombitasvir	Q30	Yüksek	GT1 için %0.3-%1.3; GT 3 ve 4 için %50-%100
	Ledipasvir	L31V Y93H	Yüksek Yüksek	GT1 için %0.9-%6.3; GT 2 ve 4 için %74-%100 %1.5-%14
NS5B Nükleozid Proteaz inhibitörleri	Sofosbuvir	L159F,	Veri yok	%5.2
		V321A	Veri yok	%2.2
		S282R	Düşük	%0.4
NS5B Non-nükleozid Proteaz inhibitörleri	Dasabuvir	C316N	Düşük	%11-%36

**Tablo 2: DAA tedavi yetersizliğinde uygulanan kurtarma tedavilerinin etkinliği**

Previous treatment regimen failure	Salvage regimen	Duration	N	SVR	
Triple PI therapy failures	SOF/LDV [43]	12 weeks	66	94%	
	SOF/LDV + RBV [43]	12 weeks	64	97%	
	SOF/LDV [43]	24 weeks	50	98%	
	SOF/LDV + RBV [43]	24 weeks	51	100%	
	SOF/LDV + RBV [73]	12 weeks	77	96%	
	SOF/LDV [73]	24 weeks	77	97%	
	SOF + DCV [54]	24 weeks	21	100%	
	SOF + DCV + RBV [54]	24 weeks	20	100%*	
	SOF + SMV ± RBV [9]	12 weeks	54	81%	
	SOF + SMV ± RBV [6]	12 weeks	33	83%	
	GZV + EBV + RBV [75]	24 weeks	79	95.5%	
Sofosbuvir plus pegylated interferon and ribavirin failures	SOF/LDV + RBV [76]	12 weeks	24	100%	
Daclatasvir-based regimen failures <sup>5</sup>	SOF + SMV	12 weeks	15	87%	
Sofosbuvir plus ribavirin	SOF/LDV + RBV [76]	12 weeks	20	100%	
Genotype 1	SOF + P + RBV [77]	12 weeks	25	91%	
Sofosbuvir plus ribavirin		SOF + RBV [77]	24 weeks	38	63%
Genotype 3		SOF + DCV [56]	12 weeks	7	71%
Sofosbuvir plus NS5A inhibitor (DCV or LDV)	SOF + P + RBV	12 weeks	21	76%	
	SOF + LDV ± RBV <sup>4</sup>	24 weeks	22	82%	
	SOF + LDV ± RBV <sup>c</sup>	24 weeks	11	45%	

**Şekil 1: KHC tedavi deneyimli hastalarda kurtarma tedavisi önerileri**

A: GT1 ve tedavi deneyimli GT3 hastalarda güncel öneriler B: Tedavi deneyimli GT1 hastalarda güncel öneriler, Q80K polimorfizmi olan GT 1a infeksiyonunda sofosbuvir+simeprevir önerilmez.



## Kaynaklar

1. Sarrazin C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice. *J Hepatol* 2016; 64:486-504.
2. Buti M, Riveiro-Barciela M, Esteban R. Management of direct-acting antiviral agent failures. *J Hepatol* 2015;63:1511-1522.
3. Chayama K, Hayes NC. HCV drug resistance Challenges in Japan: The role of pre-existing variants and emerging resistant strains in direct acting antiviral therapy. *Viruses* 2015;7:5328-5342.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. *J Viral Hepatol* 2015;63:199-236.
5. Sarrazin C, Zuezem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterol* 2010; 138:447-462.
6. Ahmed A, Felmlle DJ. Mechanisms of hepatitis C viral resistance to direct acting antivirals. *Viruses* 2015;7:6716-6729.
7. DB Smith, Bukh J, Kuiken C et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatol* 2014;59:318-27.
8. Altunok ES, Sayan M, Akhan S et al. Protease inhibitors drug resistance mutations in Turkish patients with chronic hepatitis C. *Int J Infect Dis* 2016;50:1-5.
9. Fridell RA, Wang C, Sun JH et al. Genotypic and phenotypic analysis of variants resistant to hepatitis C virus nonstructural protein 5A replication complex inhibitor BMS-790052 in humans: in vitro and in vivo correlations. *Hepatology* 2011; 54(6): 1924-35.
10. Klibanov OM; Gale SE, Sentevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection. *Ann Pharmacother* 2015; 49(5):566-81.

# Herpesvirus İnfeksiyonlarında Tedavi Yönetimi

## Prof. Dr. Firdevs AKTAŞ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Herpesvirus ailesinden virusların ortak özelliği primer infeksiyondan sonra farklı vücut hücrelerinde latent kalmaları ve bağışıklık baskılanmasında reaktif olarak ciddi infeksiyonlar oluşturmalarıdır. Üç alt grubu vardır. Alfa herpes viruslar; herpes simplex virus (HSV) 1 ve 2, varicella-zoster virus (VZV) ve herpes B virustur. Bu gruptaki herpesviruslar duyu sinir ganglionlarında latent kalırlar. Betaherpes virus alt grubunda cytomegalovirus(CMV), human herpesvirus 6 (HHV-6) ve human herpesvirus 7 (HHV-7) dir.Bu alt gruptaki herpes viruslar mononukleer hücrelerde latent kalırlar. Gammaherpesvirus alt grubunda ise lenfoid hücrelerde latent kalan Epstein-Barr virus (EBV), Kaposi sarkomu ilişkili virus veya human herpesvirus 8 (HHV-8) yer almaktadır.Herpesvirus infeksiyonlarında tedavi yönetimini sunmadan önce insanda hastalık yapan herpesvirus'ların oluşturduğu hastalıklar tablo 1 ve 2 de hatırlatılmıştır <sup>(1)</sup>.

Tablo1.İnsanda hastalık yapan Herpesviruslar ve oluşturduğu hastalıklar

VİRUS	SAĞLIKLI BİREYDE PRİMER İNFEKSİYON	İMMÜN YETMEZLİĞİ OLAN HASTA
<b>Herpes Simplex virüs 1</b>	Gingivostomatit	Gingivostomatit
	Keratokonjunktivit	Keratokonjunktivit
	Kutanöz herpes	Kutanöz herpes
	Genital herpes	Organ infeksiyonları
<b>Herpes Simplex virüs 2</b>	Genital herpes	Genital herpes
	Kutanöz herpes	Kutanöz herpes
	Gingivostomatit	Generalize infeksiyon
	Aseptik menenjit	
	Yenidoğan herpesi	
<b>Varicella-zoster virus</b>	Suçiçeği	Generalize infeksiyon
<b>Cytomegalovirus (CMV)</b>	Mononukleoz	Hepatit
	Hepatit	Retinit
	Konjenital CMV infeksiyonu	Organ infeksiyonları
<b>Epstein-Barr virüs (EBV)</b>	Mononukleoz	Poliklonal ve monoklonal
	Hepatit	lenfoproliferatif sendrom
	Ensefalit	Oral tüylü lökoplaki
<b>Human herpesvirus 6 (HHV-6)</b>	Ekzantem subitum	Ateş ve döküntü
	Bebekte ateş ve nöbet	Ensefalit
	Ensefalit	Kemik iliği süpresyonu
<b>Human herpesvirus 7 (HHV-7)</b>	Ekzantem subitum	Ensefalit
	Çocukta ateş ve nöbet	
	Ensefalit	
<b>Kaposi sarkoma ilişkili herpes virus(HHV-8)</b>	Febril ekzantem	Kaposi sarkomu, Castleman hastalığı,primer lenfoma
	Mononukleoz	
<b>Herpes B virus</b>	Mukutanöz lezyonlar	Rapor edilmedi
	Ensefalit	

Tablo 2. Herpesvirus ilişkili klinik tablolar

KLİNİK	HSV-1	HSV-2	VZV	CMV	EBV
Gingivostomatit	+	+	-	-	-
Genital lezyon	+	+	-	-	-
Keratokonjunktivit	+	+	+	-	-
Kutanöz lezyon	+	+	+	-	-
Yenidoğan enfeksiyonu	+	+	+	+	-
Retinit	+	+	+	+	-
Özofajit	+	+	+	+	-
Pnömonit	+	+	+	+	+
Hepatit	+	+	+	+	+
Menenjit	-	+	-	-	-
Ensefalit	+	+	+	+	+
Miyelit	+	+	+	+	+
Mononukleoz	-	-	-	+	+
Hemolitik anemi	-	-	+	+	+
Lökopeni	-	-	+	+	+
Trombositopeni	-	-	+	+	+

Günümüzde giderek artan kök hücre ve solid organ nakilleri, kanser kemoterapisi, HIV enfeksiyonu ilişkili bağışıklık baskılanması sonucu primer ve reaktivasyon sonrası herpesvirus enfeksiyonları sık görülmektedir. Herpes enfeksiyonlarında tedavi yönetiminin kurallarını sunmadan önce antiherpes ilaçların önemli özellikleri vurgulanacaktır.

## Herpesvirus Etkili Antiviral İlaçlar

### Asiklovir (Acyclovir)

Asiklovir herpes simplex virus (HSV) ve varicella zoster virus (VZV) enfeksiyonlarında etkinliği kanıtlanmış, düşük toksisitesi ile en geniş kullanımı olan antiherpes ilaçtır. Asiklovir; HSV-1, HSV-2 ve VZV timidin kinaz (TK)'ları ile monofosfat, hücresel kinaz'lar aracılığı ile aktif trifosfat formuna dönüştürülerek, viral DNA polimeraz enzimini inaktive eder.

Asiklovirin vücut sıvılarına dağılımı iyidir. BOS' a serum düzeyinin % 20 si oranında geçer. Bu oran tükürükte % 13, vaginal sekresyonlarda % 15-170, aköz humorda % 37 dir. Zosterli hastaların vezikül sıvısında plazma düzeyinde ve sütte anne serum düzeyinin üç katından daha yüksek oranda saptanmıştır. Ana eliminasyon yolu böbreklerdir. Renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekir. Hemodiyalizden sonra ek doz uygulanmalıdır. Periton diyalizinden sonra ilaç verilmesi gerekmez. Tedavi sırasında serum kreatinini yükseltebilir. Renal yetmezlik IV asiklovir kullanımında ve çocuklarda daha sık gelişmektedir. İlacın yavaş infüzyonu ve uygun sıvı tedavisi ile risk azalır. Renal yetmezlik genellikle irreverzibildir. Konfüzyon, ajitasyon ve konvülsiyon gibi nörotoksik bulgular nadiren saptanır. Oral asiklovir in yan etkisi çok nadirdir. Bebeklerde nötropeniye yol açabileceği bildirilmektedir. Gebelikte kullanımı bakımından B kategorisindedir.

Asiklovire direnç, en sık TK sentezlemeyen ya da TK sentezi azalmış mutant virus gelişimi sonucudur. Virus DNA polimerazında asiklovire afinite azalması diğer bir direnç mekanizmasıdır. Direnç gelişimi immün yetmezlik durumunda ve tedavi sırasında görülür. Asiklovire dirençli HSV ve VZV enfeksiyonlarında foskarnet önerilir<sup>(2,3)</sup>.

Asiklovir CMV enfeksiyonlarında etkili değildir. Yüksek doz oral asiklovirin organ

transplantasyonu yapılan hastalarda CMV infeksiyon sıklığını azalttığı gösterilmekle birlikte gansiklovir profilaksisi daha etkin olduğundan tercih edilmektedir. İnfeksiyöz mononükleoz tedavisinde etkin bulunmamıştır. Ciddi EBV infeksiyonlarında asiklovirin etkili olduğunu ve uzun süreli asiklovir kullanımının AIDS ilişkili lenfoma gelişimini azalttığını bildiren yayınlar vardır. AIDS hastalarında EBV'a bağlı oral tüylü lökoplaki gelişimini önlediği bildirilmektedir. Maymun herpes B virusu infeksiyonlarının profilaksi ve tedavisinde seçilecek ilaçtır<sup>(2,3)</sup>.

### **Valasiklovir (Valacyclovir)**

Asiklovirin L-valil esteridir. Valasiklovir bir ön ilaçtır. Oral yolla alındıktan sonra, İnce bağırsakta valin hidrolaz enzimi aracılığı ile asiklovire dönüşür. Valasiklovirin oral emilimi, asikloviden üç, beş kat daha fazladır. Ortalama biyoyararlanımı % 54-%70 arasındadır. Valasiklovirin emilimi açlık ve toklukla değişmez. Plazma proteinlerine %13.5-%17.9 oranında bağlanır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekir. Hemodiyaliz sonrası yeni ilaç dozu verilmelidir. Sirozda doz değişimi gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliğinde valasiklovirin asiklovire dönüşümü azalmaktadır. Oral asiklovir gibi emniyetli bir ilaçtır. Nefrotoksisiteye yol açmaz. Nadiren bulantı, kusma, ishal ve baş dönmesine neden olabilir. Gebe ve emziren annelerde emniyeti asiklovir gibidir. Simetidin ve probenesid valasiklovirin emilimini azaltır. Asiklovire dönüşümünü engellemez. Asiklovire dirençli viruslar valasiklovire de dirençlidir<sup>(2,3)</sup>.

### **Famsiklovir ve pensiklovir (Famciclovir, penciclovir)**

Famsiklovir oral alınan bir ön ilaç olup, pensiklovire dönüşür. HSV -1 ve HSV 2, VZV'ye etkin bir ilaçtır. EBV ye de bir miktar etkinliği vardır. Pensiklovir bir guanozin analogudur. Viral kinazlar aracılığı ile monofosfat, hücresel kinazlar aracılığı ile trifosfat formuna dönüşür. Viral DNA polimerazı inaktive ederek DNA sentezini inhibe eder.

Famsiklovir gastrointestinal kanaldan hızla emildikten sonra deasetilasyon ve oksidasyon yoluyla karaciğerde pensiklovire dönüşür. Yiyecekler emilimini ve pensiklovire dönüşümünü yavaşlatır, fakat değiştirmez. Serumdaki yarı ömrü kısa (2.5 saat) olmasına karşın hücre içi yarı ömrü asiklovire göre 7-20 kez daha uzundur. Kompense karaciğer hastalığında ve normal renal fonksiyon durumunda doz değiştirilmez. Böbrekten tubuler sekresyon ve glomeruler filtrasyonla değişmeden elimine edilir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmalıdır. Hayvan deneylerinde yüksek dozlarda kanser gelişimi ve testis toksisitesi saptanmıştır. Gebelik kategorisi B olup, 18 yaşından küçüklerde etkinliği ve emniyeti kanıtlanmamıştır. Oral famsiklovir iyi tolere edilir. Başlıca yan etkileri baş ağrısı, bulantı, halsizlik ve ishaldir. Yaşlı hastalarda ürtiker ve döküntü daha sık görülür. Hallusinasyon, konfüzyon, nötropeni ve transaminaz yüksekliği bildirilmiştir. Timidin kinaz kaybına bağlı asiklovire dirençli HSV ve VZV suşları famsiklovire de dirençlidir. TK değişimine bağlı direnç durumunda famsiklovir etkili olabilir. Ancak bu olasılık düşük olup, asiklovire dirençli virus infeksiyonlarının famsiklovirle tedavisi uygun değildir. Orolabial herpeste kullanılmak üzere, %1 pensiklovir içeren kremi, famsiklovir tablet formu ve bazı ülkelerde pensiklovirin IV formu mevcuttur. Ülkemizde sadece tablet ve krem şekli bulunmaktadır<sup>(2,3)</sup>.

### **Vidarabin ve Trifluridin (Vidarabine, trifluridine)**

HSV ve VZV infeksiyonlarının tedavisinde vidarabinin yerini asiklovir almıştır. Günümüzde sadece oftalmik krem formunda herpes keratokonjunktivinde önerilmektedir. Trifluridin de sadece bu endikasyonla kullanılmaktadır<sup>(2,3)</sup>

### **Gansiklovir ve Valgansiklovir (Ganciclovir, valganciclovir)**

Asiklik bir deoksiguanozin analogudur. CMV infeksiyonlarının tedavisi için önerilmektedir. Gansiklovir, HSV ve VZV ile infekte hücrelerde viral timidin kinaz enzimleri, CMV ile infekte hücrelerde UL-97 geni tarafından kodlanan viral protein kinazlarla fosforile olur.

Hüresel enzimler aracılığı ile aktif trifosfat formuna dönüşür. Hücre içi aktif gansiklovir CMV ile infekte hücrelerde asiklovire göre 10 kat yüksek düzeydedir. Bu nedenle CMV enfeksiyonlarında asiklovirden 8-20 kez daha etkindir.

Gansiklovirin oral emilimi azdır. Biyoyararlanımı %2.6-%7.3 olarak saptanmıştır. IV gansiklovir, CMV yi yeterli oranda inhibe edecek serum konsantrasyonları sağlar. BOS' ta plazma düzeyinin %24-70, beyin dokusunda % 38 ine ulaşır. IV ilaç, vitreus içinde yeterli konsantrasyonlara ulaşamadığından, ilacın göz implantları, retinit tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. İntravitreal gansiklovir formu ilacın saatte 1 µg, 5-8 ay açığa çıkacak şekilde kullanılmasına olanak verir.

Valgansiklovir, gansiklovirin L-valil esteri olup oral biyoyararlanımı daha iyidir. İlacın % 60 ı absorbe olarak, 1-3 saatte serum tepe düzeyine erişir. Böbrek yoluyla atılır.

Gansiklovirin oral, IV, göz implantı ve valgansiklovir formları mevcuttur. Oral valgansiklovir daha yüksek biyoyararlanımı nedeniyle oral gansiklovirin yerini almıştır. Türkiye'de IV gansiklovir ve valgansiklovir klinik kullanımdadır.

Gansiklovir metabolize edilmeden böbrek yoluyla elimine edilir. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekir. 4 saatlik bir diyaliz uygulaması ilacın yarısını elimine ettiğinden diyalizden sonra ek doz gerekir .

Gansiklovirin en önemli yan etkisi olan nötropeni, indüksiyon tedavisi sırasında %25-40 görülebilir. Anemi ve trombositopeni de görülebilir. Flebit, gastrointestinal yan etkiler, kreatinin yüksekliği, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme ve nörotoksisite gibi yan etkiler bildirilmiştir. Toksik bulguların önlenmesi için hastaların uygun hidrasyonu sağlanmalıdır. Göz implantları, bakteriyel endoftalmit, yabancı cisim hissi, subkonjunktival hemoraji, retina dekolmanı gibi yan etkilere yol açabilir.

Valgansiklovirin en önemli yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır. Diyare, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkiler de görülebilir. Hayvan deneylerinde gansiklovirin karsinojenik, teratojenik ve aspermatogeneze yol açtığı saptanmıştır. Gebelikte C kategorisinde ilaçlar arasındadır. Gansiklovir ve valgansiklovir verilen hastalarda emzirme kısıtlanmalıdır.

CMV de, gansiklovire direnç, ilacın hücre içi fosforilasyonunu sağlayan UL 97 protein kinaz geninde değişiklik sonucu veya UL-54 geninde nokta mutasyon sonucu viral DNA polimeraz enziminde değişikliğe bağlıdır. Yüksek düzey direnç gösteren CMV suşları her iki mutasyonu da gösterirler. Bu suşlar sidofovire çapraz direnç göstermekle birlikte foskarnete duyarlıdır. Dirençli viruslar tedavi sırasında CMV viremisi devam eden hastalarda ortaya çıkar. Direnç gelişimi uzun süre gansiklovir kullanımı, primer enfeksiyon ve immün süpresyonun yoğunluğu ile yakın ilişkilidir. TK sentezlemeyen asiklovire dirençli HSV suşları, gansiklovire de dirençlidir.<sup>(2,3)</sup>

### **Foskarnet (Foscarnet)**

İmmün sistemi baskılanmış hastaların CMV enfeksiyonlarının tedavisi için önerilen bir antiviraldir. Herpes virusların (HSV, CMV, VZV, EBV ve HHV-6) DNA polimerazını, HIV reverse transcriptase (RT) enzimini ve influenza A RNA polimerazını inhibe eder. Bir pirofosfat analogudur. Aktive olması için virus spesifik TK gerekmez. Bu nedenle asiklovire dirençli HSV lere etkilidir. Oral biyoyararlanımı düşüktür (%17). Bu nedenle IV uygulanır. Kemikteki birikimi yarı ömrünün uzamasına yol açar. Plazma düzeyinin üçte ikisi oranında BOS'a geçer. Bu nedenle CMV ensefalitinde yararlıdır. Böbrekten çok az metabolize edilerek atılır. Renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekir. Hemodiyalizden sonra ek doz gerekir. Parenteral formu mevcuttur. Ülkemizde bu antiviral bulunmamaktadır. En önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Başlıca tubuler nekroza bağlıdır. Kristal nefropatisi ve intersitiyel nefrit de tarif edilmiştir. Tedavi öncesi sıvı verilmesi nefrotoksisite riskini azaltır. Nefrotoksisite genellikle reverzibildir. 2-4 haftada serum kreatinini normale döner. Nefrotoksik başka ilaçlarla birlikte irreverzibl böbrek yetmezliği gelişebilir. Foskarnet iki değerli



iyonlara bağlandığından hiperkalsemi, hipomagnezemi, hipokalemi, hipofosfatemi ve hiperfosfatemi gibi elektrolit bozukluklarına yol açabilir. Kardiyak aritmi ve konvülsiyonlar gelişebilir. Miyelosüpresyon, gansiklovire göre daha az görülür (%17). AIDS hastalarında %10-50 anemi bildirilmiştir. Bulantı, kusma, baş ağrısı, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme görülebilir. Ayrıca idrardaki yüksek foskarnet konsantrasyonuna bağlı olarak genital ülserler saptanabilir.

Hayvan deneylerinde fötusun iskelet ve diş gelişim anomalilerine yol açmıştır. Gebelikte C kategorisinde ilaçlar arasındadır.Yenidoğan ve çocuktaki emniyeti hakkında yeterli bilgi sağlanmamıştır. Foskarnet ve IV pentamidin ciddi, fetal hipokalsemiye yol açabilir. Amfoterisin B, aminoglikozid, siklosporin ve pentamidinle birlikte nefrotoksitesi artar. Zidovudinle birlikte anemi riski yüksektir .

Foskarnete direnç viral DNA polimeraz geninde mutasyona bağlıdır. Dirençli viruslar patojeniktir. Uzun süreli foskarnet kullanımına bağlı olarak HSV ve CMV e dirençli suşlar bildirilmiştir. Asiklovir ve gansiklovire dirençli CMV suşlarının tedavisinde genellikle foskarnet önerilir. Ancak foskarnete direnç saptanırsa sidofovir alternatif ilaç olarak kullanılabilir<sup>(2,3)</sup>

### **Sidofovir (Cidofovir)**

CMV, HSV, VZV, HHV6, HHV8 ve EBV ye karşı aktivitesi olan bir antiviral ilaçtır. Sidofovir, bir monofosfat nükleotid analogudur. Hücrel enzimlerle infekte ve noninfekte hücrelerde aktif difosfat formuna dönüşür. Asiklovir ve gansikloviden farklı olarak virus bağımlı fosforilasyon aşaması yoktur. Viral DNA polimeraz enzimini inhibe eder.

Sidofovir metabolitlerinin hücre içi yarı ömrü uzundur. Bu özelliği nedeniyle indüksiyon tedavisinde haftada bir, idame tedavisinde iki haftada bir uygulanabilir. Böbrekten glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyonla atılır. BOS a geçişi azdır. En önemli yan etkisi nefrotoksitesidir. Proteinüri glikozüri, Fanconi benzeri sendrom, kreatininde yükselme bildirilmiştir. Nötropeni %15 oranında görülebilir.Anterior üveit ve oküler hipotoni IV ve intravitreal uygulamalardan sonra tarif edilmiştir.

Embriyotoksik bir ilaç olması nedeniyle gebede kullanılmamalıdır. Gebelik kategorisi C dir. Yaşlıda ve çocuktaki kullanımı hakkında yeterli bilgi yoktur. Nefrotoksik ilaçlarla toksisitesi artar.

Viral DNA polimeraz geninde mutasyon sonucu sidofovire direnç gelişmektedir. Gansiklovir ve foskarnete dirençli suşlar sidofovire duyarlıdır. Bazen sidofovir ve gansiklovire dirençli CMV suşlarının foskarnete duyarlı olabileceği unutulmamalıdır<sup>(2,3)</sup>

### **Fomivirsen**

CMV ye etkili bir antiviraldir. Başka tedavilerin yanıt vermediği veya kontrendike olduğu CMV retinitinde intravitreal tedavi olarak önerilmektedir. İritis, vitritis ve göz inflamasyonu ve göz basıncının artmasına yol açabilir. Bu durumda topikal kortikosteroidler yararlıdır. Bulanık görme , konjunktival kanama ,retina ayrılması ve ödemi diğer yan etkileridir

### **Dokosanol (Docosanol)**

Lipid zarflı virüslara, özellikle HSV ye etkili alkol yapısında bir ilaçtır. Konak hücre membranına virus füzyonunu interfere ederek etki gösterir.Antiinflamatuvar etkisi de vardır.Dokozanol % 10 luk krem formunda normal konağın tekrarlayan herpes labialisinde önerilmektedir.

### **Herpesvirüs infeksiyonlarında tedavi yönetimi**

#### **Primer HSV-1 infeksiyonlarının tedavisi**

Gingivostomatit en sık görülen klinik tablodur. Asiklovir (3x400 mg veya 5x 200 mg), valasiklovir (2x 1000 mg) veya famsiklovir (3x500 mg) oral 7-10 gün verilebilir. Tedavinin

lezyonların başlamasından sonra 72 saat içinde başlanması önerilmektedir. Bu süre aşılmışsa yeni lezyon varsa ve ağrı önemliyse tedavi verilebilir.

### **Rekürren HSV-1 enfeksiyonlarının tedavisi**

**Epizotik tedavi:** Prodromal semptomlarla birlikte topik ( asiklovir veya pensiklovir krem) veya oral tedavi başlanır. Bu uygulama semptom süresi ve viral atılım süresini kısaltabilir. Asiklovir ( 5x 200-400 mg 5 gün), famsiklovir (2x750 mg bir gün veya 1500mg tek doz) veya valasiklovir ( 2x 2g, bir gün) önerilmektedir.

**Kronik süpresif tedavi:** Yılda dörtten fazla herpes labialis atağı varsa, eritema multiforme, egzama herpetikum ve rekürren aseptik menenjit gibi ciddi sistemik komplikasyon geliyorsa süpresif tedavi olarak asiklovir (2x 400 mg) veya valasiklovir (1x500 mg) önerilmektedir<sup>(4)</sup>.

### **Primer genital herpes tedavisi**

HSV-2 ve nadiren HSV-1' in neden olduğu cinsel yolla bulaşan, en sık görülen hastalıklardan biridir. HSV seronegatif bireyde görülen genital herpes primer enfeksiyon olarak kabul edilir. HSV seropozitif kişide ilk defa saptanan genital herpes primer enfeksiyon değildir<sup>(5,6)</sup>. 2015 Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar Tedavi rehberine göre primer enfeksiyonda önerilen tedavi asiklovir (3x400 mg veya 5x 200 mg), valasiklovir (2x 1000 mg) veya famsiklovir (3x250mg) oral 7-10 gün verilebilir<sup>(7)</sup>. Antiviral tedavi semptom süresini kısaltmakta menenjit ve sakral radikülit gibi komplikasyonları azaltmaktadır. Tedavinin lezyonların başlamasından sonra 72 saat içinde başlanması önerilmektedir. Bu süre aşılmışsa yeni lezyon varsa ve ağrı önemliyse tedavi verilebilir. Menenjit, ensefalit ve transvers myelit gibi santral sinir sistemi komplikasyonlarında, hepatit ve pnömonitis gibi organ enfeksiyonlarında, dissemine enfeksiyonda sekiz saatte bir 5-10 mg / kg intravenöz asiklovir 2-7 gün, ya da kinik iyileşme sağlanana kadar verilmeli ve tedaviye en az 10 gün oral tedavi ile devam edilmelidir.

### **Rekürren genital herpes tedavisi**

Epizotik tedavi ya da kronik süpresif tedavi seçimine hastaya göre karar verilmelidir. Seronegatif cinsel partneri olanlarda, ilaç uyumu güvenilir olanlarda kronik süpresif tedavi tercih edilmelidir.

**Epizotik tedavi:** Prodromal semptomlarla birlikte oral tedavi başlanır. Tedavi süre ve dozları kesinleşmemiştir. 2015 CDC rehberine göre asiklovir ( 3x800 mg 2 gün , 2x 800 mg 5 gün, 3x 400 mg 5 gün), famsiklovir (2x1000 mg bir gün , 2x125 mg 5 gün, 500 mg tek doz daha sonra 2x250 mg 2 gün) veya valasiklovir ( 2x500 mg 3 gün veya 1000mg/gün, 5 gün) önerilmektedir<sup>(7)</sup>.

**Kronik süpresif tedavi:** Yılda altıdan fazla herpes labialis atağı varsa süpresif tedavi seçilebilir. 2015 CDC rehberine göre asiklovir ( 2x 400 mg 5 gün), famsiklovir (2x250 mg) veya valasiklovir ( günde bir kez 500-1000 mg) önerilmektedir<sup>(7)</sup>. Atak sayısı yılda ondan fazla ise valasiklovir günde tek doz 1000 mg verilmesi önerilmektedir. Süre konusunda da bir fikir birliği yoktur<sup>(5,6)</sup>.

HIV enfeksiyonu olanlarda genital herpes lezyonları daha ciddi olabilmekte ve daha uzun .: 2015 CDC rehberinde daha uzun süreli ve yüksek doz tedavi önerilmektedir. Epizotik tedavi olarak asiklovir (3x400 mg 5-10 gün ), famsiklovir (2x500 mg 5-10 gün ) veya valasiklovir ( 2x1000 mg 5-10 gün ) , kronik süpresif tedavide ise asiklovir ( 2-3x 400-800 mg ), famsiklovir (2x500 mg) veya valasiklovir (2x500mg) kullanılmalıdır. İmmün yeniden yapılanma sendromu (IRIS) ilişkili genital herpes antiviral tedaviye yanıt vermeyen , ciddi genital ülserlere yol açabilir. Bu tabloyu önlemek için antiretroviral tedavi ile birlikte 3-6 ay herpes için süpresif tedavi verilmesi önerilmektedir<sup>(8)</sup>.

HSV ensefalitinin tedavisinde IV asiklovirin klinik şüphe ile hemen başlanması önerilmektedir. 10-15 mg/kg 8 saatte bir bir saatlik infüzyon şeklinde 14-21 gün verilmesi uygun bulunmaktadır<sup>(2,3)</sup>.

## CMV enfeksiyonlarının tedavisi

Normal immünel hastalarda primer enfeksiyon asemptomatik ya da minimal semptomlarla kendiliğinden iyileşir.Genellikle tedavi gerekmez.Ciddi CMV mononukleozu sendromu ve organ komplikasyonlarında gansiklovir, valgansiklovir ve foskarnetle başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir. CMV enfeksiyonlarının tedavisinin özellikle önemli olduğu hasta grubu bağışıklık yetmezliği olan hastalar ve konjenital CMV enfeksiyonlarıdır.Bu bölümde önce perinatal/ postnatal enfeksiyon tedavisi daha sonra solid organ ve kemik iliği nakil hastalarında, HIV enfeksiyonunda farklı özellikleri olan tedavi yönetimi, profilaksi, preemtif tedavi ve hastalık tedavisi başlıkları altında irdelenecektir.

### Yenidoğan CMV enfeksiyonu

Ciddi enfeksiyonu olan prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler de 6 mg / kg , 12 saatte bir IV gansiklovir 3 hafta verilmelidir.Tedavi yanıtı klinik ve haftalık kantitatif PCR ile CMV DNA bakılarak izlenmelidir.Haftada iki kez AST, ALT, Tam kansayımı, periferik yayma ve trombosit sayımı ile ilacın kemik iliği ve karaciğer toksisitesi izlenmelidir. Stabil ve oral beslenebilen bebeklerde valgansiklovir 16 mg/kg 12 saatte bir verilerek tedavi sürdürülebilir.Organ yetmezliği ve viremisi devam eden bebeklerde tedavi süresi uzatılabilir.Tedavinin 6 ay sürdürülmesi ,6 haftalık standart valgansiklovir tedavisine göre üstün bulunmuştur<sup>(9,10,11)</sup>.

**CMV profilaksisi:** Transplantasyon yapılan hastalarda özellikle verici pozitif/ alıcı negatif yüksek riskli durumlarda CMV enfeksiyon riski ortar. Seropozitif alıcıda ise immün sistemi baskılayan tedavilerle CMV reaktivasyonu görülebilir. Bu nedenle oral valgansiklovir 900 mg'lık günlük dozda 3-6 ay önerilmektedir. Solid organ ve kök hücre transplant alıcılarının asemptomatik

**Preemtif tedavi:** Hastalık belirtisi olup olmadığına bakmaksızın CMV viremisi saptanması durumunda aktif CMV enfeksiyonu söz konusudur. Vireminin baskılanması için yapılan preemtif tedavi hastalık gelişmesini önleyen bir yaklaşımdır. Önerilen tedavi oral valgansiklovirin 2x900 mg dozda verilmesidir. Haftada en az bir kez yapılacak kantitatif PCR testi ile CMV replikasyonu takip edilmelidir.Preemtif tedavide IV gansiklovir de kullanılabilir ancak uygulama güçlüğü nedeniyle daha az tercih edilmektedir<sup>(12)</sup>.

**CMV hastalığının tedavisi:** Hayatı tehdit eden pnömonitis, meningoensefalit ve gastrointestinal sendromlarda ilk önerilen immün süpresyon yapan ilacın kesilmesidir. Erken tedavi hastalık morbidite ve mortalitesini azaltır.İndüksiyon tedavisi olarak 5 mg/ kg IV gansiklovir , 12 saatte bir klinik ve virolojik yanıt izlenerek 2- 3 hafta verilir, özellikle kemik iliği alıcısı, HIV hastası ve uzun süren immünsüpresyonu olan hastalarda idame tedavisi gerekebilir.İdame tedavisinde gansiklovir IV 5mg/kg günde tek doz olarak gün aşırı veya hafta içi 5 gün verilir.Oral tolere edebilen hastalarda 6 mg/kg 12 saatte bir valgansiklovir ile idame tedavisi uygundur.Gansiklovir ve valgansiklovir tedavisi sırasında doz ilişkili anemi ,lökeni, nötropeni ,trombositopeni ve karaciğer transaminaz yüksekliği gelişebilir. IV gansiklovire bağlı lokal reaksiyonlar görülebilir.Klinik ve virolojik yanıt elde edilemeyen durumlarda tedaviye böbrek fonksiyonları uygunsu foskarnet eklenebilir. Böbrek ve metabolik fonksiyonlar yönünden dikkatle izlenmesi gereken alternatif başka bir ilaç ise sidofovirdir<sup>(12)</sup>.

Gansiklovire yüksek düzey direnç söz konusu ise foskarnet 60 mg/kg 8 saatte bir, veya 90 mg/kg 12 saatte bir IV önerilmekte , orta veya düşük düzey dirençli vakalarda böbrek fonksiyonları yakından izlenerek yüksek gansiklovir dozu (10mg/kg 12 saatte bir ) uygulanmaktadır.Gansiklovir ve foskarnet dirençli vakalarda sidofovir verilebilir, ancak böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda renal toksisitesi nedeniyle kontrendikedir.

**HIV enfeksiyonu hastalarda CMV retinitisi tedavisi:** Görme bozukluğu gelişmiş CMV retinitinde başlangıç tedavisi olarak gansiklovir veya foskarnet intravitreal enjeksiyonu

ile birlikte sistemik tedavi(gansiklovir: 5 mg/kg/ 12 saatte bir veya foskarnet;60 mg/kg 8 saatte bir veya , 90 mg/kg 12 saatte bir) verilmelidir. Görüş bozukluğu olmayan olgularda oral valgansiklovir 2X900mg önerilmektedir. IV ve oral başlangıç tedavileri 14-21 gündür. Genellikle İdame tedavisi olarak valgansiklovir 1x900 mg kullanılmaktadır. Sidofovir, gansiklovir veya foskarnet tedavisine yanıt vermeyen veya relaps gelişen CMV retinitli hastaların tedavisinde etkindir. CMV retinitinde önerilen doz, haftada bir 5 mg/kg IV, iki hafta süre ile uygulanır. İndüksiyon tedavisinden sonra iki haftada bir 5 mg/kg IV tedavi ile devam edilir. CMV idame tedavisinin kesilmesi için en az üç ay CMV tedavisi almalı,antiretroviral tedavi alan hastalarda viral yük negatifleşmeli, CD4 sayısı en az üç ay  $\geq 100/\mu\text{L}$  olmalıdır<sup>(13)</sup>.

CMV için üç yeni ilaç özellikle çoklu ilaç direnci saptanan vakalar için ümit vericidir<sup>(2,12)</sup>

Maribavir, UL97 kinaz inhibitörü bir ilaçtır, kök hücre ve solid organ transplant alıcılarının gansiklovir dirençli CMV enfeksiyonlarında kullanılmıştır.

Brinsidovir, böbrek ve kemik iliği toksisitesi olmayan oral bir sidofovir lipid konjugatıdır. Böbrek transplatasyonunda CMV profilaksisinde valgansiklovirle karşılaştırmalı çalışmaları yapılmaktadır.

Letermovir,CMV nin viral terminaz kompleksini hedef alan enfeksiyöz viryon oluşumunu ve salınmasını engelleyen yeni , etkin bir antivirdir.Kök hücre transplant alıcılarında CMV enfeksiyonu ve hastalığını önlemedeki etkinliği araştırılmaktadır.

### **VZV enfeksiyonlarının tedavisi**

VZV primer enfeksiyonu suçiçeği, endojen latent virusun reaktivasyonu sonucu gelişen hastalık zona zoster olarak adlandırılır.

Suçiçeği ,  $\leq 12$  yaş sağlıklı çocuklarda kendini sınırlayan bir hastalık tablosu oluşturur, antiviral tedaviye gerek yoktur.Aşısız  $\geq 13$ yaş bireyler, ev içi temas sonucu sekonder vakalar, oral veya inhale steroid kullanan, kronik salisilat tedavisi alanlar kronik deri ve pulmoner hastalığı olanlarda oral antiviral tedavi verilmelidir.İmmünkompetan hastada viral replikasyon 72 saat sürelidir, döküntü ortaya çıktığında viral replikasyon sona ermiştir. Semptomların başlangıcından sonra 24 saat içinde antiviral tedavi başlanmalıdır.Erişkinde oral asiklovir (5x800 mg)ve valasiklovir (3x1000 mg)önerilmektedir. $\geq 2-12$  yaş çocuklarda oral asiklovir 4x20mg/kg(maksimum 800 mg)5 gün,valasiklovir 3x 20 mg/kg ( maksimum 1000 mg) 5 gün verilebilir.

İmmün yetmezliği olan hastalarda aktif varisella lezyonu varsa tedavi başlanmalıdır.Asiklovir 10 mg/kg , 8 saatte bir IV önerilirken, <50 lezyonu olan hafif seyirli hastalıkta valasiklovir verilebilir.Ortalama tedavi süresi 7-10 gündür.IV tedavi yeni lezyon görülmeyene kadar sürdürülür, lezyonlar kabuklanana kadar oral tedaviyle devam edilir.Hepatit, pnömoni ve ensefalit gibi ciddi komplikasyonlarda IV tedavi tercih edilmelidir<sup>(14)</sup>.

Herpes zoster olgularında antiviral tedavi ağrı süresini ve şiddetini azaltır, deri lezyonlarının daha çabuk iyileşmesini sağlar, yeni lezyonların çıkmasını önler, postherpetik nevralji süresini kısaltır, bulaşma süresini kısaltır.Antiviral tedavi 72 saat içinde başlanmalıdır. Bu süreden sonra yeni lezyon görülmesi, viral replikasyonun devam ettiği anlamına gelir, tedavi verilmelidir.Valasiklovir 3x1000 mg , famsiklovir 3x500 mg ve oral asiklovir 5x800 mg 7 gün kullanılmalıdır.Gebede oral asiklovir tercih edilmelidir <sup>(15,16)</sup>.

İmmün yetmezliği olan hastalarda 72 saatten sonra olsa bile mutlaka tedavi başlanmalıdır. Hastaneye yatırılarak, IV asiklovir verilmelidir.Herpes zosterin göz, kulak ve nörolojik komplikasyonları gelişebilir.Herpes zoster oftalmikus erken tanı ve tedavisi görme kaybı ile sonuçlanabilen korneal tutulumun önlenmesi bakımından kritik önem taşır. Standart tedavide oral asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir gibi antiviraller ve topik steroid içeren damlalar kullanılır.İmmün süprese hastalarda ve görme kaybı oluşabilecek akut retinal

nekroz gibi durumlarda IV asiklovir verilmelidir.Fasial paralizi,kulak ağrısı ,kulak kepçesi ve kulak yolunda veziküllerle seyreden Ramsay Hunt sendromunda 3x1000 mg,7-10 gün valasiklovir ve 1mg/kg 5 gün prednizolon önerilmektedir.Menenjit, ensefalit ve miyelit gibi nörolojik komplikasyonlarda 10-14 gün IV asiklovir verilmelidir<sup>(16)</sup>

### **Diğer Herpesvirüs infeksiyonlarının tedavisi**

EBV, HHV-6, HHV-7 ve HHV-8 infeksiyonları için önerilen antiviral tedavi şeması yoktur. EBV için asiklovir, HHV6 için gansiklovir ve foskarnet, HHV-8 için gansiklovir, valasiklovir ve famsiklovir kullanımı ile ilgili raporlar bulunmaktadır.

### **Kaynaklar**

- 1.Cohen JI.Introduction to Herpesviridae . Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Ed:Bennett E, Dolin R, Blaser MJ Eighth Edition, Elsevier Inc. Philadelphia 2015;1707-1712.
- 2.Aoki FY.Antivirals against Herpes viruses. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Ed:Bennett E, Dolin R, Blaser MJ Eighth Edition, Elsevier Inc. Philadelphia 2015;546-562.
- 3.Hayden FG : Antiviral drugs (Other Than Antiretrovirals). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds).Principles and Practice of Infectious Diseases. New York, Churchill Livingstone; 2005:514-551.
- 4.Klein RS.Treatment of herpes simplex virus type 1 infection in immunocompetent patients.www.uptodate.com ©2016 UpToDate
- 5.Albrecht MA..Treatment of genital herpes simplex virus infection. www.uptodate.com ©2016 UpToDate
6. Gnann J W, Whitley RJ. Genital Herpes. N Engl J Med 2016;375:666-74.
- 7.2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guideline. <http://www.cdc.gov/std/tg2015/toc.htm> ht
- 8.Johnston C,Wald A Treatment of genital herpes simplex virus type 2 in HIV-infected patients.www.uptodate.com ©2016 UpToDate
- 9.Edwards MS,Weisman LE.Acquired cytomegalovirus infection in infants, children, and adolescents.www.uptodate.com ©2016 UpToDate
- 10.Sheffield JS,Boppana SB. Cytomegalovirus infection in pregnancy www.uptodate.com ©2016 UpToDate
- 11.Griffiths P,Lumley S.Cytomegalovirus. Curr Opin Infect Dis 2014, 27:554–559.
- 12.Santos CAQ, Vella J,Brennan DC.Clinical manifestations, diagnosis, and management of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients,www.uptodate.com ©2016 UpToDate
- 13.Jacobson MA, Heiden,D.Treatment of AIDS-related cytomegalovirus retinitiswww.uptodate.com ©2016 UpToDate
- 14.Albrecht MA Treatment of varicella (chickenpox) infection. www.uptodate.com ©2016 UpToDate
- 15.Riley LE.Varicella-zoster virus infection in pregnancy. www.uptodate.com ©2016 UpToDate
- 16.Albrecht MA Treatment of herpes zoster in the immunocompetent hostwww.uptodate.com ©2016 UpToDate

# Virusların Evrimi

## Prof. Dr. Osman Şadi YENEN

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Evrimsel tıpta konulara yaklaşım genel olarak üç düşünce tarzının biri üzerinde temellenmektedir: Biyolojik antiteleri tipik olarak ele alma düşünce tarzı (typological thinking), topluluk olarak ele alma tarzı (population thinking) ve soyağaçları içerisinde ele alma tarzı (tree thinking). Mayr'ın da belirttiği gibi, Darwin'in evrim düşüncesine en önemli katkılarından biri, Platondan beri hüküm süren tipolojik düşünce tarzını topluluk düşüncesiyle değiştirmesidir. Sekanslama teknolojilerindeki ilerlemeler, günümüzde virolojiyi de derinden etkilemiş ve klasik bir virus "tipi"nin sadece bir soyutlama olduğunu, virus denildiğinde, gerçekte, bir çeşitlilikler (varyasyonlar) topluluğundan söz edildiğinin anlaşılması gerektiği ortaya çıkmıştır. Bu durum aynı zamanda "türümsü" kuramına deneysel temel oluşturmuş ve kompleksite kuramının biyolojiyle bağlarının oluşturulmasına yol açmıştır.

Dizileme teknolojileri biyolojik gruplar veya sistemler arasında arasındaki evrimsel ilişkilerin kurulmasında önemli roller oynamış, evrimsel ilişkinin eskiliği hesaplanabilir olmuş ve çeşitli özellikler (traits) arasındaki ilişkiler ölçülebilir kılınmıştır. Kùltürleri yapılabilen virus toplulukları, bu teknolojiler sayesinde, laboratuvarda tasarımılanan Darwinci ilkelerin geçerliliğini test etmekte önemli üstünlüklere sahiptir ve bu testlerin sonuçları neredeyse eş zamanlı olarak kaydedilebilmektedir. Bir viral replikasyon çevrimi dakikalar içerisinde tamamlanmakta ve virus genomundaki değişiklikler anında gözlenebilmektedir. Dolayısıyla, virus evriminin izlenmesi, yeryüzündeki yaşamın uzun erimli evriminin temel moleküler olaylarının hızlandırılmış bir versiyonunu temsil etmektedir. Virus evrimine ilişkin deneysel yaklaşımlar, giderek, canlılık (yaşam) nedir sorusunun nasıl ele alınması gerektiğine ilişkin yeni ipuçlarını da sağlamaktadır.

Darwinci evrim yasasının bir inceleme modeli olarak virusların evrimi, sadece Darwinci evrimin kanıtlarını sağlamakla kalmamakta, aynı zamanda virusların kökeni, viral hastalıkların epidemiyolojisi, patogenezi ve tedavisi gibi konularda da yeni açılımları gündeme getirmektedir. Bu sunumda in vitro viral evrim çalışmalarından, in vivo evrimleşmenin sonuçlarına kadar genel bir bakış sunulacak ve viral evrimin antiviral stratejiler üzerindeki etkileri tartışılacaktır.

# Dünyada Antibiyotik Direncinin Durumu

## Prof. Dr. Fusun CAN

*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İstanbul*

Antibiyotik direnci toplum sağlığını tehdit eden önemli bir küresel bir sorundur. Her yıl dirençli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlara bağlı yaklaşık 700.000 ölüm bildirilmektedir. Eğer gerekli önlemler alınmazsa 2050 yılında bu sayının 10 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Dirençli mikroorganizmaların tipi ve sıklığı açısından bölgeler arasında farklılıklar olsa da, belirli direnç paternleri tüm dünyada önemli sorundur.

Gram pozitif bakterilerde direnç son yıllarda kontrol altına alınabilmiş ve önemli klonların yayılımı azalmıştır. Dirençli gram pozitif bakteriler arasında metisilin-dirençli Staphylococcus aureus (MRSA) ve vankomisin-dirençli enterokoklar (VRE) en yaygındır. MRSA hastane kaynaklı enfeksiyonların yanı sıra toplum kaynaklı enfeksiyonlara ve salgınlara neden olur. Özellikle kötü hijyen ve enfeksiyon kontrolündeki yetersizlikten kaynaklanan pnömoni, sepsis gibi ciddi enfeksiyonlara yol açar. Son yıllarda Avrupa'da MRSA oranları azalma eğilimine girmiştir, ancak 2014 yılı EDCC verilerine göre İtalya, Malta, Romanya, Yunanistan gibi ülkelerde MRSA oranları hala %30'un üzerindedir. MRSA oranlarındaki bu azalmanın tam tersine vankomisin-dirençli enterokoklar artmaktadır. Vankomisin dirençli izolatların klonal olarak yayıldığı, özellikle Enterococcus faecium türlerinin Enterococcus faecalis'ten daha baskın olduğu izlenmektedir. Özellikle İrlanda, Kıbrıs, Romanya ve Yunanistan'dan %25 üzerinde vankomisin dirençli E. faecium oranları bildirilmiştir. Penisiline orta derece duyarlı ve invaziv enfeksiyon etkeni pnömokoların oranı ülkelere göre çok değişkenlik göstermektedir. Avrupa'da pek çok bölgede bu oranın düşük olması pnömokok aşısının başarılı şekilde uygulanmasından kaynaklanmaktadır. Ancak İspanya, Bulgaristan, Romanya'da penisiline orta derece duyarlı pnömokok oranlarının %25'in üzerinde olduğu görülmektedir.

Gram pozitif bakterilerin aksine, dirençli gram negatifler giderek artmakta ve bazı bölgelerde salgınlara neden olmaktadır. Özellikle karbapenemler ve kolistin gibi antimikrobiyal ajanlara direnç geliştirmiş olmaları nedeniyle bazı gram negatif bakteriler büyük tehdit haline gelmişlerdir. Özellikle İsrail, Yunanistan, Hindistan ve ülkemizde çok ilaca dirençli gram negatiflerin oranı artmaktadır. Gram negatif bakteriler, gram pozitiflere göre genetik olarak daha değişkendirler ve aralarında kolaylıkla genetik materyal transferi yapabilirler. Bu nedenle gram negatif bakteriler çevre şartların kolaylıkla uyum sağlar ve farklı streslere uzun süre dayanıklıdır. Gram negatifler arasındaki önemli direnç mekanizmalarından olan ESBL, 1980 yıllarında ortaya çıkmış ve yayılmıştır. Bu genler aracılığı ile dirençli enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez 1990 yılında ilk karbapenemaz üreten enterik bakterinin izolasyonundan sonra karbapenemaz üreten gram negatifler artan oranlarda bildirilmeye başlanmıştır. Klebsiella pneumoniae karbapenemazı (KPC) özellikle USA, Güney Amerika, İsrail ve Çin'de yüksek oranlarda görülmektedir. Verona integron-encoded metallo- $\beta$ -lactamase (VIM), IMP karbapenemaz ve NDM-1 karbapenemazlar Ortadoğu ve Balkan ülkelerinde siktir. OXA-48 ilk kez Türkiye'de tanımlanmış olup yıllar içinde diğer Avrupa ülkelerine yayılmıştır. Karbapenem direnci Yunanistan, İtalya, Romanya gibi bazı ülkelerde %30-62 oranlarına ulaşmıştır. Ülkemizde karbapenem dirençli Klebsiella pneumoniae suslarının oranı %38'dir.

Çok ilaca dirençli gram negatif bakterilerin tedavisinde kullanılacak ajanlar kısıtlıdır. Genellikle tedavide kolistin, fosfomisin ve tigesiklin tercih edilmektedir. Kolistin aynı zamanda veterinerlikte de sık kullanılan bir ajandır. Son yıllarda artmış kolistin kullanımına

bağlı kromozomal değişikliklerden kaynaklanan kolistin direnci görülmektedir. İtalya, Yunanistan gibi bazı ülkelerde kolistin direnci özellikle *K.pneumoniae* izolatlarında %10'un üzerine çıkmıştır. Ülkemizde *Klebsiella pneumoniae* izolatlarında kolistin direnci oranı %6'dır. Kromozomal direncin yanısıra Çin'den bildirilen plazmidde kodlanan *mcr-1* ve Belçika'dan bildirilen *mcr-2* genleri kolistin direncinin yayılma potansiyelinin yüksek olduğunu düşündürmektedir.

MDR gram negatif bakterilerin tedavisinde kullanılacak ajanların sınırlı olması ve hızla yayılma potansiyelleri bu mikroorganizmalarla savaşı daha zorlaştırmaktadır. Roja ve arkadaşlarının belirttiği antimikrobiyal direnç ile mücadelede izlenecek 5 ana yol çok önemlidir:

1. Hayvancılık sektöründe antibiyotik direncini önlenmesi
2. Antimikrobiyal yönetim uygulamalarının toplumda yaygınlaştırılması
3. Antimikrobiyal yönetim uygulamalarının hastanelerde yaygınlaştırılması
4. Antimikrobiyal direnci saptayan yeni ve hızlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesi
5. Yeni antibiyotiklerin üretiminin artırılması

İlk 4 madde için son 20 yılda önemli çalışmalar yapılmasına rağmen maalesef yeni antibiyotiklerin üretimi çok azalmıştır. Oysa özellikle MDR mikroorganizmalara karşı yeni antibiyotiklere ihtiyaç vardır. Bu konudaki en önemli gelişme yeni ilaçların teşviki için "Innovative Medicines Initiative (IMI) programının başlatılmasıdır. Örneğin IMI programlarından biri olan "New Drugs for Bad Bugs (ND4BB)é 660 milyon Euro bütçe ile yeni ajanların üretimi ve klinik çalışmalarını hedeflemektedir. Bu tip araştırma ve ilaç gelişimine yönelik ortak çalışmaların artırılması, uzun vadede yeni antibiyotik üretimini de ilaç endüstrisinde kronik hastalıklar kadar cazip hale getirecektir.

## Kaynaklar

- 1.O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. The Review on Antimicrobial Resistance. December 2014. [http://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations\\_1.pdf](http://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf)
- 2.Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China:
- 3.ECDC Antimicrobial resistance surveillance in Europe. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). 2014 <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf>
- 4.Pitout JD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*, a Key Pathogen Set for Global Nosocomial Dominance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 Oct;59(10):5873-84. doi: 10.1128/AAC.01019-15.
- 5.Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, the European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45):pii=30062. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062>
- 6.Ergonul O et al. Healthcare-associated Gram-negative Bloodstream Infections: Antibiotic Resistance and Predictors of Mortality. *J Hospital Infection.* Aug 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.012>
- 7.Karaiskos I and Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 Jul 3; 15(10): 1351-1370. doi: 10.1517/14656566.2014.914172
- 8.Lim L, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski J, et al. Resurgence of Colistin: A Review of Resistance, Toxicity, Pharmacodynamics, and Dosing.*Pharmacotherapy.* 2010 Dec; 30(12): 1279-1291. doi: 10.1592/phco.30.12.1279
- 9.Skov R, Monnet D. Plasmid-mediated colistin resistance (*mcr-1* gene): three months later, the story unfolds. *Euro Surveill.* 2016;21(9):pii=30155. DOI: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.9.30155>



10. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015 Jul; 6: 22–29. doi: 10.1016/j.nmni.2015.02.007
11. Xavier BB et al. Identification of a novel plasmid-mediated colistin-resistance gene, *mcr-2*, in *Escherichia coli*, Belgium June 2016. *Eurosurveillance*, Volume 21, Issue 27, 07 July 2016
12. Kostyanev T, Bonten MJM, O'Brien S, Steel H, Ross S, François B et al. The Innovative Medicines Initiative's New Drugs for Bad Bugs programme: European public-private partnerships for the development of new strategies to tackle antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 290–295. doi:10.1093/jac/dkv339

# Türkiye'de Antibiyotik Direncinin Durumu

**Uzm. Dr. Hüsniye ŞİMŞEK**

*S.B. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*

Antimikrobiyal direnç, tüm dünyada ve ülkemizde hasta bakım maliyetlerini artıran, hastanede kalış süresini uzatan ve tedavi başarısızlıklarına neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda giderek artan antibiyotik direnci özellikle sağlık hizmetleri ile ilişkili enfeksiyonlar başta olmak üzere toplum kökenli enfeksiyonlarda dahi tedavisi zor hatta imkânsız enfeksiyonlarla karşılaşmamıza yol açmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), direnç sorununun küresel bir tehdit olduğunu belirterek dünya çapında farkındalık ve işbirliği çağrısında bulunmaktadır.<sup>1</sup> Bu nedenle ülkeler direnç sorununa yönelik küresel yaklaşımları baz alarak kendi verileri doğrultusunda antibiyotik kullanım politikaları ve AMD kontrol mekanizmaları oluşturmalıdır. Direnç sorunuyla mücadelede en önemli unsurlardan birisi ulusal düzeyde sürveyansı çalışmaları yürütülmesidir. Ülkemizde dirençle ilgili yürütülen sürveyans ağları: Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı, Ulusal Antibiyotik Tüketim Sürveyans Ağı ve Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı'dır.

Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans (UAMDS) Ağı:

Ülkemizin, kıyaslanabilir ve güvenilir antimikrobiyal direnç verilerinin toplanması amacıyla Türkiye Halk Sağlığı Kurumu koordinasyonunda Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi kurulmuş olup, 2011 yılından itibaren veriler toplanmaktadır ve bir bilimsel komisyon danışmanlığında çalışmalar yürütülmektedir. Sentinel bir sürveyans olup, katılımcı laboratuvarlar, antimikrobiyal duyarlılık testleri konusunda kapasite değerlendirmesi yapılarak; Türkiye İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırması'na göre saptanmış olan 12 NUTS Bölgesine eşit dağılım sağlanacak şekilde belirlenmiştir. 2011-2014 yılları arasında toplam 77 katılımcı merkez sürveyansa dahil edilmiş, 2015 yılından itibaren sayı artırılmıştır. Şu anda 59 ilden 57'si kamu hastanesi, 45'i üniversite hastanesi ve üçü özel hastane olmak üzere toplam 105 merkez sürveyansa dahildir<sup>2</sup>.

Sürveyans kapsamında kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) klinik örneklerinden etken olarak izole edilen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium/faecalis*, *Acinetobacter baumannii* izolatları ve bu izolatların antibiyotik duyarlılık test sonuçları izlenmektedir. Veriler, UAMDS Birimi tarafından elektronik ortamda toplanarak, veri kontrolü sonrasında DSÖ'nün WHONET programına aktarılmakta ve analiz edilmektedir. Veriler analiz edilirken her hastanın ilk izolatu dahil edilmekte, hasta başına mükerrer kayıtlar hariç tutulmaktadır<sup>2</sup>.

UAMDS Ağı, 2013 yılı Kasım ayından itibaren DSÖ Avrupa Ofisi tarafından yürütülmekte olan Uluslararası CAESAR (Orta Asya ve Doğu Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyansı) Ağına dahil olmuştur. CAESAR ağı, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (ESCMID), Hollanda Ulusal Halk Sağlığı ve Çevre Enstitüsü (RIVM) ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (ECDC) ile yakın işbirliği içinde çalışmaktadır. DSÖ CAESAR ağı ile Avrupa Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Ağı (EARSS-Net)'na dahil edilmeyen (AB üyesi olmayan) diğer Avrupa ve Orta Asya ülkelerinin direnç verilerini toplayarak sisteme dahil etmeyi ve global bir yaklaşımı planlamaktadır. UAMDS'nin metodolojisi hem EARSS-Net hem de CAESAR Ağı metodolojisi ile uyumludur<sup>3</sup>.

Sürveyans sisteminin kalite güvencesini sağlamak amacıyla, 2011 yılından beri tüm katılımcı

laboratuvarlara Ulusal AMD Dış Kalite Değerlendirme (DKD) Programı uygulanmaktadır. Ayrıca katılımcı merkezler 2013 yılından itibaren DSÖ-CAESAR Ağı kapsamında UK\_NEQAS ile birlikte yürütülen DKD Programına ücretsiz olarak katılmaktadırlar <sup>2</sup>.

#### UAMDS Verileri :

2011 -2014 yıllarında sürveyans kapsamında değerlendirmeye alınan toplam izolat sayıları sırasıyla, 7493, 10195, 11309, 10173 ve 16423 olup, bunların dağılımı E.coli (%25-32), K.pneumoniae (%15-18), P.aeruginosa (%8-18), S.aureus (%10-22), E.faecalis (%8-11), E.faecium (%8-12), S.pneumoniae (%1-2) ve A.baumannii (%14-15) olarak saptanmıştır.

Sürveyans kapsamındaki bakterilerde yıllara göre saptanan direnç yüzdeleri aşağıda yer alan Tablo-1 ve Tablo-2'de gözlenmektedir.

#### Referanslar:

1. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, World Health Organization 2015  
ISBN 978 92 4 150976 3
2. <http://uamds.thsk.gov.tr/>
3. WHO-Central Asian and Eastern European Surveillance of Antimicrobial Resistance Annual Report 2014

Tablo-1: Gram(-) Bakterilerde yıllara göre saptanan direnç yüzdeleri

Mikroorganizma	Yıl	İzolat sayısı	Direnç Yüzdeleri (%)			
			CTX/CR O	GEN/TOB	CIP	IMP/MEM
<i>E. coli</i>	2011	2280	52.4	36.3	47.2	-
	2012	2995	42.2	28.2	46.8	-
	2013	3640	43.7	25.2	44	3.9
	2014	2843	48.9	27.8	47.2	1.3
	2015	4159	51	28	48	2
<i>K. pneumoniae</i>	2011	1307	55.1	29.5	35.7	-
	2012	1621	57.6	46.2	37	-
	2013	1655	55	32.2	43	16
	2014	1630	66	37.8	42.6	18
	2015	2570	68	44	48	30
<i>P. aeruginosa</i>	2011	825	-	17.4	18.6	30.2
	2012	1209	-	19.3	23.3	44.1
	2013	1172	-	19.2	20.3	33.4
	2014	1016	-	16.4	17.4	25.5
	2015	1344	-	17	24	32
<i>A.baumannii</i>	2014	1523	-	67.5	89.4	88.5
	2015	2418	-	80	89	89

Kısaltmalar: CTX; cefotaxime, CRO; ceftriaxone, GEN; gentamicin, TOB; tobramycin, CIP; ciprofloxacin, IMP; imipenem, MEM; meropenem

Tablo-2: Gram(+) Bakterilerde yıllara göre saptanan direnç yüzdeleri

Mikroorganizma	Yıl	İzolat sayısı	Direnç Yüzdeleri (%)			
			*P	MET	VAN	LZD
<i>S. pneumoniae</i>	2011	128	44.8	-	-	-
	2012	122	47.1	-	-	-
	2013	191	54.4	-	-	-
	2014	159	38.3	-	-	-
	2015	186	55	-	-	-
<i>S. aureus</i>	2011	1437	-	31.5	0	1
	2012	2193	-	25.1	0	0
	2013	2368	-	26.9	0	0
	2014	1048	-	26	0	0.4
	2015	2591	-	25	0	1
<i>E. faecalis</i>	2011	760	-	-	1.5	1.5
	2012	868	-	-	0.6	3.4
	2013	1280	-	-	0.9	3.3
	2014	1035	-	-	3	0.2
	2015	1664	-	-	3	2
<i>E. faecium</i>	2011	756	-	-	17.8	3.4
	2012	1187	-	-	16.7	5.2
	2013	1003	-	-	2,8	4.4
	2014	919	-	-	16.2	0.7
	2015	1491	-	-	16	4

Kısaltmalar P; penicillin, MET; methicillin, VAN; vancomycin, LZD; linezolid, \*Menenjit sınır değerlerine göre

# Türkiye’de Verilerle Antibiyotik Tüketimi

## Ecz. Mesil AKSOY

*Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi Başkanı*

Akılcı İlaç Kullanımı (AİK), kişilerin klinik bulgularına ve bireysel özelliklerine göre; uygun ilacı, uygun süre ve dozda kendilerine ve topluma en düşük maliyetle sağlayabilmeleri olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ülkelere, AOİK’in önlenmesi ve AİK’in teşvik edilmesi için bazı düzeltici faaliyetler önermektedir. Türkiye’de 1990’lı yıllarda başlatılan AİK faaliyetleri, bu öneriler doğrultusunda yürütülmektedir.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından, AİK’i destekleyecek faaliyetlerin yürütülmesi için koordinasyon ve işbirliğini sağlamak ayrıca hekim, eczacı, yardımcı sağlık personeli, halk ve ilaç sektörüne yönelik AİK konusunda davranış değişikliği oluşturmak amacı ve etki edilen taraflarda AİK ile ilgili farkındalık, bilgi ve bilinç düzeylerini artırmak hedefiyle sorumluluk sahibi tarafları da kapsayacak şekilde “Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017” hazırlanmış ve uygulamaya konulmuştur. Geleceğimizi ilgilendiren antibiyotik direncinin önüne geçmek adına antibiyotiklerin akılcı kullanımı, bu plan kapsamında önceliklendirilmiş alanlarından.

Hekimlerin reçetelerinin izlenmesine, değerlendirilmesine ve kendi reçeteleri ile ilgili bilgilendirmenin yapılabilmesine imkân sağlayan Reçete Bilgi Sistemi (RBS) aracılığıyla elde edilen 2011 ve 2012 yıllarına ait verilere göre, Türkiye’deki aile hekimlerinin düzenlediği reçetelerde “antibiyotik bulunan reçete yüzdesi” değerlerinin sırasıyla %34,94 ve %33,99 olduğu tespit edilmiştir. Aile hekimlerinin ve uzman hekimlerin reçetelerinin aynı parametreye göre 2013 ve 2014 yıllarındaki karşılaştırılması yapıldığında; aile hekimlerinde ardışık yıl verilerinin %33,95 ve %31,47, uzman hekimlerde ise %38,65 ve %36,39 olduğu görülmüştür. 2011-2014 yılları arasında aile hekimlerinin düzenlediği reçeteler, antibiyotik bulunan reçete yüzdesine göre değerlendirilip coğrafi bölgeler bazında sıralandığında ise tüm yıllarda Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nin ülke ortalamasından yüksek, Karadeniz Bölgesi’nin ise düşük olduğu bulunmuştur. Antibiyotik bulunan reçete yüzdesi parametresinde %57,58 ve %55,49 değerleri ile 2011 ve 2012 yıllarında Gaziantep ilinin ilk sırada yer aldığı saptanması sonucu, akılcı olmayan antibiyotik kullanımının nedenlerinin araştırılması, aksayan yönlerin tespiti ve düzeltici faaliyetlerde bulunulması amacıyla Gaziantep pilot il olarak seçilmiştir. İlgili bölgeye yapılan saha ziyaretleri ve düzenlenen bilgilendirme toplantılarının etkisiyle Gaziantep’e ait antibiyotik reçeteleme yüzdesi verisinde düşüş olduğu saptanmıştır.

ATC-DDD metodolojisi; DSÖ tarafından geliştirilen, 1000 kişi başına düşen günlük dozun DID biriminden ifade edildiği, tüketim verilerinin doğru bir şekilde sunulup ve karşılaştırılabildiği metoddur. Bir çalışma kapsamında ilgili yöntem kullanılarak 2011 yılı Türkiye antibiyotik tüketimi hesaplanmış ve Türkiye’nin, çalışmaya katılan tüm ülkeler arasında 42,28 DID ile en yüksek antibiyotik tüketimine sahip ülke olduğu bulunmuştur. Bu çalışmaya göre, penisilin kombinasyonlarının, makrolid grubunun, total sefalosporinlerin ve özelinde 2. kuşak sefalosporinlerin en yüksek kullanımının da Türkiye’de olduğu tespit edilmiştir. 2011-2014 yılları arasında antibakteriyeller içinde en fazla tüketime sahip olan grubun

“beta-laktam antibakteriyeller, penisilinler” olduğu, bunların içinden de en fazla tüketilen alt grubun “penisilin kombinasyonları”nın olduğu görölmüştür. Antibakteriyellerin tüketim trendine bakıldığında ise tüketimin 2011 yılında en sık 1. çeyrekte, 2012 yılında ise 4. çeyrekte olduğu saptanmıştır. 2012 yılı antibakteriyel ilaç tüketimi bölgesel düzeyde incelendiğinde ise; Akdeniz Bölgesi’nin en fazla, Ortadoğu Anadolu Bölgesi’nin ise en az antibakteriyel ilaç tüketimine sahip bölgeler olduğu görölmüştür.

# Antibiyotik Yönetimi Nedir? Neden Gerekli?

**Prof. Dr. Halis AKALIN**

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa*

Günümüzde antibiyotiklere karşı direnç gelişimi oldukça endişe verici bir noktaya gelmiş ve çok ilaca dirençli gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde son seçenek olarak kullandığımız kolistine bile direnç gelişmiştir. Özellikle kolistine karşı plazmid aracılığı ile direnç gelişmesi tehlikenin boyutlarını açık olarak ortaya koymaktadır<sup>(1,2)</sup>.

Diğer yandan son dönemde tedavi alanına giren yeni antibiyotiklerin sayısı oldukça azdır ve direnç sorununun tedavide yarattığı sorunları çözme beklentisini de karşılayamamaktadır<sup>(3-5)</sup>.

Artık geçmişte olduğu gibi yeni bir antibiyotik kullanımını sonunda direnç gelişmesi ve yeni diğer bir antibiyotik tedavi alanına girmesi ve tekrar buna da direnç gelişmesi sonucu bir diğer yeni antibiyotik devreye girmesi dönemi kapanmıştır. Elimizde kalan antibiyotikleri çok daha dikkatli kullanmamız gereken bir dönemdeyiz.

Antibiyotik yönetimine niçin ihtiyacımız var sorusunun yanıtını aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

- 1.Çoklu antibiyotik dirençli ve tüm antibiyotiklere dirençli bakterilerin her geçen gün artması,
- 2.Çoklu dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyonlardaki yüksek mortalite,
- 3.Yoğun eğitim programları ve müdahalelere rağmen antibiyotiklerin uygun olmayan kullanımının yüksek oranlarda devam etmesi,
- 4.Son dönemde yeni antibiyotiklerin tedavi alanına girmesinde belirgin azalma,
- 5.Çoklu dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyonlara bağlı hastanede yatış süresinin uzaması ve tedavi masraflarındaki artış,
- 6.Antibiyotik direncinin mümkün olduğunca azaltılması ve eldeki antibiyotiklerin mümkün olduğunca tedavi alanında kalabilmesi gibi nedenler sayılabilir<sup>(6-8)</sup>.

Antibiyotikler, diğer antibiyotiklerin etkinliğini azaltmak veya sekonder infeksiyonların gelişimini kolaylaştırmak gibi ekolojik etkilere sahiptir. Antibiyotik tedavisinin ekolojik etkileri "kollateral hasar" olarak tanımlanmıştır. Üçüncü kuşak sefalosporinlerin, kinolonların ve karbapenemlerin kollateral hasar yaptıkları birçok çalışmada gösterilmiştir. Antibiyotikler kullanıldığında, özellikle aşırı kullanıma ya da yanlış kullanıma durumunda mikrobiyotayı değiştirirler ve sadece kullanılan antibiyotiğe karşı değil, aynı sınıftan olan veya olmayan birçok antibiyotiğe karşı bakterilerde direnç gelişmesine ya da dirençli bakterilerin seçilmesine neden olurlar. Dirençli bakterilerin ortaya çıkması, antibiyotik baskısı altında kromozomal mutasyon, barsakta mevcut direnç genlerinin transferi ya da mikrobiyotada bulunan dirençli bakterilerin seçilmesi sonucu olmaktadır. Belirli antibiyotikler gastrointestinal kanalda bakteriyel florayı veya çevreyi değiştirirler ve bazı bakterilerin(Örneğin Clostridium difficile) kolonizasyonu ve aşırı çoğalmasını kolaylaştırıp sonunda bu bakterilerle infeksiyona neden olurlar. Antibiyotik kullanımı cilt ve mukoza kolonizasyonu(örneğin metisilin dirençli Staphylococcus aureus kolonizasyonu) üzerine de etkili olabilir ve sonrasında infeksiyon riski artışını da birlikte getirir. Antibiyotiklerin fekal mikrobiyota üzerine etkilerinden olan ve en erken anlaşılan durumlardan biri kolonizasyon direncinin kaybolmasıdır. Buna en güzel örnek, antibiyotik verilen hastalarda

Salmonella türlerinin barsakta daha kolay kolonize olmasıdır. Bu da bize, mikrobiyotanın aslında birçok patojen bakterinin barsakta yerleşmesi ve çoğalmasına engel olduğunu göstermektedir(kolonizasyon direnci). Barsakta 40000'den fazla bakteri türü bulunmaktadır ve bunlar fekal mikrobiyotayı oluşturmaktadır. Antibiyotikler mikrobiyotada toplu yaşam yapısının, kullanılacak kaynakların ve türler arasındaki etkileşimin bozulmasına neden olurlar<sup>(9-13)</sup>.

Antibiyotik direncinin gelişiminde ve ortaya çıkmasında rol oynayan faktörler; antibiyotik kullanımı, infeksiyon kontrolü yetersizliği ve çevre(seyahat, sağlık turizmi, hayvanlarla doğrudan temas ya da hayvansal ürünler) olarak özetlenebilir<sup>(14-17)</sup>.

Antibiyotik kullanımı ile direnç gelişimi arasındaki ilişkiyi destekleyen gözlemlere aşağıdaki durumlar örnek verilebilir:

a.Antibiyotik kullanımındaki değişiklik direnç prevalansındaki değişikliklerle paraleldir.

b.Önceden antibiyotik kullanımı dirençli bakterilerle infeksiyona neden olur.

c.Hastanelerde direncin en yüksek olduğu alanlar antibiyotik kullanımının en yoğun olduğu alanlardır.

d.Hastanın antibiyotik kullanım süresi arttıkça dirençli bakterilerle kolonizasyon insidansı artmaktadır.

e.Hastane infeksiyonlarında direnç toplum kökenli infeksiyonlara göre daha yüksektir<sup>(18)</sup>.

İnfeksiyon gelişmeden önce yakın zamanda antibiyotik kullanan hastalarda gelişen infeksiyonlarda daha dirençli bakterilerle karşılaşma riskinin yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir<sup>(19,20)</sup>.

Avrupa'da 32 ülkeyi kapsayan bir çalışmada poliklinikteki antibiyotik kullanım oranları ile toplum kökenli infeksiyonlarda etken olarak saptanan bakterilerdeki antibiyotik direnç oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır<sup>(21)</sup>.

Ayrıca insanlarda ve hayvanlarda antibiyotik kullanımı ile direnç arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur<sup>(22,23)</sup>.

Antibiyotik direncinin ortaya çıkmasını ve yayılmasını önleyici stratejileri antibiyotik yönetimi(antibiyotik kullanımındaki stratejiler) ve infeksiyon kontrolü olmak üzere 2 grupta incelemek mümkündür(Tablo-1)<sup>(18,24,25)</sup>.

Başlangıçta antibiyotik direncinin ortaya çıkmasını önlemek için kullanılan stratejiler, daha sonra antibiyotik yönetimi kavramı kapsamına alınmıştır. Bunun nedeni ise, antibiyotik yönetiminin en önemli amaçlarından birinin antibiyotik direncinin önlenmesi olmasıdır. Antibiyotik yönetiminin diğer amaçlarına ulaşabilmek için direncin önlenmesi ya da azaltılması temel teşkil etmektedir.

## **Tablo 1. Antibiyotik direncinin ortaya çıkması ve yayılmasını önleyici stratejiler**

### **I.Antibiyotik yönetimi(Antibiyotik kullanımındaki stratejiler)**

1.Antibiyotik kullanımının kısıtlanması,

2.Prospektif olarak, yazılan reçetelerin incelenerek geri bildirimde bulunulması,

3.Antibiyotik kullanımı ve direnç profiline dayanarak hastane formülerinde sınırlama veya kısıtlama,

4.Antibiyotik kullanımının klavuz ve protokoller kullanılarak yapılması,

5.Bilgisayar destekli programlarla antibiyotik kullanımı,

6.Gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmak(endikasyon varlığında antibiyotik kullanımı),



- 7.Uygun ve hızlı tanı yöntemlerinin kullanılması,
- 8.Uygun ampirik antibiyotik kullanımı(lokal epidemiyolojik bulgulara dayanarak uygun antibiyotik seçimi),
- 9.De-eskalasyon,
- 10.Tedavi sürelerinin kısaltılması,
- 11.Farmakokinetik/farmakodinamik parametrelerin dikkate alınması,
- 12.Rotasyon şeklinde antibiyotik kullanımı,
- 13.Heterojen antibiyotik kullanım politikalarıdır.

## II.İnfeksiyon kontrolü stratejileri

### I.Antibiyotik yönetimi

Antibiyotik yönetiminin amacı antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi, antibiyotik direncinin azaltılması, hastanın prognozunun iyileştirilmesi ve antibiyotik harcamalarının azaltılması olmalıdır<sup>(26)</sup>.

Antibiyotik yönetimi; multidisipliner, programlı ve ileriye dönük müdahaleleri içeren bir yapıda olmalıdır. Gerçekte antibiyotik yönetimi 2 temel uygulamadan biri üzerine kurulur. Bunlar;

a.Kısıtlı kullanım ve kullanım öncesi onay alınması,

b.Reçetenin gözden geçirilmesi ve reçeteyi yazan hekime geri bildirimdir<sup>(27)</sup>.

Antibiyotik kullanımının kısıtlanması ve geniş spektrumlu antibiyotiklerin infeksiyon hastalıkları konsültanının onayı ile kullanılması, hem antibiyotik harcamalarında hem de direnç oranlarında azalmaya neden olmaktadır.

Giamarellou ve ark.<sup>(28)</sup> bir hastanede geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımını kısıtlamışlar ve kullanım için infeksiyon hastalıkları onayını istemişlerdir. Bu protokol sonunda antibiyotik kullanımında ve direnç oranlarında belirgin azalma saptamışlardır. Bu tür kısıtlamaların direnç ve maliyet üzerine olumlu etkileri başka bir çalışmada da açık olarak gösterilmiştir<sup>(29)</sup>.

Ülkemizde yapılan çalışmalar da kısıtlama politikası sonrası kullanılan antibiyotik miktarlarındaki azalmayı ve direnç oranlarındaki düşmeyi açık olarak desteklemektedir<sup>(30-33)</sup>.

Kısıtlama olmaksızın antibiyotik yönetiminin başarılı olmadığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir<sup>(34)</sup>.

Sadece tek bir antibiyotiğin kısıtlanmasının ise gerek epidemilerde, gerekse endemik ortamda kısıtlanan antibiyotiğin direnç problemini çözdüğü görülmektedir. Bir antibiyotiğin kısıtlanarak bir diğer antibiyotiğin aşırı kullanımı ise yeni bir direnç problemi yaratabilmektedir<sup>(35)</sup>.

Antibiyotik kullanımı için yazılı klavuz ve protokollerin hazırlanması ve antibiyotiklerin kesilmesi için kuralların belirlenmesinin antibiyotiklerin kullanımının iyileştirilmesi ve direncin önlenmesi konusunda oldukça yararlı olduğu gösterilmiştir<sup>(36-38)</sup>.

Antibiyotik kullanım stratejileri içerisinde diğerlerine göre yararı konusunda tartışmaların günümüzde de devam ettiği bir yaklaşım olan rotasyonel antibiyotik kullanımı(siklik antibiyotik kullanımı) ampirik tedavide seçilecek antibiyotiğin rotasyon şeklinde periyodik olarak değiştirilmesi temeline dayanmaktadır. Bu uygulamada belirli bir antibiyotik sınıfı ya da bir antibiyotik belirli bir süre için ampirik tedavide kullanılmamakta ve daha sonra tekrar kullanılmakta ve böylece seçici baskının kaldırılması hedeflenmektedir<sup>(24)</sup>.

Bu konuya öncülük eden ilk çalışma Gerding ve ark.(39) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 10 yıllık bir süre içinde hastanede aminoglikozid kullanımı ile aminoglikozid direnci arasındaki ilişki analiz edilmiş, gentamisin yerine amikasin kullanımı ile gentamisin direncinde anlamlı azalma saptanmış, gentamisinin tekrar kullanıma girmesi ile direnç artışı olduğu bildirilmiştir. Rotasyonun devam etmesi sonucu tekrar amikasin kullanılmış ve daha sonra gentamisinin ikinci kez kullanıma girmesi ile direncin artmadığı saptanmıştır.

Kollef ve ark.(40) ise bir kardiyak cerrahi ünitesinde yaptıkları çalışmada gram negatif çomaklara bağlı infeksiyon şüphesi olan hastaların ampirik tedavisinde 6 aylık sürelerle önce seftazidim, daha sonra siprofloksasin kullanmışlar ve antibiyotik rotasyonuna bağlı olarak gram negatif çomakların neden olduğu ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında anlamlı azalma olduğunu saptamışlardır.

Gruson ve ark.'nın (41) yaptıkları çalışmada ise, antibiyotik rotasyonu ve kısıtlaması ile ventilatörle ilişkili pnömoni insidansında belirgin azalma ve antibiyotik duyarlılık oranlarında iyileşme olduğu rapor edilmiştir.

Hastanemiz Reanimasyon ve YBÜ'nde yaptığımız bir çalışmada, hastaların sürekli olarak infeksiyon hastalıkları konsültanı tarafından izlenmesi ve sefoperazon/sulbaktam ile imipenemin ampirik tedavide hastadan hastaya sürekli değiştirilmesi ve siprofloksasinin ampirik tedavi şemasından çıkarılması sonucu mortalitede belirgin değişiklik olmaksızın antibiyotik direnç oranlarında anlamlı azalma saptadık(42).

Antibiyotiklerin rotasyon yapılarak kullanılması konusundaki çalışmalara genel olarak bakıldığında alınan olumlu sonuçları aşağıdaki gibi sınıflamak mümkündür:

- 1.Antibiyotik direncinde azalma,
- 2.Yoğun bakım infeksiyonlarının insidansında azalma(özellikle ventilatörle ilişkili pnömoni),
- 3.İnfeksiyonların ampirik tedavisinde uygun antibiyotik kullanım oranlarında artış,
- 4.Dirençli gram negatif çomak ve gram pozitif kok infeksiyonlarında azalma,
- 5.Mortalitede ve infeksiyonla ilişkili mortalitede azalma,
- 6.Tedavi maliyetlerinde azalma,
- 7.Dirençli gram negatif çomaklarla kolonizasyonda azalmadır(24,42-45).

Bununla birlikte bu stratejinin dirençli gram negatif çomaklar ile kolonizasyonu ve infeksiyonu azaltmadığını, YBÜ'nde vankomisin dirençli enterokok kolonizasyonunu etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur(46,47).

Nötropenik hastalarda yapılan bir çalışmada ise direnç üzerine belirgin etki gözlenmemekle birlikte, enterokok infeksiyonlarında artış bildirilmiştir(48).

Genetik olarak bakıldığında antibiyotik rotasyon programlarının başarısı veya başarısızlığı üzerine bakterilerin antibiyotiklere direncinde önemli rol oynayan integronların etkilerinin mevcut olabileceği düşünülmektedir. İntegronlar çevredeki baskıya(antibiyotik vd.) yanıt olarak ortamdaki direnç genlerini yakalama ve harekete geçirme kapasitesine sahiptirler. Gen kaseti olarak integrona giren direnç genleri bakteride yeni direnç problemlerine neden olabilmektedir. Antibiyotik rotasyon politikaları ile bu gen kasetlerinin integrondan kaybının mümkün olabileceği düşünülmektedir(49).

Tüm bu çalışmalara karşın rotasyon uygulamasında hangi antibiyotikler kullanılabilir, rotasyon süreleri ne kadar olmalıdır, gram pozitif kok infeksiyonlarında uygulanabilirlik, maliyet gibi sorular henüz yanıtlanmamıştır(35,50).

Bazı yazarlar direnç gelişimi açısından yüksek potansiyele sahip antibiyotiklerin infeksiyon hastalıkları konsültasyonuna bırakılması halinde böyle bir rotasyon uygulamasının gerekli olmadığını, rotasyon politikalarının dirençte sadece dalgalanmalara yol açacağını, direnç oranlarını düşürmeyeceğini öne sürmekte ve ayrıca yüksek direnç potansiyeline sahip

antibiyotiklerin YBÜ'lerinde rotasyonunun yeni direnç problemleri yaratabileceğini düşünmektedir<sup>(51,52)</sup>.

Matematik modeller de bir program şeklinde planlanmamış heterojen antibiyotik kullanımının, rotasyon uygulamasına göre antibiyotik direncinin ortaya çıkışının azaltılmasında daha üstün olacağını desteklemektedir<sup>(53)</sup>.

Yapılan bir çalışmada hastaya özgül antibiyotik verilmesi ya da heterojen kullanımın daha az seçici baskı yaptığı gösterilmiştir<sup>(54)</sup>.

Antibiyotik tedavisinde "de-eskalasyon" antibiyotik yönetimi sürecinin en önemli araçlarından biridir. Günümüze kadar de-eskalasyon ile ilişkili birçok çalışma yapılmıştır. Tabah ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir meta-analizde bu çalışmalar ile ilgili bazı önemli bulgular dikkati çekmektedir. Bunlardan birincisi; bu çalışmalardaki de-eskalasyon tanımı üzerinedir. Çalışmalara bakıldığında de-eskalasyon tanımı içinde aşağıdaki 3 uygulamanın birinin ya da birkaçının yer aldığı görülmektedir. Bu uygulamalar;

1.Spektrumun daraltılması,

2.Antibiyotik sayısının azaltılması,

3.Tedavi süresinin kısaltılması ya da tedavinin kesilmesidir.

Bu meta-analizdeki önemli ikinci bulgu ise de-eskalasyonu etkileyen faktörlerle ilişkilidir. De-eskalasyon yapılmasını pozitif yönde etkileyen faktörlere bakıldığında;

a.Başlangıçta alınan kültürün pozitif olması,

b.Ampirik tedavinin uygun olması,

c.Hastanın başlangıçtaki klinik durumunun ya da de-eskalasyon zamanındaki klinik durumunun ağırlığının daha az olması gösterilebilir. De-eskalasyon yapılmasını negatif yönde etkileyen faktörlere bakıldığında ise;

a.Çoklu antibiyotik direnç profiline sahip bakterilerle gelişen infeksiyonun varlığı,

b.Polimikrobiyal infeksiyonlar,

c.İntraabdominal infeksiyonlar örnek verilebilir.

Bu meta-analizdeki üçüncü önemli bulgu ise de-eskalasyonun prognoz üzerine olan etkileridir. De-eskalasyon yapılan hastalarda mortalitede azalma saptanmış olmakla birlikte, bu çalışmalardaki klinik ve istatistik heterojenite mortalitedeki azalmanın validasyonu konusunu tartışmalı duruma getirmektedir. Ayrıca de-eskalasyonun antibiyotik tedavi sürelerini kısaltmadığı da bu meta-analizde rapor edilmiştir<sup>(55)</sup>.

Antibiyotik direncinin önlenmesi veya yavaşlatılmasında uygun antibiyotik kullanımı kadar, antibiyotik tedavi sürelerinin de büyük önem taşıdığı unutulmamalıdır. Tedavi sürelerinin ayarlanmasında klasik olarak klinik ve laboratuvar bulguları yardımcı olmaktadır. İnfeksiyonların tedavisi için geliştirilmiş olan ulusal ve uluslar arası klavuzlarda tedavi süreleri için öneriler bulunmaktadır.

Birçok çalışmada, kullanılan antibiyotiğe direnç gelişimi için antibiyotik tedavi sürelerinin uzun olması bağımsız risk faktörü olarak bulunsa da, de-eskalasyon yapılmasının ya da antibiyotik tedavi sürelerinin kısaltılmasının direnç oranlarında azalmaya neden olması veya lokal florada değişikliğe neden olması konusundaki çalışmalar oldukça azdır ve bir sonuca ulaşmak için yeterli değildir<sup>(55-60)</sup>.

Son yıllarda yapılan çalışmalar; prokalsitonine dayalı olarak antibiyotik tedavi sürelerinin ayarlanmasının tedavi sürelerinin kısaltılmasında çok yararlı olacağını desteklemektedir<sup>(61-63)</sup>.

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), kanıta dayalı tıp bakışıyla hastanelerde antibiyotik yönetiminin geliştirilmesi için ilk olarak 1997 yılında hastanelerde antibiyotik direncini önlemek için bir klavuz yayımlamış, 2007 ve 2016 yıllarında ise bu klavuz

antibiyotik yönetimine doğru evrilerek güncellenmiştir <sup>(18,64,65)</sup>.

2007 yılında yayınlanan klavuzda antibiyotik yönetiminin amaçlarının altı çizilmiştir. Antibiyotik kullanımının yönetimi birincil olarak klinikte optimal sonuçları almayı hedeflerken, diğer taraftan antibiyotik kullanımının istenmeyen sonuçları olan toksisite, patojen mikroorganizmaların seçilmesi ve direncin ortaya çıkmasını önlemeyi amaçlamaktadır. İkinci hedefi ise bakım kalitesinden ödün vermeden sağlık bakımı harcamalarını azaltmaktır.

Klavuzda yer alan öneriler ve kanıt düzeyleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1.Sürekli denetim ve geri bildirim (A-I)
- 2.Kısıtlama ve onay alınması (A-II)
- 3.Eğitim (A-III)
- 4.Klavuzlar hazırlanması (A-I)
- 5.Antibiyotik rotasyonu (C-II)
- 6.Antibiyotik order formları (B-II)
- 7.Antibiyotik kombinasyonu (C-II)
- 8.De-eskalasyon (A-II)
- 9.Dozun optimal verilmesi (A-II)
- 10.Ardışık tedavidir (A-I) (64).

2016 yılında yayımlanan klavuzda ise temel olarak antibiyotik yönetim programının gerçekleştirilmesi için yapılması gereken müdahaleler, antibiyotik yönetim programının en uygun(optimal) olarak uygulanabilmesi için öneriler, mikrobiyoloji ve laboratuvar tanı açısından yapılması gerekenler, programın çıktısı olarak ölçümün nasıl yapılacağı, bağışıklığı baskılanmış hastalar gibi özel gruplar için öneriler ve terminal dönemdeki hastalar için öneriler olmak üzere, GRADE yöntemine göre kanıt düzeyi sınıflandırılmış toplam 28 öneri bulunmaktadır. Bu klavuzdaki güçlü öneri sınıfında yer alan bazı uygulamalar ve kanıt düzeyleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1.Antibiyotik kullanımında önceden onay alınması(kısıtlama) ve/veya prospektif olarak reçetenin gözden geçirilmesi ve reçeteyi yazan hekime geri bildirim yapılması(orta kalite kanıt),
- 2.Aminoglikozidler için farmakokinetik izlem(orta kalite kanıt),
- 3.Ardışık tedavi uygulaması(orta kalite kanıt),
- 4.Tedavi sürelerinin kısaltılması(orta kalite kanıt) <sup>(65)</sup>.

## **II.İnfeksiyon kontrolü stratejileri:**

Antimikrobiyallere direncin önlenmesi veya azaltılmasında antibiyotik politikaları kadar önemli bir diğer durum da infeksiyon kontrolüdür. El hijyeni, standart önlemler, izolasyon, sterilizasyon ve dezenfeksiyon, hastane temizliği ve invazif girişimlerin uygulanmasında steril teknik kullanımı ödün verilmeden uygulanması gereken infeksiyon kontrolü stratejilerine örnek olarak verilebilir.

Sonuç olarak antibiyotik yönetimi tek başına çözüm olarak kabul edilmemeli, bu stratejilerle birlikte infeksiyon kontrol önlemleri ödün verilmeksizin uygulanmalıdır. Hastanelerdeki antibiyotik yönetimi, toplumdaki antibiyotik kullanımı ve toplumdaki direnç sorunu ile birlikte ele alınmalıdır(66).

Ayrıca hayvan yetiştiriciliği ve tarım alanında kullanılan antibiyotikler ve bu alandaki

dirençli bakterilerle birlikte, tek sağlık başlığı altında sorunun bütüncül olarak ele alınması geleceğimiz için büyük önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Antibiyotik direnci, antibiyotik yönetimi

\*Yazar İngilizce literatürde "antibiotic stewardship" olarak geçen bu kavramın dilimizde antibiyotik yönetimi olarak kullanılmasının uygun olduğunu düşünmektedir. Antibiyotik kullanımının iyileştirilmesi ve ekolojik hasarın en aza indirilmesi amacıyla doğru tanı, hızlı mikrobiyolojik tanı, de-eskalasyon ve tedavi sürelerinin kısaltılması gibi enstrümanlarla bir politika oluşturulmakta ve PUKO(planla, uygula, kontrol et, önlem al) döngüsü içinde bu politikanın çıktıklarına(direnç oranları, enfeksiyon oranları, yatış süreleri, prognoz) yani sonuçlarına göre yeniden planlama yapılmaktadır(süreç yaklaşımı). Bu nedenle yapılan uygulamalar aslında bir süreç yönetimidir. Süreç yönetimi olması nedeniyle de antibiyotik yönetimi kavramı yapılan işlemleri kapsamaktadır.

## Kaynaklar

- 1.Kaye KS, Pogue JM, Tran TB, Nation RL, Li J. Agents of last resort: polymyxin resistance. *Infect Dis Clin North Am* 2016;30:391-414.
- 2.Liu YY, Wang Y, Walsh TR, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016;16:161-168.
- 3.Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Annals Clin Microbiol Antimicrobials* 2013;12:22.
- 4.Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:1-12.
- 5.Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, et al. 10 x '20 progress-development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:1685-1694.
- 6.Doron S, Davidson LE. Antimicrobial Stewardship. *Mayo Clin Proc* 2011;86:1113-1123.
- 7.Zhang Y-Z, Singh S. Antibiotic stewardship programmes in intensive care units: Why, how, and where are they leading us. *World J Crit Care Med* 2015;4:13-28.
- 8.Martin-Loeches I, Torres A, Rinaldo M, et al. Resistance patterns and outcomes in intensive care unit(ICU)-acquired pneumonia. Validation of European Centre for Disease Prevention and Control(ECDC) and the Centers for Disease Control and Prevention(CDC) classification of multidrug resistant organisms. *J Infect* 2015;70:213-222.
- 9.Akalin H. Yoğun bakım ünitesinde antibiyotik direncini azaltma ve önleme. *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2):157-161.
- 10.Paterson DL. "Collateral Damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S341-345.
- 11.Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. *JAMA* 1998;280:1233-1237.
- 12.Goldstein EJC. Beyond the target pathogen: ecological effects of the hospital formulary. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(suppl 1):S21-S31.
- 13.Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest* 2014;124:4212-4218.
- 14.Elder DP, Kuentz M, Holm R. Antibiotic resistance: the need for global strategy. *J Pharm Sci* 2016;105:2278-2287.
- 15.Osthalm-Baklhed A, Tarnberg M, Nilsson M, et al. Travel-associated faecal colonization with ESBL-producing Enterobacteriaceae: incidence and risk factors. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:2144-2153.
- 16.Franco BE, Martinez MA, Rodriguez MAS, Wertheimer AI. The determinants of the antibiotic resistance process. *Infection Drug Resistance* 2009;2:1-11.
- 17.Karam G, Chastre J, Wilcox MH, Vincent J-L. Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care* 2016;20:136.
- 18.Schlaes DM, Gerding DN, John JF, et al. Society for healthcare epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the prevention of Antimicrobial Resistance: Guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals. *Clin Infect Dis* 1997;25:584-599.
- 19.Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, et al. Ventilator associated pneumonia caused by potentially drug resistant

- bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:531-539.
- 20.El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001;33:1859-1864.
- 21.Goossens H, Ferech M, Stichele RV, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-587.
- 22.Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* 2014;14:13.
- 23.Woolhouse M, Ward M, van Bunnik B, Farrar J. Antimicrobial resistance in humans, livestock and the wider environment. *Phil Trans R Soc B* 2015;370: 2014083.
- 24.Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl 4):135-142.
- 25.Kollef MH, Micek ST. Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005;33:1845-1853.
- 26.Yates RR. New intervention strategies for reducing antibiotic resistance. *Chest* 1999;115(Suppl 3):24-27.
27. Owens RC, Rice L. Hospital-based strategies for combating resistance. *Clin Infect Dis* 2006;42(Suppl 4):173-181.
- 28.Giamarellou H, Antoniadou A. The effect of monitoring of antibiotic use on decreasing antibiotic resistance in the hospital. In: Symposium on antibiotic resistance: Origins, evolution, selection and spread. Ciba Foundation Symp 207:76-86, London, 1997.
- 29.White AC, Atmar RL, Wilson J, Cate TR, Stager CE, Greenberg SB. Effects of requiring prior authorization for selected antimicrobials: expenditures, susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 1997;25:230-239.
- 30.Arda B, Sipahi OR, Yamazhan T, et al. Short-term effect of antibiotic control policy on the usage patterns and cost of antimicrobials, mortality, nosocomial infection rates and antibacterial resistance. *J Infect* 2007;55:41-48.
- 31.Azap A, Topçuoğlu A, Yeşilkaya A, et al. The effect of a nationwide antibiotic restriction policy on antibiotic usage in a stem cell transplantation unit. *Turk J Haematol* 2005;22:87-90.
- 32.Hoşoğlu S, Esen S, Öztürk R, et al. The effect of a restriction policy on the antimicrobial consumption in Turkey: a country-wide study. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:727-731.
- 33.Özkurt Z, Erol S, Kadanalı A, Ertek M, Özden K, Taşyaran MA. Changes in antibiotic use, cost and consumption after an antibiotic restriction policy applied by infectious diseases specialists. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:338-343.
- 34.Masia M, Matoses C, Padilla S, et al. Limited efficacy of a nonrestricted intervention on antimicrobial prescription of commonly used antibiotics in the hospital setting: results of a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:597-605.
- 35.Akalın H. Yoğun bakımlarda direnç gelişmesini önleme yöntemleri. *ANKEM Derg* 2001;15:425-436.
- 36.Geissler A, Gerbeaux P, Granier I, Blanc P, Facon K, Durand-Gasselin J. Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Med* 2003;29:49-54.
- 37.Ibrahim EH, Ward S, Sherman G, Schaiff R, Fraser VJ, Kollef MH. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001;29:1109-1115.
- 38.Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125:1791-1799.
- 39.Gerding DN, Larson TA, Hughes RA, et al. Aminoglycoside resistance and aminoglycoside usage: 10 years of experience in one hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1284-1290.
40. Kollef MH, Vlasnik J, Sharpless L, Pasque C, Murphy D, Fraser V. Scheduled change of antibiotic classes. A strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumoniae. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(4 Pt 1):1040-1048.
- 41.Gruson D, Hilbert G, Vardas F, et al. Rotation and restricted use of antibiotics in a medical intensive care unit. Impact on the incidence of ventilator-associated pneumonia caused by antibiotic-resistant gram negative bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:837-843.
- 42.Akalın H, Kahveci F, Özakin C, et al. Influences of alternate therapy protocol and continuous infectious disease consultation on antibiotic susceptibility in ICU. *Intensive Care Med* 1999;25:1010-1012.
- 43.Kollef MH, Ward S, Sherman G, et al. Inadequate treatment of nosocomial infections is associated with certain empiric antibiotic choices. *Crit Care Med* 2000;28:3456-3464.
- 44.Moss WJ, Beers MC, Johnson E, et al. Pilot study of antibiotic cycling in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2002;30:1877-1882.
- 45.Raymond DP, Pelletier SJ, Sawyer RG. Antibiotic utilization strategies to limit antimicrobial resistance. *Semin Respir*

Crit Care Med 2002;23:497-501.

46.Puzniak LA, Mayfield J, Leet T, Kollef M, Mundy LM. Acquisition of vancomycin-resistant enterococci during scheduled antimicrobial rotation in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2001;33:151-157.

47.Toltzis P, Dul MJ, Hoyen C, et al. The effect of antibiotic rotation on colonization with antibiotic resistant bacilli in a neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2002;110:707-711.

48.Dominguez EA, Smith TL, Reed E, Sanders CC, Sanders WE. A pilot study of antibiotic cycling in a hematology-oncology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl 1):4-8.

49.John JF, Rice LB. The microbial genetics of antibiotic cycling. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21(Suppl 1):22-31.

50.Ibrahim KH. Intensive care unit antimicrobial resistance and the role of the pharmacist. *Crit Care Med* 2001;29(Suppl 4):108-113.

51.Cunha BA. Effective antibiotic-resistance control strategies. *Lancet* 2001;357:1307-1308.

52.Cunha BA. Antibiotic resistance. Control strategies. *Crit Care Clin* 1998;14:309-327.

53.Bergstrom CT, Lo M, Lipsitch M. Ecological theory suggests that antimicrobial cycling will not reduce antimicrobial resistance in hospitals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:13285-13290.

54.Sandiumenge A, Diaz A, Rodriguez A, et al. Impact of diversity of antibiotic use on the development of antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:1197-1204.

55.Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, et al. A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2016;62:1009-1017.

56.Donaldson AD, Razak L, Liang LJ, Fisher DA, Tambyah PA. Carbapenems and subsequent multiresistant bloodstream infection: does treatment duration matter? *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:246-251.

57.De Bus L, Denys W, Cateeuw J, et al. Impact of de-escalation of beta-lactam antibiotics on the emergence of antibiotic resistance in ICU patients: a retrospective observational study. *Intensive Care Med* 2016;42:1029-1039.

58.Kuster SP, Rudnick W, Shigayeva A, et al. Previous antibiotic exposure and antimicrobial resistance in invasive pneumococcal disease: results from prospective surveillance. *Clin Infect Dis* 2014;59:944-952.

59.Hibbard ML, Kopelman TR, O'Neill PJ, et al. Empiric, broad-spectrum antibiotic therapy with an aggressive de-escalation strategy does not induce gram-negative pathogen resistance in ventilator-associated pneumonia. *Surg Infect(Larchmt)* 2010;11:427-432.

60.Routsis C, Pratikaki M, Platsouka E, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2013;39:1253-1261.

61.Schuetz P, Christ-Chrain M, Müller B. Procalcitonin and other biomarkers to improve assessment and antibiotic stewardship in infections-hope for hype. *Swiss Med Wkly* 2009;139:318-326.

62.Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units(PORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-474.

63.De Jong E, Van Overs JA, Beishuzien A, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:819-827.

64.Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-177.

65.Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-77.

66.Sipahi OR. Economics of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:523-539.

# Antimikrobiyal Direnç Testlerinin Yorumlanması

## Prof. Dr. Ayşe WILLKE

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli*

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının başlıca görevlerinden biri antibiyotik duyarlılık (dirençlilik) (ADT) testlerinin gerçekleştirilmesidir. Böylece antibiyotiklerin etken mikroorganizmaya in vitro etkinliği belirlenerek ampirik seçilen antibiyotiğin o enfeksiyona etkinliği konusunda fikir sahibi olunur. Diğer yandan bazı mikroorganizmaların değişik antibiyotiklere zaman içinde değişen direnç durumu da ADT ile belirlenir. Bazı bakterilerde direnç gelişimi henüz görülmediği için bu bakterilere bağlı enfeksiyonlarda ampirik tedavi hala geçerliliğini korumaktadır (Örn:Streptococcus pyogenes'in penisilin duyarlılığı). Enterobacteriaceae, Pseudomonas spp, Staphylococcus spp, enterokok, pnömokok gibi bakterilerde kazanılmış direnç söz konusu olduğundan antibiyotik direncinin belirlenmesinin tedavi seçeneklerini değerlendirmede ve tedavi başarısında ayrı bir önemi vardır<sup>(1)</sup>.

### Antibiyotik duyarlılık testleri ve değerlendirilmesi

Antibiyotik duyarlılık testindeki prensip antibiyotiğin çeşitli konsantrasyonları ile saf kültürden alınan belli miktardaki bakterinin karşılaştırılmasıdır. Bu testler makro veya mikro buyyon dilüsyon, disk difüzyon, otomatize sistemlerle veya gradient difüzyon (örn:Ettest) yöntemlerinden biriyle yapılır. Genellikle istisnaları hariç minimum inhibisyon konsantrasyonunu (MIC) belirleyen testler daha güvenilir olarak kabul edilmektedir.

Disk difüzyon testinde belli miktarda antibiyotik içeren disklerin çevresindeki ürememe zonu ölçülür, diğerlerinde ise antibiyotiğin test edilen bakteri için MIC düzeyleri belirlenerek, sınır değerler (breakpoint) standart tablolarla karşılaştırılır. Buna göre incelenen bakterinin incelenen antibiyotiğe karşı "S:sensitif" (duyarlı), "R:rezistan" (dirençli) ve I: "intermediate" (orta) olduğuna karar verilir. Disk difüzyon testinde zon çaplarının belli bir değer (mm) üzerinde olması, MIC belirleniyorsa MIC düzeyinin belli bir değer (mg/L) altında olması duyarlılığı gösterir. Duyarlı kökenlerin seçilen antibiyotik tarafından in vivo inhibe edilmesi beklenir, dirençli kökenlerde ise genellikle in vivo etkinlik beklenmez, orta duyarlı (ya da orta dirençli) olanlar ise ancak o antibiyotiğin dozu artırılırsa veya enfeksiyon bölgesinde antibiyotiğin yoğunlaşması söz konusuysa etkinlik beklenir, bu nedenle orta duyarlılığa "doza bağımlı duyarlı (S-DD)" da denmektedir. Bu değerlendirmede kullanılan zon çapları ve MIC sınır değerleri çeşitli kurumlar tarafından önceden belirlenmekte ve belli aralarla güncellenmektedir. ABD'de "Food and Drug Administration" (FDA) yanında daha yaygın olarak da "Clinical Laboratory Standards Institute" (CLSI), Avrupa'da ise "The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST)'ın belirlediği sınır değerler listeleri kullanılmaktadır. Daha önceleri CLSI kuralları kullanılırken güncel olarak ülkemizde EUCAST kurallarına göre çalışılmaktadır <sup>(2,3)</sup>.

Sınır değerlerinin ülkelere veya yörelere göre farklılık göstermesi söz konusu olabilir, bu değerler kullanılan antibiyotiğin dozajı, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, direnç mekanizmaları, normal bakteri popülasyonunun o antibiyotik için MIC ve zon çapı değerlerinin dağılım eğrisi ve epidemiyolojik "cutoff" (Ecoffs) değerleri göz önünde bulundurularak belirlenmektedir <sup>(3-5)</sup>.



## Uzman kurallar ve yorumlayarak değerlendirme

Antibiyotik direnç mekanizmalarının yaygınlaşması, artması ve bu direncin klinik sonuçlarının giderek daha karmaşık hale gelmiş olması nedeniyle testlerin yorumlanmasında uzman bilgisine gereksinim doğmuştur. Uzman kurallar özel ADT sonuçları temelinde harekete geçmeyi gerektirir. Güncel sınır değerleri esas alarak ve direnç mekanizmalarını bilerek yorumlamayı gerektirir. Uzman kurallar; intrinsik (doğal) direnç, beklenmeyen direnç fenotipleri ve yorumlama kurallarını içermektedir.

Bir bakterinin intrinsik dirençli olduğu bilinen antibiyotikler için antibiyogramını yapmak gereksizdir, herhangi bir şekilde yapıldıysa duyarlı bile çıksa dirençli olarak rapor edilmelidir. Örn: Enterik bakterilerde benzil penisilin, glikopeptid, linkozamid, daptomisin vb antibiyotiklerle, *Stenotrophomonas maltophilia*'da karbapenemlerle ADT yapmamak gerekir, çünkü adı geçen antibiyotiklere doğal dirençli olduğu bilinmektedir.

ADT sonucu beklenmeyen bir direnç fenotipi gösteriyorsa; identifikasyon ve/veya antibiyogram tekrarlanmalıdır. Örn: Bir *S.aureus* izolatı vankomisine dirençli ise, *S.pyogenes* penisiline dirençli ise, *Enterococcus faecium* ampisiline duyarlı ise bu beklenmeyen bir sonuçtur ve ya tanımlamada ya da antibiyogramda büyük olasılıkla bir hata vardır.

Uzman kurallardan birisi de yorumlama kurallarıdır; bunlar ADT sonuçlarına göre direnç mekanizmasının belirlenmesi ve belirlenen direnç mekanizması uyarınca antibiyogram raporunda değişiklikleri tanımlayan kurallar dizisidir. Örn: *S.aureus*'un beta laktam antibiyotiklerin tümüne karşı duyarlılığı penisilin ve sefoksitin ile belirlenebilir. *S.aureus* penisiline duyarlıysa tüm beta laktamlara duyarlıdır. Penisiline dirençli ancak sefoksitine duyarlı ise; penisilin, ampisilin, amoksisilin, piperasilin, tikarsiline dirençli, oksasilin, nafsilin, kloksasilin, betalaktam/betalaktamaz inhibitörüne (BL/BLI), sefepim ve karbapenemlere duyarlıdır. *S.aureus* hem penisiline hem sefoksitine dirençli ise tüm beta laktamlara (seftarolin ve seftobipirool hariç), BL/BLI lere dirençlidir<sup>(3,5,6)</sup>.

Yorumlama kuralları kullanılarak test edilmeyen bir antibiyotiğe karşı bakterinin duyarlılığı başka bir antibiyotik ile belirlenebilir. Fenotipe yansıyan direnç mekanizmalarının genetik temeli göz önüne alınarak antibiyotikler sınıflar halinde değerlendirilir. Antibiyotik sayısı fazla olsa da antibiyotik sınıf sayısı azdır, aynı sınıftaki antibiyotiklerin kimyasal yapıları ve direnç mekanizmaları benzerlik gösterir. Bu nedenle o sınıftaki tüm antibiyotikleri değil de sınıfı temsil eden antibiyotikleri antibiyogram listesine koymak olanaklıdır. Makrolid-linkozamid-streptogramin (MLS) grubundaki antibiyotikler farklı olmakla birlikte aynı hedefi kullandıkları için işlevsel olarak ADT panelinde aynı grupta değerlendirilir. Uzman kurallar gereğince aynı sınıfta yer alan antibiyotiklerden olabildiğince az sayıda antibiyotik ADT panelinde yer almalıdır. Bir sınıfı temsil edecek antibiyotik direnç mekanizmasından en fazla etkilenecek antibiyotik olmalıdır. Örn: Kinolonlar için pefloksasin, karbapenemler için meropenem.

Yorumlama kuralları kullanılarak uygun olmayan duyarlılık sonuçları saptanarak bildirim kısıtlanabilir. Örn: Birinci kuşak sefalosporinlere duyarlı bir *E.coli* üçüncü kuşak sefalosporinlere dirençli ise bu beklenmedik bir durumdur ve düzeltilir.

Belirlenen direnç durumuna göre; duyarlı olan orta duyarlıya, orta duyarlı olan dirençliye değiştirilebilir. Örn: İndüklenebilir klindamisin direnci olan bir bakteri klindamisine duyarlı olsa bile dirençli rapor edilir.

## Kısıtlı antibiyotik bildirim

Klinik mikrobiyoloji laboratuvarının incelenen tüm antibiyotikler yerine antibiyogram sonuçlarını belli kurallar dahilinde kısıtlı bildirim antibiyotik yönetiminin olmazsa olmazlarından biridir.

Bu amaçla antibiyotikler CLSI tarafından dört grupta (grup A, B, C ve U) değerlendirilir. Grup A, rutin test panelinde bulunması gereken, sonuçları birincil olarak bildirilecek antibiyotikleri içerir.

Grup B içerisinde öncelikli olarak test edilmesi gereken ancak sonuçları kısıtlı olarak bildirilmesi gereken antibiyotikler yer almaktadır. Çünkü bu grupta yer alan antibiyotikler genel olarak etki spektrumları daha geniş olan antibiyotiklerdir. Ancak, bakteri grup A'daki birincil antibiyotiklere dirençli ise, steril vücut sıvılarından izole edilmişse veya hasta grup A'daki ilaçları tolere edemiyor ise, enfeksiyon Grup A'daki antibiyotiklerin kullanıldığı tedaviye yanıt vermiyorsa veya hastada başka bir vücut bölgesinden izole edilen farklı bir bakteri varsa ve grup B'de yer alan ikincil bir antibiyotik ile diğer bakteri de tedavi edilebilecekse grup B'de yer alan ikincil bir antibiyotik bu enfeksiyon için daha iyi bir klinik seçenek olabilir. Bu gibi durumlarda grup B'de yer alan antibiyotiklerin duyarlılıkları da bildirilmelidir.

Grup C özel durumlar için alternatif veya ek antibiyotikleri içerir. Örneğin dirençli kökenlerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi, birincil antibiyotiklere alerjisi olan hastaların tedavisi, ender rastlanan etkenlere bağlı enfeksiyonların tedavisi için ve enfeksiyon kontrolüne epidemiyolojik katkıda bulunmak gibi amaçlarla kullanılacak antibiyotikler bu listede yer alır.

Grup U sadece veya öncelikle idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotikleri içerir (örneğin nitrofurantoin, norfloksasin). Bu antibiyotikler, diğer enfeksiyon bölgelerinden soyutlanan etkenler için rutin olarak bildirilmemelidir. Belirli idrar patojenleri için (örn. *Pseudomonas aeruginosa*) daha geniş endikasyonu olan başka ilaçlar da Grup U içine alınabilir<sup>(2,6)</sup>

Kısıtlı bildirim, sonuç raporlarının klinik ile ilişkisinin gelişmesini sağlar ve dar spektrumlu antibiyotik seçeneği duyarlı iken geniş spektrumlu antibiyotiğin kullanımını engellediği için çoğul dirençli sağlık hizmeti ile ilişkili kökenlerin seçilmesinin önlenmesine katkıda bulunur.

Kısıtlı bildirim listeleri CLSI, EUCAST, UMS web sayfalarından ulaşılabilir<sup>(2-4,6)</sup>.

## Kaynaklar

1. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices, CID 2009; 49:749-1755
2. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ulusal Mikrobiyoloji Standartları (UMS) Antibiyogram yorumlama kriterleri ve kısıtlı bildirim kuralları. AMD Testleri / Temel Bilgiler / AMD-TB-03 / Sürüm: 1.0 / 01.01.2014
3. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement. CLSI document M100-S23. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013
4. EUCAST: Clinical breakpoints. [www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/)
5. Matuschek E , Brown DFJ, Kahlmeter G. Development of the EUCAST disk diffusion antimicrobial susceptibility testing method and its implementation in routine microbiology laboratories, Clin Microbiol Infect 2014; 20: O255–O266
6. Leclercq R, Canto'n R, Brown DFJ et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. Clin Microbiol Infect 2013; 19: 141–160

# Antibiyotik Yönetim Programında Biobelirteçlerin Yeri ve Hızlı Tanı Testlerinin Önemi

**Uzm. Dr. Mahir KAPMAZ**

*Özel Safa Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul*

Antibiyotik yönetim programında (AMY) klinik bakteriyoloji laboratuvarının yeri –mevcut haliyle- merkezi olmaktan uzaktır. Kültür ve antibiyogramın iki günden önce çıkmaması, laboratuvarların santralizasyonuna (bir yazarın deyişle ofsayta düşmesine) bağlı iletişim güçlüğü önemli kısıtlayıcı unsurlardır. Diğer düşük-orta gelirli ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de antibiyotiklerin bir kullanım amacı yetersiz infeksiyon kontrolünü kompanse etmektir <sup>(1)</sup>. Bu noktada biobelirteçlerin etkin kullanımı ve kültür dışı hızlı tanı testleri ile –morbidity ve mortalityyi artırmadan- antibiyotik tüketimi azaltılabilir. Antibiyotik kullananlardan ‘global vergi’ alınması gibi önlemlerin dile getirildiği günümüzde biobelirteçler ve hızlı moleküler tanı testleri ile ‘devrimci bakteriyolojiye’ adım atılarak AMY’nin gücü artırılabilir <sup>(2,3)</sup>.

## **Biyobelirteçler**

Klinikte bakteriyel vs. non-bakteriyel infeksiyon ayırımında anlamlı sonuç verenler arasında başta CRP, prokalsitonin (PCT) olmak üzere, sTREM- 1, kalprotektin, sTie-2 (soluble angiopoietin 2 reseptörü) başı çekmektedir <sup>(4)</sup>. Performansı en etkileyici olan biobelirteç HBP (heparin bağlayıcı protein)’dir. HBP’nin bakteriyel vs.viral menenjit ayırımında duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %99.2’dir!. Ayrıca tek başına performansı düşük olan ancak kombinasyonda yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip biobelirteçler de vardır. Örneğin CRP + TRAIL + IP-10 kombinasyonu viral vs.bakteriyel pnömonide %95 duyarlılık ve %91 özgüllüğe sahiptir <sup>(4)</sup>.

Burada önemli bir nokta bu biobelirteçlerin hızlı, makul fiyatlı yatak başı (point of care) testlere dönüşebilmesidir. Umut vaat eden ticari kitler arasında: FebriDx© (MxA + CRP kombinasyonu) ateşli hastada bakteriyel nedeni %80 duyarlılık ve %92 özgüllük ile saptamaktadır <sup>(4)</sup>. SeptiCyte© (gene-classifier lab) ise sepsisi SIRS’tan ayırmada AUC 0.92 değerine ulaşmıştır <sup>(4)</sup>.

**CRP:** CRP’nin akut infeksiyon ile ilişkisine ait ilk bildirim 1941 tarihlidir. İngiltere’de hastanelerde yaygın kullanımı ise 1980’leri bulmuştur <sup>(5)</sup>, yani günlük pratiğimizin vazgeçilmez olan CRP keşfedildikten ancak 40 yıl sonra değerine kavuşmuştur. Bu uzun süre, yeni keşfedilen diğer biobelirteçlerin kliniğe kabulü hakkında bir fikir vermektedir.

IL-6’ya yanıt olarak 4-6 saat sonra hepatositlerden salgılanmaya başlar, 36-48 saatte tepe düzeyine ulaşır <sup>(5)</sup>. Sepsis tanısı için 50-100 mg/l’nin anlamlı olabileceği; ancak tek bir ölçümün yeterli olmayacağı kabul edilmektedir <sup>(6)</sup>. CRP’nin özgüllüğü sepsis tanısında düşüktür, ayrıca tepe plazma seviyesi SIRS’ın derecesini yeterince göstermez. Bu nedenle ağır sepsiste CRP seviyesi yanıltıcı olabilir. Özellikle yaşlı ve YBÜ’de yatan hastalarda CRP düzeyleri, sepsis olmadan, travma, yanık, akut pankreatit, inflamatuvar hastalık, malignite ve miyokard infarktüsü nedeniyle de yükselebilir <sup>(6)</sup>. CRP’nin tepe noktasına yükselmesi günler almaktadır; ayrıca normale dönmesi de bir iki haftayı bulabilir. Sonuç olarak CRP özellikle YBÜ’de pek kullanışlı bir biobelirteç değildir <sup>(7)</sup>.

**Prokalsitonin (PCT):** 1975 yılında kalsitonin öncül hormonu olarak keşfedilmiştir <sup>(5)</sup>. Sepsiste düzeyinin yükseldiği ise 1993’te anlaşılmıştır <sup>(5,8)</sup>. Fizyolojik olarak tiroid parankiminde bulunan parafoliküler hücrelerden (C hücreleri) salgınmaktadır. Bu nöroendokrin hücrelerin bulunduğu akciğer gibi başka organlar da fizyolojik üretime katkı yapabilmektedir. Tam

kanın LPS ile stimülasyonu ile kanda PCT oluşmadığı gösterilmiştir. PCT'yi diğer sitokinlerden farklı kılan bu özellik nedeniyle hormokin olarak da adlandırılır. TNF, IL-6 ve bakteriyel endotoksin ile PCT üretimi stimüle olmaktadır. Fizyolojik seviyesi <0.1 ng/ml'dir. Sepsisi ekarte etmek için  $\leq 0.2 - 0.5$  ng/mL seviyesi; sepsis tanısı için  $\geq 0.5 - 2$  ng/mL kullanılması uygun olacaktır <sup>(7)</sup>. Geçen 26 yıla karşın infeksiyon tanısındaki rolü hakkında karşıt bulgu ve görüşlere rastlanılmaktadır.

### **AMY'de vazgeçilmez biyobelirteç: PCT**

Günümüzde özellikle yetişkinlerde PCT'ye dayalı antibiyotiğin kesilmesi hakkında çok sayıda çalışma vardır. PCT'nin başta pnömoni, bronşit, KOAH alevlenme, ağır sepsis, septik şok olmak üzere ÜSYE, kan dolaşım yolu infeksiyonları, postoperatif infeksiyonlar ve ventilatör ilişkili pnömonide başarılı şekilde kullanılarak antibiyotik kullanımını azaltabileceğine dair iyi veya güçlü kanıtlar bulunmaktadır <sup>(9)</sup>. PCT, antibiyotik yönetim programında vazgeçilmez bir yer edinmiştir. Bu sayede antibiyotik tüketiminde 2-3 günlük bir azalma elde edilebilmektedir. PCT'nin ilk gün, sonra 2-3 günlerde ve antibiyotik devam ettiği sürece gün aşırı bakılması uygun olabilir.

### **PCT kinetiğini takip etmek**

Tek bir ölçüm yerine PCT kinetiğini takip etmek YBÜ hastalarında daha uygun olur, ancak acilde ve poliklinik hastalarında tek ölçüme dayalı yaklaşım daha pratik olacaktır. Ayrıca poliklinik hastalarında PCT eşiği (0.2 ng/ml), YBÜ hastalarına göre daha düşük tutulmalıdır. Zira bir YBÜ hastasında tam iyileşmeyle bile PCT=0.2 ng/ml değerine ulaşmak çoğu zaman imkansızdır.

İlk gün bakılan PCT 2-3 günde tekrar bakılır (düşüş ve tedaviye yanıt gözlenir). 3-6. günlerde tedavinin kesilip kesilmeyeceği değerlendirilir. 7.günde ise antibiyotiğin kesilmesi genel kural olmalıdır (10). Bu kararda elbette İnfeksiyon Kontrol Ekibinin de katılımı sağlanmalıdır. Endokardit ve osteomyelit gibi infeksiyonlar PCT'ye dayalı bu yaklaşımın dışındadır.

ASYE'li hastalarda (poliklinik veya servis) kültürde üreme olsun veya olmasın şu antibiyotik kesme kuralı kullanılabilir: 3.gün PCT seviyesi 0.25 ng/ml altında veya ilk değere göre >%80 düşme varsa hastanızın antibiyotiğini kesin <sup>(10)</sup>.

YBÜ'de yatan, odağı bilinen ve non-bakteriyemik hastalar için, kültürde üreme olsun olmasın (bağışıklığı baskılanmış olanlar dahil, nötropenik ve KİT alıcıları hariç) şu kural kullanılabilir: 3.gün PCT seviyesi 0.5 ng/ml altında veya ilk değere göre >%80 düşme varsa hastanızın antibiyotiğini kesin <sup>(10)</sup>.

### **PCT ve rehberler**

Surviving Sepsis kampanyasında kullanılan ağır sepsis ve septik şok rehberinde (2012), PCT (ve diğer biyobelirteçlerin) sepsis/SIRS ayırımında önerilemeyeceği belirtilmektedir. Ancak ilk anda septik görünen bir hastada sonrasında infeksiyon kanıtı yoksa ve PCT (veya diğer biyobelirteçler) düşük ise antibiyotiği kesmeye yardımcı olabileceği bildirilmektedir (kanıt 2C) <sup>(11)</sup>.

IDSA 2016 tarihli rehberinde YBÜ'de yatan ve infeksiyon şüphesi olan hastalarda, antibiyotik yönetiminin bir parçası olarak tüketimi azaltmak amaçlı günlük PCT takibi önermektedir (zayıf öneri, orta kalite kanıt) <sup>(12)</sup>.

PCT klinik durumun ciddiyetini derecelendirmesi yanısıra sepsiste etken mikroorganizma hakkında fikir de verebilmektedir: Hematolojik maligniteli/KİT alıcılarında Gram negatif sepsiste PCT değerinin, Gram pozitif sepsise ve mikotik sepsise kıyasla anlamlı derecede daha fazla arttığı bildirilmiştir.

Genel olarak PCT, CRP'ye kıyasla infeksiyon tanısında daha özgündür. CRP'nin duyarlılığı yüksektir, ancak özgüllüğü düşüktür <sup>(13)</sup>.

### ***PCT'yi artıran infeksiyon dışı nedenler***

PCT'yi artıran infeksiyon-dışı diğer nedenler arasında cerrahi, travma, uzamış resüsitasyon, nöroendokrin tümörler (medüller tiroid karsinomu), küçük hücreli akciğer karsinomu, Addison krizi, DRESS sendromu, amfetamin toksisitesi, anti-timosit globülin (ATG) kullanımı, yenidoğanda fizyolojik olarak, malign nöroleptik sendrom ve rabdomiyoliz, ciddi böbrek ve karaciğer disfonksiyonu, ciddi pankreatit vb. bildirilmiştir (7,14-16). Medüller tiroid karsinomu-taranması ve -cerrahisi sonrası izlemde PCT'nin kalsitonin kadar kullanışlı olduğu bildirilmiştir. PCT tıpkı alfa-fetoprotein (AFP) gibi sadece İnfeksiyon Hastalıkları uzmanlarının değil Onkologların da takibinde olan bir proteindir. Ayrıca ileri kalp yetmezliğinde PCT cut-off değerinin 0.6 ng/ml' çıkarılması gerektiği bildirilmiştir. Bu haliyle PCT infeksiyon tanısında mükemmel bir test olmaktan uzaktır.

### ***PCT'nin artmadığı durumlar***

PCT lokal bakteriyel infeksiyonlarda artmayabilir. **Bu nedenle PCT sistemik tutulumu olmayan infeksiyonlarda tarama testi olarak kullanılmamalıdır.** Tonsillit, minör yumuşak doku infeksiyonu, abse, ventriküler drenaj kateter infeksiyonu, lokal apandisit ve kolesistit buna örnek verilebilir. Sepsis düşünülen bir hastada PCT düşük çıksa bile her halükarda tedavi başlanır, ancak tanı kesinleşene kadar 12, 24, 36.saatlerde PCT tekrarı önerilir (7).

### ***AMY'de kullanılabilecek diğer biyobelirteçler***

Ko-peptin, endotoksin activity assay (EAA), sTREM-1, presepsin, TRAIL, suPAR, proadrenomedüllin AMY'de potansiyeli olan biyobelirteçler arasındadır (4).

### ***Hızlı Tanı Testleri***

WHO tarafından hızlı tanı testleri 10 dakika - 2 saat içinde sonuç veren testler olarak tanımlanmıştır. Bunlar genelde hasta başı testlerdir. Ancak bakteriyolojide pozitif sinyal veren bir kan kültürü şişesinden 8 saat içinde sonuç veren teknikler 'hızlı' olarak nitelenebilir (17).

Kan dolaşım yolu infeksiyonunda kültüre dayalı tanı, referans yöntem olmaya devam etmektedir. Ancak bakteriyolojik tanıyı hızlandırma ihtiyacı vardır (Bkz. tablo). Bu testlerin antibiyotik yönetimini iyileştireceği şüphesizdir.

Pozitif kan kültürü şişesinden hızlı şekilde bakteri tanımlanması

- nükleik asit kullanımı (FISH, hastabaşı PCR, microarray) ile
- alt kültürden MALDI-TOF MS analizi ve VİTEK ile
- saflaştırılmış bakteriyel pelteden MALDI-TOF MS analizi ile yapılabilir (18).

Direkt kandan hızlı şekilde bakteri tanımlanmasında

- PCR/ ESI- MS
- PCR (MagicPlex, Sepsitest, Septifast, VYOO) kullanılmaktadır (19).

<b>Tablo. Kültür ve hızlı moleküler yöntemlerin karşılaştırılması. 20 no 'lu kaynaktan derlenmiştir.</b>		
	<b>Kültür</b>	<b>Moleküler Yöntemler</b>
Özgüllük	Orta	Yüksek
Duyarlılık	Düşük	Yüksek
Antibiyogram	Kısa sürede elde edilir. Tiplendirme ve antibiyogram birlikte çıkar.	Elde edilmesi zaman alır; Bazı direnç marker'ları hızlı saptanır. Tiplendirme sonrası antibiyogram bekleme süresi uzundur.
Bakteri saptamak için gereken miktar	Yüksek sayıda koloni	Düşük
Sonucun çıkma zamanı	Uzun	Kısa
Maliyet	Düşük	Yüksek (değişken)
Ölü bakterinin saptanması (Antibiyotik alan hasta)	Hayır	Evet
Ekipman	Özel ekipman gerekmez	Gerekir
Biyogüvenlik	Biyogüvenlik tehdidi yüksek	Biyogüvenlik tehdidi düşük
Altyapı	Gerekmez	Gerekir, bazı testler ticari olmayabilir
Diğer	Koloni gözle görülür Fenotip teyit edilir Yanlış negatif ve/ya yanlış pozitiflik sınırlı	Yüksek çözünürlüklü analize imkan verir Yanlış pozitiflik riski (yakın türler veya kontamine amplikonlar nedeniyle) Yanlış negatiflik riski (inhibisyon komponentleri veya 'hedef'teki mutasyonlar nedeniyle)

## Kaynaklar

- 1- Laxminarayan R, Sridhar D, Blaser M, Wang M, Woolhouse M. Achieving global targets for antimicrobial resistance. Science. 2016 Aug 26;353(6302):874-5
- 2- Prescott JF. The resistance tsunami, antimicrobial stewardship, and the golden age of microbiology. Vet Microbiol. 2014 Jul 16;171(3-4):273-8
- 3- Livermore DM, Wain J. Revolutionising bacteriology to improve treatment outcomes and antibiotic stewardship. Infect Chemother. 2013 Mar;45(1):1-10.
- 4- Kapasi AJ, Dittrich S, González IJ, Rodwell TC. Host Biomarkers for Distinguishing Bacterial from Non-Bacterial Causes of Acute Febrile Illness: A Comprehensive Review. PLoS One. 2016 Aug 3;11(8)
- 5- O'Donnell DR. Recognising severe infection: in hoc signo vinces? Arch Dis Child. 2010 Dec;95(12):957-8.
- 6- Sönmezer MÇ, Tülek N. Bakteriyel İnfeksiyonlarda ve Sepsiste Biyobelirteçler. Klimik Dergisi 2015; 28: 96-102
- 7- Meisner M. Update on procalcitonin measurements. Ann Lab Med. 2014 Jul;34(4):263-73
- 8- Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. Lancet. 1993 Feb 27;341(8844):515-8.
- 9- Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. BMC Med. 2011 Sep 22;9:107.
- 10- Quenot JP, Luyt CE, Roche N, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review II: clinical use of biomarkers for initiation or discontinuation of antibiotic therapy. Ann Intensive Care. 2013

Jul 8;3(1):21

11- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):165-228

12- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016 May 15;62(10):e51-77

13- Brodská H, Mallicková K, Adámková V, Benáková H, Štastná MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med.* 2013 Aug;13(3):165-70.

14- Uçal-Bakkal S, Koçak-Tufan Zeliha, Bulut C, Boyraz S, Vahaboğlu G. Sepsisi Taklit Eden Bir DRESS Sendromu Olgusu. *Klimik Dergisi.* 2011; 24(2):132-4.

15- Schumm J1, Pfeifer R, Ferrari M, Kuethe F, Figulla HR. An unusual case of progressive shock and highly elevated procalcitonin level. *Am J Crit Care.* 2010 Jan;19(1):96-3.

16- Brodská H, Drabek T, Malickova K, et al. Marked increase of procalcitonin after the administration of anti-thymocyte globulin in patients before hematopoietic stem cell transplantation does not indicate sepsis: a prospective study. *Crit Care.* 2009;13(2):R37

17- Buehler SS, Madison B, Snyder SR et al. Effectiveness of Practices To Increase Timeliness of Providing Targeted Therapy for Inpatients with Bloodstream Infections: a Laboratory Medicine Best Practices Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Microbiol Rev.* 2016 Jan;29(1):59-103

18- Opota O, Croxatto A, Prod'hom G, Greub G. Blood culture-based diagnosis of bacteraemia: state of the art. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Apr;21(4):313-22.

19- Opota O, Jatón K, Greub G. Microbial diagnosis of bloodstream infection: towards molecular diagnosis directly from blood. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Apr;21(4):323-31

20- Simões AS, Couto I, Toscano C, et al. Prevention and Control of Antimicrobial Resistant Healthcare-Associated Infections: The Microbiology Laboratory Rocks! *Front Microbiol.* 2016 Jun 7;7:855

# Dirençli Gram-Negatif Bakteriler

## Doç. Dr. Esra TANYEL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

Dirençli Gram negatif bakteriler özellikle yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalardan izole edilmektedir. Sıklıkla hastane enfeksiyonu etkeni olan bu sorunlu mikroorganizmalar; *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas maltophilia*'dır. Bakterilerdeki ilaç direncini tanımlarken: Çok ilaca dirençli mikroorganizma (Multipl drug resistant, MDR);  $\geq 3$  grup antibiyotiğe dirençli olan mikroorganizmalar: Sefalosporin (sadece seftazidim veya sefepim), aminoglikozid, florokinolon, karbapenem ve piperasiline dirençli, Ekstrem "drug" rezistan (XDR) mikroorganizma; kolistin ve tigesiklin hariç tüm antibiyotiklere dirençli, Pan "drug" rezistan (PDR) mikroorganizma; kolistin ve tigesiklin dahil tüm antibiyotiklere dirençli patojenler olarak sınıflanmıştır <sup>(1)</sup>.

Dirençli gram negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde eski antimikrobikler (kolistin ve fosfomisin), yeni ajanlar (tigesiklin) ve karbapenem grubunun bir üyesi olan doripenemin etkinliği ümit verici görülmektedir. Monoterapi ve/veya kombinasyon tedavisi yönünde farklı görüşler mevcuttur. Tedavide kombine antibiyotiklerin kullanılma amaçları: Antibakteriyel spektrumun genişletilmesi, antimikrobik etkinin güçlendirilmesi, direnç gelişiminin engellenmesi, toksisitenin azaltılmasıdır. Ancak kombinasyon tedavilerinde görülebilecek dezavantajlar: Antagonist etki, normal floranın baskılanması, süperenfeksiyonlar, toksisitenin artması, ilaç etkileşimleri ve mali yükün artışıdır.

**Kolistin:** 1947'de *Bacillus polymyxa*'dan üretilmiş olan ilaç, 1958'de klinik kullanıma geçilmiş ancak, 1970'lerde nörotoksisite ve nefrotoksisite nedeniyle kullanımdan vazgeçilmiştir. Bu grupta Polimiksin B ve E (kolistin) bulunmaktadır. Polimiksin B: ABD ve Brezilya'da parenteral formu kullanımdadır. Kolistin ise iki farklı formu vardır. Kolistin sülfat (tb. veya şrp)-barsak dekontaminasyonu ve topikal kullanım için kullanılırken, dirençli Gram negatiflerin yol açtığı hastane enfeksiyonlarındaki kolistin metansülfonat-parenteral olarak kullanılmaktadır <sup>(2,3)</sup>. Kolistin'in hedefi hücre membranı olup, bakterisidal etki gösterir ve etkisi konsantrasyona bağlıdır <sup>(2)</sup>.

**Fosfomisin:** Komplike olmamış üriner sistem enfeksiyonlarında tek doz olarak önerilmektedir. *E. coli* ve *E. faecalis*'e karşı etkilidir. Diğer antibiyotik sınıfları ile düşük çapraz direnç profili gösteren bakterisidal etkili bir ajandır <sup>(2)</sup>.

**Tigesiklin:** FDA ve EMEA tarafından 2006 yılında komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve komplike intraabdominal enfeksiyonların tedavisinde önerilmiş. Daha sonra 2009 yılında FDA toplum kökenli pnömoni tedavisinde de kullanılabilirliğini belirtmiştir. 30 Sribozomal alt ünite bağlanarak protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösteren bu ilaç, *Pseudomonas spp.*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, ve *Morganella morganii*'ye etki etmemektedir. Düşük doz şeması, kan seviyesi düşüklüğü ve buna bağlı etkin MIC seviyesine ulaşamama nedeniyle ciddi enfeksiyonların tedavisinde yetersiz kalmaktadır. Üriner sistemdeki konsantrasyonu oldukça düşük olması nedeniyle dirençli mikroorganizmalara bağlı üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılamamaktadır. FDA 2010 ve 2013 tigesiklin ilişkili ölüm oranlarında artış bildirmiştir <sup>(3)</sup>.



*P. aeruginosa*'da görülen direnç mekanizmaları: dış membran geçirgenliğinde azalma, beta-laktamazlar, aktif pompa sistemleri ve hedef bölgenin değişimidir. TEM, SHV, CTX-M GSBLP. *aeruginosa*'da bildirilmiştir ama nadirdir. Karbapenemlerden özellikle imipenem direnç mutasyon veya karbapenemspezifikporin kaybı (OprD) ile ortaya çıkar. *P. aeruginosa*'ya bağlı ciddi infeksiyonların tedavisinde beta-laktam antibiyotikler aminoglikozidler veya kinolonlarla kombine edilebilir. Ancak ÇİD *P. aeruginosa* infeksiyonlarında kolistin bazen tek seçenek olabilmektedir. Kolistin+meropenem kombinasyonunun sinerjistik olduğu bildirilmiştir<sup>(4)</sup>. Karbapenem grubundan doripenem, imipenem göre *P. aeruginosa* suşlarına daha etkili olmakla birlikte imipenem karşı gelişen direnç mekanizmaları doripenemi de etkileyeceğinden tedavi başarısızlığı gelişebilir<sup>(5)</sup>. Üriner sistem enfeksiyonu gibi komplike olmamış infeksiyonlarda monoterapinin yeri vardır.

*Acinetobacter baumannii*: aktif pompa sistemleri ile antibiyotiğin dışarı atılması, hedef bölgede değişiklik, dış membran geçirgenliğinde azalma, beta laktamaz ve karbapenemaz üretimi gibi birçok direnç mekanizmasına sahiptir. Dirençli *Acinetobacter* spp. için karbapenem, tigesiklin, kolistin, sulbaktam, aminoglikozidler ve kinolonlar tedavide kullanılmakla birlikte dirençli enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler, aminoglikozid veya sulbaktamla kombine edilebilir. Ayrıca yıllardır rifampisin ve kolistin kombinasyonu da tedavide önerilmektedir. Pek çok çalışmada çok ilaca dirençli (ÇİD) *A. baumannii* tedavisinde kombinasyon önermektedir. Eğer karbapenem duyarlı ise karbapenem tedavisi değilse, kolistin, tigesiklin veya sulbaktam önerilmektedir. Kolistin+rifampisin ile kombinasyonu ciddi infeksiyonlarda etkili ve güvenli bulunmuştur<sup>(6)</sup>.

*Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp., GSBL üretimi sıklıkla *E. coli* ve *Klebsiella* spp. da bulunmakla birlikte *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii* ve *Serratia marcescens*'te de bulunur<sup>(7)</sup>. Ülkemizde HİTİT-2 çalışmasında *E. coli* ve *K. pneumoniae*'de GSBL oranı sırası ile % 42 ve % 41 olarak bulunmuştur<sup>(8)</sup>. GSBL üreten gram-negatif bakterilerin yol açtığı infeksiyonlarının tedavisinde karbapenemler ve tigesiklin önerilmekle birlikte özellikle bakteremik hastalarda karbapenemler tercih edilmelidir. Çünkü bu bakteriler eş zamanlı, aminoglikozidlere, kinolonlara, trimetoprim-sülfametoksazole dirençli olabilir. Karbapenemaz üretimi varlığında ise karbapenem, penisilin, sefalosporinle birlikte aminoglikozid ve kinolonlara da direnç gelişmektedir. Tigesiklin, GSBL sentezleyen bakteri infeksiyonlarında kullanılmakla birlikte önemli sorunlarından biri ventilatörle ilişkili pnömonide tek başına kullanımının tedavi başarısızlığına yol açmasıdır.

Çok ilaca dirençli enterobakterlere bağlı toplum kökenli alt üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde fosfomisin ve nitrofurantoin kullanılabilir ancak üst üriner sistem veya daha ciddi infeksiyonların tedavisinde bunların yeri yoktur.

Kolistin ülkemizde özellikle çoklu dirençli *Acinetobacter* ve psödomonas infeksiyonlarının ve GSBL sentezleyen gram-negatif bakterilere bağlı infeksiyonların tedavisinde de etkilidir. Nefrotoksik ve nörotoksik etkileri olan kolistin tek başına kullanıldığında heteroresistans gelişim riski bulunmaktadır. Direnç gelişiminde en önemli faktör düşük dozlarda maruziyet ve monoterapidir. Pnömonide inhaler yolla, menenjitte intratekal veya intraventriküler yolla kullanımı mevcuttur. Kolistin iki farklı formu var: 1. Miligram kolistin baz aktivitesi (KBA), 2. İnternasyonal ünite (IU). Tedavide; 1 mg KBA=33.250 IU veya 1 MIU=30 mg KBA olarak hesaplanır<sup>(3)</sup>.

Sonuç olarak; dirençli Gram negatif mikroorganizmalara bağlı infeksiyonlar ve antibiyotiklere direnç hızla artmakta ancak yeni antibiyotik seçenekleri ufukta görülmemektedir. Bu mikroorganizmalara bağlı infeksiyonların gelişmesini önlemek en iyi çözüm olmakla birlikte, infeksiyon durumunda antibiyotikleri akılcı kullanımı da direnç gelişmesini önleyecektir.

## Kaynaklar

1. Magiorakos et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 268–281
2. Helen Giamarellou and Garyfallia Poulakou. Multidrug-Resistant Gram-Negative Infections: What are the Treatment Options? *Drugs* 2009; 69 (14): 1879-1901
3. Ilias Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin. pharmacother* 2014; 15 (10): 1351-70
4. Giamarellou H. Multidrug-resistant gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(Suppl 2): S50-S4
5. El Solh AA, Alhajhusain A. Update on the treatment of Pseudomonas aeruginosa pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 229-38  
Chen Z, Chen Y, Fang Y et al. Meta-analysis of colistin for the treatment of Acinetobacter baumannii infection. *Scientific reports* 2015.
6. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Extended spectrum beta-lactamase-producing organisms, *J Hosp Infect* 2009; 73(4): 345-54.
7. Gür D, Haşçelik G, Aydın N et al. Antimicrobial resistance in Gram-negative hospital isolates: results of the Turkish HITIT-2 Surveillance Study of 2007, *J Chemother* 2009; 21(4): 383-9.

# Kolistine ve Karbapeneme Dirençli *Klebsiella spp.*

**Uzm. Dr. Şiran KESKE**

*Amerikan Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul*

## Giriş

Enterobacteriaceae ailesindeki türler arasında kolistin direnci dünya genelinde giderek artmaktadır. Özellikle *Klebsiella pneumoniae* türlerinde Avrupa, Kuzey Amerika, Güney Amerika, Asya ve Güney Afrika'dan artan kolistin direnci oranları bildirilmektedir. Yunanistan, Güney Kore, Singapur gibi ülkeler *Klebsiella pneumoniae*'da kolistin direnç oranlarının oldukça yüksek olduğu ülke-lerdendir <sup>(1)</sup>. SENTRY çalışması *Klebsiella pneumoniae* suşlarında kolistin direncinin dünya genelinde ortalama %1.5 olduğunu ortaya koymuştur <sup>(2)</sup>. Ülkemizde karbapenem üreten *Klebsiella pneumoniae* suşları arasında kolistin dirençli olanların oranı %5.9 olarak bildirilmiştir <sup>(3)</sup>. Ülke-mizden yapılan bir diğer çalışmada ise sağlık bakımı ilişkili Gram negatif kan dolaşımı enfeksiyonu etkenlerinin antibiyotik direnç oranları incelendiğinde *Klebsiella pneumoniae* suşlarında kolistin direnci %6, karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae* suşlarında ise %11 olarak bildirilmiştir <sup>(4)</sup>. Etkili yeni antibiyotiklerin olmaması, klinisyenleri etkinliği iyi çalışmalarla kanıtlanmamış ve advers olaylara daha yüksek oranlarda yol açabilen kombinasyon tedavilerini kullanmaya itmektedir. Ek olarak hastaların altta yatan kronik hastalıkları hem tedavi başarısını azaltmakta hem de anti-biyotiklere bağlı advers olayları artırmaktadır. Bu oturumun amacı balgamında karbapenem ve ko-listin dirençli KP üremesi olan bir pnömoni olgusunda kolistin direncinin gelişim sürecini göstermek ve kolistin dirençli *Klebsiella pneumoniae* enfeksiyonun yönetimini tartışmaktır.

## Olgu

Kafa içi kanama nedeniyle bir başka hastaneden transfer edilen hastaya yatışının 3. gününde pnömoni ön tanısıyla meropenem tedavisi başlandı ve tedavi başında alınan balgam kültüründe ESBL(+) *Klebsiella pneumoniae* üremedi. Bu tedaviye yanıt veren hastanın izleminde karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*'ya bağlı yeni bir pnömoni atağı olması üzerine kolistin ve meropenem kombinasyonu kullanıldı. Bu kombinasyonla klinik ve laboratuvar yanıt elde edildi. Bu arada hastanın genel durumunun iyi olması sebebiyle nazogastrik sondadan beslenmesi kesilerek oral gıda alımına başlandı ayrıca hastanın ara ara gıdaları akciğerine kaçırdığı anlaşıldı. Son antibiyotik tedavisi tamamlandıktan 4 gün sonra yeniden ateş, koyu renk balgam ve solunum sıkıntısı gelişti ve radyolojik bulgular eşliğinde hastaya pnömoni tanısı kondu. Ampirik olarak meropenem ve kolistin tedavisi yeniden başlanan hastadan karbapenem ve kolistin dirençli *Klebsiella pneumoniae* izole edildi. Antibiyotik tedavisinde değişiklik yapılmayan hastaya yoğun bakım ünitesinde solunum desteği verildi. Oral gıda alımı durdurularak gastrotomi açıldı. İyi bir destek tedavisi ve literatürde olgu serileri düzeyinde gösterilmiş kombinasyon tedavileri ile pnömoni tedavisinde başarı sağlanan hasta tedavisi tamamlandıktan sonra taburcu edildi.

## Tartışma

Kolistin dirençli *Klebsiella pneumoniae* tedavisi ile ilgili iyi planlanmış yeterli sayıda klinik çalışma bulunmamaktadır. Tedavi konusunda yayınlanmış yazılar daha çok olgu veya olgu serisi düzeyindedir. Sınırlı sayıda antibiyotik varlığı tedavi seçiminde kolistin,

tigesiklin, karbapenem, aminoglikozitler, rifampisin ve diğer bazı antibiyotiklerin kombinasyonlarından oluşan tedavilerin seçilmesine neden olmaktadır. Genel olarak baktığımızda kolistin dirençli KP tedavilerinde kolistin bazlı monoterapi veya kombinasyon tedavisi, tigesiklin bazlı monoterapi veya kombinasyon tedavisi, tigesiklin ve kolistin dışındaki monoterapiler ve kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır. Kolistin ile karbapenemlerin kombinasyonunun monoterapi ile karşılaştırıldığında sinerjistik etki gösterdiği in vitro çalışmalarda gözlemlenmiştir. Kolistin ile piperasilin tazobaktam kombinasyonunun da bir alternatif olabileceği belirtilmiştir. Kolistin monoterapisi ile karşılaştırıldığında kolistin içeren kombinasyonların daha etkili olduğu, tigesiklin içeren tedavi rejimleri içinde kolistin ile yapılan kombinasyonun en etkili olduğu bildirilmiştir <sup>(1, 5)</sup>.

Özetle; kolistin dirençli *Klebsiella pneumoniae* türleri kolistin kullanımına bağlı seçici direnç ve horizontal geçiş ile ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda direnç mekanizmaları moleküler yöntemlerle araştırılmakta ve bakterinin lipopolisakkarit tabakasındaki modifikasyonların direnç gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu ileri sürülmektedir (6). Tedavide kullanılacak antibiyotiklerin seçiminde kolistin bazlı kombinasyon tedavileri öne çıkmaktadır. Ancak kolistine bağlı advers olay-ların (özellikle nefrotoksisite ve nörotoksisite) yakın takibi büyük önem taşımaktadır. Sunulan olguda görüldüğü gibi hastadan izole edilen *Klebsiella pneumoniae* kullanılan antibiyotiğe kısa sürede direnç geliştirmiş ancak ek olarak hastanın komorbid durumu ve akciğer enfeksiyonu için zemin oluşturan gıda aspirasyonu gibi faktörlerin de tedavi başarısını etkilediği görülmüştür. Tedavi başarısında tek başına antimikrobiyal kullanımı yanında komorbid durumların yönetiminin de önemli olduğu ortaya konmuştur. Son olarak hastanemize başka hastanelerden transfer edilen her hastaya standart önlemler yanında temas önlemleri uygulanmaktadır. Bu hastada da yattığı andan itibaren temas önlemleri uygulanmıştır. Özellikle, başlangıçta karbapeneme duyarlı iken zamanla karbapenem direnci gelişen *Klebsiella pneumoniae* suşunun sağlık bakımı ilişkili bulaşını önlemek için enfeksiyon kontrol önlemleri üst düzeye çıkarılmış, personel eğitimi ve farkındalığı daha da artırılmış ve hastanın hastanede yattığı süre zarfında bakterinin diğer hastalara bulaşması engellenmiştir. Sınırlı tedavi seçenekleri ve etkili yeni antimikrobiyallerin bulunmayışı, *Klebsiella pneumoniae* türlerindeki karbapenem ve kolistin direnci sorunu ve direncin horizontal geçişi gibi faktörler sebebiyle dirençli suşlarla mücadelede enfeksiyon kontrol önlemlerine uyum vurgulanmalı, dirençle mücadelenin multidisipliner bir şekilde yönetilmesi sağlanmalı ve dirençli Gram negatif bakterilere etkili yeni antibiyotiklerin keşfi için araştırma çalışmaları desteklenmelidir.

## Kaynaklar

1. Ah YM, Kim AJ, Lee JY. Colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents*. 2014; 44(1): 8-15.
2. Gales AC, Jones RN, Sader HS. Contemporary activity of colistin and polymyxin B against a worldwide collection of Gram-negative pathogens: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2006–09). *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66: 2070–4.
3. Zarakolu P, Eser OK, Aladag E, et al. Epidemiology of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* colonization: a surveillance study at a Turkish university hospital from 2009 to 2013. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 85(4): 466-70.
4. Ergonul O, Aydin M, Azap A, et al. Healthcare-associated Gram-negative Bloodstream Infections: Antibiotic Resistance and Predictors of Mortality. *J Hosp Infect*. 2016 (Epub ahead of print).
5. Giamarellou H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36 Suppl 2: S50-4.
6. Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(4): 707-21.

# Dirençli Gram-pozitif Bakteriler

**Prof. Dr. Gökhan AYGÜN**

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Gram pozitif bakteriler arasında son yıllarda en sık olarak stafilocok ve enterokok kaynaklı infeksiyonlar özellikle hastanelerde sorun oluşturmaktadır. Bu bakteriler; bakteriyemi, endokardit, yabancı cisimlerle ilişkili infeksiyonlar ve cilt-yumuşak doku infeksiyonlarında etken olarak karşımıza çıkmakta, tedavi seçeneklerinde kısıtlılık nedeniyle sorunun boyutu giderek artmaktadır. Ayrıca bu bakteriler arasında özellikle stafilocok ve enterokoklarda hastanelerdeki yayılımın önlenmesinde yaşanan sorunlar ve bu etkenlerin hastanelerde salgınlar oluşturabilmesi diğer bir problemdir<sup>(1,2)</sup>. Pnömonokoklar; toplum kaynaklı pnömoni ve menenjit olgularında karşımıza çıkıp, artan antibiyotik direnci ile dikkati çekmektedir. Fakat daha fazla tedavi seçeneklerinin varlığı ve etkin aşilar nedeni ile daha az sorun oluşturma eğilimindedirler<sup>(3)</sup>. Bu yüzden bu yazıda daha çok enterokok ve stafilocok kaynaklı infeksiyonlar üzerinde yoğunlaşılacaktır.

## A. Stafilokoklar:

Metisilin dirençli stafilokoklar, uzun dönemdir tedavi sorunu yaşanan etkenlerin başında gelmektedir. Metisilin direnci ülkemizde Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı (UHESA) 2015 yılı verilerine göre *Staphylococcus aureus*'larda %39.1 ve koagülaz negatif stafilokoklarda % 67.8 olarak belirlenmiştir<sup>(4)</sup>. Bu direnç profiline sahip bakterilerde yeni MRSA etkili sefalosporinler (seftarolin, seftabiprol) dışında tüm beta laktamlar etkisiz iken taşınan direnç geni nedeniyle diğer grup antibiyotiklere de (aminoglikozid, tetrasiklin, ko-trimoksazol,...) direnç bulunmakta ve tedavi seçenekleri son derece kısıtlı kalmaktadır<sup>(5)</sup>. Özellikle Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da toplum kaynaklı metisilin dirençli *S.aureus* kökenlerindeki artış ülkemizde henüz önemli bir sorun teşkil etmese de akılda tutulması gereken bir tehlike olarak algılanmalıdır. Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada 270 MRSA kökeni epidemiyolojik ve genotipik (SCCmec IV varlığı) olarak araştırıldığında sadece iki izolatın (%0.7) toplum kaynaklı MRSA olduğu belirlenmiştir<sup>(6)</sup>.

MRSA saptanmasında son dönemlerde önerilen yöntem sefoksitin disk difüzyon ile yapılacak tarama testi olmuştur. Özellikle EUCAST önerileri ile yapılan ve yorumlanan bu testin mec A dışında son yıllarda artan mec C direncini de saptamakta üstün olduğu belirtilmektedir<sup>(7)</sup>. Ülkemizde sıklığı konusunda yeterli veri olmasa da metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA) dışında vankomisine duyarlılığı azalmış(VISA) kökenleri de klinik kaygı oluşturacak oranlarda artma eğilimindedir. Neyse ki vankomisine dirençli *S.aureus* kökenleri (VRSA) sadece belirli bölgelerde lokalize kalmış ve önemli bir yayılma eğilimi göstermemişlerdir.

*S.aureus* için vankomisin direnç sınır değerleri, son yıllarda daha da düşürülmüş ve günümüzde yeni direnç sınır değerlerine göre, Clinical and Laboratory standart Institute (CLSI) minimal inhibitör konsantrasyon (MİK)  $\leq 2$  µg/ml olan izolatlar duyarlı, 4-8 µg/ml olan izolatlar VISA ve  $\geq 16$  µg/ml olanlar VRSA olarak kabul edilmeye başlanarak disk difüzyonun bu ayırmada yeterli olmayacağından dolayı mutlaka MİK çalışmaları yapılmasını önermektedir<sup>(8)</sup>. Benzer olarak "European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)" ise artık, 2009 yılında VISA tanımını tamamen kaldırarak, vankomisin MİK değeri  $> 2$  mg/L/ml olan tüm *S.aureus* izolatlarını vankomisine dirençli olarak kabul etmiştir. Vankomisine duyarlı görünen fakat içinde dirençli popülasyonların bulunduğu

durum heterojen glikopeptid direçli *S.aureus* (hVISA) izolatları standart duyarlılık testleriyle tanımlanamamaktadır (9). Özellikle tedavi sorunu yaşanan bakteriyemi olgularında hVISA akla gelebilir. Avrupa ve Amerika'da VISA oranı yaklaşık % 2 ve hVISA oranı % 0.1 altında belirlenmekte iken Asya'da daha yüksek oranlar da (VISA % 10) bildirilebilmektedir<sup>(5,10)</sup>.

MRSA en sık bakteriyemi, endokardit, deri-yumuşak doku infeksiyonları, yabancı cisim infeksiyonları, pnömoni başta olmak üzere bir çok klinik tabloya da neden olabilmektedir. Özellikle bakteriyemilerde; yüksek mortalite, relaps ve metastatik infeksiyonlar sıktır. Etkin antibiyotik tedavisinde gecikme mortalite ve sekonder infeksiyonlar yönünden en önemli risk faktörüdür. Son yıllarda vankomisin MİK değeri 1 mg/L üzerinde olan *S.aureus* bakteriyemi/endokardit olgularında vankomisin tedavisinin de mortalite artışı ile ilgili olduğu belirlenmiş ve tedavi yaklaşımlarını değiştirme eğilimi ortaya çıkmıştır (11,12). Ayrıca MİK seviyesindeki yükseklik (MİK > 1mg/L) rutin dozda uygulandığında (15 mg/kg 12 saatte bir) etkin farmakodinamik parametre olan AUC/MİK seviyesinin (>400) oldukça altında kalmakta doz artışı (20 mg/kg) ise MİK 2 mg/L olduğunda yine de beklenen etkiden uzak kalmakta ve artan oranlarda nefrotoksisite riski oluşturmaktadır. Ayrıca bir diğer ilginç bulgu vankomisin için artan MİK değerlerinin bakteri hücre duvar yapısı, transkripsiyonel değişikliklerle ilgili olarak virulans üzerine etkili olabileceği yönündedir<sup>(11,13)</sup>.

Bu durum ortaya çıkmadan önce de uzun yıllar bu etkene karşı en güçlü seçenek olarak kullanılan vankomisin (ve teikoplanin) konusunda çeşitli kaygılar yaşanmaktaydı. Bu kaygılar vankomisinin yavaş etkili bir antibiyotik olması, doku penetrasyonu sorunu, güçlü bir nefrotoksisite riski olması ve metisiline duyarlı *S.aureus* (MSSA) izolatlarında beta laktamlarla kıyaslandığında düşük etkinliğe sahip olması olarak özetlenebilir. Bu özellikleri nedeniyle vankomisinin kullanımında monitorizasyon ve etkinliğini artırabilecek çeşitli denemeler yapılmıştır<sup>(14)</sup>.

Bu bilgiler ışığında 2011 yılındaki IDSA rehberi'nde (Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin –Resistant *S.aureus* infections in Adults and Children) MRSA bakteriyemi ve endokarditlerinde komplikasyon olmadığında (protez olmaması, 2-4 gün içinde hemokültür üremesinin olmadığı) gösterilmesi, 72 saatte klinik düzelme varlığı ve metastatik infeksiyon olmaması) vankomisin ya da daptomisin (6 mg/kg/doz) önermekte ve bazı uzmanlarca daptomisin dozunun 8-10 mg/kg/doz olarak önerildiği belirtilmektedir. Bu tedaviye gentamisin, rifampisin eklenmesi önerilmemektedir. Tedavi süresi komplike olmamış olgularda iki hafta, komplike olgularda 4-6 hafta ve endokarditlerde altı hafta olarak önerilmiştir.

Protez kapak endokarditinde ise vankomisin, rifampisin (300 mg günde üç kez) ve gentamisin (1mg/kg/doz günde üç kez) ile başlanarak gentamisine iki hafta ve diğerlerine en az altı hafta devam edilmesini önermektedir. Bu rehber vankomisin dozu için 15-20 mg/kg/doz günde 2-3 doz önermektedir. Hatta çok ciddi olgularda anafilaksi ve "red man" sendromu yönünden uyararak 25-30 mg/kg yükleme dozu ile başlanabileceğini belirtmektedir. Rutin olarak vankomisin konsantrasyonlarının izlenmesi rutinde önerilen fakat ülkemizde birçok merkezde yapılamayan bir uygulamadır. Devamlı vankomisin infüzyonu önerilmemektedir. Rehber ayrıca vankomisin MİK iki ve altındaki bir değerde bulunduğunda tedaviyi MİK değerine göre değil klinik cevaba göre düzenlemenin uygun olacağını belirtmektedir. Vankomisin tedavisi yetersiz kalırsa yüksek doz daptomisin (10 mg/kg/gün) ve yanında eğer duyarlı ise gentamisin, rifampisin, linezolid, ko-trimoksazol ya da bir beta laktam ile kombinasyon yapılabileceğini önermektedir. Daptomisine de azalmış duyarlılık varsa kino/dalfopristin, linezolid, ko-trimaksazol ve televansin tek ya da kombine olarak kullanılabilir denilmektedir<sup>(15)</sup>. 2015 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği tarafından yayınlanan endokardit rehberinde MRSA endokarditleri için benzer öneriler bulunmakta ise de daptomisin dozu 10 mg/kg/gün olarak belirtilmiş ve MRSA bakteriyemilerinde vankomisin MİK > 1mg/L olduğunda daptomisinin daha etkin olduğu notu konulmuştur<sup>(16)</sup>.

Son dönem çalışmalarında vankomisin MİK seviyesinin 1 mg/L üzerinde olduğunda bakteriyemilerde daptomisin vankomisinden daha etkin olduğu yönündeki veriler ışığında tedavide vankomisin MİK seviyelerine göre seçim yapılması önerisi tartışmaya açılmıştır. Bu konudaki bir derlemede vankomisin için MİK 1mg/L altında ise bakteriyemi, pnömoni, kemik infeksiyonlarında vankomisin ilk tercihler arasındaki yerini korurken deri-yumuşak doku kaynaklı olgularda ve kateter ilişkili bakteriyemi olgularında daptomisin(+rifampisin), karın-içi odaklarda tigesiklin, ve pnömonilerde linezolid uygun seçenekler olarak gündeme gelebilmektedir. Fakat MİK 1mg/L üstünde ise primer bakteriyemi, kateter ilişkili bakteriyemi(+rifampisin), deri-yumuşak doku infeksiyonlarında daptomisin ilk seçenek iken pnömoni olgularında linezolid ve karın içi odaklarda tigesiklin seçenek olarak önerilmektedir<sup>(11)</sup>.

Teikoplanin MRSA olgularında kullanılan bir diğer seçenektir. Yarı ömrü daha uzun ve daha az nefrotoksiktir. Meta-analizlerde etkinliği konusunda sorun gösterilemese de MRSA bakteriyemilerinde vankomisin kadar etkin olmayacağı ve rutin önerilen dozlarda tedavide yetersizlik yaratabileceği bulguları nedeniyle genelde daha hafif ve kronik olgularda (deri-yumuşak doku, osteomyelit, protez infeksiyonları,...) ilk tercihlerin arasında yer almaktadır<sup>(17)</sup>.

Daptomisin; deri-yumuşak doku infeksiyonları ve endokardit olgularında vankomisinden daha az etkili olmadığı gösterilmesinden sonra özellikle MRSA ve hatta MSSA olgularında gündeme gelen bir antibiyotik olmuştur. Sürfaktan ile inhibe olduğu için pnömonide kullanılması önerilmemektedir<sup>(18)</sup>.

Glikopeptidlerle kıyaslandığında daha hızlı ve iyi etkinlik, hastanede kalış gününde azalma sağlaması önemli avantajları olarak gündeme gelmiştir. Moore CL ve ark.<sup>(19)</sup> vankomisin MİK seviyesi >1-2 mg/L arasında olan MRSA bakteriyemelerini retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında 118 vankomisin ile tedavi edilmiş ve 59 daptomisin ile tedavi edilen olguyu kıyaslamışlar ve daptomisin grubunda mortalite anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (20% vs 9%; P = .046). Murray KP ve ark.<sup>(20)</sup> ise 160 vankomisin MİK >1mg/L olan MRSA bakteriyemi olgusunu değerlendirmiş ve birebir olarak bir gruba en geç iki gün içinde daptomisine geçerek diğer grupta vankomisin tedavisine devam ederek tedaviyi sürdürmüş. Tedavi başarısızlığı ve mortalite daptomisine geçilen grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bu ve benzeri çalışmalar vankomisine azalmış duyarlılık saptanan MRSA olgularında daptomisinin ilk seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Daha fazla klinik deneyim bu konudaki kesin yaklaşımı belirleyecektir.

Daptomisin özellikle persistan olgularda da oldukça etkili bulunmuştur. Son dönemde özellikle beta laktamlarla (amoksisilin-klavulanat, imipenem, nafsilin, sefotaksim,...) beraber kullanımının daptomisin etkinliğini arttırdığı gözlenmiştir. Bu durumun beta laktamların yüzey yükünü artırarak daptomisinin bağlanmasını artırması ve beta laktamların daptomisin dirençli varyantları önlemesinin etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu bulgu özellikle tedaviye dirençli MRSA olgularında önemli bir ayrıntı olacaktır. Son dönemde bu tür tedaviye yanıtız olgularda daptomisin ve seftarolin kombinasyonunun oldukça etkili olduğunu gösteren veriler de elde edilmiştir<sup>(11,21)</sup>.

Linezolid, oral ve İV formu bulunan, yüksek oranda doku penetrasyonu olan fakat kanda uzun süre yüksek oranda kalmayan ve bakteriyostatik bir antibiyotiktir. Bu yüzden bakteriyemik olgularda ancak ikincil seçenekler arasında gündeme gelmektedir. Fakat merkezi sinir sistemine geçişi nedeniyle serebrit olgularında ve akciğer dokusundaki yoğunluğu nedeniyle pnömoni olgularında ilk seçenekler arasında yer almaktadır. MRSA pnömonilerinde özellikle ventilatör ilişkili pnömoni olgularında ve böbrek yetersizliği bulunan olgularda linezolid ilk seçenek olabilir. Genelde menenjit olgularında vankomisinin alternatifi olarak önerilmektedir. Diabetik ayak infeksiyonlarında osteomyelit olmadığına bir seçenek olarak gündeme gelebilmektedir. Toplum kaynaklı MRSA olgularının yoğun

olduğu bölgelerde hastaneye yatırılan olgular için de iyi bir seçenek olarak gündeme gelmektedir (11,15,22).

Ne yazık ki MRSA yıllar içinde evrimini antibiyotiklerin de katkısı ile hızlı bir şekilde sürdürmüş ve şu an düşük miktarlarda olsa da hem linezolid, hem daptomisin direnci/duyarlılık azalması olan etkenler ortaya çıkmıştır (23). Son yıllarda MRSA etkinliği olan sefalosporinler (seftarolin, seftabiprol), lipoglikopeptid yapısında televansin, dalbavansin, oritovansin ve yeni bir oksazolidon türeviden olan tedizolid tedavide yer alacak yeni ajanlardır. Bu ajanlar ve eskiden beri seçenekler arasında bulunan kino/dalfopristin ülkemizde şu an bulunmamaktadır(24).

Koagülaz negatif stafilokoklar (KNS) özellikle bakteriyemi olgularında tedavi zorluğu yanında çok ciddi boyutlarda tanısal zorluklar oluşturmakta ve kontaminasyon-infeksiyon ayırımında henüz yeterli bir yöntem bulunmamaktadır. Önerilen tanısal yaklaşımlar (48 saatte üreme, birden çok şişede üreme, aynı dirence sahip ya da aynı tür stafilokok üremesi,...) kesin infeksiyon tanımında yetersiz kalmaktadır. Özellikle yabancı cisim bulunan olgularda KNS üremelerinin dikkatle değerlendirilmesi gerekir. Biofilm oluşumu konusundaki yeteneği hem yabancı cisim infeksiyonlarındaki sıklığını açıklarken hem de tedavide yaşanabilecek zorlukları hatırlatmalıdır. KNS etken olarak saptandığında diğer bir zorluk antibiyotik direncinin saptanmasıdır. Disk difüzyon ile vankomisin direnci önerilmemekte MİK tayini ile yorum yapılması istenmektedir. Ayrıca özellikle *S.haemolyticus* başta olmak üzere KNS üremelerinde teikoplanine direnç ve vankomisin duyarlılığı sık rastlanan bir özellik olarak dikkati çekmektedir. Bu yüzden tedavide vankomisin ilk tercih olarak gündeme gelmektedir. Öte yandan yabancı cisim varlığında biofilmlere etkinliği yönünden daptomisin ön plana geçebilir. Linezolid direnç konusundaki sorunlar nedeniyle daha geri planda bir tercih konumundadır. Özellikle linezolid baskısı altında seçilen dirençli kökenlerin yayılıp sorunlar yaratabildiği de gözlenmiştir. Tedaviye dirençli olgularda seftarolin ve daptomisin kombinasyonunun faydalı olabileceği ya da duyarlı ise tedaviye rifampisin eklenebileceği belirtilmektedir (11,25).

## B. Enterokoklar:

Enterokoklar, özellikle vankomisin dirençli *E.faecium* (VRE) çok ciddi bir oranda hastanelerde yayılmış durumdadır. Ülkemizde 2015 UHESA verilerine göre enterokoklarda vankomisin direnci % 14 olarak bulunmuştur (4). Yoğun kolonizasyona rağmen bakteriyemi olguları beklenenden az da olsa tedavisi zor etkenler arasında yer almaktadır. VRE kolonizasyonunu ortadan kaldıracak bir yaklaşım ortaya konulamamıştır. Özellikle VRE ile oluşan üriner infeksiyon, yara infeksiyonları hemokültürde tek şişede VRE üremeleri kontaminasyon yönünden dikkatle araştırılmalıdır (26).

*E.faecalis* özellikle toplum kaynaklı olgularda en sık rastlanan ve ampisilin ya da endokardit olgularında gentamisin kombinasyonu ile tedavi edilebilen bir etkindir. VRE olguları da dahil olmak üzere komplike olmayan üriner infeksiyon tedavisinde fosfomisin ve nitrofrantoin uygun seçenekler olarak kullanılabilir. VRE olguları ile oluşan ciddi infeksiyonlarda ise linezolid ilk tercih olarak tanımlanan ajandır. Bu etkenlerle ortaya çıkan infeksiyonlarda günde iki kez 600 mg (IV,PO) standart tedavi gibi tanımlanmıştır. Fakat ne yazık ki enterokoklarda linezolid direnci özellikle bu ilacın kullanımı ile artma ve yayılma eğilimindedir. Daptomisin özellikle tedavi sorunu yaşanan VRE endokarditlerinde yüksek doz olarak kullanılmaktadır. Bu durumda daptomisinin beta laktamlarla kombinasyonları da denenebilmektedir. VRE olgularında tigesiklin özellikle deri-yumuşak doku infeksiyonları ve karın-içi infeksiyonlarda uygun bir seçenek olabilmektedir. Diğer kullanılacak antibiyotikler Kino/dalfopristin (Sadece *E.faecium* etkinliği var), tedizolid, lipoglikopeptidler ise alternatif olabilecek ve henüz ülkemizde bulunmayan seçeneklerdir

(11,26)



### C. Diğer etkenler:

Daha önce son derece seyrek rastlanan dirençli *Corynebacterium spp* (*C.jejkeium*, *C.striatum*,...) infeksiyonları da son yıllarda artma eğilimine girmiş ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde salgınlar oluşturur hale gelmektedir. Bu etkenlerde önerilen ilk tercih vankomisindir. *Clostridium difficile* ise son yıllarda artan virulansı ve kinolonlar başta olmak üzere giderek artan antibiyotik direnci ile önemli bir sorun olarak yayılmaktadır. Bu konuda ayrıca incelenmeyi hak etmektedir.

Antibiyotik tedavilerinde daha çok önem verilen bir diğer yaklaşım farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerin dikkate alınarak düzenlemeler yapılmasıdır. Örneğin yoğun bakım ünitesi olgularında tedavi dozunu ve uygulama sıklığını ayarlarken ekstraselüler sıvı, albumin, renal replasman tedavisi gibi bir çok parametre dikkate alınmalıdır. Özellikle vankomisin bu hasta grubundaki farmakokinetiği çok değişken olduğundan tedavide mutlaka ilaç seviyelerinin takibi önerilir. Ayrıca ideal farmakodinamik seviyenin sağlanabilmesi için yüksek doz, devamlı infüzyon gibi denemeler yapılmış ama net bir sonuca ulaşılamamıştır. Bu hasta grubunda daptomisin uygulamasında ilk dozun yüksek olarak uygulanmasının avantajlı olacağı düşünülmektedir.

Tüm bu bilgiler ışığında dirençli Gram-pozitif bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisi son derece sorunlu bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumda öncelikle antibiyotik yönetim politikaları ile antibiyotik kullanımını realize etmek ve bu sorunlu etkenlerin yayılımını durdurmaya çalışmak öncelikli görevlerimiz olmalıdır.

**Tablo:** Gram-pozitif etkenlerde sık kullanılan antibiyotik etki mekanizmaları ve yan etkileri  
Antibiyotik      Etki Mekanizması      Yan etkileri

Antibiyotik	Etki Mekanizması	Yan etkileri
<b>Vankomisin</b>	Hücre duvarı sentezi inhibitörü, Yavaş bakterisidal	Nefrotoksik "Red man" Nötropeni Trombositopeni İlaç düzeylerinin takibi önerilir
<b>Daptomisin</b>	Membran depolarizasyonu, Hızlı bakterisidal	CPK artışı ve miyopati Periferik nöropati Nadiren: Rabdomiyoliz, eozinofilik pnömoni Haftalık CPK takibi
<b>Linezolid</b>	Protein sentezi, inhibitörü, Bakteriostatik	Trombositopeni Anemi Periferik ve optik nöropati Laktik asidoz Serotonin sendromu

## Kaynaklar

- 1.WHO. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>
- 2.CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/index.html>
3. Kim L, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and Epidemiological Features of Antibiotic-Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Pre- and Post-Conjugate Vaccine Eras: a United States Perspective. *Clin Microbiol Rev.* 2016 ; 29:525-52. doi: 10.1128/CMR.00058-15.
- 4.UHESA. Ulusal Hastane Enfeksiyonları Sürveyans Ağı Özet Raporu. Yayımlanma tarihi: Ağustos,2016.Ankara.
5. Tong SY, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG Jr. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management.*Clin Microbiol Rev.* 2015;28:603-61. doi: 10.1128/CMR.00134-14.
6. Dündar D, Willke A, Sayan M, et al. Epidemiological and molecular characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Turkey: A multicentre study. *Journal of Global Antimicrobial Resistance.*2016; 6: 44-49.
7. Paterson GK, Harrison EM, Holmes MA. The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol.* 2014;22:42-7. doi: 10.1016/j.tim.2013.11.003.
- 8.CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. '6th eds. CLSI supplement M100S.Wayne PA: Clinical and Laboratory Standard Institute;2016.
9. EUCAST. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. <http://www.eucast.org/>
10. Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced vancomycin susceptibility in *Staphylococcus aureus*, including vancomycin-intermediate and heterogenous vancomycin-intermediate strains: resistance mechanisms, laboratory detection and clinical implications. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 99-139.
11. Falcone M, Russo A, Venditti M. Optimizing antibiotic therapy of bacteremia and endocarditis: New insights and evidence from the literature. *J Infect Chemother.* 2015;21:330-339.
- 12.Lodise TP, Graves J, Evans A, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin resistant *Staphylococcus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3315-3320.
13. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2012; 54:755-771.
14. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the clinical use of vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 22;60:2601-9. doi: 10.1128/AAC.03147-14.
15. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011;52:285-292.
16. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis . *Eur Heart J.* 2015;36:3075-128.
17. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 ;53:4069-79. doi: 10.1128/AAC.00341-09.
18. Gonzalez-Ruiz A, Seaton RA, Hamed K. Daptomycin: an evidence-based review of its role in the treatment of Gram-positive infections. *Infect Drug Resist.* 2016; 15:47-58. doi: 10.2147/IDR.S99046.
- 19.Moore CL, Osaki-Kiyani P, Haque NZ,Perri MB, Donabedian S,Zervos MJ. Daptomycin versus vancomycin for bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a high vancomycin minimum inhibitory concentration: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2012;54:51–58.
20. Murray KP, Zhao JJ, Davis SL, et al. Early use of daptomycin versus vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia with vancomycin minimum inhibitory concentration >1 mg/L: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2013;56:1562–1569.
21. Miro JM, Rybak MJ. Daptomycin: the role of high-dose and combination therapy for Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:202–210.
22. Watkins RR, Lemonovich TL,File TM Jr. An evidence-based review of linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): place in therapy.*Core Evid.* 2012; 7: 131–143.
23. Morata L, Mensa J, Soriano A. New antibiotics against gram-positives: present and future indications. *Curr Opin Pharmacol.* 2015 ;24:45-51. doi: 10.1016/j.coph.2015.07.004.
24. Strayjewski ME, Corey GR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a evolving pathogen. *Clin Infect Dis* 2014; 58(suppl1. ):10-19.

25. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Microbiol Rev.* 2014; 27:870-926. doi: 10.1128/CMR.00109-13.
26. O'Driscoll T, Cranck CW. Vancomycin-resistant enterococcal infections: epidemiology, clinical manifestations and optimal management. *Infection and Drug Resistance.* 2015; 8:217-230.

# Cerrahi Profilaksi: Uyum Oranları Nasıl Artırılabilir?

## Prof. Dr. Serap ŞİMŞEK-YAVUZ

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul*

Cerrahi alan infeksiyonları (CAİ), tüm cerrahi girişimlerden sonra karşılaşılabilen, sık görülen bir komplikasyondur. Ülkemizde 2008-2010 yılları arasında yapılan surveyans çalışmalarında CAİ 3. en sık rastlanan sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyon olup, tüm infeksiyonların yaklaşık %20'sini, cerrahi hastanelerde ise %61-68'ini oluşturmuştur. Ulusal Surveyans Ağı'na yapılan bildirimlerde 2012 yılında yapılmış 507.946 ameliyatın 4902'sinde CAİ (%1) gelişmiştir <sup>(1)</sup>. Surveyans sistemimizin yetersizliği nedeniyle bu oranın var olandan daha az olduğu bilinmektedir. Nitekim ABD'de CAİ hastanede yatan hastalarda en sık görülen sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyon olup, toplam infeksiyonların %31'ini oluşturmaktadır; 2006-2008 NHSN verilerine göre de ortalama CAİ oranı %1.9 olarak bildirilmektedir <sup>(2, 3)</sup>. CAİ azaltmak içinde tanımlanmış en önemli ve etkili uygulamalardan biri, antimikrobiyal profilaksidir (AMP) <sup>(4, 5)</sup>.

CAİ'nin bir çoğunda etken, insizyon bölgesinde yer alan mikroorganizmalardır. Bu nedenle insizyondaki bakteri miktarını azaltmak veya ortadan kaldırmak amacıyla perioperatif dönemde antimikrobik kullanımı, CAİ azaltmak amacıyla sıklıkla yapılmaktadır.

Cerrahi AMP, temiz-kontamine veya kontamine ameliyatlarda ve infeksiyonun sonuçlarının çok ciddi olduğu temiz ameliyatlarda önerilmektedir. Kirli ameliyatlarda profilaksinin yeri yoktur, burada antimikrobiyaller tedavi edici olarak kullanılır <sup>(4, 6)</sup>.

### Cerrahi antimikrobiyal profilakside kullanılacak ajanlar <sup>(4, 6)</sup>

AMP'de kullanılacak ajan CAİ'yi ve CAİ'nin neden olduğu morbidite ve mortaliteyi önlemeli, güvenli olmalı, hasta veya hastanenin mikrobiyal florası üzerine kötü etkisi olmamalı, olası etkenleri kapsamalı, uygun dozda, zamanlamayla ve verilebilecek en kısa süre verilmelidir.

Sık karşılaşılan CAİ etkenleri, temiz ameliyatlarda cilt florasında bulunabilen *Staphylococcus aureus* ve koagülaz-negatif stafilokoklarken; temiz-kontamine ameliyatlarda cilt florasına ek olarak Gram-negatif çomaklar ve enterokoklardır. Bu nedenle bir çok işlem için profilaktik olarak sefazolin, uygun etki spektrumu, yeterli etki süresi ve güvenli ve ucuz bir ajan olması nedeniyle ilk tercih edilen antimikrobiktir. Yapılan bir çok çalışmada, karşılaştırılan yeni ajanların sefazoline üstünlüğü gösterilememiştir.

Rutin vankomisin profilaksisi hiçbir prosedür için önerilmemektedir. Vankomisin profilaksisi sadece şu durumlarda düşünülebilir: MRSA veya MRKNS'ye bağlı CAİ sıklığı fazlaysa, hastada ameliyat öncesi MRSA kolonizasyonu varsa, ameliyat edilecek hasta MRSA kolonizasyonu açısından yüksek riskliyse (örn. kısa süre önce hastanede yatmış, yaşlı bakım evinde kalan, hemodiyaliz hastası gibi) ve beta-laktam allerjisi varsa. Vankomisin profilaksisi yapılacaksa, gerek MSSA etkisinin daha iyi olması, gerekse Gram-negatif etkinliğinin de olması nedeniyle sefazolinle kombine edilmelidir.

Özellikle ürolojik cerrahide olmak üzere AMP'de kullanılabilen kinolonlar, siprofloksasin veya levofloksasin; aminoglikozidlerle gentamisin veya tobramisindir .

AMP olarak genellikle GIS cerrahisinde önerilen ampicilin-sulbaktama ve ürolojik cerrahide önerilen kinolonlara karşı *Escherichia coli*'deki artmış direnç oranları nedeniyle, yerel direnç paternlerine göre önerilerin gözden geçirilmesi gerekebilir.

Transplant alıcıları da nakil öncesi VRE gibi potansiyel patojenlerin izole edilmesi halinde, profilaksi kapsamı uygun şekilde genişletilebilir.

Tablo 1’de ameliyat türlerine göre cerrahi AMP’de kullanılmak üzere önerilen antimikrobikler verilmiştir.

#### **Cerrahi antimikrobiyal profilakside genel kurallar<sup>(4, 6)</sup>**

**Tedavi amacıyla antibiyotik kullanan hastalarda profilaksi:** Hastanın kullanmakta olduğu ajan o işlem için uygunsa, cerrahi öncesi 60 dk içinde ek bir doz yapılması; kullanılan ajan o işlem için uygun değilse, uygun ajanla normal profilaksi yapılması önerilmektedir.

**Dren veya tüpü olan hastada profilaksi:** Drenajdaki mikroorganizmayı kapsayan (bunlar için tedavi endikasyonu olmasa bile) profilaksi verilmelidir.

**İlacın uygulama yolu:** Cerrahi AMP’de kullanılacak antimikrobiklerin uygulanmasında her zaman IV yol tercih edilmelidir (oftalmik girişimler hariç).

**İlacın uygulanma zamanı:** Antimikrobiğin ilk dozu, ameliyat kesisinde kontaminasyon olmadan önce yapılmalı ve ameliyat boyunca kanda ve dokuda yeterli konsantrasyonda olması sağlanmalıdır. Bu amaçla cerrahi insizyondan önceki 60 dk içerisinde ilk dozun yapılması önerilmektedir. Vankomisin ve fluorokinolonlarda infüzyon süresi uzun olduğu için ilaçlar insizyondan önce 120 dk içerisinde verilmelidir. İnfüzyonların, turnike şişirilmeden önce bitirilmesi mantıklıdır.

**İlacın dozu:** Tüm ameliyat süresince doku ve serumda yeterli konsantrasyon sağlanmalıdır. Kullanılan antibiyotik dozu belirlenirken farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri ve hastanın kilosu dikkate alınmalıdır. Lipofilik bir ilaç (örn. vankomisin) için ideal vücut kilosuna göre doz hesaplanırsa, serum ve dokuda subterapötik konsantrasyon olabilirken, hidrofilik bir ilaç (örn. aminoglikozidler) için gerçek vücut ağırlığı kullanılırsa serum ve dokuda aşırı konsantrasyonlar oluşabilir. >40kg çocuk hastalarda, en fazla erişkin dozu verilmelidir. Erişkinde AMP amacıyla kullanımında sefazolinin normal dozu 2 gr, hasta >120 kg ise 3 gr şeklindedir.

**Ek dozlar:** İşlem süresince antimikrobiklerin yeterli serum ve doku konsantrasyonunu sağlamak için ek dozlar gerekebilir. Özellikle işlem süresi, antimikrobiyalin yarılanma ömrünün 2 katını aşarsa, >1500 ml kanama varsa ve antimikrobiyalin yarılanma ömrünü azaltan durumlarda (geniş yanık) ek doz yapılması önerilmektedir. Süre ilk dozdan itibaren hesaplanır. Antimikrobiyalin yarılanma ömrünü uzatan durumlarda (KBY) ise ek doz gerekmez.

Tablo 2’de cerrahi AMP’de kullanılabilen antimikrobiklerin önerilen erişkin ve çocuk dozları ve ameliyat sırasında ek doz uygulanması gereken süreler verilmiştir.

**Profilaksinın süresi:** Bir çok ameliyat için genellikle postoperatif doz gerekmez. Bu nedenle bir çok işlemde profilaksi <24 saat olmalıdır. Kardiyak işlemlerde de ameliyat süresince olmak üzere <24 saat olmalıdır. Tüm drenler veya damar içi kateterler çıkana kadar antimikrobiyal profilaksiye devam edilmesini destekleyen veri yoktur.

**Topik uygulamalar:** Göz ameliyatları dışında önerilmez. Kardiyak cerrahide, sternuma gentamisin veya vankomisin uygulanması, kolorektal ve kardiyak cerrahide gentamisinli kollojen sünger uygulamasının yararını gösteren bazı yayınlar olmakla birlikte mevcut veriler, AMP olarak topik antimikrobiyal uygulamasının rutin önerilmesi için yetersizdir.

Cerrahi profilaksi önerilerine uyum oranları ve bunun sağlık hizmetinin kalite göstergesi olarak kullanılması

Antimikrobiyal profilaksinın preoperatif ve intraoperatif anahtar uygulamalarına (uygun ilaç, uygun doz ve uygun zamanlama vb) uyumun çok az olduğu bildirilmektedir. ABD’de 2001 yılında majör cerrahi uygulanmış hastaların sadece %55.7’sinin insizyondan 1 saat önceki süreçte antibiyotik aldığı ve sadece %40.7’sinde antibiyotiklerin 24 saat içinde kesildiği belirlenmiştir<sup>(7)</sup>. AMP önerilerine uyumu artırabilmek için, diğer kanıta dayalı CAİ azaltma uygulamalarıyla birlikte uygun antimikrobik profilaksi uygulamaları da hem

ülkemizde, hem de ABD’de sağlık bakım hizmeti için bir kalite ölçütü olarak tanımlanmıştır. ABD’de Cerrahi Bakım İyileştirme Projesi (Surgical Care Improvement Project (SCIP)) olarak başlatılan bu uygulamada, performans ve geri ödeme değerlendirmelerinde profilakside uygun ilacın uygun zamanda ve sürede verilmesi; cerrahi bölgedeki kılların uzaklaştırılmaması, hiperglisemi ve hipotermi önlenmesi konuları dikkate alınmış ve bu yöntemle bu temel önlemlere uyum oranları önemli ölçüde artırılmıştır. Ancak yakın geçmişte yapılmış çalışmalarda bu bileşenlerden sadece birine uyumun artışının CAİ oranlarını azaltmayabileceği görülmüş<sup>(8, 9)</sup>; bu önlemlerin tümünün aynı anda uygulanmasıyla infeksiyon oranlarının azaltılabileceği anlaşılmıştır<sup>(10, 11)</sup>.

**Tablo 1. Ameliyat türlerine göre cerrahi antimikrobiyal profilakside önerilen antimikrobikler.**

İşlem Türü	Önerilen Ajan	Alternatif	Açıklamalar
Koroner bypass, kapak, damar	Sefazolin, sefuroksim	Klindamisin, Vankomisin	Kardiyopulmoner bypassın, antibiyotiklerin dağılım hacmini değiştirerek, serum ve doku seviyelerini etkilediği bilinmemektedir. Antibiyotiklerin, tüm dren ve kateterler çıkarılana kadar devam edilmesi önerilmez. Nazal <i>S. aureus</i> taraması ve pozitiflerin mupirosinle dekolonizasyonu önerilir
Pace maker, İCD implantasyonu	Sefazolin, sefuroksim	Klindamisin, Vankomisin	
Ventrikül destek cihazları	Sefazolin, sefuroksim	Klindamisin, Vankomisin	
Lobektomi, pnömonektomi, torakotomi vb.	Sefazolin, Ampisilin+s <ulbaktam< td=""> <td>Klindamisin, Vankomisin</td> <td></td> </ulbaktam<>	Klindamisin, Vankomisin	
VATS (video-assisted thoracoscopic surgery)	Sefazolin, Ampisilin+s <ulbaktam< td=""> <td>Klindamisin, Vankomisin</td> <td></td> </ulbaktam<>	Klindamisin, Vankomisin	
GİS lümenine girilen ameliyatlarda (bariatrik, pankreatikoduodenektomi)	Sefazolin	Klindamisin veya Vankomisin+aminoglikozid veya fluorokinolon	
GİS lümenine girilmeyen ameliyatlarda (antireflü, yüksek selektif vagotomi, ), yüksek riskli hastalara	Sefazolin	Klindamisin veya Vankomisin+aminoglikozid veya fluorokinolon	Yüksek riskler: Yüksek gastrik pH, gastroduodenal perforasyon, azalmış gastrik motilite, gastrik çıkış obstrüksiyonu, gastrik kanama, morbid obezite veya kanser
Safra yolları (Açık ameliyatlarda)	Sefazolin, seftriakson, ampisilin+s <ulbaktam< td=""> <td>Klindamisin veya Vankomisin+aminoglikozid veya fluorokinolon Metronidazol+Aminoglikozid veya fluorokinolon</td> <td></td> </ulbaktam<>	Klindamisin veya Vankomisin+aminoglikozid veya fluorokinolon Metronidazol+Aminoglikozid veya fluorokinolon	
Safra yolları (Laparoskopik ameliyatlarda) Elektif, risksiz Elektif, yüksek riskli	Yok Sefazolin, seftriakson, ampisilin+s <ulbaktam< td=""> <td>Yok Klindamisin veya Vankomisin+aminoglikozid veya fluorokinolon Metronidazol+Aminoglikozid veya fluorokinolon</td> <td>Yüksek risk, acil girişim, diyabet, işlem süresinin uzun olması, ameliyat sırasında safra kesesi rüptürü, &gt;70 yaş, laparoskopikten açığa dönmek, ASA≥3, son 30 günde kolik, infeksiyon dışı nedenlerle 30 gün içinde yeniden girişim, akut kolesistit, safra saçılması, sarılık, fonksiyone olmayan kese, immüno-supresyon, protez takılması. Bazı risk faktörleri önceden tahmin edilemeyeceği için tüm hastalarda 1 doz profilaksi verilmesi mantıklı olabilir.</td> </ulbaktam<>	Yok Klindamisin veya Vankomisin+aminoglikozid veya fluorokinolon Metronidazol+Aminoglikozid veya fluorokinolon	Yüksek risk, acil girişim, diyabet, işlem süresinin uzun olması, ameliyat sırasında safra kesesi rüptürü, >70 yaş, laparoskopikten açığa dönmek, ASA≥3, son 30 günde kolik, infeksiyon dışı nedenlerle 30 gün içinde yeniden girişim, akut kolesistit, safra saçılması, sarılık, fonksiyone olmayan kese, immüno-supresyon, protez takılması. Bazı risk faktörleri önceden tahmin edilemeyeceği için tüm hastalarda 1 doz profilaksi verilmesi mantıklı olabilir.

Apendektomi	Sefazolin+ metronidazol	Klindamisin +Aminoglikozid veya Fluorokinolon Metronidazol+Aminogl ikozid veya Fluorokinolon	Yerel direnç verileri dikkate alınmalıdır. Laparoskopik yapılarda, yüzeysel ve derin CAI daha az, organ-boşluk CAI daha fazladır.
İnce barsak ameliyatları (Obstrüksiyon yok )	Sefazolin	Klindamisin +Aminoglikozid veya Fluorokinolon Metronidazol+Aminogl ikozid veya Fluorokinolon	
İnce barsak ameliyatları (Obstrüksiyon var) (kolon florası)	Sefazolin +Metronidazol	Klindamisin+Aminogli kozid veya Fluorokinolon Metronidazol+Aminogl ikozid veya Fluorokinolon	
Herni onarımı	Sefazolin	Klindamisin veya Vankomisin	
Kolorektal ameliyatlar	Sefazolin+ Metronidazol, Ampisilin- sulbaktam, Seftriakson +Metronidazol, Ertapenem	Klindamisin+Aminogli kozid veya fluorokinolon * Metronidazol+Aminogl ikozid veya fluorokinolon	Profilaksi verilmezse %30-60, verilirse <%10 infeksiyöz komplikasyon görülüyor. Rektal rezeksiyonda risk daha yüksektir. Ertapenemin rutin kullanımı tartışmalı, direnç ve PMC riski akılda tutulmalı. Mekanik barsak temizliği +oral ilaçlar (neomisin+eritromisin), IV ilaçlarla birlikte kullanıldığında infeksiyon riski daha az, ancak GIS semptomları daha fazladır. Oral ilaçlar 10 saat içinde (öğleden sonra-gece- MBT'den sonra), 3 dozda verilmelidir.
Herni onarımı	Sefazolin	Klindamisin veya Vankomisin	
Kolorektal ameliyatlar	Sefazolin+ Metronidazol, Ampisilin- sulbaktam, Seftriakson +Metronidazol, Ertapenem	Klindamisin+Aminogli kozid veya fluorokinolon * Metronidazol+Aminogl ikozid veya fluorokinolon	
Baş ve boyun cerrahisi Temiz ameliyatlar (CAI<%1)	Yok	Yok	
Baş ve boyun cerrahisi Protez takılan temiz ameliyat (timpanostomi tüpü hariç)	Sefazolin Sefuroksim Ampisilin- sulbaktam	Klindamisin	
Baş ve boyun cerrahisi	Sefazolin+ Metronidazol	Klindamisin	

Temiz-kontamine kanser cerrahisi	ol, Sefuroksim +Metronida zol Ampisilin- sulbaktam		
Baş ve boyun cerrahisi Diğer temiz kontamine ameliyatlarda (tonsillektomi ve fonksiyonel endoskopik sinüs işlemleri hariç)	Sefazolin+ Metronidazol, ol, Sefuroksim +Metronida zol Ampisilin- sulbaktam,	Klindamisin	
Beyin cerrahisi ameliyatlarda Elektif kranyotomi ve BOS şant ameliyatlarda	Sefazolin	Klindamisin Vankomisin	Ekstraventriküler drenajda profilaksi süresi? 3 doz verilenlerde %3.9, drenaj boyunca verilenlerde %4 enfeksiyon gelişmiş, süreyi uzatmak anlamsız görünüyor
Beyin cerrahisi ameliyatlarda İntratekal pompa implantasyonu	Sefazolin	Klindamisin Vankomisin	
Sezaryen	Sefazolin	Klindamisin+Aminoglikozid	Antibiyotikler, cerrahi insizyondan önce verilmelidir; kordun klemplenmesinden sonra verildiğinde endometrit riski daha yüksektir (%3.9'a karşı %8.9)
Histerektomi (abdominal veya vajinal)	Sefazolin Ampisilin+sulbaktam	Klindamisin veya Vankomisin+Aminoglikozid veya Fluorokinolon Metronidazol+Aminoglikozid veya fluorokinolon	
Ortopedik ameliyatlarda Temiz ve implant içermeyen el, diz, ayak ameliyatlarda, artroskopi	Yok	Yok	Preoperatif <i>S. aureus</i> taşıyıcılığı belirlenenlerde, mupirosinle dekolonizasyon yapılabilir. Profilaktik antibiyotikli sement kullanımı tartışmalıdır.
Spinal ameliyatlarda (Enstrümantasyon olsun olmasın)	Sefazolin	Klindamisin veya Vankomisin	
Kalça kırığı onarımı	Sefazolin	Klindamisin veya Vankomisin	
İnternal fiksasyonların implantasyonu (Vida, plak, çivi, tel)	Sefazolin	Klindamisin veya Vankomisin	
Total eklem replasmanı	Sefazolin	Klindamisin veya Vankomisin	
Alt üriner sistem	Fluorokinolon	Aminoglikozid	



enstrümantasyonu, infeksiyon risk faktörleri olan hasta, (transrektal biyopsi dahil)	on Kotrimaksazol Sefazolin	±Klindamisin	
Temiz, üriner yola girilmeyen Protez takılan	Sefazolin Sefazolin±aminoglikozid, Ampisilinsulbaktam	Klindamisin Vankomisin Klindamisin ±Aminoglikozid Vankomisin ±Aminoglikozid	
Temiz, üriner yola girilen	Sefazolin (protez takılacaksa tek doz aminoglikozid eklenebilir)	Fluorokinolon veya Aminoglikozid ±Klindamisin	
Temiz-kontamine	Sefazolin+ Metronizdazol	Fluorokinolon veya Aminoglikozid +Metronidazol veya Klindamisin	
Göz ameliyatları	Topik neomisin-polimiksin B-gramisidin veya 4. kuşak topik fluorokinolonlar (gatifloksasin veya moksifloksasin); 5-15 dakikada bir 1 damla, 5 doz Ameliyat sonunda subkonjunktival injeksiyonla 100 mg sefazolin veya intrakameral 1-2.5 mg sefazolin veya 1 mg sefuroksim opsiyonel	Yok	Ameliyat öncesi povidon-iyotun konjunktival keseye damlatılması ve orbital cilt temizliğinde kullanılması önerilir.

Transplantasyon			
Kalp, akciğer, kalp-akciğer	Sefazolin	Klindamisin Vankomisin	Kalp nakli öncesi infekte sol ventrikül destek cihazı varsa, infekte eden mikroorganizma da kapsanmalıdır. Göğsü açık bırakılan hastalarda süre belli değil. Akciğer nakli öncesi verici veya alıcı akciğerinden izole edilen mikroorganizmalara göre profilaksi değiştirilebilir. Kistik fibroz nedeniyle nakil yapılacak hastalara, nakil öncesi, kültür sonucuna göre 7-14 günlük antibiyotik tedavisi verilmelidir.
Karaciğer	Piperasilin+ tazobaktam, sefotaksim+ ampisilin	Klindamisin ve Vankomisin+aminoglik ozid veya fluorokinolon	MRSA, VRE veya dirençli Gram-negatif patojenlerle kolonize hastalarda, bu mikroorganizmaları kapsayan profilaksi verilmelidir. Rutin antifungal profilaksi sadece şunlarda 2 veya fazlası olan yüksek risklilere öneriliyor: Reoperasyon ihtiyacı olanlar, retransplantasyon, böbrek yetmezliği, koledokojunostom, kandida kolonizasyonu, uzun süren olgular ve >40 ünite, hücreli kan transfüzyonu yapılanlar

**Tablo 2. Cerrahi antimikrobiyal profilakside kullanılan antimikrobiklerin dozları.**

Antimikrobik	Önerilen erişkin dozu	Önerilen çocuk dozu	Normal böbrek fonksiyonları olan erişkinde yarılanma ömrü, h	Önerilecek doz yapılıma süresi (preoperatif dozun verilmesinden itibaren), h
Ampisilin-sulbaktam	3 gr (ampisilin 2 gr/sulbaktam 1 gr)	50 mg/kg ampisilin	0.8-1.3	2
Ampisilin	2 gr	50 mg/kg	1-1.9	2
Aztreonam	2 gr	30 mg/kg	1.3-2.4	4
Sefazolin	2 gr, $\geq 120$ kg olan hastalarda 3 gr	30 mg/kg	1.2-2.2	4
Sefuroksim	1.5 gr	50 mg/kg	1-2	4
Sefotaksim	1 gr	50 mg/kg	0.9-1.7	3
Sefoksitin	2 gr	40 mg/kg	0.7-1.1	2
Sefotetan	2 gr	40 mg/kg	2.8-4.6	6
Seftriakson	2 gre	50-75 mg/kg	5.4-10.9	Ek doz genellikle gerekmez
Siprofloksasin	400 mg	10 mg/kg	3-7	Ek doz genellikle gerekmez
Klindamisin	900 mg	10 mg/kg	2-4	6
Ertapenem	1 gr	15 mg/kg	3-5	Ek doz genellikle gerekmez
Flukonazol	400 mg	6 mg/kg	30	Ek doz genellikle gerekmez
Gentamisin	5 mg/kg dozun verileceği kiloya göre (tek doz)	2.5 mg/kg verileceği kiloya göre	2-3	Ek doz genellikle gerekmez
Levofloksasin	500 mg	10 mg/kg	6-8	Ek doz genellikle gerekmez
Metronidazol	500 mg	15 mg/kg <1200 gr olan yenidoğanlar tek doz 7.5-mg/kg almalı	6-8	Ek doz genellikle gerekmez
Moksifloksasin	400 mg	10 mg/kg	8-15	Ek doz genellikle gerekmez
Piperasilin-tazobaktam	3.375 g	2-9 ay: 80 mg/kg piperasilin, >9 ay ve $\leq 40$ kg: 100 mg/kg piperasilin	0.7-1.2	2
Vankomisin	15 mg/kg	15mg/kg	4-8	Ek doz genellikle gerekmez

## Kaynaklar

- 1) <http://uhes.saglik.gov.tr/public/indir/UHESA%20ANAL%C4%B0Z-2012.pdf>
- 2) Magill SS, Hellinger W, Cohen J, et al. Prevalence of healthcare-associated infections in acute care hospitals in Jacksonville, Florida. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012. 33: 283-91.
- 3) Mu Y, Edwards JR, Horan TC, et al. Improving risk-adjusted measures of surgical site infection for the national healthcare safety network. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:970-986
- 4) Talbot TR. Surgical Site Infections and Antimicrobial Prophylaxis. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 3492-504.
- 5) Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35 (6): 605-627.
- 6) Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013; 70:195-283.
- 7) Bratzler DW, Hunt DR. The surgical infection prevention and surgical care improvement projects: national initiatives to improve outcomes for patients having surgery. *Clin Infect Dis* 2006;43:322-330
- 8) Stulberg JJ, Delaney CP, Neuhauser DV, et al. Adherence to Surgical Care Improvement Project measures and the association with postoperative infections. *JAMA*. 2010;303: 2479-2485.
- 9) Hawn MT. Surgical care improvement: should performance measures have performance measures? *JAMA*. 2010;303:2527-2528.
- 10) Dellinger EP. Adherence to Surgical Care Improvement Project measures: the whole is greater than the parts. *Future Microbiol*. 2010;5:1781-1785.
- 11) Yavuz SŞ, Tarçın O, Ada S, et al. Incidence, aetiology and control of sternal surgical site infections. *J Hosp Infect* 2013; 85, 206-12.