T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE İLAÇ VE
TIBBİ CİHAZ KURUMU

ERİŞKİN HASTADA
ANTİBİYOTİK KULLANIMINA AKILCI YAKLAŞIM

İLACIM NE EKSİK NE FAZLA!

ERİŞKİN HASTADA ANTİBİYOTİK KULLANIMINA AKILCI YAKLAŞIM

Ankara, 2020

Bu yayın; T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi tarafından hazırlanmıştır. Her türlü yayın hakkı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'na aittir. Kaynak gösterilmeksizin alıntı yapılamaz. Kısmen dahi olsa alınamaz, çoğaltılamaz, yayımlanamaz. Alıntı yapıldığında kaynak gösterimi "Erişkin Hastada Antibiyotik Kullanımına Akılcı Yaklaşım" T.C. Sağlık Bakanlığı, yayın no, basıldığı yer ve yayın tarihi şeklinde olmalıdır.

ISBN: 978-975-590-796-3

Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1188

TİTCK Yayın No: 28

Editör:

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

Yazarlar (Soyada göre Alfabetik)

Prof. Dr. Halis AKALIN

Prof. Dr. Esragül AKINCI

Uzm. Ecz. Mesil AKSOY

Prof. Dr. Emine ALP MEŞE

Prof. Dr. Bilgin ARDA

Prof. Dr. Alpay AZAP

Prof. Dr. Hürrem BODUR

Doç. Dr. Aslıhan CANDEVİR ULU

Prof. Dr. Önder ERGÖNÜL

Ecz. Özgecan GÜL HIZAL

Uzm. Dr. Fatma İŞLİ

Prof. Dr. Abdullah SAYINER

Uzm. Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER

Pof. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ

Yayın Hazırlık Ekibi

Uzm. Ecz. Mesil AKSOY

Uzm. Dr. Fatma İŞLİ

Ecz. Didem VARIMLI

Uzm. Ecz. Şerife YILMAZ

Ecz. Özgecan Gül HIZAL

Ecz. Tuğçe ÇETİN

Dr. Elif Petek TÜRKTAŞ

Kurum Yayın Kurulu

Eray KAPLAN

Uzm. Dr. Elif Hilal VURAL

Sağ. Uzm. Oğuzhan KOYUNCU

Selin ERGÜR AYAN

Kapak Tasarım

Uzm. Ecz. Mesil AKSOY

ÖN SÖZ

Halk sağlığı açısından çok önemli olan enfeksiyon hastalıkları, erken tanı ve uygun tedavi ile başarının sağlandığı bir alanı oluşturmaktadır. Akılcı bir şekilde uygulanan antimikrobiyal tedavi ile komplikasyonların ve kronikleşmenin önlenmesi, hastalığın şiddeti ile süresinin kısaltılması ve sağ kalımın artırılması sağlanabilir. Enfeksiyon hastalıklarında en önemli silahımız olan antibiyotiklerin doğru zamanda, doğru süre ve dozda doğru hastaya uygulanması bizi tedavide başarıya götürecektir. Akılcı olmayan antibiyotik kullanımıyla tüm dünyada önemli bir sağlık problemi haline gelen direnç sorunu, ciddi ve istenmeyen pek çok duruma sebebiyet vermektedir. Dirençli bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar; hastalığın ve ölüm oranlarının artması ve hastanede geçirilen sürenin uzaması ile sonuçlanmakta ayrıca tedavi maliyetlerinde de artışa neden olmaktadır.

Hekim, zihnindeki hayalle farklı farklı renklerin bulunduğu paletine fırçasını daldıran ve boyayı tuvalle buluşturan ressam gibidir. Ne var ki hastaların şifa bulması için sanatını ortaya koyan hekimin paletinde sonsuz sayıda renk yoktur. İşte bu nedenle biz hekimler var olanları korumalı ve bu konu özelinde tedavinin anahtarı olan antibiyotiklerin mevcudiyetini korumak adına onları doğru ve dikkatli kullanmalıyız.

Hastalıktan şifaya giden o karmaşık sürecin yönetiminde hekimlerin elini güçlendirecek ve onları tedaviye ulaşmada bilimsel olarak destekleyecek eserlere ihtiyaç vardır. Bu bağlamda enfeksiyon hastalıklarının yönetiminde siz değerli hekimlerimize faydalı olacağı düşüncesiyle akılcı antibiyotik kullanımı ilkeleri süzgecinden geçirilerek bu eser hazırlanmıştır. Söz konusu kitabın hazırlığında emeği geçenleri özverili çalışmalarından dolayı kutluyor, bu kitabın ilgililerine katkı sağlamasını temenni ediyorum.

Dr. Fahrettin KOCA
T.C. Sağlık Bakanı

EDİTÖRDEN

Değerli Meslektaşlarım,

Penisilinin bulunması ile tıp uygulamaları arasında yerini alan antimikrobiyal tedavi bugüne kadar milyonlarca insanın hayatını kurtarmış, ayrıca veteriner hekimlik ve ziraii kullanımda da insanlığa hizmet etmiştir.

Ancak zaman içersinde esas olarak mikroorganizmaları öldüren ya da üremelerine engel olan bu önemli ilaçlara karşı direnç problemi gündeme gelmiştir. Doğal bir süreç olan antimikrobiyal direnç gelişimi, akılcı antibiyotik kullanımı uygulamaları ile yavaşlatılabilir.

Akılcı antibiyotik kullanımı ilkelerini hepimiz çok iyi bilmekle beraber, zaman zaman bu ilkelere uyamamız, hekim konrolü dışındaki bazı uygulamalar ve veteriner hekimlik, tarım vb. alanlar gibi bu kitabın dışında kalan diğer kullanım alanlarındaki yanlışlar nedeniyle "Antimikrobiyal Direnç" dünya çapında bir problem haline gelmiştir.

Bu problemi yavaşlatabilmek amacı ile hazıladığımız bu kitap umarım siz değerli hekim arkadaşlarıma bir miktar yardımcı olabilecektir.

Bu kitabın hazırlığında emeği geçen arkadaşlarıma ve hazırlanıp yayınlanmasına ön ayak olan ve desteğini esirgemeyen başta Bakanımız Sayın Dr. Fahrettin KOCA olmak üzere, Bakan Yardımcımız Sayın Prof. Dr. Emine ALP MEŞE'ye, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanına, Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi çalışanlarına ve Sağlık Bakanlığı yetkililerimize teşekkürü bir borç bilirim.

Yararlı olması umudu ile,

Saygı ve Sevgilerimle.

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

SUNUŞ

Antibiyotikler, keşfi ile beraber bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ve klinik açıdan çok büyük önemi olan ilaç gruplarıdır. Enfeksiyon hastalıklarından kaynaklanan ölümlerin önlenmesinde en büyük yardımcılarımız olan antibiyotiklerin yaygın ve akılcı olmayan kullanımı ile beraber gelişen direnç ise günümüzde insanlığın karşı karşıya kaldığı büyük sağlık tehditlerinden biri olmuştur. Antibiyotiklerin etkilerini tamamen kaybetme durumu ise basit enfeksiyonların bile ölümle sonuçlanma ihtimalini gündeme getirmiştir.

Kurumumuz, 2013 yılında akılcı ilaç kullanımı konusunda yapılacak faaliyetleri bir eylem planı çatısı altında toplamış ve "Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017"yi uygulamaya koymuştur. Bu plan kapsamında önceliklendirilen faaliyetlerin başında da antibiyotiklerin akılcı kullanımının sağlanması gelmektedir. Bu konuda neticesi hepimizin yüzünü güldürecek nitelikte olan pek çok faaliyet hayata geçirilmiş ve böylece akılcı antibiyotik kullanımı konusundaki çalışmalar büyük bir ivme kazanmıştır. Bu faaliyetlerden birisi ise 81 ilimizde Akılcı Antibiyotik Kullanımı eğitimlerinde görev alacak hekimlerimizin belirlenmesi ve akabinde bu hekimlerimiz ile Akılcı İlaç Kullanımı İl Koordinatörlerimizin katılımıyla kıymetli akademisyenlerimizin koordinasyonunda eğitim materyallerinin hazırlandığı "Akılcı Antibiyotik Kullanımı Eğiticileri Koordinasyon Toplantısı"nın düzenlenmesidir. Akademisyenlerin koordinasyonunda hekimlerimizin katkısıyla hazırlanan eğitim materyalleri, hekimlerimize yönelik yapılan eğitimlerde kullanılmış ve olumlu geri dönüşler alınmıştır. Böyle bir eserin hazırlanması fikri de bu materyallerin hazırlanması ve güncellenmesi amacıyla düzenlenen bu toplantılardan üçüncüsünde ortaya çıkmıştır.

Antibiyotiklerin akılcı kullanılmasını sağlamak hedefiyle antibiyotikleri reçeteteleyen kıymetli hekimlerimize hekimlik pratiğinde kullanabilecekleri **"Erişkin Hastada Antibiyotik Kullanımına Akılcı Yaklaşım"** kitabı hazırlanmıştır. Her biri alanında uzman kıymetli hocalarımızın desteği ile ortaya konulan bu kitapta, hekimlikte sıklıkla karşılaşılan enfeksiyon hastalıklarına yaklaşım değerlendirilmiştir. Bu kapsamda dokuz farklı konu başlığı ele alınmış ve bu başlıklar altında her bir hastalığın Ülkemizdeki ve dünyadaki durumu, klinik seyri, tanı koyma basamakları ve tedavi seçenekleri kaynakları ile birlikte sunulmuştur. Bu kitap, tıbbın gelişmesinde önemli köşe taşlarını oluşturan yaygın bazı enfeksiyon hastalıklarının yönetimi konusunda ilgililerin başucu eseri olmaya namzettir. Söz konusu kitapla, akılcı antibiyotik kullanımı konusunda en önemli paydaşlardan biri olan hekimlerimizin görevlerini ifasında ellerinin güçleneceğine inanıyorum. Okuyucusuna önemli bilgiler sunan bu eserin başta hekimlerimiz olmak üzere bu alandaki tüm paydaşlarına ışık tutmasını diliyor, kitabın hazırlanmasında emeği geçenleri özverili çalışmalarından dolayı tebrik ediyorum.

Doç. Dr. Tolga TOLUNAY
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı

TEŞEKKÜR

Bu kitabın hazırlanmasına ve Akılcı Antibiyotik Kullanımı Eğiticileri Koordinasyon Toplantılarına vermiş olduğu katkı ve destekten dolayı başta Prof. Dr. Serhat ÜNAL'a;

Bu kitap için bölüm yazarlığını kabul eden ve yazar olarak katkı sağlayan Prof. Dr. Halis AKALIN'a, Prof. Dr. Esragül AKINCI'ya, Uzm. Ecz. Mesil AKSOY'a, Prof. Dr. Emine ALP MEŞE'ye, Prof. Dr. Bilgin ARDA'ya, Prof. Dr. Alpay AZAP'a, Prof. Dr. Hürrem BODUR'a, Doç. Dr. Aslıhan CANDEVİR ULU'ya, Prof. Dr. Önder ERGÖNÜL'e, Ecz. Özgecan GÜL HIZAL'a, Uzm. Dr. Fatma İŞLİ'ye, Prof. Dr. Abdullah SAYINER'e, Uzm. Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER'e ve Prof. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ'a

Bugüne değin gerçekleştirilmiş olan "Akılcı Antibiyotik Kullanımı Eğiticileri Koordinasyon Toplantıları"nda görev alarak eğitim materyallerinin hazırlanmasında katkı sağlayan Prof. Dr. Halis AKALIN'a, Prof. Dr. Emine ALP MEŞE'ye Prof. Dr. Bilgin ARDA'ya, Prof. Dr. Dilek ARMAN'a, Prof. Dr. Ayşe Hande ARSLAN'a, Prof. Dr. Vildan AVKAN OĞUZ'a, Prof. Dr. Alpay AZAP'a, Prof. Dr. Hürrem BODUR'a, Doç. Dr. Aslıhan CANDEVİR ULU'ya, Prof. Dr. Önder ERGÖNÜL'e, Prof. Dr. Gülden ERSÖZ'e, Prof. Dr. Behice KURTARAN'a, Prof. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ'a, Prof. Dr. Gökhan METAN'a ve Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU'na,

Akılcı İlaç Kullanımı İl Koordinatörleri ile İl temsilcilerine ve "Akılcı Antibiyotik Kullanımı Eğiticileri Koordinasyon Toplantıları"larına katılım sağlayarak eğitici olarak illerde görev alan tüm hekimlere,

İçerikteki yazılarının derlenmesinde, kontrolünün sağlanmasında ve sunmuş oldukları tüm katkılarından dolayı Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi Başkanı Uzm. Ecz. Mesil AKSOY'a, Birim Sorumluları Uzm. Dr. Fatma İŞLİ'ye ve Ecz. Didem VARIMLI'ya, Akılcı İlaç Kullanımı Dairesi ekibine ve emeği geçen herkese teşekkür eder bu tür çalışmalarının devamını dileriz.

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

İÇİNDEKİLER

KONU 1. Antibiyotikler ve Antibiyotik Direnci……...……1

KONU 2. Birinci Basamakta Akılcı Antibiyotik Kullanımı…….…...8

KONU 3. Erişkinde Akut Tonsillofarenjitte Akılcı Antibiyotik Kullanımı…….....14

3.1. Epidemiyoloji…….....15
3.2. Klinik……..16
3.3. Grup A Streptokkokal Farenjit……...…17
3.4. Süpüratif Olmayan Komplikasyonlar……17
3.5. Süpüratif Komplikasyonlar…….....17
3.6. Tanı…….....…18
3.7. Tedavi…….……20

KONU 4. Erişkinde Sinüzitte Akılcı Antibiyotik Kullanımı……...……..26

4.1. Giriş…….……...27
4.2. Belirti ve Bulgular……...……...28
4.3. Tanı…….…29
4.4. Tedavi…….…....29
4.4.1. Semptomatik Yaklaşım…….....29
4.4.2. Antibiyotik Kullanımı……...29
4.5. Sinüzit Komplikasyonları……...……....31
4.6. Sonuç……..…32

KONU 5. Erişkinde Otitte Akılcı Antibiyotik Kullanımı……..……36

5.1. Akut Otitis Media…….....37
5.1.1. Tanımlar……...37
5.1.2. Mikrobiyoloji…….……...…37
5.1.3. Patogenez…….....38
5.1.4. Tedavi…….....40
5.1.5. Klinik İzlem……..42
5.1.6. Komplikasyonlar…….……....42
5.2. Efüzyonlu Otitis Media……...43
5.3. Otitis Eksterna…….....43

KONU 6. Erişkinde Toplum Kökenli Pnömonide Akılcı Antibiyotik Kullanımı…….46

6.1. Toplum Kökenli Pnömonide Tanı……...…49
6.1.1. Fizik muayene……...…49
6.1.2. Radyolojik inceleme……..…...49
6.1.3. Laboratuvar inceleme……..……50

6.2. Toplum Kökenli Pnömonide Tedavi…….…….50
6.3. Destek Tedavisi……...…53
6.4. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi……...…..…..53
6.5. Tedavide Dikkat Edilecek Konular…….……....53
6.6. Toplum Kökenli Pnömonide Korunma……...54

KONU 7. Erişkinde KOAH Alevlenmelerinde Akılcı Antibiyotik Kullanımı…….……58
7.1. Hangi Hastalara Antibiyotik Verilmelidir?.....59
7.2. Alevlenmelerden Hangi Etkenler Sorumludur, Hangi Antibiyotikler Seçilebilir?.....60
7.3. Alevlenmelerde Antibiyotik Tedavi Süresi Ne Olmalıdır?.....60
7.4. Alevlenmelerin Önlenmesi İçin Hekim Ne Yapabilir?.....60

KONU 8. Erişkinde Gastroenteritte Akılcı Antibiyotik Kullanımı……...64
8.1. Epidemiyoloji……....……65
8.2. Tanımlar…….……....65
8.3. Akut İshalle Gelen Erişkin Hastaya Klinik Yaklaşım……....67
8.3.1. Anamnez……..…....67
8.3.2. Fizik muayene……...…67
8.3.3. Laboratuvar……..……68
8.3.4. Tedavi……...……..…..68
8.4. Sonuç……..…..……..71

KONU 9. Erişkinde Toplum Kökenli Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Akılcı Antibiyotik Kullanımı……...…..……74
9.1. Epidemiyoloji……75
9.2. Patogenez……75
9.3. Sınıflama ve Klinik……..…76
9.4. Etiyoloji…….……....76
9.5. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu……..…..77
9.6. Asemptomatik Bakteriüri……...…78
9.7. Tekrarlayan ÜSE……...…..78
9.8. Tanı……...……..78
9.9. Tedavi……80
9.9.1. Komplike Olmayan Sistit Tedavisi……...……....80
9.9.2. Komplike Olmayan Piyelonefrit Tedavisi……81
9.9.3. Komplike ÜSE Tedavisi……..……82
9.9.3.1. Dirençli Bakterilerle Oluşan Sistit ve Piyelonefritte Tedavi…….…82
9.9.3.2. Asemptomatik Bakteriüri Tedavisi…….....82
9.9.4. Tekrarlayan ÜSE'de Tedavi ve Profilaksi……83

9.9.5. Gebelikte ÜSE Tedavisi……...……84
9.10. ÜSE Tanısı Konulan Bir Hastada Radyolojik İnceleme Yaklaşımı……..84

KONU 10. Erişkinde Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarında Akılcı Antibiyotik Kullanımı……..…..…..…90
10.1. Folliküllit……...92
10.2. Fronkül (Çıban/Kan Çıbanı) ……....92
10.3. Karbonkül……92
10.4. Cilt Apsesi……...……92
10.5. İmpetigo…….…...93
10.6. Ektima……..…..…94
10.7. Erizipel……94
10.8. Selülit……....…94
10.9. Erizipeloid……...…96
10.10. Eritrazma……96
10.11. Lenfanjit……96
10.12. Hayvan Isırıkları…….……96
10.13. İnsan Isırıkları……....…97
10.14. Nekrotizan Enfeksiyonlar……...……97
10.14.1. Nekrotizan Fasiit ……..97
10.14.2. Nekrotizan Selülit ……...……97
10.14.3. Miyonekroz ……....……..…97
10.15. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarının Yönetimi…….…98
10.16. Antibiyotik Seçimi…….....100
10.17. Özellikli Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları……..101
10.17.1. Deri Şarbonu…….....101
10.17.2. Tularemi……..……..…102

KONU 11. Erişkinde Mevsimsel Gripte (İnfluenza) Antimikrobiyal İlaç Kulllanımında Akılcı Yaklaşım …….....……...104
11.1. Giriş…….……...105
11.2. Epidemiyoloji…….…..…..…105
11.3. Klinik Bulgular…….…….....105
11.4. Tanı…….....106
11.5. Tedavi……...……..107
11.6. Korunma……..……...107

KONU 12. Tanı Özelinde Antibiyotik Kullanımı Algoritmaları…….....……...110
12.1. Akut Tonsillofarenjit Algoritması……112
12.2. Sinüzit Algoritması….……..114

12.3. Otit Algoritması……...……...117
12.4. Toplum Kökenli Pnömoni Algoritması……...118
12.5. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Algoritması…….....120
12.6. Gastroenterit Algoritması……...122
12.7. Üriner Sistem Enfeksiyonları Algoritması……124
12.8. Deri Yumuşak Doku Enfeksiyonları Algoritması……..128
12.9. İnfluenza Algoritması……131

KISALTMALAR LİSTESİ

AGN	Akut Glomerulonefrit
ARA	Akut Romatizmal Ateş
ASO	Anti Streptokokal Antikor Testi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan Üre Azotu
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C-Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DYDE	Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları
EHEC	Enterohemorajik Escherichia coli
EIA	Enzyme Immun Assay
FEV1	Forced Expiratory Volume 1st Second (Zorlu Ekspirasyonun Birinci Saniyesinde Çıkarılan Hava Hacmi)
GAS	Grup A Streptokok
GİS	Gastrointestinal Sistem
GSBL	Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz
GSYİH	Gayrisafi Yurt İçi Hasıla
HA	Hemaglutinin
HATT	Hızlı Antijen Tanı Testleri
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus (İnsan immün yetmezlik virüsü)
HPF	High Power Field
IL-6	İnterlökin- 6
IM	İntramuskuler
INF-a	İnterferon- a
IU	İnternational Unit
IV	İntravenöz
İBH	İnflamatuvar Barsak Hastalığı
İBS	İritabl Barsak Sendromu
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KOB	Koloni Oluşturan Birim (CFU)
LAP	Lenfadenopati
MRD	Manyetik Rezonanslı Görüntüleme
MRSA	Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus
MSSA	Metisiline Duyarlı Staphylococcus aureus
NA	Nöraminidaz
NAT	Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri
NAT/RTPCR	Hücre kültürü ve nükleik asit amplifikasyon testleri
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PANDAS	Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluk
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCV13	Konjüge Aşı, Prevenar 13
PPSV23	Polisakkarit aşı, Pnömo 23, Pneumovax
PNL	Polimorfonükleer lökosit
PO	Per os (Ağız yoluyla, ağızdan)
PSRA	Poststreptokokal Reaktif Artrit
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
STEC	Enterohemorajik E. coli
T.C.	Türkiye Cumhuriyeti
TMP-SMZ	Trimetoprim- Sülfametaksazol
UİM	Ulusal İnfluenza Merkezi
US	Ultrasonografi
ÜSE	Üriner Sistem Enfeksiyonları
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VUR	Vezikoüreteral Reflü
WHO	World Health Organization

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Tonsillofarenjit Etkenleri……..……...15
Tablo 3.2. Grup A Streptokokal ve Viral Tonsillofarenjitin Klinik Semptomları…….……...16
Tablo 3.3. Modifiye Centor (McIsaac) Skoru ve Kültür Yaklaşımı……..…..18
Tablo 3.4. GAS Tonsillofarenjiti Antibiyotik Tedavisi…….…...20
Tablo 3.5. Kronik GAS Farengeal Taşıyıcılığı Tedavisi…….…22
Tablo 4.1. Akut Rinosinüzit Tanımları…….27
Tablo 4.2. Risk Faktörleri…….27
Tablo 4.3. Akut Rinosinüzit Belirti ve Bulguları……..28
Tablo 4.4. Viral ve Bakteriyel Rinosinüzit Ayrımı…….…..…28
Tablo 4.5. Sinüzit Komplikasyonları…….…...…31
Tablo 6.1. Pnömoni Sınıflandırılması…….……..47
Tablo 6.2. Bakteriyel ve Viral Pnömonilerde Klinik Belirti ve Bulgular……..48
Tablo 6.3. CURB-65 Skoruna Göre Tedavi Planı…….50
Tablo 6.4. Bazı Bakteriler ile Pnömoni Gelişmesinde Rol Oynayabilecek Risk Faktörleri…..51
Tablo 6.5. Pnömoni Tedavisinde Dikkate Alınması Gereken Değiştirici Faktörler……..…52
Tablo 6.6. Normal ve Risk Grubundaki Erişkinlerde Uygulanacak Aşı Şeması……..…55
Tablo 8.1. Klinik Tabloya Göre Gastroenterite Neden Olan Etkenler ……..66
Tablo 8.2. Dehidratasyon Klinik Değerlendirilmesi…….67
Tablo 8.3. İshalle Gelen Erişkin Hastada Tedavi Endikasyonuna Göre Antibiyotik Seçimi...70
Tablo 9.1. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Komplike Edici Faktörler…….……..77
Tablo 9.2. ÜSE Dışında Piyüri Nedenleri…….79
Tablo 9.3. Kadınlarda Komplike Olmayan Sistit Tedavisi…….……..…80
Tablo 9.4. Komplike Olmayan Piyelonefritin Oral Tedavisi……81
Tablo 9.5. Komplike Olmayan Piyelonefritin Parenteral Tedavisi…….……..…82
Tablo 9.6. Postkoital Profilakside Önerilen Antibiyotikler ve Dozları……84
Tablo 9.7. Tekrarlayan ÜSE'da Profilakside Erişkinlerde Kullanılan Antibiyotikler ve Dozları……...…84
Tablo 10.1. Enfeksiyon Şiddetine Göre DYDE Sınıflaması ve Hastanın Yönetimi (Eron Sınıflaması)… …….……...……...99
Tablo 10.2. Spesifik Patojenler ve Risk Faktörleri…….……100
Tablo 10.3. DYDE Tedavisinde Önerilen Antibiyotik Dozları……..101

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Antibiyotiklerin Keşfi ve Direnç Gelişimi……..……...…2
Şekil 3.1. Akut Tonsillofarenjit Tanı ve Tedavi Algoritması……..……..…19
Şekil 4.1. Akut Sinüzitte Hastaya Yaklaşım……..……..…..30
Şekil 5.1. Kulak Anatomisi……..…….....38
Şekil 5.2. Kulak Anatomisi……..……....38
Şekil 8.1. Akut İshalle Gelen Hastaya Klinik Yaklaşım……...68
Şekil 10.1. Anatomik Bölgeye Göre DYDE Sınıflaması…….…..…91

RESİMLER DİZİNİ

Resim 5.1. Hiperemi Evresi……..39
Resim 5.2. Eksüdasyon Evresi……..39
Resim 5.3. Süpürasyon Evresi…….…..40

KONU 1

ANTİBİYOTİKLER VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

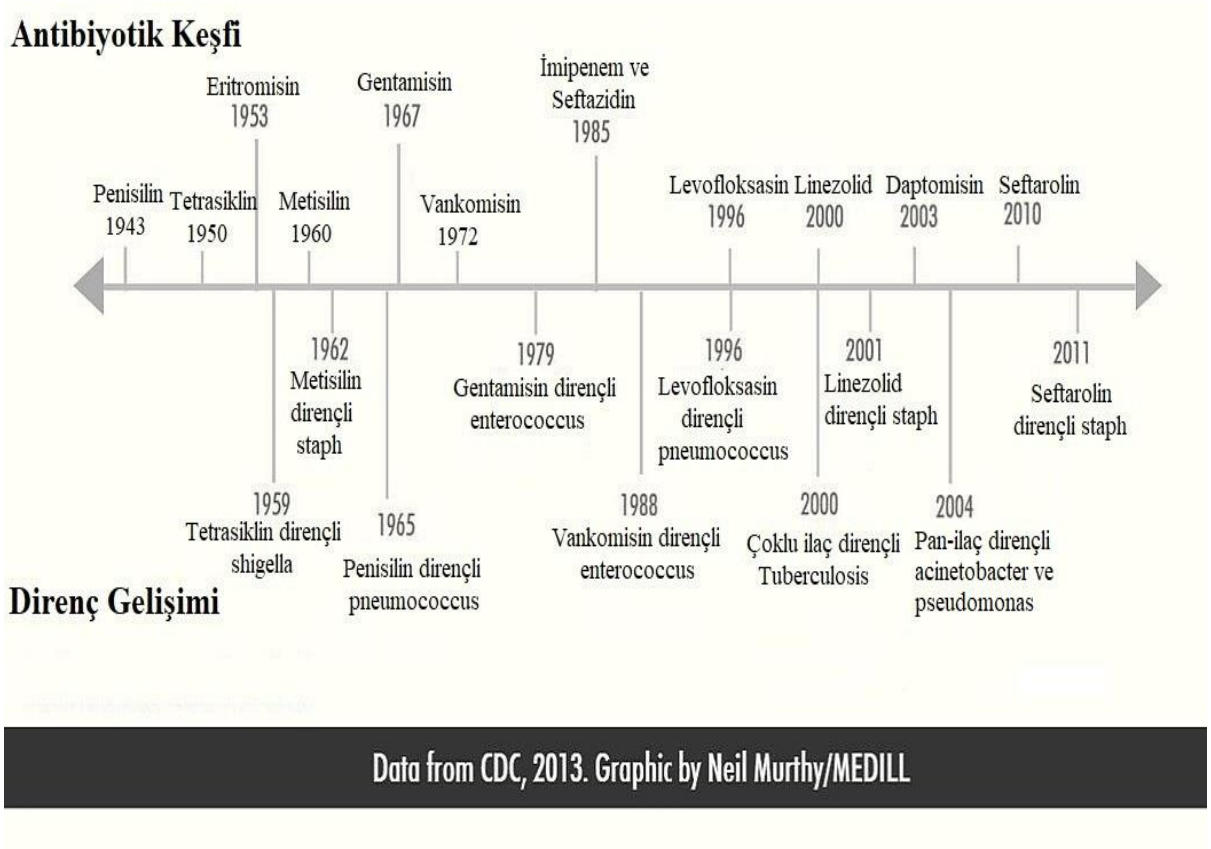
Bölüm Yazarı: Uzm. Ecz. Mesil AKSOY
Ecz. Özgecan Gül HIZAL

Antibiyotikler, bakterileri öldüren veya üremesini durduran maddelerdir. Kelime anlamı ile “antibiyotik” terimi, “hayata karşı” demektir. Antibiyotik kelimesinin kökeni ise 1890 yılında Jean Paul Vuillemin tarafından farklı mikroorganizmalar arasındaki antagonistik etkiyi açıklamak için simbiyozun zıt anlamlısı olarak ilk kez kullanılan antibiyoz sözcüğüne dayanmaktadır. Antibiyotik çağının başlangıcı ise Paul Ehrlich ve Alexander Fleming'in isimleri ile özdeşleştirilmektedir. Enfeksiyonları tedavi edecek bir takım maddelerin arayışında olan Alman bakteriyolog Ehrlich 1909 yılında, sifilizin erken döneminde etkili olduğu ispatlanan arsenik bazlı maddeye “salvarsan” adını vermiş ve “seçici toksik etki” kavramını ortaya atmıştır. Seçici toksik etki, kemoterapötik maddelerin düşük konsantrasyonlarda kullanıldığında mikroorganizmalara zarar vermesidir. 1910 yılında ilk antimikrobiyal madde olan salvarsan sifilizin tedavisinde kullanılmıştır.

1928 yılında stafilokoklar üzerinde çalışma yapan bakteriyolog Sir Alexander Fleming, bir tesadüf sonucu kültür ortamına bulaşmış küf mantarının çevresindeki stafilokokların üreyemediklerini ve öldüklerini görmüştür. Bu mantarın kültür filtratları, deneysel enfeksiyonlarda birçok bakteri üzerinde etkili bulunmuş ve Fleming, üreyen küf mantarlarının Penicillinum türü olmasından esinlenerek bu filtratlara “penicillin” adını vermiştir. Böylece ilk antibiyotik 1928 yılında Sir Alexander Fleming tarafından keşfedilmiştir. Alman kimyager ve patolog Gerhard Domagk tarafından azo boyalarının antibakteriyel etkisi üzerine yürüttüğü çalışma sonucunda sülfonamidlerin bir ön ilacı olan ve sülfamidokrizoidin olarak da adlandırılan prontosil elde edilmiştir. Bu çalışmada Domagk, azo boyalarının Streptococcus bakterisi ile enfekte olmuş farelerde ölümü önlediği sonucuna ulaşmıştır. Nispeten kısa bir zaman sonra prontosilin sadece hayvanlarda deneysel enfeksiyonlarla mücadelede değil, aynı zamanda menenjit ve puerperal sepsis de dâhil olmak üzere insanlarda streptokokal hastalıklara karşı etkili olduğu gösterilmiştir. 1935 yılında sülfonamidler piyasaya sürülmüş ve sistemik olarak kullanılan ilk antibiyotik olmuştur. Domagk bu çalışması ile 1939 yılında Nobel Tıp Ödülü’nü kazanmıştır. 1941 yılında Ernest Boris Chain ve Howard Florey penisilinin ilk klinik çalışmalarına başlamıştır. Sepsise neden olan ciddi bir yüz enfeksiyonu geçiren polis Albert Alexander penisilinle tedavi edilen ilk kişi olmuştur. Tedavinin ilk beş gününde durumu önemli ölçüde iyileşmiş ancak sınırlı miktardaki penisilinin bitmesi sebebiyle bu hasta sepsis nedeniyle kaybedilmiştir. Bu üzücü olayla birlikte, penisilinin etkinliği ve önemi klinisyenler tarafından anlaşılmıştır. Penisilinin yeterli miktarda tedarik edilmesiyle birlikte hastalar başarılı bir şekilde tedavi edilmiş ve tamamen iyileşmiştir. İlaca olan gereksinim ve 2. Dünya Savaşı'nın başlamasıyla Avrupa, Afrika ve Asya'daki savaş alanlarında savaşan ve enfeksiyonlardan ölen müttefik kuvvetlerin ihtiyaçları için yeterli miktarda yeni antibiyotik üretmek amacıyla “Anglo-Amerikan Penisilin Projesi” başlatılmıştır. Böylece 1943’te askerler için penisilin üretilmiş ve bu sayede birçok askerin hayatı kurtulmuştur. Sir Alexander Fleming, Ernest Boris Chain ve Howard Florey ile birlikte çalışmaları ilerleterek penisilininin sınai üretimine başlamış ve bu çalışmalarıyla 1945 yılında Nobel Ödülünü kazanmışlardır. 1945'te penisilin, ordu için özel bir ilaç olmaktan çıkıp tüm halkın kullanımına sunulmuş ve milyonlar için hayat kurtaran bir ilaca dönüşmüştür. Penisilinin keşfinden sonra antimikrobiyal bileşiklerin üretimine ilişkin yapılan

çalışmalar sonucunda antibiyotiklerin keşfi birbirini izlemiştir. 1940'lardan 1960'lara kadar neredeyse her yıl yeni antibiyotik sınıfı geliştirilmiştir. Bu antibiyotikler sayesinde birçok enfeksiyon hastalığı başarıyla tedavi edilmeye başlanmıştır. Antibiyotiklerin "isim babası" olan Selman A. Waksman'ın tarafından bulunan streptomisin, tüberküloz tedavisinde çığır açmıştır. Bu dönem "Antibiyotiklerin Altın Çağı" olarak adlandırılmıştır Bu dönemde geliştirilen antibiyotiklerin çoğu hala klinik kullanımdadır ancak bunların etkinlikleri antimikrobiyal direnç nedeniyle azalmıştır.

1939 yılında penisilinlerin saf olarak elde edilmesinden yalnızca bir yıl sonra 1940'da Edward Penley Abraham'ın ve Ernst Boris Chain'in penisilinazı bulması bilim dünyasında hayal kırıklığına neden olmuştur. Penisilinin keşfi, 1945 yılında Nobel ödülünü kazandırmış ve Fleming ödül töreninde yaptığı konuşmada bakterilerin bu maddelere belirli süre maruziyeti sonucu direnç kazanabileceğini ifade ederek antibakteriyel direnç konusuna dikkat çekmiştir. Antibiyotik direnci, bakterinin antibiyotik varlığına rağmen ölmemesi veya üremeye devam etmesi olarak ifade edilebilir. Antibiyotiklerin keşfi ve kullanıma girmesi ile bakterilerin direnç kazanması genellikle birbirini takip etmiştir. Antibiyotiklerin altın çağından sonra kullanıma giren yeni antibakteriyel ilaçların sayısı giderek azalmaktadır. Çünkü yeni geliştirilen her antibiyotikle birlikte, o antibiyotiğe karşı neredeyse aynı hızda direnç gelişmektedir. Bu durum, yeni antibiyotik geliştirilmesini olumsuz etkilemektedir. Antibiyotik direncinin, antibiyotik tüketimi ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir.



Şekil 1.1. Antibiyotiklerin Keşfi ve Direnç Gelişimi

Zaman içerisinde antibiyotik keşfinin yavaşlaması ve mevcut antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı sonucu bakterilerin bu ilaçlara karşı direnç kazanabileceği ve gerekli önlemlerin alınmaması halinde mevcut antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde etkinliğini kaybedebileceği ve insanlığın antibiyotik öncesi dönemle yeniden karşılaşabileceği öngörülmüştür.

Antibiyotiklerin yanlış, aşırı, gereksiz kullanımı; viral enfeksiyonlarda antibiyotik kullanımı; özellikle tüberküloz gibi uzun süreli tedavi gerektiren enfeksiyonlarda -güçleşen- ilaç kullanım rejimine uyulmaması ve -tedaviye uyunç tam olsa bile- antibiyotiklerin ampirik reçetelendirilmesi antibiyotik direncinin nedenleri arasında yer almaktadır. Ayrıca, antibiyotik direnci hakkında bilgi eksikliği, daha yüksek direnç prevalansı ile pozitif bir korelasyon göstermektedir. Antibiyotiklere karşı gelişen direncin diğer nedenleri arasında tarım ve hayvancılıkta kullanılan uygunsuz antibiyotik kullanımı, hijyen yetersizliği ve aşılama gibi diğer koruyucu tedbirlerin yetersizliği de sayılabilir.

Antimikrobiyal direnç, mikroorganizmaları ilaçlara karşı dirençli hale getirerek hastalıkların tedavisi için mevcut olan seçenekleri azaltmaktadır. Antimikrobiyal direnç bakterilerin, virüslerin, mantarların ve parazitlerin neden olduğu enfeksiyonların etkili bir şekilde önlenmesini ve bunların neden olduğu enfeksiyonların tedavisini tehdit etmektedir. Antimikrobiyal direnç, tüm ülkeler nezdinde önlem alınmasını gerektiren en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Göçler, uluslararası yolculuklar, turizm ve ticaret ise bu sorunun artık küresel bir sorun haline gelmesini sağlamıştır. Direnç gelişimi bir taraftan artarken diğer taraftan yeni antimikrobiyallerin kullanıma girmemesi ve yeni antimikrobiyallere artan ihtiyaç bu konuda Dünya Sağlık Örgütü'nü (DSÖ) de harekete geçirmiştir. Antibiyotik direnci öncelikli olmak üzere antimikrobiyal direnç ile mücadele için Mayıs 2015'de Cenevre'de yapılan 68. Dünya Sağlık Asamblesi'nde DSÖ öncülüğünde, tüm üye ülkelerin ve uluslararası kuruluşların katkılarıyla hazırlanan "Küresel Antimikrobiyal Direnç Eylem Planı" onaylanmıştır. Tüm üye ülkelere bu plan baz alınarak ulusal planlar hazırlamaları ve uygulamaya koymaları önerilmiştir. Bu planda çözüm önerileri beş ana stratejik hedef altında toplanmıştır. Bunlar;

- ✓ Etkili iletişim, eğitim ve öğretim yoluyla antimikrobiyal direnç konusundaki farkındalığı ve bilinci geliştirmek,
- ✓ Sürveyansların güçlendirilmesi, sürveyans ve araştırmalar yoluyla kanıta dayalı bilgilerin desteklenmesi
- ✓ Etkili sanitasyon, hijyen ve enfeksiyon kontrol önlemleriyle enfeksiyon insidansını azaltmak
- ✓ İnsan ve hayvan sağlığında antimikrobiyal ilaçların kullanımını optimize etmek
- ✓ Tüm ülkelerin ihtiyaçlarını dikkate alarak yeni ilaçlara, teşhis araçlarına, aşılara ve diğer müdahaleler için ekonomik imkânların artırılması ve sürdürülebilirliğinin sağlanması

olarak belirlenmiştir. Türkiye de ulusal planın hazırlanması ile ilgili çalışmalar yapmıştır.

DSÖ, antimikrobiyal direnç konusunun tek sağlık yaklaşımıyla ele alınarak küresel farkındalığın oluşturulması ve çok sektörlü işbirlikleri yapılması çağrısında bulunmuştur. Antimikrobiyal direnç konusunda küresel anlamda başarı elde etmek için önlemlerin sadece insan sağlığı sektörü ile sınırlı kalmaması gerekmektedir.

Antimikrobiyal dirence bağlı olarak her yıl yaklaşık dünya genelinde 700 bin kişinin hayatını kaybettiği ve direnç oranının mevcut hızla artmaya devam etmesi durumunda 2050 yılında her yıl 10 milyon kişinin hayatını kaybedeceği tahmin edilmektedir. Bu sayı, 2050 yılında beklenen kansere bağlı ölümlerden daha fazladır. Direnç, enfeksiyonlara bağlı ölümleri arttırmakta, tedavi süresini ve hastanede yatış süresini uzatmakta bunlara bağlı olarak da tedavi maliyetlerinde de artışa neden olmaktadır. Dirençli mikroorganizma ile enfekte olmuş hastalar için sağlık bakım maliyeti; uzun hastalık süresi, ek testler ve daha pahalı ilaçların kullanımı nedeniyle daha yüksektir. Ayrıca bu hastaların iş gücü kaybı, dirençle ile ilişkili olarak önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Ekonomik açıdan ise, hiçbir tedbir alınmadığı takdirde, antimikrobiyal direncin 2050 yılında 100 trilyon dolarlık bir küresel ekonomik kayba yol açacağı tahmin edilmektedir. Dirençli mikroorganizma ile enfekte olan hastalar için 6 bin ila 30 bin dolar daha fazla sağlık harcaması yapıldığı bildirilmiştir. Antimikrobiyal direncin, sağlık sistemleri üzerinde oluşturduğu ek maliyet yılda bir milyar dolara varmakta, vaka başına 21,83 dolar kayba ve gayrisafi yurt içi hasılada (GSYİH) 3 trilyon dolar zarara neden olmaktadır.

2017 yılında Dünya Bankası tarafından yayımlanan raporda direncin küresel ekonomi üzerindeki yıkıcı etkisi ekonomik simülasyon araçları kullanılarak 2050 yılına kadar tahmin edilmiştir. Elde edilen bulgular, 2050 yılında antimikrobiyal direncin yol açacağı küresel GSYİH'daki yıllık azalmanın 2008 küresel finansal krizinin yol açtığı kayıplar kadar büyük olabileceğini göstermiştir. Direnç ile ilgili hiç bir önlem alınmazsa "en iyimser" senaryoya göre 2050'ye gelindiğinde küresel GSYİH'da %1,1'lik bir azalma, "en kötü" senaryo göre ise % 3,8'lik azalma olması beklenmektedir. Türkiye, hem antibiyotik tüketiminin hem de direnç oranlarının yüksek olduğu ülkelerden birisidir. Bu nedenle küresel ekonomik kayıp tahminlerinin de pay olarak önemli bir bileşenini oluşturmaktadır. Türkiye Ekonomi Politikaları Araştırma Vakfı tarafından Türkiye'de 2010-2050 yılları arasında direnç sebebiyle oluşacak ekonomik kaybın boyutu ile ilgili bir analiz yapılmıştır. Bu analize göre Türkiye'nin mevcut direnç seviyesinin yıllar içerisinde koruması halinde, 2010'dan başlayarak ekonomiye etki edecek toplam zarar 220 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Bu zararın, önlem alınamaması ve direnç oranlarının artması halinde gözlemlenebilecek olan kötümser senaryoda ise, 1,4 trilyon dolara ulaşacağı tahmin edilmiştir. Antimikrobiyal direnç, yaşanan kayıplar ve ülke ekonomileri üzerine getirdiği ilave maliyetler nedeniyle tüm dünya nezdinde acil olarak önlemler alınmasını ve iyileşlemeler sağlanmasını zorunlu hale getirmiştir.

Antibakteriyel direnç gelişiminin yavaşlatılmasına katkı sağlamak amacıyla Türkiye'de 2014 yılında uygulamaya konulan "Akılcı İlaç Kullanımı Ulusal Eylem Planı 2014-2017" kapsamında antibiyotiklerin akılcı kullanımının sağlanması öncelikli faaliyet alanı olarak belirlenmiştir. Bu bağlamda farkındalık, eğitim, izleme ve değerlendirme konularında birçok çalışma planlanmış ve bu planlara ilişkin bir dizi faaliyet hayata geçirilmiştir. ATC-DDD

metodolojine göre yapılan hesaplamaya göre ayaktan tedavi gören hastalar için 2011 yılında 1.000 kişi başına düşen günlük antibiyotik tüketiminin 42,28 birim olarak tespit edilmiştir. Hekimlerin elektronik ortamda oluşturduğu reçetelerin analiz edilip değerlendirilmesine imkân sağlayan Reçete Bilgi Sistemi'nden elde edilen verilere göre 2011 yılında aile hekimleri tarafından elektronik ortamda oluşturulan reçetelerin %34,94'ünde antibiyotiklerin yer aldığı tespit edilmiştir. Akılcı antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda; 2018 yılında 1.000 kişi başına düşen tüketim 30,86 birime düşmüş ve aile hekimlerimizin oluşturduğu reçetelerde antibiyotik bulunma yüzdesi % 24,55'e gerilemiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen sonuçlar yüz güldürücü olsa bile bunun sürdürülebilir olması gerektiği ve olumlu yönde elde edilen sonuçlara ihtiyaç olduğu da aşikârdır.

KAYNAKLAR

1. Bentley, R., & Bennett, J. W. (2003). What is an antibiotic? Revisited. Advances in Applied Microbiology, 52, 303-331. https://doi.org/10.1016/S0065-2164(03)01012-8

2. Lesch JE. The first miracle drugs: how the sulfa drugs transformed medicine. New York; Kumar S.V. et al./Asian Pac J Trop Med 2014;

3. Nicolaou, K., Rigol, S. A brief history of antibiotics and select advances in their synthesis. J Antibiot 71, 153–184 (2018). https://doi.org/10.1038/ja.2017.62

4. Katz L, Baltz RH: Natural product discovery: past, present, and future, J Ind Microbiol Biotechnol (2016) 43:155–176 DOI 10.1007/s10295-015-1723-5

5. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005 Feb 12-18;365(9459):579-87. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17907-0. PMID: 15708101.

6. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiol Mol biol rev 2010;74(3):417–33.

7. Grigoryan L, Burgerhof JG, Degener JE, Deschepper R, Lundborg CS, Monnet DL, Scicluna EA, Birkin J, Haaijer-Ruskamp FM; SAR consortium. Attitudes, beliefs and knowledge concerning antibiotic use and self-medication: a comparative European study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 Nov;16(11):1234-43. doi: 10.1002/pds.1479. PMID: 17879325.

8. WHO, Antimicrobial Resistance. 15 Feb 2018. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance

9. WHO Global Action Plan for Antimicrobial Resistance, 2015. https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/.

10. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report And Recommendations. The Review On Antimicrobial Resistance. May 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf

11. Türkiye Ekonomi Politikaları Araştırma Vakfı, Türkiye'de Antimikrobiyal Direnç: Ekonomik Değerlendirme ve Öneriler, 2017. https://www.tepav.org.tr/upload/files/15047747351.Turkiye___de_Antimikrobiyal_Direnc__ _Ekonomik_Degerlendirme_ve_Oneriler.pdf;

12. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. Clin Infect Dis. 2006 Jan 15;42 Suppl 2:S82-9;

13. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. Expert Rev Anti Infect Ther. 2008 Oct;6(5):751-63

14. Naylor NR, Atun R, Zhu N, Kulasabanathan K, Silva S, Chatterjee A, Knight GM, Robotham JV. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. Antimicrob Resist Infect Control. 2018 Apr 25;7:58.

15. World Bank Group. Drug-resistant infections: a threat to our economic future: final report.2017. (http://documents.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/final-report)

16. Versporten A, Bolokhovets G, Ghazaryan L, Abilova V, Pyshnik G, Spasojevic T et al (2014) Antibiotic use in eastern Europe: a cross-national database study in coordination with the WHO Regional Office for Europe. Lancet Infect Dis 14:381–387. doi:10.1016/S1473-3099(14)70071-4

17. Aksoy M., Alkan A., İşli F., Sağlık Bakanlığı'nın Akılcı İlaç Kullanımını Yaygınlaştırma Faaliyetleri, Turkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics. 2015;3(1):19-26

18. TİTCK, 2018 Yılı İdare Faaliyet Raporu, https://titck.gov.tr/storage/Archive/2019/announcement/3ac636c8-f6f1-43b1-bdcd-922da66d1f3a.pdf

19. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018, https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36134,siy2018trpdf.pdf?0

KONU 2

BİRİNCİ BASAMAKTA AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Bölüm Yazarı: Prof. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de antibiyotikler en yaygın reçete edilen ilaç grubunu oluşturmaktadır. Sağlık Bakanlığının resmi verilerine göre 2013 yılında ATC-1 düzeyinde kutu satışına göre en çok tüketilen ikinci grup, antibiyotiklerin büyük kısmını oluşturduğu, sistemik antiinfektifler grubu (%14,46) olmuştur. Bu oran yıllar içinde azalmakla birlikte 2018 yılında % 11,17'e gerilemiş olup sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları, solunum sistemi ilaçları ve sinir sistemi ilaçlarından sonra sistemik antiinfektifler en çok tüketilen dördüncü grup olmuştur.

Birçok ülke birinci basamakta antibiyotik kullanımını azaltmada başarılı olmasına rağmen halen antibiyotik tüketiminin büyük kısmını birinci basamakta reçete edilenler oluşturmaktadır. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında viral ve bakteriyel enfeksiyonlarının ayırıcı tanısının yapılmasındaki güçlük ve hastaların viral enfeksiyonlarda antibiyotik tedavisi kullanımı ile ilgili yanlış bilgiler nedeniyle hekimlere karşı ısrarcı tutumu bunun sıklıkla karşılaşılan nedeni olarak görülmektedir. Özellikle birinci basamak tedavi hizmetlerinde akut solunum yolu enfeksiyonu antibiyotik reçetelemenin en yaygın nedenidir ve antibiyotikler sıklıkla uygun olmayan şekilde reçete edilir. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2011 yılında "Birinci Basamakta Akılcı Reçete Yazımı" yayımlanmıştır. Bu raporda aile hekimliğine geçen altı ilde seçilmiş bazı endikasyonlarda hekimlerin reçeteleme alışkanlıklarının değerlendirilmiştir. Aile hekimliğine geçen Bartın, Bayburt, Denizli, Eskişehir, Gümüşhane ve Karabük illerinde 2008 yılında 10 ayrı endikasyonda (hipertansiyon, akut tonsillofarenjit, akut rinosinüzit, akut otitis media, anksiyete bozukluğu, sistit, diabetes mellitus, osteoartrit, dispepsi ve diyare) yazılmış olan toplam 7.200 reçete rehberlere uygunluk açısından incelenmiştir. Reçetelerin %30'unda antibiyotik yazılmıştır. Bu reçetelerde toplam antibiyotik maliyeti 27.369,96 TL (toplam ilaç maliyetinin %15,8'i)'dir. Sadece akut tonsillofarenjit tanılı reçetelerin toplam reçetelerin %14'ünü oluşturduğu görülmüştür. Akut tonsillofarenjit tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin kutu bazında %84'ünün, maliyet bazında ise %90'ının rehberlere uygun olmadığı tespit edilmiştir. Akut rinosinüzit ve akut otitis media sıklıkla antibiyotik reçete edilen diğer akut solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Akut rinozinüzit tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin kutu bazında %43'ü, maliyet bazında da %50'si, akut otitis media tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin kutu bazında %30'u, maliyet bazında da %23'ü rehberlere uygun değildir. Rehberler ve mikrobiyolojik sonuçlar ile uyumsuzluk hem artan tedavi başarısızlığına ve maliyetine hem de toplumda giderek artan antibiyotik direncinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

Antibiyotiklerin tüketimi ile antibiyotik direncinin ortaya çıkışı arasında güçlü bir bağlantı vardır. Antibiyotik direncinin, sadece hasta veya sağlık kurumu ile sınırlanmayan, tüm toplumu ilgilendiren ve gerekli önlemler alınmadığı takdirde hem sağlık alanında hem de ekonomik anlamda ciddi sorunlara yol açabileceği unutulmamalıdır. Dünya Sağlık Örgütü, Nisan 2011 Dünya Sağlık Gününde "Bugün eyleme geçmezsek, yarın iyileşemeyiz" sloganı ile tüm dünyada artan antibiyotik direncine yönelik antimikrobiyal yönetim ve akılcı antibiyotik kullanımı çalışmaların yoğunlaşması açısından önemli bir adım atmıştır. Uluslararası Ekonomik İş birliği ve Kalkınma Örgütü (OECD), Kasım 2018'de antibiyotiklerin hasta

kullanımları üzerindeki etkisini araştıran bir rapor yayımlamıştır. Yapılan araştırma sonucunda Türkiye, ortalama antibiyotik direnç oranı Yunanistan ve Güney Kore ile birlikte (%35) en yüksek ülkeler arasında yer almış ve Türkiye'nin direnç oranının en düşük orana sahip İzlanda, Hollanda ve Norveç'ten (%5) yedi kat daha fazla saptanmıştır. Ne yazık ki, tedavide oluşan ihtiyacı karşılamak için antibiyotik direnci ile aynı hızda yeni antibiyotikler geliştirilememektedir.

Birinci basamakta hekimlerin ve hastaların antibiyotik direncini sadece bir teorik ve minimal bir risk gibi görmesi ve antibiyotik direncinin neden olduğu problemlerle ilgili farkındalığın yeteri kadar olmaması uygun antibiyotik kullanımının önündeki engellerdendir. Çoğu hekimin antibiyotik reçeteleme konusunda göz önünde bulundurduğu husus toplumda direnç prevalansının etkilenmesinden ziyade öncelikle bakım verdiği hasta olmaktadır. Öte yandan, birinci basamak sağlık kuruluşlarında üriner sistem enfeksiyonu ve solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle reçetelenen antibiyotiklerin daha sonra gelişen bireysel antibiyotik direnci ile ilişkisini araştıran 22 çalışmayı içeren bir metaanalizde daha uzun ve daha çok sayıda yapılan tedavilerin antibiyotik direnci artışı ile ilişkili bulunduğu gösterilmiştir. Bu enfeksiyonlar nedeni ile antibiyotik kullanan kişilerde o antibiyotiğe karşı özellikle ilk bir ay içinde ancak 12 aya kadar sürebilen direnç geliştirme etkisi saptanmıştır. Bu etki toplumda ilk tercih edilen antibiyotiklere dirençli mikroorganizmaların taşıyıcılığını arttırdığı gibi ikinci tercih olabilecek antibiyotiklerinde kullanımını arttırabileceğini göstermektedir.

Birinci basamak sağlık kuruluşlarında sık karşılaşılan toplum kaynaklı enfeksiyon hastalıklarında Ankara'da görev yapan pratisyen hekimlerin (n=123) antibiyotik reçeteleme alışkanlıkları ve buna etki eden faktörlerin araştıran bir anket çalışmasında; hekimlerin hasta ve hasta yakınlarının talepleri (%70), mezuniyet sonrası eğitimde yetersizlik (%65), hastayı kontrolde yaşanan zorluklar (%50.4), üniversite eğitiminde yetersizlik (%43), laboratuvar imkanlarında yetersizlik (%36), ilaç firmalarının talep ve teşvikleri (%32.5) ve olası komplikasyonları engellemek (%30) gibi nedenlerle antibiyotik reçeteleme konusunda gerekli hassasiyeti gösteremediklerini raporlanmıştır. Birinci basamakta antibiyotik kullanımı ile ilgili yapılan hatalar ve buna etki eden faktörleri ortaya koyarak, bunlara yönelik önlemlerin alınması ile antibiyotiklerin uygun olmayan kullanımının önüne geçilebilecektir.

Antibiyotiklerin uygun kullanımını teşvik etmek antibiyotiklerin etkinliğinin korunması için anahtar bir stratejidir. Uygun olmayan antibiyotik kullanımının azaltılması ile hasta sonuçlarının iyileştiği ve antibiyotik kullanımının (antibiyotik direnci, toksisite ve maliyet vb.) olumsuz sonuçlarını azalttığı gösterilmiştir. Antibiyotik direncinin yayılımını sınırlamak için reçete uygulamaları üzerinde yapılacak düzenlemeler ile antibiyotik tüketimi ile ilgili hem hekimler hem de toplum düzeyinde etkili stratejiler geliştirilmelidir. Birinci basamakta antibiyotik reçetelemenin azaltılmasına yönelik birçok uygulama gündeme gelmiştir. Bunlar; iletişim eğitimi, hasta başı testler, antibiyotik reçeteleme için belirlenen politikalara bağlılık, antibiyotik reçetesini geciktirme gibi uygulamalardır.

İletişim becerileri eğitimi alan hekimlerin daha az antibiyotik reçetelediği gösterilmiştir. İngiltere'de altı aylık bir pilot çalışma, CRP testinin viral veya kendi kendini sınırlayan alt solunum yolu enfeksiyonlarında gereksiz antibiyotik reçetelerinin sıklığını azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. Akut bakteriyel farenjitlerin tanısında altın standart olan boğaz kültürü için zaman, teknik personel ve laboratuvar altyapısı gerekir. Duyarlılığı (%70-90) ve özgüllüğü (≥%95) yüksek olan ve hasta başında uygulanabilen hızlı antijen testlerinin hasta başında uygulanması bir avantaj oluşturur. Bu testler uygulanması son derece kolay, özel uzmanlık gerektirmeyen ve yaklaşık beş dakika içerisinde sonuç veren testlerdir. Akut tonsillofarenjitte bu testlerin hangi klinik durumlarda kullanılacağını gösteren ölçütler de belirlenmiştir. Akut tonsillofarenjitin tanısında hızlı antijen testlerinin birinci basamakta kullanımı antibiyotik reçeteleme sıklığının azaltılmasında katkı sağlamaktadır. Geciktirilmiş antibiyotik tedavisi hastaya ilk başvurusundan birkaç gün sonra klinik bulguların daha kötüye gitmesi veya iyileşmenin gözlenmemesi durumunda antibiyotik verilmesidir. Bu yöntem birçok ülkede geniş çapta uygulanmıştır. Özellikle akut komplikasyonsuz solunum yolu enfeksiyonlarını tedavi etmek için etkili bir strateji olarak önerilmektedir. Aynı zamanda komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonu ve akut enfektif konjonktivitte de etkili olduğu, hastalarda belirli ve uygun öneriler ile birlikte uygulandığında daha iyi sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir. Birinci basamakta çalışan hekimlerin hastalara antibiyotik kullandıkları her seferde "antibiyotik dirençli bakterileri taşıma riskinin iki kat artacağı şeklinde" bilgilendirmesi şeklinde uygulamalar da mevcuttur. İyi bir iletişimin hastayı antibiyotik reçetesinden daha fazla hasta memnuniyeti ile bağlantılı olduğu gösterilmiş fakat bu stratejilerin çoğu birçok gelişmiş ülkeler de dahi benimsenmemiştir.

Antibiyotikleri akılcı kullanmak doğru tanı sonrası doğru antibiyotiği, en uygun yoldan, etkin dozda, optimum aralıklarla, uygun süreyle ile sağlanabilir. Ülkemizde akılcı antibiyotik kullanımı konusunda bilgilerin güncel tutulması, bakteriyel direnç sürveyansının birinci basamak için düzenli olarak yapılması ve sonuçlarının paylaşılması, toplumun eğitimi ve antibiyotik direnci konusunda bilinçlenmenin sağlanması, ilaç tanıtım firmalarının talep ve teşviklerinin denetlenmesi, antibiyotik kullanım oranlarının belirlenmesi ve rehberlere uygun antibiyotik reçetelenmesinin takibi yapılarak antibiyotiklerin akılcı kullanımı sağlanabilir. Bu bağlamda Sağlık Bakanlığı tarafından birçok faaliyet planlanmış ve uygulamaya koyulmuştur. Sağlık bakımında diğer alanlardan elde edilen kanıtlara dayanarak birçok strateji ve müdahalenin birlikte kullanılması birinci basamaktaki hekimlerin reçeteleme davranışı üzerinde daha büyük ve uzun süreli bir etkiye sahip olacağı söylenebilir.

Antibiyotiklerin iyileştirme potansiyelini korumak için, akılcı antibiyotik tedavisinin kurallarına uyulması gerekmektedir ve birinci basamak sağlık kuruluşları hekimlerin antibiyotik direncinin gelişmesi ya da duyarlılığının korunması noktasında önemli ölçüde katkıda bulunabileceği bir alandır.

KAYNAKLAR

1. TC Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2018, https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/36134,siy2018trpdf.pdf?0

2. Prescription Pricing Authority. Trends in antibiotic prescribing in England.2006. www.ppa.org.uk/news/pact-102004.htm.

3. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. Birinci basamakta akılcı reçete yazımı. Ed: Akdağ R, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 854, Ankara; 2011

4. https://www.oecd.org/newsroom/stopping-antimicrobial-resistance-would-cost-just-usd-2-per-person-a-year.htm (Ulaşım tarihi: 17.6.2020)

5. Costelloe Céire, Metcalfe Chris, Lovering Andrew, Mant David, HayAlastair D. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis BMJ 2010; 340 :c2096

6. Öztürk I, Avcı IY, Coşkun O, Gül HC, Eyigün CP. Birinci Basamak Sağlık Kuruluşunda Görev Yapan Hekimlerin Sık Görülen Toplum Kaynaklı Enfeksiyonlardaki Antibiyotik Seçimleri ve Bunu Etkileyen Faktörler. Fırat Tıp Dergisi 2008;13(4): 255-260.

7. Minyon L. Avent, Malene Plejdrup Hansen, Charles Gilks, Chris Del Mar, Kate Halton, Hanna Sidjabat, Lisa Hall, Annette Dobson, David L. Paterson, Mieke L. van Driel. General Practitioner Antimicrobial Stewardship Programme Study (GAPS): protocol for a cluster randomised controlled trial. BMC Fam Pract. 2016; 17: 48. Published online 2016 Apr 21. doi: 10.1186/s12875-016-0446-7

8. Ward C. Point-of-care C-reactive protein testing to optimise antibiotic use in a primary care urgent care centre setting. BMJ Open Quality 2018;7:e000391. doi: 10.1136/bmjoq-2018-000391

9. De la Poza Abad, M., Mas Dalmau, G., Gich Saladich, I. et al. Use of delayed antibiotic prescription in primary care: a cross-sectional study. BMC Fam Pract 20, 45 (2019). https://doi.org/10.1186/s12875-019-0934-7

10. Baytemur M. Akılcı antibiyotik kullanımında birinci basamakta sorunlar. ANKEM Derg 2005;19(Ek 2):182-184

KONU 3

ERİŞKİNDE AKUT TONSİLLOFARENJİTTE AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Bölüm Yazarı: Doç. Dr. Aslıhan CANDEVİR ULU

Akut tonsillofarenjit erişkinde en sık görülen ve ciddi iş gücü kaybına neden olan solunum yolu enfeksiyonlarından biridir. En sık gereksiz ve uygun olmayan antibiyotik kullanılma nedenlerinden de biridir. Ateş, boğaz ağrısı ve farinkste kızarıklık ve ödem bulgularının gözlendiği yangı tablosu olarak tanımlanır. Farenjit enfeksiyonunda tonsiller de genellikle belirgin şekilde etkilendiğinden daha çok "tonsillofarenjit" terimi yaygın kullanımdadır. Çoğunda etken virüslerdir ve hastalık kendi kendini sınırlar niteliktedir. Ancak, akut romatizmal ateş ve süpüratif komplikasyonların önlenmesi için, grup A streptokok (GAS) enfeksiyonu tanısı önemlidir.

3.1. Epidemiyoloji

Virüsler akut tonsillofarenjitin en önde gelen nedenidir. Adenovirüs tüm tonsillofarenjitlerin en sık sebebidir. Diğer viral etkenler; rhinovirüs, enterovirüs, influenza virüs A ve B, parainfluenza virüs, respiratuar sinsityal virüs, coronavirüs, insan metapneumovirüs, Epstein-Barr virüs, herpes simpleks virüs, sitomegalovirüs ve insan immunodeficiency virüs tip 1 (HIV-1)'dir.

Bakteriler arasında, grup A streptokoklar (GAS) en önemli etkendir. Erişkinde bakteriyel tonsillofarenjitin %5-15'inden, çocuklarda %20-30'undan GAS sorumludur. Taşıyıcılık daha çok çocuklarda görülür. Grup C ve G beta-hemolitik streptokoklar da daha seyrek olarak tonsillofarenjite neden olabilir. Nadiren de *Fusobacterium necrophorum, Borrelia vincentii, Arcanobacterium haemolyticum, Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydophila pneumonia* etken olarak karşımıza çıkabilir (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Tonsillofarenjit Etkenleri

Virüs	Bakteri	Atipik Bakteri
Adenovirüs	A grubu beta-hemolitik	*Mycoplasma pneumoniae*
Herpes simplex virüs 1/2	streptokoklar (GAS)	*Chlamydophila pneumoniae*
Coxsackievirüs	C ve G grubu streptokoklar	*Chlamydophila psittaci*
Rhinovirüs	*Arcanobacterium haemolyticum*	
Coronavirüs	*Neisseria gonorrhoeae*	
İnfluenza A ve B	*Corynebacterium diphteriae*	
Parainfluenza	*Fusobacterium necrophorum*	
Respiratuar sinsityal virüs	*Francisella tularensis*	
Epstein-Barr virüs	*Yersinia pestis*	
Sitomegalovirüs	*Treponema pallidum*	
Parvovirüs B19	*Borrelia burgdorferi*	
HIV (İnsan immün	*Leptospira interrogans*	
yetmezlik virüsü)	Anaeroplar	

Günümüze kadar akut farenjite neden olan streptokoklar, çok miktarda betalaktam kullanımına rağmen penisiline hassas kalmıştır. Alternatif tedavide kullanılan makrolidlere ise direnç %10-30 arasında değişmekte iken linkozamid direnci ise daha düşük orandadır. Makrolid ve linkozamid direncinin bölgesel olarak takip edilmesi önemlidir.

Günlük pratikte orafaringeal mukozayı etkileyen enfeksiyonların çoğu kendi kendini sınırlar ve antibiyotik tedavisine gerek duyulmaz. Komplikasyonları açısından GAS enfeksiyonları önemlidir, 3 yaş altında seyrek görülür, 5-15 yaş arasında pik yapar ve genç erişkinlerde %5-23 arasına düşerken, 50 yaş üstünde hemen hemen hiç görülmez. Tüm enfeksiyonların çoğu kış ve ilkbahar aylarında görülür ancak Rhinovirüs ve Adenovirüs enfeksiyonları ilkbahar sonu ve yaz başında görülme eğilimindedir. Bulaşma öksürük, hapşırık sırasında etrafa saçılan salgıların solunum veya damlacık yoluyla alınmasıyla gerçekleşir. Konuşma sırasında da enfekte partiküllerin yayılabileceği, kontamine yiyecek, içecek ve eller aracılığıyla da bulaşma olabileceği unutulmamalıdır. Aile öyküsü, aşırı kalabalık aile ortamı, çevresel kirlilik, kronik sigara içiciliği risk faktörleri arasındadır.

3.2. Klinik

Çoğu akut farenjit viral kökenlidir ve soğuk algınlığı ile beraber görülür. Sıklıkla salgınlar sırasında ve nazal konjesyon, hafif ateş, öksürük, ses kısıklığı, baş ağrısı ve kas ağrısı gibi viral semptomlarla beraber görülür. Bakteriyel farenjitin seyri ise daha akut başlangıçlıdır ve titremeyle yükselen ateş, ciddi yutma güçlüğü ile beraberdir ve viral semptomlar bulunmaz. Viral enfeksiyonda tipik olarak farinks kırmızı iken bakteriyelde beyaz eksuda görülür (Tablo 3.2). Ancak klinik bulgular üst üste binebilir. Viral farenjitlerin %65'inde eksuda görülebilirken bakteriyel farenjitlerin %30'a kadarında eksuda görülmeyebilir.

Tablo 3.2. Grup A Streptokokal ve Viral Tonsillofarenjitin Klinik Semptomları

Grup A Streptokok	Virüs
•Ani başlangıçlı boğaz ağrısı •5-15 yaş •Ateş •Başağrısı •Bulantı, kusma, karın ağrısı •Tonsillofaringeal inflamasyon •Tonsillofaringeal eksuda •Palatal peteşi •Anterior servikal adenitis (hassas nodlar) •Streptokok farenjit temas öyküsü •Kızıl döküntüsü	•Konjunktivit •Burun akıntısı •Öksürük •Diyare •Seste kalınlaşma- kısılma •Ülseratif stomatit •Viral ekzantem

3.3. Grup A Streptokkokal Farenjit

Grup A streptokok (GAS) olarak da anılan *Streptococcus pyogenes*'e bağlı tonsillofarenjit ani başlayan boğaz ağrısı, tonsiller eksuda hassas servikal lenfadenopati ve ateş kliniğiyle karşımıza çıkar ve iki ile beş gün arasında kendiliğinden geriler. Bir haftadan daha uzun süre boğaz ağrısı olan hastalarda GAS tanısından uzaklaşılır. Akut streptokokal farenjitte Grup A streptokokların farenksten eradike edilmesinin üç ana nedeni vardır:

- Süpüratif komplikasyonlar da dâhil olmak üzere klinik belirti ve bulguların ciddiyetini azaltmak ve süresini kısaltmak,
- Süpüratif olmayan komplikasyonları azaltmak (Ör: Akut romatizmal ateş),
- Bulaştırıcılığı azaltarak yakın temaslılara geçişi engellemek.

Antibiyotik tedavisi, semptomları azaltmada en çok ilk iki gün içinde başlanılırsa etkilidir. Antibiyotik tedavisi peritonsiller apse, servikal lenfadenit ve mastoidit gibi süpüratif komplikasyonların önlenmesinde de etkilidir. GAS farenjitinin belirti ve bulgularının ağırlığı komplikasyon gelişimi ile doğru orantılı değildir. Bunların yanında antibiyotik tedavisi esas olarak bir nonsüpüratif GAS komplikasyonu olan akut romatizmal ateşin önlenmesinde rol oynar. Antibiyotik tedavisinin glomerülonefrit ve GAS ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk (PANDAS) ile ilişkisi tam olarak açık değildir.

3.4. Süpüratif Olmayan Komplikasyonlar

GAS farenjitinin süpüratif olmayan komplikasyonları arasında akut romatizmal ateş (ARA), poststreptokokal reaktif artrit (PSRA), kızıl, streptokokal toksik şok sendromu, akut glomerulonefrit ve pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluk (PANDAS) gelmektedir.

GAS farenjitinin semptom ve bulguları tedavisiz gerilese de mikroorganizmanın üst solunum yolunda persistansı bir immün cevaba neden olarak ve eğer konak da genetik olarak yatkın ise ARA'ya zemin hazırlar. ARA, boğaz semptomlarından yaklaşık 2-3 hafta sonra başlar. Hastalık artrit, kardit, kore, subkutan nodüller ve eritema marjinatum gibi çeşitli klinik formlarda karşımıza çıkar. Antibiyotik tedavisi semptomlarının başlangıcından sonra ilk dokuz gün içinde başlanırsa ARA önlenmesinde etkili olarak kabul edilmektedir. ARA gelişmiş ülkelerde seyrek görülürken, gelişmekte olan ülkelerde kazanılmış kalp hastalıklarının en önemli sebebidir.

3.5. Süpüratif Komplikasyonlar

Enfeksiyonun, komşu bölgelere veya direne eden alanlara yayılmasıyla gelişir. Süpüratif komplikasyonlar arasında peritonsiller apse, flegmon, retrofarengeal apse, otitis media, sinüzit, mastoidit ve süpüratif servikal lenfadenit bulunmaktadır. İnternal juguler ven trombofilebiti (Lemierre sendromu), nekrotizan fasiit, menenjit, metastatik apseler daha seyrek olan komplikasyonlardır. Süpüratif komplikasyonlar uygun tedavi edilmeyen, bakteriyel farenjitlerin %1-2'sinde görülür. *Streptococcus anginosus* gibi GAS dışındaki patojenler bu komplikasyonlara daha fazla sebep olur. Ciddi tonsiller inflamasyon ve kulak ağrısı

komplikasyon için bağımsız risk faktörleridir. Eğer klinik iyileşme istenen seviyede değilse komplikasyondan şüphelenmek gerekir. Yutma güçlüğü ve trismus ile birlikte şiddetli ve tek taraflı ağrı gelişimi sellülit veya peritonsiller apseyi düşündürmelidir. Fizik muayenede yumuşak damakta şişlik ve tonsilin orta hatta doğru yer değiştirmesi saptanır. Enfeksiyon sıklıkla polimikrobiyaldir ve cerrahi gerektirir.

3.6. Tanı

Bu bilgiler ışığında ilk olarak GAS enfeksiyonu tespit edilmeli ve gerekli tedavi verilmelidir. Klinik olarak GAS enfeksiyonunda sıklıkla ani gelişen boğaz ağrısı, ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, tonsiller inflamasyon ve eksuda ile ağrılı servikal lenfadenopati (LAP) görülürken öksürük bulunmaz. Ancak bu belirti ve bulgulardan hiçbiri viral bakteriyel farenjitin kesin ayrımında kullanılamaz.

Tahmin ölçeklerinin kullanımını araştıran çalışmalar mevcuttur. En iyi bilineni Centor skorlama sistemidir. Ateş (>38°C), büyümüş ve hassas anterior servikal LAP, tonsilde büyüme, eksudatif lezyon ve öksürük olmaması her biri 1 puandır. Yaş faktörünü de içeren Modifiye Centor (McIsaac) skoru da kullanılmaktadır. 3-14 yaş +1, 15-44 yaş 0, >44 yaş ise -1 puan olarak değerlendirilir. Bu skorlama sistemi klinik karar önerileriyle birlikte Tablo 3.3'te gösterilmiştir.

Tablo 3.3. Modifiye Centor (McIsaac) Skoru ve Kültür Yaklaşımı

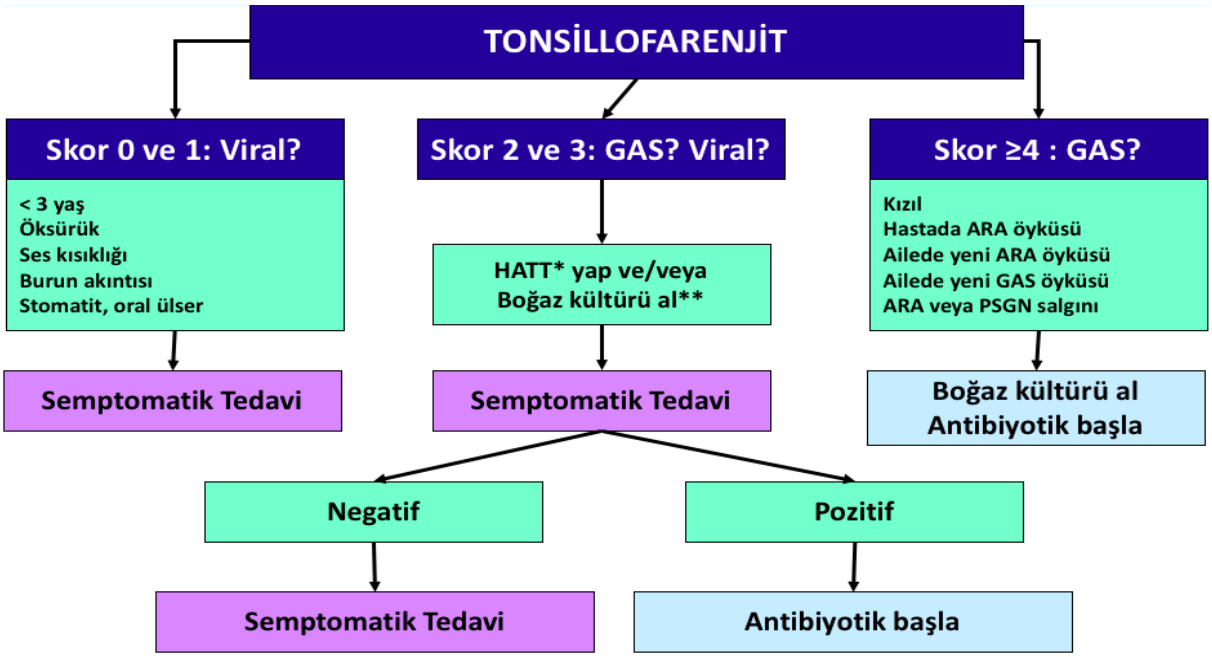
Kriter		**Puan**
Ateş>38°C		1
Öksürük yokluğu		1
Şişmiş ağrılı anterion servikal lenf nodu		1
Şişmiş veya eksudatif tonsiller		1
Yaş		
3-14		1
15-44		0
>44		-1
Skor	**Streptokokal Enfeksiyon Riski**	**Önerilen Uygulama**
≤0 1	%1-2,5 %5-10	İleri teste veya antibiyotiğe ihtiyaç yok.
2 3	%11-17 %28-35	HATT ve/veya kültür al ve sadece pozitiflere antibiyotik ver.
≥4	%51-53	Ampirik tedavi et ve/veya kültür al.

Mikrobiyolojik yöntemler etiyolojiyi belirlemede ana basamaktır. Kültürün en önemli dezavantajı sonuçların alınmasının zaman istemesidir. Bunun yanında anaerobik etkenlerin de gerekenden daha az tespit edildiğini söyleyebiliriz. Sürüntü örneklerinden çalışan GAS hızlı

antijen testleri de 1980'lerde geliştirildi. Bu tekniklerin ana avantajı hasta başı hızlı sonuç alınabilmesidir. Örnek mutlaka dil basacağı kullanılarak tonsilden, arka farinksten ve inflame, ülsere alanlardan alınmalıdır. Örnek çubuğu, uvula, oral mukoza, dudaklar veya dile değdirilmemelidir. Yöntemin geçerliliği örnek alma tekniğine dayanır. Az miktarda veya yanlış yerden örnek alımı yanlış negatifliğe neden olabilir.

Hızlı antijen tanı testlerini (HATT) kullanan aile hekimlerinin daha az antibiyotik reçete ettiği gösterilmiştir. HATT, GAS'a spesifiktir ve benzer kliniğe sahip S.dysgalactia ve S.anginosis gibi diğer etiyolojileri göstermez. Bu testler 2 veya üzeri Centor skorunda kullanıldığında bir kaç dakika içinde %95'ten fazla özgüllük ile streptokokal farenjit tanısı koyma avantajına sahiptir. HATT negatif ise erişkinde boğaz kültürü yapılması şart değildir ancak çocuk ve ergende mutlaka boğaz kültürü alınmalıdır.

Önerilen tanı ve tedavi algoritması Şekil 3.1'deki gibidir. Modifiye Centor skoru 0-1 ise viral etiyoloji düşünülür ve semptomatik tedavi önerilir. Skor 2 veya 3 ise GAS veya viral etiyoloji ayırımı yapılamaz ve HATT ve/veya boğaz kültürü yapılmalıdır. Semptomatik tedavinin yanında eğer pozitif sonuç var ise antibiyotik tedavisi de verilir. 3-18 yaş grubunda GAS için HATT (-) ise kültür ile doğrulamak gerekmektedir. Skor 4 veya daha büyük ise boğaz kültürü alınıp antibiyotik tedavisi başlanır. Klinik ve epidemiyolojik özellikleri kuvvetle viral etiyolojiyi düşündüren hastalarda tanı testleri önerilmez. Yine 3 yaş altında da GAS farenjiti ve ARA nadir olduğundan tanı testleri önerilmez.



Şekil 3.1. Akut Tonsillofarenjit Tanı ve Tedavi Algoritmasıt

Anti streptokokal antikor testi (ASO) rutin tanıda önerilmez ve akut GAS enfeksiyonu tanısında yeri yoktur. Sadece ARA ve akut glomerulonefrit (AGN) düşünülen hastalarda geçirilmiş streptokok enfeksiyonunu gösterir.

3.7. Tedavi

GAS farenjiti olan hastalar, farinksten organizmayı eradike etmek için gereken sürede, uygun antibiyotikle, uygun dozda tedavi edilmelidir. Antibiyotiklerin gereksiz kullanılması veya geniş spektrumlu antibiyotiklerin seçilmesi diğer etkenlerde direnç oranlarını arttırır. İlk tedavi seçeneği 60 yıldan fazla bir süreden beri penisilindir. Etki spektrumu dar, yan etkileri az, fiyatı uygundur ve günümüze kadar penisiline dirençli GAS bildirilmemiştir. Tedavi seçenekleri ve dozları Tablo 3.4'te gösterilmiştir. İlk seçeneklerden biri penisilin V, 4x250 veya 2x500 mg'dır. Ülkemizdeki preparatlarda 1000 mg'lık tablet içinde 600 mg penisilin V bulunmaktadır. Amoksisilin, ağızdan, 50 mg/kg günde bir kez (maks. 1000 mg); alternatif 25 mg/kg (maks. 500 mg) günde 2 kez ve Benzatin penisilin G, kas içi < 27 kg: 600.000 IU; ≥ 27 kg: 1.200.000 IU diğer ilk seçenekler antibiyotiklerdir. Sefaleksin ve sefadroksil Tip I penisilin alerjisi olanlar haricinde kullanılabilir. Penisilin alerjisinde kullanılabilecek diğer ajanlardan azitromisin ve klaritromisin için makrolid direnci olabileceği akılda tutulmalıdır. Florokinolonlar, trimetoprim-sülfometoksazol, ve tetrasiklinler yüksek direnç nedeniyle kullanılmamalıdır. Klindamisin de anafilaktik tip reaksiyonda kullanılabilecek diğer ajandır. Tedavi süresinin irdelendiği, 11 randomize kontrollü çalışma, 1607 hasta (çoğu çocuk ve adölesan) içeren metaanalizde Penisilin V/ oral sefalosporinler/ seftriakson/ klindamisin karşılaştırılmış, GAS tonsillofarenjitinde tedaviyi 10 günden kısa sürede uygulamanın bakteri eradikasyonunu tam olarak sağlayamadığı gösterilmiştir. Kısa süreli tedavinin akut romatizmal ateş (ARA) gibi geç dönem komplikasyonlarını önleyemeyeceği söylenebilir.

Tablo 3.4. GAS Tonsillofarenjiti Antibiyotik Tedavisi

İlaç, Veriliş Yolu	Doz	Süre
Penisilin alerjisi yok		
Penisilin V, ağızdan	Adölesan ve yetişkin: 250 mg günde 4 kez ya da 500 mg günde 2 kez	10 gün
Amoksisilin, ağızdan	50 mg/kg günde bir kez (maks. 1000 mg); alternatif 25 mg/kg (maks. 500 mg) günde 2 kez	10 gün
Benzatin penisilin G, kas içi	< 27 kg: 600.000 IU; ≥ 27 kg: 1.200.000 IU	1 doz
Penisilin alerjisi var		
Sefaleksin, ağızdan	20 mg/kg/doz (maks. 500 mg) günde 2 kez	10 gün
Sefadroksil, ağızdan	30 mg/kg (maks. 1 g) günde tek doz	10 gün
Klindamisin, ağızdan	7 mg/kg/doz (maks. 300 mg) günde 3 kez	10 gün
Azitromisin, ağızdan	12 mg/kg (maks. 500 mg) günde tek doz	5 gün
Klaritromisin, ağızdan	7.5 mg/kg/doz (maks. 250 mg) günde 2 kez	10 gün

Antibiyotik tedavisine başlandıktan 24 saat sonra bulaştırıcılık kalmaz. HATT ve boğaz kültürü akut enfeksiyon ve taşıyıcılık ayırımını yapamaz ve bu hasta grubunda da pozitif sonuç verir. Bu nedenle tedavi sonu kontrol, HATT veya kültür önerilmez. Uygun antibiyotik tedaviye rağmen hastaların %7-37'sinde pozitiflik devam edebilir. Tedavi sonunda semptomatik kalanlarda, semptomları tekrarlayanlarda ve romatizmal ateş geçirmiş ve tekrarlama riski yüksek olanlarda tedavi sonu HATT veya kültür yapılabilir. Tedavinin tamamlanmasından haftalar veya aylar sonra tekrarlayan semptom ve bulgular ile başvuran farenjitli hastalar mutlaka tekrar değerlendirilmeli ve tedaviye uyumsuzluk, yeni GAS enfeksiyonu veya kronik taşıyıcılık ile beraber viral farenjit açısından değerlendirilmelidir.

GAS tonsillofarenjiti geçiren bireylere temas eden ve semptomları olanlar değerlendirilmeli ve gereğinde tedavi edilmelidirler. Asemptomatik olanların test edilmesi ve ampirik tedavileri önerilmez. ARA veya AGN riski olan temaslılar test edilmeli ve test sonuçları pozitif olan temaslılar tedavi edilmelidir.

Klinik bulgular olmadığında boğazda GAS saptanmasına kronik farengeal GAS taşıyıcılığı denir. Streptokokal antikor yanıtı yoktur. Taşıyıcılar yakın temaslılarına GAS farenjitini yaymazlar. Süpüratif/nonsüpüratif komplikasyon gelişim riski yok denecek kadar azdır ve taşıyıcılığı eradike etmek güçtür. Taşıyıcıların tespitine yönelik rutin tarama yapılması veya bu kişilerin tedavisi gerekli değildir. Aşağıda belirtilen bazı özel durumlarda taşıyıcılık tedavi edilmelidir:

1. ARA veya AGN salgını,
2. Kapalı veya yarı kapalı topluluklarda GAS tonsillofarenjit salgını,
3. Ailede ARA öyküsü,
4. GAS'a bağlı tekrarlayan farenjit atakları nedeniyle tonsillektomi planı,
5. Uygun tedaviye rağmen aile içinde haftalarca süren kanıtlanmış tekrarlayan GAS farenjit atakları (ping-pong enfeksiyon)

GAS kronik farengeal taşıyıcılığı tedavisi Tablo 3.5'te gösterilmiştir.

Tablo 3.5. Kronik GAS Farengeal Taşıyıcılığı Tedavisi

İlaç, Veriliş Yolu	**Doz**	**Süre**
Ağızdan		
Klindamisin	20-30 mg/kg/gün 3 dozda (maks. 300 mg/doz)	10 gün
Penisilin V + Rifampisin	50 mg/kg/gün 4 dozda (maks. 2000 mg/gün) + 20 mg/kg/gün tek doz (maks. 600 mg/gün)	10 gün + Tedavinin son 4 günü (6-10. günlerde)
Amoksisilin-klavulanat	40 mg amoksisilin/kg/gün 3 dozda (maks. 2000 mg amoksisilin/gün)	10 gün
Kas içi ve ağızdan		
Benzatin penisilin G (kas içi) + Rifampisin	< 27 kg: 600,000 Ü, ≥ 27 kg: 1,200,000 Ü + 20 mg/kg/gün 2 dozda (maks. 600 mg/gün)	1 doz + 4 gün

Antibiyotik tedavisi verilsin veya verilmesin hastalara mutlaka destek tedavisi verilmelidir. Semptomları orta-ağır şiddette olan hastalara parasetamol veya nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların faydası olabilir. İbuprofen ve diklofenak, parasetamole göre daha etkili bulunmuştur. Lokal antiinflamatuvar olarak flurbiprofen önerilebilir. Yeterli miktarda su alımı teşvik edilmelidir. İritan maddelerle veya tuzlu su ile boğaz gargarası önerilmez. Çocuklarda aspirinden kaçınılmalıdır. Destek tedavisi olarak steroidler önerilmez.

Sonuç olarak, akut tonsillofarenjitlerin en sık etkeni virüslerdir. HATT'nin tanı konulmasında önemli yeri vardır. GAS enfeksiyonu düşünüldüğünde veya varlığı tespit edildiğinde tedavide penisilin ilk seçenektir. Antibiyotik tedavi süresine uyum çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, Martin JM, Van Beneden C. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012 Nov 15;55(10):1279-82.

2. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. Lancet. 2005;365:579-87.

3. Pelucchi C, Grigoryan L, Galeone C, Esposito S, Huovinen P, Little P, et al., ESCMID Sore Throat Guideline Group. Guideline for the management of acute sore throat. Clin Microbiol Infect. 2012;18 Suppl. 1:1-28.

4. Baquero F, García-Rodríguez JA, de Lomas JG, Aguilar L. Antimicrobial resistance of 914 beta-hemolytic streptococci isolated from pharyngeal swabs in Spain: results of a 1-year (1996-1997) multicenter surveillance study. The Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:178

5. Cornaglia G, Ligozzi M, Mazzariol A, et al. Resistance of Streptococcus pyogenes to erythromycin and related antibiotics in Italy. The Italian Surveillance Group for Antimicrobial Resistance. Clin Infect Dis 1998; 27 Suppl 1:S87.

6. Cenjor C, García-Rodríguez JA, Ramos A, Cervera J, Tomás M, Asensi F, et al. Documento de consenso sobre tratamiento antimicrobiano de la faringoamigdalitis. Acta Otorrinolaringol Esp. 2003;54:369-83.

7. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. N Engl 1. J Med 2011; 364:648.

8. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. Circulation 2009;119:1541.

9. Potter EV, Svartman M, Mohammed I, et al. Tropical acute rheumatic fever and associated streptococcal infections compared with concurrent acute glomerulonephritis. J Pediatr 1978; 92:325.

10. Catanzaro FJ, Stetson CA, Morris AJ, et al. The role of the streptococcus in the pathogenesis of rheumatic fever. Am J Med 1954; 17:749.

11. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, Remenyi B, Taubert KA, Bolger AF, Beerman L, Mayosi BM, Beaton A, Pandian NG, Kaplan EL; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2015 May 19;131(20):1806-18.

12. Hidaka H, Kuriyama S, Yano H, Tsuji I, Kobayashi T. Precipitating factors in the pathogenesis of peritonsillar abscess and bacteriological significance of the Streptococcus milleri group. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30:527-32.

13. Centor RM, Witherspoon JM, Dalton HP, Brody CE, Link K. The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. Med Decis Mak. 1981;1:239-46.

14. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, Vanjaka A, Low DE. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. JAMA. 2004 Apr 7;291(13):1587-95.

15. Brien JH, Bass JW. Streptococcal pharyngitis: optimal site for throat culture. J Pediatr. 1985;106:781-3.

16. Llor C, Madurell J, Balague-Corbella M, Gómez M, Cots JM Impact on antibiotic prescription of rapid antigen detection testing in acute pharyngitis in adults: a randomised clinical trial. Br J Gen Pract. 2011;61:e244-51.

17. Falagas ME, Vouloumanou EK, Matthaiou DK, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Effectiveness and Safety of Short-Course vs Long-Course Antibiotic Therapy for Group A β-Hemolytic Streptococcal Tonsillopharyngitis: A Meta-analysis of Randomized Trials. Mayo Clinic Proceedings, Volume 83, Issue 8, 880-889

KONU 4

ERİŞKİNDE SİNÜZİTTE AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Bölüm Yazarı: Prof. Dr. Önder ERGÖNÜL

4.1. Giriş

Rinosinüzit, en sık görülen üst solunum yolu enfeksiyonları arasındadır. Ülkemizde ve dünyada antibiyotiklerin yazılması için ileri sürülen tanılar listesinde baş sıralarda yer almaktadır. Rinosinüzitlerin etkeni büyük çoğunlukla virüslerdir ancak reçetelerin %80'inde antibiyotik bulunmaktadır. Birinci basamak hekimlerinin en sık karşılaştıkları durumlardan biri olmasına rağmen, tanı ve tedavi yaklaşımında ciddi farklılar bulunmaktadır.

Rinosinüzit, paranazal sinüslerin ve nazal boşluğun dört haftadan kısa süren inflamasyonudur. Nazal mukoza tutulduğu için, rinosinüzit terimi tercih edilir. Komplike olmayan rinosinüzit tanımı, inflamasyonun tanı aşamasında henüz paranazal ve nazal boşlukların dışına çıkmamış olduğu varsayıldığı için tercih edilir. Semptomlar 30 günden daha az sürerse akut, 30 ve 90 gün arasında devam ederse subakut, 90 günü geçerse kronik olarak tanımlanır. Rekürren akut sinüzit tanımı, 30 günden az süren klinik durumlarda semptomsuz en az 10 gün arayla bir yıl içinde en az dört kez bu durumun görülmesi durumunda kullanılır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Akut Rinosinüzit Tanımları

Akut	Semptomlar <30 gün kaybolur.
Subakut	Semptomlar ≥30 ve <90 gün kaybolur.
Rekurren akut	30 günden kısa, semptomsuz en az 10 gün arayla ayrılmış 12 ayda en az 4 epizod
Kronik sinüzit	>90 gün paranazal sinusların inflamasyonu, devam eden semptomlar (öksürük, burun akıntısı, burun tıkanıklığı)

Sinüzit gelişmesinde rol oynayan risk faktörlerinin varlığı ve saptanması önemlidir (Tablo 4.2.). Tedavi yaklaşımında belirleyici olabilir.

Tablo 4.2. Risk Faktörleri

Çevresel maruziyetler	Aşırı nem, duman, hava kirliliği, solunum irritanları
Anatomik değişiklikler	Nazal polip, koanal atrezi, septum deviasyonu, sinus hipoplazisi, etmoid büller
Mukozada ödem	Viral rinit, allerjik rinit, kistik fibroz
Siliyer fonksiyon bozukluğu	Viral enfeksiyonlar, tütün dumanı, alerjik rinit, primer siliya diskinezisi
Mekanik tıkanıklık	Yabancı cisim, tümör, nazal entübasyon, nazogastrik/ nazoduodenal tüp

4.2. Belirti ve Bulgular

Akut rinosinüzit tanısı, 30 günden az süren burun tıkanıklığıyla beraber pürülan burun akıntısı, yüzde dolgunluk ve şişlik hissi belirtileriyle konulur. Ayrıca ateş, başağrısı, boğaz ağrısı ve öksürük belirtilere eşlik edebilir (Tablo 4.3).

Fizik incelemede, burunda veya arka farinkste mükopürülan akıntı olabilir. Nazal mukoza genellikle eritemli, bazen soluk ve sekresyonlu olabilir. Boğazda hafif eritem, paranazal sinuslarda palpasyon veya perküsyonla ağrı, perorbital ödem ve ağız kokusu saptanabilir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Akut Rinosinüzit Belirti ve Bulguları

Belirtiler
Nazal semptomlar (ön veya arka akıntı, tıkanma veya konjesyon)
Yüzde ağrı ve şişlik
Ateş
Başağrısı
Boğaz ağrısı
Öksürük
Bulgular
Burunda veya posterior farinkste mükopürülan akıntı
Nazal mukoza genelde eritemli, bazen soluk ve sekresyonlu
Boğazda hafif eritem
Paranazal sinuslarda palpasyon veya perküsyonla ağrı
Perorbital ödem (hassas değil, üst ve alt gözkapaklarında)
Ağız kokusu

Klinik tanı konulduktan sonra, etiyolojide viral veya bakteriyel ayrımın yapılması önemlidir. Bakteriyel sinüzitte ateş ön plandadır, pürülan akıntı belirgindir, semptomlar daha ciddi düzeydedir ve genellikle yedi günden uzun sürer. Viral ve bakteriyel sinüzit ayrımı için belirti ve bulgular Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Belirti ve bulgulara dayanarak viral veya bakteriyel ayrımını kesin olarak yapmamız çoğu zaman mümkün değildir.

Tablo 4.4. Viral ve Bakteriyel Rinosinüzit Ayrımı

Viral	Bakteriyel
Ateş olmayabilir.	Ateş ön plandadır.
Hastalığın başında başağrısı, miyalji gibi semptomlar olabilir.	Pürülan akıntı belirgindir.
Nazal semptomlar (akıntı, konjesyon, öksürük) sıkça görülür.	Semptomlar daha ciddi düzeydedir.
Çoğunlukla semptomlar 7 gün içinde düzelir.	Semptomlar > 7 gün

4.3. Tanı

Sinüzit tanısında bakteriyel etkenin saptanması oldukça zordur ve çoğu zaman etken saptanamaz. Komplike olmayan sinüzitin tanısı kliniktir.

Akut bakteriyel sinüziti viral sinüzitten veya diğer üst solunum yolu enfeksiyonlarından ayırmak için görüntüleme yöntemlerinden direkt sinüs grafisi, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonanslı görüntüleme (MRG) veya ultrason yapılması gerekli değildir.

Ülkemizde ve dünyada sinüzit tanısı konulması için direkt sinüzit grafisi sıkça istenilebilmektedir. Oysa bilinenin aksine, direkt sinüs grafisinde diffüz havalanma kaybı veya opasifikasyon, mukozal kalınlaşma veya hava-sıvı seviyesinin varlığının tanısal değeri yoktur. Bu radyolojik bulgular viral, bakteriyel veya alerjik nedenleri ayırt edemezler.

Akut bakteriyel sinüzitin orbital veya santral sinir sistemi komplikasyonlarından şüphelenildiğinde kontrastlı paranazal BT ve/veya kontrastlı MRG istenmelidir.

4.4. Tedavi

4.4.1. Semptomatik Yaklaşım

Yakın izlem esas olmakla birlikte semptomatik bazı tedaviler önerilebilmektedir. En fazla ve rahatlıkla önerilecek olan semptomatik tedaviler analjezikler ve antipiretiklerdir.

Fizyolojik, tamponlanmış veya hipertonik tuzlu suyla mekanik irrigasyon özellikle sık sinüzit olan hastalarda rahatlama sağlayabilir. Bu uygulamalar, burun yanması ve hassasiyet gibi küçük belirtiler için yararlı olabilir. Intranazal tuzlu su kullanımı geçici bir rahatlık ve nemlenme sağlayabilir.

İntranazal glukokortikoidler allerjik rinitlerde yararlıdırlar. Viral ve bakteriyel rinosinüzitte kısa dönem yarar sağlasalar da önerilmez. Sistemik glukokortikoidler kullanılmamalıdır.

İntranazal ipratropium bromid antikolinerjik bir spreydir, geçici rahatlama sağlayabilir.

Oral dekonjestanlar östaki tüp disfonksiyonunda yararlı olabilir ancak bu durumda da uzun süreli kullanılmamalıdır. Ayrıca kalp hastalıkları, hipertansiyon, glokom ve mesane başı tıkanması olanlarda dikkatle kullanılmalıdır.

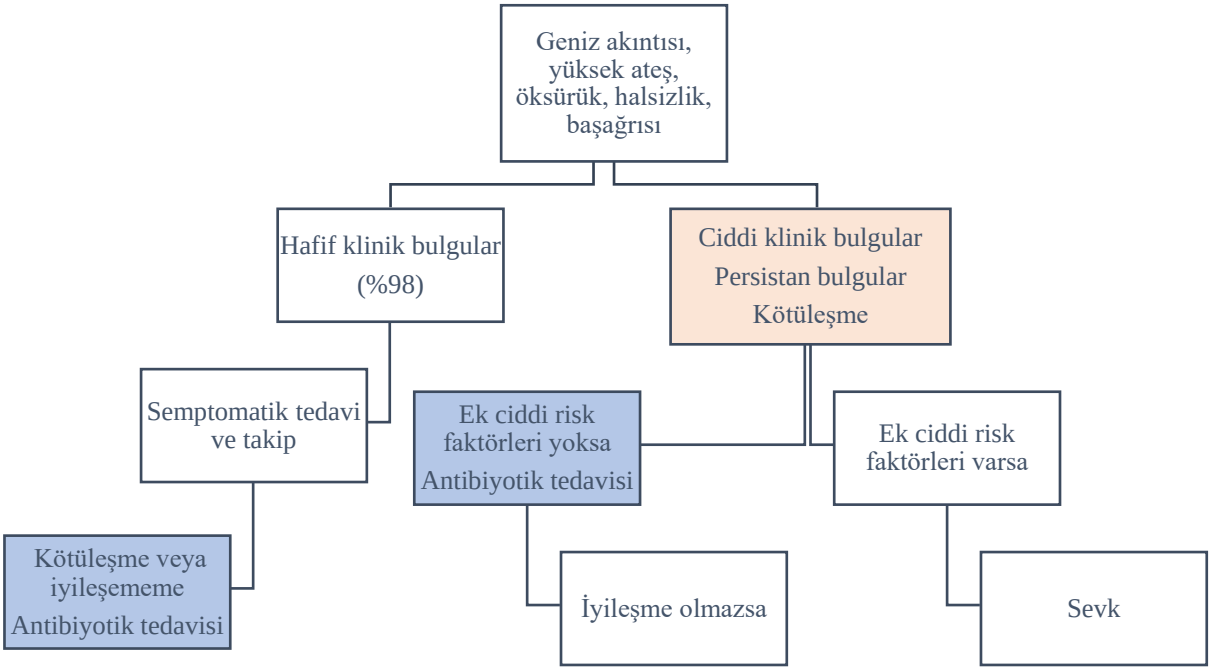
Antihistaminik ajanların yararlı oldukları bugüne kadar gösterilmemiştir. Mukolitiklerin yararlı olduğunu gösteren çalışma yoktur.

4.4.2. Antibiyotik Kullanımı

Akut rinosinüzit olgularının %98'inde etken virüslerdir. Komplike olmayan viral rinosinüzit, antibiyotik verilmeden 7-10 günde iyileşir. Viral ÜSYE sonrası %0,5-2 oranında sekonder bakteriyel sinüzit gelişebilir.

Akut bakteriyel sinüzite en sık neden olan etkenler, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis'dir. Son zamanlarda pnömokok aşısının kullanımına bağlı olarak etkenler arasında Streptococcus pneumoniae oranının azalması ve buna karşın Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis oranlarının artması söz konusudur. Ayrıca komplikasyon gelişmesi durumunda ve Staphylococcus aureus ve diğer streptokoklar ve anaeroblar etken olabilirler ancak sinüzit etkenin mikrobiyolojik tanıyla saptanması oldukça zordur.

Antibiyotik başlanmasında bazı kriterlere dikkat edilmesi önemlidir. İlk başvuran hastalarda antibiyotik başlamadan yakın takip esastır. Uygun bir antibiyotik, semptomların devam etmesi (ön veya arka nazal akıntı, obstruksiyon ve/veya konjesyon), öksürük veya her ikisinin 10 günden uzun ve düzelme olmaksızın devam etmesi), belirtilerin giderek kötüleşmesi (başlangıçtaki düzelmeyi takiben 5-6 gün sonra ateş, burun akıntısı veya öksürük semptomlarının kötüleşmesi veya yeniden başlaması) durumunda başlanabilir (Şekil 4.1). Hatta bu durumlarda bile, antibiyotik başlanmadan yakından izlemek sürdürülebilir.



Şekil 4.1. Akut Sinüzitte Hastaya Yaklaşım

Farklı antibiyotikler arasında klinik iyileşme açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tedaviye yanıtsızlık açısından amoksisilin daha avantajlı olarak saptanmıştır. Konjuge pnömokok aşısının kullanımından sonra hem *H. influenzae* hem de β-laktamaz üreten *H. influenzae* prevalansı arttığı için, etkenler arasında *Streptococcus pneumoniae* oranının azalması ve buna karşın *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* oranlarının artması nedeniyle amoksisilin yerine amoksisilin-klavulanat kullanımı daha uygun olacaktır. Ampirik antimikrobiyal tedavide ilk seçenek olan amoksisilin-klavulonat'ın günde iki kez 1 gram, 5-7

gün kullanımı önerilir. Bazı hastalar için yüksek doz amoksisilin-klavulonat (günde 2 defa 2 g) kullanımı düşünülmelidir. Bu hastalar, invazif penisilin dirençli *S. pneumoniae* yüksek endemik bölgede bulunanlar (≥ %10), ağır enfeksiyon bulguları olanlar, yüksek ateşle birlikte sistemik toksisite ve süpüratif komplikasyon gelişenler, ileri yaşlılar, son 1 ay içinde hastanede yatmış olanlar, son 1 ay içinde antibiyotik kullanmış olanlar ve immünsüpresif olanlardır.

S. Pneumoniae'ye karşı yüksek direnç oranları nedeniyle makrolidler, S. pneumoniae ve H. İnfluenzae'ya karşı yüksek direnç oranları nedeniyle ise trimetoprim-sulfametaksazol önerilmez. 2. ve 3. kuşak oral sefalosporinler dirençli S. pneumoniae suşları nedeniyle ampirik monoterapide önerilmezler. Ayrıca ampisilin-sulbaktamın oral emiliminin zayıf olduğu akılda tutulmalıdır.

Penisilin allerji öyküsü olanlarda ampirik tedavide doksisiklin veya tip 1 hipersensitive dışında penisilin allerji öyküsü olanlara 3. kuşak sefalosporin ve klindamisin kombinasyonu önerilir.

Antibiyotik başladıktan 7 gün sonra iyileşme olmazsa ikinci kür tedavi önerilir ve buna rağmen iyileşme olmazsa kontrastsız BT incelemesi önerilir.

4.5. Sinüzit Komplikasyonları

Sinüzit nedeniyle hospitalize edilen hastaların %3,7-11'nde süpüratif komplikasyonlar olabilir. Başlıca komplikasyonlar orbital sellülit ve enfeksiyonun intrakraniyal yayılımıyla ilişkilidir (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Sinüzit Komplikasyonları

Orbital
Enflamatuar ödem
Subperiostal apse
Orbital apse
Optik nörit
Intrakraniyal
Epidural ampiyem
Subdural ampiyem
Kavernöz veya sagittal sinüs trombozu
Menenjit
Beyin apsesi
Osteitis
Frontal (Pott puffy tümör)

Akut bakteriyel sinüzit düşünülen hastalar klinik durumun ağırlığı, immünsüpresyon varlığı, uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen kötüleşme ve rekurren sinüzit olması durumunda kulak burun boğaz veya infeksiyon hastalıkları uzmanına sevk edilmelidirler.

Acil sevk gerektiren durumlar; yüksek ateşle birlikte periorbital ödem, inflamasyon veya eritem, kraniyal sinir tutulumu, anormal ekstra oküler hareketler, propitoz, görme değişiklikleri (çift görme veya görme bozukluğu), bilinç değişikliği veya menenks irritasyonudur. Bu bulguların olması durumunda acilen sevk gereklidir.

4.6. Sonuç

Akut bakteriyel sinüzit tanısı, pürülan burun akıntısının yanında burun tıkanıklığı, yüzde şişlik, dolgunluk ve ağrı gibi belirtilerin en az 10 gün boyunca görülmesi veya giderek kötüleşmesi esas alınarak konulur.

Analjezikler ve tuzlu suyla nazal irrigasyon uygulanabilir.

Yakın takip etme şansı olduğu sürece antibiyotiksiz izlemek esastır.

Yakın izlemde yedi gün sonunda klinik bulgular iyileşmez ya da kötüye giderse antibiyotik başlanması önerilir. Bu durumda amoksisilin-klavulanat ilk seçenektir.

KAYNAKLAR

1. Rosenfeld, R. M. (2016). CLINICAL PRACTICE. Acute Sinusitis in Adults. N Engl J Med, 375(10), 962-970. doi:10.1056/NEJMcp1601749

2. Smith, S. S., Evans, C. T., Tan, B. K., Chandra, R. K., Smith, S. B., & Kern, R. C. (2013). National burden of antibiotic use for adult rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol, 132(5), 1230-1232. doi:10.1016/j.jaci.2013.07.009

3. Kaszuba, S. M., & Stewart, M. G. (2006). Medical management and diagnosis of chronic rhinosinusitis: A survey of treatment patterns by United States otolaryngologists. Am J Rhinol, 20(2), 186-190. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686386

4. Chow, A. W., Benninger, M. S., Brook, I., Brozek, J. L., Goldstein, E. J., Hicks, L. A., Infectious Diseases Society of, A. (2012). IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis, 54(8), e72-e112. doi:10.1093/cid/cir1043

5. Rosenfeld, R. M., Piccirillo, J. F., Chandrasekhar, S. S., Brook, I., Ashok Kumar, K., Kramper, M., Corrigan, M. D. (2015). Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg, 152 (2 Suppl), S1-S39. doi:10.1177/0194599815572097

6. van den Broek, M. F., Gudden, C., Kluijfhout, W. P., Stam-Slob, M. C., Aarts, M. C., Kaper, N. M., & van der Heijden, G. J. (2014). No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. Otolaryngol Head Neck Surg, 150(4), 533-537. doi:10.1177/0194599814522595

7. Cornelius, R. S., Martin, J., Wippold, F. J., 2nd, Aiken, A. H., Angtuaco, E. J., Berger, K. L., American College of, R. (2013). ACR appropriateness criteria sinonasal disease. J Am Coll Radiol, 10(4), 241-246. doi:10.1016/j.jacr.2013.01.001

8. Setzen, G., Ferguson, B. J., Han, J. K., Rhee, J. S., Cornelius, R. S., Froum, S. J., Patel, M. M. (2012). Clinical consensus statement: appropriate use of computed tomography for paranasal sinus disease. Otolaryngol Head Neck Surg, 147 (5), 808-816. doi:10.1177/0194599812463848

9. King, D., Mitchell, B., Williams, C. P., & Spurling, G. K. (2015). Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. Cochrane D atabase Syst Rev (4), CD006821. doi:10.1002/14651858.CD006821.pub3

10. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Mullol, J., Bachert, C., Alobid, I., Baroody, F., Wormald, P. J. (2012). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl, 23, 3 p preceding table of contents, 1-298. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22764607

11. Gwaltney, J. M., Jr., Wiesinger, B. A., & Patrie, J. T. (2004). Acute community-acquired bacterial sinusitis: the value of antimicrobial treatment and the natural history. Clin Infect Dis, 38(2), 227-233. doi:10.1086/380641

12. Sande, M. A., & Gwaltney, J. M. (2004). Acute community-acquired bacterial sinusitis: continuing challenges and current management. Clin Infect Dis, 39 Suppl 3, S151-158. doi:10.1086/421353

13. Gwaltney, J. M., Jr. (1996). Acute community-acquired sinusitis. Clin Infect Dis, 23(6), 1209-1223; quiz 1224-1205. doi:10.1093/clinids/23.6.1209

14. Ahovuo-Saloranta, A., Rautakorpi, U. M., Borisenko, O. V., Liira, H., Williams, J. W., Jr., & Makela, M. (2014). Antibiotics for acute maxillary sinusitis in adults. Cochrane Database Syst Rev (2), CD000243. doi:10.1002/14651858.CD000243.pub3

15. Oksuz, L., & Gurler, N. (2017). [Serotype distribution and antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae strains isolated from the adult patients in a Turkish university hospital]. Mikrobiyol Bul, 51(3), 195-208. doi:10.5578/mb.48638

KONU 5

ERİŞKİNDE OTİTTE AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Bölüm Yazarı: Prof. Dr. Bilgin ARDA

5.1. Akut Otitis Media

Akut otitis media primer olarak çocukluk çağı enfeksiyonudur. Olguların çoğu 6 ay ile 2 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Beş yaşından sonra sıklığı giderek azalır. Akut otitis media insidansı 5 yaşın altıda %45-60; 5-14 yaş arasında %19-22; 15-24 yaş arasında %3,1-3,5; 25-85 yaş arasında %1,5-2,3 oranındadır.

5.1.1. Tanımlar

Akut otitis media: Orta kulak ve bununla ilişkili olan temporal kemiğin hava boşluklarını ve östaki tüpünü kaplayan mukozanın enfeksiyonu ve inflamasyonudur. Ani başlangıçlı kulak ağrısı, yüksek ateş ve kulak akıntısı klinik bulguları oluşturur.

Efüzyonlu otitis media: Lokal ve sistemik akut enfeksiyon bulgularının eşlik etmediği sağlam kulak zarı arkasında sıvı birikimidir.

Kronik otitis media: Üç aydan uzun süredir devam eden kulak zarı perforasyonu ve aralıklı akıntı izlendiği klinik tablodur.

Kronik seröz: Üç aydan uzun süren orta kulak efüzyonlarıdır.

Kronik süpüratif: Üç aydan uzun süredir devam eden kulak zarı perforasyonu ve akıntının olduğu birbirini izleyen aktif ve inaktif devrelerden oluşan otitis media tipidir.

Mirinjit: Kulak zarının enfeksiyon ve inflamasyonudur. Tek başına veya orta kulak ya da dış kulak enfeksiyonuna eşlik eden şekilde görülebilir.

Rekürren otitis media: Akut otitis media ataklarının altı ay içinde üç, bir yıl içinde dört atak ve üzerinde tekrarlamasıdır.

Kolesteatom: Orta kulağı döşeyen solunum epitelinin keratinize skoamöz epitel ile yer değiştirmesidir.

5.1.2. Mikrobiyoloji

Mikrobiyolojik veriler miringotomi ile alınan orta kulak aspirasyon sıvısı kültür sonuçlarına dayanmaktadır. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis en sık görülen etkenlerdir. Erişkin yaş grubunda A Grubu beta hemolitik Streptokoklar, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa da etken olabilmektedir. Staphylococcus aureus kronik süpüratif otitis media ve timpanostomi tüpü yerleştirilen olgularda daha sık görülmektedir. Mikrobiyolojik çalışmalarda nazofarenks ve adenoid kültürleri ile orta kulak sıvısı kültürlerinde aynı etkenler elde edilmiştir. Bakteriler nazofarenksten orta kulağa yutkunma, burun çekme, östaki disfonksiyonu gibi nedenlerle reflü yoluyla taşınmaktadır.

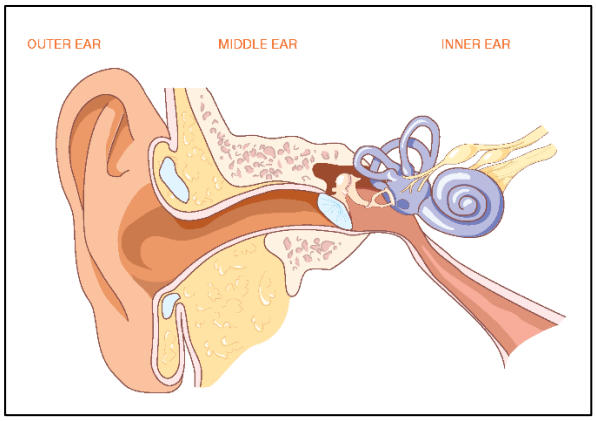
Orta kulak sıvısı virolojik incelemelerinde Respiratory Syncytial Virus, Rhinovirus, Influanzae virus, Adenovirus, Parainfluenzae virus, Enterovirus, Rotavirus etken olarak

gösterilmiştir. Bu virüsler üst solunum yolu enfeksiyonu yapan virüsler olup östaki tüp disfonksiyonu sonrası otitis mediaya neden olmaktadırlar.

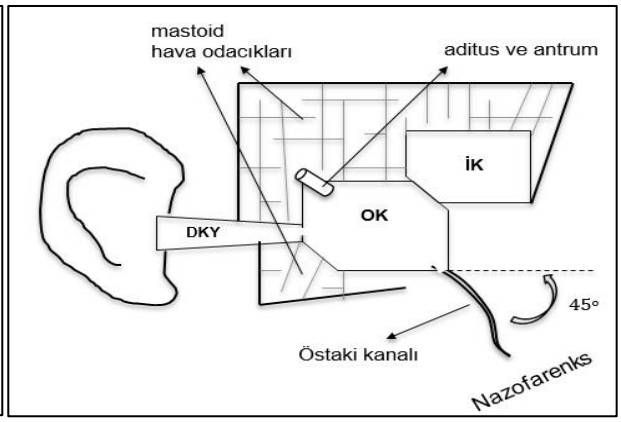
5.1.3. Patogenez

Akut otitis media gelişiminde östaki tüp disfonksiyonu en önemli risk faktörüdür. Östaki tüpü, orta kulak kavitesi ile nazofarinks arasında kritik rol oynayan dinamik bir borudur. Orta kulak basıncının atmosferik basınçla dengelenmesi, orta kulak sekresyonlarının nazofarinkse drene edilmesi, orta kulağın nazofaringeal materyalden korunması gibi fonksiyonları vardır. Östaki tüpü bebek ve çocuklarda erişkinlere göre boyut, konum ve açısal yönlerden farklılık gösterir. Çocuklarda daha kısa ve yatay yerleşimli olup doğumda yaklaşık 13 mm olan uzunluk erişkinlerde 35 mm'ye, seyrindeki açı da horizontal olarak 10 dereceden 45 dereceye ulaşmaktadır. Bu gelişimsel farklılıklar östaki tüpünün koruma fonksiyonunun bebek ve çocuklarda zayıf oluşunun ve dolayısıyla akut otitis medianın daha sık meydana gelişinin önemli bir nedenidir. Yetişkinlerde -çocuklardan farklı olarak- östaki kanalının açısının 45 derece olması koruyucu bir etki yaratır. Erişkinlerde kafa tabanı gelişimi, mastoid hücre sistemi, bağışıklık sisteminin ve östaki tüpünün anatomik ve fonksiyonel gelişimini tamamlamış olması çocuk ve erişkinler arasında akut otitis media görülme sıklığındaki farklılığın nedeni olarak görülmektedir.

Östaki tüpünün mekanik veya fonksiyonel olarak tıkanması akut otitis media patogenezinin temelini oluşturur. Anatomik olarak orta kulak mastoid kemikle direkt bağlantılıdır. Akut otitis media komşuluk yoluyla mastoid hava keselerine yayılarak mastoidit, temporal kemikte osteomiyelit ve menenjite kadar giden komplikasyonlara neden olabilir. Kulak anatomisi Şekil 5.1'de ve 5.2'de gösterilmiştir.



Şekil 5.1. Kulak Anatomisi



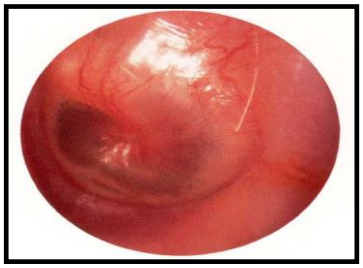
Şekil 5.2. Kulak Anatomisi

Akut otitis media, erişkinde üst solunum yolu enfeksiyonlarından ve mevsimsel alerjik rinit ataklarından sonra görülen enfeksiyöz bir komplikasyondur. Erişkinde akut otitis media genellikle tek taraflıdır ve işitme kaybı, kulak ağrısı tipik tabloyu oluşturur. Kulak ağrısı en sık ve en belirgin yakınmadır. Akut üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası başlayan kulak ağrısı akut otitis mediayı düşündürmelidir. Kulak ağrısı saatler içinde giderek artan şiddette ve

devamlı niteliktedir. Süpürasyon evresinde şiddetli kulak ağrısı kulak zarının perforasyonu ile hızla azalır ve hasta rahatlar.

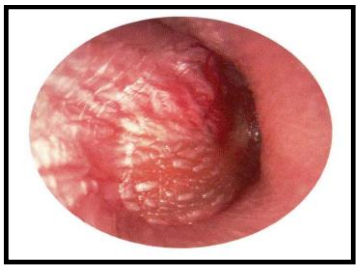
Hastanın yakınmaları ve otoskopik muayene tanıda çoğu zaman yeterlidir. Normal kulak zarı translusen soluk gri renklidir. Kulak zarının pozisyonu ve hareketliliği renginden çok daha önemli tanısal bilgi verir. Akut otitis media için tipik olan bulgu mobilitesi azalmış, bombeleşmiş, sarımsı, opak kulak zarıdır. Opak sarı mavi bir kulak zarı orta kulak efüzyon göstergesi olabilir. Koyu kırmızı renk yeni geçirilmiş bir travma ya da kulak zarı arkasında kanı gösterir. Koyu pembe ya da hafif kırmızı renk bir kulak zarı akut otitis media ya da ağlamaya, öksürmeye bağlı kulak zarı hiperemisini gösterir. Otoskopik muayene bulgularına göre akut otitis media evreleri;

Hiperemi Evresi: Orta kulak mukozasında ödem ve vasküler dolgunluğa bağlı inflamasyon, kulak ağrısı ve ateşin ön planda olduğu evredir. İşitme genellikle normaldir. Otoskopik muayenede kulak zarında özellikle umbo bölgesinde belirgin olmak üzere hiperemi ve vaskülarizasyonda artma izlenir (Resim 5.1.).



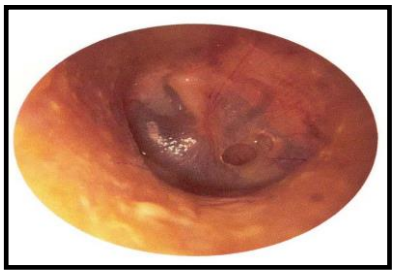
Resim 5.1. Hiperemi Evresi

Eksüdasyon Evresi: Enfeksiyon ilerler**,** orta kulak ve mastoid hücrelerde eksuda birikmeye başlar. Ateş ve ağrı artar, işitme azalır. Muayenede timpanik membran tümüyle hiperemik, ödemli, mat olarak ve eksudanın artması ile önce arka kadran ve sonrasında tümü bombeleşmiş olarak izlenir (Resim 5.2).



Resim 5.2. Eksüdasyon Evresi

Süpürasyon Evresi: Orta kulakta biriken basınçlı pürülan mayi mirinjitin de etkisiyle pars tensada oluşan küçük perforasyondan dış kulak yoluna drene olur. Kulak akıntısı başlar, ateş düşer, işitme artar (Resim 5.3).



Resim 5.3. Süpürasyon Evresi

Rezolüsyon Evresi: Çoğunlukla sekel bırakmadan iyileşir. Yetersiz tedavide efüzyon kalış süresi uzayabilir.

Koalesans (erime) ve Mastoidit Evresi (%1-5): Günümüzde etkin antibiyotik tedavisi ile olguların çoğu bu evreye girmeden iyileşmektedir. %1-5 olguda mastoit bölgede enfeksiyon ve inflamasyon devam eder. Mastoit hücrelerde pürülan mayi birikir. Hücreler birbiri ile birleşerek mastoid içi püy ile dolu geniş bir boşluk haline gelir. Enfeksiyon mastoid ve orta kulağı aşar, akut mastoidit gelişir. Dış kulak yolu arka üst duvarında hastalığa özgü tipik itilme izlenir. İletim tipi işitme kaybı artarak devam eder.

Komplikasyon Evresi: Koalesan evresinin devam etmesi sonucu enfeksiyonun timpanomastoid boşluğun dışına geçmesidir. Subperiostal apse, subkutan apse, labirentit, petrozit, ekstradural apse, subdural apse, menenjit, beyin apsesi, fasiyal paralizi, lateral sinüs trombofilebiti gibi komplikasyonlar görülebilmektedir.

5.1.4. Tedavi

Erişkin akut otitis media tedavisinde çocuklardakinden farklı olarak antibiyotiksiz izlemin yeri yoktur. Viral etiyoloji verilerinin yetersizliği ve komplikasyon gelişme riski nedeniyle erişkinde akut otitis mediada antimikrobiyal tedavi gereklidir. Tedavi süresi hafif orta enfeksiyonlarda 5-7 gün, ciddi enfeksiyonlarda 10 gün olmalıdır. Ateş, belirgin işitme kaybı, ciddi kulak ağrısı, belirgin eritem varlığında tedavi süresi 10 güne uzatılmalıdır.

Antibiyotik kullanım öyküsü olmayanlarda ilk seçenek amoksisilindir. Amoksisilin günde 3 defa 1g dozunda önerilmektedir. Penisiline dirençli S. pneumonia sıklığının yüksek olduğu bölgeler için günde 3 defa 2 g dozunda önerilmektedir.

Amoksisilin-klavulonik asit günde 2 defa 1 g (amoksisilin 875 mg, klavulonik asit 125 mg) dozunda seçilebilecek diğer bir antibiyotiktir. Beta-laktamaz üreten bakterilere (H. influenzae, M. catharralis) ve erişkinde etken olarak karşımıza çıkabilecek metisiline duyarlı, penisiline direreçli S. aureus' u kapsaması açısından önemli bir seçenektir. Penisiline dirençli S. pneumoniae kökenlerinin %10'un üzerinde olması, immünsüprese hasta, son bir ay içinde antibiyotik kullanmış olma, 65 yaş üstü hastalarda amoksisilin klavulonik asit dozu günde 2 defa 2 g olarak önerilmektedir. Penisiline dirençli S. pneumoniae etkinliği açısından direnç mekanizması beta laktamaz üretimi üzerinden olmadığı için amoksisilin ile amoksisilin klavulonik asit kullanımı arasında fark yoktur. Yüksek doz amoksisilin tedavisi dirençli

pnömokok kökenlerini de kapsayan akut otitis media olgularının çoğunun tedavisinde yeterlidir.

Son bir ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü olmayanlarda seçilebilecek antibiyotikler:

- Amoksisilin 3x1 g
- Amoksisilin klavulonik asit 2x1 g
- Sefdinir 2x300 mg veya 1x600 mg
- Sefpodoksim proksetil 2x200 mg
- Sefprozil 2x250-500 mg

Son bir ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü olanlarda seçilebilecek antibiyotikler:

- Amoksisilin klavulonik asit 2x2 g
- Levofloksasin 1x750 mg
- Moksifloksasin 1x400 mg

Tedavi süresi levofloksasin için 5 gün olup diğerlerinde 10 gündür.

Ciddi beta-laktam alerjisi öyküsü olanlarda (tip 1 hipersensitivite reaksiyonu, ürtiker) beta laktam antibiyotikler kontrendikedir. Levofloksasin, moksifloksasin veya doksisiklin tercih edilebilir. Ülkemizden bildirilen pnömokok makrolid direnç oranlarının yüksek olması nedeniyle makrolidlerin tedavide yeri yoktur.

Tip 1 dışında penisilin alerjisi varlığında (hafif döküntü) seçilebilecek antibiyotikler:

- Sefpodoksim proteksil 2x200 mg
- Sefprozil 2x250-500 mg
- Sefuroksim aksetil 2x500 mg
- Sefdinir 2x300 mg

Destek tedavisi:

Akut otitis media destek tedavisinde hastayı en çok rahatsız eden kulak ağrısını giderilmesi en önemli basamağı oluşturur. Seçilebilecek analjezik ve nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar:

- Asetilsalisilik asit 3x500-650 mg
- Asetaminofen 4-6x500 mg
- İbuprofen 3-4x400-600 mg
- Naproksen 2x250-350 mg
- Diklofenak 3x25-50 mg

Destek tedavisinde seçilen ilaçların yan etki ve etkinlikleri açısından dikkatli olmak gerekir. Asetilsalisilik asit hepatotoksiktir ve viral ÜSYE geçiren çocuklarda Reye sendromuna

yol açabilir. Asetaminofenin antiinflamatuvar etkisi zayıf, yan etki azdır. İbubrufen asetaminofenle birlikte kullanıldığında analjezik ve antiinflamatuvar sinerjik aktivite gösterir. Naproksen uzun etkilidir, gastrointesinal yan etkiler görülebilir. Diklofenak güçlü analjezik ve antiinflamatuvar etkilidir.

Akut otitis media destek tedavisinde dekonjestan, antihistaminik ve kortikosteroidler önerilmemektedir.

5.1.5. Klinik İzlem

Uygun antimikrobiyal tedavi ile olguların çoğu 48-72 saat içinde düzelmektedir. Hastada 48-72 saatte düzelme yok ise tekrar muayene edilmelidir. Yeni bir enfeksiyon odağı, komplikasyonlar ve antimikrobiyal tedavi başarısızlığı açısından incelenmelidir. Antimikrobiyal tedavi başarısızlığı düşünüldüğünde antibiyotik değiştirilmeli ve tedavi 10 güne uzatılmalıdır. Tedavi değişiminde amoksisilin-klavulonik asit, ikinci kuşak sefalosporin (sefuroksim aksetil), üçüncü kuşak sefalosporinler (sefdinir, oral alamayan hastalarda seftriakson), florokinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin) seçilebilir.

Başlangıç tedavisi amoksisilin-klavulonik asit dışında bir antibiyotikse tedavi başarısızlığı durumunda yüksek doz amoksisilin-klavulonik asite (2x2 g/gün) geçilmeli ve tedavi süresi 10 gün olmalıdır.

Başlangıç tedavisi amoksisilin-klavulonik asit ise tedavi başarısızlığı durumunda seçilebilecek antibiyotikler:

- Seftinir 2x300mg veya 1x600 mg, 10 gün
- Sefpodoksim 2x200 mg, 10 gün
- Seftriakson 1x1-2 g iv (tedavinin üçüncü gününde klinik değerlendirme yapılır, tedavi süresi klinik yanıta göre belirlenir.)
- Levofloksasin 1x500mg, 5-10 gün
- Moksifloksasin 1x400 mg, 5-10 gün

Levofloksasin ve moksifloksasin diğer tedavi seçeneklerinin kullanılamadığı durumlarda son seçenek olarak düşünülmelidir.

Ağrı ve ateş antibiyotik tedavisine rağmen bir haftadır devam ediyorsa, ağrı geçtikten sonra tekrar başlamışsa (göze, enseye, kulak arkasına, boyuna yayılan ağrı), akıntı bir haftadır devam ediyorsa veya kesildikten sonra tekrar başladıysa, baş dönmesi, dengesizlik gibi yakınmalar varsa komplikasyonlar açısından değerlendirilmek üzere hasta sevk edilmelidir.

5.1.6. Komplikasyonlar

Tedaviye yanıtsız hastalarda komplikasyonlar açısından uyanık olunmalı ve fizik muayene ve nörolojik muayene dikkatli bir şekilde tekrarlanmalıdır. Radyoloji görüntüleme bulguları ile uzman düzeyinde değerlendirmelidir. İntrakraniyal ve intratemporal komplikasyonlar aşağıda belirtilmiştir.

İntrakraniyal
- Menenjit
- Lateral sinüs tromboflebiti
- Ekstradural apse
- Subdural apse

İntratemporal
- Mastoidit
- Petrozit
- Labirentit
- Periferik fasiyal paralizi

5.2. Efüzyonlu Otitis Media

Orta kulakta yoğun içerikli, tutkala benzer sıvı birikimi, dolgunluk hissi, duyma kaybı ile karakterize, ateş ve kulak ağrısının olmadığı uzun süreli klinik tablodur. Olgularının çoğu akut otitis media epizodunun ardından gelişir. Akut otitis media sonrası olguların %67'sinde orta kulakta efüzyon gelişir ve ortalama 23 gün sürer. Akut efüzyonlu otitis media olgularının yarısı bir ay içinde spontan iyileşir. Bir ay içinde düzelmeyen olgular kulak burun boğaz uzmanına sevk edilmelidir. Akut efüzyonlu otitis media olgularının çoğu spontan iyileşir. Antibiyotik, antihistaminik ve nazal steroidlerin tedavide yeri yoktur. Dekonjestanlar, alerjik rinit ve ÜSYE'de nazofarinks ödemi ve östaki fonksiyonunu düzeltici etkileri nedeniyle erişkinde etkili olabilir.

Üç aydan daha uzun süren akut efüzyonlu otitis media olgularında spontan gerileme olasılığı (%20-30) düşüktür. Üç aydan uzun süren olgularda altta yatan bir hastalık araştırılmalıdır. Paranazal sinüzit, tütün kullanımına bağlı adenoid hipertrofi, nazofarinks karsinomu efüzyonlu otitis mediaya neden olabilir. 12 haftada efüzyon düzelmiyorsa miringotomi ve tüp açısından değerlendirilmelidir.

5.3. Otitis Eksterna

Dış kulak yolu deri ve deri altı dokusunun enfeksiyonudur. Akut, kronik ve malign olmak üzere üç klinik formu vardır.

Akut otitis eksterna, dış kulak yolunun sellülitidir. Pseudomonas spp ve S. aureus en sık karşılaşılan etkenler olup olguların üçte biri polimikrobiyaldir. Klinik semptomlar ve bulgular kulak ağrısı, kulak kaşıntısı, dolgunluk hissi, işitme kaybı, kulak kepçesinde ve tragusta hassasiyet, dış kulak yolunda yaygın eritem ve kulak akıntısıdır.

Tedavide sistemik antibiyotiklerin yeri yoktur. Kulak zarında perforasyon olmayan olgularda topikal antiseptik ve antibiyotik içeren solüsyonlar tedavide kullanılır. Analjezikler ve antiinflamatuvar ilaçlar destek tedavisinde verilebilir.

Kronik otitis eksterna, üç aydan uzun süren olguları ifade eder. Altta yatan dermatolojik hastalıklar ve mantar enfeksiyonları önemli risk faktörleridir.

Malign otitis eksterna, ciddi bir klinik tablo olup yüksek ateş, genel durum bozukluğu ile birlikte kemik, kıkırdak, kan damarı gibi dış kulak yoluna komşu dokulara yayılım vardır.

Mortalite %15 oranındadır. Hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir. Diyabet, immünsüpresif hastalık gibi altta yatan hastalıklar araştırılmalıdır. Tanıda radyolojik görüntüleme, mikrobiyolojik kültür incelemeleri yayılım ve antibiyotik seçiminde yol göstericidir. Ampirik antimikrobiyal tedavi Pseudomonas spp. ve S. aureus'a karşı etkili olmalı ve parenteral uygulanmalıdır. Kültür sonuçlarına göre antimikrobiyal tedavi etkene yönelik olarak yeniden düzenlenmelidir. Tedavi süresi altı hafta olup beraberinde cerrahi debritman planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Celin SE, Bluestone CD, Stephenson J, Yılmaz HM, Collins JJ, Bacteriology of acute otitis media in adults. JAMA. 1991;266(16):2249.

2. Charles J L, Lawrence R Lustic, Marlene L Durand, Acute otitis media in adults, In Ed Lisa Kunins, www.uptodate.com ©2019 UpToDate.

3. Çelik H. Otitis Media, In Eds Özlü T, Özçelik U, Köksal İ. Erişkin ve Çocuklarda Solunum sistemi Enfeksiyonları, Temel Başvuru Kitabı, Nobel tıp Kitapevleri,1. Basım, 2014: 177-194.

4. Gilbert David N, Eliopoulos Goerge M, Chambers Henry F, Saag Michael S, The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019.

5. Leskinen K, Jero J. Acute complications of otitis media in adults. Clin Otolaryngol 2005;30:511.

6. Monasta L, Ronfani L, Marchetti F, et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. PLoS One 2012; 7:36226.

KONU 6

ERİŞKİNDE TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİDE AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Bölüm Yazarı: Prof. Dr. Emine ALP MEŞE
Prof. Dr. Ayşegül ULU KILIÇ

Pnömoni, alveolar hava boşluğunun eksuda, inflamatuvar hücre ve fibrinle dolması ve etkilenen alanın konsolidasyonu ile karakterize akciğer parankiminin enfeksiyonudur. Yıllık pnömoni insidansı %0,28-1,16 arasında değişmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü ve Başkent Üniversitesi tarafından gerçekleştirilen Ulusal Hastalık Yükü ve Maliyet Etkinlik Projesi sonuçlarını açıklayan ve Aralık 2004'te yayınlanan final rapora göre hane halkı araştırmasında son iki ay içerisinde hekim tanısı konulmuş ilk 20 akut ve kronik hastalık arasında pnömoniler %1,15 sıklık ile 15. sırada yer almıştır. Sağlık ocaklarına başvuru nedenlerini irdeleyen bir çalışmada benzer şekilde olguların %2,8'inin alt solunum yolu, %22,9'unun da üst solunum yolu enfeksiyonu ile başvurduğu gösterilmiştir. Yine Sağlık Bakanlığı 2004 yılı sağlık istatistikleri gözden geçirildiğinde, tüm hastane yatışlarının %1,9'unu pnömoni hastalarının oluşturduğu dikkat çekmektedir.

Türk Toraks Derneği Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu tarafından ilk olarak 1998'de "Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi" hazırlanmıştır. En son 2009 yılında ise, Türk Toraks Derneği "Erişkinde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu" hazırlanmıştır. Bu uzlaşı raporu ile toplum kökenli pnömoni tanı ve tedavisinde hekimlere kılavuzluk etmek, yaklaşım farklılıklarını azaltmak, ilgili hekimler arasında dil birliği oluşturmak, doğrudan ve dolaylı maliyetleri düşürmek, uygunsuz ilaç kullanımını azaltmak, mortalite ve morbiditeyi azaltmak hedeflenmektedir. Toplum kökenli pnömonide birinci basamak sağlık kuruluşlarında antibiyotik kullanımı ile ilgili olarak hazırlanan bu yazıda bu uzlaşı raporu esas alınmıştır.

Pnömoni ile ilgili etkene, radyolojik bulgulara, klinik bulgulara, epidemiyolojik özelliklere, hasta özelliklerine dayalı birçok sınıflandırma mevcuttur (Tablo 6.1.).

Tablo 6.1. Pnömoni Sınıflandırılması

Etken	**Radyolojik bulgular**	**Klinik bulgular**	**Epidemiyolojik özellikler**	**Hasta özelliklerine dayalı**
Bakteriyel Viral Fungal Paraziter	Lober İntersitisyel vb.	Tipik Atipik	**Toplum kökenli** Sağlık Hizmeti Kökenli Hastane kökenli YBÜ kökenli	Mekanik ventilasyonla ilişkili İmmünsüpresyon varlığında

Bakteriyel pnömoni ile viral pnömoninin kesin ayrımı etkenin gösterilmesine dayanır. Ancak viral enfeksiyonların mevsimsel dağılımı, yaşa özgü enfeksiyon oranları, klinik, radyolojik bulgular ve akut faz reaktanlarının birlikte değerlendirilmesi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Klinik olarak bakteriyel pnömoni genellikle ani başlar ancak birkaç günlük bir viral üst solunum yolu enfeksiyonunu izleyebilir. Hasta daha toksik görünür. Viral pnömoni daha tedrici başlar, hasta daha az toksik görünür fakat adenovirus ve influenzanın da ağır pnömoni yapabileceği unutulmamalıdır. Wheezing varlığı viral enfeksiyonu düşündürür. Bakteriyel pnömonilerde ise dinleme bulguları daha çok bir alana sınırlıdır. Yan ağrısı ve karın ağrısı bakteriyel pnömonilere eşlik edebilir (Tablo 6.2.).

Tablo 6.2. Bakteriyel ve Viral Pnömonilerde Klinik Belirti ve Bulgular

	Viral Pnömoni	**Bakteriyel Pnömoni**
Yaş	<5 yaş	Erişkin
Epidemik durum	Viral enfeksiyon epidemisi	-
Hastalık öyküsü	Yavaş başlangıç	Hızlı başlangıç
Klinik	Rinit, wheezing	Yüksek ateş, takipne
Biyomarker Beyaz küre sayısı CRP Prokalsitonin	 $<10x10^9$ hücre/L <20 mg/L <0,1µ/L	 $>15x10^9$ hücre/L >60 mg/L >0,5µ/L
Akciğer grafisi	İnterstisyel infiltrasyon	Lober alveolar infiltrasyon
Antibiyotik tedavisine cevap	Yavaş veya cevapsız	Hızlı

Legionella pneumophilia atipik pnömoni etkenlerinden biridir. İnsanda enfeksiyon, sularda kolonize olmuş Legionella'ların inhalasyonu veya aspirasyonuyla gelişir. Legionella enfeksiyonları asemptomatik seyredebileceği gibi pontiak ateşi ve lejyoner hastalığı olarak da ortaya çıkabilir. Lejyoner hastalığı, akciğer tutulumunun ön planda olduğu multisistemik bir hastalık tablosuna yol açar. Pontiak hastalığı ise hafif ve kendiliğinden düzelen grip benzeri bir hastalık tablosudur. Hafif ateş, miyalji, baş ağrısı görülebilir ve 2-5 gün içinde kendiliğinden düzelir. Altta yatan kronik bir hastalığın olması (KOAH, immünsüpresyon), sigara içimi ve ileri yaş lejyoner hastalığı riskini artırmaktadır. Tedavide florokinolonlar ve makrolidler kullanılır. Tedavi süresi 5-10 gündür ve immünsüprese hastalarda üç haftaya kadar uzatılabilir.

Chlamydophilia pneumoniae üst solunum yolu enfeksiyonları, akut bronşit ve pnömoniye neden olabilir. Ateş, miyalji, konfüzyon gibi konstitisyonel semptomlarla birlikte pnömoni olgularında öksürük, balgam, dispne, wheezing, göğüs ağrısı ve hemoptizi görülür.

Bulantı, kusma ve ishal gibi gastrointestinal sistem belirtileri de eşlik edebilir. Akciğer grafisinde genellikle tek taraflı alveolar infiltrasyon veya bronkopnömoni vardır. Tedavide makrolidler, doksisiklinler ve florokinolonlar önerilir.

Mycoplasma pneumoniae çoğunlukla okul çağı çocukları ve gençleri etkiler. Klinik tablo çoğunlukla hafif olduğundan üst solunum yolu enfeksiyonları ile karışabilir. Yakın temaslılarda salgına neden olabilir. Miyalji, yorgunluk, servikal adenopati ve kuru öksürük gibi semptomlar görülebilir. Akciğer grafisinde interstisyel infiltrasyon ve tomurcuklanmış ağaç görünümü vardır. Deri (eriteme nodosum, lökositoklastik vaskülit, Steven Johnson Sendromu), gastrointestinal sistem (akut hepatit), santral sinir sistemi (ensefalit, aseptik menenjit) ve kardiyovasküler sisteme (kardiyak trombüs, Kawasaki) ait ekstrapulmoner bulgular saptanabilir. Tedavide makrolidler, doksisiklin ve florokinolonlar önerilir.

6.1. Toplum Kökenli Pnömonide Tanı

Toplum kökenli pnömoni tanısında uygun semptomlar ve fizik muayene bulgularının varlığında ve -eğer mümkünse- alınan akciğer radyogramlarında infiltratların gözlenmesi tanı için yeterlidir. Hastanın anamnezinde, altta yatan hastalıklar, konak savunmasında bozulmaya neden olan faktörler, spesifik patojenlere maruziyet, meslek, hayvanlarla temas, iki hafta içinde lejyonella yönünden seyahat öyküsü sorgulanmalı ve influenza gibi mevsimsel hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır.

Tipik atipik pnömoni ayırımı özellikle ampirik antibiyotik tedavisi düzenlenirken yol gösterici olabilir. Eğer, klinik tablo tipik pnömoniye uyuyorsa (akut ve gürültülü başlangıç, üşüme titremeyle yükselen ateş, plöretik ağrı, pürülan balgam, lökositoz, PNL hakimiyeti, fizik muayenede konsolidasyon bulguları ve/veya akciğer radyogramında lober tutulum) öncelikle pnömokoksik pnömoni düşünülmelidir. Atipik pnömoni ise daha çok genç kişilerde ateş, halsizlik, baş ağrısı gibi prodromal belirtiler ile birlikte subakut bir başlangıç, kuru veya mukoid balgamla birlikte olan öksürük, hırıltılı solunum gibi yakınmalarla karakterize olup artralji, miyalji, baş ağrısı ve karın ağrısı gibi ekstrapulmoner belirtiler eşlik edebilir. Genç, ayaktan hastalarda ateş ve balgamın olmaması pnömoniyi önemli oranda ekarte ettirir ancak yaşlı hastalarda çoğunlukla klasik pnömoni bulguları olmayabilir. Bu hastalar halsizlik, güç kaybı ve bilinç değişikliği ile başvurur.

6.1.1. Fizik muayene

Pnömonili olgularda fizik muayenede, ateş, ral, perküsyonda matite, taşikardi, takipne, bronşial solunum sesleri ve tubersufl görülebilir. Plevral sürtünme sesleri ve fokal fremitusta artış nadirdir ancak olması tanı koydurur.

6.1.2. Radyolojik inceleme

Semptom ve fizik muayene bulguları ile pnömoni düşünülen hastalarda mümkünse akciğer grafisi çektirilmelidir. Klinik kuşku durumunda, arka-ön akciğer radyogramı pnömoniyi desteklemiyorsa, kalp ve diyafram arkası alanları değerlendirmek amacıyla sol yan

grafi de istenmelidir. Akciğer grafisi hem tanıda hem de ayırıcı tanıda (pulmoner emboli, akciğer ödemi, astım, vb.), eşlik eden patolojilerin ve komplikasyonların (ampiyem, apse, vb.) saptanmasında yardımcıdır. Akciğer grafisindeki görünümden kesin etiyolojik tanıya varmak zordur ancak tüberküloz gibi belirli etiyolojilerin ayırıcı tanısında yararlı olur. Lober konsolidasyon, kavitasyon ve plevral effüzyon daha çok bakteriyel etiyolojiyi düşündürür. Diffüz parankimal tutulum ise lejyonella veya viral pnömoniyi düşündürür. Pnömonili bir hastada akciğer radyogramı, pnömoninin ilk 24 saatinde, dehidratasyon durumunda, Pneumocystis (carinii) jiroveci pnömonisinde (%10-30 oranında) ve ciddi nötropeni varlığında normal görünümde olabilir.

6.1.3. Laboratuvar inceleme

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin pnömoni tanısındaki katkıları sınırlıdır. Hastalık prognozunun tayininde, hastaneye yatış kararı verilmesinde, tedavi seçiminde ve antibiyotik dozunun belirlenmesinde ise yararlıdır. Solunum sıkıntısıyla başvuran hastalarda nabız oksimetresiyle oksijenizasyon değerlendirilmelidir. Pnömonili bir hastada siyanoz, ciddi dispne, hipotansiyon, KOAH, bilinç bulanıklığı varsa kan gazlarına mutlaka bakılması gerekir.

Tam kan sayımı, BUN, serum elektrolitleri, kreatinin, karaciğer transaminazları, akciğer radyogramı, balgamın gram boyaması, oksijen satürasyonu ölçümü gibi incelemeler imkan varsa yapılmalıdır. Balgam kültürü, kan kültürü, serolojik inceleme, idrarda legionella antijeni, idrarda pnömokok antijeni gibi testlerin yapılmasına gerek yoktur. NICE rehberi (Aralık 2014) rutin olarak CRP bakılmasını ve antibiyotik tedavisi kararında dikkate alınmasını önermektedir.

6.2. Toplum Kökenli Pnömonide Tedavi

CURB-65 skorlama sistemi mortalite riski yüksek hastaları ayırt etmek için tanımlanmış bir puanlama sistemi olup birinci basamakta bile kolaylıkla uygulanabilir. Bu skorlama sisteminde her bir kriterin varlığı 1 puan ile skorlanır (Tablo 6.3.).

- **C**onfusion (Konfüzyon)
- **U**rea (Üre) >42.8 mg/dL, (BUN ölçülüyorsa >20 mg/dL [7 mmol/l])
- **R**espiratory rate (Solunum sayısı) ≥30/dk.
- **B**lood pressure (Kan basıncı) (Sistolik <90 mmHg veya Diyastolik ≤60 mmHg)
- **Yaş ≥ 65 yıl**

Tablo 6.3. CURB-65 Skoruna Göre Tedavi Planı

CURB-65 skoru	Tedavi planı
0-1	Ayaktan tedavi
2 veya üstünde	Hastanede yatarak tedavi

Serum üre düzeyinin bakılamadığı durumlarda, idrar miktarının azalması dikkate alınabilir veya üre ölçümünün dâhil edilmediği CRB-65 indeksi kullanılabilir. Buna rağmen, hastaneye yatış kararının klinik bir karar olduğu unutulmamalıdır. Hastanın klinik durumu gözden geçirilmeli; oral alım bozukluğu, evsiz, tek başına yaşayan yaşlı hasta, kan şekeri regülasyonu bozulan diabetes mellitus, semptomlar düzelmediğinde sağlık kuruluşuna ulaşmada sorun yaşayabilecek hastalarda yatarak tedavi için bir üst sağlık kurumuyla iletişim kurulmalıdır.

Toplum kökenli pnömoni olgularında en iyi koşullarda etkenlerin ancak %40–50'si belirlenebilmektedir. Olguların %8–30'unda birden fazla etken söz konusudur. Değiştirici faktörler yokluğunda en sık görülen etkenler; *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, Chlamydophila pneumoniae* ve respiratuvar virüslerdir (İnfluenza A ve B, adenovirüs, Respiratuvar sinsityal virüs, parainfluenza). Bazı bakteriler ile pnömoni gelişmesinde rol oynayabilecek risk faktörleri Tablo 6.4'te sunulmuştur. Endemik bölgede (Suudi Arabistan, Kore) son 15 gün içinde bulunma ve endemik bölgede bulunan ve solunum sistemi enfeksiyonu bulgularına sahip kişi ile 15 gün içinde temas öyküsü olan hastalarda MERS Coronavirüs, son 10 gün içinde Çin'de bulunma öyküsü olan hastalarda İnfluenza A H7N9 ve grip bulguları olan kişi ile 10 gün içinde temas, kanatlı hayvan üretim tesislerinde çalışma ve hasta kanatlılarla yakın temas olanlarda ise farklı influenza virüsleri ile pnömoni etkeni olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tablo 6.4. Bazı Bakteriler ile Pnömoni Gelişmesinde Rol Oynayabilecek Risk Faktörleri

Gram negatif enterik bakteriler Bakımevinde yaşama Eşlik eden kardiyovasküler hastalık Birden fazla eşlik eden hastalık Yakın geçmişte antibiyotik kullanımı	***Haemophilus influenzae*** Sigara kullanımı öyküsü KOAH
Pseudomonas aeruginosa Yapısal akciğer hastalığı (bronşektazi, kistik fibroz, ağır KOAH) Kortikosteroid tedavisi (prednizon >10 mg /gün) Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (son bir ayda 7 günden daha uzun) Malnütrisyon	***Staphylococcus aureus*** Bakımevinde yaşama Yakın zamanda grip geçirmiş olma IV madde bağımlılığı
Anaerop bakteriler Periodontal hastalık, kötü ağız hijyeni Aspirasyon kuşkusu IV madde bağımlılığı Tıkayıcı bronş patolojileri	***Legionella pneumophila*** İleri yaş, malignite, KOAH, kortikosteroid tedavisi Sigara kullanımı öyküsü Yakın zamanda konaklamalı seyahat, otel, ofis ortamında kalma Ev su tesisatında değişiklik

Değiştirici faktör bulunmayan hastalar Grup IA olarak sınıflanır ve bu grupta ampirik tedavi düzenlenirken sendromik yaklaşım (tipik-atipik pnömoni ayrımı) yol gösterici olabilir. Eğer, klinik tablo tipik pnömoniye uyuyorsa öncelikle pnömokoksik pnömoni düşünülmelidir. Bu olgularda aşırı duyarlılık yoksa yüksek doz (3 g/gün) amoksisilin tedavisi ilk seçenek olmalıdır. Sefalosporinler (ikinci kuşak) penisilinlere alternatif olarak düşünülmemelidir. Ekstrapulmoner bulgular ve yukarıda tanımlanan tipik pnömoni bulgularının yokluğu veya penisilin alerjisi olanlarda makrolid grubundan bir antibiyotik (eritromisin veya daha az gastrointestinal yan etkileri ve daha iyi farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle klaritromisin, azitromisin gibi makrolidler) seçilmelidir. Sonuçlara aynı gün içinde ulaşabilen hastalarda CRP normal ve klinik durum iyiyse etken viral olabilir. Günlük hasta izlemi ile antibiyotik tedavisi ertelenmelidir.

Tipik/atipik pnömoni gibi bir sendromik yaklaşımın yapılamadığı olgularda yine makrolid ilk seçenek olmalıdır. Amoksisilin kullanılıp yanıt alınamayan hastalara tek başına makrolid başlanır. Tek başına makrolid kullanımında dikkatli olunmalı, pnömokoklarda bölgesel makrolid direncinin yüksek olduğu biliniyorsa tercih edilmemelidir.

Tablo 6.5'teki değiştirici faktörlerinden en az birini taşıyan olgular, Grup IB olarak sınıflandırılır. Bu grupta, Grup IA'daki patojenlere ilaveten karma infeksiyon (bakteri+bakteri/atipik ajan) ve enterik Gram-negatiflere bağlı pnömoni olguları yer almaktadır. Önerilen tedavi 2. kuşak sefalosporin (sefuroksim, sefprozil, sefaklor) veya 3. kuşak sefalosporin (sefiksim, sefditoren) veya beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin (amoksisilin-klavulonat)'dir. Atipik etken düşünülen olgularda tedaviye bir makrolid veya doksisiklin eklenmelidir.

Tablo 6.5. Pnömoni Tedavisinde Dikkate Alınması Gereken Değiştirici Faktörler

- 65 yaş ve üzeri
- Eşlik eden hastalık o KOAH o Bronşektazi o Kistik fibroz o Diyabet o Böbrek hastalığı o Konjestif kalp yetmezliği o Karaciğer hastalığı o Malignite o Nörolojik hastalık
- Bir yıl içinde pnömoni tanısı ile yatış
- Aspirasyon şüphesi
- Splenektomi
- Alkolizm
- Malnütrisyon
- Bakımevinde yaşama
- Kortikosteroid kullanımı (Prednizolon ≥10 mg/gün, 3 ay süreyle)
- İmmünosüpressif tedavi
- İnfluenza sonrası gelişen pnömoni

6.3. Destek Tedavisi

Göğüs fizyoterapisinin tedaviye ek katkısı yoktur. Postural drenaj için baş aşağı pozisyonun yararlı katkısı kanıtlanmamıştır. Mukolitik ilaçlar önerilmez. Nebülize bronkodilatatörler veya serum fizyolojik kullanımı hastalığın gidişine ek katkıda bulunmaz. Oral ya da inhale steroid desteğinin hastalığın gidişini iyileştirdiğine dair kanıt yoktur.

6.4. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Hasta 48 saat sonra değerlendirilir. Hasta risk faktörü taşımıyorsa ve komplikasyon gelişmemişse ateş 2-4 günde düşer, beyaz küre ilk haftada normale döner. Fizik bulgular ilk haftada düzelmeyebilir ve radyolojik düzelme dört haftadan uzun sürebilir.

6.5. Tedavide Dikkat Edilecek Konular

Antibiyotikler reçete edilirken çalışılan bölgede referans bir laboratuvar varsa yerel duyarlılık sonuçlarına önem verilmelidir. Tedaviye başlamak için süre dört saati geçmemelidir. Makrolidler direnç oranının yüksek olduğu bölgelerde pnömokok pnömonisi tedavisinde dikkatle kullanılmalıdırlar. İntramüsküler prokain penisilin yeterli serum konsantrasyonuna ulaşmadığı için bakteriyemi ile seyreden pnömokok pnömonisinde yeterli olmayabilir. Tedavi 48-72 saat sonunda yeniden değerlendirilmelidir. Amoksisilin tedavisine yanıt vermeyen olgularda atipik bakteri enfeksiyonu düşünülerek makrolid tedavisine geçilebilir. Radyolojik yanıt klinik yanıttan daha geç olacağı için komplikasyon düşünülmeyen hastalarda erken dönemde radyolojik kontrol önerilmez. Gebelerde beta-laktam antibiyotiklerin kullanımı güvenlidir. Gebelerde eritromisin ve azitromisin “B” kategorisinde, diğer makrolidler “C” kategorisinde yer alırlar. Bradikardisi olanlarda, aritmi tedavisi alanlarda ve yaşlı hastalarda azitromisin ile ölümcül kardiyak aritmiler görülebilir. Respiratuvar kinolonların yaygın kullanımından (levofloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin) mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Tedavi süresine klinik yanıta göre karar verilmelidir fakat hastane yatış endikasyonu olmayan hafif toplum kökenli pnömoni olgularında tedavi, ateş düştükten sonra beş gün ile sınırlandırılmalıdır. Atipik pnömonilerin tedavi süresi 14 gündür. Tedavi başlanan hastalarda antibiyotiklerin yan etkileri konusunda bilgi verilmeli ve özellikle hangi durumlarda acil olarak sağlık kurumuna başvurmaları gerektiği konusunda bilgi verilmelidir. Toplum kökenli pnömonide başarılı tedaviye rağmen “post inflamatuvar” yanıt nedeniyle öksürük yanı sıra halsizlik gibi şikâyetlerin süresinin uzayabileceği hastaya anlatılmalıdır.

Kinolonlar, ilk seçenek tedavi alternatiflerinin kullanılmadığı durumlarda oral yoldan kullanılabilecek yegâne ilaçlardır. Fakat sadece kendilerine karşı değil diğer antibiyotiklere karşı da direnç gelişmesinde rol oynarlar. Yaygın kullanım ve direnç gelişmesi durumunda tüm hastalar hastaneye yatırılmak durumunda kalabilir. Tüm bu nedenlerle hiçbir toplum kökenli pnömoni tedavi rehberinde birinci seçenek ilaç değildir.

Tedaviye yanıt vermeyen hastalarda aşağıda belirtilen durumlar akla gelmelidir.

- Uygunsuz antibiyotik kullanımı (etkinlik, doz, doz aralığı),

- İlaç direnci,
- Hastanın tedaviye uyumsuzluğu,
- Komplikasyon gelişmesi (apse, ampiyem, endokardit, dekübit yarası, kateter enfeksiyonu),
- Beklenmedik bir etkenle enfeksiyon (*M. tuberculosis, P. jiroveci, C. burnetii*),
- Önceden bilinmeyen bir immünosüpresyon,
- Enfeksiyon dışı bir nedenin varlığı (bronş kanseri, akciğer embolizmi, konjestif kalp yetmezliği, bronşiyolitis obliterans organize pnömoni, Wegener granülomatozu ve eozinofilik pnömoni).

6.6. Toplum Kökenli Pnömonide Korunma

Pnömokok aşısı önerilen bireyler aşağıda belirtilmektedir.

- 65 yaş ve üzeri bireyler,
- Kronik hastalıkları olan bireyler (yaş ≥65 veya FEV1 <%40 olan KOAH'lılar ile bronşektazi, pnömonektomi, kardiyovasküler, renal ve hepatik hastalıklar ve diabetes mellitus),
- Kronik alkolizmi olan bireyler,
- Dalak disfonksiyonu veya splenektomisi olan bireyler,
- İmmün yetmezliği olan ve immünsüpressif tedavi alan bireyler
- Beyin-omurilik sıvısı kaçağı olan bireyler
- Pnömokok hastalığı veya komplikasyon riskinin artmış olduğu şartlarda yaşayan bireyler.

Grip aşısı önerilen bireyler aşağıda belirtilmiştir.

- 65 yaş ve üzeri bireyler,
- Kronik akciğer hastalıkları (KOAH, bronşektazi, bronş astması) olan bireyler,
- Kronik kardiovasküler hastalıkları olan bireyler,
- Diyabetes mellitus, böbrek fonksiyon bozukluğu, çeşitli hemoglobinopatileri olan ve bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler,
- Yüksek riskli hastalarla karşılaşma olasılığı olan hekim, hemşire ve yardımcı sağlık personeli,
- Grip yönünden riskli şahıslarla birlikte yaşayan bireyler,
- Güvenlik görevlileri, itfaiyeciler gibi toplum hizmeti veren bireyler,
- Grip sezonunda gebeler.

Normal ve risk grubundaki erişkinlerde uygulanacak aşı şeması Tablo 6.6'da verilmiştir.

Tablo 6.6. Normal ve Risk Grubundaki Erişkinlerde Uygulanacak Aşı Şeması

Aşı	18-49 yaş	50-64 yaş	≥ 65 yaş
Tetanoz, difteri (Td)	Her 10 yılda bir rapel doz aşı		
Kızamık (K) Kızamık, Kızamıkçık, Kabakulak (KKK)	1 veya 2 doz aşı		
Hepatit B	3 doz aşı (0, 1, 6. Aylar)		
İnfluenza	Yılda 1 doz aşı		Yılda 1 doz aşı
Pnömokok (polisakkarit)	1-2 doz aşı		1 doz aşı
Hepatit A	2 doz aşı (0, 6-18. aylar)		
Suçiçeği	2 doz aşı (0, 1 ya da 2. aylar)		
Meningokok	1 ya da daha fazla doz aşı		

İmmünitesi ve kontrendikasyonu olmayan tüm bireyleri kapsar.

Risk faktörü olan ve kontrendikasyonu olmayan bireyleri kapsar.

Daha önce hiç aşı olmamış olanlara önce PCV13 (konjüge aşı,), sekiz hafta sonra PPSV23 (polisakkarit aşı). Daha önce PPSV23 (polisakkarit aşı) olmuşsa, >bir yıl sonra PCV13 (konjüge aşı) yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bülbül Y. Türkiye'de toplumda gelişen pnömoni verileri. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2:1-10

2. Toraks Derneği. Toplum kökenli pnömoni: tanı tedavi rehberi. Toraks Bül 1998; 3(1; Ek 1): 2-14.

3. Türk Toraks Derneği Erişkinlerde Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi, 2009;10(Ek 9):1-18.

4. IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults. Clin Infect Dis. 2007 Mar 1;44 Suppl 2:S27-72.

5. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, Lewis SA, Macfarlane JT. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. Thorax. 2003 May;58(5):377-82.

6. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2015 (http://ecdc.europa.eu/en/publications/surveillance_reports/arhai/pages/annualantimicrobial-resistance-surveillance-report.aspx)

7. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Lancet. 2011 Apr 9;377(9773):1264-75.

8. Sharma L, Losier A, Tolbert T, Dela Cruz CS, Marion CR. Atypical Pneumonia: Updates on Legionella, Chlamydophila, and Mycoplasma Pneumonia. Clin Chest Med. 2017 Mar;38(1):45-58. doi: 10.1016/j.ccm.2016.11.011. Epub 2016 Dec 24.

9. Oncu S, Erdem H, Pahsa A. Therapeutic options for pneumococcal pneumonia in Turkey. Clin Ther. 2005 Jun;27(6):674-83.

10. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. Clin Microbiol Infect. 2011 Nov;17 Suppl 6:E1-59.

11. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html

KONU 7

ERİŞKİNDE KOAH ALEVLENMELERİNDE AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Bölüm Yazarı: Prof. Dr. Abdullah SAYINER

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ülkemizde üçüncü en büyük ölüm nedenidir. Alevlenme döneminde meydana gelen ya da ağırlaşan solunum yetmezliği sıklıkla ölüme yol açmaktadır. Alevlenmeler ayrıca hastanın semptomlarının artmasına, yaşam kalitesinin bozulmasına, solunum fonksiyonlarında daha hızlı azalmaya ve iş gücü kaybı nedeniyle ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Bu nedenle alevlenmelerin önlenmesine yönelik girişimlerde bulunulması ve alevlenmelerin kanıta dayalı yöntemlerle etkin tedavisi çok önemlidir.

KOAH alevlenmelerinin yaklaşık %70' inin enfeksiyöz kökenli, bunların yaklaşık %50' sinin bakteriyel olduğu bilinmektedir. Diğer %20 virüslere bağlıdır ve geride kalan %30' luk bölüm çevresel ve mesleksel toz ya da kimyasal maruziyetini, kardiyak sorunları (kalp yetmezliği, aritmiler vb.), pulmoner emboli ve pnömotoraks gibi akciğer sorunlarını içermektedir. Dolayısıyla KOAH alevlenmesiyle başvuran hastaların yaklaşık sadece yarısında antibiyotik endikasyonu bulunabilmekte ve bu hastaların ayırt edilmesi -pürülan balgama ek olarak bir semptomun olması- gerekmektedir.

7.1. Hangi Hastalara Antibiyotik Verilmelidir?

Çok sayıda klinik çalışma, alevlenmelerde antibiyotik kullanımının yararını göstermiştir. Antibiyotik kullanımı tedavi başarısızlığı riskini azaltmaktadır. Ancak, bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olmayan alevlenmelerde gereksiz antibiyotik kullanılmaması için, antibiyotik tedavisinden yarar görecek hastaların doğru belirlenmesi gereklidir. Bu amaçla en sıklıkla Anthonisen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elde edilen kriterler kullanılmaktadır. Buna göre, KOAH alevlenmesinin üç temel yakınması dispnede artış, balgam miktarında artış ve pürülan balgam çıkarmadır. Bu semptomlardan her üçünün de bulunduğu hastaların antibiyotik tedavisinden en çok yarar gördüğü belirlenmiştir. Bunun yanısıra, pürülan balgam ile birlikte bir semptomu daha olan hastalar da antibiyotik tedavisinden yarar görmüştür. Pürülan balgamı olmayan hastalar ve yalnızca bir semptomu olanlarda antibiyotik tedavisi herhangi bir yarar sağlamamıştır. Dolayısıyla, KOAH alevlenmelerinde antibiyotik tedavisi klinik endikasyonları, her üç semptomun bulunması ya da pürülan balgama ek olarak bir semptomun olmasıdır.

Diğer yandan, yalnızca klinik kriterlerin kullanılmasının, klinisyenlerce kolay uygulanabilir olmakla birlikte -pürülan balgamın enfeksiyon dışı durumlarda da görülebilmesi nedeniyle- yanlış yönlendirici olabileceği savunulmaktadır. Bu amaçla, olanak varsa serum CRP ölçümü antibiyotik başlama kararını vermede yararlı olabilir. Serum CRP düzeyinin 40 mg/L'nin üzerinde olduğu ya da 20-40 mg/L arasında olup ek olarak pürülan balgam tanımlayan hastalara antibiyotik verilmesi önerilmektedir. Benzer şekilde, serum prokalsitonin düzeyinin 0,25 ng/mL'nin üzerinde olması da bakteriyel enfeksiyonu düşündürmekte; 0,1 ng/mL'nin altında olması antibiyotiklerin bir yarar sağlamayacağını göstermektedir ancak bu biyogöstergenin analizi daha pahalıdır ve pek çok sağlık kuruluşunda bakılmamaktadır.

7.2. Alevlenmelerden Hangi Etkenler Sorumludur, Hangi Antibiyotikler Seçilebilir?

KOAH alevlenmelerine en sık neden olan etkenler *H. influenzae, S. pneumoniae* ve *M. catarrhalis*'tir; bu nedenle, ayaktan tedavi edilen hastalarda öncelikle beta-laktam+beta-laktamaz inhibitörü ya da 2. kuşak sefalosporinler önerilmektedir. Son bir yıl içinde en az üç kez alevlenme geçirme öyküsü olan ya da kardiyopulmoner komorbiditesi olan ya da ağır havayolu obstrüksiyonu bulunan (FEV1<%50) hastalarda ise, enterik Gram negatif basillerin etken olma olasılığı yüksektir ve olanak varsa öncelikle kültür için balgam örneği alınmalı ve beta-laktam ve beta-laktamaz inhibitörü, 2. ya da 3. kuşak sefalosporin ya da solunum kinolonları (moksifloksasin, levofloksasin, gemifloksasin) seçeneklerinden biri ampirik olarak başlanmalıdır. Genel olarak, son 3 ay içinde bir antibiyotik kullanıldıysa, bu defa farklı sınıftan bir antibiyotik kullanılması (örneğin, beta-laktam kullanılmışsa, bu defa kinolon ya da tersi) önerilir. Antibiyotik tedavisi kültür ve duyarlılık testi sonuçlarına göre yeniden gözden geçirilmelidir.

KOAH alevlenmelerinden *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu da sorumlu olabilir. *Pseudomonas* enfeksiyonu için risk faktörleri, son üç ay içinde hastaneye yatış ya da antibiyotik kullanım öyküsü, ağır solunum yetmezliği varlığı ve önceki alevlenmede ya da stabil dönemde balgamda *P. aeruginosa* saptanmasıdır. Bu risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda da öncelikle balgam kültürü için örnek alınmalı ve hastanın ayaktan ya da yatarak tedavi edilme kararına göre ampirik olarak oral siprofloksasin ya da levofloksasin ($\geq$ 750 mg/gün) ya da parenteral bir anti-*Pseudomonas* antibiyotik (seftazidim, sefoperazon, sefepim, piperasilin-tazobaktam, karbapenem vb.) başlanmalıdır.

Duyarlılık testi sonuçlarına göre verilen tedavi yeniden gözden geçirilirken, olanak varsa deeskalasyon (etkene yönelik daha dar spektrumlu antibiyotik seçimi) yapılması ihmal edilmemelidir.

7.3. Alevlenmelerde Antibiyotik Tedavi Süresi Ne Olmalıdır?

Bu konuda yapılmış yeterli sayıda ve nitelikte bilimsel çalışma olmamakla birlikte var olan veriler 5 günlük antibiyotik tedavisinin yeterli olduğunu düşündürmektedir. Genel olarak antibiyotik kesilmeden önce hastanın enfeksiyon ile ilişkili temel semptomlarında (balgam pürülansı ve miktarı) düzelme olması beklenir ancak özellikle eşlik eden bronşektazisi olan hastalarda balgam miktarının ve pürülansının tümüyle düzelmeyebileceği unutulmamalıdır. Bu hasta grubunda, klinik parametrelere ek olarak lökosit sayısı ve CRP gibi biyogöstergelerin izlenmesi tedavi süresini belirlemede yararlı olabilir.

7.4. Alevlenmelerin Önlenmesi İçin Hekim Ne Yapabilir?

Enfektif KOAH alevlenmelerinin önlenmesinde temel araçlar influenza ve pnömokok aşılarıdır. Özellikle sık alevlenme geçiren KOAH hastalarının düzenli olarak influenza aşısı yaptırmaları gereklidir. Pnömokok bağışıklaması için, bir kez konjuge aşı, ardından bir yıl sonra

polisakkarid aşının yapılması önerilmektedir. Polisakkarid aşı -arada en az beş yıl olmak kaydıyla- 65 yaşından sonra bir doz daha yapılır.

KAYNAKLAR

1. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. Chest 2008; 133: 756-66

2. Llor C, Moragas A, Hernandez S, Bayona C, Miravitlles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:716-23

3. Vollenweider DJ, Frei A, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2018 Oct 29;10:CD010257

4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1987; 106: 196-204

5. Butler CC, Gillespie D, White P, Bates J, Lowe R, Thomas-Jones E ve ark. C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. New Engl J Med 2019;381: 111-20

6. Pantzaris ND, Spilioti DX, Psaromyalou A, Koniari I, Velissaris D. The use of serum procalcitonin as a diagnostic and prognostic biomarker in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a literature review update. J Clin Med Res 2018;10:545-51

7. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. Int J Infect Dis 2016; 48: 40-5

8. Stolbrink M, Amiry J, Blakey JD. Does antibiotic treatment duration affect the outcomes of exacerbations of asthma and COPD ? A systematic review. Chron Respir Dis 2018;15:225-40

9. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. Erişkin Bağışıklama Rehberi, 2. güncelleme, 2016. http://ekmud.org.tr/emek/rehberler/1-ekmud-rehberleri

KONU 8

ERİŞKİNDE GASTROENTERİTTE AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Bölüm Yazarı: Prof. Dr. Alpay AZAP

8.1. Epidemiyoloji

Akut gastroenterit tüm dünyada yaygın olarak görülen ve özellikle dehidratasyona hassas olan ileri yaş grubundaki kişilerde ve bebeklerde ölüme neden olabilen bir klinik tablodur. Beş yaş altı çocuklarda sıklığı %8'e ulaşırken erişkinlerde "bir önceki ay ishal oldunuz mu?" sorusuna "evet" yanıtını verenlerin oranı %3-7 arasında değişmektedir. Gastroenteritlerin önemini artıran bir durum salgınlar yapabilmesidir. Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009-2010 döneminde insandan insana bulaş tespit edilen 2.259 gastroenterit salgını gerçekleşmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün rakamlarına göre yılda bir milyar gastroenterit olgusu görülmekte ve çoğunluğu çocuk ve yaşlılar olmak üzere yaklaşık 1,4 milyon kişi hayatını kaybetmektedir.

Yüksek morbiditenin ve mortalitenin yanısıra gastroenteritler gereksiz antibiyotik kullanımının da önemli nedenleri arasında yer almakta, antibiyotik direncinin yaygınlaşmasına neden olmaktadır. Gastroenteritlerin büyük kısmı viral kaynaklı olup kendini sınırlasa da tetkik ve tedavi maliyetleri ciddi boyutlara ulaşabilmektedir. Örneğin Mayıs-Haziran 2011'de Almanya'da başlayıp 13 Avrupa Birliği ülkesine yayılan salgında toplam 4.000 kişi etkilenmiş, 53 ölüm görülmüş ve salgının kontrol altına alınabilmesi için iki milyar dolar harcanmıştır.

8.2. Tanımlar

Akut gastroenterit ishalin az olduğu veya hiç olmadığı akut başlangıçlı kusma olarak seyredebileceği gibi çoğunlukla ishalle karakterizedir. İshal; günde en az 3 defa yumuşak, sulu dışkılama olarak tanımlanmaktadır. Süre olarak 14 günü aşmayan ishale akut ishal denmektedir. Akut ishal; inflamatuvar ishal ve inflamatuvar olmayan ishal (akut sulu ishal) olarak ikiye ayrılır. Akut inflamatuvar ishal genellikle 38°C üzerinde ateş, karın ağrısı, tenezm ve dışkıda kan ve/veya mukus bulunması ile karakterlidir. Akut inflamatuvar olmayan (sulu) ishalde ise ateş 38°C'nin altında olup bulantı, nadiren kusma ile birlikte bol miktarda kansız dışkılama söz konusudur. Akut sulu ishalde dışkıda mukus görülebilir.

Süre olarak 14 günden uzun 30 günden kısa süren ishale persistan ishal, bir aydan uzun süren ishale ise kronik ishal denmektedir.

Tanımlar olası etkene işaret etmesi nedeniyle önemlidir. Belli klinik tablolara neden olan etkenler Tablo 8.1'de gösterilmiştir. Genel olarak gastroenteritlerin %70-90'ının virüslerden kaynaklandığını, bakterilerin %10-20, parazitlerin ise %5-10'undan sorumlu olduğu bildirilmektedir. Coğrafik bölgeler, sosyoekonomik düzey, göç, savaş, doğal afetler vb. durumlarda oranlar değişse de virüsler her koşulda ve her konak grubunda en sık gastroenterit yapan mikroorganizmalardır. Bu nedenle gastroenterit tedavisinde antibiyotiklerin az bir hasta grubunda yeri olduğu unutulmamalıdır.

Gastroenterite; insan kalisivirüslar (norovirüs, sapovirüs, lagovirüs, vesivirüs), Rotavirüs, Adenovirüs, Astrovirüs, Enterovirüs, Koronavirüs, Torovirüs, Pikobirnovirüs, Bokavirüs, Parvovirüs B19, CMV vb. çok sayıda virüs neden olur. Benzer bulaşma özellikleri ve klinik bulgularının olması, tanı testlerinin sınırlı olması nedeniyle hangi virüsün etken

olduğu söylenemese de gastroenteritle gelen hastada etkenin virüs olduğunu düşündüren belli başlı bulgular vardır. Viral gastroenteritler sporadik olmaktan çok salgın şeklinde ortaya çıkarlar. Ateşin genellikle olmadığı veya subfebril olduğu, ani başlangıçlı kusma ve orta şiddette sulu kansız, mukussuz ishal tablosu viral etkenleri düşündürmelidir. Bunların yanı sıra viral gastroenteritlerde halsizlik ve yaygın kas ağrıları beklenen bulgulardır.

Gastroenteritle başvuran hastalarda yüksek ateş, orta-kötü genel durum, orta-ciddi dehidratasyon, şiddetli karın ağrısı ve abdomen dışı organ tutulumu (osteomiyelit, endokardit, bakteremi vb.) bakteriyel ishallere işaret ederken; ishalin 14 günden uzun sürmesi, aşırı gaz ve şişkinlik, karın ağrısı, tenezm olması, gaitada parlak-şeffaf mukus ve/veya kan görülmesi, gaitanın kötü kokulu ve yağlı olması ise paraziter ishalleri düşündürmelidir.

Tablo 8.1. Klinik Tabloya Göre Gastroenterite Neden Olan Etkenler

Klinik Tablo	Olası Etken
Gastroenterit Kusma Ateş ve/veya ishal	Viral gastroenterit Rotavirüs Norovirüs Besin Zehirlenmesi *Staphylococcus aureus* *Bacillus cereus* Ağır metal zehirlenmeleri
İnflamatuvar olmayan ishal Akut başlangıç Sulu ishal Ateş yok veya <38ºC Gaitada kan yok Mukus olabilir	Tüm enterik patojenler olabilir En çok; Enterik virüslar Enterotoksijenik E. coli Giardia Vibrio cholerae Cryptosporidum Cyclospora
İnflamatuvar ishal Kanlı ishal +/- mukus Karın ağrısı Tenezm +/- Ateş (>38ºC)	Bakteriler Shigella türleri Campylobacter türleri Salmonella türleri Enteroinvaziv E. coli Enterohemorajik E. coli E. coli O157:H7 *Vibrio parahaemolyticus* *Yersinia enterocolitica* *Entamoeba histolytica*
Uzun Süreli İshal ≥14 gün	Protozoalar *Giardia lamblia* *Entamoeba histolytica* *Cryptosporidium* *Cyclospora* İnfeksiyon dışı nedenler İBH*, İBS**, Metabolik hastalıklar, Antibiyotiğe bağlı ishal, maligniteler

*İBH: İnflamatuvar barsak hastalığı, **İBS: İritabl barsak sendromu

8.3. Akut İshalle Gelen Erişkin Hastaya Klinik Yaklaşım

8.3.1. Anamnez

Tüm hastalıklarda olduğu gibi ishalle başvuran hastalarda da anamnez hem tanı hem de tedavinin yönlendirilmesi açısından büyük önem taşır. İshalin şiddeti (dışkılama sıklığı ve dışkı miktarı) ve süresi (paraziter ishal tanısı ve dehidratasyon açısından önemli), ateş olup olmadığı, karın ağrısı ve tenezm varlığı, gaitada kan ve/veya mukus olup olmadığı, son üç gün içerisinde tüketilen şüpheli gıda ve su, çevrede benzer hastalığı olanların bulunup bulunmadığı, endemik bölgelere seyahat öyküsü, son iki ay içerisinde antibiyotik kullanıp kullanmadığı, sürekli kullandığı ilaçlar (tiroid ilaçları, laksatifler), altta yatan hastalıklar (inflamatuvar barsak hastalığı, bağışıklık baskılayan hastalıklar, hipertiroidi vb.) mutlaka sorgulanmalıdır.

8.3.2. Fizik muayene

İshalle gelen hastada fizik muayenede ilk yapılması gereken vital bulguların ve dehidratasyon varlığının değerlendirilmesidir. Sıvı-elektrolit replasmanının ishal etkeninin tanınmasından ve tedavi edilmesinden daha öncelikli olduğu unutulmamalıdır. Bunun için de öncelikle hastanın dehidratasyonu olup olmadığına bakılmalı ve varsa derecesi belirlenmelidir. Dehidratasyon hafif, orta ve ağır ve ciddi olmak üzere üç derecede olabilir (Tablo 8.2.).

Tablo 8.2. Dehidratasyon Klinik Değerlendirilmesi

Klinik	Dehidratasyon		
	Hafif	**Orta**	**Ağır**
Genel Durum	İyi, susamış	Susamış, huzursuz, halsiz	Apatik, preşok/şokta
Sistolik kan basıncı	Normal	Normal, Tilt belirtisi (+)	< 90 mmHg
Nabız	Normal	Taşikardik (>100/dk)	Taşikardik ve yüzeyel
Solunum sayısı	Normal	Derinliği artmış	Asidotik solunum
Deri turgor tonusu	Normal	Azalmış	Çok azalmış
Göz küreleri	Normal	Hafif yumuşak	Yumuşak
Gözyaşı	Normal	Azalmış	Yok
Mukozalar	Normal	Kuru	Çok kuru
İdrar	Normal	Oligüri (<400 ml/gün)	Anüri (<100 ml/gün)
Olası sıvı kaybı (vücut ağırlığının yüzdesi olarak)	<%5	%5-10	>%10

Fizik muayenede dehidratasyon değerlendirildikten sonra ayırıcı tanı açısından mutlaka karın muayenesi yapılmalıdır. Örneğin akut apendisitin ishal ve tenezm ile seyredebileceği unutulmamalıdır.

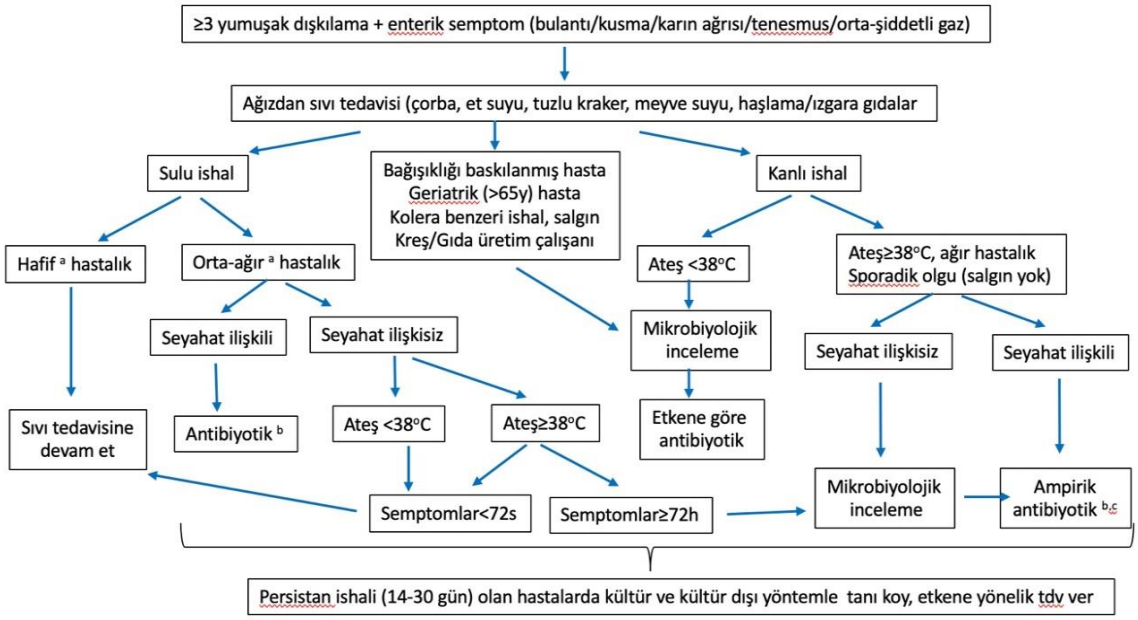
8.3.3. Laboratuvar

Akut gastroenteritlerin büyük çoğunluğu viral kaynaklı olduğundan ve kendi kendini sınırladığından ishalle gelen her hastaya laboratuvar incelemesi yapılması gerekmez. Gaita incelemesi bazı özel durumlar dışında gerekli değildir. Bu özel durumlar; orta-ağır hastalık bulgularının olması, salgın varlığı, ishalin 14 günden uzun süredir devam ediyor olması (paraziter ishal?), yaşlı ve/veya bağışıklığı baskılanmış hasta olması, hastanın gıda imalatında veya kreş/bakımevinde çalışıyor olmasıdır.

Ağır semptomları ve ağır dehidratasyonu olanlarda, altta yatan ciddi hastalık, ileri yaş (>65y) veya imünosüpresyon gibi riskli hasta gruplarında tam kan sayımı, serum elektrolitleri ve böbrek fonksiyon testleri çalışılmalıdır. Gereken hastalarda ayırıcı tanı açısından karın görüntülemesi ve amilaz düzey tayini yapılabilir.

8.3.4. Tedavi

İshalli hastada tedavinin esasını sıvı ve elektrolit replasmanı oluşturur. Hafif-orta dehidratasyonu olan hastalarda oral sıvı replasmanı yeterli olur. Ağır dehidratasyonu olan hastalarda ise mutlaka intravenöz sıvı replasmanı yapılmalıdır. İshalli hastalara tuz ve elektrolitten zengin şeker içeren sıvı gıdalar önerilir. Posasız ve yağsız gıdalar dışkılama sayısını azaltabilir. Erişkinlerde gelişen gastroenterit tedavisinde probiyotik, prebiyotik veya sinbiyotik ajanların kullanımını destekleyen yeterli çalışma yoktur. Motilite düzenleyici ajanlar ise faydadan çok zarara neden olabileceğinden erişkinlerde tercih edilmemelidir. Akut ishalle gelen hastaya klinik yaklaşım Şekil 8.1'de özetlenmiştir.



Şekil 8.1. Akut İshalle Gelen Hastaya Klinik Yaklaşım

a: Ağır Hastalık: Günlük aktiviteyi tamamen engelleyen; Orta: Günlük aktiviteyi önemli derecede etkileyen; Hafif: Günlük aktiviteyi etkilemeyen hst.
b: Dizanterik olmayan turist ishali tedavisi için; rifaximin (3 x 200 mg/g) 3 gün siprofloksasin 2 x 500 mg veya 1 x 750mg 1-3 gün verilebilir. Dizanterik turist ishali için tek doz
c: Seyahat ile ilişkili olmayan inflamatuvar ishalde ampirik tedavi için Ofloksasin 2 x 200 mg 3-5 gün veya Siprofloksasin 2 x 500 mg 3-5 gün veya TMP-SMZ 2 x 160/800 mg 3-5 gün veya Azitromisin 1000 mg tek doz verilebilir.

Antibiyotik Tedavisi: Ülkemizde uygunsuz antibiyotik tedavisinin önemli nedenlerinden birisi gastroenteritlerdir. Antibiyotikler gastroenteritle başvuran hastaların çok azında gerektiği halde pek çok hekim antibiyotik reçete etmektedir.

Antibiyotikler Neden Kullanılmamalı: Akut gastroenteritlerin çoğu (%70-90) viral kaynaklı olduğundan antibiyotiklere gerek yoktur. Ayrıca bakteriyel ishallerde de antibiyotik kullanımı olumsuz sonuçlara neden olabilir. Örneğin, Salmonella enteritlerinde bakteri atılım süresi uzayabilir ve taşıyıcılık olasılığı artar. Bu nedenle Salmonella türlerinin neden olduğu ishallerde dahi antibiyotik endikasyonları sınırlıdır. Salmonella türlerinin neden olduğu ishallerde antibiyotikler sadece üç durumda gereklidir:

1. Bakteremi,
2. Gastrointestinal sistem dışında infeksiyon gelişmesi,
3. Hastada bakteremi gelişme riski %5'in üzerinde ise veya bakteremi gelişmesi durumunda mortalite yüksek olacaksa (bağışıklığı baskılanmış hastalar, >50y kişiler, yenidoğan ve süt çocukları, orak hücreli anemisi olanlar ve vasküler/ortopedik protezi bulunanlar).

Etken *Enterohemorajik E. coli (EHEC)* ise antibiyotikler toksin salınımını artırarak hemolitik üremik sendrom tablosunu ağırlaştırabilir. Bu nedenle kanlı ishal, peteşi, toksemi gibi EHEC düşündüren bulgular varsa hastaya kesinlikle ampirik antibiyotik başlanmamalıdır.

Gereksiz antibiyotik kullanımının getirdiği genel olumsuzluklar; antimikrobiyal direnç, maliyet artışı ve yan etkiler de eklendiğinde ishalli hastalarda antibiyotiklerin neden kullanılmaması gerektiği daha iyi anlaşılabilir. Tedavi endikasyonuna göre antibiyotik seçimi Tablo 8.3'te verilmiştir.

Tablo 8.3. İshalle Gelen Erişkin Hastada Tedavi Endikasyonuna Göre Antibiyotik Seçimi

Etken	Tanı Yöntemi	Tedavi
Bacillus cereus	Rutin Değil Gıda Gaita	Destekleyici tedavi
Campylobacter jejuni	Gaita kültürü	Destekleyici tedavi Ağır olgularda Azitromisin 1x500mg 3 gün Eritromisin 4x500mg 5 gün
Clostridium perfiringens	Rutin değil Gaitanın kantitatif kültürü	Destekleyici tedavi
Clostridium difficile	Toksin A ve B tayini (EIA veya PCR veya hücre kültürü)	Hafif olgular: Metronidazol 3x500mg 10 gün Orta-ağır olgular: Oral vankomisin 4x125 mg
Enterohemorajik E. coli (STEC, O157:H7)	Özel besiyerine gaita kültürü	Destekleyici tedavi Gerekirse hemodiyaliz Antibiyotik kontrendike !!!
Listeria monocytogenes	Kan, BOS kültürü	Destekleyici tedavi Ampisilin ile İV tedavi (12g/gün)
Tifo dışı Salmonella serotipleri	Gaita kültürü	Destekleyici tedavi Endike hastalara: 7-10 gün süreyle Levofloksasin 500mg/gün veya Siprofloksasin 2 x 500mg/gün veya Seftriakson 1-2gr/gün
Shigella spp.	Gaita kültürü	Siprofloksasin 1x750 mg/gün 3 gün Azitromisin 1x500mg/gün 3 gün
Turist ishali Enterotoksijenik E. coli	Gerek yok	Rifaksimin 3x200mg 3 gün Siprofloksasin 1x750 mg veya 2x500mg 1-3 gün Dizanterik hastalarda: Tek doz 1000mg Azitromisin
Vibrio cholerae	Özel besiyerine gaita kültürü	Destekleyici tedavi + Siprofloksasin 1x750mg 3 gün Azitromisin 1x500mg 3 gün
Vibrio parahaemolyticus	Özel besiyerine gaita kültürü	Destekleyici tedavi + Siprofloksasin 1x750mg 3 gün Azitromisin 1x500mg 3 gün
Giardia	Gaitanın mikroskopik incelemesi veya enzim immün assay	Metronidazol 2x500mg 5 gün Ornidazol 2x250mg 5 gün Seknidazol 2gr tek doz
Entamoeba histolytica	Gaita mikroskopisi yanıltıcı Antijen testi (EIA) veya Amip kültürü veya PCR yapılmalı	Metronidazol 3x500-750 mg veya Ornidazol 2x500mg 10 gün
İnflamatuvar ishalde ampirik tedavi	-	Ofloksasin 2x200 mg 3-5 gün Siprofloksasin 2x500 mg 3-5 gün TMP-SMZ 2x 160/800 mg 3-5 gün Azitromisin 1000mg tek doz

8.4. Sonuç

Yetişkin hastalarda ishallerin büyük kısmının viral veya toksin kaynaklı (besin zehirlenmeleri) geliştiği bu nedenle de çok az bir hasta grubunda antibiyotik gerekebileceği asıl tedavinin ise sıvı-elektrolit tedavisi olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. DuPont H.L. Acute Infectious Diarrhea in Immunocompetent Adults. N Engl J Med 2014;370:1532-40.

2. Fang F.C., Patel R. 2017 Infectious Diseases Society of America Infectious Diarrhea Guidelines: A View From the Clinical Laboratory Clin Infect Dis 2017;65(12):1974–6.

3. Pfeiffer M.L., DuPont H.L., Ochoa T.J. The patient presenting with acute dysentery:A systematic review. Journal of Infection 2012;64:374-386.

4. Shane A.L., Mody R.K., Crump J.A. et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea Clin Infect Dis 2017;65(12):e45–e80.

5. Banyai K, Estes M.K., Mortella V., Parashar UD. Viral gastroenteritis Lancet 2018; 392: 175–86.

KONU 9

ERİŞKİNDE TOPLUM KÖKENLİ ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Bölüm Yazarı: Prof. Dr. Halis AKALIN

9.1. Epidemiyoloji

Üriner sistem enfeksiyonları (ÜSE) en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardan biridir. Üriner sistem enfeksiyonlarında idrarda bakteri (bakteriüri) ve buna karşı inflamatuvar yanıt (piyüri) mevcuttur. Dünyada yıllık olarak yaklaşık 150 milyon üriner sistem enfeksiyonu (komplike olmayan sistit veya piyelonefrit) tanısı konulduğu tahmin edilmektedir. ÜSE, üriner sistemde anatomik veya fonksiyonel bir anormalliğin olmadığı erkeklerde yaşamın ilk yıllarında oldukça nadir görülmektedir. 2-13 yaş arasındaki kız çocuklarında da sık görülmemektedir. Kız çocuklarında adolesan döneme girilmesiyle insidans belirgin olarak artmaktadır. 24 yaş öncesinde her 3 kadından biri ÜSE için antibiyotik tedavisi almaktadır. Tüm yaşam boyunca ise bu oran %40-50'dir. Üriner sistem enfeksiyonu geçiren kadınların %25-30'unda ÜSE tekrarlamaktadır.

9.2. Patogenez

Mikroorganizmalar üriner sisteme hematojen veya lenfatik yol ile de gelebilmekle birlikte, en yaygın geliş yolu üretradan assendan yol ile olmaktadır. Distal üretra hariç, genitoüriner traktüs sterildir. Sağlıklı kadınlarda, üropatojenlerin çoğu rektal floradan kaynaklanır, periüretral ve distal üretra kolonizasyonu sonrası üretra yolu ile mesaneye gelir. Erkek ve kadınlarda ÜSE prevalansında belirgin farklılık olmasında aşağıda belirtilen faktörler rol oynamaktadır;

- Erkekte üretral meatusun anüse daha uzak olması,
- Erkek üretrasının çevresindeki ortamın daha kuru olması,
- Erkek üretrasının daha uzun olması,
- Prostat sıvısının antibakteriyel etkinliği.

Sağlıklı erkekte ÜSE için risk faktörleri aşağıda belirtilmektedir;

- Eşinde vajinal kolonizasyon,
- Homoseksüel olmak,
- Sünnetsiz olmak.

Kadınlarda vajinal mikrofloradaki değişikliklerin koliform bakteriler ile vajinal kolonizasyonu kolaylaştırdığı ve böylece ÜSE'de kritik rol oynadığı düşünülmektedir. Genel olarak vajinal kolonizasyona zemin hazırlayan faktörler aynı zamanda mesane kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna da zemin hazırlamaktadır. Kadınlarda komplike olmayan ÜSE için risk faktörleri önceden ÜSE geçirmiş olmak, cinsel ilişki, spermisid kullanımı (özellikle diyafram kullanımı ile birlikte) ve özellikle beta-laktamlar antibiyotik tedavisidir. Menapoz dönemi sonrasında ise östrojen hormonunda azalma (vajinal atrofiye yol açar), üriner inkontinans, sistosel ve rezidüel idrar kalması önemli hazırlayıcı faktörlerdir.

9.3. Sınıflama ve Klinik

Üriner sistem enfeksiyonları komplike olmayan ve komplike olmak üzere iki gruba ayrılır. Yapısal ve fonksiyonel olarak normal olan üriner sisteme sahip, cinsel olarak aktif sağlıklı kadınlarda gelişen ÜSE komplike olmayan grupta yer alır. Komplike ÜSE ise, tedavi süresini uzatan veya tedavi başarısızlığını artıran komorbidite ile birliktedir. Bu komorbiditeler; idrar akışını bozan üriner sistem anormallikleri, yabancı cisim varlığı (kateter, taş) veya çoklu dirençli mikroorganizmalarla enfeksiyonu içerir.

Üriner sistem enfeksiyonlarında tipik klinik tablolar aşağıdaki gibidir;

- Akut sistit (komplike olmayan),
- Akut piyelonefrit (komplike olmayan),
- Komplike ÜSE (sistit veya piyelonefrit),
- Asemptomatik bakteriüri,
- Tekrarlayan ÜSE.

Üriner sistem enfeksiyonları lokalizasyonuna göre alt üriner sistem (mesane) enfeksiyonu (sistit) ve üst üriner sistem (böbrek ve pelvis renalis) enfeksiyonu (piyelonefrit) olarak ikiye ayrılır. Sistitte mukoza tutulumu, piyelonefritte ise yumuşak doku tutulumu vardır ve genellikle sistitin yukarı doğru ilerlemesi ile oluşur.

Sistit sık idrara çıkma, sıkışma hissi ile birlikte dizüri şikâyetleriyle ortaya çıkar. Ateş yoktur. Komplike olmayan sistitlerin sadece %20'sinde suprapubik ağrı ve hassasiyet bulunur. Dizürinin vajinit ve üretritlerde de olabileceği unutulmamalı ve mutlaka ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Dizüri ile birlikte vajinal akıntı olmaması veya dizüri ile birlikte sık idrara çıkma olması öncelikle sistiti düşündürür. Hemorajik sistit idrarda fazla miktarda eritrosit görülmesi ile karakterizedir. Etiyolojisinde bakteri veya adenovirus tip 1-47, radyasyon, kanser kemoterapisi veya bazı immünsüpresiflerin kullanılması rol oynayabilir. Akut piyelonefritte bel ağrısı, böğür ağrısı, karın ağrısı, ateş, üşüme-titreme, bulantı ve kusma mevcuttur. Olguların çoğunda sistit semptomları da bulunur. Fizik muayenede kostovertebral açı hassasiyeti vardır. Bakteriüri ve ateş olması büyük olasılıkla piyelonefriti destekler.

9.4. Etiyoloji

Komplike olmayan ÜSE'lerin %70-95'inde *Escherichia coli* ve %5-10'unda *Staphylococcus saphrophyticus* etkendir. Klebsiella, Enterobacter, Proteus ve enterokoklar nadir olarak komplike olmayan sistit veya piyelonefrite neden olurlar. *S.saphrophyticus* sistitlerde piyelonefrite göre daha sık etken olarak saptanmaktadır. Adenovirüsler hemorajik sistit yapabilirler. Komplike üriner sistem enfeksiyonlarında ise etiyoloji altta yatan komplike edici faktörden önemli ölçüde etkilenir. *Escherichia coli, Kelbsiella* spp., *Enterobacter cloacae, Serratia marcescens, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis* ve grup B streptokoklar en sık saptanan etkenlerdir.

9.5. Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonu

Üriner sistemde kateter, fonksiyonel veya anatomik bir bozukluk ile birlikte enfeksiyonun olması komplike üriner enfeksiyon olarak tanımlanır. Üriner sistem enfeksiyonu olan hastaların %5'inden daha azında komplike ÜSE oluşur ve bunların çoğu genellikle tekrarlayan enfeksiyonlar şeklindedir. Genç kadınların çoğunda ÜSE komplike olmamasına rağmen yaşlı kadınlarda ise sıklıkla komplikedir. Erkeklerde ise ÜSE genellikle komplikedir. Üriner enfeksiyonun komplike olup olmamasının ayrılması tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeyi, antimikrobik tedavinin seçimi ve süresini ve üriner sistemin incelenmesinin hangi düzeyde yapılmasının gerekliliğini belirler. Komplike ÜSE'lerin patogenezinde birçok faktör rol oynar (Tablo 9.1.). Bu faktörler idrar akışında staz oluşturarak, normal konak savunma mekanizmalarını atlatıp üriner sisteme üropatojenlerin girişini kolaylaştırarak, antibiyotiklerle kolay tedavi edilemeyen enfeksiyon odağı yaratarak veya konak bağışıklık sistemini baskılayarak bunu yapar. Komplike edici bir faktör varsa daha dirençli bir bakteri ile karşılaşma riski daha yüksektir ve etkili antibiyotik tedavisine rağmen tedavi başarısızlığı sıktır.

Tablo 9.1. Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Komplike Edici Faktörler

A. Demografik-Bakteriyolojik Yakın zamanda antibiyotik kullanımı Dirençli üropatojenler
B. Ürolojik Üriner kateter Rezidüel idrar Obstrüktif üropatiler (mesane çıkışı obstrüksiyonu) Taş Konjenital anomaliler (vezikoüreteral reflü-VUR, üreter duplikasyonu) Üriner diversiyon Prostatit Yabancı cisim Ürolojik girişimler (tanı amaçlı veya cerrahi)
C. Medikal Gebelik Azotemi Renal transplantasyon Diabetes mellitus (bu hastalığa bağlı olarak komplikasyonların çıktığı geç dönem) İmmünsüpresif durumlar Böbrek hastalıkları (polikistik böbrek, papiller nekroz, enfekte atrofik böbrek) Nefropatiler (örneğin analjezik alışkanlığı) Metastatik bakteriyel enfeksiyonlar (Stafilokok enfeksiyonları)
D. Nörojenik Nörojenik mesane

9.6. Asemptomatik Bakteriüri

Üriner sistem enfeksiyonu semptomlarının olmaması ve kadınlarda birbirini izleyen iki orta akım idrar kültüründe 100.000 kob (koloni oluşturan birim: cfu)/ml veya daha fazla olmak üzere aynı üropatojen bakterinin üremesidir. Erkeklerde tek bir kültürdeki üreme yeterlidir. Doku invazyonu olmaksızın geçici mesane kolonizasyonunu yansıtır. Asemptomatik bakteriürinin okul çağı kız çocuklarındaki prevalansı %1-2'dir ve yaşla birlikte artar. Cinsel olarak aktif kadınlarda %2-5, 65 yaşın üzerindeki kadınlarda ise %10-15'tir. Hamilelik döneminde ise %2-11 arasında değişir. 65 yaşın altındaki sağlıklı erkeklerde asemptomatik bakteriüri nadirdir. Prostat hipertrofisi ile prevalansı artar ve 70 yaşın üzerinde %5-10'a ulaşır. Asemptomatik bakteriüri piyüri ile birlikte olabilir ya da olmayabilir. Asemptomatik bakteriüri ile birlikte piyüri olması tedavi edilmesini gerektirmez.

Asemptomatik bakteriüri için aşağıdaki durumlarda;

- Gebeliğinin erken döneminde olan kadınlar (erken dönemdeki taramada asemptomatik bakteriüri yoksa daha sonra tarama yapmaya gerek yoktur),
- Transüretral prostat rezeksiyonu yapılacak olan hastalar,
- Mukozada kanamaya yol açabilecek ürolojik girişimler öncesi tarama yapılmalıdır.

9.7. Tekrarlayan ÜSE

Yılda üç ve daha fazla ya da son altı ay içinde 2 kez ÜSE geçirilmesi, tekrarlayan enfeksiyon olarak tanımlanır. Üriner sistem enfeksiyonları relaps ya da reenfeksiyon şeklinde tekrarlayabilir. İlk ÜSE'yi takiben altı ay içinde kadınların yaklaşık %25'inde ikinci ÜSE, %3'ünde üçüncü ÜSE gelişme riski vardır. Relaps genellikle tedavinin tamamlanmasından sonraki 1-2 hafta içinde olur ve sıklıkla piyelonefrit şeklinde, böbrek taşını da içeren yapısal anomaliler veya kronik prostatitle birliktedir. Relapsta aynı mikroorganizma etkendir ve relaps nedeni için mutlaka ürolojik inceleme yapılmalıdır. Reenfeksiyon ise ÜSE'nin yeni bir mikroorganizma ile tekrarlamasıdır. ÜSE'de tekrarlamaların %80'i reenfeksiyon şeklindedir. Reenfeksiyonlar tedavinin tamamlanmasından iki hafta sonraki bir dönemde olma eğilimindedir ve daha sıklıkla sistit atakları şeklindedir.

9.8. Tanı

Üriner sistem enfeksiyonu düşünülen tüm hastalarda yapılacak ilk laboratuvar testi idrarın mikroskopik incelemesidir. Piyürinin saptanması üriner sistem enfeksiyonu tanısı açısından oldukça önemli olmakla birlikte, piyürinin başka nedenlere de bağlı olabileceği unutulmamalıdır (Tablo 9.2.). Semptomatik ÜSE olan hastalarda (nötropenik olmayan) piyüri mevcuttur. Piyürinin olmaması durumunda ÜSE tanısı mutlaka tekrar gözden geçirilmelidir. Çok erken dönemde ya da dehidrate hastalarda piyüri olmayabilir. ÜSE şüphesi klinik olarak devam ediyorsa idrar incelemesi tekrarlanmalıdır. Üriner yakınmaları olan ve kültür negatif piyürili olgularda en olası tanı yine de bakteriyel ÜSE'dir. Kültür negatifliği idrardaki düşük bakteri sayısından kaynaklanabilir veya hasta kültür öncesinde antibiyotik almış olabilir.

Tüberküloz basili rutin besiyerlerinde üremez ve piyüriye neden olur. Mycoplasma ve üreaplasma üriner semptomlara ve piyüriye neden olabilir ve rutin besiyerlerinde üremezler.

Tablo 9.2. ÜSE Dışında Piyüri Nedenleri

Böbrek taşı
Renal papiller nekroz
İntersitisyel sistit
Polikistik böbrek hastalığı
Allerjik tubulointersitisyel nefrit
Glomerülonefrit
Prostatit

İdrarın mikroskopik incelemesi: Yaklaşık 10 ml orta akım idrarı alınarak 2.000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilir ve sediment mikroskopta 40'lık objektifle (40'lık objektif=HPF=High Power Field) incelenir. Yaklaşık 5-15 alanın incelenmesi sonucu ortalama 4 veya daha fazla lökosit bulunması piyüri varlığını destekler. İdrar sedimentinin incelenmesi sonucu lökosit silendirleri piyelonefritli hastalarda sıklıkla bulunur. Lökosit silendirlerinin görülmesi piyelonefrit için patognomonik değildir fakat piyelonefriti destekleyicidir. Mikroskopik veya makroskopik hematüri, ÜSE'li hastalarda zaman zaman saptanır (örneğin hemorajik sistit).

Orta akım idrarının doğrudan (santrifüj edilmeden) sayma kamarasında değerlendirilmesi sonucu mm^3'te bulunan lökosit sayısının 10 ve üzerinde olması da piyüridir. Sayma kamarasında değerlendirme piyürinin saptanması açısından daha doğru bir yöntemdir.

Piyürinin saptanması açısından stick ile de (lökosit esteraz varlığına dayalı) inceleme yapılabilir. Duyarlılığı %75-96, özgüllüğü %94-98 arasında değişir. Üriner sistem yakınmaları olan ve lökosit esteraz stick testi negatif olan bir hastada piyüri açısından mutlaka mikroskopik inceleme yapılmalıdır.

ÜSE tanısının desteklenmesi için en önemli testlerden biri orta akım idrarının bakteri açısından incelenmesidir. Santifüj edilmemiş orta akım idrarının Gram boyama ile incelenmesi sonucu (1 damla idrar iyi temizlenmiş bir lam üzerine alınır ve kuruduktan sonra Gram boyama yapılır), her immersiyon alanında en azından bir bakterinin görülmesi (ortalama 20 immersiyon alanının incelenmesi koşulu ile), idrarın ml'sinde 100.000 kob veya daha fazla bakteri varlığı ile korelasyon gösterir. Bu inceleme yöntemi, piyelonefrit ve ürosepsisde, özelikle enterokokların etken olabileceğini göstermesi açısından yararlıdır. Bakteriüriyi göstermesi açısından nitrit testi de kullanılabilir fakat gram pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda nitrit testi negatiftir.

İdrar kültürü yapılarak tanı konulması: İdrar kültürü sistit tanısı alan (ilk sistit atağında) hastalarda gerekli değildir. Piyelonefrit düşünülen, relaps ya da reenfeksiyon şeklinde tekrarlayan ÜSE olan hastalarda idrar kültürü yapılmalıdır. Semptomatik üriner sistem

enfeksiyonu olan hastalar tipik olarak kültürde (orta akım idrarın kantitatif kültürü) 100.000 kob/ml ve üzeri üremeye sahiptirler. Bununla birlikte dizüri, sık idrara çıkma ve sıkışma hissi gibi akut sistit semptomları olan kadınların %40-50'sinden fazlasında kantitatif idrar kültüründe 100.000 kob/ml'den daha az bir üreme olabilir, bu durum akut üretral sendrom olarak tanımlanır. Akut üretral sendromu olan bu gruptaki hastaların bir kısmında; *Chlamydia trachomatis* ve *Neisseria gonorrhoeae* gibi üretrite neden olan mikroorganizmalar, genital herpes ve vajinit sorumlu olabilir. Akut dizüri ve piyürisi olan kadınlarda üriner enfeksiyon tanısı için kantitatif idrar kültüründe 100 kob/ml üropatojen üremesi yeterlidir.

Piyelonefrit ve ürosepsis düşünülen hastalarda kan kültürü alınmalıdır. Bununla birlikte hastaneye yatırılmadan takip ve tedavisi yapılabilecek olgularda kan kültürü alınmasının yararı tartışmalıdır. Piyelonefritte, periferik kanda lökositoz ve CRP artışı mevcuttur.

9.9. Tedavi

9.9.1. Komplike Olmayan Sistit Tedavisi

Kadınlarda üç günlük antibiyotik tedavisi yeterlidir. İlk seçilecek ajanlar trimetoprim-sülfometaksazol (TMP-SMX), nitrofurantoin veya fosfomisindir. *Escherichia coli*'deki TMP-SMX direncinin %15-20'nin altında olduğu bölgelerde ampirik tedavide TMP-SMX önerilmektedir. Ayrıca in vitro olarak dirençli *E.coli*'lerin etken olduğu olguların bazılarında klinik yanıt alındığı bildirilmiştir. Duyarlı mikroorganizmalar için üç günlük beta-laktam antibiyotik tedavisi de yeterlidir. Escherichia coli'deki ampisilin ve amoksisilin direncinin nispeten yüksek olması nedeniyle 2. ve 3. kuşak oral sefalosporinler tedavide daha etkilidir (Tablo 9.3.).

Tablo 9.3. Kadınlarda Komplike Olmayan Sistit Tedavisi

Antibiyotik	Doz
TMP-SMX (160-800)*	2x1 (3 gün)
Norfloksasin (200-400 mg)	2x1 (3 gün)
Siprofloksasin (250 mg)	2x1 (3 gün)
Ofloksasin (200 mg)	2x1 (3 gün)
Nitrofurantoin (50 mg)*	4x1-2 (5 gün)
Nitrofurantoin (100 mg makrokristal)*	1-2x1 (5 gün)
Amoksisilin- Klavulanik Asit (625 mg)	2x1 (3-7 gün)
Sefaleksin (500 mg)	3x1 (3-7 gün)
Sefuroksim (250-500 mg)	2x1 (3-7 gün)
Fosfomisin*	1x3 g (tek doz)

**Tedavide ilk seçilecek antibiyotikler*

Bazı durumlarda üç günlük tedavi yeterli değildir. DM, semptomların yedi günden fazla olması, yakın zamanda ÜSE geçirme hikayesi, diyafram kullanımı, 65 yaşın üzerinde olma ve gebelik gibi durumlarda komplike olmayan sistit tedavisi yedi gündür.

Erkeklerde ve çocuklarda üç günlük tedavi için yeterli veri yoktur ve 7-10 günlük tedavi önerilmektedir. Bu hastalarda üst üriner sistemde yapısal anomali bulunma riski yüksektir ve tedavinin tamamlanmasından sonraki 1-2 hafta içinde kontrol idrar kültürü alınmalıdır.

9.9.2. Komplike Olmayan Piyelonefrit Tedavisi

İdrar kültürü alındıktan sonra ampirik tedavi başlanır. Durumu çok ciddi olmayan (örneğin ateşi çok yüksek olmayan, lökositozu olmayan veya hafif olan, bulantı veya kusması olmayan) ve tedaviye uyumu iyi olabilecek kadınlarda tedavi oral yoldan verilebilir ve hasta ayaktan takip edilebilir. Bu hastalarda ampirik tedavide ilk olarak kullanılması önerilen antibiyotikler florokinolonlardır. Eğer etkenin duyarlı olduğu biliniyorsa TMP-SMX alternatif olabilir (Tablo 9.4.). Eğer o toplumda karşılaşılan *E.coli*'de TMP-SMX direnci %5'in üzerindeyse ampirik tedavide TMP-SMX kullanılmamalıdır. Piyelonefritte ampirik antibiyotik seçimi aşamasında idrarın Gram boyama ile incelenmesi yardımcı olabilir. Eğer Gram boyama enterokok morfolojisini (zincir yapmış gram pozitif koklar) destekliyorsa parenteral yoldan ampisilin veya oral yoldan amoksisilin, stafilokok morfolojisi varsa sefaleksin gibi sefalosporinler seçilebilir. Oral tedavi ile tedavi edilebilecek piyelonefritli hastalar için önerilen süre 10-14 gündür. Oral siprofloksasin ile yedi günlük süre tedavi için yeterli bulunmuştur.

Tablo 9.4. Komplike Olmayan Piyelonefritin Oral Tedavisi

Antibiyotik	Doz
TMP-SMX (160-800)	2x1
Siprofloksasin (500 mg)	2x1
Norfloksasin (400 mg)	2x1
Ofloksasin (200-400 mg)	2x1
Amoksisilin (500 mg)	3x1
Amoksisilin- Klavulanik asit (1000 mg) (625 mg)	2x1 3x1
Sefiksim (400 mg)	1x1
Sefaleksin (500 mg)	3x1
Sefuroksim (500 mg)	2x1

Durumu ciddi olan (yüksek ateş, hipotansiyon, üşüme-titreme, lökosit sayısında belirgin artış, kusma, dehidratasyon veya sepsis bulguları olan) veya oral tedavinin başarısız olduğu hastalar ise hastaneye yatırılmalı ve İV tedavi başlanmalıdır (Tablo 9.5). Ampirik tedavide 3. kuşak sefalosporin, florokinolon veya ampisilin/sulbaktam önerilmektedir. Önerilen tedavi süresi 14 gündür. Bu gruptaki hastalarda ardışık tedavi yapılabilir.

Tablo 9.5. Komplike Olmayan Piyelonefritin Parenteral Tedavisi

Antibiyotik	Doz
Seftriakson (1 g)	1-2 g/gün
Sefotaksim (1 g)	3x1
Siprofloksasin (200-400 mg)	2x1
Ofloksasin (200-400 mg)	2x1
Gentamisin	3 mg/kg/gün (günlük tek doz 120-160 mg)
TMP-SMX (160-800)	2x1
Sefazolin (1 g)	3x1
Ampisilin/Sulbaktam	4x1-3 g (ampisilin dozu üzerinden)

9.9.3. Komplike ÜSE tedavisi

Komplike ÜSE'nin tedavisinde hastanın durumuna göre tıpkı piyelonefritte olduğu gibi tedavi düzenlenir. Parenteral tedavi gereken hastalarda tedavi süresi 14-21 gündür. Bu hastalarda komplike edici durumun mutlaka ortadan kaldırılması ya da tedavi edilmesi gerekir.

9.9.3.1. Dirençli Bakterilerle Oluşan Sistit ve Piyelonefritte Tedavi

Son üç ay içinde hastanede yatış, üriner sisteme cerrahi girişim ya da antibiyotik kullanan hastalarda daha dirençli bakterilerle, özellikle geniş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) enzimi yapan *Escherichia coli* veya *Klebsiella pneumoniae* ile karşılaşma riski artmaktadır. Son bir yıl içinde kinolon kullanan hastalarda hem kinolon dirençli, hem de GSBL (+) olan bir *E. coli* ile karşılaşma riskinin arttığı gösterilmiştir. Bakımevinde kalanlar ve sürekli üriner sondası olan hastalarda da dirençli bakteriler daha sıktır.

GSBL pozitif *Escherichia coli* veya *Klebsiella pneumoniae* sistitinde eğer izole edilen bakteri duyarlı ise tedavide fosfomisin veya nitrofurantoin kullanılabilir. Sistitte tek doz fosfomisin çoğu kez yeterli olsa da, gerektiğinde gün aşırı üç defa verilebilir ve bu rejimin etkinliğinin %94,3 olduğu gösterilmiştir. Eğer izole edilen bakteri duyarlı ise amoksisilin-klavulanik asit bir başka tedavi seçeneği olabilir. Nitrofurantoin ve fosfomisine direnç varsa ve bakteri duyarlı ise intramüsküler amikasin ya da gentamisin kullanılabilir.

GSBL pozitif *Escherichia coli* veya *Klebsiella pneumoniae* piyelonefriti şüphesinde ampirik tedavi seçeneklerinin başında ertapenem gelmektedir. İzole edilen bakterinin duyarlılık durumuna göre de-eskalasyona gidilebilir. Ertapenem ile bakteriyemik olguların da diğer karbapenemler kadar başarılı bir şekilde tedavi edilebildiği gösterilmiştir.

9.9.3.2. Asemptomatik Bakteriüri Tedavisi

Aşağıdaki durumlarda asemptomatik bakteriüri tedavi edilmelidir ve önerilen tedavi sistitteki gibi üç günlük oral uygulama şeklindedir.

- Gebelerde (tedavi süresi 3-7 gündür),

- Ürolojik invazif bir girişimden önce (girişimden 1 saat önce başlanmalı ve girişim sonrası kateter yoksa devam edilmemelidir),
- Üriner kateteri olan asemptomatik bakteriürili bir kadında, kateterin çıkarılmasından 48 saat sonra devam eden bakteriürilerde tedavi verilmelidir.

Asemptomatik bakteriüri ve DM: DM'de invazif semptomatik enfeksiyonun ciddi sonuçlarından dolayı (bakteriyemi, amfizematöz sistit veya piyelonefrit, perinefrik apse, papiller nekroz) birçok uzman asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmesini önermektedir. Bununla birlikte asemptomatik bakteriürinin tedavi edilmesinin yararlı olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Kanıta dayalı olarak son kılavuzlarda bu hastalarda asemptomatik bakteriüri için tarama yapılmaması ve tedavi edilmemesi önerilmektedir.

9.9.4. Tekrarlayan ÜSE'de Tedavi ve Profilaksi

Reenfeksiyonu olan hastalar genellikle 2 gruba ayrılırlar:
1. Kısmen sık olmayan reenfeksiyonlar
2. Sık reenfeksiyon geçirenler

Birinci grupta olan yani sık olmayan (2-3 yılda bir ya da yılda 3'ten az) reenfeksiyonlarda (semptomatik ya da asemptomatik enfeksiyon) her atak yeni bir enfeksiyon gibi ele alınabilir ve tedavi edilebilir. Sistit düşünülen semptomatik hastalarda kısa süreli tedavi verilir. İkinci gruptaki hastaların yani sık (yılda 3 veya daha fazla) reenfeksiyon geçirenlerin çoğu enfeksiyonun alt üriner sistemde sınırlı kaldığı, orta yaştaki veya yaşlı kadınlardır. Bu gruptaki asemptomatik enfeksiyonlar (asemptomatik bakteriüri) tedavi edilmemelidir. Bazen herhangi bir yaştaki hastada öyle sık semptomatik reenfeksiyon gelişir ki, bu durum hastanın yaşam kalitesini etkileyebilir. Bazı kadınlarda bu semptomatik reenfeksiyonlar cinsel aktivite ile birliktelik gösterir. Menapoz öncesi dönemde tekrarların en sık nedenleri cinsel aktivite veya kullanılan bariyer kontraseptiflerdir. Menapoz sonrası dönemde ise en sık tekrarlama nedenlerinden biri östrojen eksikliğine bağlı atrofik vajinittir. Cinsel ilişki sonrası hemen idrar yapılması reenfeksiyonu önleyebilir. Bununla birlikte, cinsel aktivite sonrası tek doz profilaktik antibiyotik alınması (örneğin TMP-SMX /80-400 mg'lık tablet veya 100 mg siprofloksasin) atakların azaltılmasında oldukça etkilidir (Tablo 9.6). Bu rejimler 5 yıl kullanım sonrasında bile etkili ve güvenli bulunmuştur. Profilaksiye 6-12 ay sonra ara verilmelidir. Hasta eğer bariyer kontraseptif yöntemlerinden birini kullanıyorsa değiştirmesi önerilir.

Sık semptomatik reenfeksiyonu olan diğer hastalarda tekrarlayan atakları hazırlayıcı bir faktör bulunamaz. Bu hastalarda semptomlar ciddi olduğunda uzun süreli kemoprofilaksi gerekebilir. Kemoprofilaksiye rağmen bu hastaların çoğunda reenfeksiyon tamamen önlenemez. Hasta profilaktik antibiyotik alımı altındayken reenfeksiyon olursa antibiyotik değiştirilmelidir. Uzun süreli kemoprofilaksi, sık reenfeksiyon geçiren ve her reenfeksiyon ile renal parenkimal hasar gelişme riski olan hastalar (örneğin obstrüktif üropatisi olan erişkinler) için de düşünülmelidir. Uzun süreli kemoprofilaksi yaşlı erkekler ve kadınlarda semptomatik ÜSE'lerin sıklığını azaltır. Profilaksi öncesi hastaya bir tedavi rejimi uygulanmalıdır ve bu

tedavi tamamlandıktan sonra profilaksiye geçilmelidir. Kemoprofilaksi için günlük tam doz antibiyotik verilmesi gerekmez (Tablo 9.7.) Uzun süreli profilakside hastalar aylık idrar kültürü ile izlenmelidir. Profilaksinin ne zaman kesileceği konusu çok net olmamakla birlikte başlangıçta en az altı ay verilmelidir. Nitrofurantoin altı ay gibi uzun süreli kullanıldığında ilaç reaksiyonlarına (intersitisyel akciğer hastalığı gibi) yol açabilir. Postmenapoz dönemdeki kadınlarda reenfeksiyonları önlemek için diğer bir yaklaşım topikal intravajinal östrojen kullanımıdır. Tekrarlayan ÜSE'lerde probiyotiklerin yararlı etkisi gösterilememiştir. Aşı çalışmaları umut verici olmakla birlikte henüz yaygın rutin kullanıma giren aşı yoktur. Tekrarlayan ÜSE'nin önlenmesinde yaban mersini tüketimi konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Tablo 9.6. Postkoital Profilakside Önerilen Antibiyotikler ve Dozları

Antibiyotik	Günlük doz
TMP-SMX*	1 tablet (80/400'lük tablet)
Nitrofurantoin**	100 mg
Sefaleksin	500 mg

**Alternatif olarak haftada 3 gün verilebilir*

***Alternatif olarak 50 mg/gün veya haftada 3 gün verilebilir*

Tablo 9.7. Tekrarlayan ÜSE'de Profilakside Erişkinlerde Kullanılan Antibiyotikler ve Dozları

Antibiyotik	Günlük doz
TMP-SMX	½ tablet (80-400'lük tabletin yarısı)
Nitrofurantoin	50-100 mg
Norfloksasin	200 mg
Sefaleksin	250 mg
Fosfomisin	10 günde bir 3 g

9.9.5. Gebelikte ÜSE Tedavisi

Gebelerde sistit ve asemptomatik bakteriüri tedavisinde amoksisilin, amoksisilin/klavulanik asit, oral sefalosporinler (sefaleksin gibi), fosfomisin ve nitrofurantoin kullanılabilir. Asemptomatik bakteriüri için tedavi süresi üç gün, sistit için yedi gündür. Asemptomatik bakteriüri tedavisi sonrası 1-2 hafta içinde idrar kültürü alınmalı ve daha sonra aylık olarak kültürler takip edilmelidir. Akut piyelonefrit tedavisinde ise parenteral olarak sefalosporinler, ampisilin veya ampisilin/sulbaktam kullanılabilir. Seftriakson gibi proteine yüksek oranda bağlanan antibiyotikler doğuma yakın dönemde kernikterus riski nedeniyle kullanılmamalıdır. Tedavi süresi 14 gündür.

9.10. ÜSE Tanısı Konulan Bir Hastada Radyolojik İnceleme Yaklaşımı

Direkt üriner sistem grafisi ile böbrekler, üreter ve mesanedeki radyoopak taşlar, yumuşak doku kitleleri lokalize edilebilir ve amfizematöz piyelonefrit olgularında böbreklerde

oluşan gaz saptanabilir. Ultrasonografi (US) ile obstrüksiyon ve nedeni, intrarenal ve/veya perinefrik apse ve gaz birikmesi saptanabilir. US başlangıç inceleme yöntemi olarak tercih edilir ve tedavi kararına etkisi olabilecek bulguların var olma olasılığında yapılma endikasyonu vardır. Ağır ÜSE (septik şoktaki hastada), erkeklerde ÜSE, komplike ÜSE, genç kadınlarda atipik seyreden piyelonefrit olguları (kolik tarzında ağrı, sürekli hematüri), genç kadınlarda uygun antibiyotik tedavisine rağmen semptomların 72 saatten uzun sürmesi, tekrarlayan piyelonefrit ve sistit relapsları bu endikasyonlara örnek olarak verilebilir. Hamile olmayan ve menapoz öncesi dönemde bulunan kadınların piyelonefritinde üst üriner sistem ultrasonografisi yapılması olası bir obstrüksiyonu dışlamak için rutin olarak önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wagenlehner FME, Naber KG. Treatment of bacterial urinary tract infections: Presence and future. European Urology 2006;49:235-44.

2. Stamm WE, Norrby SR. Urinary tract infections: Diseases panorama and challenges. J Infect Dis 2001: 183(Suppl 1):1-4.

3. Nicolle LE. Epidemiology of urinary tract infection. Infect Med 2001;18:153-62.

4. Reese RE, Betts RF, Gumustop B. Urinary Tract Infections. Handbook of Antibiotics. 3rd Edition Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2000, pp:89-105.

5. Iravani A. Approach to urinary tract infections in young woman. Infect Med 1994;9:18-22.

6. David RD, DeBlieux PMC, Pres R. Rational antibiotic treatment of outpatient genitourinary infections in a changing environment. Am J Med 2005;118(7A):7-13

7. Hooton TM. Pathogenesis of urinary tract infections: an update. J Antimicrob Chemother 2000;46 (Suppl 1):1-7.

8. Naber K, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, et al. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. European Association of Urology, 2006.

9. Sobel JD, Kaye D. Urinary tract infections. In:Mandell GL, Bennett JE, Dolin R(Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th Edition. Philadelphia. Churchill Livingstone. 2000, pp:773-805.

10. Weiss JP, Stefanelli JL, Gilbert G. Pyelonephritis: Diagnosis and Treatment. Highlights From: Infections in Medicine 1997;12:23-7.

11. Fitzgerald MA. Urinary Tract Infection: Providing the Best Care. CME, 2002. http://www.medscape.com

12. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. Am J Med 2002;113 (1A):14-9.

13. Melekos MD, Naber KG. Complicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2000;15:247-56.

14. Kumar S, Dave A, Wolf B, Lerma EV. Urinary tract infections. Disease-a-Month 2015;61:45-59.

15. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America Guidelines fort he Diagnosis and Treatment of Asymptomatic Bacteriuria in Adults. Clin Infect Dis 2005;40:643-54.

16. Flores L, Carberry CL. Management and prevention of recurrent urinary tract infection. Postgraduate Obstetrics Gynecology 2014;34:1-8.

17. Becker GJ, Fairley KF. Urinalysis. In:Massry SG, Glassock RJ (Eds). Massry and Glassock's Textbook of Nephrology 4th Edition. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2001, pp:1765-83.

18. Infections of the urinary tract. In:Fuselier PA, Garcia LS, Procop GW, Thomson RB, York MK (Eds). Diagnostic Microbiology. 11th Edition. St. Louis. Mosby. 2002, pp:927-38.

19. Young JL, Soper DE. Urinalysis and urinary tract infection: update for clinicians. Infect Dis Obstet Gynecol 2001;9:249-55.

20. Takhar SS, Moran GJ. Diagnosis and management of urinary tract infection in the emergency department and outpatient settings. Infect Dis Clin N Am 2014;28:33-48.

21. Wilson WR, Henry NK. Urinary tract infections. In: Wilson WR, Sande MA (Eds). Current Diagnosis and Treatment in Infectious Diseases. New York. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical Publishing Division 2001, pp:220-30.

22. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Clin Infect Dis 1999;29:745-58.

23. Chambers ST. Cystitis and urethral syndromes. In: Armstrong D, Cohen J(Eds). Infectious Diseases. London. Mosby. 1999, pp:57.1.2

24. Naber KG. Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. J Antimicrob Chemother 2000;46 (Suppl 1): 23-7.

25. Kalpana G, Stamm WE. Outcomes associated with trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) therapy in TMP/SMX resistant community-acquired UTI. Int J Antimicrob Agents 2002;19:554 -6.

26. Colodner R, Rock W, Chazan B, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23: 163-7.

27. Arslan H, Azap OK, Ergönül O, Timurkaynak F; Urinary Tract Infection Study Group. Risk factors for ciprofloxacin resistance among Escherichia coli strains isolated from community-acquired urinary tract infections in Turkey. J Antimicrob Chemother 2005; 56:914-8.

28. Yilmaz E, Akalin H, Ozbey S, Kordan Y, Sinirtaş M, Gürcüoglu E, Ozakin C, Heper Y, Mistik R, Helvaci S. Risk factors in community-acquired/onset urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae. J Chemother 2008;20:581-5.

29. Stalenhoef JE, van Dissel JT, van Nieuwkoop C. Febrile urinary tract infection in the emergency room. Curr Opin Infect Dis 2015;28:106-11.

30. Auer S, Wojna A, Hell M. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:4006-8.

31. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli-related lower urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2007;29:62-5.

32. Pullukçu H, Aydemir Ş, Taşbakan MI, Sipahi OR, Hall FÇ, Tünger A. Is there a rise in resistance rates to fosfomycin and other commonly used antibiotics in Escherichia coli-mediated urinary tract infections? A perspective for 2004-2011. Turk J Med Sci 2013;43:537-41.

33. Faruk Karakeçili, Sanem Karadağ, Fatma Erbay, Emel Yılmaz, Halis Akalın, Cüneyt Özakın, Ahmet Özmen, Reşit Mıstık, Safi ye Helvacı. Pyelonefrit: 190 Olgunun Retrospektif Analizi. Klimik Dergisi 2010;23: 10-4.

34. Saltoglu N, Karali R, Yemisen M, Ozaras R, Balkan II, Mete B, Tabak F, Mert A, Hondur N, Ozturk R. Comparison of community-onset healthcare-associated and hospital-acquired urinary infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and antimicrobial activities. Int J Clin Pract 2015;69:766-70.

35. Tasbakan MI, Pullukcu H, Sipahi OR, Yamazhan T, Ulusoy S. Nitrofurantoin in the treatment of extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli-related lower urinary tract infection. Int J Antimicrob Agents 2012;40:554-6.

36. Beytur A, Yakupogullari Y, Oguz F, Otlu B, Kaysadu H. Oral amoxicillin-clavulanic acid treatment in urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. Jundishapur J Microbiol 2014;8:e13792.

37. İpekci T, Seyman D, Berk H, Celik O. Clinical and bacteriological efficacy of amikacin in the treatment of lower urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae. J Infect Chemother 2014;20:762-7.

38. Bazaz R, Chapman AL, Winstanley TG. Ertapenem administered as outpatient parenteral antibiotic therapy for urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Gram-negative organisms. J Antimicrob Chemother 2010;65:1510-3.

39. Park SH, Choi SM, Chang YK, Lee DG, Cho SY, Lee HJ, Choi JH, Yoo JH. The efficacy of non-carbapenem antibiotics for the treatment of community-onset acute pyelonephritis due to extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli. J Antimicrob Chemother 2014;69:2848-56.

40. Khawcharoenporn T, Vasoo S, Singh K. Urinary Tract Infections due to Multidrug-Resistant Enterobacteriaceae: Prevalence and Risk Factors in a Chicago Emergency Department. Emerg Med Int 2013;2013:258517.

41. Han SB, Lee SC, Lee SY, Jeong DC, Kang JH. Aminoglycoside therapy for childhood urinary tract infection due to extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli or Klebsiella pneumoniae. BMC Infect Dis 201513;15:414.

42. Gutiérrez-Gutiérrez B, Bonomo RA, Carmeli Y, et al. Ertapenem for the treatment of bloodstream infections due to ESBL-producing Enterobacteriaceae: a multinational pre-registered cohort study. J Antimicrob Chemother 2016;71:1672-80.

43. Harding GKM, Zhanel GG, Nicolle LE, Math MCM and Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. N Eng J Med 2002;347:1576-83.

44. Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. Int J Antimicrob Agents 2001;17:287-92.

45. Kodner CM, Gupton EKT. Recurrent urinary tract infections in women: diagnosis and management. Am Fam Physician 2010;82:638-43.

46. Dielubanza EJ, Schaeffer AJ. Urinary tract infections in women. Med Clin N Am 2011;95:27-41.

47. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. Int J Antimicrob Agents 2001;17:279-82.

48. Gorbach SL, Bartlett JG, Falagas M, Hamer DH. Urinary tract infections. Guidelines for Infectious Diseases in Primary Care. Baltimore. Williams and Wilkins. 1999, pp:68-88.

49. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary tract infection. Ann Intern Med 2017;167:ITC49-64.

KONU 10

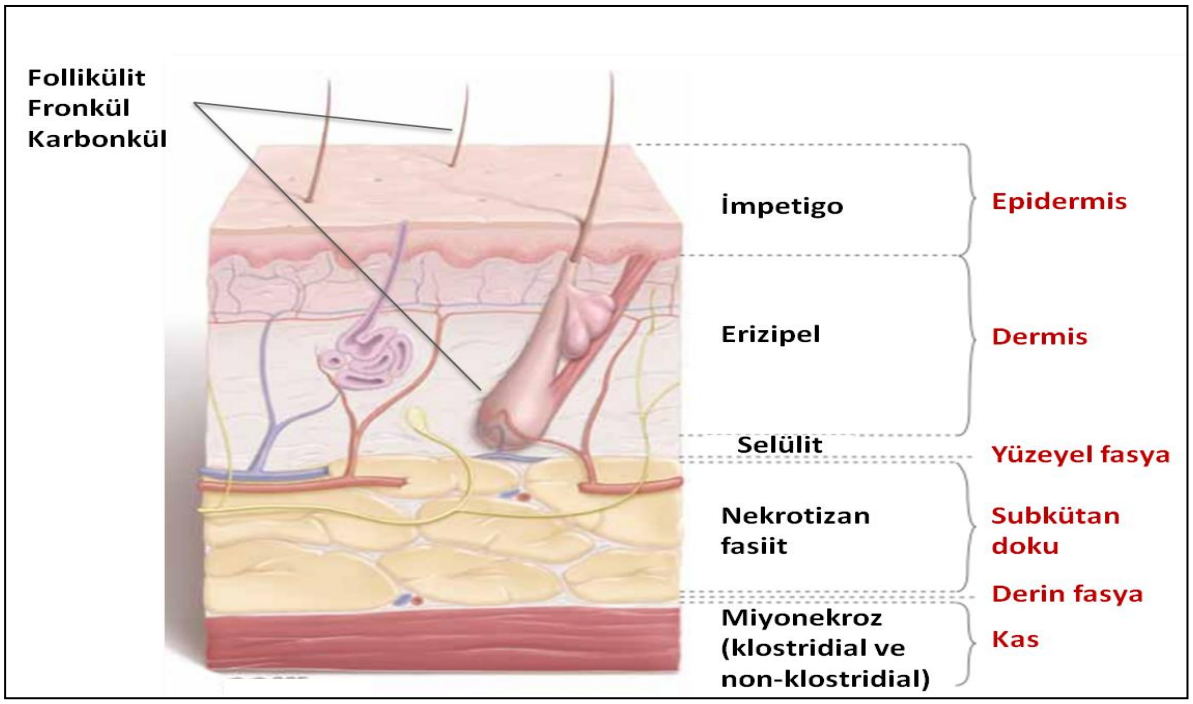
ERİŞKİNDE DERİ VE YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONLARINDA AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Bölüm Yazarları: Prof. Dr. Hürrem BODUR
Prof. Dr. Esragül AKINCI

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (DYDE), epidermis, dermis ve subkütan dokuların mikrobiyal invazyonu ve inflamasyonu sonucu gelişen enfeksiyonlardır. Klasik bulguları 1. yy'da Celsus tarafından calor (ısı artışı), rubor (kızarıklık), tumor (şişlik), dolor (ağrı) ve fluor (akıntı) olarak tanımlanmıştır.

Derinin 3 tabakası vardır. Epidermis, keratinosit adı verilen hücrelerden oluşur; avasküler bir yapıdır. Dermis, temel yapısını kollajen oluşturur; derinin sinir ve damarlarını içerir. Subkütan doku, deri altındaki yağ dokusudur; fibröz septalarla ayrılmış yağ hücrelerinden oluşur. DYDE patogenezinde, mikroorganizmanın ciltteki hasardan direkt invazyonu, bakteri ve virüslerin hematojen yayılımı veya bakteri toksinlerine bağlı deri hasarı sorumludur. Travma, yanık, bası, kronik hastalıklar (DM, morbid obezite, malignite vb), vasküler yetmezlik (venöz/lenfatik), hayvan ya da insan ısırıkları, derinin mantar enfeksiyonları, karaciğer/böbrek yetmezliği, intravenöz (İV) ilaç bağımlılığı ve lenfatik drenajı bozan cerrahi işlemler DYDE risk faktörleri arasında yer almaktadır.

DYDE sınıflandırmasında standardizasyon yoktur. Enfeksiyonun şiddetine göre sınıflandırma, anatomik bölgeye göre sınıflandırma, cilt bulgularına göre sınıflandırma, etiyolojik ajanlara göre sınıflandırma, konak faktörlerine göre sınıflandırma gibi farklı sınıflandırma yöntemleri mevcuttur. Günlük pratikte en fazla kullanılanı anatomik bölgeye göre yapılan sınıflandırmadır (Şekil 10.1). Yüzeyel DYDE arasında follikülit, fronkül, karbonkül, impetigo, erizipel ve sellülit yer almaktadır. Komplike DYDE grubunda ise nekrotizan enfeksiyonlar, enfekte yanık ve ülserler, perianal enfeksiyonlar, derin doku enfeksiyonları, diyabetik ayak enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, hayvan ya da insan ısırıkları, majör apseler, dekübit ülseri yer almaktadır. Çoğunlukla hastaneye yatışı gerektiren enfeksiyonlardır.



Şekil 10.1. Anatomik Bölgeye Göre DYDE Sınıflaması

10.1. Follikülit

Kıl follikülünün bakteriyel enfeksiyonudur. Küçük (2-5 mm), eritematöz, ortası püstüler lezyonlardır. En sık etken *Staphylococcus aureus*'tur. Sistemik bulgular nadirdir. Lezyonlar spontan drene olur ve skar bırakmadan iyileşir. Risk faktörleri arasında, burunda *S. aureus* taşıyıcılığı, kontamine yüzme havuzları ya da jakuzide bulunma (hot tub follikülit, sıklıkla dış kulak yolu, areola ve ayaklarda, etken *Pseudomonas aeruginosa*), antibiyotik ve kortikosteroid kullanımı (kandida folliküliti) yer alır. Yüzeyel follikülit ve derin follikülit (sycosis barbae) olmak üzere iki tip klinik formu vardır. Yüzeyel follikülit, kıl follikülünün ağzında küçük bir püstül ile karakterizedir. Çocuklarda genellikle kafa derisinde, erişkinlerde ise daha çok aksilla, sakal bölgesi, ekstremiteler ve kalçada görülür. Derin follikülit, sakal bölgesinde görülen perifolliküler inflamasyondur. Tedavi edilmezse yayılır ve kronikleşir. Follikülit tedavisinde topikal antibiyotik (mupirosin, fusidik asit) ve antiseptik ile kompresyon önerilir.

10.2. Fronkül (Çıban/Kan Çıbanı)

Küçük apse formasyonu ile karakterize kıl follikülü enfeksiyonudur. En sık etken *S. aureus*'tur. Ense, yüz, aksilla ve kalça en çok görüldüğü yerlerdir. Dermiste sert, ağrılı ve kırmızı bir nodül şeklinde başlar; daha sonra yumuşayarak ağrılı apse formasyonuna dönüşür. Hafif kanlı, pürülan bir akıntı ile direne olarak iyileşir. Çoğunlukla sistemik semptomlar görülmez. Fronkül ve karbonkülde en önemli sorunlar, tekrarlayan ve metastatik enfeksiyonlardır. Dudak ve burundaki enfeksiyonlar venöz drenaj yolu ile kavernöz sinüs trombozu, bakteremi ve metastatik enfeksiyonlara (beyin apsesi, osteomiyelit, endokardit vb.) yol açabilir. Tekrarlayan enfeksiyonlarda stafilokok taşıyıcılığı (burun, aksilla, perine) araştırılmalı varsa tedavi edilmelidir.

10.3. Karbonkül

Birden fazla fronkülün birleşmesi ile oluşan apse topluluğudur. Daha büyük, daha ağrılı ve daha ciddi lezyonlardır. En sık etken *S. aureus*'tur. Sistemik enfeksiyon bulguları (ateş, titreme, lökositoz vb) mevcuttur. Fronkül ve karbonkülde burun ve yüz bölgesindeki enfeksiyonların komplikasyonları açısından dikkatli olunmalıdır.

10.4. Cilt Apsesi

Dermis ve derin dokularda pürülan sıvı toplanmasıyla oluşur. Ağrılı, hassas ve fluktuasyon veren kırmızı renkte nodüllerdir. Çoğu polimikrobiyaldir (%25 *S. aureus* tek etken). Nadiren bakteremiye, septik artrite ve osteomiyelite ilerleyebilir. Diyabet, obezite, travma, İV ilaç kullanımı, kortikosteroid kullanımı ve nötrofil işlev bozuklukları risk faktörleridir.

Fronkül, karbonkül ve diğer cilt apseleri tedavisinde, tedaviye başlamadan önce aspirasyon materyali alınarak Gram boyama ve kültür yapılması önerilir. Hafif enfeksiyonda sistemik enfeksiyon bulguları yoktur ve antibiyotik tedavisi gerekmez. Tedavide insizyon ve drenaj yeterlidir. Drenajda sağlam doku komşuluğuna dikkat edilmelidir.

Orta şiddetteki enfeksiyonda sistemik enfeksiyon bulguları vardır. İnsizyon + drenaj + ampirik antibiyotik tedavisi önerilir. Drenaj materyalinden kültür-antibiyogram yapılması önerilmekle birlikte, kültür ve duyarlılık testi için ısrarcı olunmamalıdır. Ampirik tedavide amoksisilin-klavulonat, sefaleksin veya doksisiklin; penisilin allerjisi varsa klindamisin, ko-trimoksazol veya makrolid; toplum kökenli MRSA yaygın ise ko-trimoksazol, klindamisin veya doksisiklin kullanılabilir. Kültür sonucuna göre gerekirse tedavi yeniden düzenlenmelidir. Antibiyotik tedavisi akut inflamasyon düzelene kadar sürmelidir. Orta şiddette enfeksiyonda yakın takip gereklidir. Şiddetli enfeksiyonda hastalarda aşağıdakilerden biri vardır:

- Başlangıçta insizyon, drenaj ve oral antibiyotik tedavisine yanıtsızlık,
- Primer ve sekonder immün yetersizlikler,
- Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (Ateş > 38°C, nabız > 90/dk, solunum sayısı > 24/dk veya lökosit sayısı > 12.000/mm^3 ya da < 4000/mm^3).

Bu hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

Tekrarlayan cilt apselerinde apse direne edilmeli ve kültür yapılmalıdır. Etkene yönelik antibiyotik tedavisi (5-10 gün) verilmelidir. Tekrarlayan enfeksiyonda burun *S. aureus* taşıyıcılığı araştırılmalıdır. Tekrarlayan *S. aureus* enfeksiyonu için; günde 2 kez intranazal mupirosin, günlük klorhekzidin banyosu ve kişisel eşyaların (havlu, çarşaf, çamaşır vb.) yüksek ısıda günlük yıkanmasını içeren beş günlük dekolonizasyon rejimi uygulanabilir. Çocukluktan beri yineliyorsa sayısal ve işlevsel nötrofil yetersizlikleri araştırılmalıdır.

10.5. İmpetigo

Sıklıkla 2-10 yaş arası çocuklarda görülen yüzeyel deri enfeksiyonudur. Etken A grubu streptokoklar veya *S. aureus*'tur. Basit yüzeyel impetigo ve büllöz impetigo olmak üzere iki farklı formu vardır. En ciddi komplikasyonu akut post-streptokoksik glomerülonefrittir. İnsidansı yaklaşık %2-5 arasındadır. Ancak nefritogenik steptokok türlerin varlığında bu oranlar %10-15 arasında değişebilir. En fazla etkilenen grubu 1-3 yaş arası çocuklar oluştururlar. Daha nadir olarak kızıl, ürtiker, eritema multiforme, lenfanjit, süpüratif lenfadenit, sellülit, septisemi ve septik artrit görülebilir. Yüzeyel impetigo daha sık görülür. Eritemli zeminde papülo-veziküler olarak başlayıp, daha sonra püstüle olan ve tipik bal rengi kabuklanma ile iyileşen lezyonlardır. En sık baş, yüz ve ekstremitelerde görülür. Çok bulaşıcı ve kaşıntılıdır. Büllöz impetigo daha çok yeni doğan ve süt çocukluğu döneminde görülür. Eritemli zeminde açık sarı renkli büllöz lezyonlar şeklinde başlayıp, daha sonra püstüle olarak ince, kahverengi bir krutla iyileşen lezyonlar olup kaşıntısız seyretmektedir. İmpetigo ayırıcı tanısında suçiçeği, Herpes simpleks virüs enfeksiyonu, atopik dermatit, kontakt dermatit, dermatofit enfeksiyonları, pemfigus vulgaris, büllöz pemfigoid, eritema multiforme, lokalize akut püstüler psöriazis, diskoid lupus eritematozis gibi hastalıklar düşünülmelidir.

İmpetigo tedavisinde oral antibiyotik ya da topikal tedavi seçilebilir. Topikal tedavi sıklıkla yeterlidir ancak yaygın enfeksiyon ve çok sayıda lezyon varsa ya da küçük salgınlar görülüyor ise oral antibiyotikler tercih edilmelidir. Küçük çocuklarda yayılma olasılığı

yüksektir ve "Haşlanmış Deri Sendromu" gelişebilir. Oral antibiyotik tedavisinde (7 gün) amoksisilin-klavulanat, sefaleksin veya sefadroksil; penisilin allerjisi varsa makrolidler veya klindamisin; toplum kökenli MRSA oranı yüksek ise ko-trimoksazol, klindamisin veya doksisiklin tercih edilebilir. Topikal tedavide (5 gün) mupirosin veya fusidik asit (günde 2 kez) kullanılabilir.

10.6. Ektima

Eritemli zeminde büllöz veya püstüler lezyonlar şeklindedir. İmpetigodan farkı dermise ilerlemesidir. Yaşlı ve çocuklarda sık görülür. Sıklıkla alt ekstremitelerde lokalizedir. Etkenler stafilokok ve streptokoklardır. Tedavisi impetigo tedavisi gibidir.

10.7. Erizipel

Üst dermis ve yüzeyel lenfatiklerin enfeksiyonudur. Daha çok bebeklerde, çocuklarda ve yaşlılarda görülür. Genellikle yüz ve alt ekstremitelerde ortaya çıkar. Etken çoğunlukla A grubu beta-hemolitik streptokoklardır. Bakteri derideki ülser, sıyrık ya da kesiklerden, mantar, psöriatik ya da ekzamatöz lezyonlardan içeri girer. Ağrılı, parlak kırmızı, ödemli ve portakal kabuğu görünümünde bir lezyon ile başlar. Diğer enfeksiyonlardan ayıran en önemli özelliği, lezyonun kendini çevreleyen sağlam deriden daha kabarık ve sınırlarının keskin olmasıdır. Ateş yüksekliği, üşüme, titreme, lökositoz gibi sistemik enfeksiyon bulguları olabilir. Ağır olgularda bakteremi, derin sellülit, cilt altı apseleri ve nekrotizan fasiit gelişebilir. Ayırıcı tanıda kontakt dermatit, dev ürtiker, eritema kronikum migrans, lyme hastalığının deri bulguları, erken dönem Herpes zoster düşünülmelidir.

10.8. Sellülit

Alt dermis ve subkütan yağ dokusunu tutan akut enfeksiyondur. Alt ekstremitelerde sık görülür. Etken *S. aureus* ve beta-hemolitik streptokoklardır. Bazen *Pseudomonas aeruginosa, Aeromonas hydrophila, Vibrio vulnificus, Pasteurella multocida, Erysipelothrix* gibi diğer bakteriler de etken olabilir. Klinik semptom ve bulguları arasında ciltte hassasiyet, ödem, ısı artışı, eritem, sistemik enfeksiyon bulguları (ateş, üşüme-titreme vb.), bölgesel lenfadenopati, bazen lenfanjit, lökositoz ve sola kayma, enfekte cilt üzerinde vezikül, bül, peteşi veya ekimoz sayılabilir. Peteşi, ekimoz ve sistemik toksisite var ise nekrotizan fasiit düşünülmelidir. Ağır olgularda bakteremi ile birlikte sepsis bulguları görülebilir. Sellülitte alt dermis ve subkütan doku tutulumu olurken ve lezyonun deri üzerindeki sınırları belirgin değil iken, erizipelde üst dermis ve yüzeyel lenfatiklerin tutulumu olmakla birlikte lezyonun deri üzerindeki sınırları belirgindir.

Risk faktörleri arasında deri bütünlüğünün bozulması (tinea pedis, ülser, travmatik yaralar), vasküler yetmezlik, lenfatik obstrüksiyon, obezite, DM, primer ve sekonder immün yetersizlik ve daha önce sellülit geçirme öyküsü yer alır. Tekrarlayan sellülit atakları elefantiyaza sebep olur, en sık etken streptokoklardır. Tedavide önemli olan venöz yetmezlik gibi altta yatan hastalıkların düzeltilmesidir.

Sellülit ayırıcı tanısında enfeksiyoz ve enfeksiyon dışı (inflamatuvar, neoplastik) nedenler düşünülmelidir:

Enfeksiyonlar

Nekrotizan fasiit tip I ve II

Anaerobik miyonekroz (gazlı gangren)

Ödemle birlikte olan deri şarbonu

Eritema kronikum migrans

İnflamatuvar ve Neoplastik Hastalıklar

Böcek ısırığı

İlaç reaksiyonları

Alt ekstremite derin ven tromboflebiti

Akut gut

Piyoderma gangrenoza

Sweet's sendromu

Kawasaki hastalığı

Eozinofilik sellülit/fasiit

Her erizipel ve sellülit olgusunda etken izolasyonu gerekli değildir. Kan kültür pozitifliği < %5, aspirasyon biyopsisi pozitifliği %5-40, punch biyopsi pozitifliği %20-30'dur. Rutin olarak, kan, aspirasyon, biyopsi ya da sürüntü kültürü önerilmez ancak bazı durumlarda, etkenler farklı olabileceği için kültür gerekebilir. Tedavi streptokok ve stafilokoklara yönelik olmalıdır. Fakat diyabet, travma, immünsüpresyon, hayvan ısırığı öyküsü ve nötropeni varlığında etken farklı olabilir; etkeni tespit edebilmek için çaba sarf edilmelidir.

Periorbital/orbital sellülit orbital septumun önündeki dokularda veya orbita içinde oluşur. %60-91'den akut sinüzit sorumludur. En sık etkenler *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, H. influenzae, Streptococcus pneumoniae* ve anaerobik bakterilerdir. Klinik olarak, periorbital alanda kızarıklık, şişlik, palpasyonla duyarlık, propitozis, ekstraoküler kas işlevlerinde azalma, göz hareketleri sınırlı ve ışık refleksinde bozulma görülebilir. Kaşıntı genellikle olmaz. Morbiditesi yüksektir. Sinüzit, menenjit, beyin apsesi, subdural ampiyem, kavernöz sinüs trombozu gibi komplikasyonları olabilir. Zaman kaybetmeden hastaneye sevk edilmeli ve geniş spektrumlu parenteral antibiyotik başlanmalıdır.

Erizipel ve sellülit tedavisinde, hafif enfeksiyon var ise (sistemik enfeksiyon bulguları yoksa) oral antibiyotik tedavisi önerilir. Amoksisilin-klavulanat, sefaleksin, sefadroksil ya da klindamisin kullanılabilir. Tedavi süresi 5 gündür, ancak klinik cevaba göre uzatılabilir. Orta şiddetli enfeksiyon var ise (sistemik enfeksiyon bulguları varsa) başlangıçta hastaneye yatırılarak kısa süreli intravenöz antibiyotik tedavisi önerilir. Klinik yanıta göre daha sonra oral tedaviye geçilebilir. Şiddetli enfeksiyon var ise hastalarda; genel durum bozukluğu, derin doku enfeksiyonu bulguları (bül, hipotansiyon, organ yetmezliği vb.), primer ve sekonder immün yetmezlik, oral antibiyotiklere yanıtsızlık durumlarından biri mevcuttur. Bu hastalar hastaneye

yatırılarak tedavi edilmelidir. Predispozan faktörler (ödem, obezite, ekzema, venöz yetmezlik, mantar enfeksiyonları vb.) tedavi edilmelidir.

10.9. Erizipeloid

Erysipelothrix rhusiopathiae etkendir. Eller ve parmaklarda görülür. Kasap ve balıkçılarda sıktır. Pembe renkli makülo-papüler lezyonlardır. Çoğunlukla sistemik enfeksiyon bulguları yoktur. Tedavide 7-10 gün süre ile penisilin V 500 mg 4x1 veya amoksisilin 500 mg 3x1 önerilir.

10.10. Eritrazma

Corynebacterium minutissumum etkendir. Vücudun kıvrım yerlerinde kırmızımsı-kahverengi yama tarzında bir enfeksiyondur. En sık ayak parmakları ve genito-krural bölgede görülür. Tanı, "Wood" lambası ile görülen mercan kırmızısı floresan ile konur. Lokalize olgularda %5'lik benzol peroksit ile yıkama, klindamisin losyon ve azol krem önerilir. Yaygın tutulumda oral makrolidler 7-14 gün kullanılabilir.

10.11. Lenfanjit

Lenf yolu enfeksiyonudur. Tipik olarak ekstremiteleri tutar. Lenf yolu üzerinde ağrılı, çizgi şeklinde kızarıklık ve lenfadenopati görülür. Etkenler streptokoklar ve *S. aureus*'tur.

10.12. Hayvan Isırıkları

Isırılma sonrası yara temizliği, kuduz ve tetanoz profilaksisi yapılmalıdır. Yüz dışındaki yaralanmalarda primer kapama yapılmamalıdır. Isırık sonrası gelişen enfeksiyonlar komplike enfeksiyonlardır. Etkenler, hayvanın oral florasında yer alan *Stafilokok, Streptokok, Pasteurella multocida, Fusobacterium spp, Capnocytophaga canimorsus, Bacteroides spp, Propionibacterium spp, Peptostreptococ spp.* bakterileridir. Enfeksiyon polimikrobiyaldir (aerob ve anaerob bakteriler). Önerilen tedavi amoksisilin-klavulonattır. Alternatifleri sefuroksim, ko-trimoksazol, klindamisin, metronidazol veya doksisiklindir. Bazı durumlarda preemtif tedavi önerilir. Preemptif tedavi ısırıktan hemen sonra 12-24 saat içinde başlanan ve 3-5 gün sürdürülen tedavidir. Aşağıdaki durumlarda önerilir.

- Primer ve sekonder immün yetmezlik,
- Aspleni,
- İleri dönem karaciğer hastalığı,
- Yara çevresinde ödem varlığı,
- Baş ve el yaralanmaları,
- Orta ya da şiddetli yaralanmalar,
- Kemik ya da ekleme penetre olan yaralanmalar.

10.13. İnsan Isırıkları

Polimikrobiyal enfeksiyonlardır (*Fusobacterium, Peptostreptococcus, Porphyromonas spp., Streptococcus viridans, Eikenella corrodens*). Tedavide amoksisilin-klavulanat önerilir. Alternatifleri doksisiklin, klindamisin ve ko-trimoksazoldür.

10.14. Nekrotizan Enfeksiyonlar

Deri tutulumu yanında fasya ve kası da tutar. Bir primer enfeksiyonun yayılması, tedavisiz bırakılması ya da travma ve cerrahi girişim sonrası ortaya çıkar. Genellikle sekonder enfeksiyonlar grubundadır. Hızlı ilerleyerek kalıcı ve yıkıcı hasar bırakır. Erken tanı ve uygun tedavi yapılmazsa fatal seyreder. Monomikrobiyal ya da polimikrobiyal (aerob-anaerob) olabilir. Erken tanı konularak derhal hastaneye sevki sağlanmalıdır. Risk faktörleri arasında diyabet, İV ilaç bağımlılığı, travma, periferik vasküler hastalıklar, obezite, immün yetersizlikler, cerrahi alan enfeksiyonları sayılabilir. Nekrotizan enfeksiyonların karakteristik özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

- İnatçı ve şiddetli ağrı,
- Bül oluşumu,
- Deride nekroz veya ekimoz,
- Gaz varlığı (krepitasyon),
- Eritem sınırlarını aşan ödem,
- Kütanöz anestezi,
- Sistemik toksisite bulguları (ateş, lökositoz, hipotansiyon),
- Hızlı ilerleme,
- Antibiyotik tedavisine rağmen saatler içerisinde kötüleşen klinik.

Nekrotizan enfeksiyonlar nekrotizan fasiit, nekrotizan sellülit ya da miyonekroz şeklinde seyredebilir. Bu klinik formlar ve alt grupları aşağıda belirtilmiştir.

10.14.1. Nekrotizan Fasiit

- Polimikrobik fasiit (Tip I)
    - Fournier gangreni
    - Fasiit ve miyonekroz ile seyreden sinerjistik nekrotizan sellülit
- Streptokokal gangren (Tip II)

10.14.2. Nekrotizan Sellülit

- Streptokokal nekrotizan sellülit
- Anaerobik nekrotizan sellülit

10.14.3. Miyonekroz

- Krepitan miyonekroz
    - Klostridiyal miyonekroz

    - Travmatik gazlı gangren
    - Travmatik olmayan gazlı gangren
- Fasiit ve miyonekroz ile seyreden sinerjistik nekrotizan sellülit
- Krepitan olmayan miyonekroz
    - Miyonekroz ile seyreden streptokokal gangren

Nekrotizan fasiitte etkilenen cilt bölgesi başlangıçta sınırları belirgin, şiş, kızarık, sıcak, parlak görünümlü ve ağrılıdır. Başlangıçta sellülit ile karışabilir. Enfeksiyonun ilerlemesiyle büller oluşur. Ateş ve sistemik toksisite bulguları tabloya eklenir. Cilt önce koyu kırmızı-mor, daha sonra mavi-gri bir renk alır. Nekroz ve gangren gelişir. Karakteristik olarak kütanöz anestezi meydana gelir. Erken tanı ve tedavi önemlidir. Parenteral antibiyotik yanında cerrahi girişim de gereklidir. Mortalite %6-76 arasındadır. Klinik şüphe varsa hasta zaman kaybetmeden hastaneye sevk edilmelidir. Hastanın ilk muayenesinde tanı genelde güçtür. Aşağıdaki durumlar klinik şüphe uyandırmalıdır.

- Antibiyotik tedavisinden yanıt alamama,
- Şiddetli ve inatçı ağrı,
- Büllöz lezyonlar,
- Deri nekrozu ya da ekimoz,
- Tutulan deri bölgesinin altındaki subkütan dokunun tahta sertliğinde olması,
- Sistemik toksisite bulguları,
- Mental durum değişikliği.

Fournier gangreni genital organlarda görülen nekrotizan fasittir. Perine ve karın duvarına yayılabilir. Polimikrobiyaldir. 50 yaş civarında sık görülür. Çoğu hastada predispozan faktör vardır (diyabet, lokal travma, perirektal veya perianal enfeksiyonlar, genital bölgedeki cerrahi girişimler vb.). Sellülit tablosuyla başlar. İlerleyen dönemlerde şiddetli ağrı, hassasiyet, ödem, krepitasyon ve deride renk değişikliği gelişir. Sistemik toksisite bulguları eşlik eder. Enfeksiyon hızla perine, karın ön duvarı ve gluteal kaslara yayılır. Hızla müdahale edilmezse mortal seyreder. Acil cerrahi debridman ve parenteral antibiyotik tedavisi gereklidir.

Gazlı gangren (klostridiyal miyonekroz) kasları tutan, hızlı ilerleyen toksemik bir hastalıktır. Mortalitesi yüksektir. Risk faktörleri arasında travmatik kirli yaralar, kas içi enjeksiyonlar, safra kesesi ve bağırsak ameliyatları yer alır. Enfeksiyon şiddetli ağrı ile başlar. Ağrı giderek şiddetlenir ve hastada toksik tablo gelişir (taşikardi, hipotansiyon, şok, renal yetmezlik vb.). Cilt başlangıçta soluk olup, sonra bronz ve mor renk alır. Kötü kokulu akıntı vardır. İlerleyen dönemlerde krepitasyon ve gangren gelişir. Cilt bulguları hafif olsa da alttaki miyonekroz ağır olabilir. Acil cerrahi debridman gereklidir. Hem cerrahide hem de antibiyotik tedavisinde hızlı davranmak gerekir.

10.15. Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarının Yönetimi

Çoğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonu tanısı klinik bulgular ile konur. Minimum kriterler ağrı, hassasiyet, ödem, eritem, ısı artışıdır. Ateş varlığı klinik şüpheyi artırır. Diğer

olabilecek bulgular bül, krepitasyon, anestezi, hemoraji, nekroz gibi belirtilerdir. Laboratuvar tetkikleri tanıyı doğrulama ve etkeni tespit etmeye yardımcı olur. Ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Komorbidite, antibiyotik kullanma, travma, hastane yatışı, cerrahi operasyon, hayvan teması/ısırık, seyahat öyküsü sorgulanmalıdır.

Ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Lezyonun yeri, klinik bulguları, karakteristik özellikleri, sistemik enfeksiyon bulguları (ateş, taşikardi, hipotansiyon), enfeksiyonun şiddeti (hafif, orta, şiddetli) belirlenmelidir. Biyokimyasal tetkikler (lökosit sayısı, CRP, sedimentasyon vb.), mikrobiyolojik tetkikler (Gram boyama, kültür vb.) ve gerekirse radyolojik tetkikler yapılmalıdır. Enfeksiyonun şiddetine göre hasta yönetimi yapılmalıdır. Aşağıdaki durumlarda hastaneye sevk edilmelidir.

- SIRS bulguları,
- Doku nekrozu,
- Komorbid faktörler,
- Komplike enfeksiyonlar,
- Derin doku enfeksiyonu belirtileri,
- Baş bölgesi ve el enfeksiyonları,
- Cerrahi alan enfeksiyonu,
- Nekrotizan DYDE.

Eron sınıflaması enfeksiyonun ciddiyetine göre vaka yönetimi açısından yol gösterici olabilir (Tablo 10.1). Vaka yönetiminde sayfa 127'de yer alan algoritmadan da yararlanılabilir.

Tablo 10.1. Enfeksiyon Şiddetine Göre DYDE Sınıflaması ve Hastanın Yönetimi (Eron Sınıflaması)

Kategori	Klinik Özellikler	Hastanın Yönetimi
Sınıf 1	Sistemik toksisite bulguları ya da komorbid faktör yoksa	➢ Drenaj (gerekli ise) ➢ Ayaktan oral antibiyotik tedavisi
Sınıf 2	Sistemik olarak kötü ya da sistemik olarak iyi ancak iyileşmeyi geciktirecek veya komplikasyona yol açacak komorbid faktör (DM, obezite gibi) varsa	➢ Oral ya da ayaktan intravenöz antibiyotik tedavisi ➢ Hastanede yatırılarak kısa süreli gözlem gerekebilir
Sınıf 3	Sistemik toksisite bulguları varsa ve genel durumu kötü (ateş, taşikardi, takipne ve/veya hipotansiyon)	➢ Hastanede yatırılarak intravenöz antibiyotik tedavisi
Sınıf 4	Sepsis sendromu ve hayatı tehdit eden enfeksiyon (nekrotizan fasiit gibi) varsa	➢ Hastanede yatırılarak acil cerrahi girişim ve intravenöz antibiyotik tedavisi ➢ Yoğun bakım ünitesinde takibi gerekebilir

Bu sınıflamaya göre Sınıf 1'de yer alan hastalar, güvenle birinci basamakta takip edilebilir ancak diğerlerinin sevk edilmesi gerekliliği vardır.

10.16. Antibiyotik Seçimi

DYDE etkenlerinin çoğu ***S. aureus*** ya da **beta-hemolitik streptokoklardır.** Komplike olmayan enfeksiyonların çoğunda etkeni doğru olarak tahmin etmek mümkündür. Örneğin fronkül, karbonkül, erizipel ve sellülitte etken çoğunlukla *S. aureus* ya da beta-hemolitik streptokoklar olup ancak bazı risk faktörleri varlığında farklı mikroorganizmaların da etken olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 10.2). Ülkemizde toplum kökenli MRSA bugün için sorun değildir ancak toplum kökenli MRSA riski varsa ko-trimoksazol, klindamisin veya doksisiklin gibi ilaçlar oral tedavi seçeneği olabilir (Tablo 10.3). Toplum kökenli MRSA risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir.

- Hastanede yatış öyküsü,
- Cerrahi operasyon,
- Hemodiyaliz,
- İntravenöz kateter varlığı,
- İV ilaç kullanımı,
- MRSA taşıyıcılığı,
- Diyabet,
- Bakımevinde kalma.

Tablo 10.2. Spesifik Patojenler ve Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	Karakteristik Patojenler
Tekrarlayan hospitalizasyon	MRSA, dirençli Gram negatif basiller
Diyabet	*S. aureus* (MSSA/MRSA), anaeroblar, gram negatif basiller
Nötropeni	Gram negatif basiller (*P. aeruginosa)*
İnsan ısırığı	*Streptococcus viridans, Eikenella corrodens*
Hayvan ısırığı	*Pasteurella multocida, Fusobacterium species* *Capnocytophaga canimorsus, Bacteroides species* *Propionibacterium species,* peptostreptokok
Hayvan teması	*Campylobacter species,* dermatofit enfeksiyonları *Bartonella henselae, Francisella tularensis* *Bacillus anthracis, Yersinia pestis*
Su ile temas (deniz, nehir)	*Aeromonas hydrophila, Vibrio vulnificus* *P. aeruginosa, Mycobacterium marinum*
İV ilaç kullanımı	MRSA, Gram negatif ve anaerop bakteriler *Clostridium botulinum, Clostridium tetani, Candida spp.*
Seyahat	Leishmaniasis, cutaneous larva migrans, myiasis

Tablo 10.3. DYDE Tedavisinde Önerilen Antibiyotik Dozları

Antibiyotik	Erişkin Dozu
Sefaleksin (po)	4x500 mg/gün
Amoksilin/klavulanat (po)	2x875/125/gün
Eritromisin (po)	4x500 mg/gün
Klindamisin (po)	4x300 mg/gün
Doksisiklin (po)	2x100 mg
Ko-trimoksazol (po)	Fort tb günde 2 kez
Mupirosin (topikal)	Günde 2 kez topikal
Fusidik asit (topikal)	Günde 2 kez topikal

10.17. Özellikli Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonları

10.17.1. Deri Şarbonu

Hayvanlardan insanlara bulaşan zoonotik bir hastalıktır. Ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunudur. En önemli risk faktörü enfekte hayvan etiyle temastır. İnkübasyon süresi 1-12 gün arasında değişir. Lezyonlar genellikle el, kol, yüz, boyun gibi vücudun açık bölgelerinde görülür. Çoğunlukla tek lezyon vardır. Kaşıntılı, ağrısız bir papül olarak başlar. 1-2 gün sonra vezikül oluşur. Daha sonra vezikül içindeki sıvı bulanıklaşır ve ortasında nekrotik doku meydana gelir. Kenarları keskin, ortası çökük siyah bir eskar oluşur. Sekonder enfeksiyon gelişmediği sürece şarbon lezyonu ağrısızdır. Ateş, bölgesel lenfadenopati ve lenfanjit olabilir. Sekonder enfeksiyon gelişebilir. Yüz ve göğüs dokusuna yerleşen şarbon lezyonlarında aşırı ödem ve toksemi bulguları saptanabilir (şarbon ödemi). Ülser tabanı ya da eskar altından alınan örneklerde %80 oran şarbon basilini üretmek/etkeni göstermek mümkündür. Örnek alınırken bakteremi/sepsis riski nedeniyle lezyon travmatize edilmemelidir. Hafif deri şarbonu tedavisinde 7-10 günlük penisilin ilk seçenektir. Günde 4 kez oral penisilin V 500 mg; 12-24 saatte bir intramüsküler (İM) prokain penisilin 800.000 IU ya da günde 3 kez oral amoksisilin 500 mg kullanılabilir. Penisilin kullanılamayacak ise; günde 2 kez oral siprofloksasin 750 mg veya günde 2 kez oral doksisiklin 100 mg kullanılabilir. Ağır deri şarbonunda (sistemik bulgular, yaygın ödem, baş-boyun ve yüz bölgesindeki lezyonlar) hastanede parenteral tedavi gerekir. Ayırıcı tanıda orf, karbonkül, erizipel, ülsereglandüler tularemi, piyoderma gangrenozum, ektima gangrenozum, nekrotizan sellülitler, klostridial enfeksiyonlar, primer sifiliz şankırı ve böcek-örümcek ısırıkları düşünülmelidir.

10.17.2. Tularemi

Ülkemizde yaygın görülen zoonotik bir hastalıktır. Kontamine su ve yiyeceklerin tüketimi ya da hasta hayvanlar ile temas yoluyla bulaşır. Farklı klinik formları vardır (6 tip). Dünyada en sık ülsero-glandüler, ülkemizde ise orofaringeal tip sık görülür. Tanı genellikle serolojik yöntemler ve PCR ile konur. Tedavide ilk seçenek streptomisin (2x1 g İM, 10 gün) veya gentamisindir (1.5 mg/kg, 3x1). Alternatifler doksisiklin (2x100 mg, 14 gün) ve siprofloksasindir (2x500/750 mg po, 14 gün). Geç başlanan tedavilerde (>14 gün) başarısızlık riski yüksektir. Beta-laktam antibiyotiklere yanıtsız vakalarda tularemi de akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Breen JO. Skin and soft tissue infections in immunocompetent patients. Am Fam Physician. 2010 Apr 1;81(7):893-9.

2. DiNubile MJ, Lipsky BA. J Antimicrob Chemother. Complicated infections of skin and skin structures: when the infection is more than skin deep. J Antimicrob Chemother. 2004 Jun;53 Suppl 2:ii37-50.

3. Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum. Cleveland Clinic Journal Medicine. 2012 Jan;79(1):57-66.

4. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):e10-52.

5. Chahine EB and Sucher AJ. Skin and soft tissue infections. PSAP 2015:5-26

6. Ki V and Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. Can J Infect Dis Med Microbiol 2008 Mar;19(2):173-84.

7. Esposito S, Bassetti M, Bonnet E, Bouza E, Chan M, De Simone G, Dryden M, Gould I, Lye DC, Saeed K, Segreti J, Unal S, Yalcin AN; International Society of Chemotherapy (ISC). Hot topics in the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. Int J Antimicrob Agents. 2016 Jul;48(1):19-26.

8. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA; Expert panel on managing skin and soft tissue infections. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. J Antimicrob Chemother. 2003 Nov;52 Suppl 1:i3-17.

9. Dryden MS. Complicated skin and soft tissue infection. J Antimicrob Chemother. 2010 Nov;65 Suppl 3:iii35-44.

KONU 11

ERİŞKİNDE MEVSİMSEL GRİPTE (İNFLUENZA) ANTİMİKROBİYAL İLAÇ KULLANIMINDA AKILCI YAKLAŞIM

Bölüm Yazarı: Uzm. Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER

11.1. Giriş

İnfluenza, her yıl yaklaşık 4 milyon kişiyi etkileyen İnfluenza A ve B virüslerinin etken olduğu, özellikle kış aylarında 6-8 haftalık bir sürede hakim olan mevsimsel bir akut solunum yolu hastalığıdır. Ani başlayan yüksek ateş, öksürük, halsizlik, miyalji ve baş ağrısı gibi belirtilerin görüldüğü influenza virüs enfeksiyonları oldukça bulaşıcı olup, toplumda hızlı yayılım göstererek yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen epidemi ve pandemilere yol açabilmektedir. Genellikle kendini sınırlayan bir klinik tablo ile seyretmekle birlikte özellikle çocuklarda ve altta yatan hastalığı olan yüksek riskli populasyonda komplikasyon ve ölümle sonuçlanabilecek ciddi bir klinik tabloya da neden olabilmektedir.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention) ve WHO (World Health Organization) işbirliği ile; hastalık aktivitesinin izlenmesi ve yıllık grip aşısı için uygun suşların tahmini için tüm dünyada grip virüsü izolatları incelemekte ve haftalık güncellenen raporlarla yayınlamaktadır (www.cdc.gov/flu/weekly).

11.2. Epidemiyoloji

İnfluenza virüsü, solunum yollarını tutan virüsler arasında antijenik değişime uğrayabilen tek virüstür. İnsanlarda enfeksiyona neden olan virüsler İnfluenza A ve B'dir. İnfluenza A virüsü salgınlara neden olurken İnfluenza B virüsü salgın yapmaz. İnfluenza A virüsü, taşıdığı hemaglutinin (HA) ve nöraminidaz (NA) yüzey antijenleri ile farklı alt tiplere ayrılır. Bu antijenlerin herhangi birinde oluşan büyük değişiklik sonucu antijenik shift, aynı alt grup içinde oluşan küçük değişimler antijenik drift olarak adlandırılmaktadır. Antijenik drift İnfluenza A ve B tipinde görülürken, antijenik shift sadece İnfluenza A tipinde görülmektedir. Antijenik drift sürekli olup mevsimsel epidemilere yol açarken; antijenik shift sürekli olmayan ve yeni bir İnfluenza A virüs alt tipinin oluşmasıyla pandemilere yol açmaktadır.

İlk influenza pandemisinden 1889 yılında söz edilmiş olmakla birlikte dünyada üç önemli pandemi görülmüştür. Bunlar 1918-1919 yılları arasında İspanyol pandemisi H1 suşu ile, 1957-1963 yıllarında H2N2 suşu ile, 1968-1970 arasında H3N2 şusu ile Hong Kong'ta yaşanmıştır. Bunlardan en ciddi olanı İspanyol gribidir, 500 milyon kişi hastalanmış ve yaklaşık olarak 50 milyon kişi hayatını kaybetmiştir.

H1N1 pandemisi domuz gribi olarak adlandırılmış olup 2009'un Mart ve Nisan aylarında önce Meksika'da başlayıp daha sonra Kuzey Amerika'ya yayılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü aynı dönem itibariyle yaklaşık 350.000 kanıtlanmış olgu varlığını ve 10.000'in üstünde ölüm gerçekleştiğini bildirmiştir. Türkiye'de ilk influenza A H1N1 olgusu 6 Mayıs 2009'da tespit edilmiştir ve 2009-2010 sezonunda toplam 13.591 vaka ve 656 ölüm görülmüştür.

11.3. Klinik Bulgular

İnfluenza virüsü üst ve alt solunum yolları epitel hücrelerini enfekte ederek hücrelerde nekroza yol açmaktadır. Hastalığın ciddiyeti sekresyonlardaki virüs miktarının yoğunluğu ile parallelik göstermektedir. İnfluenza virüsünün kuluçka süresi 1 - 3 gün arasında değişmektedir.

Erişkinlerde bulaştırıcılık süresi, belirtilerin ortaya çıkmasından 1 gün öncesinden, belirtilerin ortaya çıkmasından sonra 5. güne kadar devam etmektedir. Çocuklarda bulaştırıcılık 10 günden daha fazla olabilmektedir. Ayrıca; ciddi immün yetmezliği olan kişilerde ise bulaştırıcılık süresi aylarca sürebilmektedir.

Virüsün enfekte ettiği epitel hücrelerinden salınan interlökin- 6 (IL- 6) ve interferon- a (INF- a) salınımı ile klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Titreme ile yükselen ateş, boğaz ağrısı, başağrısı, kas ağrısı ve halsizlik hastaların çoğunda görülen belirtilerdir. Ateş genellikle üç-beş gün sürer. Bulantı, kusma ve ishal da eşlik edebilir.

Mevsimsel gribin nezle ile ayırıcı tanısı önemlidir. Ani başlangıçlı olması, titreme ile yükselen ateş ve şiddetli kas ağrıları ile birlikte öksürük ve göğüs ağrısı olması ile nezleden ayırt edilmektedir.

İnfluenzaya bağlı görülen en sık komplikasyonlar viral ve sekonder bakteriyel pnömoni şeklindeki pulmoner komplikasyonlardır. Akciğer dışı komplikasyonları ise miyozit, miyokardit, perikardit, ensefalit şeklinde sistemik komplikasyonlardır.

11.4. Tanı

İnfluenza tanısı ateş, öksürük, boğaz ağrısı, kas ağrıları gibi şikayetlerle başvuran olgulardan, solunum yolu örneklerinde hücre kültürü, moleküler teknikler (nükleik asit amplifikasyon testleri-NAT) veya antijen arama testleriyle virüsün gösterilmesi ile konulmaktadır. Hücre kültürü ve nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT/RTPCR) tanıda "altın standart" olarak kabul edilmektedir. İnfluenza A izole edilen örneklerde alt tiplendirme de yapılmalıdır.

Üst solunum yolu örnekleri (boğaz sürüntüsü, burun sürüntüsü, nazofaringeal sürüntü gibi) hastalık belirtilerinin başlangıcından itibaren ilk üç gün içerisinde -üçüncü günden sonra virüsün saptanma olasılığı azalacağından- alınmalıdır. Alt solunum yolu örneklerinde (bronkoalveolar lavaj, endotrakeal aspirat, nazotrakeal aspirat gibi) ise virüs daha uzun süre saptanabilmektedir. Örnekler münkünse antiviral tedavi başlanmadan önce alınmalıdır ve örneklerin labarotuara ulaştırılması sırasındaki gerekli önlemlere dikkat edilmelidir.

İnfluenza tanısında kısa sürede sonuç veren, basit, EIA (enzyme immun assay) veya diğer antijen saptama esaslı; kültür ve NAT testlerine göre duyarlılık ve özgüllüğü düşük olan ve ticari kitler arası farklılıklar gösteren hızlı testler de mevcuttur. Bu testler kullanılan kite bağlı olarak sadece A ve B tipi virüsü ayırt edebilmektedir ancak alt tipleri saptayamamaktadır. Hızlı tanı testlerinin duyarlılıkları çocuklarda erişkinlere göre daha iyi bulunmuştur.

Ülkemizde Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Viroloji Referans Laboratuvarı DSÖ tarafından Ulusal İnfluenza Merkezi (UİM) olarak kabul edilmiştir.

11.5. Tedavi

Günümüzde influenzanın tedavisinde, virüsün çoğalma döngüsündeki farklı basamakları inhibe eden antiviral ilaçlardan yararlanılmaktadır. Bu antiviral ilaçlar nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir, zanamivir, peramivir), M2 inhibitörleri (amantadin ve rimantadin) ve endonükleaz inhibitörü (baloxavir marboxil) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Bu ilaçların hastalığın belirtilerinin başladığı ilk iki günde başlanması ile; hastalığın daha hafif seyir gösterdiği, daha hızlı iyileştiği, ciddi komplikasyonların önlendiği ve hastaneye yatış oranlarının azaldığı gösterilmiştir.

Nöraminidaz inhibitörleri içinde; oseltamivir (oral yolla), zanamivir (inhalasyon yoluyla), ve peramivir (intravenöz) yer almaktadır. M2 inhibitörleri olan amantadin ve rimantadin, B tipi influenza virüslerine karşı etkili olmamakla birlikte A tipi influenza virüslerine karşı da yüksek düzeyde direnç geliştiği için kullanılmamaktadır. Oseltamivir ve zanamivir için direnç düzeyi halen düşük olarak bildirilmektedir.

Oseltamivir >40 kg olan erişkinlerde günde iki defa 75 mg şeklinde kullanılmaktadır. Gebelerde kontrendike değildir. Bulantı, kusma, baş ağrısı ve döküntü gibi yan etkilerle karşılaşılabilmektedir. Bu yan etkiler geçicidir ve genellikle ilk dozdan sonra görülür.

Zanamivir bir inhaler aracılığı ile oral inhalasyon yoluyla günde 2 defa 10 mg şeklinde kullanılmaktadır. >7 yaş olanlarda kullanılmaktadır Bronkospazm (özellikle sinüzit vb. solunum yolu rahatsızlıklarında) ve çok nadiren de geçici nöropsikiyatrik ataklar gibi yan etkiler görülebilmektedir.

Peramivir, influenza A alt tipinin baskın olduğu klinik tabloda etkinliği olan bir antiviraldir. >2 yaş olanlarda kullanılmaktadır. Erişkinlerde, 600 mg tek doz intravenöz infüzyon (15-30 dk da) şeklinde kullanılmaktadır. Diyare, yaygın döküntü ve nadir olarak da geçici nöropsikiyatrik ataklar şeklinde yan etkilere sebep olabilmektedir.

Oseltamivir, zanamivir ve peramivir ile tedavi süresi beş gündür. Genel durumu kötü (ciddi enfeksiyonu olan, immün sistemi baskılanmış, yoğun bakımda yatan hastalar gibi) ve viral replikasyonu devam ettiği düşünülen hastalarda süre uzatılabilmektedir.

Ayrıca akut hastalık sırasında hastalara hidrasyon, parasetamol gibi analjezikler ve istirahat önerilmektedir. Bakteriyel pnömoni, otitis media veya sinüzit gibi komplikasyonlar varlığında tedaviye antibiyotik eklenmesi de önerilmektedir.

11.6. Korunma

İnfluenza enfeksiyonlarından korunmada en önemli basamak aşılamadır. Günümüze kadar üretilmiş olan influenza aşıları inaktif, hücre kültürü kaynaklı, rekombinant ve canlı-attenüe (zayıflatılmış) olmak üzere dört tiptir. Aşı içerikleri tüm dünyadaki UİM ve DSÖ referans merkezlerinden gelen veriler değerlendirilerek belirlenmektedir. Her yıl Eylül ve Şubat aylarında DSÖ Küresel İnfluenza Programı çerçevesinde, Güney yarımkürede Nisan-Eylül, Kuzey yarımkürede ise Ekim-Mart aylarında belirlenen virüsler değerlendirilerek bir sonraki

influenza sezonu için aşı içerikleri tayin edilmektedir. Mevcut mevsimsel influenza aşıları iki influenza A/bir influenza B antijeni veya iki influenza A/iki influenza B antijeni olmak üzere üç veya dört antijen içermektedir.

İnfluenza aşısının Ekim ayından itibaren influenza sezonu boyunca uygulanması önerilmektedir. Ayrıca; <5 yaş çocuklar, ≥65 yaş erişkinler, kronik hastalığı olanlar (astım, bronşit, kalp yetmezliği, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, kronik böbrek hastalığı gibi), serebral palsi, epilepsi, paralizi, kas distrofisi gibi nörolojik ve nöromuskuler hastalığı olanlar, bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler (kronik kan hastalığı olanlar, kanser hastaları, immünsüpresif ilaç kullananlar, HIV/AIDS gibi), gebe ve emziren kadınlar, 6 ay-18 yaş aralığında olup uzun süre asetil salisilik asit tedavisi alanlar, huzurevi, bakımevi vb. ortamlarda yaşayanlar, morbid obez olanlar (VKİ≥ 40), influenzaya bağlı komplikasyon riski yüksek ve hastanede başka sebeple yatan hastalar gibi riskli gruplara yıllık olarak düzenli uygulanması önerilmektedir. Deltoid kas içine uygulanması önerilmektedir. İnaktif influenza aşısı diğer canlı ve inaktif aşılarla eş zamanlı yapılabilir.

Aşılanmaya bağlı aşı yapılan kolda ağrı, şişlik, kızarıklık, hassasiyet, ateş, halsizlik, miyalji, ishal, karın ağrısı, bulantı, kusma gibi yan etkiler görülebilmekte ve bu yan etkiler bir iki gün içinde kendiliğinden geçmektedir.

Bilinen yumurta allerjisi olanlar, daha önceki bir influenza aşılamasını veya yumurta içeren diğer aşıları takiben ani allerjik reaksiyon öyküsü olanlar, < 6 ay çocuklar, Guillain Barré Sendromu öyküsü olan kişilerde (influenza aşısını takip eden altı hafta içerisinde gelişmesi durumunda) influenza aşısı kontrendikedir.

Pandemi döneminde vakalarla teması olan veya olma ihtimali bulunan kişilere hastalığın gelişmesini önlemek veya gelişmesi durumunda hastalığın şiddetini azaltmak için antiviral ilaçlarla profilaksi uygulanması da bir diğer korunma yöntemidir. Profilaksi temas durumuna göre temas öncesi ve temas sonrası olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır.

Temas sonrası profilaksi, olası veya kesin vakalarla yakın temasta (aynı evde yaşayanlar ile solunum yolu sekresyonları ile direkt teması olanlar) olan ve korunmasız temaslılara uygulanmaktadır. Mümkün olan en kısa zamanda -özellikle temastan sonraki ilk 48 saat içinde- antiviral ilaca başlanmalıdır. Temas sonrası profilaksi süresi 7 gündür. Ancak bu kişilere en kısa sürede aşı da uygulanmalıdır. Profilakside oseltamivir > 40 kg olan erişkinlerde günde bir defa 75 mg oral yolla 7 gün veya zanamivir günde bir defa 10 mg inhalasyon şeklinde 10 gün süreli olarak önerilmektedir.

Temas öncesi profilaksi (kemoprofilaksi) ise influenza pandemi suşları ile yakın temas etme ihtimali söz konusu olan sağlık personeline korunma amaçlı profilaksi verilmesidir. Bu kişilere en kısa sürede aşı da uygulanmalıdır. Kemoprofilaksi süresi erişkinlerde aşıdan sonra iki hafta şeklinde olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Treanor J. Influenza. In: Bennett, J, Dolin, R, Blaser, M, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2015. p. 2000-24.

2. Aktaş F. Orthomyxovirüs ailesi (Influenza virüsları). In: Topçu Willke A, S G, Doğanay M, editor. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel; 2002. p. 1274-82.

3. Dolin R. Influenza. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al (Eds), McGraw Hill, New York 2008. p.1127.

4. Cox NJ, Ziegler T. Influenza Virüses. Muray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH, editors: Manual of Clinical Microbiology. Washington: ASM Press; 2003. pp. 1360-67

5. Nguyen-Van-Tam JS, Hampson AW. The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza. Vaccine. 2003;21:1762-8

6. Dollin R, Hisrch SM, Thorner AR. Epidemiology of influenza. In: Up To Date [online]. Available at: www.UpToDate.com. July 2019

7. CDC: Role of Laboratory Diagnosis. Centers for Disease Control and Prevention Influenza Flu Homepage. http://www.cdc.gov/flu/professionals/labdiagnosis.htm

8. Morens DM, Taubenberger JK, Folkers GK, Fauci AS. Pandemic influenza's 500th anniversary. Clin Infect Dis 2010; 51:1442

9. Chang LY, Shih SR, Shao PL, Huang DT, Huang LM. Novel swine- origin influenza virüs A (H1N1): Tthe first pandemic of the 21st century. J Formos Med Assoc 2009 Jul;108(7):526-532.

10. WHO guidance for surveillance during an influenza pandemic: 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.

11. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowski R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. J Antimicrob Chemother. 2005;55 Suppl 1:i5-i21.

12. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2018;67:1-20.

13. Influenza Vaccination: A Summary for Clinicians. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vax-summary.htm.

14. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. Centers for Disease Control and Prevention

15. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Jr, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. 2018.

KONU 12

TANI ÖZELİNDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI ALGORİTMALARI

Bölüm Yazarı: Uzm. Ecz. Mesil AKSOY
Uzm. Dr. Fatma İŞLİ

Algoritma, bir probleme çözüm üretmek veya belirlenen amaca ulaşabilmek için tasarlanmış yoldur. Kısacası birbirini takip eden işlem adımlar olup hayatın tüm işleyişinde vardır. Günümüzde günlük hayattan bilişim dünyasına, eğitimden güvenliğe kadar birçok alanda algoritmalar kullanılmaktadır. Algoritmalar, yemek yaparken takip edilen bir tarifi ifade edebileceği gibi varılacak bir adresi bulmayı veya yapılacak bir alışverişteki tercihi de kapsayabilir. Evde, okulda veya iş yerinde kısacası hayatımızın her alanında kaçınılmaz olarak kullandığımız bu algoritmalar, karşılaşılan problemlerin çözümünde kolaylık sağlamaktadır. Hayatın normal akışında, farkında olarak ya da olmayarak kullanılan algoritmalar hayatı da şekillendirmektedir. Sağlık bilimlerinde yaygın bir kullanım alanı bulan algoritmalardan diğer disiplinlerde de oldukça sık yararlanılmaktadır.

Bilginin karmaşık yapısından ve zamanın etkin kullanımının zorunluluğundan dolayı karşılaşılan problemleri çözüme ulaştırmada yapılması gerekenleri adım adım belirleme ihtiyacı algoritmaların önemini artırmaktadır. Karmaşık birçok süreç, basit bir şekilde sunulduğunda çözüme veya amaca en kısa yoldan ulaşmak da mümkün olmaktadır. Tanı koymada ve tedaviyi planlamada olası tüm durumların göz önünde bulundurulduğu algoritmalar, en uygun sonuca varmada basit ve anlaşılır bir şekilde aşamaların belirlendiği bir anlatımdır. Konuyla ilgili izlenecek adımların net bir şekilde ortaya konulması ve farklı ihtimallerin bir araya getirilerek en sade haliyle sunulması yani diğer bir anlamda bilginin özetlenmesi; bilginin daha rahat öğrenilmesi, hatırlanması ve özümsenmesinde en etkili yoldur. Algoritmalar, yoğun bilginin oluşturduğu karmaşanın bertaraf edilmesinde ve takibin kolaylaştırılmasında kullanılacak etkin bir metottur. Algoritmanın vermiş olduğu düzen, hekimin bilgiye ulaşmada zamanını etkin kullanmasını sağlayacak, hekimlere karar vermede yardımcı olacak ve bu bağlamda ihtiyacı olan desteği sağlayacaktır. Görevini en iyi şekilde ifa eden hekimlere rehberlik edecek bir bu bölümün, bu alanda atlanması muhtemel olabilecek hususların dikkatten kaçmasına da engel olacağı düşünülmektedir.

Toplumda sık görülen bazı enfeksiyon hastalıklarına tanı koyma ve tedavi planlamada izlenmesi gereken yolun adım adım anlatıldığı ve kullanıcısına sunulduğu tanı özelinde hazırlanmış algoritmalar, bilginin katlanarak arttığı ve güncel tutulması gerektiği günümüz dünyasında bu gerekliliğe giden en kestirme yol olarak görülmektedir. Bir çeşit görsel sunum olarak da kabul edilebilecek algoritmalar, hekimlerimizin hızlı ve kolay erişebileceği, anlaşılır ve bilgilerin güncel tutulmasında kullanılabilecek önemli araçlardır. Ayrıntılardan arındırılmış bu akış şemaları, bilgiye ulaşmada değişkenler arası ilişkinin daha net görülmesini ve farklı durumlar için karşılaştırma yapılabilmesini sağlayacak böylece kalabalık metinler içinde gözden kaçacak noktaları en aza indirgeyerek hekimin işini kolaylaştıracaktır.

12.1. AKUT TONSİLLOFARENJİT

Modifiye Centor (McIsaac) Skoru ve Kültür Yaklaşımı		
Kriter		**Puan**
Ateş>38°C		1
Öksürük yokluğu		1
Şişmiş ağrılı anterion servikal lenf nodu		1
Şişmiş veya eksudatif tonsiller		1
Yaş		
3-14		1
15-44		0
>44		-1
Skor	**Streptokokal Enfeksiyon Riski**	**Önerilen Uygulama**
≤0	%1-2,5	İleri teste veya antibiyotiğe ihtiyaç yok.
1	%5-10	
2	%11-17	HATT ve/veya kültür al ve sadece pozitiflere antibiyotik ver.
3	%28-35	
≥4	%51-53	Ampirik tedavi et ve/veya kültür al.

CENTOR SKORU

Skor 0 ve 1: Viral?

- < 3 yaş
- Öksürük
- Ses kısıklığı
- Burun akıntısı
- Stomatit, oral ülser

→ Semptomatik Tedavi

Skor 2 ve 3: GAS? Viral?

- HATT yap ve/veya
- Boğaz kültürü al

→ Semptomatik Tedavi

→ **NEGATİF** → Semptomatik Tedavi

→ **POZİTİF** → Antibiyotik Başla

Skor ≥4: GAS?

- Kızıl
- Hastada ARA öyküsü
- Ailede yeni ARA öyküsü
- Ailede yeni GAS öyküsü
- ARA veya PSGN salgını

→ Boğaz kültürü al
Antibiyotik başla

Penisilin alerjisi yok

- Penisilin V, ağızdan;
Adölesan ve yetişkin: günde 4 kez 250 mg ya da günde 2 kez 500 mg (10 gün)
- Amoksisilin, ağızdan;
Günde bir kez 50 mg/kg (maks. 1000 mg); alternatif günde 2 kez 25 mg/kg (maks. 500 mg) (10 gün)
- Benzatin penisilin G, kas içi;
< 27 kg: 600.000 IU; ≥ 27 kg: 1.200.000 IU (1 doz)

Penisilin alerjisi var

- Sefaleksin, ağızdan;
Günde 2 kez 20 mg/kg/doz (maks. 500 mg) (10 gün) (Tip 1 penisilin alerjisi olanlar hariç)
- Sefadroksil, ağızdan;
Günde tek doz 30 mg/kg (maks. 1 g) (10 gün) (Tip 1 penisilin alerjisi olanlar hariç)
- Klindamisin, ağızdan;
Günde 3 kez 7 mg/kg/doz (maks. 300 mg) (10 gün)
- Azitromisin, ağızdan;
Günde tek doz 12 mg/kg (maks. 500 mg) (5 gün)
- Klaritromisin, ağızdan;
Günde 2 kez 7.5 mg/kg (maks. 250 mg) (10 gün)

12.2. SİNÜZİT

Viral	Bakteriyel
Ateş olmayabilir.	Ateş ön plandadır.
Hastalığın başında başağrısı, miyalji gibi semptomlar olabilir.	Pürülan akıntı belirgindir.
Nazal semptomlar (akıntı, konjesyon, öksürük) sıkça görülür.	Semptomlar daha ciddi düzeydedir.
Çoğunlukla semptomlar 7 gün içinde düzelir.	Semptomlar > 7 gün

- Geniz Akıntısı,
- Yüksek Ateş,
- Öksürük,
- Halsizlik,
- Baş ağrısı

- Hafif klinik bulgular (%98)

Semptomatik Tedavi ve Takip

Semptomlarda Kötüleşme veya İyileşememe

Antibiyotik Tedavisi

- Ciddi klinik bulgular
- Persistan bulgular
- Kötüleşme

Ek Ciddi Risk Faktörleri Yoksa

Antibiyotik Tedavisi

İyileşme Olmazsa → SEVK

Ek Ciddi Risk Faktörleri Varsa → SEVK

Amoksisilin-klavulonat

- Günde 2 x 1 gram (5-7 gün)
- Bazı hastalar* için yüksek doz Amoksisilin-klavulonat günde 2 defa 2 g

*İnvazif penisilin dirençli *S. pneumoniae* yüksek endemik bölgede bulunanlar (≥ %10), ağır enfeksiyon bulguları olanlar, yüksek ateşle birlikte sistemik toksisite ve süpüratif komplikasyon gelişenler, ileri yaşlılar, son 1 ay içinde hastanede yatmış olanlar, son 1 ay içinde antibiyotik kullanmış olanlar ve immünsüpresif olan hastalar

Penisilin allerji öyküsü olanlarda;

- Doksisiklin
- 3. kuşak sefalosporin ve klindamisin kombinasyonu

önerilir.

- *S. Pneumoniae'ye* karşı yüksek direnç oranları nedeniyle makrolidler,
- *S. pneumoniae* ve *H. İnfluenzae'ya* karşı yüksek direnç oranları nedeniyle ise trimetoprim-sulfametaksazol,
- Dirençli *S. pneumoniae* suşları nedeniyle ampirik monoterapide 2. ve 3. kuşak oral sefalosporinler <u>ÖNERİLMEZ.</u>
- Ampisilin-sulbaktamın oral emiliminin zayıf olduğu <u>UNUTULMAMALIDIR.</u>

12.3. AKUT OTİT

Hafif-Orta Enfeksiyonlarda (5-7 gün)
Ciddi Enfeksiyonlarda* (10 gün)

Son 1 Ay İçinde Antibiyotik Kullanım Öyküsü Var Mı?

HAYIR

- Amoksisilin- 3x1g (ilk seçenek)
- Amoksisilin+klavulonik asit- 2x1g
- Sefdinir- 2x300 mg/1x600 mg
- Sefpodoksim proksetil- 2x200 mg
- Sefprozil-2x250-500 mg

EVET

- Amoksisilin+klavulonik asit- 2x2 g (10 gün
- Levofloksasin-1x750 mg (5 gün)
- Moksifloksasin- 1x400 mg (10 gün)

Hasta 48-72 saat takip edilir.
Düzelme yok ise antibiyotik tedavisi değiştirilmeli veya tedavi 10 güne tamamlamalıdır.

Tedavi değişiminde;

- Amoksisilin-klavulonik asit
- 2. kuşak sefalosporin (sefuroksim aksetil),
- 3. kuşak sefalosporinler (sefdinir, oral alamayan hastalarda seftriakson), florokinolonlar (levofloksasin, moksifloksasin) seçilebilir

Başlangıç tedavisi amoksisilin-klavulonik asit ise tedavi başarısızlığı durumunda;

- Seftinir 2x300mg veya 1x600 mg, 10 gün
- Sefpodoksim 2x200 mg, 10 gün
- Seftriakson 1x1-2 g iv (3. gününde klinik değerlendirme, klinik yanıta göre tedavi süresi)
- Levofloksasin** 1x500mg, 5-10 gün
- Moksifloksasin** 1x400 mg, 5-10 gün

Başlangıç tedavisi amoksisilin-klavulonik asit dışında bir antibiyotikse tedavi başarısızlığı durumunda;

- 10 gün süreyle yüksek doz (2x2 g/gün) amoksisilin+klavulonik asit

Tedaviye rağmen; ateş, yayılan ağrı, akıntı devam ediyorsa/tekrar başladıysa ve baş dönmesi, dengesizlik yakınmaları varsa **SEVK**

*Ateş, belirgin işitme kaybı, ciddi kulak ağrısı, belirgin eritem varlığı
** Diğer tedavi seçeneklerinin kullanılamadığı durumlarda son seçenek olarak

12.4. TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİ

	Viral Pnömoni	Bakteriyel Pnömoni
Yaş	<5 yaş	Erişkin
Epidemik durum	Viral enfeksiyon epidemisi	-
Hastalık öyküsü	Yavaş başlangıç	Hızlı başlangıç
Klinik	Rinit, wheezing	Yüksek ateş, takipne
Biyomarker Beyaz küre sayısı CRP Prokalsitonin	 $<10x10^9$ hücre/L <20 mg/L <0,1µ/L	 $>15x10^9$ hücre/L >60 mg/L >0,5µ/L
Akciğer grafisi	İnterstisyel infiltrasyon	Lober alveolar infiltrasyon
Antibiyotik tedavisine cevap	Yavaş veya cevapsız	Hızlı

Pnömoni Tedavisinde Dikkate Alınması Gereken Değiştirici Faktörler	
- Eşlik eden hastalık o KOAH o Bronşektazi o Kistik fibroz o Diyabet o Böbrek hastalığı	o Konjestif kalp yetmezliği o Karaciğer hastalığı o Malignite o Nörolojik hastalık
- Bir yıl içinde pnömoni tanısı ile yatış	
- Aspirasyon şüphesi	
- Splenektomi	
- Alkolizm	
- Malnütrisyon	
- Bakımevinde yaşama	
- Kortikosteroid kullanımı (Prednizolon ≥10 mg/gün, 3 ay süreyle)	
- İmmünosüpressif tedavi	
- İnfluenza sonrası gelişen pnömoni	

CURB-65 SKORLAMA SİSTEMİ
Confusion (Konfüzyon)
Urea (Üre) >42.8 mg/dL, (BUN ölçülüyorsa >20 mg/dL [7 mmol/l])
Respiratory rate (Solunum sayısı) ≥30/dk.
Blood pressure (Kan basıncı) (Sistolik <90 mmHg veya Diyastolik ≤60 mmHg)
Yaş ≥ 65 yıl

Toplum Kökenli Pnömoni

Ayaktan Tedavi

CURB-65 skoru 0-1 ise

Hastanede Yatarak Tedavi

CURB-65 skoru 2 veya üstünde ise

<u>Ek bir hastalık/etken yoksa (Grup Tip IA);</u>

- Amoksisilin 3g/gün (yüksek doz)
- Penisilin allerjisi olanlarda makrolidler

<u>Ek bir hastalık/etken varsa* (Grup Tip IB);</u>

- 2. kuşak sefalosporin (sefuroksim, sefprozil, sefaklor)
- 3. kuşak sefalosporin (sefiksim, sefditoren)
- Beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilin (amoksisilin-klavulonat)

*Atipik etken düşünülen olgularda tedaviye bir makrolid veya doksisiklin eklenmelidir.

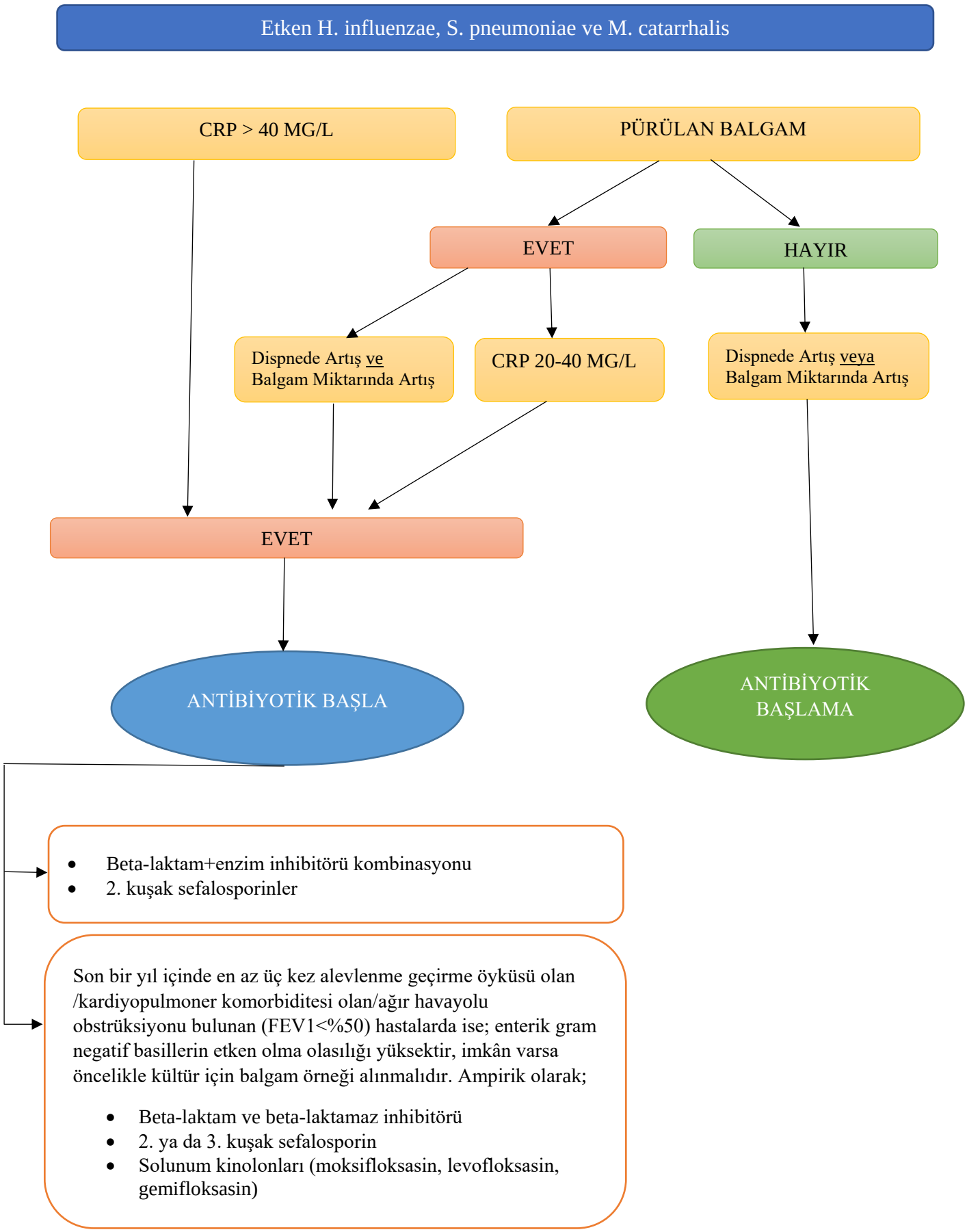
<u>DİKKAT</u>

! Hastanın 48-72 saat takip edilir ve tekrar değerlendirilir.
! Amoksisilin tedavisine yanıt vermeyen olgularda atipik bakteri enfeksiyonu düşünülerek makrolid tedavisine geçilebilir.
! Gebelerde beta-laktam antibiyotiklerin kullanımı güvenlidir.
! Atipik pnömonilerin tedavi süresi 14 gündür.
! Kinolonlar, direnç gelişimi nedeniyle toplum kökenli pnömoni birinci seçenek ilaç değildir.

<u>UNUTMA</u>

- Mukolitik ilaçlar önerilmez.
- Fizyoterapinin tedaviye ek katkısı yoktur.
- Nebülize bronkodilatörler/serum fizyolojik kullanımı ek katkısı yoktur.
- Oral/inhale steroid desteğinin iyileştirme katkısı kanıtı yoktur.

12.5. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI ALEVLENMESİ



Etken *Pseudomonas aeruginosa*

Risk Faktörleri

- Son üç ay içinde hastaneye yatış ya da antibiyotik kullanım öyküsü,
- Ağır solunum yetmezliği varlığı
- Önceki alevlenmede ya da stabil dönemde balgamda *P. aeruginosa* saptanması

↓

Balgam kültürü için örnek alınmalı

ve

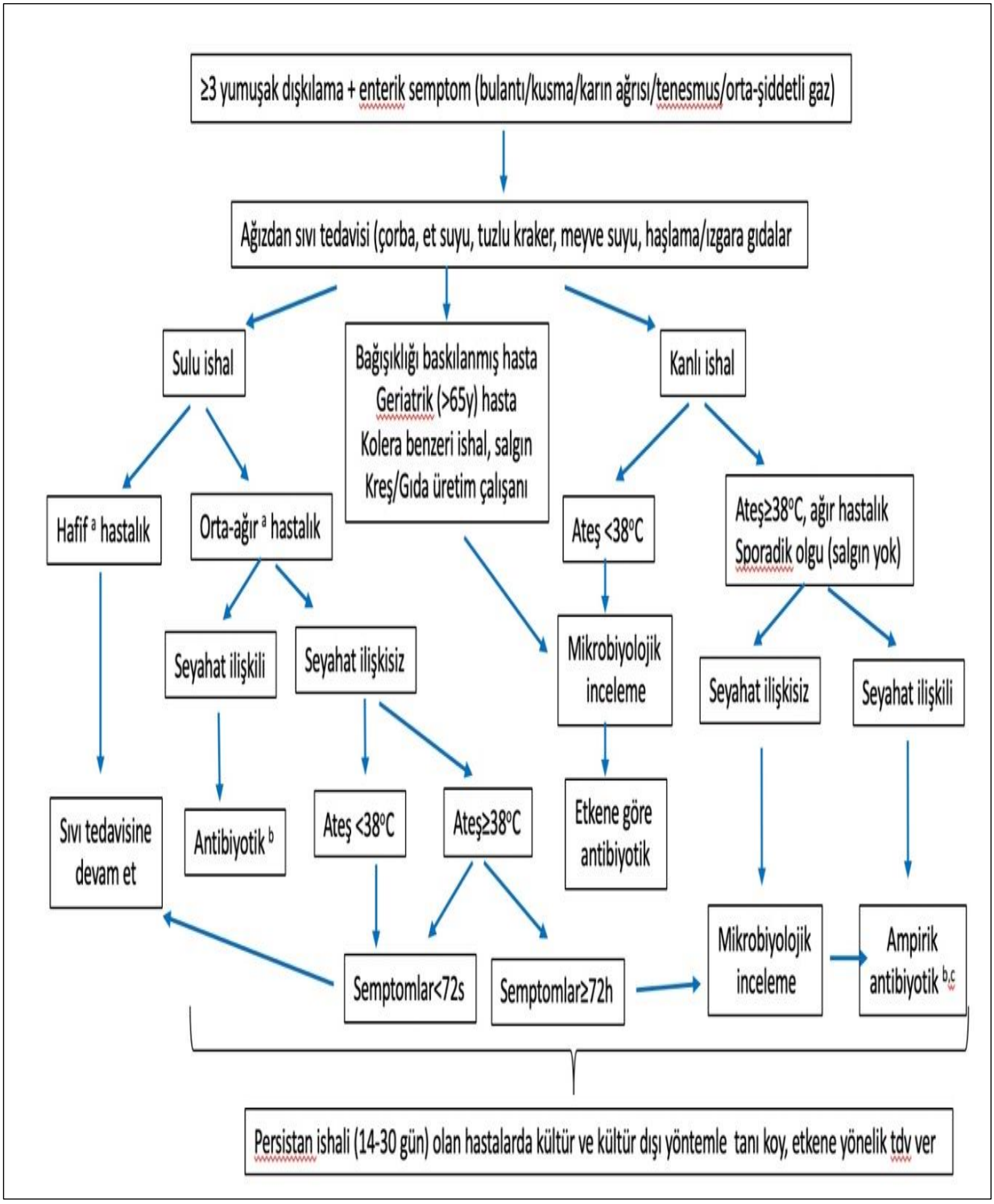
Hastanın ayaktan ya da yatarak tedavi edilmesine karar verilmeli

↓

Ampirik olarak

- Oral- siprofloksasin ya da levofloksasin (≥ 750 mg/gün)
- Parenteral- seftazidim, sefoperazon, sefepim, piperasilin-tazobaktam, karbapenem vb.

12.6. GASTROENTERİT



a: Ağır Hastalık: Günlük aktiviteyi tamamen engelleyen; Orta: Günlük aktiviteyi önemli derecede etkileyen; Hafif: Günlük aktiviteyi etkilemeyen hastalık.

b: Dizanterik olmayan turist ishali tedavisi için; rifaksimin (3 x 200 mg/g) 3 gün siprofloksasin 2 x 500 mg veya 1 x 750mg 1-3 gün verilebilir. Dizanterik turist ishali için tek doz azitromisin (1000mg)

c: Seyahat ile ilişkili olmayan inflamatuvar ishalde ampirik tedavi için Ofloksasin 2 x 200 mg 3-5 gün veya Siprofloksasin 2 x 500 mg 3-5 gün veya TMP-SMZ 2 x 160/800 mg 3-5 gün veya Azitromisin 1000 mg tek doz verilebilir.

Etken	Tanı Yöntemi	Tedavi
Bacillus cereus	Rutin Değil Gıda Gaita	Destekleyici tedavi
Campylobacter jejuni	Gaita kültürü	Destekleyici tedavi Ağır olgularda Azitromisin 1x500mg 3 gün Eritromisin 4x500mg 5 gün
Clostridium perfiringens	Rutin değil Gaitanın kantitatif kültürü	Destekleyici tedavi
Clostridium difficile	Toksin A ve B tayini (EIA veya PCR veya hücre kültürü)	Hafif olgular: Metronidazol 3x500mg 10 gün Orta-ağır olgular: Oral vankomisin 4x125 mg
Enterohemorajik E. coli (STEC, O157:H7)	Özel besiyerine gaita kültürü	Destekleyici tedavi Gerekirse hemodiyaliz Antibiyotik kontrendike !!!
Listeria monocytogenes	Kan, BOS kültürü	Destekleyici tedavi Ampisilin ile İV tedavi (12g/gün)
Tifo dışı Salmonella serotipleri	Gaita kültürü	Destekleyici tedavi Endike hastalara: 7-10 gün süreyle Levofloksasin 500mg/gün veya Siprofloksasin 2 x 500mg/gün veya Seftriakson 1-2gr/gün
Shigella spp.	Gaita kültürü	Siprofloksasin 1x750 mg/gün 3 gün Azitromisin 1x500mg/gün 3 gün
Turist ishali Enterotoksijenik E. coli	Gerek yok	Rifaksimin 3x200mg 3 gün Siprofloksasin 1x750 mg veya 2x500mg 1-3 gün Dizanterik hastalarda: Tek doz 1000mg Azitromisin
Vibrio cholerae	Özel besiyerine gaita kültürü	Destekleyici tedavi + Siprofloksasin 1x750mg 3 gün Azitromisin 1x500mg 3 gün
Vibrio parahaemolyticus	Özel besiyerine gaita kültürü	Destekleyici tedavi + Siprofloksasin 1x750mg 3 gün Azitromisin 1x500mg 3 gün
Giardia	Gaitanın mikroskopik incelemesi veya enzim immün assay	Metronidazol 2x500mg 5 gün Ornidazol 2x250mg 5 gün Seknidazol 2gr tek doz
Entamoeba histolytica	Gaita mikroskopisi yanıltıcı Antijen testi (EIA) veya Amip kültürü veya PCR yapılmalı	Metronidazol 3x500-750 mg veya Ornidazol 2x500mg 10 gün
İnflamatuvar ishalde ampirik tedavi	-	Ofloksasin 2x200 mg 3-5 gün Siprofloksasin 2x500 mg 3-5 gün TMP-SMZ 2x 160/800 mg 3-5 gün Azitromisin 1000mg tek doz

12.7. ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

KOMPLİKE OLMAYAN ÜSE

Komplike Olmayan Sistit

Kadın hastalarda tedavi;
- genellikle 3 gün
- yetersiz olduğu durumlarda 7 gün

Erkek hastalarda tedavi;
- 7-10 gün

-**TMP-SMX*** (160-800)- 2x1 (3 gün)
-Norfloksasin (200-400 mg)-2x1 (3 gün)
-Siprofloksasin (250 mg)-2x1 (3 gün)
-Ofloksasin (200 mg)-2x1 (3 gün)
-**Nitrofurantoin*** (50 mg)-4x1-2 (5 gün)
-Nitrofurantoin (100 mg makrokristal)*-1-2x1 (5 gün)
-Amoksisilin- Klavulanik Asit (625 mg)- 2x1 (3-7 gün)
-Sefaleksin (500 mg)-3x1 (3-7 gün)
-Sefuroksim (250-500 mg)- 2x1 (3-7 gün)
-**Fosfomisin***- 1x3 g (tek doz)

*İlk seçenek antibiyotik

Komplike Olmayan Piyelonefrit

Oral Tedavi

Ciddi bulguları olmayanlar ayakta tedavi.
10-14 günlük tedavi

-TMP-SMX** (160-800)- 2x1
-Siprofloksasin* (500 mg)- 2x1 (7 gün)
-Norfloksasin* (400 mg)- 2x1
-Ofloksasin* (200-400 mg)- 2x1
-Amoksisilin (500 mg)- 3x1
-Ko-amoksilav (1000 mg)- 2x1
-Ko-amoksilav (625 mg)- 3x1
-Sefiksim (400 mg)- 1x1
-Sefaleksin (500 mg)- 3x1
-Sefuroksim (500 mg)- 2x1

Parenteral Tedavi

Durumu ciddi olanlar yatarak tedavi
14 günlük tedavi

-Seftriakson (1 g)- 1-2 g/gün
-Sefotaksim (1 g)- 3x1
-Siprofloksasin (200-400 mg)-2x1
-Ofloksasin (200-400 mg)-2x1
-Gentamisin-3 mg/kg/gün (günlük tek doz 120-160 mg)
-TMP-SMX (160-800)-2x1
-Sefazolin (1 g)- 3x1
-Ampisilin/Sulbaktam- 4x1-3 g (ampisilin dozu üzerinden)

*İlk tercih.
** Duyarlıysa alternatif olabilir. O toplumda *E.coli*'de TMP-SMX direnci %5'in üzerindeyse ampirik tedavide TMP-SMX kullanılmamalıdır.

KOMPLİKE ÜSE

Dirençli Bakterilerle Oluşan Sistit ve Piyelonefrit

- GSBL pozitif *Escherichia coli* veya *Klebsiella pneumoniae* sistitinde izole edilen bakteri duyarlı ise tedavide fosfomisin* veya nitrofurantoin kullanılabilir. Başka tedavi seçeneği amoksisilin-klavulanik asit

- Nitrofurantoin ve fosfomisine direnç varsa ve bakteri duyarlı ise İM** amikasin ya da gentamisin

- GSBL pozitif *Escherichia coli* veya *Klebsiella pneumoniae* piyelonefriti şüphesinde ampirik tedavi seçeneklerinin başında ertapenem gelmektedir.

*Tek doz fosfomisin çoğu kez yeterli olsa da, gerektiğinde gün aşırı üç defa verilebilir.
**Diyabetik hastalarda IM enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır.

Asemptomatik Bakteriüri

3 günlük oral tedavi

-**TMP-SMX*** (160-800)- 2x1 (3 gün)
-Norfloksasin (200-400 mg)-2x1 (3 gün)
-Siprofloksasin (250 mg)-2x1 (3 gün)
-Ofloksasin (200 mg)-2x1 (3 gün)
-**Nitrofurantoin*** (50 mg)-4x1-2 (5 gün)
-Nitrofurantoin (100 mg makrokristal)*-1-2x1 (5 gün)
-Amoksisilin- Klavulanik Asit (625 mg)- 2x1 (3-7 gün)
-Sefaleksin (500 mg)-3x1 (3-7 gün)
-Sefuroksim (250-500 mg)- 2x1 (3-7 gün)
-**Fosfomisin***- 1x3 g (tek doz)

*İlk seçenek antibiyotik

TEKRARLAYAN ÜSE VE PROFİLAKSİ

Kısmen sık olmayan reenfeksiyonlar

Sık reenfeksiyon geçirenler

PROFİLAKSİ

- TMP-SMX- ½ tablet (80-400'lük tabletin yarısı)
- Nitrofurantoin- 50-100 mg
- Norfloksasin- 200 mg
- Sefaleksin- 250 mg
- Fosfomisin- 3 gr (10 günde bir)

GEBELERDE ÜSE TEDAVİSİ

Sistit
(7 gün)

Asemptomatik bakteriüri
(3-7 gün)

Akut piyelonefrit
(14 gün)

Oral Tedavi

- Amoksisilin,
- Amoksisilin/klavulanik asit,
- Oral sefalosporinler (sefaleksin gibi),
- Fosfomisin
- Nitrofurantoin

Parenteral Tedavi

- Sefalosporinler,
- Ampisilin,
- Ampisilin/sulbaktam,
- Azitreonam

Asemptomatik bakteriüri tedavisi sonrası 1-2 hafta içinde idrar kültürü alınmalı ve daha sonra aylık olarak kültürler takip edilmelidir.

12.8. DERİ YUMUŞAK DOKU ENFEKSİYONLARI

DYDE için minimal tanı kriterleri mevcut olan hasta
(Kızarıklık, ısı artışı, ödem, ağrı ± fonksiyon kaybı)

EVET

Aşağıdaki komorbid faktörlerden biri
Karaciğer/böbrek yetmezliği, aspleni, nekrotizan periferal nöropati, vasküler yetmezlik, immünsüresyon

Baş ve/veya el tutulumu

Lezyonun vücut yüzeyinin %9'undan fazla olması

Aşağıdaki semptom ve bulgulardan biri
Bül, hemoraji, şiddetli ağrı, hızlı ilerleme, krepitasyon, anestezi

HAYIR

Hafif Enfeksiyon
Ayaktan tedavi

- **Sefaleksin** (po) 4x500 mg/gün
- **Amoksilin/klavulanat** (po) 2x875/125/gün
- **Eritromisin** (po) 4x500 mg/gün
- **Klindamisin** (po) 4x300 mg/gün
- **Doksisiklin** (po) 2x100 mg
- **Ko-trimoksazol** (po) Fort tb günde 2 kez
- **Mupirosin** (topikal) Günde 2 kez topikal
- **Fusidik asit** (topikal) Günde 2 kez topikal

EVET

Orta/Şiddetli Enfeksiyon
Hastaneye yatış ya da gözlem ünitesinde 2-3 gün yakın takip

Follikülit	Topikal antibiyotik olarak mupirosin ve fusidik asit ve antiseptik ile kompresyon
Fronkül, Karbonkül ve Diğer Cilt Apseleri	Hafif enfeksiyonda sistemik enfeksiyon bulguları yoktur ve antibiyotik tedavisi gerekmez.
	Orta şiddetteki enfeksiyonda sistemik enfeksiyon bulguları vardır. İnsizyon + drenaj + ampirik antibiyotik tedavisi önerilir. Ampirik tedavide amoksisilin-klavulonat, sefaleksin veya doksisiklin; Penisilin allerjisi varsa klindamisin, ko-trimoksazol veya makrolid; Toplum kökenli MRSA yaygın ise ko-trimoksazol, klindamisin veya doksisiklin
	Şiddetli enfeksiyonda hastalarda aşağıdakilerden biri vardır: - Başlangıçta insizyon, drenaj ve oral antibiyotik tedavisine yanıtsızlık, - Primer ve sekonder immün yetersizlikler, - Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (Ateş > 38°C, nabız > 90/dk, solunum sayısı > 24/dk veya lökosit sayısı > 12.000/mm3 ya da < 4000/mm3). Bu hastalar hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.
İmpetigo ve Ektima	Oral antibiyotik ya da topikal tedavi seçilebilir. Topikal tedavi sıklıkla yeterlidir.Topikal tedavide (5 gün) mupirosin veya fusidik asit (günde 2 kez). Yaygın enfeksiyon ve çok sayıda lezyon varsa ya da küçük salgınlar görülüyor ise oral antibiyotikler tercih edilmelidir. İlk seçenek amoksisilin-klavulanat, sefaleksin veya sefadroksil; Penisilin allerjisi varsa makrolidler veya klindamisin; Toplum kökenli MRSA oranı yüksek ise ko-trimoksazol, klindamisin veya doksisiklin
Erizipel ve Sellülit	Hafif enfeksiyon var ise (sistemik enfeksiyon bulguları yoksa) oral antibiyotik tedavisi önerilir. Amoksisilin-klavulanat, sefaleksin, sefadroksil ya da klindamisin Tedavi süresi 5 gündür, ancak klinik cevaba göre uzatılabilir.
	Orta şiddetli enfeksiyon var ise (sistemik enfeksiyon bulguları varsa) başlangıçta hastaneye yatırılarak kısa süreli intravenöz antibiyotik tedavisi önerilir. Klinik yanıta göre daha sonra oral tedaviye geçilebilir.
Erizipeloid	Tedavide 7-10 gün süre ile penisilin V 500 mg 4x1 veya amoksisilin 500 mg 3x1 önerilir.
Eritrazma	Lokalize olgularda %5'lik benzol peroksit ile yıkama, klindamisin losyon ve azol krem önerilir. Yaygın tutulumda oral makrolidler 7-14 gün kullanılabilir.
Hayvan Isırıkları	İlk seçenek tedavi amoksisilin-klavulonattır. Alternatif olarak sefuroksim, ko-trimoksazol, klindamisin, metronidazol veya doksisiklin. Bazı durumlarda preemtif tedavi önerilir. Preemptif tedavi ısırıktan hemen sonra 12-24 saat içinde başlanan ve 3-5 gün sürdürülen tedavidir.
İnsan Isırıkları	İlk seçenek tedavi amoksisilin-klavulonattır. Alternatif olarak doksisiklin, klindamisin veya ko-trimoksazol

Kategori	Klinik Özellikler	Hastanın Yönetimi
Sınıf 1*	Sistemik toksisite bulguları ya da komorbid faktör yoksa	➢ Drenaj (gerekli ise) ➢ Ayaktan oral antibiyotik tedavisi
Sınıf 2	Sistemik olarak kötü ya da sistemik olarak iyi ancak iyileşmeyi geciktirecek veya komplikasyona yol açacak komorbid faktör (DM, obezite gibi) varsa	➢ Oral ya da ayaktan intravenöz antibiyotik tedavisi ➢ Hastanede yatırılarak kısa süreli gözlem gerekebilir
Sınıf 3	Sistemik toksisite bulguları varsa ve genel durumu kötü (ateş, taşikardi, takipne ve/veya hipotansiyon)	➢ Hastanede yatırılarak intravenöz antibiyotik tedavisi
Sınıf 4	Sepsis sendromu ve hayatı tehdit eden enfeksiyon (nekrotizan fasiit gibi) varsa	➢ Hastanede yatırılarak acil cerrahi girişim ve intravenöz antibiyotik tedavisi ➢ Yoğun bakım ünitesinde takibi gerekebilir

***** Sınıf 1'de yer alan hastalar, güvenle birinci basamakta takip edilebilir ancak diğerlerinin sevk edilmesi gerekir.

12.9. İNFLUENZA

Ateş, Öksürük, Boğaz Ağrısı, Kas Ağrısı
ŞİKÂYETLERİ VARSA

- Solunum Yolu Örneklerinde Hücre Kültürü

- Moleküler Teknikler (Nükleik Asit Amplifikasyon Testleri-NAT)
- Antijen Tarama
- Hızlı Tanı Testleri

Üst Solunum Yolu Örnekleri

- Boğaz Süründüsü,
- Burun Süründüsü,
- Nazofaringeal Süründü

Hastalık belirtilerinin başlangıcından itibaren **ilk üç gün içerisinde** alınmalı

Alt Solunum Yolu Örnekleri

Bronkoalveolar lavaj, endotrakeal aspirat, nazotrakeal aspirat vb.

ise virüs daha uzun süre saptanabilmekte

TEST POZİTİF ÇIKARSA

Antiviral İlaç Tedavisine Başlanmalıdır.

1) Nöraminidaz inhibitörleri (Tedavi süresi 5 gündür)
   - Oseltamivir (>40 kg olan erişkin) günde 2 x 75 mg oral yolla,
   - Zanamivir (>7 yaş) günde 2 x 10 mg inhalasyon yoluyla,
   - Peramivir (>2 yaş) erişkinde 600 mg tek doz intravenöz infüzyon,
2) M2 inhibitörleri (amantadine* ve rimantadin*)

*M2 inhibitörleri olan amantadin ve rimantadin, B tipi influenza virüslerine karşı etkili olmamakla birlikte A tipi influenza virüslerine karşı da yüksek düzeyde direnç geliştiği için kullanılmamaktadır.