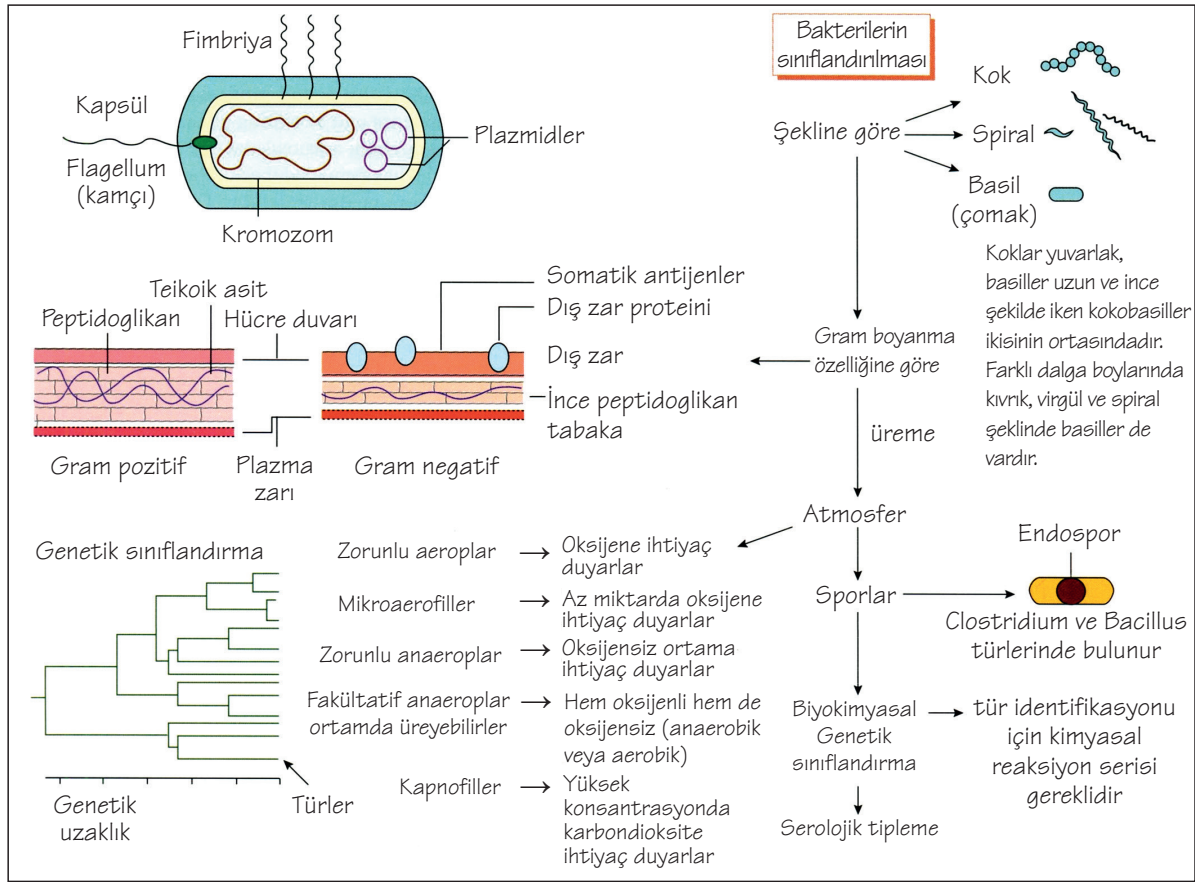


1 Bakterilerin Yapısı ve Sınıflandırılması



Bakterilerin sınıflandırılması mikroorganizmanın **identifikasyonu** açısından önemlidir. Böylelikle bakterinin davranışı ve tedaviye olası yanıtı tahmin edilebilir.

Bakterilerin Yapısal Bileşenleri

Bakteri hücre duvarı, organizmayı hücre ve çevre arasındaki osmotik basınç farkından koruyan sağlam bir yapıdır. Gram-pozitif hücre duvarı kalın bir peptidoglikan tabakaya ve bir hücre zarına sahipken, Gram-negatif hücre duvarının iç ve dış zarlar ile ince bir peptidoglikan tabaka olmak üzere üç tabakası vardır. Mikobakteri hücre duvarı immunoreaktif antijenleri de kapsayan yüksek oranda lipide sahiptir. Bakteri hücre şekli de klasifikasyon için kullanılabilir. Aşağıdaki hücre komponentleri klasifikasyon, patojenite ve tedavi için önemlidir.

- **Kapsül:** Kapsül hücreyi fagositozdan koruyan ve dayanıklılığı arttıran polisakkarit bir tabakadır.
- **Lipopolisakkarit:** İnflamasyonu güçlü olarak stimüle eden yüzey antijenleridir ve Gram-negatif bakterileri kompleman aracılı lizisten korur.

- **Fimbriya veya Pili:** Konak hücreye yapışmaya yarayan spesifikleşmiş uzantılardır. *Escherichia coli* idrar yolu infeksiyonlarına neden olur ve P fimbriya ile üreter epitelyum hücrelerinin mannoz reseptörlerine bağlanırlar.

Fimbriya antijenleri sıklıkla immünojeniktir fakat suşlar arasında farklılık nedeni ile tekrarlayan enfeksiyonlara neden olabilirler (ör. *Neisseria gonorrhoea*).

- **Flagella:** Organizmanın besin kaynağı bulmasına ve konak mukusuna penetre etmesine yarar.

- **Biyofilm:** bazı bakteriler tarafından salgılanan polisakkarit materyaldir. Bronşektazili ya da medikal cihaz takılı bir hastada organizma biyofilm içinde büyüdüğünde immün sistemin saldırısından ve antibiyotiklerle eradikasyondan kaçmış olur.

- **Spor:** Bakterilerin uzun süre çevrede sağkalması için adapte olduğu, uygun koşullar altında tekrar büyüebilme özelliği olan, metabolik olarak aktif olmayan bakteri formlarıdır.

Bakteriler tek kromozoma sahiptir ve çekirdekleri yoktur (prokaryotes). DNA giraz enzim sistemi (Bölüm 6'ya bakınız) ile DNA sarmalı ve süpersarmalı

oluşur. Bakteri ribozomları ökaryotik hücre ribozomundan farklıdır, bu durum ribozomları antibakteriyel tedavi için hedef yapar (Bölüm 5'e bakınız). Bakteri ayrıca plazmid, integron, transpozon ve bakteriyofaj formunda yardımcı DNA içerir. Bunlar antimikrobiyal direnci (Bölüm 7'ye bakınız) taşıyabilirler ve patojenite faktörlerini kodlayabilirler.

Bakteri Sınıflandırılması;

Patojenliklerini tahmin etmek için mikroorganizmaları tanımlarız: kandan izole edilmiş bir *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*'den daha fazla olasılıkla hastalığa neden olur. Toplum içinde yaygın görülen ve ciddi hastalığa yol açan *Neisseria meningitidis* gibi organizmaları tanımlamak önleyici önlemlerin alınması açısından önemlidir (Bölüm 21'e bakınız). Bakteriler fenotipik, immünolojik veya moleküler özelliklerine göre tanımlanırlar.

- **Gram reaksiyon:** Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler farklı antibiyotiklere yanıt verirler. Diğer bakteriler (ör. Mikobakteri) özel boyama teknikleri gerektirebilir.
- **Hücre şekli:** Bakteriler kok, basil veya spiral olarak şekillendirilebilir.
- **Endospor:** Bakteri hücresindeki endosporun varlığı, yeri ve şekli not edilir.
- **Seçicilik (fastidiousness):** Belli bakteriler spesifik O₂/CO₂ ihtiyacına sahiptir, özel besiyerine ihtiyaç duyar ya da sadece hücreyi ürer.
- **Anahtar enzimler:** Bazı bakterilerde belli enzimler eksiktir. Örneğin, laktoz fermantasyonunun olmaması *Salmonella*'yı *E.coli*'den ayırt etmede yardımcı olur.
- **Serolojik Reaksiyonlar:** Yüzey yapıları ile antikorların etkileşimi, örneğin *Salmonella*, *Haemophilus* ve meningokokların subtiplerinin ayırt edilmesinde yardımcı olur.
- **DNA sekansları:** Anahtar genlerin (ör. 16S ribozomal RNA veya DNA giraz) DNA sekanslaması ile organizma kesin olarak tanımlanabilir.

Klasifikasyon sistemleri yararlıdır, fakat bir tür içindeki suşlar patojenite ve virülans açısından farklılık gösterebileceği gibi farklı türlerde benzerlikler olabilir. Örneğin; *E. coli*'nin bazı suşları *Shigella sonnei* benzeri hastalığa neden olabilir.

Medikal açıdan önemli bakteri grupları

Gram-pozitif koklar iki ana gruba ayrılırlar: stafilokok (katalaz-pozitif), ana patojen *S. aureus*; ve **strep-**

tokoklar (katalaz-negatif) major patojenler boğaz ağrısı ve romatizmal ateşe neden olan *Streptococcus pyogenes* ve neonatal menenjit ve pnömoneye neden olan *S. agalactiae* olmak üzere (Bölüm 14 ve 15'e bakınız).

Gram negatif koklar menenjit ve septiseminin önemli nedeni olan patojenik *N. meningitidis*'i ve üretrit (gonore, bel soğukluğu) etkeni olan *N. gonorrhoeae*'yi içerir.

Gram-negatif kokobasil solunum sistemi patojenleri olan *Haemophilus* ve *Bordetella*'yı ve zoonotik patojenler olan *Brucella* ve *Pasteurella*'yı içerir.

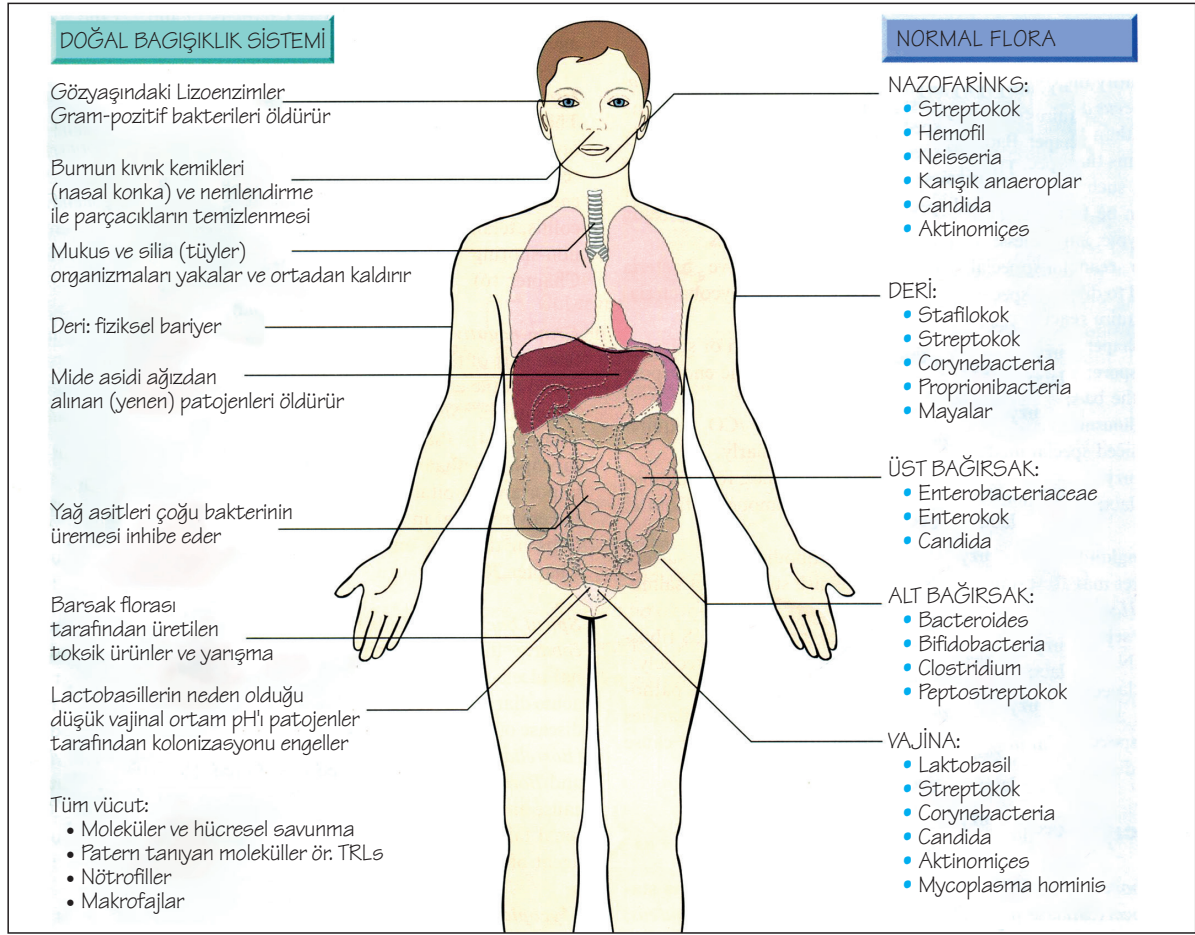
Gram-pozitif basiller sporlu ve sporsuz basiller olmak üzere ikiye ayrılırlar. Sporlu türler aerobik (*Bacillus*, Bölüm 16'ya bakınız) ve anaerobik (*Clostridium*, Bölüm 19'a bakınız) olmak üzere alt gruplara ayrılırlar. Şarbona neden olan *Bacillus anthracis*, psödomembranöz kolit ve tetanoza, daha nadiren gazlı gangren ve botulizme neden olan klostridya patojenlerini içerir. Sporsuz patojenler *Listeria* ve *Corynebacteria*'yı içerir (Bölüm 16'ya bakınız).

Gram-negatif basiller (Enterobacteriaceae ailesini içerir) çevrede bulunabileceği gibi hayvan ve insan normal florasının parçasını oluştururlar. *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia*, *Proteus* ve *Yersinia* gibi çok sayıda patojenik cinsi içerir. *Pseudomonas* ve *Burkholderia* önemli hastane patojenleridir ve antibiyotiklere doğal dirençlidirler, çevresel saprofitlerdir (Bölüm 26'ya bakınız). *Legionella* çevrede suda yaşar fakat eğer çevresel koşullar yerleşmesine izin verirse insanda enfeksiyona neden olabilir (Bölüm 26'ya bakınız).

Spiral bakteriler, midede kolonize olan mide ve duodonal ülserlere ve mide kanserine yol açan gastrointestinal patojen olan *Helicobacter* ve akut ishale yol açan *Campylobacter* türlerini içerir (Bölüm 25'e bakınız). *Borrelia* santral sinir sistemi, deri ve eklemelerin kronik hastalığına, Lyme hastalığına (*Borrelia burgdorferi*) veya nadiren tekrarlayan ateşe (*Borrelia duttoni* ve *Borrelia recurrentis*) neden olabilir. *Leptospira* böbrek yetmezliği ve hepatitin eşlik edebileceği akut menenjit sendromuna neden olan zoonotik ajandır. *Treponema* sifilize (frengi) neden olan etkeni içerir (*Treponema pallidum*).

Mikoplazma ve klamidya sık görülen solunum ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlardan sorumludurlar.

Riketsiya tifüs etkenidir ve nadiren ciddi enfeksiyonlara neden olur (Bölüm 27'ye bakınız).



Doğal bağışıklık; deri, antibakteriyel proteinler, fagositik hücreler gibi normal flora ve fiziksel bariyerlerden oluşan enfeksiyonlara karşı önemli bir defans mekanizmasıdır. Hasara karşı çok sayıda cevap, Toll-like reseptörler (TLRs) gibi patern tanıyan moleküllerle saptanır. Bu reseptörler, fagositleri ve immün sistemi aktive edecek kaskatın başlamasını tetikler. Örneğin; TLR-4, lipolisakkaritleri ve TLR-9, metile olmamış CpG dinükleotidleri tanır. İmmün sistemin başlıca komponentleri tabloda listelenmiştir. Her komponentin ekspresyonu ve kompozisyonundaki farklılıklar kişinin enfeksiyonlara direncini etkiler.

Normal Flora

Normal floranın parçası olan bakteri hücreleri vücuttaki insan hücrelerine sayıca üstündürler. Normal flora, kolonize olduğu alanlarda patojenlerle yarışarak ya da diğer bakterileri süprese eden bakteriyosin gibi antibiyotikler üreterek koruma sağlar. Anaerobik bakteriler diğer organizmaları inhibe eden serbest yağ asitleri ve toksik metabolik ürünler üretirler. Kadın genital sis-

temdeki laktobasiller patojenlerin kolonizasyonunu önleyici pH'ı düşüren laktik asit üretirler.

Antibiyotikler normal florayı baskılar, *Candida albicans* gibi doğal olarak dirençli organizmaların kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna izin verir. *Salmonella typhi*'nin enfektif dozu eşzamanlı antibiyotik kullanımı ile azaltılmaktadır. Antibiyotikler, normal floranın organizmaları arasındaki dengeyi bozarak, *Clostridium difficile* örneğinde olduğu gibi; bakterinin orantısız oranda çoğalmasına izin vererek ciddi ishalleri bir hastalıkla sonuçlanabilir (Bölüm 19 bakınız).

Fiziksel ve Kimyasal Bariyerler

Deri, bakteri üremesini inhibe eden sebum ve yağ asitlerini sentezleyerek fiziksel bir bariyer sağlar.

Çoğu patojen bir vektörün ısırması (ör. Dang ateşini bulaştıran *Aedes aegypti*) veya sağlam deriden invazyon şeklinde (ör. *Leptospira* ve *Treponema*) deriyi delip girebilir. Bazı mikroorganizmalar mukozal yüzeylerde kolonize olurlar ve bu yolla vücuda giriş yolu bulabilirler (ör. *Streptococcus pneumoniae*).

Doğal Bağışıklık Sistemi: enfeksiyona karşı bariyerlerin yeri, mekanizmalar ve yetmezliklerinin sonuçları

Komponent	Neden	Sonuç
Normal flora		
Farenks	Antibiyotikler	Pamukçuk
Bağırsak	Antibiyotikler	Psödomembranöz kolit, antibiyotik-dirençli organizma ile kolonizasyon
Vajen	Antibiyotikler	Vajinal kandidoz
Deri	Yanık, vektörler	Kutanöz bakteri enfeksiyonları, patojenik virüs, bakteri, protozoa ve metazoa ile enfeksiyon
Burunun kıvrık kemikleri (nasalkonka) ve mukosiler temizleme	Kartagener Sendromu, Kistik fibrozis, bronşiektazi	Kronik bakteri enfeksiyonu
Gözyaşındaki lizozimler	Sjögren Sendromu	Oküler (göz) enfeksiyon
İdrarın yıkama etkisi	Tıkanıklık	Tekrarlayan üriner enfeksiyon
Fagositler, nötrofiller, makrofajlar	Konjenital (doğuştan), iatrojenik, enfektif	Kronik piyojenik enfeksiyon, bakteri enfeksiyonlarına artmış duyarlılık
Kompleman	Konjenital (doğuştan) yetmezlik	Bakteri enfeksiyonlarına artmış duyarlılık, özellikle <i>Neisseria</i> ve <i>Streptococcus pneumoniae</i>

Eğer damar içine katater yerleştirme veya tıbbi veya tıbbi olmayan enjeksiyonlarla deri bütünlüğü bozulursa, hepatit B virüsü veya HIV (İnsan immün yetmezlik virüsü) gibi kan yolu ile bulaşan virüsler bulaşabilir. Egzema veya yanık gibi deri hastalıkları kolonizasyona ve *Streptococcus pyogenes* gibi patojenler ile invazyona izin verir.

Mukosilyer temizleme mekanizmaları solunum yolunu korur. Hava burnun kıvrımlı kemikleri ve nazal sinüsler boyunca geçerken nemlenir ve ısınır. Solunum epitelinin mukusu üstünde yer alan herhangi bir partikül ve atık, yutulacağı orofarenkse kadar silia ile kuşatılarak taşınır. Böylece, sadece 5 µm'den daha küçük çaplı partiküllerin alveole ulaşması sonucunda, solunum yolunun karinanın aşağıda kalan bölgesi steril kalır.

Altta yatan mukozal yüzeye benzer antijenik yapıda polisakkaritleri içeren mukusu da kapsayan **Antibakteriyel komponentlerin salgılanması**, mukusa bağlanan mikroorganizmaları ortadan kaldırırlar. Vücut tarafından salgılanan diğer antibakteriyel maddeler; Gram-pozitif bakteri peptidoglikanını parçalayan gözyaşındaki **lizozimi**, demire bağlanarak büyümeyi inhibe eden sütteki **laktoferini**, mikroorganizmalara toksik etkisi olan süperoksid radikallerini üreten lökosit enzimi olan **laktoperoksidazı** içerir.

Mide asidi bağırsak patojenlerinden korur-asidin basılanması bağırsak enfeksiyonu riskini artırır.

İdrarın akım etkisi üretral meatus hariç idrar akışının etkisi ile idrar yollarını steril tutarak, idrar yollarını korur. Benign prostat hipertrofisi gibi tümör ya da taşın yol açtığı tıkanıklık veya üretrada veya mesane-deki skar oluşumu, idrar akışını azalmasına ve staza neden olarak üriner sistemin bakteriyel enfeksiyon riskini artırır.

Fagositoz

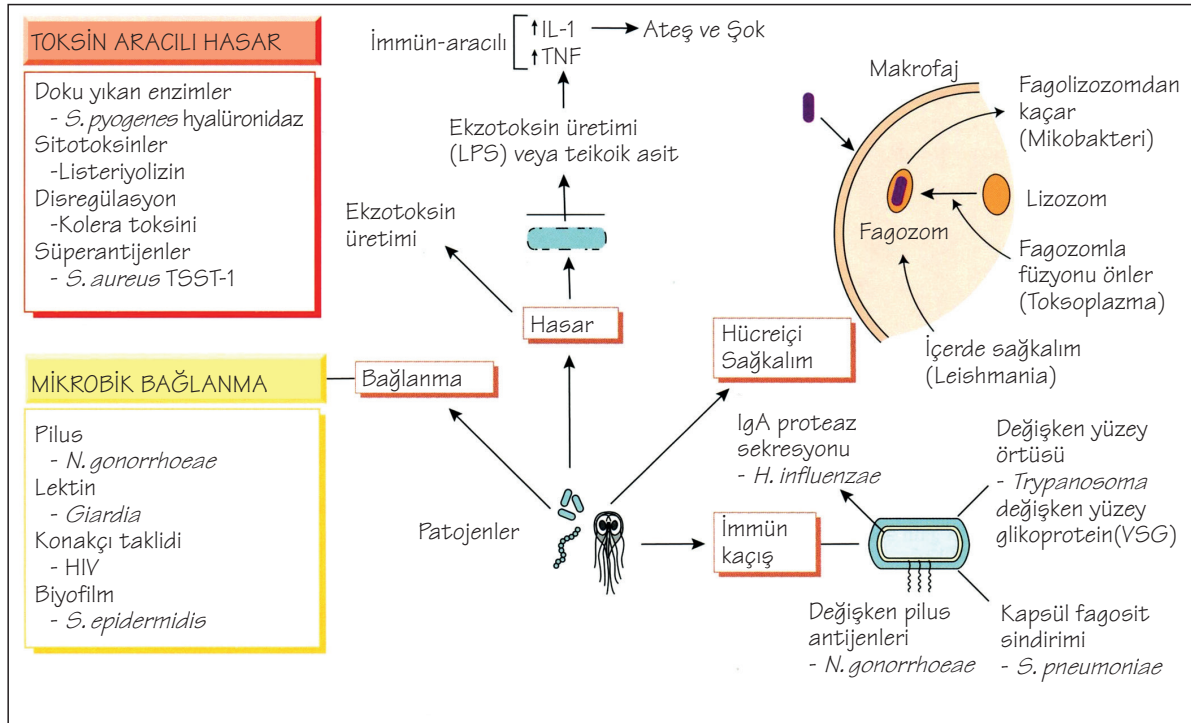
Nötrofiller ve makrofajlar bakteri, virüs ve mantarları da içeren partikülleri sindirirler. Oponinler (ör. kompleman ve antikor) fagosit yeteneğini arttırabilir. Örneğin, *S. pneumoniae*'nin kapsülü antikapsüller antikorlarla kaplanmadığı sürece fagosite edilemez. *S. pneumoniae* ve sıtma gibi çok sayıda bakteri ve protozoona karşı direnç için retiküloendotelyal sistemdeki makrofajların etkisi esastır. Doğuştan (konjenital) nötrofil fonksiyon yetersizlikleri; kronik pyojenik enfeksiyonlara, tekrarlayan solunum enfeksiyonlarına ve bronşektazilere yol açabilir. Splenektomi sonrası, hastalar yetersiz makrofaj fonksiyonuna sahiptir ve kandan kapsüllü organizmaları temizleme yeteneği azalmıştır.

Kompleman ve diğer plazma proteinleri

Kompleman sistemi; antijen-antikor birleşmesiyle (klasik yol) veya direk bakterinin hücre duvarı komponentleri ile ilişkisi sonucunda aktive olan (alternatif yol), bakteri enfeksiyonlarına karşı dirençte işbirliği yapan plazma proteinlerinin bir sistemidir. Her iki yolun ürünleri enfeksiyon yerine fagositleri çeker (kemotaksi), fagositleri aktive eder, vazodilatasyona neden olur ve bakteri fagositozunu (opsonizasyon) uyarır. Bu kademeli gerçekleşen kaskadın son üç komponenti membran atak kompleksi oluşturarak Gram-negatif bakterileri yıkıma (lisis) uğratabilir. Kompleman eksikliklerinde hastalar, özellikle *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* ve *S. pneumoniae* ile gelişen akut piyojenik enfeksiyonlara duyarlı hale gelirler.

Transferrin, demiri bağlayarak yayılan mikroorganizmaların miktarını kısıtlar. Bakteriye bağlanan ve komplemanı aktive eden **C-reaktif protein (CRP)** ve **mannoz-bağlayıcı protein** direkt antibakteri etkisi olan diğer **akut-faz proteinleridir**.

3 Patojenite ve Enfeksiyon Hastalıklarının Patogenezi



Tanımlar

İnsanlar hastalığa neden olmayan bakteri, virüs ve parazitlerle de karşılaşır. Mikroorganizmalar hastalığa neden oldukları zaman enfeksiyon oluşur.

Terim	Tanım
Patojen	Hastalığa neden olma kapasitesine sahip organizma
Kommensal	Normal flora elemanı organizma
Patojenite	Hastalığa yol açabilme yeteneği
Virülans	Ciddi hastalığa yol açma yeteneği

Streptococcus pneumoniae'nin kapsülü, patojeniteyi belirleyen faktördür, çünkü kapsülü olmadan organizma genellikle hastalığa neden olmaz. Bazı kapsül tipleri daha ciddi hastalığa neden olurlar ve onlar daha virülandır (Bölüm 15). Parazit terimi genellikle protozoon ve metazoan organizmaları tanımlamak için kullanılmaktadır fakat bu organizmalar patojen veya kommensal olabileceklerinden parazit tanımı kafa karıştırıcıdır.

Patojenlerin türleri

Zorunlu patojenler daima hastalıkla ilişkilidir (ör. *Treponema pallidum* ve HIV). Koşullara bağlı patojenler

ise bazı durumlar geliştiğinde hastalığa neden olabilirler. Örneğin; *Bacterioides fragilis* bağırsağın normal kommensalidir ama eğer peritoneal kaviteyi invaze ederse, ciddi enfeksiyona neden olabilir. Fırsatçı patojenler genellikle konak defansı baskılandığında enfeksiyona neden olurlar. Örneğin; *Pneumocystis jiroveci* sadece T-hücre immünesinde ciddi yetmezliği olan konakta, genellikle akciğer enfeksiyonlarına neden olur.

Patojenite mekanizmaları:

Enfeksiyon süreci çeşitli basamaklara sahiptir.

Duyarlı konağa giriş-bulaşma:

Organizmalar çeşitli yollarla bulaşır fakat çoğu özellikle belirli bir bulaş yolu ile sınırlıdır (Bölüm 8). Suşlar çevreye karşı adaptasyon geliştirerek, epidemik potansiyel geliştirebilirler, böylece bulaşır veya çevrede daha iyi hayatta kalırlar. Örneğin; öksürük çoğu solunum patojeni tarafından indüklenir, böylece enfekte solunum damlacıklarının oluşumu ve yayılımını artırır. Kusma ve ishal ilişkili organizmalar; dışkı-ağız yolu ile yayılarak, çevresel kontaminasyonu ve yeni enfeksiyon riskini artırır.

Konağa tutunma:

Mikroorganizmalar konağı kolonize edebilmek için konak dokularına tutunmak zorundadırlar ve her organizma farklı stratejiye sahiptir. Özel bir organizmanın bağlanabileceği reseptörlerin dağılımı, aşağıdaki örneklerde görüldüğü üzere enfekte edeceği organları tanımlayacaktır.

- *Neisseria gonorrhoeae* fimbriya kullanarak genital mukozaya yapışır.
- İnfluenza virüsü hemagglütinin antijeni ile yapışır. Bu türe özgü patogenezi (özel bir türde bazı belirli suşların hastalığa neden olabilme yeteneği; örneğin kuş veya domuz suşları gibi) afinite ve duyarlılıkta tür içi varyasyonların her ikisi ile de açıklanabilir (Bölüm 34).
- Bakteri biyofilmi, kateterler ve solunum sisteminde olduğu gibi, yerleştirilmiş protez cihazların kolonizasyonuna yardım eder. Stafilokokların bazı suşları; plastiklere ve damar-içi cihazları saran biyolojik moleküllere tutunmaya aracılık eden genlere sahiptir.
- Mukoza hasarı, işgalci mikroorganizmaların bağlanabileceği fibronektin, vibronektin ve kollajen gibi çeşitli konak moleküllerini açığa çıkarabilir.

İnvazyon:

Bazı bakteriler, kendilerini memeli epiteline yakınlaştırmaya yardımcı mekanizmalara sahiptirler. Örneğin; *Vibrio cholerae* enterosite ulaşmasını sağlayan **müsinaz** salgılar. Mikroorganizmalar kendilerinin mukozal bariyerleri veya farklı tipte hücre zarlarını geçmelerine izin verecek çeşitli stratejilere sahiptirler.

Hareketlilik:

Yeni besin kaynaklarını lokalize etmek veya kemotaktik sinyallere cevap verebilmek için hareket yeteneği potansiyel olarak patojeniteyi artırır. *V. cholerae* flagella etkisi ile hareketlidir-hareketsiz mutantlar çok daha az virulandır.

İmmün Kaçış:

Patojenler, insan vücudunda hayatta kalmak için konak bağışıklık savunmasının üstesinden gelmelidirler.

- Solunum sistem bakterileri konak immünglobülini yıkıma uğratan **IgA proteaz** salgırlar.
- *Staphylococcus aureus* konak immünglobülinine bağlanarak opsonizasyon ve kompleman aktivasyonunu önleyen, protein A'yı eksprese eder.

- *S. pneumoniae* polimorf nüveli lökositlerin fagositozunu önleyen polisakkarit kapsüle sahiptir.
- *Toxoplasma gondii*, *Leishmania donovani* ve *Mycobacterium tuberculosis* farklı mekanizmalar kullanarak makrofajlar içinde sağ kalmaya adapte olmuşlardır.
- Gram-negatif mikroorganizmaların lipopolisakkaritleri (LPS) onları kompleman sisteminin etkilerine dirençli yapar.
- Tripanozom antikordlardan kaçabilmek için yüzey antijenlerini değiştirir.

Konak Hasarı

Toksinler

Endotoksinler:

Endotoksinler, ateş ve şoka neden olan interlökin-1 (IL-1) ve tümör nekrosiz faktör (TNF) gibi sitokinlerin üretimi için makrofajları uyarırlar.

Ekzotoksinler:

Bakteri ekzotoksinleri bölgesel veya uzak hasara neden olabilirler. Bunlar bir altünite yapısına sahip olabilen, genellikle proteinlerdir.

- Kolera toksin B altünitesi; epitele bağlanır ve hücreden sodyum (Na) ve klor (Cl) akışına neden olan A altünitesinin adenil siklazı aktive etmesini sağlar ve böylece ishale neden olur.
- Stafilokok enterotoksinleri süperantijenler gibi davranırlar. Uyumlu değişken bölge yapısı olan T hücrelerinin nonspesifik aktivasyonuna neden olarak yoğun sitokin üretimi ile sonuçlanır, bu da ateş, şok, gastrointestinal hasar ve döküntüye yol açar.
- Difteri toksini ve *Pseudomonas aeruginosa* ekzotoksin A, proteinlerin elongasyonunu bloke ederek protein üretimini durdururlar.
- Klostridya toksinleri tetanoz ve botulizm örneğinde olduğu gibi nörolojik veya nöromusküler sinyallere müdahale ederler.

Çoğu durumda toksinlere karşı gelişen antikordlar hastalığın fizyolojik etkilerini kaldırır ve bu nedenle koruyucudur (bakınız Bölüm 11).

Özel boyalar; Malarya ve Leishmania tanısı için kullanılan kan yayması ve dokuların Giemsa ile boyanması gibi organizmaların tanımlanmasına yardımcı olmak için kullanılabilirler (Bölüm 42). İmmunofloresan spesifik bir organizmaya karşı antikorlar kullanarak patojenin kesin tanısının yapılmasını sağlayabilir.

Kültür

- Örnek alma öncesinde antibiyotik tedavisinin uygulanması kültürlerin yalancı negatifliğine yol açabilir.
- Çoğu mikroorganizma seçicidir, üremelerinin desteklenmesi ve sayılarını saptanabilecek düzeylere arttırmaları için, ek besinler ilave edilmiş besiyerlerine ihtiyaç duyarlar.
- Katı besiyerinde üreme organizmanın tek tek koloniler halinde ayrılmasını sağlar; saf koloni popülasyonu takip eden identifikasyona ve duyarlılık testlerine izin verir.
- Antibiyotikler ve boyalar gibi seçici ajanlar, normal floralı örneklerdeki istenmeyen organizmaları baskılamak için kullanılabilir.
- Kolay üremeyen, seçici, oksijensiz ortama ihtiyaç duyan anaeroplara için uygun atmosfer sağlanmalıdır.
- Patojen bakterilerin çoğu 37°C'de inkübe edilir, fakat bazı mantarlar 30°C'de inkübe edilir.

İdentifikasyon

- İdentifikasyon patojeniteyi belirler. *Vibrio cholerae* ciddi sulu ishale neden olurken, *Shigella sonnei* enfeksiyonu genellikle hafiftir.
- Bazı organizmaların tanımlanması ile halk sağlığı önlemleri alınmalıdır. Örneğin, meningokokkal menenjitli hastaya temas edenlerin takip edilip belirlenmesi gibi.

Bakteri identifikasyonu; agarda koloni morfolojisine, mikroskopik görünümüne, biyokimyasal testlere ve artan oranda nükleik asit çoğaltma testlerine (NAAT) ve gen sekanslamasına bağlıdır. Bu özellikler yavaş üreyen (ör. *Mycobacterium tuberculosis*) veya üremesi imkansız organizmalar (ör. *Tropheryma whipplei*) için önemlidir.

Duyarlılık Testleri

Duyarlılık testleri verilen antibiyotikle tedavinin başarılı olup olmayacağına karar vermeyi amaçlar. Duyarlı bir suş standart doz antimikrobiyale cevap vermelidir. Orta duyarlı suş daha yüksek doza yanıt verirken, dirençli suş ile verilen tedavinin başarısız olması olasıdır. Klinik cevap konak faktörlerine bağlıdır ve in vitro testler, sadece tedaviye yaklaşık klavuzluk sağlarlar. İngiliz Antimikrobiyal Kemoterapi Derneği (BSAC) ve Klinik Laboratuvar Standartlar Enstitüsü (CLSI)'nin de içinde bulunduğu çeşitli kurumlar

testlerin tekrarlanabilir olduğundan emin oldukları metodları ve standardize şartları tanımlarlar. Her ikisi de test edilen mikroorganizmanın antimikrobiyal emdirilmiş bir kağıt diskle oluşan inhibisyon zon çapını ölçmeye dayanır. Büyümeyi tam olarak inhibe eden en düşük doz minimum inhibitör konsantrasyondur ve dokularda ulaşılabilen antibiyotik konsantrasyonu ile direnç düzeyi arasında ilişkiyi belirlemeyi sağladığı için daha objektif bir metottur.

Duyarlılık spesifik antibiyotik direnç mutasyonlarını saptayan hibridizasyon veya sekanslama bazlı metodlarla da hızlıca belirlenebilir.

Seroloji

Patojene immun cevabın saptanması ile enfeksiyon tanısı konabilir. Örneğin; bir haftadan uzun bir sürede antikor konsantrasyonlarında artış ya da düşüş saptanması ile ya da spesifik IgM veya spesifik antijen varlığı ile. Bu teknikler özellikle üremesi zor olan virüs (ör. HIV veya hepatit B) gibi organizmalar için kullanılmaktadır.

Moleküler Teknikler

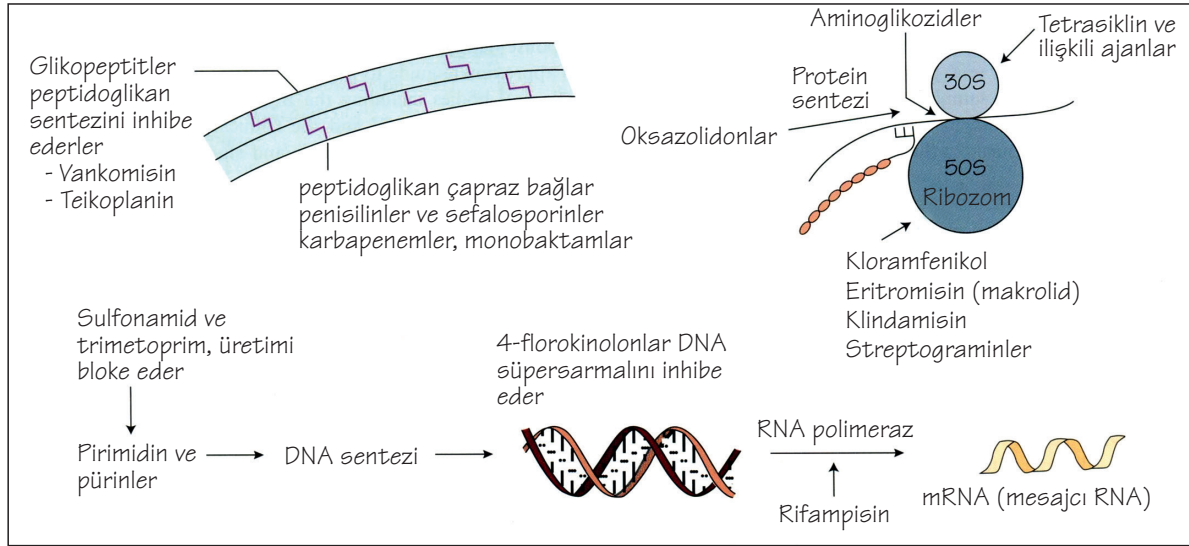
Southern Blot ve nükleik asit hibridizasyonu

İşaretlenmiş DNA probu aranan spesifik sekansı içeriyorsa örneğe bağlanacaktır. Yakalanan prob bağlanmış işaretin aktivitesi ile saptanır. Bu teknik spesifik ve hızlıdır ama amplifikasyon basamakları içeren diğer yöntemlere göre daha az duyarlıdır.

Nükleik asit çoğaltma testleri

Nükleik asit çoğaltma testleri (NAAT) patojenin genomunun spesifik bir bölgesini çoğaltarak tanı koyar. Patojen spesifik DNA veya RNA için farklı metodlar kullanılmasına karşın, amaç aynıdır; saptamak için yeterli sayıda kopyanın üretilmesi. Örneğin; patojenin nükleik asidi tek iplikli hale ayrılır ve primerler hedef sekansa bağlanacak şekilde dizayn edilir. Polimeraz bundan sonra yeni nükleik asit sentezini katalize eder. Bu işlem çoklu devir yaptırılarak tekrarlanır. Bu testler, otomatize sistemler ve ticari kitler sayesinde çok sayıda laboratuvarında bulunmaktadır. Real-time PCR makineleri (gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) hedef DNA konsantrasyonundaki yükselmeyi ölçer ve konsantrasyon belirli bir eşiği geçtiğinde pozitifliği saptar. NAAT'leri yavaş üreyen veya üretmenin zor olduğu organizmaları (ör. *M. tuberculosis*) saptayabilmek veya antibiyotik tedavisi nedeni ile yalancı negatif bulunan örneklerde tanı koyabilmek gibi avantajlara sahiptir. Antibiyotik direnç genlerini saptayan metodlar duyarlılık sonuçlarını belirlemek için de kullanılabilirler (ör. *M. tuberculosis* rifampisin direnci için *rpoB* gen mutasyonu saptanması).

5 Antibakteriyel Tedavi



Antibiyotik tedavi prensipleri

Antibiyotiklerin amacı hastaya zarar vermeden organizmaları öldürmektir-bu durum “**seçici toksisite**” olarak bilinir. Buna en iyi insanda bulunmayan bakteri fonksiyonlarını inhibe ederek ulaşılır. Örneğin; bakteri hücresinin peptidoglikanı penisilinle inhibe edilir. Terapötik indeks olarak bilinen tedavi için gerekli dozla toksik etkiye neden olan doz arasındaki fark genellikle geniştir. Aminoglikozidler bunun dışındadır çünkü tedavi dozunun hemen üstünde toksik etkili olabilir. Tüm antimikrobialler potansiyel istenmeyen etkilere sahipken, neyseki ciddi istenmeyen etkiler çok sık değildir.

Tedavi seçimi

Antibiyotik seçimi şunlara bağlıdır;

- **Enfeksiyon yeri:** Apse, kemik, BOS gibi veya yetersiz kanlanan bazı yerlere yeterli miktarda antimikrobiyal konsantrasyonunun ulaşması zor olabilir ve bazı düşük pH'lı yerler belirli antibiyotikleri (ör. aminoglikozidler) inhibe eder.
- **Organizma:** Organizmanın identifikasyonu enfeksiyonun doğal seyirinin tahminini ve böylece tedavinin optimizasyonuna izin verir.
- **Duyarlılık paterni:** *Streptococcus pyogenes* penisiline duyarlıdır fakat *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* gibi bakteriler dirençlidir. Bu nedenle antibiyotikler tüm potansiyel patojenlerin direnç paternlerini kapsayacak şekilde seçilmelidir.

- **Enfeksiyonun şiddeti:** Ciddi enfeksiyonlar antibiyotığın parenteral yollardan verilmesini gerektirir.
- **Alerji öyküsü:** Geçmişteki alerji cevabı antibiyotik seçimini kısıtlayabilir.
- **Olası istenmeyen etkiler:** örneğin; aminoglikozidler daha önce böbrek hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Uygulama yolu

Hafif enfeksiyonlarda antibiyotikler genellikle oral yolla alınırlar fakat septisemi gibi yeterli antibiyotik konsantrasyonuna ulaşıldığına emin olunması gereken ciddi enfeksiyonlarda intravenöz tedavi gereklidir. Oral tedaviyi tolere edemeyen hastalar için de intravenöz tedavi seçilebilir. Deri enfeksiyonları için topikal kullanım uygundur. Antibiyotikler, daha nadiren rektal (ör. cerrahi profilaksisi için metronidazol) veya rahim ağzına konan ovul gibi intravajinal yolla verilebilirler. Çocuklarda tedavi uyumunu en yüksek düzeye çıkarmak için lezzetli sıvı formülasyonlara gerek vardır.

Tedavinin izlenmesi

Serum ya da enfeksiyon yerinde antibiyotik konsantrasyonunu ölçmek mümkündür (ör. menenjit için BOS gibi).

Bu şunlar için gereklidir;

- Enfeksiyon yerinde yeterli terapötik konsantrasyonun olduğundan emin olmak;

- Terapötik indeksin düşük olduğu yerde önemli olan toksisite riskini azaltmak (aminoglikozid serum düzeyi IV veya IM dozdan hemen önce ve 1 saat sonra alınan serumda ölçülmelidir, bu çizelgelere göre doz ayarlanmasına ve kılavuzlara dikkatli uyuma izin verir ör. yüksek pik için dozaj azaltılabilir veya yüksek dip düzeyi için ilaç daha az sıklıkta verilir);
- Orta duyarlı bir enfeksiyonda tedaviye yardımcı olmak için (eğer organizmanın inhibisyonu sadece yüksek antibiyotik konsantrasyonunda oluyorsa, enfeksiyon yerinde yeterli konsantrasyonunun bulunduğundan emin olmak önemlidir ör. *Pseudomonas* menenjitinde BOS'ta antibiyotik konsantrasyonları ölçülmelidir);
- İlacın farmakokinetiğinin çalışılması (tedavi planı ilacın emilimi, dağılımı ve proteine bağlanmasının bilinmesini temel alır). Yeni antibiyotiklerin gelişimindeki yolda yeni ajanın emilimi ve tüm vücutta dağılımı dikkatli örneklemelerle çalışılır.

Yan Etkiler

Antibiyotik tedavisinin en sık rastlanılan yan etkisi büyük olasılıkla hafif gastrointestinal rahatsızlıktır. Nadiren, ciddi alerjik reaksiyonlar akut anafilaktik şoka veya serum hastalığı sendromuna yol açabilir.

Gastrointestinal sistem

Antibiyotik aktivitesi bağırsaklarda normal flora ile olan dengeyi alt-üst eder ve *Candida* spp. gibi komensal mikroorganizmaların fazla üremesine neden olur (özellikle β -laktamlar). Bundan başka, antibiyotik tedavisi ishale veya daha ciddi psödomembranöz kolite yol açabilir (Bölüm 19'a bakınız).

Deri

Kütanöz belirtiler hafif ürtikerden veya makülopapüller, eritematöz döküntülerden eritema multiforme ve yaşamı tehdit eden Stevens-Johnson Sendromuna kadar değişebilir. Kütanöz reaksiyonların çoğu hafiftir ve tedavinin bırakılmasından sonra düzelir.

Haemopoetik sistem

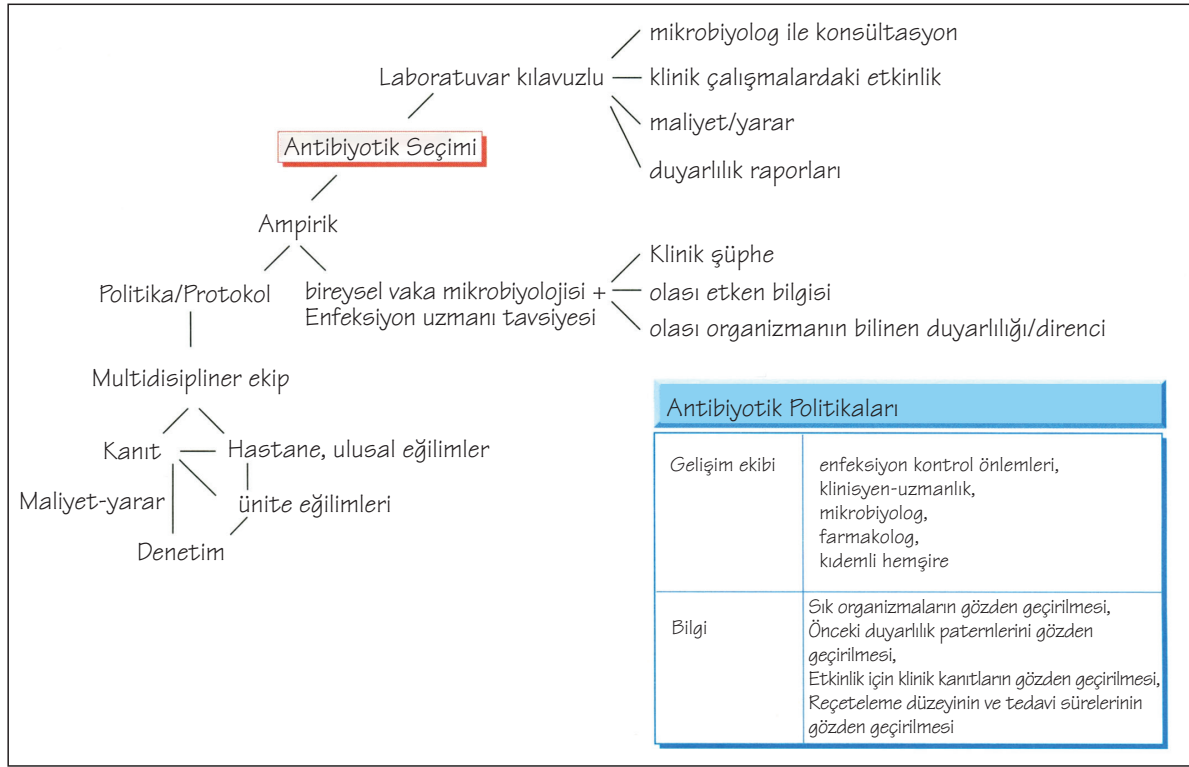
Kloramfenikol veya antifolat antibiyotik alan hastalar, doza bağımlı kemik iliği baskılanması gösterebilirler. Daha ciddi, aplastik anemi nadiren kloramfenikol tedavisini zorlaştırabilir. Yüksek doz β -laktam antibiyotikler granülositopeniye neden olabilirler. Antibiyotikler hemolitik aneminin nadir görülen nedenlerindedir. Çok sayıda antibiyotik hafif geri dönüşümlü trombositopeni veya kemik iliği depresyonuna neden olur.

Renal sistem

Aminoglikozidler proksimal tübüllerdeki hücreleri hasara uğratarak böbrek toksisitesine neden olabilir. Yaşlılar, geçmişinde böbrek hastalığı bulunan veya başka böbrek toksisite yapan ilaçlar kullanan hastalar yüksek risklidir. Tetrasiklinler de böbreklere toksik olabilir.

Karaciğer

İzoniazid ve rifampin hepatite neden olur, bu daha önce karaciğer hastalığı olan hastalarda daha yaygındır. Hepatitle ilişkili diğer ajanlar; tetrasiklinler, eritromisin, pirazinamid, etionamid ve nadiren de ampisilin veya florokinolonlardır. Kolestatik sarılık, tetrasiklin veya yüksek doz fusidik asit tedavisini takip edebilir.



Beta-laktam Antibiyotikler

Penisilinler peptidoglikan çapraz bağımlı inhibe ederek çalışır. Penisilinlerin modifikasyonları ile onların antibakteriyel spektrumları genişletilmiş ve emilimleri düzeltilmiştir. Günümüzde penisilinler şunları içerirler:

- Doğal penisilinler (ör. benzil penisilin, penisilin V);
- Penisilnaz dirençli penisilin (ör. flukloksasilin);
- Aminopenisilinler (ör. ampisiline benzeyen ajanlar);
- Genişletilmiş spektrumlu penisilinler (ör. piperasilin);
- β -laktamaz inhibitörü ile kombine edilmiş penisilinler (ör. amoksisilin ve klavulanat, ko-amoksiklav olarak bilinir).

Ağız yolu ile emilim değişir; benzilpenisilinler (penisilin G) mide asidine dayanıklı değildir, IV verilmelidir. Fakat penisilin V dayanıklıdır ve oral yolla verilebilir. Aminopenisilinler ve flukloksasilinler de oral yolla emilirken, diğer ajanlar IV verilmelidir.

Penisilinler böbrekler tarafından atılır ve kısa yarılanma ömrü vardır. Hücre dışı sıvıya dağılırlar ama meninksler iltihaplanmadıkça kan-beyin bariyerini geçemezler.

Sefalosporinler

Sefalosporinler penisilinler ile yakından ilişkilidir. Hepsi Gram-pozitiflere karşı aktif iken, sonradan bulunan moleküller *Pseudomonas* dahil Gram-negatif bakterilere karşı etkilidir.

Monobaktamlar

Monobaktamlar penisilinler ve sefalosporinler ile ilişkilidir. Anaeroplara karşı etki de dahil geniş etki spektrumuna sahiptirler. İmipenem ve meropenem anti-pseudomonal etkiye sahiptir. İntravenöz verilmelidir.

Aminoglikozidler

Aminoglikozidler mRNA'nın proteine translasyonunu önleyerek etki gösterirler. Parenteral verilirler, hücre dışı sıvı ile sınırlı olup idrarla atılırlar. Aminoglikozidler törepatik düzeye yakın seviyede böbreklere ve 8. kranial sinire toksik etkilidir ve dikkatli serum konsantrasyon monitorizasyonu gerektirir.

Glikopeptidler

Glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin) aşağıdaki karakteristik özelliklere sahiptirler;

- Sadece Gram-pozitif organizmalardaki peptidoglikan çapraz bağları inhibe ederler.
- Glikopeptidlere karşı direnç nadirdir. Bazen, bazı enterokoklar (glikopeptid dirençli enterokok-GRE/ Vankomisin dirençli enterokok-VRE) ve bazı *Staphylococcus aureus* suşlarında direnç bulunabilir.
- İntravenöz veya periton içine uygulanırlar ağız yolu ile emilmezler. Ağız yolu ile kullanımın tek istisnası pseudomembranöz enterokolit tedavisidir.
- Hücre dışı sıvıya dağılırlar, fakat meningeal inflamasyon olmadıkça kan-beyin bariyerini geçmezler.
- Atılım böbreklerle olur.

Daptomisin

Uzun yarılanma ömrü olan, Gram-pozitiflere karşı in vitro daha hızlı öldürücü etkisi ile çok aktif olan yeni bir ilaçtır. Etki mekanizması belirsizdir.

Kinolonlar

- Bakteriyel DNA girazı inhibe ederek etki ederler.
- İlk kinolonlar yüksek doku düzeylerine ulaşamaz ve sadece üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılırlardı.
- Flor modifikasyonu (florokinolonlar) onları Klamidyda dahil Gram-negatif patojenlere karşı aktif yapmıştır.
- Siprofloksasin *Pseudomonas* türlerine karşı aktiviteye sahiptir.
- Kinolonlar ağız yolu ile iyi emilir ve yaygın bir şekilde dağılır, hücrelere iyi penetre olur.
- Daha yeni ajanlar (ör. moksifloksasin) *Streptococcus pneumonia* da dahil Gram-pozitif patojenlere ve *Mycobacterium tuberculosis* 'e karşı etkilidir.

Makrolidler

Makrolidler (eritromisin, azitromisin, klaritromisin) 50S ribozoma bağlanırlar ve protein sentezini bozarlar. Gram-pozitif koklara karşı, *Bacterioides* hariç birçok anaerop bakteri, mikoplazma ve Klamidyalara karşı etkilidirler. Ağız yolu ile emilir ve tüm vücut suyuna dağılırlar, plasentayı geçerler ve makrofajlar, polimorf nüveli lökositler, karaciğerde konsantre olurlar ve safra ile atılırlar. Eritromisin bulantıya neden olabilir. Yeni makrolidler (ör. azitromisin) daha iyi farmakokinetik ve toksisite profiline sahiptir.

Streptograminler

Pristinamisin, kuinupristin ve dalfopristini içeren bakterisidal semisentetik streptogramindir. Peptid oluşumunu engelleyerek etki eder, verici tarafta tamamlanmamış polipeptid zincirlerin açığa çıkmasına yol açar.

Çok sayıda Gram-pozitif patojenlere ve *Moraxella*, *Legionella*, *Neisseria meningitidis* ve *Mycoplasma* gibi bazı Gram-negatiflere karşı etkilidir. Başlıca dirençli Gram-pozitif enfeksiyonların (ör. GRE ve glikopeptid orta-duyarlı *S.aureus* [GISA]) tedavisinde kullanılır.

Oksazolidinonlar

Oksazolidinonlar (ör. linezolid) 50S ribozomal subunitde protein sentezini inhibe eder. Gram-pozitif bakterilerin çoğuna karşı aktiftir ve başlıca dirençli Gram-pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Linezolid ağız yolu ile iyi emilir ve deride konsantre olur.

Metronidazol

Metronidazolün başlıca özellikleri aşağıdaki gibidir:

- tüm anaerobik organizmalara karşı aktiftir;
- anaerobik şartlarda elektron alıcısıdır ve bakteri DNA'sını hasara uğratan toksik metabolitler oluşturur;
- *Giardia*, *Entamoeba histolytica* ve *Trichomonas vaginalis*'i de içeren bazı protozoonlara karşı da etkilidir;
- oral yolla emilir, parenteral yolla verilebilir;
- dokulara iyi dağılır, kan beyin bariyerini geçer ve apselere penetre olur;
- karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır;
- alkolle birlikte kullanılmaması dışında iyi tolere edilir.

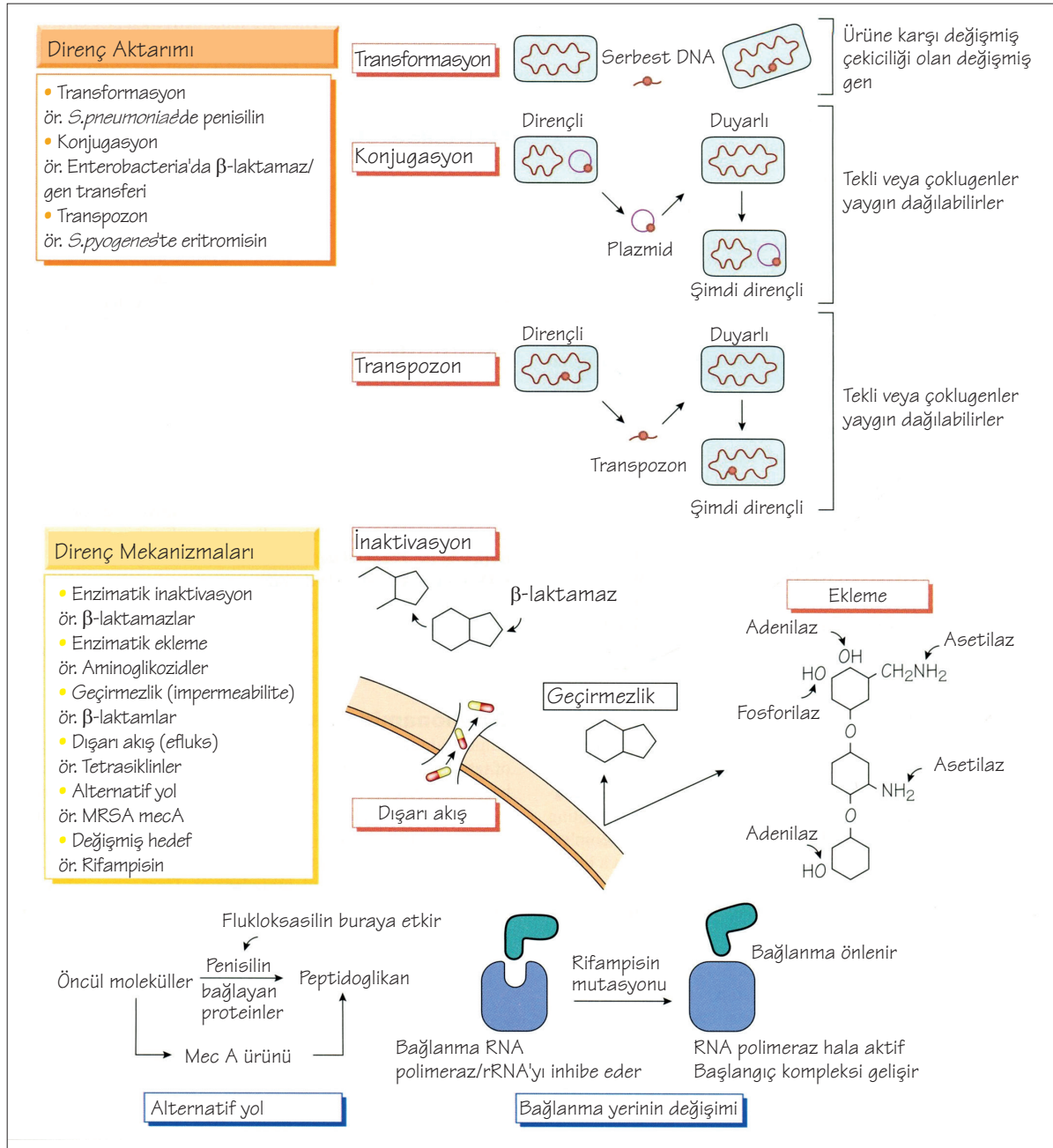
Tetrasiklinler

- Tetrasiklinler protein sentezini mRNA'nın septal yanını tRNA'ya kitleyerek inhibe eder.
- Çok sayıda Gram-pozitif ve bazı Gram-negatif patojenlere; Klamidyda, Mikoplazma, Riketsiya ve treponemalar, *Plasmodium* ve *Entamoeba histolytica*'ya etkilidir.
- Doksisiklin oral yolla absorbe olur, uzun yarılanma ömrü vardır ve günde tek dozla yeterli tedavi düzeylerinin elde edilebileceği geniş dağılım hacmine sahiptir.
- Tigesiklin gibi yeni tetrasiklinler çoklu dirençli Gram-negatif enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

Sulfonamidler ve trimetoprim

Sulfonamid ve trimetoprim tetrahidrofolat sentezini inhibe ederek etki eder. Günümüzde bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde nadiren kullanılmalarına rağmen, *Pneumocystis jiroveci* ve sıtmayı da içeren protozoon enfeksiyonlarının tedavisinde de önemli role sahiptirler. Sulfonamidler intravenöz yolla verilebileceği gibi oral yolla alındığında iyi absorbe edilirler. Dokulara dağılımı geniştir ve kan beyin bariyerini geçerler. Karaciğerde metabolize olarak böbreklerle atılırlar.

7 Antibakteriyel Ajanlara Direnç



Klinik pratikte, güvenli erişilen antibiyotik konsantrasyon önceden duyarlı bir organizma artık inhibe edilemiyorsa direnç gelişmiştir.

Direnç hızla gelişebilir, çünkü:

- bakteri hızla çoğalır;
- düzenli olarak mutasyonlar gelişebilir;
- transformasyonla DNA parçaları transfer edilebilir; genler bakteriyofajlar, plazmidler veya diğer hareketli genetik elementlerle hızlıca transfer edilebilir.

Antibiyotik kullanımı dirençli mikroorganizmaların sağkalımını kolaylaştırır. Hasardan kaçınmak için kazara gelişmiş mekanizmalarla organizmanın

replikasyonu, enfeksiyonun başarılı tedavisinde tehdit oluşturabilir.

Bakteriler arası direnç faktörlerinin geçişi

Transformasyon

Çok sayıda bakterinin çıplak DNA'yı kendi genomlarının içine sokması işlemine transformasyon denir. Örneğin, *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria gonorrhoeae* gibi yakın ilişkili türler, penisilin bağlayan protein genlerinin küçük parçalarını içlerine alarak, penisiline daha az bağlanan penisilin bağlayan prote-

inin sentezine yol açarak, daha dirençli olurlar. Bu tür organizmalar penisilin varlığında bile peptidoglikan sentezleyerek hücre duvarlarının kalmasını sağlayabilirler.

Konjugasyon

Bakteri sitoplazmasında, dairesel DNA yapısında plazmidler bulunabilir. Metabolik enzimleri, virulans faktörleri ve antibiyotik direncini kodlayan çok sayıda gen plazmidlerde taşınır. Plazmidler bir bakteriden diğerine konjugasyonla geçebilirler, bu da örneğin barsak florasında olduğu gibi aynı çevreyi paylaşan bakteri popülasyonunda hızla direnç genlerinin yayılmasına olanak sağlar. Bu da, hastanelerde olduğu gibi antibiyotiklerin seçici baskısı ile birleştiğinde, dirençli plazmid taşıyan organizmaların ve çoklu-dirençli popülasyonların gelişmesine neden olabilir.

Transpozonlar ve integronlar

Transpozonlar ve integronlar transpozisyonu kodlayabilen hareketli genetik elemanlardır. Bakteriler, plazmidler ve kromozomlar arasında hareket edebilirler. Antibiyotik direnci de dahil çok sayıda fonksiyon bir transpozon üstünde kodlanabilir. *S. aureus* metisilin direnci ve *N. gonorrhoeae* tetrasiklin direnci türlerle muhtemelen bu yolla girmiştir. Gram-negatif patojenlerde çoklu ilaç direncinin geçişinde integronlar önemlidir. Direnç genleri bakteriyofajlarla (bakteri içinde yaşayan virüsler) da mobilize olabilirler.

Çoklu direnç

Mobil genetik elemanlarda çoklu direnç gelişebilir. Çünkü, bir gen elementin üzerinde bir kez gelişti mi, yukarıdaki mekanizmaların birisi ile kolaylıkla diğer ajana karşı direnç kazanabilir. Bir kez birden fazla direnç geni varlığında, bu ajanlardan herhangi birisi ile temas, organizmanın hayatta kalmasına izin verecek, daha fazla direnç kazanma riskinin arttıracaktır.

Direnç Mekanizmaları

Antibiyotik modifikasyonları

Enzim inaktivasyonu

Antibiyotiklerin yıkılması, yaygın görülen direnç mekanizmasıdır. *S. aureus* suşlarının çoğu penisilin β-laktam halkasını kırarak açabilecek böylelikle onu inaktive edebilecek ekstrasellüler enzim (β-laktamaz) üretirler. *E. coli*, *Haemophilus influenzae* ve *Pseudomonas* türlerinin de dahil olduğu çok sayıda insan patojeni yeni β-laktam antibiyotiklerle karşılaştığında, genişlemiş spektrumlu β-laktamazları kodlayabilen bir dizi geni kazanmıştır. Bu genler çoğu zaman hareketli genetik elemanlar (transpozonlar) üzerinde bulunurlar. Enterobacteriaceae içinde CTX-M ve AmpC gibi çeşitli tipte genişlemiş spektrumlu β-laktamazların

(ESBL) yayılması, organizmada sefalosporinlere ve geniş spektrumlu penisilinlere direnç üreterek hastane-ilişkili enfeksiyonlara neden olur. Toplumda yayılım zaten gerçekleşmiştir.

Enzim eklenmesi

Bazı bakteriler antibiyotiği inaktive edecek kimyasal bir grubu ekleyebilecek enzim eksprese edebilirler, böylece onun aktivitesini inhibe ederler. Bakteri, antibiyotik molekülüne bir asetil, amino veya adenozin grup ekleyerek aminoglikozidlere daha dirençli olabilir. Farklı aminoglikozidler bu modifikasyona farklı duyarlılıktadırlar. Amikasin en az duyarlıdır. Gram-pozitif organizmalarda (ör. *S. aureus*) ve Gram-negatif organizmalarda (ör. *Pseudomonas* spp.) aminoglikozid-direnç enzimleri bulunur.

Geçirmezlik (impermeabilite)

Bazı bakteriler antibiyotiklere doğal dirençlidir, çünkü hücre zarfları özellikle o antibiyotik geçişine izin vermez (ör. *Pseudomonas* spp bazı β-laktam antibiyotiklere karşı geçirgen değildir). Aminoglikozidler bakteriye oksijen bağımlı transport mekanizması ile girer böylece, anaerobik bakterilere karşı çok az etkileri vardır. Başka bakteriler porin proteinini kaybedip böylece geçirgenliklerine bir bariyer oluşturup antibiyotik hücre içine geçişini durdururlar.

Eflüks-atım mekanizmaları

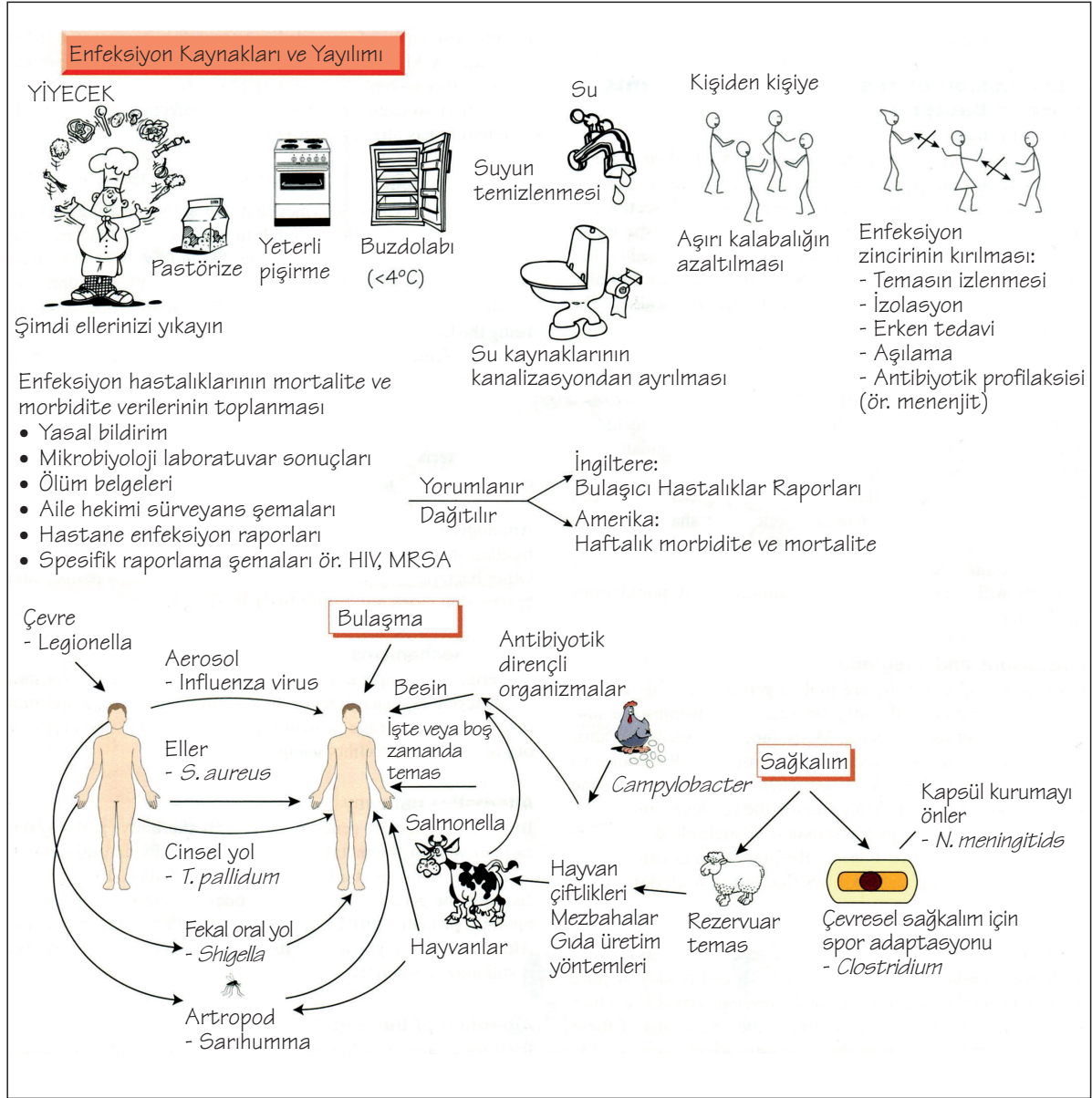
Bakteriler, örneğin *E. coli* veya streptokoklar antibiyotiği aktif olarak hücre dışına pompalayan iç membran proteinini (Eflüks pompası) kazanarak tetrasiklinlere, makrolid veya florokinolonlara direnç geliştirebilir.

Alternatif yol

Bakteri antibiyotik tarafından yapılan metabolik bloğun etkisinin üstesinden gelebilecek, alternatif yol yaratabilecek genleri kazanabilir. *S. aureus* metisilinle inhibe olmayan alternatif penisilin bağlayan protein (PBP2') kodlayan mecA genini kazandığı zaman, metisilin veya flukloksasiline dirençli olabilir. Hücre duvarının yapısı değişmiş olmasına rağmen, organizma hala çoğalabilmektedir.

Hedef yerinin değişmesi

Rifampisin RNA polimerazın β-subünitesini inhibe ederek etki gösterir. Nokta mutasyonlar, insersiyon veya delesyon sonucu RNA polimeraz değiştiği zaman direnç gelişir. Yeni RNA polimeraz rifampisin tarafından kolaylıkla inhibe edilemeyeceği için direnç gelişir. Benzer olarak, DNA giraza (florokinolonların hedefi) bağlanma bölgesindeki değişiklikte organizmayı dirençli yapar. Bu etkilerden sorumlu genler sıklıkla hedef genin küçük bir bölgesinde bulunmaktadır. Örneğin; rifampisin direnci determinant bölgesi (RRDR).



Enfeksiyon Kaynakları

Organizmalar ya konağın normal florasından (endojen enfeksiyon) ya da başka bir kaynaktan (ekzojen enfeksiyon) bulaşarak enfeksiyona neden olurlar.

Endojen enfeksiyon

Normal flora, aşağıdaki bazı örneklerde olduğu gibi sadece bazı koşullar oluştuğunda yayılmaktadır.

- Barsak perforasyonunu takiben Enterobacteriaceae ve *Bacteroides fragilis* gibi sporsuz anaeroplara peritonel kaviteyi işgal ederek peritonite ve septisemiye neden olurlar.
- Mide içeriğinin inhalasyonu pnömoneye neden olabilir, büyük olasılıkla bir akciğer apsesi bunu takip eder.
- Normalde burunda bulunan *Staphylococcus aureus* eğer cerrahi yaraya bulaşırsa, yara yeri enfeksiyonuna neden olabilir.
- Nötropenik hastalar özellikle vücut defansı tarafından normalde kontrol altında tutulan organizmalarla enfeksiyona eğilimlidir.
- Cerrahi ve intravenöz kataterizasyon deride bulunan organizmaların yayılmasına izin verir.

Ekzojen enfeksiyon

İnsan enfeksiyonlarının en önemli kaynağı diğer insanlardır. Kızamıkcık gibi bazı ajanlar diğerlerinden daha bulaşıcıdır. Eğer enfekte kişi tipik olarak patojeni birden fazla kişiye bulaştırırsa bir epidemi veya salgın olabilir.

Hayvan patojenleri direk temas veya yiyeceklerle insanlara yayılabilir. Bu enfeksiyonlar zoonozlar olarak adlandırılırlar. Zoonozlar, organizmaların sürüler içinde yayılarak insanlara zararlı olmasına izin veren yoğun yetiştiricilik yöntemleri ile desteklenmektedir (ör. sığır tüberkülozu veya *E. coli* O157). Yetiştiriciliğin yoğunluğunun artışı ile riskler artmaktadır. Büyük baş hayvanların, geniş getiren hayvan atıkları ve sakatatları ile beslenmeleri, sığır süngerimsi ensefalopati (BSE, bovine spongiform ensefalopatisi) endemisi ile sonuçlanmış, bu daha sonra insanlara yayılarak bu hastalığın varyantı olan Creutzfeldt-Jakob hastalığına (vCJD) yol açmıştır. İyi üreticilik ve yiyecek üretim teknikleri uygulamalarının geliştirilmesi ile zoonoz riskleri azalacaktır.

İnsanlar cansız ortamlarda bulunan organizmalar tarafından da enfekte edilebilirler. Örneğin; bakımı yetersiz klimalar *Legionella pneumophila* için kaynak olabilir.

Hayatta kalma ve bulaşma

Mikroorganizmalar bulaşmalarını ve hayatta kalmalarını arttıracak gelişmiş yaşam sikluslarına sahiptirler.

İshale neden olan organizmalar dışkıda atılarak, diğer konaklara sindirim yolu (fokal-oral yol) ile bulaşır. Böcek (vektörün) içindeki yaşam-siklüs evresinde olan organizmaları da içeren daha karmaşık örnekler, bir böceğin ısırması ile bulaşmaya izin verir.

Organizma hayatta kalmak ayrıcalığı için özel yapı ve davranışlar geliştirir.

- Bakteri sporları; yıllarca hayatta kalmalarını sağlayacak sağlam bir tabaka ve düşük metabolik hızla sahiptirler.
- Helmint yumurtaları çevrede hayatta kalmaları için adapte olmuş sağlam bir kabuğa sahiptir.
- Enfekte eden organizma konakta uzun süre kaldığı zaman, konak; enfeksiyonun rezervuarı olarak hayatta kalması için yardım edebilir.

Hava kökenli (airborne)/solunum

Hapşurma esnasında burun ve ağızdan püskürtülen mikroorganizmalar havada damlacık (5 µm) olarak asılı kalabilir. Bunlar, bir başkası tarafından solunum yolu ile alındığında ve alveollere kadar taşındığında enfeksiyon gelişebilir. İnfluenzae gibi solunum yolu enfeksiyonları bu şekilde bulaşır fakat diğer organların belli başlı enfeksiyonları (ör. *Neisseria meningitidis*) da böyle bulaşır.

Fokal-oral

Besinler ve su, bağırsaklarımızı enfekte edebilen patojenleri içerebilirler (ör. *Salmonella*). Bağırsaklarımıza uzak organları enfekte eden, Toksoplazmoz ve sistiserkoz da bu yolla bulaşmaktadır.

Parenteral/transkütan

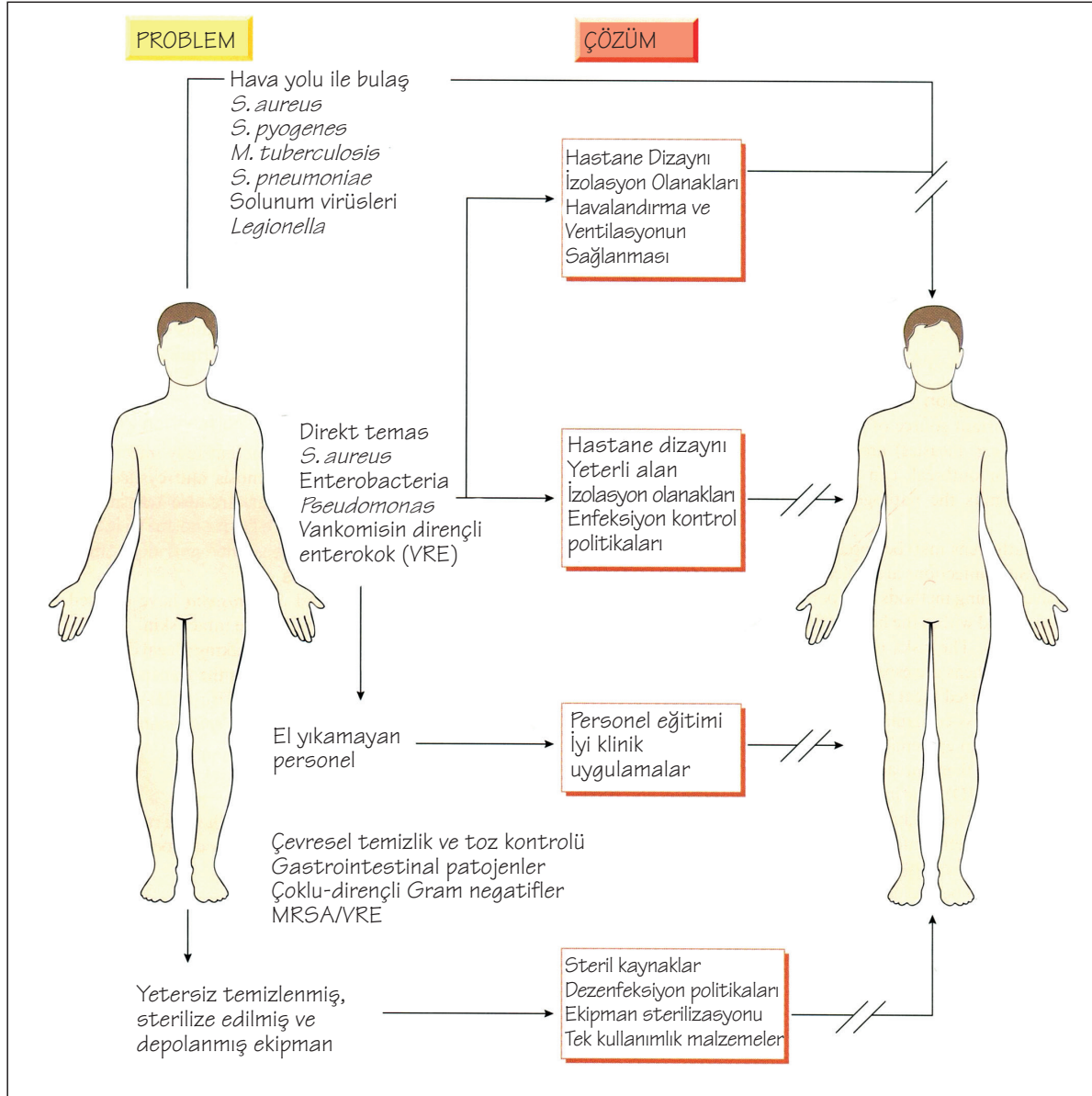
- *Leptospira*, *Treponema* ve *Schistosoma*; sağlam deriyi istila etmesini sağlayacak gelişmiş spesifik mekanizmalara sahiptir.
- Tıbbi ya da uyuşturucu madde için yapılan enjeksiyonlar ve kan transfüzyonları deriyi geçerek, kan kaynaklı virüsler olan HIV ve hepatit B'yi de içeren çeşitli organizmaların bulaşmasına izin verir.
- Deride bulunan organizmalar (ör. *Staphylococcus epidermidis*) damara yerleştirilen kanüller yolu ile vücudu işgal edebilirler.

Vektör-aracılı

Kanla beslenen böcekler geniş çeşitlilikte patojeni bulaştırabilir. En önemlisi, dişi anofel cinsi sivrisinekler sıtmayı (malarya) bulaştırabilir.

Cinsel yolla bulaş

Cinsel ilişki, vücut dışında zor hayatta kalabilen organizmaların bulaşmasına izin verir. Örnekler *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum* ve HIV'i içerir. Genital ülserasyon HIV bulaşıcılığını arttırmaktadır.



Salgını tanımlamak

Salgın, ister hastanede isterse toplumda olsun öncelikle klinik farkındalık ve etkili laboratuvar tanısı ile tanımlanmalıdır. Veriler merkezi şekilde yönetilmelidir ve bu süreç genellikle sürveyans olarak tanımlanır.

Tarama ve Tanı

Enfeksiyonlu hastanın laboratuvar tanısını koymak gereklidir (ör. yatan hastaların yaralarından metisilin-dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) veya toplum kaynaklı influenzayı tanımlamak için). Bölüm 4'te anlatılan tanısız yöntemler, ilişkili mikroorganizmaların identifikasyonu için optimize edilmelidir. Kesin

tanı, sıklıkla örneğin veya organizmanın bir referans laboratuvara gönderilmesini gerektirir. Organizmanın identifikasyonu, tanımlanacak anahtar patojenlerin sayılarının artışına izin verecek kadar yeterli olmalıdır. Örneğin, meningokokkal hastalığı olan bir hastada alınan örnek ya da organizmalar konfirme edilmeli ve referans laboratuvarında tiplendirilmelidir. Böylece o özel suşa ait artmış enfeksiyon insidansı saptanabilir.

Sürveyans sistemleri

Hastaneler ve toplumlar, laboratuvarlardan, bildirim sistemlerinden veya diğer sistemlerden ortaya çıkan verileri toplamak için bir mekanizmaya ihtiyaç du-

yarlar. Böylelikle bir salgının saptanmasını sağlarlar. Bu aktivite, lokal olarak hastane epidemiyoloğu ya da ulusal olarak referans laboratuvarların raporlama sistemlerinden ve çevre sağlığı gibi diğer uzmanlıklardan veri alan halk sağlığı kliniği epidemiyoloğu tarafından gerçekleştirilir.

Zorunlu raporlama ve anahtar ölçülerle hedeflerdeki düzelme, sağlık-bakım ilişkili enfeksiyonlar (ör. MRSA ve *Clostridium difficile*) üzerine dikkatleri odaklamış ve enfeksiyon oranlarının azalmasında faydalı olduğu kanıtlanmıştır.

Tipleme

Spesifik testler, hangisi daha yakın ilişkili organizma, hangisi bir kişiden diğerine bulaşan daha olası organizmalar gibi organizmalar arasındaki ilişkileri tanımlamak için kullanılmaktadır.

Laboratuvar teknikleri basit fenotipik testler ve daha kompleks moleküler testler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Serolojik ve faj tipleme gibi eski metodlar, modası geçmekte olan moleküler yöntemlerdir.

Moleküler tipleme, izolatlar arasında karşılaştırma yapabilmek için genom, plazmid DNA'sı veya ribozomal RNA'yı belirli bir paternde parçalayabilecek enzimlerin kullanılmasını içerir. Aynı organizmalar özdeş bant paternine sahip olacaktır. Multilokus sekans tipleme (MLST) gibi organizmanın numerik kodunu üretmek için yedi yapısal (gardıyan, housekeeping) genin bir kısmının sekanslandırıldığı, sekans-bazlı metodlar geliştirilmektedir. Maliyetlerin düşmesi ile birlikte varyasyonun düşük, doğruluğun öneminin yüksek olduğu yerlerde (ör. kasıtlı antraks salınımı) tüm sekanslama kullanılabilir.

Enfeksiyon kontrolü

Enfeksiyon, enfekte olmayan kişilerin bulaş öncesi enfekte kişilerden ayrılması ile kontrol edilebilir. Buna ulaşma metodları enfeksiyon kontrol politikasında detaylandırılacaktır. Başarılı olmak için bu politika tüm hastane personeli tarafından desteklenmelidir. Konsültan enfeksiyon hastalıkları uzmanı, yönetim temsilcisi ve uzman hemşirelerden oluşan enfeksiyon kontrol ekibi bu politikayı destekler, düzenler. Enfeksiyon kontrol komitesi, üst hastane yönetim komitesi ile temas halinde olmalıdır. Ekip yüksek riskli organizmaların (ör. MRSA) hastane sürveyansını organize eder ve inşaat ve yeni klinik servis örneklerini de içeren servislerin yeniden yapılandırılmalarında yer almalıdır.

İzolasyon

Enfekte hastalar bulaşı önleyecek metotlar kullanılarak izole edilmelidir (kaynak izolasyonu). Enfek-

siyona duyarlı hastalar özellikle koruyucu izolasyon gerektirir.

Yara ve enterik izolasyon

Temas veya fekal-oral yolla yayılan organizmalar için takip eden önlemler alınmalıdır:

- el yıkama önlemleri ve tuvalet tesisleri ile birlikte yan-oda izolasyonu;
- hastayla teması olanlar için tek kullanımlık plastik önlük ve eldivenlerin kullanımı;
- tek kullanımlık önlük ve eldivenlerin kullanıldıktan sonra atılması, sonrasında ellerin sıvı sabunla yıkanıp tek kullanımlık havlularla kurulanması.

Dezenfeksiyon çevresel kontaminasyonu azaltabilir. Örneğin *Clostridium difficile* için klorin içeren ajanlar (bakınız Bölüm 19).

Solunum izolasyonu

Solunum yolu ile yayılan organizmalar için takip eden önlemler alınmalıdır:

- yukarıda olduğu gibi yan-oda izolasyonu;
- odadayken personel/ziyaretçi tarafından yüz maskesi kullanımı;
- eğer hasta odasının dışına çıkarılıyorsa hastaya yüz maskesi takılması.

Çoklu dirençli tüberküloz (MDRTB) gibi enfeksiyonlar, pandemik grip gibi yeni respiratuvar virüsler negatif basınçlı tesisler, yüksek etkili maskeler ve personel solunum cihazları gerektirir.

Sıkı izolasyon

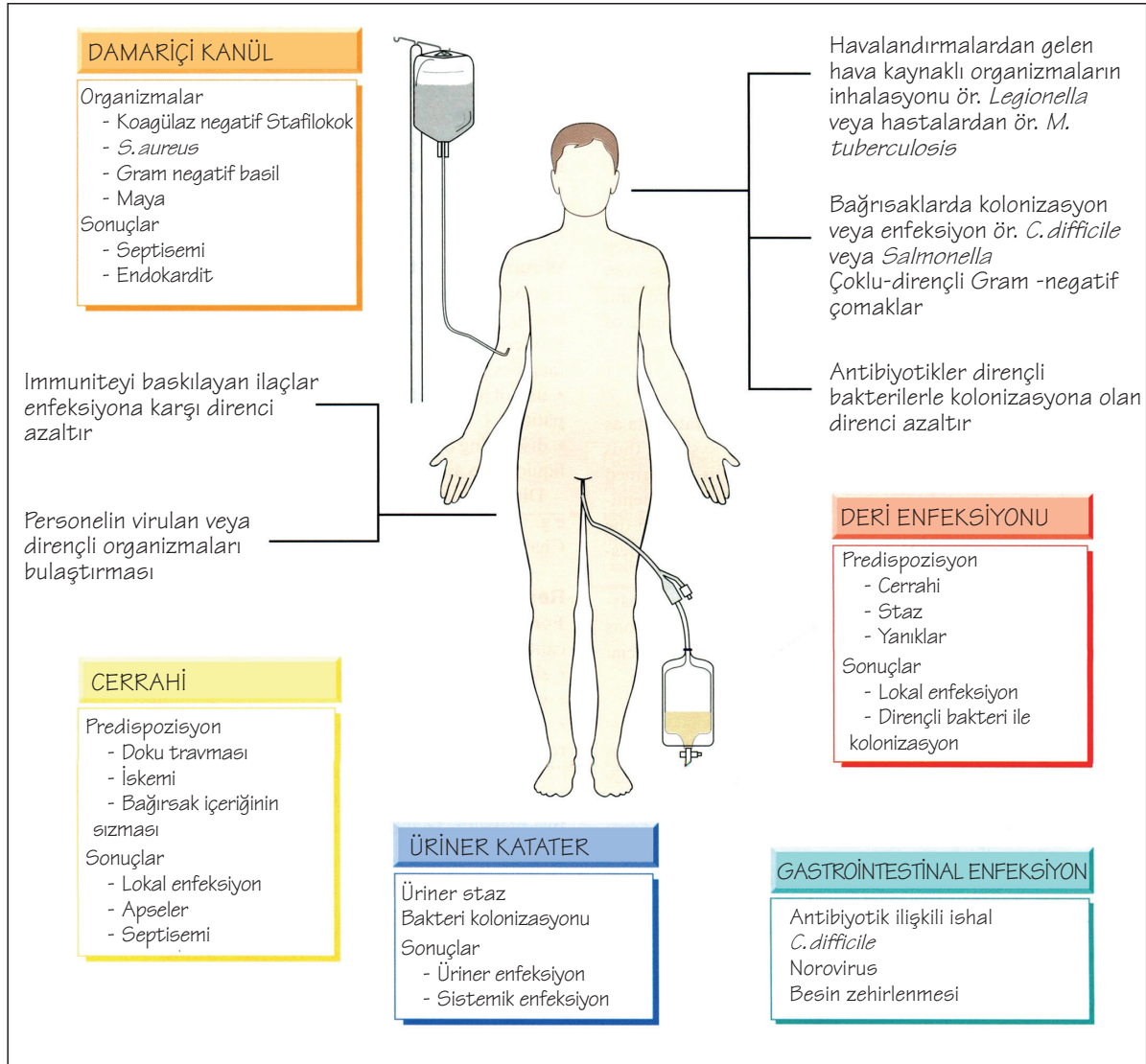
Viral hemorajik ateşler gibi yüksek mortalite taşıyan enfeksiyonu olan hastalar için kullanılır (bakınız Bölüm 38). Organizmanın aerosol bulaşını önlemek için sıkı dekontaminasyon prosedürleri ile birlikte negatif basınçlı ve kapalı-hava sistemi olan kapalı izolasyon üniteleri kullanılır.

Koruyucu izolasyon

Radyoterapi veya kemoterapi sonrası nötropeni gibi enfeksiyona yüksek duyarlılığı olan hastalar koruyucu izolasyon gerektirir. Aşağıda yazılan prosedürler izlenmelidir:

- yan-oda izolasyonu;
- yara yeri ve enterik enfeksiyonlarda olduğu gibi eldiven ve maske kullanımı;
- filtrelenmiş hava sağlanması;
- Besinlerden bulaşan organizmaların riskinin kontrolü için önlemler (ör. sebzelerdeki dirençli Gram-negatif organizmalar veya yumuşak peynirlerdeki *Listeria*).

10 Hastane Enfeksiyonları



Enfeksiyon, hastaneye başvuran hastalarda başlıca mortalite ve morbidite nedenidir. En sık görülen enfeksiyon tipleri üriner sistem, solunum, yara-yeri, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve sıklıkla damar-içi girişle ilişkili septisemidir.

Çevre

Gıda temini

Gıdalar genellikle merkezi olarak hastane mutfaklarında hazırlanmaktadır. Hijyen standartları düşerse hastalar gıda kaynaklı enfeksiyon riski ile karşılaşır; bu yol özellikle immün sistemi baskılanmış duyarlı hastalara antibiyotik-dirençli organizmaları bulaştırabilir.

Hava temini

Patojenler (ör. çoklu-ilaç dirençli tüberküloz, solunum virüsleri veya bakteri) havalandırma sistemleri ve hava temin alanları yoluyla bulaşabilirler. Yetersiz bakımlı havalandırma sistemleri *Legionella* için kaynak olabilir.

Araç-Gereç/ Objeler

Cansız her obje kontamine olabilir ve bulaş için araç (fomit) görevi görebilir. Bu kontamine olmuş ve enfeksiyonu bulaştıran (ör. stetoskop üstündeki MRSA) tıbbi aletler hastalar üzerinde işlem gerçekleştiren doktorlar için önemlidir.

Su temini

Bir hastanede su temini, lavabolara ve duşlara, merkezi ısıtmaya ve havalandırma sistemlerine olmak üzere kompleks bir sistemdir. *Legionella* spp boru tesislerinin yedek alanlarında ve özellikle bir risk oluşturan soğutma kulelerinde kolonize olabilir. Sistem arızalandığında *Legionella* gibi organizmalar havalandırılmadan bulaşabilirler. Bu riski azaltmak için sıcak su kaynakları 45 °C'nin üzerinde ve soğuk su kaynakları 20 °C'nin altında tutulmalıdır.

Konak

Hastanedeki hastalar lösemi gibi altta yatan hastalıkları ya da sitotoksik kemoterapiler gibi aldıkları tedaviler nedeni ile enfeksiyonlara duyarlıdır. Yaş ve hareketsizlik enfeksiyonlara yatkınlığı artırırken, iskemi nedeni ile dokular bakteri invazyonuna daha duyarlı hale gelebilirler.

Medikal aktiviteler

Damariçi girişim

Damariçi girişim, sağlık bakımı ilişkili bakteriyeminin en sık rastlanılan kaynağıdır. Herhangi bir damariçi kateter ilişkili enfeksiyon riski kateter takılı kaldığı süre uzadıkça artmaktadır. Deri bütünlüğünün bozulması, *S.aureus*, *S.epidermidis* ve *Corynebacterium jeikeum* gibi deri florası elemanlarının invazyonu için yol sağlar. Delinme yerindeki inflamasyon bulguları enfeksiyonun ilk belirtisi olabilir. Kateter ilişkili enfeksiyon; septisemi, endokardit ve metastatik enfeksiyonlar (ör. osteomyelit) gibi komplike hale gelebilir. Giriş sırasında uygulanan anti-septik teknik yan portu ve ölü alanı olmayan cihaz seçimi örnekleri kadar, sepsis riskini azaltabilir. Cihaz üzerinde çalışılırken, yetmiş deneyimli personelin hijyeninden emin olmak ve yeterli örtünme sağlanması eşit derecede önemlidir. Kanül yeri düzenli olarak takip edilmelidir ve bu özellikle bilinci kapalı hastalar için önemlidir. Damar yolu 48 saatte bir kontrol edilmeli, enfeksiyon varlığında santral ve tüneli kateterler değiştirilmelidir.

Üriner kateterler

Kalıcı üriner kateterler normal bağışıklığı baypas eder ve asendan enfeksiyon için mesaneye doğru giriş sağlar. Kateter takılırken veya ele alınırken, aseptik tekniklerin uygulanması riskleri minimize edebilir.

Solunum

Entübasyon, solunum yolu savunmasını baypas eder. Operasyon sonrası ağrı, hareketsizlik ve anestezinin etkisi, öksürüğü azaltarak pnömونيye yatkınlığı arttı-

rabilir. Hastane kaynaklı dirençli Gram-negatif mikroorganizmalarla solunum yolu enfeksiyonları gelişebilir. Ciddi rahatsızlığı olan hastalarda, yatak başının yükseltilmesi ağız içeriğinin aspirasyonunu azaltır.

Cerrahi

Cerrahi hastalar, sıklıkla enfeksiyona yatkınlığı arttıracak cerrahi şikayetlerle ilişkisiz (ör. astım, DM) diğer sağlık problemlerine sahip olabilirler. Cerrahi, özellikle yara yeri enfeksiyonları başta olmak üzere enfeksiyon riski taşıyan, travmatik bir işlemdir.

İşlemin komplikasyonları riskleri arttırabilir (ör. post-operatif iskemi). Operasyonun uzunluğu ve karmaşıklığı, cerrahın yeteneği enfeksiyon riskini etkiler. Operasyonda daha az doku hasarı olması, enfeksiyon riskini azaltır. Preoperatif dönem, dirençli hastane organizmalarının bulaşma riskini azaltmak için kısa olmalıdır ve aktif enfeksiyon (ör. göğüs kafesi enfeksiyonları) varlığında cerrahi ertelenmelidir.

Operasyon sırasında enfeksiyon riskini minimize etmek için, cerrahi odalarına filtre edilmiş hava temini sağlanmalıdır. Operasyon sırasında hava akımının azalması için personel hareketi kısıtlanmalıdır. Kıyafetlerin değiştirilmesi servislerden organizmaların bulaşmasını azaltır. Geçirgen olmayan materyaller cerrahi ekibin deri florasından kontaminasyonu azaltır fakat bunları giymek rahatsız edici olabilir. Bazı hastaneler, protez eklem cerrahisi yapan cerrahi ekipler için havalandırılan klimalı ortamlar sağlarlar.

Antibiyotik profilaksisi

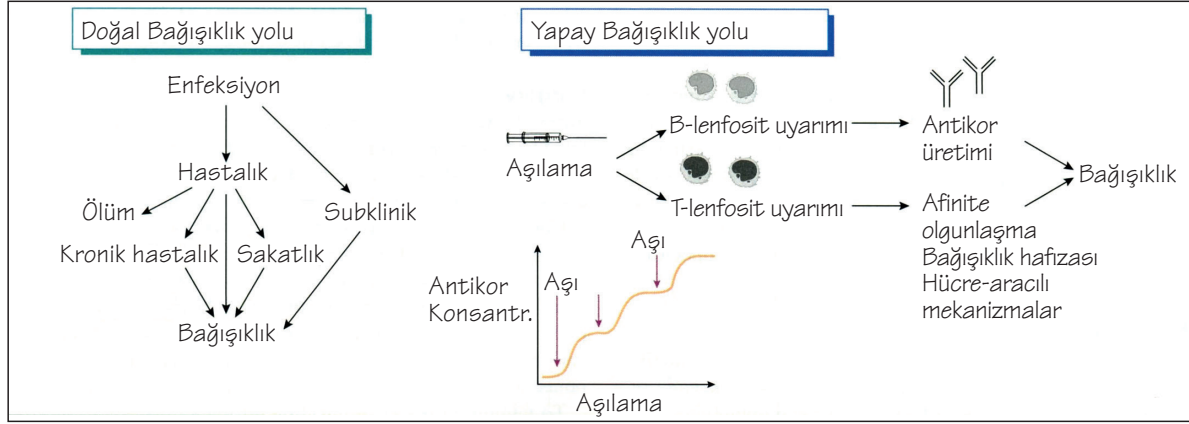
Antibiyotik profilaksisi post-op enfeksiyon oranlarını azaltır. Antibiyotikler, istenilen bölgeye yeterli penetrasyon sağlayan ve bakterisidal etkili olmalıdır ve operasyon cinsi baz alınarak seçilmelidir-aşağıya bakınız. 48 saatin ötesinde devam eden profilaksinin faydalı olduğuna dair kanıt bulunmamaktadır.

“Temiz operasyon”, deri veya normalde steril olan bölgeleri (ör. eklem) kapsar. Antibiyotik protez takılmadığı sürece gereksizdir.

“Kontamine”, giriş yerinde normal floranın geçildiği yerdir. Kalın bağırsak cerrahisinde metronidazol ve 2.kuşak sefalosporinler gibi antibiyotikler kullanılırken, anaeroplara nadiren bulaştığı üst GIS veya safra yollarının cerrahisinde ise tek başına sefalosporin yeterli olacaktır.

“Enfekte operasyonlar”, apse drenajı veya perfor divertikülün onarımı gibi zaten var olan enfekte bir durumla baş etmesi gereken operasyonlardır. Enfekte eden olası organizmaları tedavi eden parenteral antibiyotikler reçetelenmelidir.

11 İmmünizasyon (Bağışıklık Kazandırma)



İmmünizasyon (Bağışıklık Kazandırma)

Aşılama sayesinde birçok enfeksiyon hastalığı eradikasyona yaklaşılmış (ör. polio ve difteri) veya çiçek (smallpox) hastalığında olduğu gibi eradike edilmiştir. İmmünglobülin preparatlarının uygulanması ile pasif olarak veya aşılama ile aktif olarak bağışıklık kazanılabilir.

Pasif Bağışıklık

Havuz plazmadan hazırlanan immünglobülinler, temastan sonra verilirlerse kızamık örneğinde olduğu gibi kısa süreli koruma sağlayabilirler. Bu spesifik enfeksiyonlarla karşılaşmış immün sistemi baskılanmış kişilerde kullanılır. Ayrıca, konjenital immün yetmezliği olan hastaları korumak için de kullanılır. Spesifik ürünler hiperimmün donörden hazırlanır ve temas sonrası tedavi için kullanılır (ör. HBV, Varicella zoster ve tetanoz).

İmmünizasyon

İmmünizasyonun amacı doğal enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlar olmadan bağışıklık sağlamaktır ve zarar vermeden bağışıklık kazandıran aşının uygulanması ile sağlanır.

Farklı tipte aşılar vardır.

- Tüm organizma (bakteri veya virüsler, ör. influenzae).
- İzole antijenik komponentler (aselüler ör. meningokok C aşısı).
- Attenüe canlı aşılar; patojen olmayan veya azaltılmış patojenitesi olan suşları içerir (ör. KKK). Canlı aşılar immün sistemi baskılanmış kişilerde hastalığa neden olabilir ve fetal enfeksiyon nedeni ile gebelere uygulamaktan kaçınılmalıdır.
- Tetanoz ve difteri toksinleri, inaktive edilmiştir (toksoid) böylece toksik olmamalarına rağmen tam immünojeniktirler.

Aşının immünojenisitesi, adjuvan eklenerek veya protein konjugasyonu ile (ör. *Haemophilus influenzae* tip b'ye karşı) artırılabilir. Genetik mühendisliği hücresel olmayan aşılarda üretiminde güvenle kullanılabilir (ör. hepatit B'ye karşı).

Bir patojeni (ör. çiçek hastalığı tam ve çocuk felci tama yakın eradikasyon) eradike etmek için aşılama programları kullanılabilir fakat buna sadece enfeksiyonun insan dışında

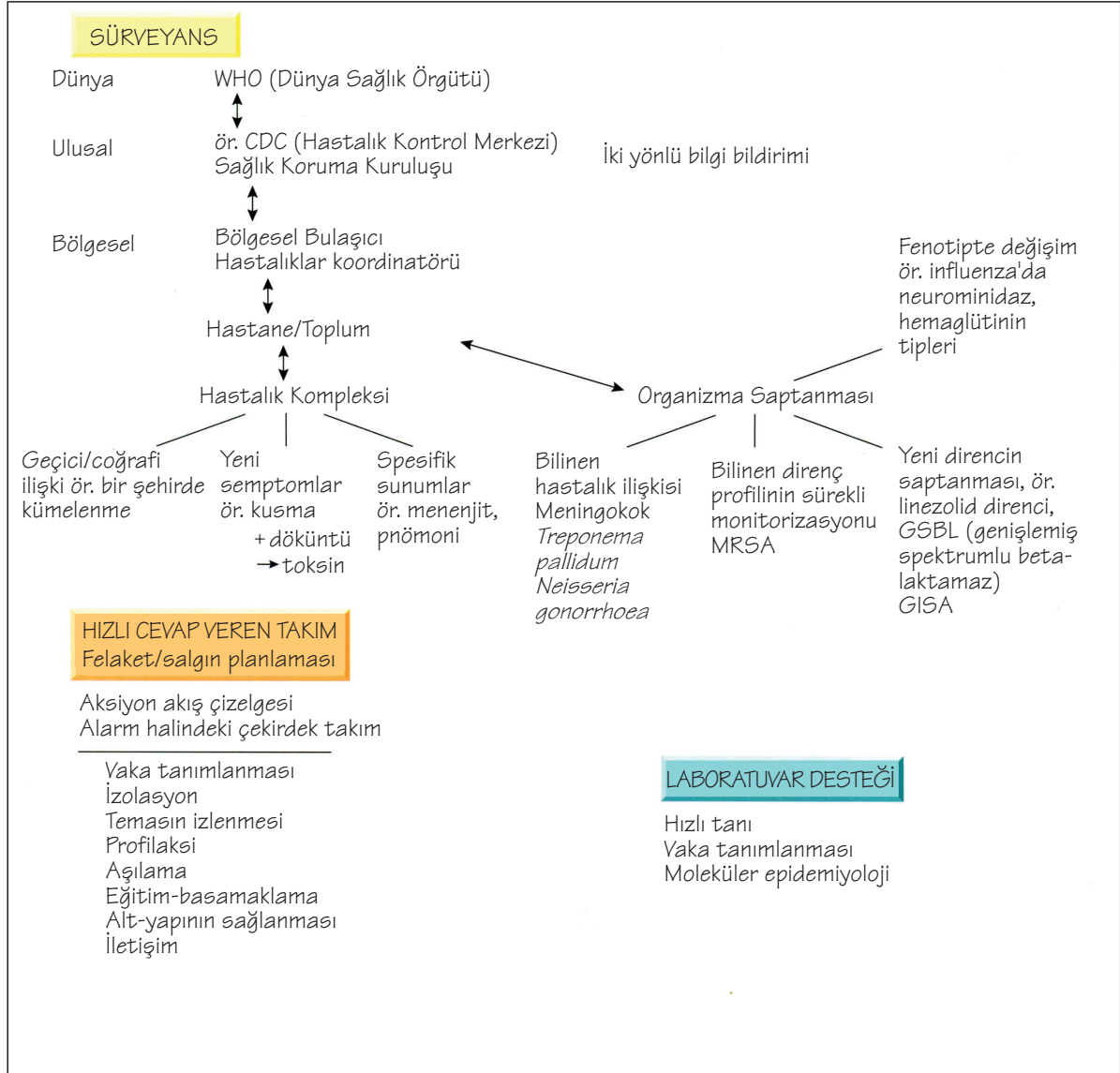
rezervinin olmadığı yerlerde ulaşılabilir. Örneğin hastalığın büyük oranda yok olduğu yerde eliminasyon sağlanabilir fakat organizma insan ve hayvan konaklarında veya çevrede kalır (ör. klinik difteri ve tetanoz). Hastalık yükü veya bulaşıcılığı anlamlı olarak azaldığında, önleme sağlanır (ör. boğmaca).

Evrensel bağışıklama çoğu çocukluk enfeksiyonları için adapte edilmelidir-aşılama şemasına bakınız. Seçici aşılama, diğer türlü nadir görülenlere göre hastalık riski olanlar için kullanılabilir (ör. hepatit B sağlık çalışanlarında). İmmünizasyon programları, hastalığın değişen epidemiyolojisi ve yeni aşı varlığı göz önünde bulundurularak düzenli olarak güncellenmelidir.

Aşı güvenliği

Tüm klinik girişimler bir dereceye kadar risk taşır. Aşı politikalarına karar verirken doğal hastalığın riskleri aşının risklerinden anlamlı olarak daha ağır basmalıdır. Herhangi bir aşının güvenliği olağanüstü öneme sahiptir. Güvenliği değerlendirmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır ve aşı üretimi için sıkı "iyi üretim pratiği" mevzuatı uygulanmaktadır. Bir aşı verildiğinde yerine uygulandığında uygulama ile ilgili olaylar ve aşının lot numaraları kayıt altında tutulur. Halk arasında yaygın görülen sahte aşı korkuları, bazı çocukluk aşılarında halkın güvenini sarsmakta, sağlık profesyonellerini ve aşılama süreçlerini baltalamaktadır. Bu durum aşılama oranlarını azaltmakta ve ölümlere yol açmaktadır. Kızamık, boğmaca gibi hastalıkların tekrar ortaya çıkması ve yaşamboyu süren morbiditeler ile sonuçlanmaktadır. Bağışıklık hakkında güncel bilgiler İngiltere için Sağlık Koruma Kurumu'ndan (www.hpa.org.uk/web/HPA), Amerika için Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) ve Hastalık Koruma ve Önleme Merkezinden (CDC) (<http://www.idsociety.org> ve <http://www.cdc.gov/>), Pasifik için <http://immunise.health.gov.au/publications.htm> ve Dünya Sağlık Örgütü web sitelerinden (WHO, <http://whqlibdoc.who.int/publications>) elde edilebilir. Yolcular, seyahatleri ile ilgili aşılarda alakalı olarak özel tavsiyeler almalıdırlar (ör. Sarı Humma aşısı).

12 Yeni Ortaya Çıkan Enfeksiyonlar



Enfeksiyonun insidansı, patojenin virülansı ve konak popülasyonun bağışıklığındaki değişikliklere göre çeşitlilik göstermektedir. Enfeksiyon hastalıklarının çoğu karakteristik bir paterne sahiptir. Örneğin, meningokokkal enfeksiyonlar Afrika'nın menenjit kuşağında endemiktir (vakalar her zaman görülür), fakat hastalığın insidansı bazen popülasyonda 100 binde 1000'e kadar yükselmektedir-salgın (epidemi). Salgın lokalize epidemi olarak düşünülmesine rağmen, salgın veya epidemi sıklıkla birbirleri için kullanılan terimlerdir. Pandemi, epidemi dünya çapında yayıldığında görülür. Pandemi hastalıklarına örnekler; antijenik kayma sonrası influenza (bakınız Bölüm 34), veba (Bölüm 22) ve kolera (Bölüm 25)'yi içerir.

Enfeksiyonun toplumda yayılma hızı, bulaşma mekanizmasına bağlıdır (bakınız Bölüm 8). Örneğin; solunum yolu ile bulaşan organizmalar cinsel yolla bulaşanlardan çok daha hızlı yayılırlar. Patojenin enfektivitesi, organizmanın toplumda yayılma hızı ile tanımlanır (ör. kızamık yüksek bulaşıcılığa sahip olmasına rağmen kabakulak düşüktür). Bu, tamamen duyarlı bir popülasyonda bir vakadan kaynaklanan sekonder vakaların sayısı olan "intrensik üreme sayısı" kullanılarak sayısal olarak belirtilebilir. Başlangıçta vakaların sayısı artmaya devam eder fakat, ölüm ya da bağışıklık gelişimi nedeni ile duyarlı kişilerin sayısı azalır. Daha sonra duyarlı kişilerin oranının azalması ile yeni vakaların (insidans) sayısında düşüş başlar.

Epideminin sonuçlarını tahmin etmek ve kontrol metodlarını belirlemek için matematik modelleri kullanılabilir.

Yeni ortaya çıkan enfeksiyonlar

Yeni veya gelişmekte olan enfeksiyonlar “yeni” hastalıklar hızlıca tanımlanamayacağı ve böylece tanısız kalacağı için önemlidir. Gelişmekte olan enfeksiyonlar üç geniş kategoride değerlendirilir:

- yeni patojenler;
- yeni bölgeleri işgal eden yerleşmiş patojenler;
- daha önce kontrol altına alınmış organizmaların tekrar ortaya çıkması.

Yeni patojenler

Çeşitli, çok önemli yeni enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Bunun en önemli örneği, Afrika'nın merkezinde 50 yıl önce şempazelerden insanlara geçen, simian immün yetmezlik virüsünden (SIV) geliştiği düşünülen insan immün yetmezlik virüsü (HIV)*dür (bakınız Bölüm 46). Ciddi akut solunum yetmezliği sendromu (SARS) güney Çin'de insanlara geçen yeni coronavirüsün neden olduğu bir tablodur, neyseki hızla kontrol altına alınmıştır. Orman alanlarının işgali ile insanlar, enfeksiyonlara neden olan *Trypanosoma cruzi* ile temas geçmiştir.

Yeni bölgeler

İklim değişiklikleri veya populasyon merkezlerindeki değişiklikler organizmaların yeni bölgeleri invaze etmelerine izin vermiştir. Örneğin, günümüzde Batı Nil virüsü ile enfeksiyon bazı eyaletlerde ilk kez olmak üzere Amerika'ya yayılmıştır. İklim değişiklikleri, vektörlerin menzil alanlarında değişikliğe ve sıtma gibi hastalıkların yeni bölgelerde invazyonuna veya tekrarlayan invazyonuna izin verir.

Daha önce yaygın görülmeyen enfeksiyonların tekrar ortaya çıkışı

Etkin tedaviler ve organize kontrol programları tüberkülozu azaltmış olmasına rağmen, günümüzde göçler ve HIV'le sinerji dünya çapında vaka sayılarının artışına yol açmıştır. KKK aşısına güven kaybı, aşılamanın

azalması ve lokalize kızamık salgınları ile sonuçlanmıştır. Bu da çok sayıda enfeksiyon hastalığının tekrar ortaya çıkmak için fırsat beklediğini göstermektedir. Çoklu ilaç direnci gelişimi diğer organizmaların tekrar ortaya çıkmasına izin verebilir (ör. çoklu ilaç dirençli tüberküloz-MDRTB).

Tarımda ve gıda üretiminde değişiklikler

Çiftlik hayvanlarında veya koyun sürülerinde örneğin *Salmonella enteritidis* suşu gibi organizmaların yayılması, besin zincirindeki ürünlerin kontaminasyonu için yeni fırsatlar sağlayabilir. Önceden hazırlanmış dondurulmuş besinlerin yaygın kullanımı listeriyoz riskini arttırmıştır.

Patojenin virülansında veya bulaşıcılığında değişiklikler

Bazı patojenler daha virülen veya daha kolay bulaşabildikleri için belirli odaklardan ortaya çıkabilirler. *Clostridium difficile* 027 Kanada, Amerika ve İngiltere'de hastane kaynaklı salgınlara yol açmıştır. Çoklu ilaç dirençli *Acinetobacter baumannii* ise yoğun bakım ünitelerinde salgına neden olmuştur. Epidemik MRSA EMRSA-15 ve EMRSA-16, çoğu yerde salgınlara yol açmıştır ve şimdi dünya çapındaki en baskın MRSA suşlarıdır.

Biyoterorizm

Politik belirsizlik ve terörist aktiviteleri, mikropların biyolojik silahlar olarak kullanılabilme riskini arttırmaktadır. Amerika'da şarbonun kullanıldığı 4 kişinin ölümü ile sonuçlanan bir biyoterörizm olayı gerçekleşmiştir ve geniş kontrol önlemlerinin yaratılmasına ihtiyaç doğmuştur. Bununla ilgili diğer ajanlar suçiçeği, tularemi, veba ve bir dizi viral hemorajik ateş virüslerini içermektedir. Sağlık çalışanlarının alınlamadık enfeksiyonların belirtilerini ve ilişkili ajanlarla ilgili endişelerini nasıl bildireceklerini bilmeleri gerekmektedir. Böylece değişen paternler çabucak tanımlanabilir ve müdahaleler hızlıca uygulanabilir (bakınız Bölüm 9).