

Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi

Editör

Doç. Dr. Dilek Dülger



LIVRE DE LYON

2022

Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi

Editör
Doç. Dr. Dilek Dülger



LIVRE DE LYON

Lyon 2022

Enfeksiyon Hastalıkları Tanı ve Tedavi

Editör
Doç. Dr. Dilek Dülger



LIVRE DE LYON

Lyon 2022

Enfeksiyon Hastalıkları: Tanı ve Tedavi

Editor • Doç. Dr. Dilek Dülger • Orcid: 0000-0003-3640-5686

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Mirajul Kayal

First Published • December 2022, Lyon

ISBN: 978-2-38236-512-0

copyright © 2022 by Livre de Lyon

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

ÖNSÖZ

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji alanında yirmi birinci yüzyılı geride bıraktığımız bu günlere kadar oldukça önemli ilerlemeler kaydedilmiş, özellikle son yıllarda mikrobiyolojinin değişik disiplinlerinde atılan adımlar ve yeni buluşlar daha önce bilinmeyenlerin birçoğunun anlaşılmasını sağlamıştır. Tüm dünyada etkisini gösteren Covid-19 pandemisi de tıbbi yaklaşımlarda mikrobiyolojik çalışmaların önemini daha da arttırmıştır.

Her biri farklı üniversitelerden öğretim üyelerimizin katkıları ile; kranial cerrahi sonrası enfeksiyonlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, bruselloz, tüberküloz dışı mikobakterilerin epidemiyolojisi ve laboratuvar tanıları, Covid-19'da nöromuskuler sorunları içeren kitabımızın tüm meslektaşlarımıza ve Mikrobiyoloji alanına faydalı ve hayırlı olmasını temenni ederim.

Doç. Dr. Dilek DÜLGER
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

Önsöz	I
BÖLÜM I. KRANİAL CERAHİ SONRASI ENFEKSİYONLAR	1
<i>Can SEZER</i>	
BÖLÜM II. CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR VE ETKENLERİ	9
<i>Gonca FİDAN</i>	
BÖLÜM III. BRUSELLOZ	37
<i>Pınar YÜRÜK ATASOY</i>	
BÖLÜM IV. BRUSELLANIN RADYOLOJİK BULGULARI	49
<i>Engin BEYDOĞAN</i>	
BÖLÜM V. TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ TANI VE TEDAVİSİ	61
<i>Derya AYDIN</i>	
BÖLÜM VI. TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİLERİN EPIDEMİYOLOJİSİ VE LABORATUVAR TANISINDA GÜNCEL DURUM	71
<i>Havva TÜNAY</i>	
BÖLÜM VII. COVID-19' DA NÖROMUSKULER SORUNLAR	83
<i>İlknur TOPAL</i>	

B Ö L Ü M İ

KRANİAL CERAHİ SONRASI ENFEKSİYONLAR

Infections After Cranial Surgery

Can SEZER

(Uzm. Dr.), Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniği, Adana, Türkiye

E-mail: mdcansezer@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4840-6769

1. Giriş

Kranial Cerrahi Sonrası Enfeksiyonlar (KCE), diğer cerrahi uygulamalarla kıyaslandığında enfeksiyon riskinin düşük olmasına ve sterilizasyon tekniklerindeki gelişmelere rağmen, uzun süreli hastanede yatışlar veya uzun süreli antibiyotik tedavisi veya tekrar cerrahi için morbidite ve mortalitenin yüksekliği nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur.

Beyin cerrahisinin yolculuğu antik çağlardan başlayarak, İnkalara, M.Ö. 460'ta Hipokrat'a ve günümüze kadar olan sürede KCE Sürekli önemli bir sorun olmaktadır. Arkeolojik çalışmalarda İnkaların antibiyotik amaçlı balsam ve saponin kullandığı saptanmıştır (1). Nöroşirürjide KCE'da ilk gerçek gelişmeler Rönesans'ta olsada akademik çalışmalar 16. yüzyıla kadar başlamamıştır. Ancak KCE'da kayda değer ilerlemeler yalnızca son yüzyılda geldi. 1929 yılında Alexander Fleming'in penisilini bulması ile KCE'da bir dönüm noktası olmuştur (2).

2. Ara Başlık

KCE basit yüzeysel deri enfeksiyonlarından, sepsise kadar ölümcül durumlara neden olabilir. Nöroşirürjide ameliyat sonrası karşılaşılabilen başlıca enfeksiyon türleri; yüzeysel skalp enfeksiyonlar, osteomyelit, menenjit, shunt enfeksiyonları, subdural ampiyem ve beyin apesidir. Bu enfeksiyon türlerinin büyük bir çoğunluğunun postoperatif dönemde, enfeksiyona ait

spesifik bulgu olmaması nedeniyle enfeksiyonun erken dönemde tespiti sıklıkla gecikir. Bu nedenle KCE'nun klinik, laboratuvar ve radyografik belirtileri zamanında değerlendirilerek tanın konulması ile gerekli tıbbi müdahale yapılarak enfeksiyonuna ait nörolojik sekelleri azaltılabilir.

Klasik olarak KCE'ler anatomik bölgeye göre ekstradural ve intradural enfeksiyonlar olarak ikiye ayrılır. Enfeksiyon, tek bir bölgeyi veya her iki bölgeyi etkileyebilir.

Nöroşürürjinin başlangıcından bu yana, KCE en sık menenjit, subdural ampiyem ve/veya beyin apsesi olarak kendini gösterir. Menenjit, KCE'ların %22'sini temsil eden en yaygın enfeksiyonudur. Beyin apsesi ve subdural ampiyem diğer kafa içi enfeksiyonların %14'ü oluşturur (3).

Nöroşürürjide postoperatif hastalar, genellikle ateşlidir. Düşük bilinç düzeyine ve BOS pleositozuna neden olabilen birden çok enfeksiyöz olmayan duruma sahiptir (kanama, dermoid ve epidermoid kistler gibi tümörler). Bu nedenle menenjit tanısı bu koşullar tarafından maskelenir(4).

2.1. Epidemiyoloji

- İnsidans KCE oranı %0.5-%10 olarak tanımlanmıştır
- Hastaya bağlı risk faktörleri (Diyabetes mellitus, immün süpresif ilaç kullanma, obezite, yetersiz beslenme, sigara kullanımı kullanımı, ileri yaş yer alır).
- Cerrahi prosedüre ait risk faktörleri (Uygun olmayan antibiyotik profilaksisi, Shunt vida veya derin beyin stimülatörleri gibi yabancı madde implantasyonu kullanılması, cerrahinin tipi veya süresi)
 - Erkeklerde 2.5 kat daha sık
 - Morbidite hızı 4. dekatta en yüksek (5-9).

2.2. Patogenez

- Beyin parankim invazyonu
 - Direkt yayılım → %30-70'ı
 - Hematojen yayılım
- Bakteremi → Multipl lezyon (10,11).

Mikrobiyoloji

- Etyoloji değişkendir. Enfeksiyonun gelişme şekli ve konağın immunitesi önemlidir.
- En sık karşılaşılan etkenler S. aureus (~%50) ve koagülaz negatif stafilokoklardır. İzole edilen diğer bakteriler arasında Streptococcus spp.,

enterokoklar, Pseudomonas aeruginosa, E.Coli. İmmünsüpresif veya geniş spektrumlu antibiyotik kullananlarda Candidaya bağlı enfeksiyonlarda görülebilir (11,12).

3. Semptom ve Bulgular

- En sık semptom baş ağrısı
- Ateş, bilinç değişimi
- Günler-haftalar içerisinde gelişebilir
- Epilepsi nöbetleri
- Nörolojik bulgular lokalizasyonla ilişkili (Frontal veya temporal lob ise davranış değişiklikleri, Beyin sapı veya serebellumda ise yürüme, koordinasyon bozukluğu, kafa çifti tutulumu)
 - Hidrosefali
 - Baş ağrısı, bilinç değişimi, yürüme bozuklukları
 - Ense sertliği
 - Bilinç bozukluğu
 - Kusma

3.1 Tanı

3.1.1 Laboratuvar tetkikleri

- Biyokimyasal testler; hemogram, sedimantasyon, CRP, prokalsitonin
- Yapılan çalışmalarda BOS'da TNF α , IL-1 β ve IL-6'nın bakteriyel menenjitlerde anlamlı bir şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (11,12)

3.1.2 Lomber Ponksiyon

- LP'nin önerilmediği veya kontrendike olduğu tek MSS enfeksiyonu absedir (Herniasyon riski!!)
- Ventrikül **içi** rüptür olan olgularda menenjit benzeri BOS bulguları
- Ventrikül **içi** rüptür olan abse olgularda menenjit benzeri BOS bulguları

3.1.3 Kültür

- BT eşliğinde aspirasyon veya cerrahi sonrası materyal
- Gram boyama
- Aerobik, anaerobik, mikobakteri, fungal kültür
- Özel boyamalar (ARB, modifiye ARB, fungal boyamalar)
- Kültür ve antibiogram

3.1.4 Bilgisayarlı Tomografi

- MR kadar sensitif değil
- Erişimi daha kolay
- Mutlaka kontrastlı çekilmeli
- Lezyonun yaşına göre farklı görünüm
- Erken tanı Kesin lokalizasyon Lezyonların sayısı büyüklüğü

Karakteristiği (Şekil 1)

- Hidrosefali, İK basınç artışı ödem, subdural ampiyem ventrikülit?
- Tedavinin planlanması Etkinliğinin değerlendirilmesi Takip

3.1.5 Manyetik Rezonans

- Erken serebrit, satellit lezyonlarda daha duyarlı
- Santral nekroz, halka oluşumu ve serebral ödem! (Şekil 2)
- Beyin sapını daha iyi gösterir

3.2 Tedavi

Cerrahi sonrası ortaya çıkan menenjitlerin bir kısmı bakteriyel olmayıp aseptik (kimyasal) menenjittir ve bakteriyel menenjitten daha sık görülür. Aseptik menenjit, cerrahi sırasında sırasında subaraknoid boşluğa geçen kan ürünlerinin irritasyonu sonucu oluşur. Aseptik menenjit yüksek doz kortikosteroidlere iyi cevap verdiği için, bakteriyel menenjitlerden ayrımı çok önemlidir (13).

3.2.1 Antimikrobiyal tedavi

KCE yüksek morbidite ve mortaliteye neden olduklarından, kültür ve gram boyama sonuçları antibiyotik öncesi alınmalı sonrasında geniş spektrumlu kan beyin bariyerini geçebilen ampirik tedavi başlanır. Ampirik tedavi, dirençli gram pozitif organizmalar (örn., MRSA) ve hastane kaynaklı gram-negatif basiller (örn., Pseudomonas ve Acinetobacter spp.). Anaerobik bileşeni olabilen enfeksiyonlar (beyin apsesi, paranazal sinüs yaklaşımı) metronidazol ile ampirik olarak tedavi edilmelidir. KCE için uygun ampirik rejimler tipik olarak Vancomycin ve karbapenem (örn., meropenem) verilir. Daha sonra bir mikrobiyolojik duyarlılık testinin sonuçlarına göre uygun hale getirilir (14).

3.2.2 Cerrahi Tedavi

- Abse varsa ve aşağıdaki durumlar mevcut ise
 - Tıbbi tedaviye yanıtızlık

- Boyut artışı
- 2-3 haftalık tedaviye rağmen gerileme olmaması
- Travmatik apseler
- Yabancı cisimlerin ve kemik fragmanlarının çıkarılması
- Serebellar, beyin sapı
- Herniasyon!
- Periventriküler apseler İntraventricüler rüptür!
 - Acil drenaj
- Tanı, tedavi
- Subdural ampiyem, serebellar apse!
- Aspirasyon tanıda yardımcı
 - Yabancı cisim varsa mümkünse çıkarılması (Shunt, eksternal drenaj seti, stabilizasyon materyali)
 - Operasyon bölgesinden Beyin omurilik sıvısı geliyorsa, defekt onarılmalı

3.3 Prognoz

Kötü prognostik faktörler

- Tanıda gecikme, hızla ilerleyen olgular, koma, multipl apseler, intraventricüler rüptür, fungal etyoloji
- Yeni doğan ve ileri yaşlarda prognoz kötü
- Fokal nörolojik defisitler

4. Sonuç

Enfeksiyonun tipine ve yerine, hastanın yaşına ve altta yatan durumuna, cerrahi işlemin tipine, erken tanıya ve tedaviye verilen cevaba bağlı olarak birçok komplikasyon ortaya çıkabilir. Nörolojik morbidite ve mortalite intradural enfeksiyonlu hastalarda, ekstradural enfeksiyonlu hastalardan daha olasıdır. Sekeller olarak, ekstradural enfeksiyonlu hastalarda estetik yaralar görülürken iken intradural enfeksiyonlu hastalarda kalıcı nöbetler, rezidüel fokal nörolojik defisitler, mental durumda kalıcı değişiklik görülür. Uygun olmayan veya yetersiz tedavi nükse, sepsise veya ölümcül sonuçlara yol açabilir. KCE’de erken tedavi ile hızlı ve güçlü bir şekilde tedavi edilirse yüksek bir iyileşme oranına sahiptir.

Kaynakça

1. American Journal of Physical Anthropology 2008-09: Volume 137, Issue 1.
- 2- Carroll E, Lewis A. Prevention of surgical site infections after brain surgery: the prehistoric period to the present. *Neurosurgical focus*. 2019; 47(2): E2.
3. Gantz NM. Nosocomial central nervous system infections. In: Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:415-439.
- 4- Ball, Perry A. "Fever in the Neurocritically Ill Patient." *Acute Care Neurosurgery by Case Management*. Springer, Cham. 2022; 293-302.
5. Akhaddar A. *Surgical Site Infections in Cranial Surgery* 21. 2017;191–215.
6. Sundseth J, Sundseth A, Berg-Johnsen J, et al. Cranioplasty with autologous cryopreserved bone after decompressive craniectomy: complications and risk factors for developing surgical site infection. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156:805-811.
7. Riordan MA, Simpson VM, Hall WA. Analysis of factors contributing to infections after cranioplasty: a single-institution retrospective chart review. *World Neurosurg*. 2016;87:207-213.
8. Rosseto RS, Giannetti AV, de Souza Filho LD, et al. Risk factors for graft infection after cranioplasty in patients with large hemispheric bony defects. *World Neurosurg*. 2015;84:431-437.
9. Le C, Guppy KH, Axelrod YV, et al. Lower complication rates for cranioplasty with perioperative bundle. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;120:41-44.
10. Morton RP, Abecassis IJ, Hanson JF, et al. Predictors of infection after 754 cranioplasty operations and the value of intraoperative cultures for cryopreserved bone flaps. *J Neurosurg*. 2016;125:766-770.
11. McClelland S, Hall WA. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin Infect Dis*. 2007;45:55
12. Zhan R, Zhu Y, Shen Y, et al. Post-operative central nervous system infections after cranial surgery in China: incidence, causative agents, and risk factors in 1,470 patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33:861
- 13- Tattevin P, Tchamgoué S, Belem A, et al. Aseptic meningitis. *Revue neurologique*. 2019;175: 475-480.

14- Zhang Z, Song Y, Kang J, et al. Epidemiology of patients with central nervous system infections, mainly neurosurgical patients: a retrospective study from 2012 to 2019 in a teaching hospital in China. BMC Infectious Diseases. 2021;21(1):1-12.



Şekil 1: Postoperatif frontal bölgede abse gelişen hastanın aksiyel, sagittal ve koronal kesit Tomografi görüntüleri



Şekil 2: Postoperatif frontal bölgede abse gelişen hastanın aksiyel, sagittal ve koronal kesit Manyetik Rezonans görüntüleri.

BÖLÜM II

CİNSEL YOLLA BULAŞAN HASTALIKLAR VE ETKENLERİ

Sexually Transmitted Diseases and Infective Agents

Gonca FİDAN

(Uzm.Dr.), Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

goncaesk@gmail.com

ORCID: 0000 0002 0972 4510

1. Giriş

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) pek çok bakteri, virüs ve parazit tarafından insandan insana vajinal, anal veya oral temas sonrası bulaşan, akut veya kronik olabilen, pek çok farklı lezyon ve ölüme bile sebebiyet verebilecek farklı kliniklerde ortaya çıkan hastalıklar grubudur. Bu hastalıkların bir kısmı döküntü, bir kısmı akıntı ile seyredebilir. Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre her gün 1 milyon kişi tedavi edilebilir CYBH edinmektedir. Ve bu hastalıklar fetal ve neonatal hasara, ektopik gebeliğe, genital neoplaziye ve infertiliteye neden olabilir. Ancak CYBH'nin %90'ı asemptomatik seyretmektedir. (1) Bu hastalıkların oluşumundaki sosyal ve biyolojik faktörler, laboratuvar tanısında yaşanan güçlükler nedeniyle önleme ve kontrol aşamasında zorluklar yaşanmaktadır. Bu sebeple bulaş zincirini kırmak için tanı konar konmaz hızla tedavi başlanması ve kür sağlanması önemlidir.

Beş önemli CYBH tarih boyunca insanları etkilese de artık tanı koyma yöntemlerinin gelişmesi ile otuzdan fazla hastalık bu şekilde adlandırılmaktadır. Sifiliz, gonore, şankroid, lenfogranüloma venereum (LGV) ve granüloma inguinale bunlardan en bilinenleridir.

CYBH tanı konulurken üç farklı yaklaşım kullanılmaktadır. Etiyolojik yaklaşımda etken mikroorganizmaların laboratuvar ortamında izolasyonu, klinik yaklaşımda klinik bulgular temelinde etiyolojik değerlendirme, sendromik

yaklaşımında ise klinik semptomlar, bulgular, risk değerlendirmesi, hızlı ve maliyet etkin testler kullanılır. Etyolojik yaklaşımda gereksiz maliyetler önlenir ve asemptomatik hastalar da taranır. Ancak tedavi için laboratuvar testlerinin sonuçlanması bekleneceğinden vakit alır, biyomedikal ekipman gerekir. Klinik yaklaşım ise zaman kazandırıcıdır ve laboratuvar maliyetlerini azaltır. Ancak çoğul enfeksiyonları ve asemptomatik vakaları ayırt edemez. Sendromik yaklaşım ise hızlı, ucuz ve basittir ancak fazla tedaviye neden olabilir. DSÖ özellikle birinci basamakta kullanılmak üzere sendromik yaklaşım esasına dayanan algoritmalar oluşturmuştur.

2. Epidemiyoloji

CYBH gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha sık görülür. DSÖ 2016'da 15-49 yaş aralığında olan toplam yeni 376,4 milyon klamidya, gonore, sifiliz ve trikomoniyaz vakası içerisinde 127.2 milyon yeni vakasının klamidya, 86,9 milyon yeni vakasının gonore, 156 milyon yeni vakasının trikomoniyaz, 6,3 milyon yeni vakasının sifiliz olduğunu 2019'da bildirmiştir. Viral CYBH'ın da prevalansı benzer şekilde yüksektir. Örneğin 417 milyon kişi herpes simplex virüs tip 2 (HSV-2) ile 291 milyon kadın ise human papilloma virus (HPV) ile enfekte olmuştur. Ayrıca 2016'da 1 milyon gebe kadın sifiliz ile enfekte olmuştur ve bu gebelerin 350 bini gebeliğinde olumsuz etki yaşamıştır. (2) CDC CYBH'ın Covid-19 pandemisinde de artışa devam ettiğini belirtmiştir.

Cinsel yolla bulaşı etkileyen pek çok faktör vardır. Örneğin yaş, cinsiyet, sünnet, immunité durumu gibi. Doğal savunma mekanizmaları enfeksiyonlar sırasında bozulduğu için CYBH'ın insan immün yetmezlik virüsü (HİV) ile enfekte olma oranını da artırdığı bilinmektedir. (3) HİV bulaşını gonore ve klamidya enfeksiyonları 3 kat, sifiliz 7 kat, herpes genitalis ise 25 kat artırmaktadır. Otuzdan fazla mikroorganizma CYBH'a neden olsa da ülkemizde bildiri zorunlu olanlar sifiliz, gonore, klamidya, HIV ve HBV'dir. (4) Halk sağlığı genel müdürlüğünün yayınladığı istatistiklere göre de gonore ve klamidyanın aksine sifiliz vaka sayıları artmaktadır. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ülkemizdeki ve Batı Avrupa'daki sifiliz enfeksiyonları insidansları yüzde 5.2 ile benzerdir. 2021 yılı verilerine göre 57 gonore, 62 klamidya vakası bildirilmiştir. Genç yaşta (15-24 yaş) olmak, homoseksüellik, geçirilmiş CYBH hikayesinin varlığı, bekar olmak, düşük sosyoekonomik durum ve uyuşturucu bağımlılığı CYBH

açısından risk faktörleridir. Ayrıca çok eşlilik, kondom kullanmamak, seks çalışanları ile ilişkide bulunmakta risk faktörleri arasındadır.

Tüm dünyada CYBH artış sebebi özellikle gelişmekte olan ülkelerde cinsel eğitimin yetersiz olması, cinsel ilişki yaşının küçülmesi, cinsel eş sayısında artış olması, tanı ve tedavi yöntemlerinin artışı ile daha sık tanı konmasıdır.

3. Sifiliz

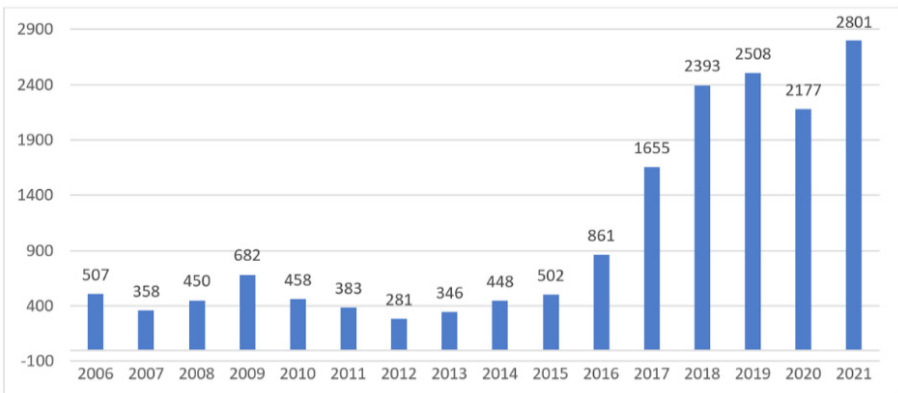
3.1. Etyoloji ve epidemiyoloji

Treponema pallidum bakterisinin etken olduğu, konjenital ya da edinsel olabilen sistemik bir hastalıktır. Hastalık cinsel temasla, kan transfüzyonu ya da konjenital bulaşır. *Treponema pallidum* 5-20 µm boyunda sporsuz kapsülsüz spiral bir bakteridir. Direk incelemede uzun ekseni etrafında dönmesi, dalgalanma hareketi göstermesi tipik bulgusudur. (5) Karanlık alan mikroskopisinde incelenirler. Giemsa boyası ile soluk pembe boyanırlar. Dış etkenlere dirençsizdir. 42 derecede inaktif olurlar. Ayrıca kuruluğa ve antiseptiklere duyarlıdır. İnsan vücudu dışında kolayca ölürlar.

Ülkemizde en sık 25-29 yaş aralığındaki erkeklerde görülmektedir. Birinci dünya savaşı sonrasında ülkemizde iki yüzbin üzerinde olgu varken penisilin bulunması ile 1950’li yıllardan itibaren sayılar gerilemiştir.

Grafik 1: Yıllara göre sifiliz vaka dağılımı

Grafik 1. Yıllara Göre SİFİLİZ Vaka Dağılımı (2006- 31 Aralık 2021/TÜRKİYE*)

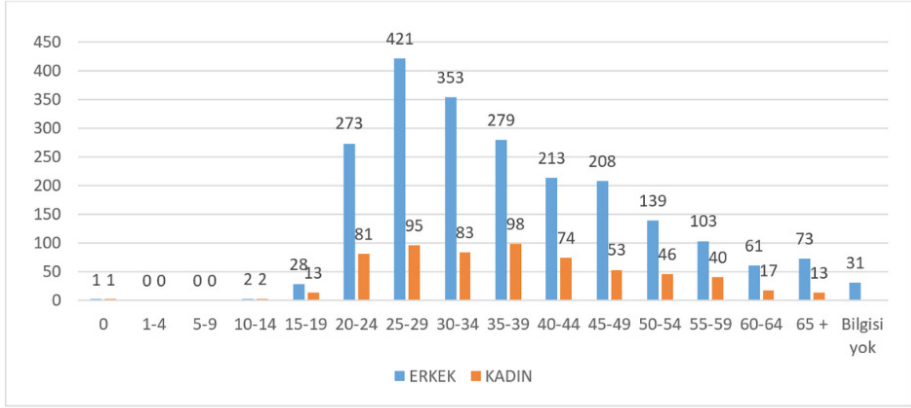


*: 31 Aralık 2021 itibari ile bildirilen vakalar üzerinden hesaplanmıştır.

<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/sifiliz/sifiliz-liste/sifiliz-istatistik.html>

Grafik 2: Yaş ve cinsiyete göre sifiliz vaka dağılımı

Grafik 2. Yaş ve Cinsiyete Göre Sifiliz Vaka Dağılımı-2021/TÜRKİYE*

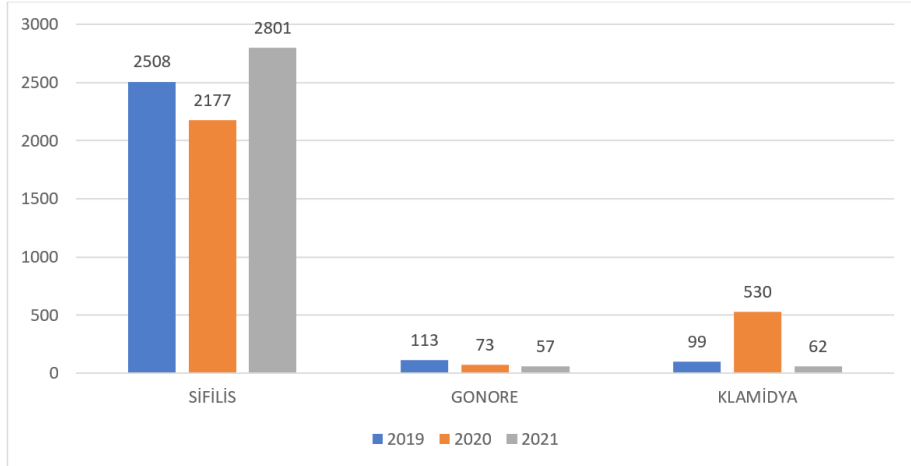


*: 31 Aralık 2021 itibari ile bildirilen vakalar üzerinden hesaplanmıştır.

<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/sifiliz/sifiliz-liste/sifiliz-istatistik.html>

Grafik 3: Sifiliz, gonore ve klamidya vaka sayılarının dağılımı

Grafik 3. Sifiliz, Gonore ve Klamidya Vaka Sayılarının Son 3 Yıla Göre Dağılımı (TÜRKİYE*)



*: 31 Aralık 2021 itibari ile bildirilen vakalar üzerinden hesaplanmıştır.

<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/sifiliz/sifiliz-liste/sifiliz-istatistik.html>

3.2. Patogenez

Sağlam mukoza veya travmatize epitelden etken girer. Saatler içerisinde bölgesel lenf bezlerine gider. (6) İnkübasyon süresi 3-90 gündür. Mikroorganizma ile temastan sonra doku reaksiyonu gelişir. Damar endotellerinde proliferasyon, perivasküler hücre infiltrasyonu sonucu damar hasarı gelişir. Mikroorganizmanın ilk giriş yerinde şankr oluşur. Şankr 2-6 hafta sonrasında iyileşir ancak bakteri çoğalmaya devam eder.

3.3. Klinik belirtiler

Sifiliz konjenital ya da edinsel olabilir. Konjenital sifilizde anneden çocuğa inutero bulaş olmuştur. Edinsel sifiliz ise erken, latent ve geç sifiliz diye 3 döneme ayrılır. Erken sifiliz de primer ve sekonder dönemleri içermektedir.

Primer sifilizde ortalama inkübasyon süresi sonrasında (14-21 gün) primer lezyon olan şankr gelişir. Lezyonlar penis, vulva, serviks ya da rektumda olabilir. Bunun dışında meme, dudak ya da parmakta da lezyon olabilir. Kenarları belirgin, tek, seröz akıntılı, ağrısız bir lezyondur. Bu dönemde tek taraflı ağrısız lenfadenopati (LAP) gelişebilir. Şankr 2-6 hafta sonrasında kendiliğinden iyileşir.

Sekonder sifilizde ise şankr ortadan kaybolduktan 1-6 ay sonra ateş, boğaz ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik ortaya çıkar. Ciltte bilateral makülopapüler, püstüler döküntüler meydana gelir. Gövde ve üst ekstremiteden başlayan kaşıntısız, simetrik döküntülerdir. Nadirde olsa el ve ayak tabanında da döküntüler olabilir. Ağız ve genital bölgede mukoz plakların yanısıra LAP'de görülebilir. Epitroklear bölgedeki lenfadenomegalilerde sifiliz akla gelmelidir. (7) İnce yama tarzında kıllarda dökülme ve alopesi olabilir. Vulva, anüs, memealtı gibi nemli bölgelerde gri-beyaz plaklar şeklinde kondüloma lata görülebilir. Bu lezyonlar oldukça bulaştırıcıdır.

Latent sifiliz döneminde klinik bulgular artık geçmiştir, serolojik bulgular mevcuttur. Sekonder sifilizden sonraki ilk bir yıla erken latent dönem, bir yıldan sonraki döneme ise geç latent dönem adı verilir. Erken latent dönemde mukokutanöz relaps görülebilir, bu lezyonlarda bulaştırıcıdır. Geç latent dönemde ise bulaştırıcılık yoktur. (8)

Geç sifiliz ya da tersiyer sifilizde ise kardiyak ya da nörolojik bulgular, gommatöz lezyonlar, tabes dorsalis, jeneralize parezi gibi bulgular ortaya çıkar. (9) Hasta bu dönemde bulaştırıcı değildir. Ancak kemik, karaciğer ve cildi tutan gommatöz lezyonları olabilir. Kardiyovasküler sistem tutulursa aort anevrizması

ve aort yetmezliği görülebilir. (10) Asendan aortada kalsifikasyon görülmesi, sifilizin kardiyak tutulumunu akla getirmelidir. (11) Tedavi edilmeyen ya da yetersiz tedavi alan hastalarda nörosifiliz de görülebilir. Meningovasküler sifiliz primer enfeksiyondan 4-10 yıl, genel parezi ile tabes dorsalis ise 10-25 yıl sonra gelişir. Beyin omurilik sıvısında (BOS) VDRL pozitifdir. BOS protein normal ya da artmış olabilir.

Konjenital sifiliz primer sifilizde %100, erken latent dönemde %40, geç latent dönemde %10 oranında bulaşır. Erken ya da ölü doğum görülebilir. Yenidoğanda sarılık, hepatosplenomegali nazal akıntı, ciltte döküntü görülebilir. Kemik ve santral sinir sistemi(SSS) tutulabilir. İki yaştan sonra ise hutchinson dişleri, sekizinci kafa çifti tutulumu, mental gerilik, kılıç kını tibia gibi belirtiler olabilir.

3.4. Tanı

Tanı mikroskopik incelemenin yanısıra, serolojik testlerle konur. Doku veya lezyondaki eksudadan alınan *T. Pallidum* 'un karanlık saha mikroskopunda ya da immunfloresan boyama ile immunfloresan mikroskopunda görülmesi kesin tanı koydurur. Mikroskopide siyah arka plan üzerinde dönen spiraller şeklinde görülürler. (9) İncelemenin en az üç kez tekrarlanması gerekir. Serolojik değerlendirmede ise non treponemal ve treponemal testler kullanılır. Treponemal testler *T.pallidum* suşunun kendisine karşı oluşan antikorların tespit edildiği, nontreponemal testler ise *T. pallidum* 'a maruziyet sonucu oluşan lipoidal antijenlere karşı oluşan antikorların tespit edildiği testlerdir.

Non treponemal testler enfeksiyondan 4-8 hafta sonra pozitifleşir. Veneral disease research laboratory (VDRL) flokülasyon testi ve rapid plasma reagin (RPR) aglütinasyon testleri tarama amacıyla kullanılır. Ucuz ve kolay testlerdir, takipte de kullanılması avantajlarıdır. Aynı testle 6 ay arayla 4 kat titre değişimi anlamlıdır. Yalancı pozitif olduğu durumlar enfektif endokardit, tüberküloz, lepra, pnömokoksik pnömoni, leptospiroz, bruselloz, kızamık, kabakulak gibi enfeksiyonların seyrinde, hamilelik, otoimmün hastalık, multiple myelom gibi hastalıklarda görülebilir. Non treponemal antikorlar tedavi ile düşer ancak bazı durumlarda bu düşme zaman alabilir. Bu duruma serofast reaksiyonu denir. (12)

Treponemal testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir. Non treponemal testlerden daha önce pozitifleşir. (2) *Treponema pallidum* hem aglütinasyon testi (TPHA) testi kolay ve çabuk sonuç vermesinin yanında ucuz bir testtir. Ancak tedavi olmuş olgularda ömür boyu pozitif kalması olumsuz yanındır. Tedavi takibinde kullanılmazlar. Floresan treponemal antikor absorpsiyon testi (FTA-

ABS) en duyarlı testlerdendir. Bunun dışında daha nadir olarak *T.pallidum* mikrohemağlütinasyon (MHA-TP) testi de kullanılır. Treponemal testler Lyme hastalığında, lepra sitma, leptospiroz, sistemik lupus eritramatozis (SLE) de yanlış pozitiflik verebilir.

Tanıda *T. Pallidum* passive particle agglutinasyon (TP-PA) assay, various enzyme immunoassays (EIA), chemiluminescence immunoassays (CIA), Toluidine Red Unheated Serum Test (TRUST) gibi serolojik testlerin yanısıra PCR da kullanılabilir.

3.5. Tedavi

Tedavide ilk seçenek penisilindir. (13) Tedavi sağlık bakanlığının frengi savaş yönetmeliğine göre yapılmaktadır. Erken evrede tek doz benzatin penisilin 2.4 milyon ünite (mü) IM yeterlidir. Tedavi başarısız olursa bu tedavi haftada bir kez olmak üzere 3 hafta tekrarlanmalıdır. Penisilin alerjisi olan kişilerde 14 gün boyunca doksisisiklin 2x100 mg/gün veya azitromisin 500mg/gün yedi gün boyunca yada seftriakson 2x1 gr, IV 10-14 gün süreyle kullanılabilir. Geç dönem sifilizde ise 3 hafta süreyle benzatin penisilin tedavisi verilmelidir. (14) Hastalar HIV enfeksiyonu açısından da değerlendirilmelidir.

Penisilin tedavisi sonrası hastalar Jarisch-Herxheimer reaksiyonu açısından izlenmelidir. Özellikle gebelerde daha sık gözlenen bu reaksiyonda penisilin enjeksiyonu sonrası hastalarda ateş, hipotansiyon, taşikardi ve ciltte döküntüler gözlenir. Özellikle gebelerde bu durum fetal distrese ve erken doğuma neden olabilir. (15)

Tedavi sonrası hastalar 6., 12. ve 24. aylarda kantitatif non treponemal test tekrarı ile kontrol edilmelidir. Takiplerde dört kat titre artışı varlığı veya tedaviden 12-24 ay sonra titrelerde dört kat düşüş görülmemesi, tedavi başarısızlığı veya reeneksiyon düşündürmelidir.

Nörosifiliz ve oküler sifiliz için ise kristalize penisilin (6x3-4 mü, iv) veya kristalize penisilin G (18-24 mü/gün sürekli infüzyon) 10-14 gün süreyle uygulanmalıdır. (16)

4. Gonore

4.1. Etyoloji ve epidemiyoloji

N.Gonorrhoeae 'nin etken olduğu bel soğukluğu diye de bilinen hastalıktır. *N.Gonorrhoeae* hareketsiz, sporsuz, böbrek ya da kahve çekirdeği görünümünde gram negatif diplokoktur. Kuruluğa dayanıklı bir bakteridir. Gonokoklar adı

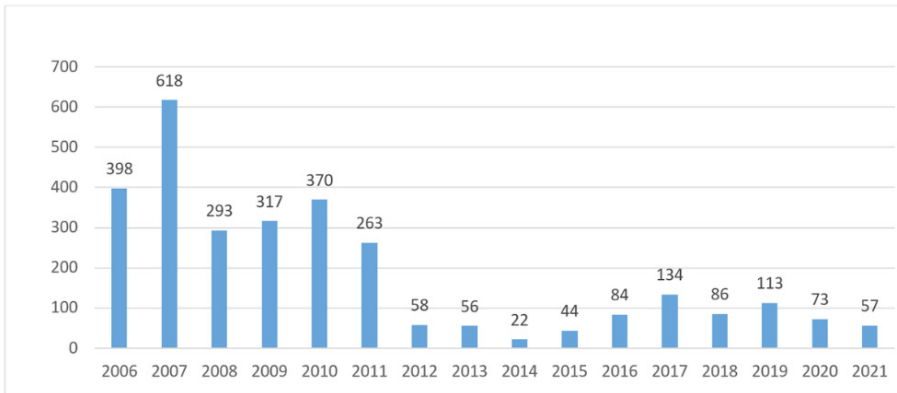
besiyerlerinde üremezler; nemli besiyerlerinde 35 °C sıcaklık ve %5-10 CO₂'lik ortamda en iyi ürerler. Gonokoklar diğer neisserialardan glikozu kullanmaları, maltoz, sukroz ve laktozu kullanmamaları, nitriti indirgemeleri gibi özellikleri ile ayrılırlar.

N.Gonorrhoeae'nin tek konakçısı insandır. Gelişmekte olan ülkelerde insidansı yüksektir, gelişmiş ülkelerde ise insidansı gerilemektedir. CDC 2018'de ABD'de yarısından fazlasının 15-24 yaş aralığının oluşturduğu yaklaşık 1,6 milyon yeni gonore vakasının olduğunu bildirmiştir. Gonore ABD'de en sık 2. CYBH'tır. DSÖ 2012'de 15-49 yaş arası adolesan ve yetişkinlerde %1.9 kadın ve %2.4 erkek global insidansında 78 milyon yeni vakanın geliştiğini belirtmiştir. Bu vakalarda en yüksek insidans Batı Pasifik ve Afrika bölgelerinde saptanmıştır. *Chlamydia trachomatis* ile ko-infeksiyon ise %10-40 arası tespit edilmiştir. (17)

Türkiye'de son üç yıldır gonore vakaları azalma eğilimindedir. Erkeklerde kadınlardan çok vaka görülmüştür. (18) Yapılan çalışmalarda bakterinin görülme sıklığı seks çalışanlarında %2,3, bakım kliniklerine gelen gebelerde %0,5, yüksek riskli davranış gösteren gruplarda (damar içi ilaç kullanımı, seks çalışanı) %7,3 olarak raporlanmıştır. (19) Cinsel temas dışında perinatal bulaş da mümkündür. Kadından erkeğe bulaş tek cinsel ilişkide %20 civarı iken, dört ilişki sonrasında %60-80'e ulaşmaktadır. Erkekten kadına tek ilişkide %50 bulaş, üç ilişki sonrasında %90 üzerinde bulaş olmaktadır.

Grafik 4: Yıllara göre gonore vaka dağılımı

Grafik 1: Yıllara Göre GONORE Vaka Dağılımı (2006-31 Aralık 2021 / TÜRKİYE*)

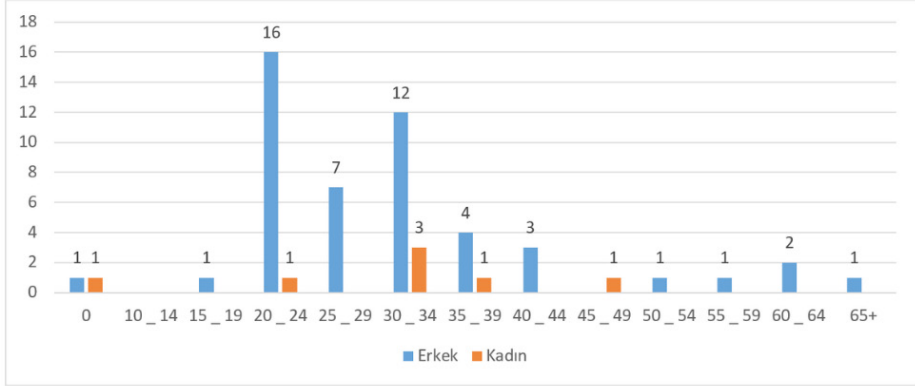


*: 31 Aralık 2021 itibari ile bildirilen vakalar üzerinden hesaplanmıştır.

<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/gonore/liste/gonore-istatistik.html>

Grafik 5: Yaş ve cinsiyete göre gonore vaka dağılımı

Grafik 2: Yaş ve Cinsiyete Göre GONORE Vaka Dağılımı-2021 / TÜRKİYE*



*:31 Aralık 2021 itibari ile bildirilen vakalar üzerinden hesaplanmıştır.

<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/gonore/liste/gonore-istatistik.html>

4.2. Patogenez

N.Gonorrhoeae pilileri aracılığı ile önce mukoza hücrelerine tutunur ve 24-48 saat sonra penetrasyon gerçekleşir. Sonrasında nötrofil cevabı ile fagosite edilen mikroorganizma hücre içi öldürme mekanizmalarından kaçarak çoğalmaya devam eder. Bunun sonucunda mikroapseler ve pü gelişir. (5)

4.3. Klinik belirtiler

Gonore kadınlarda genellikle %50 asemptomatik ya da endoservisit, erkeklerde ise %90 üretrit ile şeklinde seyredir. (20) Gonokokal üretritler enfeksiyöz üretritlerin %20'sini oluşturur. (21) Homoseksüel erkeklerde anorektal ve faringeal enfeksiyonda eşlik edebilir. Gonokokal üretritin inkübasyon süresi 2-5 gündür. Bol pürülan akıntı (%80), dizüri (%50) ve meatusta eritem olur. Hastalar oluşan ağrıyı bazen 'kırık cam parçası geçiyormuş gibi' şeklinde tarif ederler. Klamidya ve diğer üretritlerden akıntının ince ve sulu olması ile ayırt edilir. Klamidya ile birlikteliği %20 oranındadır. Tedavi edilmemiş gonokokal üretritler birkaç hafta içersinde spontan iyileşir. Ancak komplikasyonlar ile karşılaşılabilir. Epididimit, prostatit, üretral yapışıklık ve dissemine gonokokal enfeksiyon görülebilir.

Kadınlarda ise endoservisit,, üretrit, anorektal ve faringeal enfeksiyon görülür. Ancak kadınlarda *C.trachomatis* ve *T.vaginalis* ile birlikte seyredebilir. Kadınlarda inkübasyon süresi 10 gündür. Pürülan vajinal akıntı (%50), dizüri, ara kanama görülebilir. Bartolin bezi de birlikte enfekte olabilir. Gebe kadınlarda ise spontan abortus, prematüre doğum, erken membran rüptürü meydana gelebilir. Heteroseksüel ilişki sırasında kondom kullanılması enfeksiyon oranını % 60 azaltır.

Anorektal gonorede anal kaşıntı, ağrı, rektal akıntı, kanama belirtileri olabilir. Gonoreli kadınların %10-20'sinde pelvik enflamatuvar hastalık (PEH) meydana gelebilir. 20 yaş altında ve rahim içi araç kullananlarda PEH daha sıktır. Gonokokal PEH sonucu hastalarda fallop tüplerinde obstrüksiyon sonrasında infertilite; tek gonokokal enfeksiyondan sonra %15, üç ve daha fazla gonokokal enfeksiyondan sonra % 50-80 oranında gelişebilir. *N.Gonorrhoeae* fallop tüplerinden karaciğere ve peritonada yayılarak akut perihepatit; Fits-Hugh ve Curtis sendromu meydana getirebilir. Hastaların %0,5-3'ünde dissemine gonokok enfeksiyonu (DGE) gelişebilir. Septik artrit, menenjit, enfektif endokardit yapabilir. (21) DGE için risk faktörleri kadın cinsiyet, mestruasyon ve gebelik olsa da son yıllarda DGE erkeklerde daha sık görülmektedir. Ekulizumab kullanıyor olmanında risk faktörleri arasında olduğu düşünülmektedir. (22)

Yenidoğanda ise en sık doğumdan 2-3 gün sonra başlayan bilateral, pürülan akıntı ile seyreden konjunktivit yapar. %1'lik gümüş nitrat proflekside kullanılır.

4.4. Tanı

Tanıda mikroskopik inceleme, kültür ve PCR kullanılır. En geçerli yöntem kültürdür. Erkek hastalardan üretral akıntı yoksa idrar, kadınlardan servikal örnekler kültür için alınır. Rektal örnekler anal kanalın 2-3 cm içersinden alınmalıdır. %10 CO₂'lik ortamda, 37 °C'de 24-48 saat içersinde inkübe edilmelidir. Nükleik asit amplifikasyon testlerinin tanı da spesifiteleri yüksektir. Ancak rektal, orofaringeal, konjonktival gonokok enfeksiyonlarının NAAT yöntemiyle bu örnekler ile kullanımı için FDA onayı yoktur. (12) Mikroskopide gram boyamada gram negatif, polimorfonükleer lökositler içersinde görülürler. Gram boyama duyarlılığı erkekte %90, kadında %50-70'tir. Endoservikal, farenks, ve rektal örneklerde gram boyama yetersizdir ve önerilmemektedir

4.5. Tedavi

Serviks, üretra, ve rektumun komplike olmayan gonokokal enfeksiyonlarında seftriakson 1x500 mg IM tek doz önerilmektedir. Hasta 150

kg.dan fazla ise seftriakson dozu 1 gr.a artırılmalıdır. Eğer klamidya enfeksiyonu ekarte edilemiyorsa doksisisiklin 2x100 mg oral 7 gün eklenmelidir. Seftriakson kullanılmıyorsa gentamisin 240 mg IM tek doz ile birlikte azitromisin 2 g oral tek doz veya sefiksım 800 mg oral tek doz alternatif olarak uygulanabilir. Klamidya enfeksiyonu ekarte edilemiyorsa bu tedaviye de aynı şekilde doksisisiklin 2x100mg oral 7 gün eklenir. Komplike olmayan farengeal gonokokal enfeksiyonda da yine seftriakson 1x500 mg IM tek doz önerilir. Hastaya bulaşı engellemek için 7 gün cinsel aktivitelerden uzak durulması, partnerlerinin de tedavi alması gerektiği belirtilir. Komplike olmayan vakalarda kür için kontrol testi gerekli değildir.

Tedaviden 3-5 gün sonra cinsel birliktelik olmamasına rağmen hastanın şikayetleri geçmiyorsa ve 3. gün alınan kontrol kültürde üreme olması ya da 7. gün yapılan NAAT testinin pozitif sonuçlanması tedavi başarısızlığını düşündürür. Sefolosporinlerle oral yada IM tedavide tedavi başarısızlığı bildiren yayınlar da mevcuttur. (23)

Tedavi başarısızlığından şüpheleniliyorsa seftriakson tedavisi aynı dozla tekrarlanmalıdır. Çünkü çoğunlukla tedavi başarısızlığından daha çok reinfeksiyonla karşılaşılmaktadır. Ancak reinfeksiyondan şüphelenilmiyorsa kültür tekrarı ve antibiyogram duyarlılığı tekrar çalışılmalıdır. Yüksek sefalosporin MIC değerleri tespit edilirse gentamisin 240 mg IM tek doz ile birlikte oral azitromisin 2 g oral tek doz tedavi uygulanabilir. Tedavi tekrarından 7-14 gün sonra kültür ile kontrol önerilir.

Penisilin alerjisi mevcutsa her ne kadar 3. Kuşak sefalosporinlerle çapraz reaksiyon az (%1) ise de gentamisin ve azitromisin tedavisi uygulanabilir. HIV veya gebe hastalarda da seftriakson tedavisi önerilir. Artrit ve dermatit varsa seftriakson 1 gr IM yada sefotaksim 1 g IV 8 saate bir önerilir. Menenjit yada endokardit tutulumunda ise seftriakson 1 gr/24 saate bir önerilir. Menenjitte 14 gün, endokarditte ise 4 haftadan uzun tedavi verilmesi önerilir. (14)

5. Klamidya

5.1. Etiyoloji ve epidemiyoloji

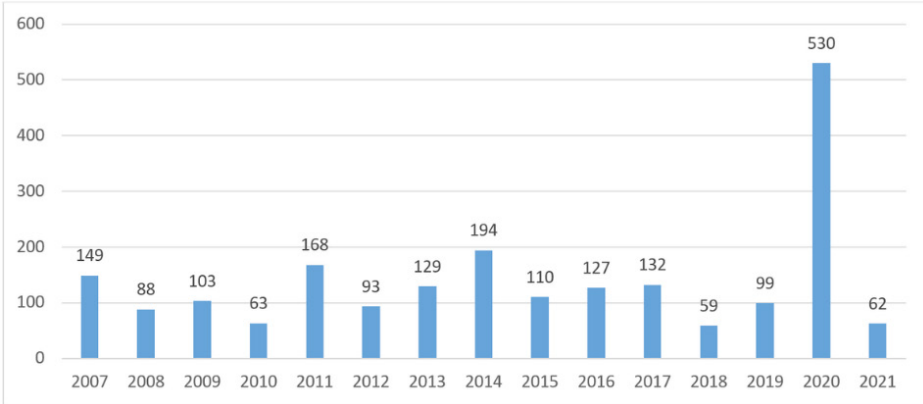
C.trachomatis 'in etken olduğu sıklıkla erkeklerde non gonokoksik üretrite, kadınlarda daha çok serviste neden olan cinsel yolla bulaşan bir hastalıktır. *C.trachomatis* gram boyama ile boyanmazlar. İmmun floresan boyama yöntemi ile parlak yeşil boyanırlar. Hücre içersindeki inklüzyonları giemsa ile mor boyanır. 60 °C de 10 dakikada, eter ile 30 dakikada, %0.5'lik fenol ile 24 saatte inaktif olurlar. (5)

CDC 2018’de ABD’de 4 milyon klamidyaya vakasının bulunduğunu bildirmiştir. Klamidyaya ABD ‘de en sık bildirilen CYBH’tır. Buna rağmen asemptomatik vakaların test yaptırmaması sebebi ile gerçek rakamları bilmek mümkün değildir. Yeni klamidyaya vakalarının üçte ikisi 15-24 yaş aralığı genç popülasyonda görülmüştür. (24) Klamidyaya MSM kişilerde daha sık görülmektedir. MSM’ler arasında rektal klamidyaya enfeksiyon oranı %3-10,5, farengeal klamidyaya enfeksiyon oranı ise %0.5-2,3 tespit edilmiştir. (25)

Yirmi beş yaş altındaki cinsel olarak aktif kadınlara yıllık tarama önerilir. Yirmi beş yaş üstü kadınlarda ise enfeksiyon riskinin arttığı durumlarda da (yeni partneri olan, birden çok partneri olan veya eş zamanlı birden çok partneri olan, partnerinde geçirilmiş cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü olması gibi) tarama yıllık yapılmalıdır. (12) Türkiye’de ise 2020 yılında bir artış gözlenirse de 2021 yılında 62 vaka bildirilmiştir. Genç yaş kadınlarda daha sık enfeksiyon saptanmıştır. (4) *C.trachomatis*’in erkekten kadına cinsel yolla bulaş olasılığı %39, kadından erkeğe bulaş olasılığı ise %32’dir. Klamidyaya vakaları %45 gonore ile birlikte görülür.

Grafik 6: Yıllara göre klamidyaya vaka dağılımı

Grafik 2.Yıllara Göre KLAMİDYA Vaka Dağılımı (2007- 31 Aralık 2021/TÜRKİYE*)

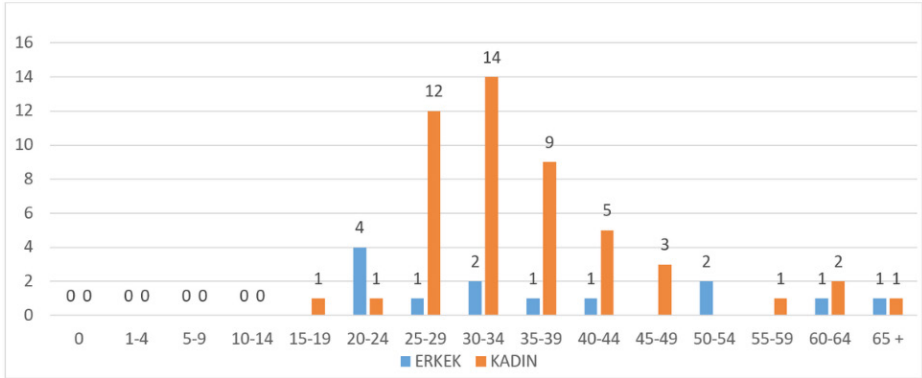


*:31 Aralık 2021 itibari ile bildirilen vakalar üzerinden hesaplanmıştır.

<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/klamidyaya/klamidyaya-liste/klamidyaya-istatistik.html>

Grafik 7: Yaş ve cinsiyete göre klamidya vaka dağılımı

Grafik 1.Yaş ve Cinsiyete Göre KLAMİDYA Vaka Dağılımı-2021/TÜRKİYE*



*: 31 Aralık 2021 itibari ile bildirilen vakalar üzerinden hesaplanmıştır.

<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/klamidya/klamidya-liste/klamidya-istatistik.html>

5.2. Patogenez

C.trachomatis mukozaları döşeyen epitel hücrelerini enfekte eder. *C.trachomatis*' in L1, L2, L3 suşu lenfogradenit (LGV) denilen CYBH'a neden olur. LGV biyovarı derideki sıyrıktan ya da genital bölge mukozasından içeri girer. Lenfatik drenaj ile bölgesel lenf bezlerine gelerek mononükleer fagositler içerisinde üremeye başlar. Mikroapseler ve granülomlar oluşturup nekroze ya da süpüre olur. Kadınlarda hedef hücreleri endoserviks, üretra, rektum hücreleri, erkeklerde ise epididim, prostat, rektum ve üretradır.

5.3. Klinik belirtiler

C.trachomatis' in L1, L2, L3 suşları tarafından oluşan LGV'de lenf bezlerinde ve anogenital bölgede inflamasyon gelişir. İnkübasyon süresi 3-30 gündür. Üç dönemde hastalık gelişir. 1.dönemde etkenin giriş yerinde papül gelişir, veziküle döner sonrasında ülserasyon (LGV şankırı) görülür. Ağrısızdır. 2.dönemde ilk lezyondan haftalar sonra sıklıkla tek taraflı daha çok inguinal bölgede lenfadenopati gelişir. Sonrasında %60'ı dışarıya fiztülize olur, bubo gelişir. Ateş bulantı kusma da görülebilir. Lenfadenopati dışında kadınlarda pelvik ve lomber lenf bezlerinin de tutulması ile alt abdomen ve sırt ağrısı da görülür. 3.dönemde ise lenf yollarında yıllarca süren staz sonucu genital kanal ve rektumda darlıklar, yapışıklıklar sekeller gelişebilir. Kadınlarda

labiyada erkeklerde penis ve skrotumda elefantiyazis görülebilir. LGV'deki lenfadenopatinin, herpes ve sifilizden farkı tek taraflı ve ağrısız olmasıdır.

Non LGV suşları ile de kadın ve erkekte farklı klinikler oluşabilir. *C.trachomatis* bulaşı erkeklerde asemptomatik seyredebilir ve bu olgular şikayetleri olmaması sebebi ile tedaviye başvurmadığından bulaştırıcılığa devam etmektedir. Semptomatik non gonokoksik üretritlerin (NGÜ) %30-50'sinden, post gonokoksik üretritlerin (PGÜ) çoğunluğundan *C.trachomatis* sorumludur. Klamidya üretritlerinin inkübasyon süresi 7-21 gündür. Beyaz, gri renkte üretral akıntı, dizüri, idrar inkontinansı görülür. Epididimit, prostatit, proktit gibi komplikasyonlar gelişebilir.

Kadınlarda non LGV suşları akut üretral sendrom, servisit, endometrit ve PEH'e neden olabilir. Akut üretral sendromda belirti olmayabilir. Dizürisi 1 haftadan uzun süren kadınlarda akla gelmelidir. Kültür negatif piyüri görülür. Endoservisit gelişen kadınların ise yarısından fazlası asemptomatik ya da vajinal akıntı, post-koital kanama, dizüri gibi şikayetleri mevcuttur. Tedavisiz kalan klamidyal endoservisitli olguların %40 'ında PEH görülür. Bir perihepatit tablosu olan Fitz-Hugh-Curtis sendromu gelişebilir. Yineleyen enfeksiyonlar sonucu tubalarda adezyon meydana gelişip infertiliteye neden olabilmektedir, mikrotübüloplasti sırasında alınan biyopsi örneklerinde etken izole edilebilmektedir. Klamidyal enfeksiyonlar gebe kadınlarda spontan abortus, erken membran rüptürü, prematürite ile ilişkili bulunmuştur. Gebelikte semptomatik ve asemptomatik enfeksiyon prevalansı %2-37'dir. (26) Tüm gebe kadınların ilk prenatal vizitte taranması önerilir.

5.4. Tanı

C.trachomatis' in tanısında sitolojik inceleme, hücre kültürü, antijen tayini, direkt floresan antikor (DFA), enzim immüno assay (EIA) ve nükleik antijen amplifikasyon testleri (NAAT) kullanılmaktadır. (27) Tanıda ilk akım idrar testi, endoserviks, vajinal veya üretral sürüntü kullanılır. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) sensitivitesi yüksek olması sebebi ile kullanımı önerilir. Spesifite ve sensitivitesi %100'dür. Tanıda üretrit yapan etkenler içersinde gonore dışı etkenlerin kültürde üremesi zordur. Bu sebeple klamidyal enfeksiyon tanısı konulurken intrauretral örnekten alınan örneğin mikroskopik incelemesinde polimorfonükleer hücreler saptanırken gram negatif diplokok görülmemesi *C.trachomatis* gibi etkenleri düşündürmektedir. Hücre kültürü McCoy hücre kültürüne inoküle edilerek yapılır. Kültür sensitivitesi %65'tir. Serolojik tanı için DFA, ELİSA ve DNA probları

kullanılarak yapılan nükleik asit hibridizasyon testlerinin sensitivitesi %70, spesifitesi %95'den fazladır. (28)

5.5. Tedavi

CDC 2021 yılında güncellenen CYBH rehberinde adolesan ve yetişkinlerin klamidyada tedavisinde doksisisiklin 2x100 mg/gün 7 gün boyunca uygulanmasını önermiştir. (14) Alternatif olarak azitromisin 1 gr oral tek doz ya da levofloksasin 1x500 mg/gün 7 gün boyunca kullanılabilir. LGV tedavisinde ise doksisisiklin tedavisi aynı dozda 3 haftaya uzatılır; azitromisin ise 1 gr/hafta 3 hafta uygulanır. Yapılan bir metaanalizde azitromisin ile tedavi başarısızlığı genç erkeklerde daha sık görülmüştür. Doksisisiklinin rektal klamidyada enfeksiyonunda hem kadın hem erkekte azitromisinden etkili olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur. Randomize rektal klamidyada vakalarında yapılan bir çalışmada MSM bireylerde doksisisiklinin %100 mikrobiyolojik kür sağlarken, azitromisin %74 mikrobiyolojik kür göstermiştir. (29) Doksisisiklin azitromisine bu çalışmalarda üstünlük gösterse de tedaviye devamı ve uyumu zor olacak hastalarda direk gözleyerek verilen tek doz azitromisin tercih edilebilir. Orafarengeal klamidyanın klinik önemi tam olarak bilinmediğinden bulaşa sebep olması sebebiyle tedavi verilmesi gerektiği, ancak taramaya gerek olmadığı CDC CYBH rehberinde belirtilmiştir. Tedavi başlanan hastaya bulaşı devam ettirmemesi amacıyla 7 gün cinsel ilişki yaşamaması belirtilir. (14)

Takip için kür sağlandığının gösterilmesi amacıyla kontrol testine ihtiyaç yoktur. Ancak şikayetler devam ediyorsa, reinfeksiyondan şüphe ediliyorsa tedavi bitiminden 4 hafta sonra tekrar NAAT testi tekrarlanabilir, daha kısa bir sürede tekrarlanması önerilmez. Çünkü cansız mikroorganizmalar yanlış pozitif sonuç verebilir.

Gebelerde doksisisiklin kontrendike olduğundan tedavide azitromisin 1gr oral tek doz kullanılır. Alternatif olarak amoksisilin 3x500mg/gün oral 7 gün boyunca uygulanabilir. Gebelerde tedaviden 4 hafta sonra kontrol NAAT testi yapılır, çünkü enfeksiyon devam ederse anne ve yenidoğanda ciddi sekillere neden olabilir.

6. Haemophilus ducrei

6.1 Etyoloji ve epidemiyoloji

Haemophilus ducrei gram negatif her iki ucu koyu, ortası açık renk boyanan mekik şeklinde hareketsiz bir basildir. Yumuşak şankr (ulcus molle)

ya da şankroid denilen hastalığa yol açar. Üremek için sadece X faktörüne gereksinimi vardır. Diğer Haemophilus türlerinden farklı olarak *H. ducrei*'nin in vitro koşullarda üremesi oldukça zordur. Bütün dünyada şankroid insidansı azalıyor görünmektedir. Genellikle gelişmekte olan ülke ve bölgelerde siktir. Güneydoğu Asya, Afrika, Güney Amerika'da, beyaz ırk olmayanlarda ve erkeklerde şankroid insidansı yüksektir. (28) Şankroid HIV bulaşı için risk faktörlerindedir.

6.2. Patogenez

Bakteri cinsel ilişki ile bulaştıktan sonra insan epitel hücrelerine tutunur, veziküller oluşturarak hücre içine girer ve ardından sitoplazma içine yerleşir. Bakteri vücuda girdikten iki hafta sonra da gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişir. Bakterinin invazyonu, endotoksinin uyardığı inflamatuvar yanıt ve geç tip aşırı duyarlılık yanıtı sonucunda da doku hasarı ve enfeksiyon belirtileri ortaya çıkar.

6.3. Klinik belirtiler

Hastalık daha çok erkeklerde görülür (%90), kadınlarda ise çoğu kez asemptomatik seyreder. İnkübasyon süresi 1-35 gündür. Hastalık genellikle ortalama 4-7 günlük inkübasyon periyodunun ardından genital bölgede çevresi eritemli bir papül ile başlar. Papül 2-3 gün içinde püstülleşir ve ardından açılarak çevresi düzensiz bir ülser meydana gelir.

Ülserler tipik olarak ağrılıdır, ülser tabanı yumuşak ve kanamaya eğilimlidir. Etrafında eritematöz halosu olan beyaz renkli, yüzeyi pürütlü, zımba ile delinmiş gibi çukurlaşmış ülserler karakterizedir. Ülserin çevresinde ise genellikle inflamasyon belirtileri bulunmaz. Ülserler erkeklerde daha çok penis gövdesinde, glansda ya da koronal sulkusda ortaya çıkarlar. Kadınlarda ise labia, vajina ve perianal bölgeler en sık etkilenir. Sifilizden farklı olarak ülserler soliter değil genellikle çok sayıdadır. Enfeksiyon olguların yarısında inguinal lenf bezlerine yayılır ve bu ağrılı lenfadenopatilerin %25-60'ı açılır. (30)

6.4. Tanı

Ülser zemininden alınan materyal gram boya ile boyanarak immünfloresan yöntemi ile incelenir. Gram ile boyalı preparatlarda balık sürüsü veya trenyolu izi şeklinde gram negatif bakterilerin görülmesi, uygun klinik bulgular ile birlikte ön tanı için yeterlidir. Kesin tanı ise materyalin kültürü ile konur. Ancak

duyarlılığı %80'dir. Bu nedenle kültürler özel besiyerlerinde yapılmalı ve en az 48 saat süreyle enkübe edilmelidir. Bu sebeple sifiliz ve herpes enfeksiyonu dışlanan kişilerde süpürarif inguinal lenfadenopati mevcutsa şankroid düşünülür. H. ducreyi güç üreyen bir bakteridir. 5% CO₂ 'li ortamda 33°C ila 35° C de enkübe edilmelidir. (31) FDA onaylı PCR testi bulunmamasına rağmen, piyasada ticari PCR test kitleri bulunmaktadır. PCR hızlı sonuçlar sağlamakla birlikte maliyeti ve testin karmaşıklığı nedeniyle pratik bir tanı aracı değildir. (30)

6.5. Tedavi

Tedavide azitromisin 1 g oral tek doz veya seftriakson 250 mg IM tek doz veya siprofloksasin 2x500 mg/gün oral 3 gün veya eritromisin 3x500 mg/gün oral 7 gün boyunca kullanılır. Azitromisin ve seftriaksonun tek doz avantajı vardır. Siprofloksasin ve eritromisin direnci bildiren yayımlar mevcuttur. Sünnetsiz ve HIV ile enfekte bireylerde enfeksiyon süresi tedaviye rağmen uzun sürebilir. Geniş ülserlerde iyileşme 2 haftayı bulabilir. Hastanın partneri ile 10 gün içerisinde cinsel ilişkisi olmuş ise şikayeti olup olmadığına bakılmaksızın partnerine de tedavi başlanmalıdır. Gebelik üzerine şankroidin olumsuz bir etkisi rapor edilmemiştir. Gebe hastalarda siprofloksasin tercih edilmemelidir.

7. Klebsiella granulomatis

7.1. Etiyoloji ve epidemiyoloji

Klebsiella granulomatis kapsüllü, gram negatif, sporsuz, hareketsiz, hücre içinde yaşayan bir bakteridir. İnsanlarda granüloma inguinale ya da donovanoz denilen cinsel yolla bulaşarak genital bölgede ülserler oluşturan hastalığa sebep olur. Wright ve giemsa ile boyandığında büyük mononükleer hücrelerin sitoplazmasında çengelli iğne görüntüsü oluşturur. Bu uçlardaki bu görünüme donovan cisimcikleri denir.

Hindistan, Güneydoğu Asya ve Güney Amerika'da görülür. Önceki yıllarda Avustralya'da endemik olsa da artık daha nadir görülür. Erkeklerde kadınlardan daha sık görülür. En sık görüldüğü yaş aralığı 20-40'tır. Hastalık çok bulaşıcı olmayıp tekrarlayan temaslarla oluşabilir.

7.2. Patogenez ve klinik belirtiler

İnkübasyon süresi ortalama 50 gündür, 8-80 gün arasında değişebilir. İnkübasyon sonrası genital bölgede küçük, ağrısız, papül yada nodül halinde başlar. Erkeklerde penis başı, kadınlarda vajinanın dış kısmında sık görülür. Bu

lezyon sonrasında kırmızı kenarlı granümatöz bir ülser halini alır. Ülserler kolayca kanar, birbiriyle birleşerek anüse doğru bıçak kesiği görüntüsü vererek uzanabilir. Bölgesel lenfadenopati yoktur. Çok sayıda subkutan nodüller oluşabilir.

Lezyonlar kendiliğinden skar bırakarak iyileşebilir. Ciddi vakalarda fibröz oluşumlar, lenfödem gelişebilir ve elefantiyazis görülür. Hematojen yolla nadir de olsa yayıldığında kemik ve eklem tutulumları, otit, beyin apseleri bildirilmiştir.

7.3. Tanı

Lezyondan alınan kazıntı örneklerinin Wright ve Giemsa boya ile incelenmesi önemlidir. Kültür uygulaması oldukça zor yapılabilmektedir. Biyopsi materyalinde enfekte epitel hücreleri içinde pembe kapsül ile çevrili ‘Donovan Cisimcikleri’ tanı için tipiktir. (32) Kültür ile üretmek oldukça zordur. NAAT testleri rutin uygulanmamakta, serolojik testler ise kullanışlı değildir.

7.4. Tedavi

Azitromisin 1 g/hafta oral ya da 500 mg/gün en az 3 hafta ya da lezyonlar tamamen iyileşene kadar uygulanır. Alternatif olarak doksisiklin 2x100 mg /gün oral veya eritromisin 4x500mg/gün oral veya Trimetoprim-sulfamethoksazol 2x 160 mg/800 mg/gün tedavi uygulanabilir. Yine tüm bu tedaviler en az 3 hafta ya da lezyonlar tamamen iyileşene kadar kullanılır. 6-18 ay sonrasında relaps görülebilir. Tanı konmuş hasta ile 60 gün içerisinde cinsel ilişkisi olan kişilere test ve tedavi önerilir. (14)

8. Mycoplasma genitalium

Bilinen en küçük bakterilerden biri olan *Mycoplasma genitalium* cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında daha çok adı anılır olmuştur. Özellikle de ergenler ve gençler arasında yaygındır. *M. genitalium* erkeklerde semptomatik ve asemptomatik üretrit neden olmaktadır. NGÜ’lerin %15-20, non klamidyal NGÜ’lerin %20-25, rekürren üretritlerin %40 etyolojik nedenidir. Erkeklerde olası komplikasyonları ile ilgili veri sınırlıdır. Kadınlarda ise servisit, PEH, erken doğum, spontan abortus, infertilite ile ilişkili bulunmuştur. Bu durumları iki kat artırdığı bildirilmiştir. (33) Kadınlarda sıklıkla asemptomatik seyredir. *M. genitalium* servisit olan kadınların %10-30’unda tespit edilir. PEH olan kadınların endometriyum ya da serviksinde PEH olmayanlara göre *M. genitalium* daha sık

saptanır. (34) Kadınlarda inferitilite ve gebelerde olası olumsuz etkileri ile ilgili veri yeterli değildir. Enfekte hastalarda HIV enfeksiyonu riskinde artmaktadır.

M. genitalium oldukça yavaş üreyen bir bakteridir, üremesi 6 ayı bulabilir. NAAT testleri idrar, penil meatal, endoservikal ve vajinal swab örneği ile yapılabilir. Tarama önerilmez ama servisit olan kadında ve tekrarlayan NGÜ olan erkekte test yapılması önerilir.

Tedavide hücre duvarı olmadığı için hücre duvarını hedef alan antibiyotikler etkisizdir. Yüksek düzeyde makrolid direnci görülmektedir. Eğer direnç testi yapılabiliriyorsa ve makrolid direnci yoksa doksisisiklin 2x100mg /gün oral 7 gün boyunca sonrasında azitromisin 1gr oral başlangıç dozu, 1x500mg 3 gün daha oral ilave doz uygulanmalıdır (toplam 2,5 gr).

Eğer direnç var ise doksisisiklin 2x100mg /gün oral 7 gün boyunca sonrasında moksifloksasin 1x400mg/gün oral 7 gün boyunca uygulanır. Eğer direnç test edilemiyorsa ve bir NAAT yöntemi ile *M. genitalium* tanısı konulmuş ise doksisisiklin 2x100mg /gün oral 7 gün boyunca sonrasında moksifloksasin 1x400 mg/gün oral 7 gün boyunca uygulanır. (14)

9. Herpes simpleks enfeksiyonları

Genital bölgede küme şeklinde görülen veziküler lezyonlarda sıklıkla herpes enfeksiyonundan şüphelenilir. Genital herpes ömür boyu süren kronik bir hastalıktır. HSV-1 ve HSV-2 adlı iki virüs bu enfeksiyona yol açar. Rekürren genital herpes olgularının çoğunda etken HSV-2'dir. Sifiliz ve şankroiddeki ülserler de aslında herpes enfeksiyonundakine benzerdir. HIV enfeksiyonu olan hastalarda ise lezyonların şekli ve klinik belirtileri farklı olabilir. (2) Ayrıca herpes enfeksiyonu HIV ile enfekte olma olasılığını iki kat artırmaktadır. Herpes saptanan hastalarda bu nedenle HIV de araştırılmalıdır.

Daha önce genital herpes enfeksiyon öyküsü olmayan kişi ilk herpes virüsü ile enfekte olduğunda ilk 3-4 gün lokal ve ateş , baş ağrısı myalji gibi sistemik belirtiler birlikte görülür. Lokal olarak ise ağrı, kaşıntı, dizüri, vajinal ya da üretral akıntı ve inguinal lenf bezinde hassasiyet görülür. Hem kadın hem erkekte ilk lezyonlar dış genital bölgede deriden kabarık ya da ülere lezyonlardır. Lezyonlar papül ya da vezikül şeklinde başlayıp hızla genital bölgeye yayılmaya devam eder. 15-20 gün sonra kabuklanarak iyileşir.

İlk epizot daha önceden seronegatif hastaların 5-14 gün inkübasyon süresinden sonra genital herpes ile enfekte olmasına denir. Başlangıç epizotu ise daha önceden HSV-2 antikörleri olan kişilerin ilk genital enfeksiyon

geçirmelerine denir. Rekürren herpes enfeksiyonunda ise belirtiler daha hafif ve lokaldır, kaşıntı ve hafif ağrı görülebilir. Epizot 4-5 gün sürer ancak 12-15 güne uzaması da mümkündür.

Tanıda lezyonların gözlenmesi önemlidir. Ağrılı, multiple, veziküler veya ülseratif lezyonlar HSV enfeksiyonu için tipiktir. Klinik tanı virolojik (PCR ve kültür) veya serolojik testlerle doğrulanmalıdır.

Genital lezyonlardan swap ile PCR yöntemiyle HSV DNA çalışılması en duyarlı ve spesifik testtir. (2) Mümkünse *T. pallidum* PCR ile beraber test edilerek sifiliz dışlanmalıdır. Virüs kültürünün sensitivitesi, özellikle rekürren lezyonlar için düşüktür, ayrıca lezyonlar iyileşmeye başladığında da hızla azalır. Kültürün sonuçlanması 2-4 gün sürer. Viral kültür izolatları ve PCR amplikonları enfeksiyona neden olan HSV tipini belirlemek için tiplendirilmelidir. Aktif lezyon varlığında virüs intermittan saçıldığı için PCR'da virüs tespit edilemeyebilir, bu durum herpes enfeksiyonunu dışlamaz.

HSV'ye karşı oluşan tipe spesifik olan ve olmayan antikorlar hastalık sonrası birkaç hafta içinde oluşur ve ömür boyu kalırlar. Tipe spesifik serolojik testler HSV spesifik glikoprotein G2 (HSV-2) ve glikoprotein G1 (HSV-1) temeline dayanır. Serolojik testler klinik şüphe varlığında istenmelidir ancak bu testlerle tarama yapılması önerilmemektedir. (9) IgM yeni enfeksiyonların tanısında kullanılabilir de rekürren epizot geçiren hastaların sadece %35'i IgM cevabı oluşturur. Bu sebeple tanıda sınırlı bir yeri vardır. (35)

Sistemik antiviral ilaçlar, ilk klinik atak ya da tekrarlayan ataklarda kullanıldıklarında ya da günlük baskılayıcı tedavi olarak kullanıldıklarında semptom ve belirtileri kısmen baskılayabilirler. Bununla birlikte bu ilaçlar ne latent virüsü eradike eder, ne de ilaç kesildikten sonra oluşan rekürrenslerin şiddetini, sıklığını ve riskini azaltır. Genital herpeste klinik yarar sağlayan 3 ilaç mevcuttur; asiklovir, valasiklovir ve famsiklovir. Valasiklovirin absorpsiyonu daha iyidir. famsiklovirin de biyoyararlanımı yüksektir. Antiviral ilaçlarla topikal tedavi çok az klinik yarar sağlar ve kullanılmaması önerilir.(14)

9.1. İlk Klinik Atak Genital Herpes Tedavi

Uzun süreli ve şiddetli semptomlara neden olabileceğinden ilk atak mutlaka tedavi edilmelidir.

Tablo 1: İlk klinik atak genital herpes enfeksiyonunda önerilen tedavi rejimi

Önerilen şemalar*
Asiklovir 400 mg oral, 3x1, 7-10 gün veya
Asiklovir 200 mg oral, 5x1, 7-10 gün veya
Valasiklovir 1 g oral, 2x1, 7-10 gün veya
Famsiklovir 250 mg oral, 3x1, 7-10 gün
*10 günlük tedaviden sonra iyileşme tam olmazsa süre uzatılabilir.

* Aydoğan K, Dicle Ö, Doğan B ve ark. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar tedavi rehberleri. 2015

9.2. Rekürren Genital Herpesde Süpresif Tedavi

Süpresif tedavi sık rekürrensleri olan hastalarda genital herpes rekürrens sıklığını %70-80 azaltır. (36) Sık atağı olan hastaların çoğunda epizodik tedaviden çok süpresif tedavi alanlarda yaşam kalitesi artmıştır. (37) Tek partnerde HSV genital enfeksiyon öyküsü mevcutsa bulaşmayı engellemek için sürekli kondom kullanımı ve ataklar sırasında cinsel ilişkiden kaçınmaları da önerilir.

Tablo 2: Rekürren Genital Herpesde önerilen süpresif tedavi rejimi

Önerilen şemalar
Asiklovir 400 mg oral, 2x1 veya
Valasiklovir 500 mg oral, 1x1* veya
Valasiklovir 1 g oral, 1x1 veya
Famsiklovir 250 mg oral, 2x1
*Valasiklovir 500 mg/gün çok sık rekürrensleri olanlarda (>10 atak/yıl) diğer valasiklovir ve asiklovir doz şemalarından daha az etkili olabilir.

* Aydoğan K, Dicle Ö, Doğan B ve ark. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar tedavi rehberleri. 2015

9.3. Rekürren Genital Herpesde Epizodik Tedavi

Rekürren herpes epizodik tedavisi, lezyonun birinci gününde ya da atakların takip ettiği prodrom döneminde başlanması gerekir.

Tablo 3: Rekürren Genital Herpesde önerilen epizodik tedavi rejimi

Önerilen şemalar
Asiklovir 400 mg oral, 3x1, 5 gün veya
Asiklovir 800 mg oral, 2x1, 5 gün veya
Asiklovir 800 mg oral, 3x1, 2 gün veya
Valasiklovir 500 mg oral, 2x1, 3 gün veya
Valasiklovir 1 g oral, 1x1, 5 gün veya
Famsiklovir 125 mg oral, 2x1, 5 gün veya
Famsiklovir 1 g oral, 2x1, 1 gün veya
Famsiklovir 500 mg oral, 1x1, 1 gün, takiben 250 mg, 2x1, 2 gün

*Aydoğan K, Dicle Ö, Doğan B ve ark. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar tedavi rehberleri. 2015

Hastalık seyri ciddi olanlarda örneğin pnömoni, hepatit, meningoensefalit olanlarda intravenöz (IV) asiklovir tedavisi başlanmalıdır. Asiklovir 5-10 mg/kg IV, 8 saatte bir, 2-7 gün veya klinik düzelme gözlenene kadar; toplam tedavi süresi en az 10 gün olacak şekilde uygulanır. HSV ensefalitinde ise 21 gün IV tedavi gerekir. Bozuk böbrek fonksiyonları asiklovir dozunun ayarlanmasını gerektirir.

HİV'li kişilerde önerilen günlük süpresif tedavi asiklovir 400-800 mg oral, 2-3x1 veya valasiklovir 500 mg oral, 2x1 veya famsiklovir 500 mg oral, 2x1 şeklindedir. HİV'li kişilerde önerilen epizodik enfeksiyon tedavisi ise asiklovir 400 mg oral, 3x1, 5-10 gün veya valasiklovir 1 g oral, 2x1, 5-10 gün veya famsiklovir 500 mg oral, 2x1, 5-10 gün şeklinde uygulanır. Hastalarda asiklovir direnci gelişir ise foskarnet (40-80 mg/kg IV, 8 saatte bir, klinik düzelme olana kadar) asiklovire dirençli genital herpes tedavisinde sıklıkla etkilidir.

Bütün hamile kadınlar genital herpes hikayesi bakımından sorgulanmalıdır. Sezaryen doğum yenidoğana HSV bulaşma riskini tamamen elimine etmese de, doğum sırasında rekürren herpes lezyonları olan kadınlar neonatal HSV enfeksiyon riskini azaltmak için sezaryen ile doğum yapmalıdırlar. Rekürren genital herpesli hamilelerde önerilen süpresif tedavi asiklovir 400 mg oral,

3x1 veya valasiklovir 500 mg oral, 2x1 şeklindedir. Tedaviye hamileliğin 36. haftasında başlanması önerilir. (38)

10. Human Papilloma Virüs (HPV)

Cinsel aktif bireylerin çoğu hayatlarında en az bir defa HPV ile enfekte olurlar. Onkogenik yüksek riskli HPV suşları HPV 16 ve 18'dir ve servikal, vajinal, vulvar, penil, anal, orofarengeal kanserlere neden olurlar, onkogenik özelliği olmayan suşlar ise (HPV 6 ve 11) anogenital siğil ve rekürren respiratuvar papillomatoza neden olur. (9) En az 40 tanesi genital bölgeyi enfekte edebilen, yaklaşık 100 kadar human papillomavirus (HPV) enfeksiyonu tanımlanmıştır. Birçok HPV enfeksiyonu kendini sınırlar.

Tanımda HPV lezyonları öncelikle klinik olarak teşhis edilir. Genital ya da anal bölgede tek ya da çok sayıda yumuşak, karnabahar görünümünde ağrısız lezyonlardır. Hücre kültürü yoktur. Virus varlığı servikal epitel gibi keratinize olmayan dokularda sitolojik methodlarla gösterilebilir. Sitolojinin tek başına sensitivite ve spesifitesi düşüktür. HPV DNA testleri ile desteklenmelidir.

Tedavide podofilotoksin krem, imikimod krem, kriyoterapi, trikloroasetik asit, elektrocerrahi, eksizyon, küretaj, lazer uygulanır. (11)

HPV'den korunmada aşılar önemli yer tutar. HPV'ye bağlı hastalıkları ve kanserleri iki HPV aşısı da engelleyebilir. Cervariks ve Gardasil aşıları servikal kanserlerin çoğuna karşı korur; Gardasil ayrıca çoğu genital siğillere karşı da koruma sağlar. HPV aşıları 11-12 yaşlarındaki erkek ve kız çocuklar için rutin olarak önerilir; her iki aşı da kız çocukları ve kadınlar için önerilirken, erkek çocuklar ve erkekler için yalnızca tek bir aşı (Gardasil) önerilir. (39) Bu aşılar güvenli ve etkilidir.

11. Trikomoniyazis

Trikomoniyazis, *Trichomonas vaginalis* adlı hareketli, kamçılı bir protozoondur. *T.vaginalis* intravajinal ya da intraüretal yerleşerek kadınlarda vajen ve servikste, erkeklerde de prostat ve üretrada enfeksiyona neden olur. *T. vaginalis* trofozoitlerinin, vücut dışındaki ortamlarda belli süreler canlı kalabilmesi, bu enfeksiyonun indirekt yollarla da bulaşmasına neden olabilmektedir.

T. vaginalis'in idrarda 20-32 saat, semen sıvısında ise 20-30 saat canlılıklarını koruduğunu gösteren, trofozoitlerinin şebeke suyu ve kuyu suyunda 16 saat, gazlı bez, tuvalet kağıdı ve süngerde 48 saat, semen sıvısı ve idrarda 30 saat canlı kalabildiklerini tespit eden çalışmalar mevcuttur. (40, 41)

Enfeksiyon, çoğunlukla erkeklerde olmak üzere her iki cinstede asemptomatik seyredilmekte ve cinsel yoldan bulaşan enfeksiyonlar arasında, kadınlarda en yaygın olan enfeksiyonlardan biridir. Vajinanın bu enfeksiyona direnci, normalde 3.8-4.4 olan pH'nın yükselip, asitliğin azalması ile düşmekte ve *Trichomonas vaginalis* 'lerin buraya yerleşmesine neden olmaktadır. En çok vajinaya yerleşen *T. vaginalis*, akut dönemde köpüklü, sarımsı, krem kıvamında, kötü kokulu bir akıntı ve şiddetli vajinal kaşıntıya sebep olmaktadır. Servikste erozyon ve vajen epitelinde enflamasyon mevcuttur.

Kuluçka dönemi 4-20 gün, ortalama 7 gündür. Semptomlar ve akıntının olduğu dönemde ve tedaviden sonra 1 haftaya kadar olan dönemde hasta bulaştırıcıdır. Sünnetli erkeklerin *T. vaginalis* enfeksiyonuna karşı azalmış riski bulunur. Vajinal duş trikomoniyazis de dahil birçok vajinal enfeksiyon riskini arttırdığından önerilmez. *T. vaginalis* enfeksiyonu HIV bulaşma riskini 2-3 kata kadar artırmaktadır. (42)

Tanıda direkt mikroskopik bakı ile koyulan *T. vaginalis* enfeksiyonunun tanısı, kültür yöntemi ile desteklenmektedir. Direk bakının duyarlılığı % 50-65 olup düşüktür. Kültürün duyarlılığı %95 olup daha yüksektir. *T. vaginalis* kültürü için bir çok besiyeri tanımlanmıştır ve trypticase-yeast extract-maltose (TYM) besiyeri bugün için iyi sonuç veren bir besiyeridir. (43) Ayrıca sensitivite ve spesifitesi yüksek olan NAAT testlerinin de tanıda kullanılması önerilir.

Tedavide metronidazol 2 gr oral, tek doz veya tinidazol 2 gr oral, tek doz önerilir. Alternatif olarak ise metronidazol 500 mg oral, günde iki kez, 7 gün süreyle uygulanır. Tinidazol daha yüksek maliyetli, yarı ömrü daha uzun, gastrointestinal yan etkisi daha az görülen ilaçtır. Trikomoniyazis geçirmiş ve tedavi edilmiş kadınlarda reenfeksiyon riski oldukça yüksek olduğundan tedavi bitiminden sonraki 3. ayda tekrar test yapılması önerilir. Metronidazol gebelerde düşük riskli iken tinidazol orta riskli kabul edilir ve önerilmez.

12. Kandidiyazis

Vulvovajinal kandidiyazis %90 *C. albicans* 'ın etken olduğu bir hastalıktır. Geri kalan tabloya ise %8 *C. glabrata* neden olur. *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. parapsilosis* de etkenler arasındadır. Erkeklerde candida türleri tarafından kolonize olabilir. Doğum çağındaki gebe olmayan asemptomatik kadınların %20-30 arasında candida mayaları tespit edilebilir.(44) Asemptomatik kadınlarda maya tespit edilmesi tedavi gerektirmez. (45)

Klinik olarak vulvovajinal sızlama, ağrı kaşıntı olarak belirti verir. Disparoni ve dizüride görülebilir. Akıntı geliıirse beyaz , kalın ve kremamsı ya da peynir kesıği gibi bir görüntüsü vardır.

Kandidiyazis olan kadınların vajinal pH'ı 4-4,5 arasındır. %10'luk KOH içeren ıslak preparat veya vajinal akıntı örneğinin gram boyamasında maya, hif ve psödohifler gösterilebilir. Kültür en duyarlı yöntem olsa da sonuçlanması 3 günü bulabilir. FDA onaylı PCR testi bulunmadığından tanıda kültür altın standart kabul edilmektedir.

Tedavide intravajinal olarak klotrimazol %1 krem (5 g, 7-14 gün) veya klotrimazol %2 krem (5 g, 3 gün) veya mikonazol %2 krem (5 g, 7gün) veya mikonazol %4 krem (5 g, 3 gün) veya mikonazol supozituar (100 mg, 7 gün) veya mikonazol supozituar (200 mg, 3 gün) veya mikonazol supozituar (1200 mg, 1 gün) veya tiokonazol %6,5 krem (5 g, 1 gün) veya oral olarak flukonazol (150 mg tb, tek doz) uygulanır. (14)

Tüm bu cinsel yolla bulaşan mikroorganizmaların dışında HBV, HCV, HIV, molluscum contagiosum gibi virüslerin de, *phthirus pubis*, *sarcoptes scabie* gibi parazitlerin de, *mycoplasma hominis*, *gardnerella vaginalis* gibi bakterilerin de cinsel yolla bulaş gösterebileceği bilinmektedir.

CYBH'nin önlenmesi ve kontrolünde sağlık eğitim programlarının organizasyonu ve düzenlenmesi gerekmektedir. Ayrıca hasta kişinin cinsel eşinin belirlenmesi, gerekirse tedavisinin verilmesi önemlidir. Aşı ile önenebilir HBV, HPV gibi etkenler için bağışıklamanın sağlanması gerekir. Uluslararası işbirliği gerekli olsa da ülkemizin kendine özel plan ve programlarının yapılması ve sürekliliği daha önemlidir.

Kaynaklar

1. Wagenlehner FME, Brockmeyer NH, Discher T, Friese K, Wichelhaus TA. The presentation, diagnosis and treatment of sexually transmitted infections. Dtsch Arztebl Int. 2016; 113: 11–22.
2. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
3. Cohen MS. Sexually transmitted diseases enhance HIV transmission: no longer a hypothesis. Lancet. 1998;351(suppl 3):5-7.
4. Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü.
<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/> Erişim tarihi 20 Eylül, 2022.
5. Ayşe Wilke Topçu, Güner Söyletir, Mehmet Doğanay. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3.basım. Türkiye:Nobel Tıp Kitabevleri. 2008. S1570-1578.
6. Pelling RW, Hook EW 3rd. The pathogenesis of syphilis: the great mimicker, revisited. J pathol. 2006; 208:224-232.

7. Norris SJ, Pope V, Johnson RE, Larsen SA. Treponema and other human host-associated spirochetes. In:Murray PR, BaronEJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC eds. Manual of clinical microbiology. 8th ed. Washington: ASM;2003.955-971.

8. Scholsberg Goh BT. Syphilis in adults. Sex transm infect. 2005;81: 448-52.

9. Ayvaz G ve Kaygusuz S. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklarda Tanı ve Tedavi. Kırıkkale Ün Tıp Derg. 2021;23(1):143-156.

10. Hutchinson CM, Hook EW. Syphilis in adults. Med clin North Am.1990,74(6),1389-1416.

11. Tramont EC. Treponema pallidum(syphilis). In:Mandell GL, Bennet JE,Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier inc:2005:2768-2785.

12.Aydoğan K, Dicle Ö, Doğan B ve ark. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar tedavi rehberleri. 2015.

13. Hollier LM, Cox SM. Syphilis. Semin perinatol, 1998;22(4):323-331.

14. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, ve ark. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep 2021;70 / 4: 39-80.

15. See S, Scott EK, Levin MW. Penicillin induced Jarich-Herxheimer reaction. Ann Pharmacother. 2005;39(12):2128-2130.

16. Clement ME, Okeke NL, Hicks CB. Treatment of syphilis: a systematic review. JAMA. 2014;312(18):1905-17.

17. WHO guidelines for the treatment of Neisseria gonorrhoeae.

www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/gonorrhoea-treatment-guidelines/en/

Erişim tarihi 15 Eylül, 2022.

18. Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü gonore istatistiği.

<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/gonore/liste/gonore-istatistik.html> Erişim tarihi: 20 Eylül,2022.

19. Zarakolu P, Sakızlıgil B, Cakır B, Unal S. The point prevalence of gonorrhoea among registered sex workers in Ankara, Turkey. Int J STD AIDS. 2002; 13: 52.

20. Yiğit G. Neisseria gonorrhoea: Gonore ve antibiyotik direnci. Jour Turk Fam Phy. 2016; 07 (1): 06-15.

21. Fuchs W, Brockmeyer NH. Sexually transmitted infections. Journal of Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). 2014;451-453.

22. Birrell JM, Gunathilake M, Singleton S, Williams S, Krause V. Characteristics and impact of disseminated gonococcal infection in the “Top End” of Australia. *Am J Trop Med Hyg* 2019;101:753–60.
23. Lewis DA, Sriruttan C, Müller EE, ve ark. Phenotypic and genetic characterization of the first two cases of extended-spectrum cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in South Africa and association with cefixime treatment failure. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:1267–70.
24. Kreisel KM, Spicknall IH, Gargano JW ve ark. Sexually transmitted infections among US women and men: Prevalence and incidence estimates, 2018. *Sex Transm Dis.* 2021; in press
25. CDC chlamydia STD fact sheet
<https://www.cdc.gov/std/chlamydia/stdfact-chlamydia-detailed.htm#>
Erişim tarihi 15 Eylül, 2022.
26. Hardy PH, Hardy JB, Mellef, ve ark. Prevalence of six sexually transmitted disease agent among inner-city adolescents and pregnancy outcome. *Lancet.* 1994; 2: 333-7.
27. Öztoklu İ, Yücel A. Chlamydia Trachomatis Enfeksiyonları Ankara Medical Journal, Cilt: 12, Sayı: 1, 2012.
28. Kaya C, Yılmaz M, Şatroğlu H. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklarda Güncel Yaklaşımlar (CYBH): Derleme. *T Klin J Gynecol Obst.* 2001, 11: 1-1.
29. Kong FY, Tabrizi SN, Law M ve ark. Azithromycin versus doxycycline for the treatment of genital chlamydia infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 193–205.
30. Yılmaz G, Ertumç B, Kaya S. ve ark. Cinsel yolla bulaşan hastalıklar, ÜCD Güncelleme Serileri. Temmuz 2017; Cilt: 6: Sayı:3.
31. Alfa M. The laboratory diagnosis of *Haemophilus ducreyi*. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005 Jan-Feb; 16(1): 31–34.
32. Belda JW. Donovanosis. *An Bras Dermatol.*2020;95(6):675-83.
33. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;61: 418–26.
34. Bjartling C, Osser S, Persson K. *Mycoplasma genitalium* in cervicitis and pelvic inflammatory disease among women at a gynecologic outpatient service. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:476.e1–8.
35. Mabey DC, Wall RA, Bello CS. Aetiology of genital ulceration in the Gambia. *Genitourin Med.* 1987;63: 312–5.

36. Diaz-Mitoma F, Sibbald RG, Shafran SD ve ark. Oral famciclovir for the suppression of recurrent genital herpes: a randomized controlled trial. Collaborative Famciclovir Genital Herpes Research Group. JAMA 1998;280:887-92.

37. Bartlett BL, Tyring SK, Fife K ve ark. Famciclovir treatment options for patients with frequent outbreaks of recurrent genital herpes: the RELIEF trial. J Clin Virol. 2008; 43: 190-5.

38. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. Obstet Gynecol. 2007 Jun;109:1489-98.

39. CDC Vaccines <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hpv> Erişim tarihi 20 Eylül 2022

40. Girginkardeşler N, Limoncu E, Ok ÜZ, Özbilgin A. Trichomonas vaginalis'in semen sıvısı ve idrarda yaşama süresi. T Parazitol Derg, 1996, 20 (3-4): 345-348.

41. Karaman Ü, Atambay M, Aycan ÖM, Daldal N. Trichomonas vaginalis'in çeşitli ortamlarda ve farklı ısılarda yaşam süresi. T Parazitol Derg, 2004. 28(1): 18-20.

42. McClelland RS, Sangare L, Hassan WM ve ark. Infection with Trichomonas vaginalis increases the risk of HIV-1 acquisition. J Infect Dis. 2007;195:698-702.

43. Altıntaş K. Tıbbi Genel Parazitoloji ve Protozooloji. Medical Network-Nobel Yayınları.1997. s. 117 -122.

44. Willems H, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. Vulvovaginal candidiasis: a current understanding and burning questions. J Fungi. 2020;6:27

45. Achkar JM, Fries BC. Candida infections of the genitourinary tract. Clin Microbiol Rev. 2010; 23: 253–73.

BÖLÜM III

BRUSELLOZ

Brucellosis

Pınar YÜRÜK ATASOY

(Uzm. Dr.), Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
E-mail: pinaryuruk@windowslive.com
ORCID: 0000-0001-7769-247X

1. Giriş

Bruselloz primer olarak ot yiyen hayvanların (sığır, domuz, koyun, keçi, deve) hastalığı olup, enfekte hayvanlardan insanlara bulaşan bir zoonozdur. Dalgalı (ondülan) ateş, Akdeniz ateşi veya Malta ateşi, Cebelitarık kayalı humması, Girit humması gibi isimlerle de bilinir.

2. Tarihçe

Brusellozun tarifi ilk olarak 1861 yılında Marston tarafından yapılmış, 1887 yılında Sir David Bruce Malta adasında ‘Malta Ateşi’ inden ölen askerlerin dalaklarından etkeni *Micrococcus melitensis* adı ile izole etmiştir. 1914 de *B. abortus* sığırlarda, *B. suis* domuzlarda izole edilmiştir. 1920’li yıllarda bu türlerin birbiriyle ilişkileri anlaşılmış ve *Brucella* olarak isimlendirilmiştir. (1) Sonraki yıllarda *B. suis* domuz ve ren geyiğinde, *B. canis* köpek, tilki ve çakallarda izole edilmiştir.

3. Epidemiyoloji

Brucella enfeksiyonları, endemik olarak en sık Latin Amerika, Afrika, Akdeniz havzası, Orta Doğu ve Batı Asya başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olan bir zoonozdur. *Brucella* içinde 10 tür vardır ve bunların dördü (*Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Brucella canis*) insan hastalıkları ile ilişkilidir. *B. abortus* sığırları, *B. melitensis* keçi ve koyunları, *B. suis* domuz ve

ren geyiğini, *B.canis* köpek, tilki ve çakalları enfekte eder ve rezervuar olarak kullanır. İnsanda en sık hastalık oluşturan tür *B.melitensis*'dir.

Sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ters orantılıdır. Bruselloz genç nüfusta daha sık görülür, vakaların %60'ı 13-40 yaş arası, %16'sı 40-60 yaş arası ve %2,5'i 60 yaş ve üzeridir. (2)

Dünya genelinde yıllık 500,000 yeni bruselloz vakası görüldüğü tahmin edilmektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2017 yılında yeni 6457 vaka görülmüş olup hastalığın morbidite hızı 7,99/100.000 olarak bildirilmektedir. (3)

Bruselloz hayvanlarda hafif veya asemptomatik taşıyıcılığa neden olur. Ayrıca erkek ya da dişi oluşlarına göre kısırılık ve düşük nedeni olabilir. Bakteriler enfekte hayvanların süt, idrar ve gebelik ürünleri ile atılır. Bu hayvanlar ve etleri ile doğrudan temas veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile insanlar enfekte olur. Ayrıca brusellozda mesleksi uğraş olarak risk taşıyan gruplar; hayvan yetiştiricileri, veteriner hekimler, mezbaşa işçileri ve laboratuvar çalışanlarıdır. (4)

4. Etkenin Fizyolojik Yapısı ve Patogenez

Brucella enfeksiyonları, endemik olarak en sık Latin Amerika, Afrika, Akdeniz havzası, Orta Doğu ve Batı Asya başta olmak üzere tüm dünyada yaygın olan bir zoonozdur. *Brucella* içinde 10 tür vardır ve bunların dördü (*Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Brucella canis*) insan hastalıkları ile ilişkilidir. *B.abortus* sığırları, *B.melitensis* keçi ve koyunları, *B.suis* domuz ve ren geyiğini, *B.canis* köpek, tilki ve çakalları enfekte eder ve rezervuar olarak kullanır. İnsanda en sık hastalık oluşturan tür *B.melitensis*'dir.

Sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ters orantılıdır. Bruselloz genç nüfusta daha sık görülür, vakaların %60'ı 13-40 yaş arası, %16'sı 40-60 yaş arası ve %2,5'i 60 yaş ve üzeridir. (2)

Dünya genelinde yıllık 500,000 yeni bruselloz vakası görüldüğü tahmin edilmektedir. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2017 yılında yeni 6457 vaka görülmüş olup hastalığın morbidite hızı 7,99/100.000 olarak bildirilmektedir. (3)

Bruselloz hayvanlarda hafif veya asemptomatik taşıyıcılığa neden olur. Ayrıca erkek ya da dişi oluşlarına göre kısırılık ve düşük nedeni olabilir. Bakteriler enfekte hayvanların süt, idrar ve gebelik ürünleri ile atılır. Bu hayvanlar ve etleri ile doğrudan temas veya pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi ile

insanlar enfekte olur. Ayrıca brusellozda mesleki uğraş olarak risk taşıyanlar hayvan yetiştiricileri, veteriner hekimler, mezbaħa işçileri ve laboratuvar çalışanlarıdır. (4)

5. Etkenin Fizyolojik Yapısı ve Patogenez

Brusellalar küçük (0,5 x 0,6-1,5 µm), hareketsiz, sporsuz, kapsülsüz, tek tek ve bazen uç uca zincirler oluşturan, intrasellüler, gram-negatif aerop kokobasillerdir. Bu organizma kültürde yavaş olarak ürer (bir hafta veya daha fazla) ve genellikle zengin kompleks besiyerlerine ihtiyaç duyar. Fagositler içinde ve serumda öldürücü etkiden kaçarak yaşayabilen hücre içi patojenlerdendir.

Brusella lipopolisakkariti (LPS) serolojik tanı testlerinin temelini oluşturur. Ancak *Escherichia coli* O116-117, *Francisella tularensis*, *Salmonella* O30, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Vibrio cholerae* O1 ve *Yersinia enterocolitica* O9 LPS'leri ile çapraz reaksiyon göstermektedir. (5)

Brusella genellikle enfekte hayvanlardan elde edilen pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri ile sindirim yolundan alınır. Diğer giriş yolları deri, konjonktiva, solunum yoludur. İnkübasyon süresi bakteri sayısına ve alım yoluna göre değişmektedir; genellikle 2 ile 4 haftadır; bazen, birkaç ay kadar uzun olabilir. (4)

Organizmaya alındıktan sonra monosit ve makrofajlar tarafından fagosit edilir. *Brusellalar* fagozom-lizozom birleşmesini engelleyerek, intrasellüler toksik enzimlerin salınımı önleyerek, TNF-α üretimini baskılayarak ve katalaz ve süperoksit dismutaz üreterek fagositik hücreler içinde canlılığını sürdürür ve çoğalır. Bölgesel lenf bezlerinde çoğalan bakteri sonrasında karaciğer, dalak, lenf bezleri, kemik iliği, böbrek gibi retiküloendotelial sisteme tropizm eğilimi gösterir. (6) Bakteri bu organlarda granülom oluşumunu indükleyen proteinler salgılar ve yıkıcı değişiklikler oluşturarak hastalığın ilerlemesine neden olur. Etken hayvanlarda ise eritriol desteği ile plasentada üremekte, sıklıkla düşüklere yol açmaktadır.

Brusella konakta hem hüresel hem de humoral immün yanıtı uyarır. Akut enfeksiyonda ilk haftalarda IgM sınıfı antikorlar saptanır. Hastalığın ikinci haftasından itibaren IgG sınıfı antikorlarda artış göstermeye başlar. Tedavi ile başlangıçtan itibaren altıncı aya doğru minimale inerler ya da kaybolurlar. Tedavi edilmeyen olgularda IgG sınıfı antikorlar en az 1 sene yüksek kalır. Bazı olgularda düşük titredeki IgM'ler aktif enfeksiyon olmaksızın aylarca ya da yıllarca devam edebilir. Bu antikorların titrelerinin devam etmesi ya da yeniden yükselerek ortaya çıkması nüksü (relaps) akla getirir. (7)

6. Klinik Tablolar

Brusella enfeksiyonunda titreme ile yükselen ateş, aşırı terleme (güçlü, tuhaf, küflü bir koku ile karakterize), baş ağrısı, kırıklık, halsizlik, kilo kaybı, bel ve vücut ağrıları gibi özgül olmayan belirtiler görülebilir. Olgularda en sık rastlanan bulgular ise; ondülan ateş, hepatomegali, splenomegali, lenfadenopati, artraljidir. (8)

Maruziyetten sonra klinik olarak subklinik, akut, subakut, kronik seyir görülebilir. Subklinik brusellozda (asemptomatik taşıyıcılık) semptom ve bulgular olmaz iken serolojik testler pozitifdir. Bu seyir özellikle enfekte hayvanlar ile yakın teması olan mezbaha çalışanları, veteriner hekimler ve hayvancılıkla uğraşanlarda görülür.

Hastaların yaklaşık yarısında tipik form olan akut hastalık gelişir. Hastalarda soğuk algınlığı benzeri özgül olmayan belirtiler olabileceği gibi, yarısında başlangıç anidir. Özellikle risk gruplarında gün içinde üşüme ve titreme ile yükselen ateş, geceleri bol terleme ile düşer. Her gün yarım derecelik artışlarla yükselen ateş, sonraki günlerde azalarak normale iner. Üç- beş günlük ateşsiz dönemden sonra ateş seyri tekrarlanır (ondülan ateş). Beraberinde kas ağrısı ve özellikle sakroiliak, kalça, omuz, diz, el ve ayak bileklerinin tutulduğu eklem ağrıları eşlik eder. Genelde tek eklem tutulumu görülür. Tedavi edilmeyen akut brusellozlu olgular subakut forma geçebilir. Subakut form pek çok klinik tabloyu taklit edebilir; özellikle yorgunluk, sinirlilik, baş ve bel ağrıları ile ondülan ateş ortaya çıkar. Fizik muayene genelde normaldir. Akut ve subakut formda en sık görülen fizik muayene bulguları splenomegali (%20-30), hepatomegali (%20), servikal ve aksiller bölgede lenfadenopatidir (%12,21). (9)

Akut formun tedavisi sonrası birkaç ay içinde yeniden ortaya çıkan *brusella* enfeksiyonları nükse ya da reenfeksiyona bağlıdır. Semptomların en az 1 yıl sürdüğü olgular ise kronik form olarak adlandırılır. Çoğunluğunu başlangıçta uygun tedavi edilmemiş veya kemik, eklem, karaciğer ve dalakta fokal süpüratif tutulumlu hastalar oluşturmaktadır. Bu hastalarda özellikle halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, uykusuzluk, emosyonel labilite, vücut ağrıları, baş ağrısı, depresyon gibi belirtiler görülür. (10,11)

7. Komplikasyonlar

Brusella akut sistemik belirtilerin yanı sıra özgül organ tutulumları ile de karşımıza çıkabilir (%30). (12) Osteoartiküler hastalık, fokal brusellozun en yaygın şeklidir; brusellozlu hastaların %70'e varan kısmında görülür. (13)

Artrit, spondilit, osteomyelit, tenosinovit, bursite neden olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında sakroileit en sık bildirilen komplikasyondur. Ayrıca nadir olarak paraspinal apse, psoas apsesi gibi komplikasyonlara da neden olabilir. (11,14) Periferik artrit genellikle dizleri, kalçaları ve ayak bileklerini tutar, protez eklemler de etkilenebilir. Spondilit, brusellozun ciddi bir komplikasyonudur; daha yaşlı hastalarda ve tedaviden önce uzun süreli hastalığı olanlarda daha yaygındır. Lomber vertebralarda torasik ve servikal vertebralardan daha sık tutulur. Spondilit sıklıkla tedaviden sonra kalan hasarla ilişkilidir. (13)

Genitoüriner tutulum, fokal brusellozun ikinci en yaygın şeklidir; vakaların yüzde 10'una varan oranlarda görülür. (15) Erkeklerde orşit ve epididimit en sık görülen belirtilerdir; prostatit ve testis apsesi daha az görülür. Ayrıca sistit, interstisyel nefrit, glomerülonefrit, tubaovaryan apse ve böbrek apsesi yapabilir. (16)

Nörolojik tutulum vakaların yüzde 10'una varan oranlarda ortaya çıkar. (15) Belirtiler arasında menenjit (akut veya kronik), ensefalit, beyin apsesi, miyelit, radikülit, nörit (kraniyal veya periferik sinirlerin tutulumu ile) ve psikoz bulunur. (17) Bazen menenjit tek klinik belirti olabilir ve özellikle hastalığın geç döneminde ortaya çıkar.

Kardiyovasküler tutulum, vakaların yüzde 3'ünde görülür. (18) Endokardit, miyokardit, perikardit, endarterit, tromboflebit ve/veya aort veya ventriküllerin mikotik anevrizmasını içerebilir. Endokardit en yaygın kardiyovasküler komplikasyondur (vakaların %1-2'si) ve bruselloza atfedilebilen ana ölüm nedenidir (19,20)

Pulmoner semptomlar vakaların yaklaşık dörtte birinde ortaya çıkar. Bronşit, interstisyel pnömoni, lobar pnömoni, akciğer nodülleri, plevral efüzyon, hiler lenfadenopati, ampiyem veya apse görülebilir. (20,21)

Oküler tutulum nadirdir; üveit en yaygın şeklidir. Diğer belirtiler arasında keratokonjonktivit, kornea ülserleri, iridosiklit, nummular keratit, koroidit, optik nörit, papilödem ve endoftalmi yer alır. (22)

Dermatolojik belirtiler vakaların %10'una kadar ortaya çıkar. Bulgular maküler, makülopapüler, skarlatiniiform, papülönodüler ve eritema nodozum benzeri döküntüler, ülserasyonlar, peteşi, purpura, granülomatöz vaskülit ve apseleri içerebilir. (15,19,20)

Bruselloz nadir de olsa kolit, ileit, kolesistit, pankreatit, spontan bakteriyel peritonit nedeni olabilir. (4)

Tedaviyi takiben nüks oranı yüzde 5 ila 15'tir. (23) Nüks genellikle tedavinin tamamlanmasını takip eden ilk altı ay içinde ortaya çıkar, ancak

12 ay sonrasına kadar da ortaya çıkabilir. Nüksün nedenleri arasında yetersiz antibiyotik rejimi, yetersiz antibiyotik tedavisi süresi, tedaviye uyum eksikliği veya lokal enfeksiyon odakları yer alır. (13) Antibiyotik direncine bağlı nüks nadirdir.

8. Laboratuvar Bulguları

Brusellozun laboratuvar bulguları arasında anemi, lökopeni veya rölatif lenfositozlu lökositoz ve trombositopeni gibi hematolojik anormallikler ve trombositopeni yer alabilir. Karaciğer enzimlerinde yükselme çok yaygındır. Bu yüksek seviyeler karaciğer tutulumunun ciddiyetini yansıtabilir ve klinik olarak hepatomegali ile korelasyon gösterebilir. (7,8,19)

Beyin omürilik sıvısında (BOS) pleositoz (10 ila 200 beyaz kan hücresi, ağırlıklı olarak mononükleer hücreler), protein artışı, düşük veya normal glukoz seviyesi ile herhangi bir titrede antikor gösterilmesi ile tanı konulur. BOS kültürlerinde genelde üreme olmaz.

Genitoüriner tutulum durumunda piyüri görülebilir; organizma idrar kültüründe üretilir. (24)

9. Tanı

Brusellozun semptom ve bulguları spesifik değildir. Bu nedenle ilgili epidemiyolojik maruziyet (mesleksi uğraş, zootik bölgeye seyahat, pastörize edilmemiş süt ürünleri tüketimi) sorgulayan öykü önemlidir. Tanı için genellikle kültür ve seroloji gereklidir.

Bruselloz, triptoz besiyerinde kan kültürleri ile teşhis edilebilir; ancak, *Brucella*'nın yavaş büyüyen doğası nedeniyle, kültürlerin pozitif hale gelmesi bir hafta veya daha uzun sürebilir. Bruselloz tanısı için kan kültürünün duyarlılığı %15- 70'tir. (25) Kemik iliği kültürü, kan kültürlerinden daha yüksek bir verime sahiptir, çünkü retiküloendotelyal sistem yüksek konsantrasyonda brusella barındırır. (26)

Bruselloz tanısı için lipopolisakkarit veya diğer antijenlere karşı antikor tespitini sağlayan çeşitli serolojik yöntemler kullanılmıştır. Serolojik sonuçlar, klinik sunum ve epidemiyolojik veriler ile yorumlanmalıdır. (26) En yaygın testler standart aglütinasyon testi (SAT) ve enzime bağlı immünosorbent testleridir (ELISA'lar). Başlangıç titresini düşükse tekrarlanan serolojik test önerilir. Uyumlu bir klinik sunumla birlikte 1:160'tan yüksek titreler enfeksiyonu düşündürür. 1:320'den yüksek titreler, özellikle endemik bölgelerde daha spesifik olarak kabul edilir.

Komplike ve/veya kronik enfeksiyonu olan hastalar için en faydalı olabilecek testler arasında 2-merkaptetanol (2-ME) aglütinasyon testi, immüno-yakalama aglütinasyon (Brusella capt) testi ve indirekt Coombs testi yer alır. Kesin bruselloz tanısı; kandan, vücut sıvılarından (idrar, beyin omurilik sıvısı, eklem sıvısı ve plevral sıvı) veya dokudan (kemik iliği veya karaciğer biyopsisi gibi) organizma kültürü veya 2 hafta arayla alınan akut ve nekahat fazı serum örnekleri arasında *brucella* antikor titresinde dört kat veya daha fazla artış ile konur. (7,26,27) Ek testler, tarama testlerini (Rose Bengal aglütinasyon testi ve immünokromatografik lateral akış testi) içerir.

Şimdiye kadar bruselloz tanısı için moleküler testlerin geliştirilmesi umut vericidir, ancak bu henüz rutin bir tanı aracı değildir. (17,28) Bu moleküler teknikler veteriner hekimlikte ve türleri ayırt etmede kullanılır. İnsan kan örneklerinde *Brucella* türlerinin hızlı tespiti ve teşhisi için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testleri geliştirilmiştir. (29) İki ana genetik hedef, *Brucella* geni BCSP31 ve 16S-23S rRNA operonudur.

Radyografik görüntüleme, bruselloz belirti ve semptomları olan hastaların değerlendirilmesinde faydalı olabilir, ancak kesin tanıyı sağlamaz. Spondilitin değerlendirilmesi için manyetik rezonans görüntüleme tercih edilen görüntüleme çalışmasıdır; diğer modaliteler arasında düz radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve kemik sintigrafisi yer alır. (30) Spondilitli hastalarda görüntülemeye disk aralığında daralma, kemik yıkımı ve skleroz görülebilir. Pedro Pons belirtisi, lomber vertebranın anterior superior yüzünün osteofitoz ile aşınması, *brucella*'nın neden olduğu spondilodiskit ile ilişkilidir.

Bazı hastalarda tanı koymak için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi gerekebilir. Karaciğer granülomu olan hastada tanı için örnek almak için perkütan karaciğer biyopsisi gerekebilir. Karaciğer biyopsi örneklerinin analizi, granülomatöz hepatit ve hepatik mikroapseleri ortaya çıkarabilir.

Şüpheli endokardit durumunda ekokardiyografi yapılmalıdır.

10. Tedavi

Bruselloz tedavisinin amacı hastalığı kontrol altına almak ve komplikasyonları, relapsları, sekelleri ve mortaliteyi önlemektir. Bruselloz tedavisinin genel prensipleri arasında asidik hücre içi ortamlarda etkinliği olan antibiyotiklerin kullanımı (doksisisiklin ve rifampin gibi), kombinasyon tedavisinin kullanılması (monoterapi ile yüksek relaps oranları verilir) ve uzun süreli tedavi yer alır. (31) Ayrıca kombinasyonda seçilecek ilaçlardan en az biri hücre içine iyi geçebilen bir ilaç olmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü doksisisiklin

ve rifampisin kombinasyonunu önermektedir. Tetrasiklinler küçük çocuklar ve fetüsler için toksik olduğundan; 8 yaş altı çocuklar ve hamile kadınlarda doksisisiklin, trimetoprim-sülfametoksazol ile değiştirilmesi önerilir.

Brusellozlu erişkinlerin tedavisine yönelik rejimler (spondilit, nörobruselloz veya endokardite bağlı fokal hastalık yokluğunda) şunları içerir:

Doksisisiklin (oral) 6 hafta + streptomisin (parenteral) ilk 14 - 21 gün

Doksisisiklin (oral) 6 hafta + gentamisin (parenteral) ilk 7 - 10 gün

Doksisisiklin (oral) + rifampin (oral), her ikisi de 6 hafta

Yetişkinler için *brucella* spondilit tedavisi en az 12 haftalık antibiyotik tedavisinden oluşmalıdır. (32) Kalıcı semptomları ve/veya radyografik bulguları olan hastalarda, bireysel hasta koşullarına bağlı olarak tedavi süresi 12 haftanın üzerine uzatılmalıdır.

Nörobrusellozlu yetişkinler ve ≥ 8 çocuklar için ilk 4 ila 6 hafta seftriakson, PLUS rifampin ve doksisisiklin ile her ikisi de en az 12 hafta tedaviyi tercih ediyoruz; tedavi süresi genellikle 4 ila 6 aya kadar uzar. (33) Tedavi süresi, klinik değerlendirme, beyin omurilik sıvısı bulguları ve takip radyografik görüntüleme dahil olmak üzere bireysel hasta koşullarına göre ayarlanmalıdır.

Brucella endokardit tedavisine optimal yaklaşım belirsizdir. Genel olarak, *Brucella* endokarditli hastaların çoğunda, doksisisiklin/rifampisin ya da doksisisiklin/ko-trimaksazol ve cerrahinin (kapak replasmanı) bir kombinasyonunu gerekir. (33)

Spinal instabilite, nörolojik defisit kalıcılığı veya ilerlemesi, vertebral kollaps veya lokalize apse (epidural veya paravertebral) durumunda cerrahi düşünülebilir. (14)

11. Korunma ve Kontrol

İnsan brusellozunun kontrolü çiftlik hayvanlarındaki hastalığın kontrolü ve eradikasyonu ile sağlanır. Bunun için serolojik testler ile hasta hayvanların sistematik olarak tanımlanması, eliminasyonu, sağlıklı olan hayvanların aşılması yapılmalıdır. Hayvan sürülerinde enfeksiyonun önlenmesi için canlı atenüe *B.abortus* ve *B.melitensis* aşıları başarı ile uygulanmaktadır. İnsan bağışıklaması için güvenli, efektif bir aşı bulunmamaktadır.

Pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmemesi, klinik laboratuvarlarda uygun güvenlik önlemlerinin alınması (sınıf III önlemler) ve mezbaha personelinin koruyucu giysiler ile çalışması, enfekte hayvanların ölüleri ve çıkartıları ile temas edilmemesi brusellozun önlenmesi için gerekli önlemlerdir.

Kişiden kişiye bulaşma olasılığını azaltmak için hastalara korunmasız cinsel ilişkiyi önce tedavinin tamamlanmasını beklemeleri tavsiye edilmelidir; Semende *brucella* organizmaları tespit edilmiştir ve tedavinin başlamasından sonra cinsel yolla bulaşma riskinin ne kadar süre devam ettiği bilinmemektedir. (34) Brusellozlu emziren kadınlara tedavi tamamlanana kadar emzirmeyi bırakmaları tavsiye edilmelidir.

Bir indeks vakanın hane halkı üyelerinin taranması, tanınmayan vakaların tespit edilmesini sağlayarak erken tedaviyi ve komplikasyonların önlenmesini kolaylaştırır. (35) Bir indeks vakanın hane halkı üyeleri, bruselloz serolojik testinin belirti ve semptomları için klinik değerlendirmeden geçmelidir (6 ve 12. haftalarda tekrar testi ile); ilgili klinik belirtiler geliştirirlerse tıbbi yardım almaları konusunda bilgilendirilmelidirler. Semptomatik bireyler, ayrıca tartışıldığı gibi ek tanısal değerlendirmeden geçmelidir.

Kaynakça

1. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3. Baskı. Türkiye: Nobel tıp kitapçevleri; 2008.
2. Fallatah SM, Oduloju AJ, Al-Dusari SN, Fakunle YM. Human brucellosis in Northern Saudi Arabia. Saudi Med J. 2005 Oct;26(10):1562-6.
3. Dünya Sağlık Örgütü. <http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf>. Erişim tarihi 22 Eylül 2022.
4. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Infectious diseases. Philadelphia: N.B.Saunders company;1998.
5. Smith J.A. Brucella Lipopolysaccharide and Pathogenicity: The Core of the Matter. Virulence.2018; 9:379–382.
6. Kurt H, Gündeş S, Geyik MF. Enfeksiyon hastalıkları. Türkiye: Nobel tıp kitapçevleri; 2013.
7. Bonaventura G, Angeletti S, Ianni A, Petitti T, Gherardi G. Microbiological Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis: An Overview. Pathogens. 2021 Dec; 10(12): 1623.
8. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. N Engl J Med. 2005;352(22):2325.
9. Jia B, Zhang F, Lu Y, Zhang W, Li J, Zhang Y, Ding J. The clinical features of 590 patients with brucellosis in Xinjiang, China with the emphasis on the treatment of complications. PLoS Negl Trop Dis. 2017 May;11(5).
10. Aygen B, Doğanay M, Sümerkan B, Yıldız O, Kayabaş Ü. Clinical manifestations, complications and treatment of brucellosis: a retrospective

evaluation of 480 patients. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2002; 32: 485-493.

11. Dilmener M. Brusellozun klinik prezentasyonları. *Klimik Derg* 1990; 3: 23-25

12. Shi Y, Gao H, Pappas G, Chen Q, Li M, Xu J, Lai S, Liao Q, Yang W, Yi Z, Rouzi Z, Yu H. Clinical features of 2041 human brucellosis cases in China. *PLoS One*. 2018;13(11):e0205500. Epub 2018 Nov 26.

13. Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Dimzova M. Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia. *Croat Med J*. 2004;45(6):727.

14. Aygen B, Eşel D, Erdoğan N, Yıldız O, Sümerkan B, Doğanay M. Psoas Abscess Secondary to Brucellar Spondylitis. *Turk J Med Sci* 32 (2002) 81-83.

15. Artuk C, Gül H.C. Complications and treatment of brucellosis: 11-year results. *Acta Medica Mediterranea*. 2019;35:1131.

16. Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, Kondova. Brucellosis in 418 patients from the Balkan Peninsula: exposure-related differences in clinical manifestations, laboratory test results, and therapy outcome. *Int J Infect Dis*. 2007;11(4):342.

17. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol*. 2007;25(3):188.

18. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36 Suppl 1:S12. Epub 2010 Aug 9.

19. Doganay M, Aygen B. Human brucellosis: An overview. *Int J Infect Dis*. 2003;7:173.

20. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, Martín-Farfán A, Juárez C. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1996;75(4):195.

21. Pappas G, Bosilkovski M, Akritidis N, Mastora M, Krteva L, Tsianos E. Brucellosis and the respiratory system. *Clin Infect Dis*. 2003;37(7):e95.

22. Rolando I, Olarte L, Vilchez G, Lluncor M, Otero L, Paris M, Carrillo C, Gotuzzo E. Ocular manifestations associated with brucellosis: a 26-year experience in Peru. *Clin Infect Dis*. 2008;46(9):1338.

23. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, Colmenero JD, Corbel MJ, Falagas ME, Memish ZA, Roushan MR, Rubinstein E, Sipsas NV, Solera J, Young EJ, Pappas G, International Society of Chemotherapy, Institute of Continuing

Medical Education of Ioannina. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLoS Med.* 2007;4(12):e317.

24. Conkar S, Kosker M, Cevik S, Ay M. Association of brucellosis with renal tubular and glomerular damage in children in Turkey. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29(2):284.

25. Memish Z, Mah MW, Al Mahmoud S, Al Shaalan M, Khan MY. *Brucella* bacteraemia: clinical and laboratory observations in 160 patients. *J Infect.* 2000;40(1):59.

26. Yagupsky P, Morata P, Colmenero JD. Laboratory Diagnosis of Human Brucellosis. *Clin Microbiol Rev.* 2019;33(1) Epub 2019 Nov 13.

27. Al Dahouk S, Tomaso H, Nöckler K, Neubauer H, Frangoulidis D. Laboratory-based diagnosis of brucellosis--a review of the literature. Part II: serological tests for brucellosis. *Clin Lab.* 2003;49(11-12):577.

28. Morata P, Queipo-Ortuño MI, Reguera JM, García-Ordoñez MA, Cárdenas A, Colmenero JD. Development and evaluation of a PCR-enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of human brucellosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41(1):144.

29. Mitka S, Anetakis C, Souliou E, Diza E, Kansouzidou A. Evaluation of different PCR assays for early detection of acute and relapsing brucellosis in humans in comparison with conventional methods. *J Clin Microbiol.* 2007 Apr;45(4):1211-8.

30. Esmailnejad-Ganji SM, Esmailnejad-Ganji SMR. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review. *World J Orthop.* 2019;10(2):54. Epub 2019 Feb 18.

31. Solera J, Martínez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs* 1997; 53:245.

32. Pappas G, Seitaridis S, Akritidis N, Tsianos E. Treatment of brucella spondylitis: lessons from an impossible meta-analysis and initial report of efficacy of a fluoroquinolone-containing regimen. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;24(5):502.

33. Habeeb YK, Al-Najdi AK, Sadek SA, Al-Onaizi E, Habeeb YK, Al-Najdi AK, Sadek SA, Al-Onaizi E. Paediatric neurobrucellosis: case report and literature review. *J Infect* 1998; 37:59.

34. Tuon FF, Gondolfo RB, Cerchiari N. Human-to-human transmission of *Brucella* - a systematic review. *Trop Med Int Health.* 2017;22(5):539. Epub 2017 Mar 9.

35. Bosilkovski M, Krteva L, Dimzova M, et al. Human brucellosis in Macedonia - 10 years of clinical experience in endemic region. Croat Med J 2010; 51:327.

BÖLÜM IV

BRUSELLANIN RADYOLOJİK BULGULARI

Radiological Findings of Brucellosis

Engin BEYDOĞAN¹

(Uzm. Dr.), SBÜ Van Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
dr_beydogan@hotmail.com,
ORCID: 0000-0002-5309-7956

1. Giriş

Brusella yaygın zoonotik bulaşıcı bir hastalıktır. Gelişmekte ülkelerde daha sık görünen, ateşli ve birden fazla sistemi tutabildiğinden birçok hastalığı taklit edebilen bir enfeksiyondur. Düşük mortaliteye sahip olmasına rağmen kronikleşebilen ve direnç geliştirebilen granümatöz bir özelliktedir. (1-2) Brusella'nın çoklu organ tutulumu yeterince tanınmamaktadır. (3) Her yeni gün ile yeni bir dokuda görülebilen brusella en sık olarak kas iskelet sistemi, sinir sistemi, solunum ve kardiyovasküler sistem, hemopeoetik sistem, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistemde etki göstermektedir. Kitabın bu bölümünde brusellanın önemli radyolojik bulgularından bahsedilecektir.

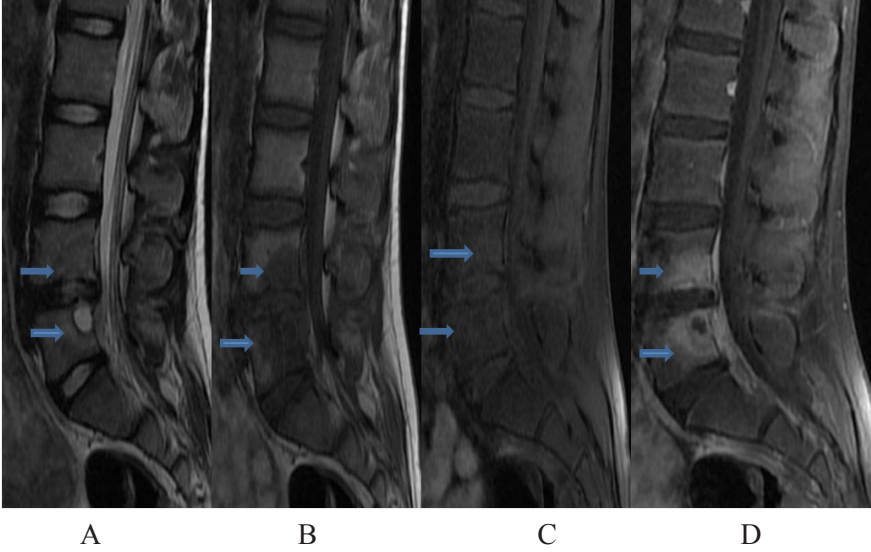
2. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

Brusella insanda sistemik bir enfeksiyon olarak görülür. Herhangi bir organı veya sistemi tutabilir, ancak kemikler ve eklemler özellikle etkilenir. Kronikleşen brusella enfeksiyonlarında özellikle osteoartiküler tutulum sık görülür. Literatürde osteoartiküler tutulumun sıklığını %10-85 arasında değiştiğini belirten çalışmalar mevcuttur. Bu tutulum erişkin yaşlarda en sık sakroilit ve lomber bölgede spondilit olarak görülür. (4-5) Ayrıca osteomyelit, periferik artrit, bursit ve tenosinovit şeklinde brucella enfeksiyonları görülebilir. Çocuk yaş grubunda monoartiküler artrit şeklinde özellikle dizlerde ve kalçaların tutulumu daha sık görülür. (5) CT ve MR ın kas ve iskelet sistemi hakkında ayrıntılı bilgi verme yetenekleri brusella enfeksiyonunda tutulumu göstermede çok etkili olmaktadır.

2.1. Spinal Tutulum

Lomber, torakal ve servikal sıklık sırasıyla tutulur. (4-6) Brusella sistemik enfeksiyon olmasına ve spinal tutulum ilerleyen zamanda olmasına rağmen bazen sırt veya bel ağrısı ilk ve tek klinik şikâyet olabilir ve hasta bu bulgu ile başvurabilir. Brusella spondiliti fokal veya diffüz tutulum gösterebilir. (7) Fokal spinal tutulumda enfeksiyon tipik olarak süperior endplate anterior kısmında lokalize kemik erozyonu olarak görülür. (7) Diskin kendisi, paraspinal yumuşak doku ve spinal kanal etkilenmez. (7) Bu erozyon omurganın en erken lezyonudur. Görüntüleme ile gösterilebilen bruselloz ve her zaman lokalize kemik erozyonu ile ilişkilidir. Hastalık bu aşamada tedavi edilmezse kemik sklerozu, anterior osteofit oluşumu (papağan gaga), diskin etkilenmesi ve doku yıkımı gelişir. (7) Fokal tutum en sık 4. Lomber vertebra da görülür. (7) Diffüz tutulumda her iki end plate, tüm vertebra korpusu, transfer ve posterior elemanlar, komşu disk ve vertebralar ve paraspinal dokular tutulur. Spinal bruselloz genellikle zengin kan kaynağı nedeniyle süperior end plaktan başlar. (7) Ancak her zaman bu şekilde olmayabilir. Kemik erozyonu ile başlayan süreç yeni kemik oluşumu-papağan gaga ile devam eder, ancak bu süreç yavaş seyirli olduğundan düz grafi de her zaman saptanamaz. (8) MR daha ayrıntılı bilgiler verir.

MR görüntüleme brusella spondilodiskit tanısında tercih edilen yöntem olmalıdır. Enfeksiyonun yayılımını, sınırlarını, varsa apseleri ve apseye sekonder kök basısını yüksek çözünürlük yeteneği ile yüksek doğrulukla verir. Daha önemlisi çok erken safhada özellikle kontrast kullanımı ile değerli bir tanı yöntemidir. MR da etkilenen bölgeler T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal-hipointens, yağ baskılanmış T2 ağırlıklı görüntülerde homojen olmayan yüksek sinyal-hiperintens, kontrast sonrası artan sinyal özelliği gösterir. Tutulan diskte yükseklik azalması, artan sinyal artışı görülür. Vertebral segmentlerin tutulumu kural olmazsa da çoğunlukla unifokaldir. (9-10) MR da lezyon vertebra antero-superior köşesinde destrüktif görünümde (Pedro Pons' işareti) ve patognomonik bir bulgu olan belirgin osteoskleroz ile birlikte saptanır. (11,12) Brusella spondilitinde paravertebral-epidural apse oluşumu diğer enfektif spondilodiskit ile karşılaştırıldığında nadir bulgulardır. (4,8) (Resim 1,2,3,4)

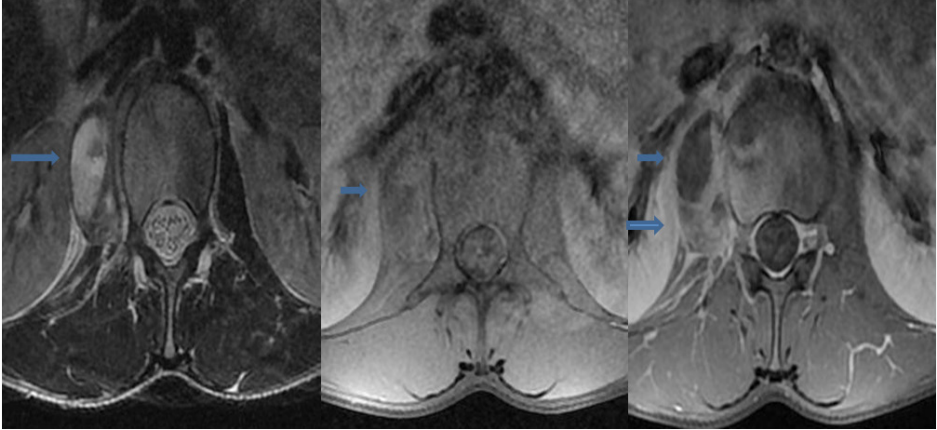


Resim 1: Lumbar L4 ve L5 vertebrada spondilitin MR görünümü.
 A: T2 Ağırlıklı, B: T1 Ağırlıklı, C: T1 yağ baskılı, D: T1 yağ baskılı
 kontrastlı sağittal MR görüntüleri. Mavi oklar tutulumu göstermektedir.

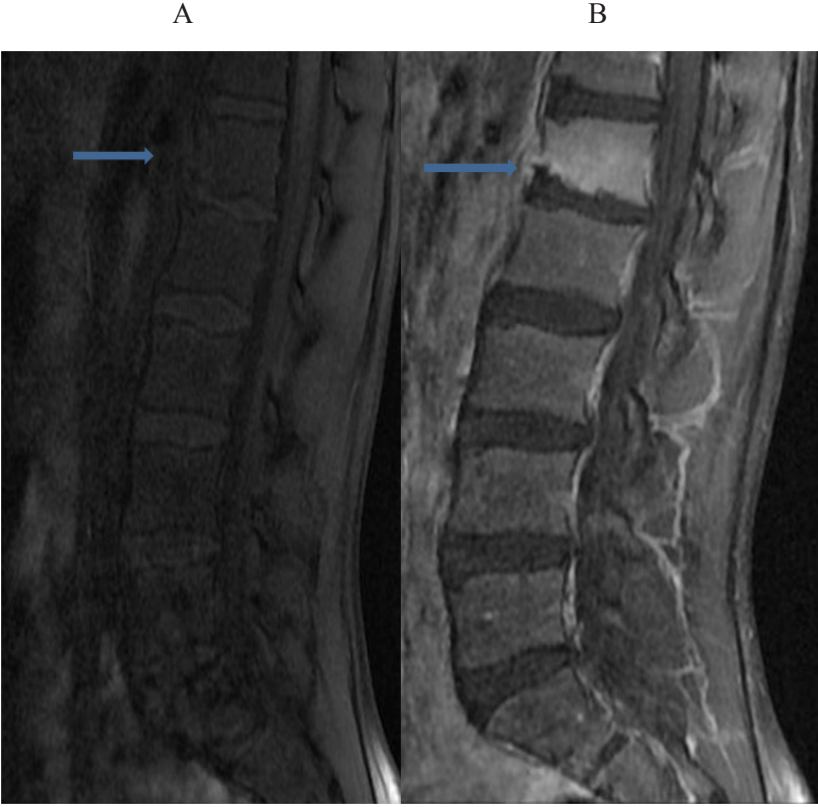
Faset eklemler olaya katılabilir ancak şiddetli omurga enfeksiyonlarında bile vertebral çökme, gibbus deformitesi veya kord basısı sık görülmez. (6,8) İntervertebral disk, diskitis adı verilen spondilit olmadan da enfekte olabilir. Sırt ağrısına ek olarak, diskitli hasta tarafından disk herniasyonu ve siyatik de tarif edilebilir, bu nedenle bu semptomların ayırıcı tanısında bu hastalık düşünülmelidir. (13) Brusella spinal tutulumu malin hastalıklar da olmak üzere çok hastalıkla benzer bulgular taşısada en fazla tüberküloz ile benzeşir. Ancak tanı görüntülemenin yanında aktif hastalık öyküsü temelinde brusella organizmalarına özgü serolojik testler ile birlikte konmalıdır.



Resim 2: Lomber spondilit. A: Sagittal lomber BT, B: T2 Ağırlıklı sagittal MR, C: T1 Ağırlıklı sagittal MR görüntüleri. Mavi oklar tutulumu göstermektedir.



Resim 3: Resim 2'deki hastanın A: T2 Ağırlıklı, B: T1 Ağırlıklı yağ baskılı, C: T1 Ağırlıklı yağ baskılı kontrastlı axial MR görüntüleri. Mavi oklar tutulumu ve psoas kasındaki apseyi göstermektedir.

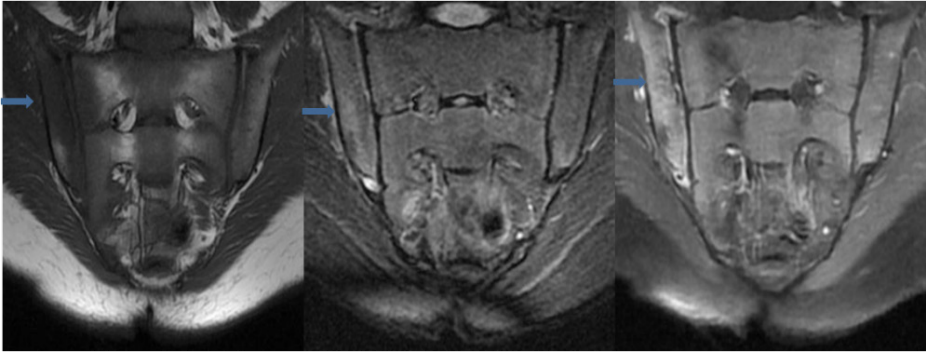


Resim 4: Resim 2 ve 3'teki hastanın A: T1 Ağırlıklı yağ baskılı,
B: T1 Ağırlıklı yağ baskılı kontrastlı sagittal MR görüntüleri.
Mavi oklar tutulumu göstermektedir.

2.2. Sakroiliak Eklem Tutulumu

Sakroiliak gibi büyük eklemler, brusellozun kas-iskelet tutulumunun en yaygın bölgeleridir. (7) Sakroilit veya sakroiliak eklem iltihabı, fokal komplikasyonları olan hastaların yaklaşık %80'inde ve daha sık olarak erişkinlerde gözlenmiştir. (14) Kronik sakroilit kronik sırt ağrısı ile ilişkilidir. (15,16) Bel ağrısı önemli semptom olmasına rağmen, literatürde %24'ü asemptomatik olduğu belirden çalışmalar vardır. (17) Brucella sakroiliak eklem tutulumu çoğunlukla tek taraflı olsada bu kural değildir, çift taraflı tutulumda gösterebilir. Düz grafide; subkondral kemik hattında bulanıklık ve belirsizlik, eklem mesafesinde daralma, interosseöz hattın genişlemesi veya interosseöz boşluğun genişlemesi, hastalık ilerledikçe erozyonlar, subkondral skleroz ve

eklem ankilozu görülebilir. Ancak bunların hiçbiri brusella sakroilitine özgü değildir ve diğer septik veya seronegatif sakroilitlerde de görülebilir. MR da en erken bulgu kemik iliği ödemedir, T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal-hipointens, yağ baskılı ve T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal-hiperintens görünür. Sinovyal mebranların ve eklem kapsülü tutulursa bunlarda kalınlaşma ve kontrast tutulumu, bağları ve tendonların kemiğe bağlanma yerlerinde kalınlaşma ve artmış kontrast tutulumu görülür.(18-19) Hastalığın ilerlemesi ile eklem aralıklarına paralel tüm sekanslarda bant tarzında düşük sinyal-hipointens olarak görünen subkondral skleroz, T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal-hipointens T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal-hiperintens özellikle eklem anteriorinferiorunda ve iliak kanatta kemik erozyonları, yağ metaplazisi ve ankiloz görülür. (18-19) (Resim 5) Düz grafi bulgularında olduğu gibi bunlarda brusella sakroilitine özgü değildir.

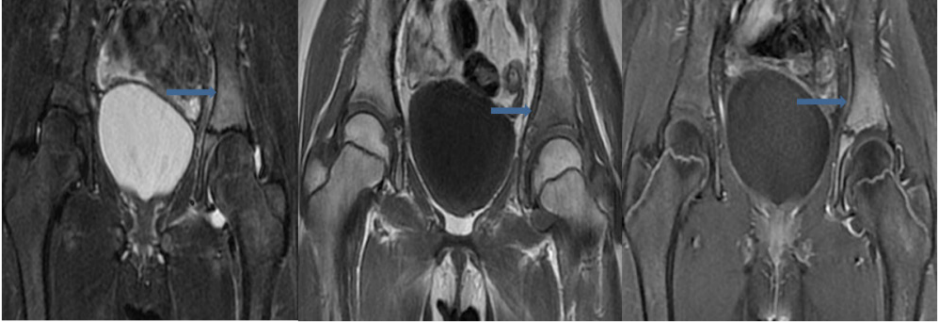


Resim 5: Sakroilit görünüm. A: T1 Ağırlıklı, B: T2 STIR, C: T1 Ağırlıklı yağ baskılı kontrastlı coronal MR görüntüleri. Mavi oklar tutulumu göstermektedir.

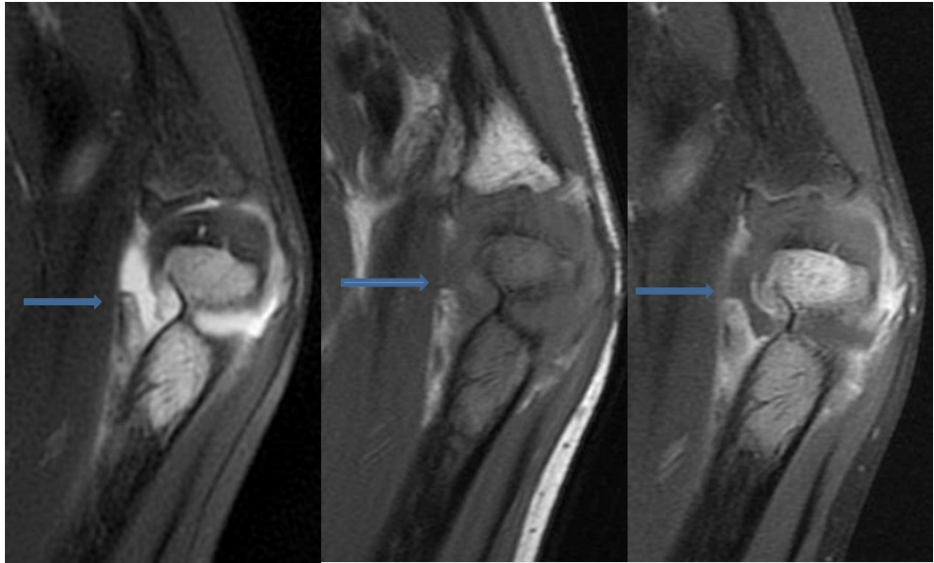
2.3. Periferik Eklem Tutulumu

Brusellozda hem direkt eklem tutulumu (septik artrit) hem de reaktif artrit görülebilir. Brusellozda diz, kalça, ayak bileği, omuz, bilek ve dirsek ve hatta sternoklaviküler eklemleri içeren periferik eklem tutulumu bildirilmiştir. (20) Ellerin ve ayakların küçük eklemlerinin tutulumu nadirdir. Literatürde proksimal interfalangeal eklemlerin tutulumunu bildirilmiştir. (21) Kalça, diz ve ayak bilekleri gibi büyük eklemler en sık etkilenen eklemlerdir. (6,22) (Resim 6,7,8) Periferik eklem hastalığı akut veya subakut eklem iltihabı olarak kendini gösterir. Bursit dahil periartiküler inflamasyon ve tendinit artrit ile birlikte veya tek başına görülür. (6,23) Brucella sinovyal membranları tuttuğundan erken evrede MR da

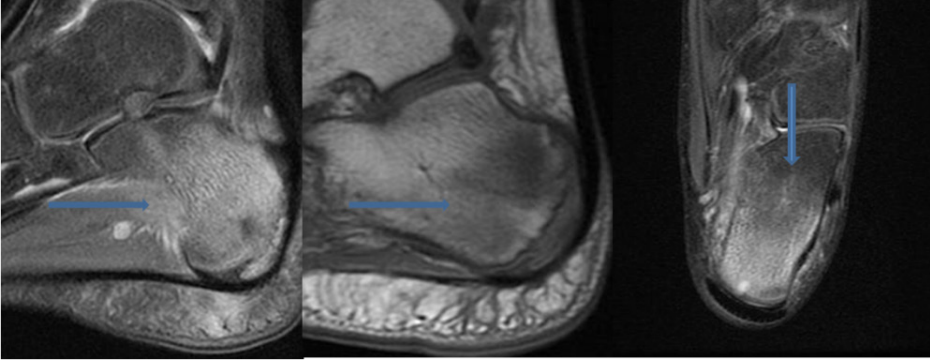
kemik iliği ödemi ve artmış eklem sıvısı saptanır. Ancak bu bulgular brusella artritine özgü değildir. MR görüntüleme bulguları yumuşak doku şişmesi ve eklem aralığında daralma görülür. Brusellozda yıkıcı artrit nadirdir ancak geri dönüşümsüz kırıkta kaybı nedeniyle tedavi daha fazla kemik yıkımını durdurmayabilir.(7)



Resim 6: Kalça osteomyeliti. A: STIR, B: T1 Ağırlıklı, C: T2 Ağırlıklı yağ baskılı kontrastlı coronal MR görüntüleri. Mavi oklar tutulumu gösteriyor.



Resim 7: Dirsek ekleminde septik artrit ve osteomyelit. A: Proton dansite, B: T1 Ağırlıklı, C: T2 Ağırlıklı yağ baskılı kontrastlı coronal dirsek MR görüntüleri. Mavi oklar septik artrit ve osteomyeliti göstermektedir.



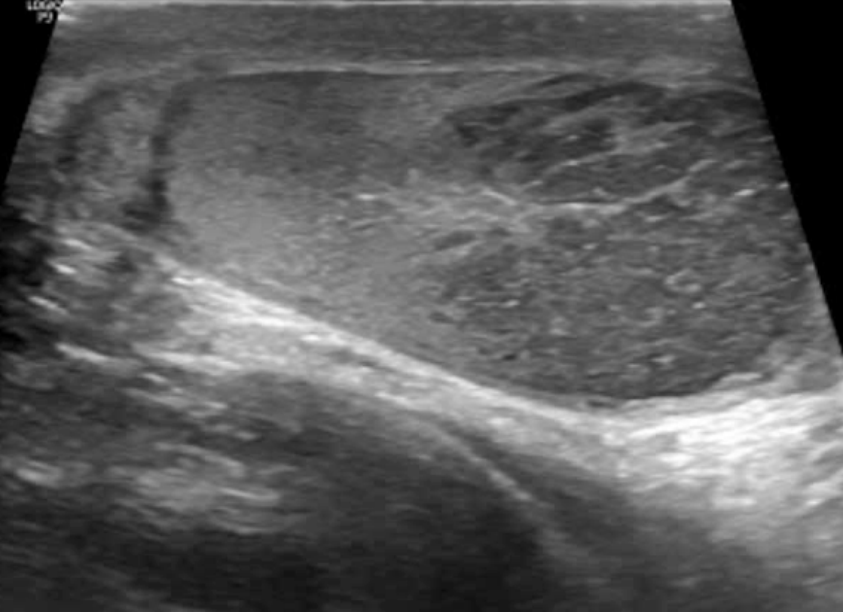
Resim 8: Kalkeneusta osteomyelit. A: Proton dansite yağ baskılı, B: T1 Ağırlıklı sagittal, C: Proton dansite yağ baskılı axial MR görüntüleri. Mavi oklar tutulumu göstermektedir.

3. Sinir Sistemi Tutulumu

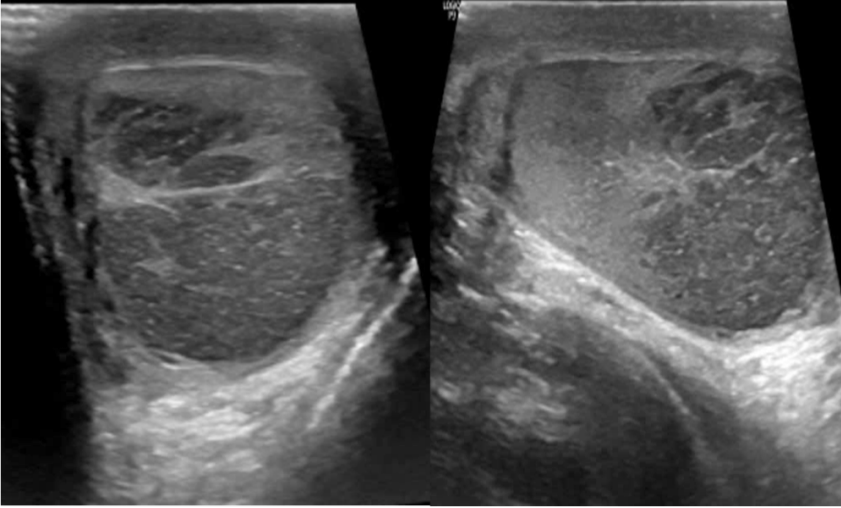
Nörobruselloz, bruselloz vakalarının %5-10'unda görülür ve merkezi veya periferik sinir sistemini etkiler. (24) Bu, diğer nörolojik hastalıkları taklit eden çeşitli klinik belirtilere ve görüntüleme anormalliklerine yol açabilir. Brusella sinir sisteminde inflamasyon, beyaz cevher değişiklikleri ve vasküler hasara neden olur, bunlarda görüntüleme ile belirlenebilir. BT de diffüz beyaz cevher değişiklikleri, meningeal kontrastlanma, bazal gangliyonlarda lakün ve kanamalar, hidrosefali ve beyin ödemi gösterilebilir. MR da aranoidit, fokal demiyelinizasyon görünümü ile beyaz cevheri etkileyen yaygın hiperintens lezyonlar, beyin apsesi, leptomeningeal tutulum görülür. Ancak bu bulguların hiçbiri brusella ya spesifik değildir, tanı mutlaka seroloji ile konmalıdır. Sensorinöral işitme kaybı brusellanın en sık sinir sistemi komplikasyonudur.

4. Ürogenital Sistem Tutulumu

Özellikle erkek hastalarda tutulum siktir. Testis ve epididim brusella dan etkilenir. Genellikle tek taraflı tutulum görülür. Testis de, epididim de izole tutulabilir. İzole epididim tutulumu olan hastaların % 20-40'ında testise yayılma izlenir. (25-26) Testis ve epididimde boyut artışı, testis parankiminde gri skala ultrasonda hipoekoik alanlar görülür. Doppler ultrasonda testis ve epididim vaskülarizasyonunda artış saptanır. Tutulan tarafta skrotal mayi artışı, mayi içerisinde kalın multipl septalar izlenir. Sık olmasada abse izlenebilir.



Resim 9: Testis tutulumu sonografi görüntüsü



Resim 10: Testis tutulumu sonografi görüntüsü

5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Multi sistemik enfeksiyon hastalığı olan brusella, karaciğer boyutu artışa ve hepatite neden olabilir. Hepatite brusellaya spesifik radyolojik bulgu yoktur.

Dalak boyut artışı, dalakta kalsifikasyona sebep olabilir.

6. Sonuç

Multi sistemik enfeksiyon hastalığı olan brusella yukarıda bahsettiğimiz dışında da tutulumlara sebep olabilir. Brusella çok değişik ve nonspesifik tutulum desenleri sergilemekle birlikte, önemli olan radyolojik görüntülerle tanı koymak değil, ayırıcı tanılar arasında düşünülmesini sağlayarak gecikmiş tanıyı önlemektir.

KAYNAKLAR

1) Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2325-2336. doi:10.1056/NEJMra050570

2) Hasanjani Roushan MR, Mohrez M, Smailnejad Gangi SM, Soleimani Amiri MJ, Hajiahmadi M. Epidemiological features and clinical manifestations in 469 adult patients with brucellosis in Babol, Northern Iran. *Epidemiol Infect*. 2004;132(6):1109-1114. doi:10.1017/s0950268804002833

3) Herrick JA, Lederman RJ, Sullivan B, Powers JH, Palmore TN. Brucella arteritis: clinical manifestations, treatment, and prognosis. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):520-526. doi:10.1016/S1473-3099(13)70270-6

4) al-Shahed MS, Sharif HS, Haddad MC, Aabed MY, Sammak BM, Mutairi MA. Imaging features of musculoskeletal brucellosis. *Radiographics*. 1994;14(2):333-348. doi:10.1148/radiographics.14.2.8190957

5) Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(12):775-786. doi:10.1016/S1473-3099(07)70286-4

6) Geyik MF, Gür A, Nas K, et al. Musculoskeletal involvement of brucellosis in different age groups: a study of 195 cases. *Swiss Med Wkly*. 2002;132(7-8):98-105.

7) Arkun R, Mete BD. Musculoskeletal brucellosis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011;15(5):470-479. doi:10.1055/s-0031-1293493

8) Ozden M, Demirdag K, Kalkan A, Ozdemir H, Yuce P. A case of brucella spondylodiscitis with extended, multiple-level involvement. *South Med J*. 2005;98(2):229-231. doi:10.1097/01.SMJ.0000152755.07937.60

9) Pourbagher A, Pourbagher MA, Savas L, et al. Epidemiologic, clinical, and imaging findings in brucellosis patients with osteoarticular involvement. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(4):873-880. doi:10.2214/AJR.05.1088

10) Ozaksoy D, Yücesoy K, Yücesoy M, Kovanlıkaya I, Yüce A, Naderi S. Brucellar spondylitis: MRI findings. *Eur Spine J*. 2001;10(6):529-533. doi:10.1007/s005860100285

- 11) Mehanic S, Baljic R, Mulabdic V, et al. Osteoarticular manifestations of brucellosis. *Med Arch.* 2012;66(3 Suppl 1):24-26. doi:10.5455/medarh.2012.66.s24-s26
- 12) Tuna N, Ogutlu A, Gozdas HT, Karabay O. Pedro Pons' sign as a Brucellosis complication. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011;54(1):183-184. doi:10.4103/0377-4929.77398
- 13) Demirci I. Brucella diskitis mimicking herniation without spondylitis; MRI findings. *Zentralbl Neurochir.* 2003;64(4):178-181. doi:10.1055/s-2003-44622
- 14) Bozgeyik Z, Ozdemir H, Demirdag K, Ozden M, Sonmezgoz F, Ozgocmen S. Clinical and MRI findings of brucellar spondylodiscitis. *Eur J Radiol.* 2008;67(1):153-158. doi:10.1016/j.ejrad.2007.07.002
- 15) Ozgöl A, Yazicioğlu K, Gündüz S, Kalyon TA, Arpacioğlu O. Acute brucella sacroiliitis: clinical features. *Clin Rheumatol.* 1998;17(6):521-523. doi:10.1007/BF01451292
- 16) Thoma S, Patsiogiannis N, Dempegiotis P, Filiopoulos K. A report of two cases of brucellar sacroiliitis without systemic manifestations in Greece. *J Pediatr Orthop.* 2009;29(4):375-379. doi:10.1097/BPO.0b013e3181a610c0
- 17) Gheita TA, Sayed S, Azkalan GS, et al. Subclinical sacroiliitis in brucellosis. Clinical presentation and MRI findings. *Z Rheumatol.* 2015;74(3):240-245. doi:10.1007/s00393-014-1465-1
- 18) Navallas M, Ares J, Beltrán B, Lisbona MP, Maymó J, Solano A. Sacroiliitis associated with axial spondyloarthritis: new concepts and latest trends. *Radiographics.* 2013;33(4):933-956. doi:10.1148/rg.334125025
- 19) Laloo F, Herregods N, Jaremko JL, et al. MRI of the axial skeleton in spondyloarthritis: the many faces of new bone formation. *Insights Imaging.* 2019;10(1):67. Published 2019 Jul 24. doi:10.1186/s13244-019-0752-4
- 20) Sanaei Dashti A, Karimi A. Skeletal Involvement of Brucella melitensis in Children: A Systematic Review. *Iran J Med Sci.* 2013 Dec;38(4):286-92. PMID: 24293781; PMCID: PMC3838979.
- 21) Shen MW. Diagnostic and therapeutic challenges of childhood brucellosis in a nonendemic country [published correction appears in *Pediatrics.* 2008 Jul;122(1): 228]. *Pediatrics.* 2008;121(5):e1178-e1183. doi:10.1542/peds.2007-1874
- 22) Franco MP, Mulder M, Gilman RH, Smits HL. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(12):775-786. doi:10.1016/S1473-3099(07)70286-4

23) Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Dimzova M. Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia. *Croat Med J*. 2004;45(6):727-733.

24) Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi MZ, Alwatban J, McLean DR. Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(3):395-401.

25) Dogra V, Bhatt S. Acute painful scrotum. *Radiol Clin North Am*. 2004;42(2):349-363. doi:10.1016/j.rcl.2003.12.002

26) Woodward PJ, Schwab CM, Sesterhenn IA. From the archives of the AFIP: extratesticular scrotal masses: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2003;23(1):215-240. doi:10.1148/rg.231025133

BÖLÜM V

TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİ TANI VE TEDAVİSİ

Diagnosis And Treatment Of Non-Tuberculosis Mycobacteria

Derya AYDIN

*(Uzm. Dr.), Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği
drderyacelebi@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1511-4663*

1. Giriş

Tüberküloz dışı mikobakteriler (NTM)diğer adıyla atipik mikobakteriler, Mycobacterium cinsi ancak M. tuberculosis complex ve M. leprae dışında kalan bakteri türleridir. Tüberküloz dışı mikobakteriler; deri, yumuşak doku, lenf bezleri, akciğeri tutan ve yaygın enfeksiyona neden olan mikroorganizmalardır. Doğada, toprakta ve suda yaygın olarak bulunan bu mikroorganizmalar doğal ve insan yapımı ortamlarda da bulunur. (1) Bölgesel özelliklerine göre değişmekle birlikte insanlarda en sık enfeksiyona yol açan tüberküloz dışı mikobakteriler; Mycobacterium avium complex (MAC), Mycobacterium abscessus complex (MABC), Mycobacterium kansasii'dir (2,3). Sıklıkla immunsupresif kişiler,altta yatan akciğer hastalığı olan kişiler (bronşiektazi, Kistik fibrozis, Primer siliyer diskinezi, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH),Alfa-1 antitripsin eksikliği, Pnömonyoz, İnterstisyel akciğer hastalıkları gibi), çocuklar , kalıcı tıbbi ekipmana sahip ve yakın geçmişte cerrahi veya cerrahi olmayan girişimlere maruz kalmış bireyleri enfekte ederler. Tablo 1'de mikobakteri türleri sunulmuştur. Yavaş ve hızlı üreyen olarak sınıflandırılan bu organizmaların; hızlı üreyenlerin kültürde üremesi 7 ile 30 gün, yavaş üreyenlerin ise birkaç hafta ile aylar sürecektir. (4)Dünya'da insidansı giderek artan NTM; insandan insana, hayvandan insana bulaşın olmamasına rağmen giderek artan önemli bir halk sağlığı problemidir.

1. Mycobacterium tuberculosis complex ve M.Lepae	2. Tüberküloz dışı mikobakteriler
M. tuberculosis M. bovis M. africanum M. microti M. caprae M. pinnipedii M. canettii	<p>2.1 <i>Yavaş Üreyen Mikobakteriler</i></p> <p>A. Fotokromojenler</p> <p>M. kansasii M. marinum</p> <p>B. Skotokromojenler</p> <p>M. gordonae M. scrofulaceum</p> <p>C. Nonkromotojenler</p> <p>M. avium complex (M. Avium- M. Intracellulare) M. terrae complex M. ulcerans M. xenopi M. simiae M. malmoense M. szulgai M. asiaticum</p> <p>2.2 <i>Hızlı Üreyen Mikobakteriler</i></p> <p>M. fortuitum M. chelonae M. abscessus</p>

Tablo 1. Mikobakteri türlerinin sınıflandırılması

2. Tanı

NTM tanısı; klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular ile konmaktadır.

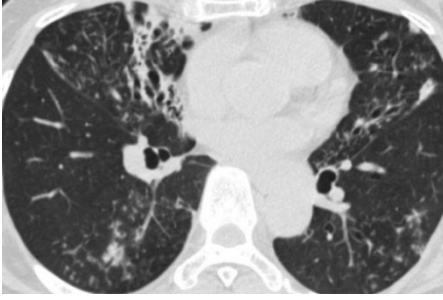
(1)

Klinik olarak semptomlar akciğer tüberkülozundaki şikâyetlerle benzerdir. Bunlar balgam miktarında artış, hemoptizi, solunum sıkıntısı, öksürük ve diğer konstitusyonel yakınmalar ateş, gece terlemesi, iştahsızlık, kilo kaybıdır. Semptomlar birkaç günden birkaç haftaya kadar devam edebilir.(5)

NTM özellikle akciğer hastalığının kesin tanısı için radyolojik görüntüleme yöntemleri gerekmektedir. NTM akciğer enfeksiyonunun fibrokaviter ve nodüler bronşektatik olmak üzere iki radyolojik paterni vardır. Fibrokaviter form(Şekil 1) tüberküloz enfeksiyonuna benzemekte, yaşlı erkek ve altta yatan hastalığı bulunan kişilerde görülmektedir. Sıklıkla üst loblarda gözlemlenen

artmış opak alanlar ve ince cidarlı kavitasyonlar izlenir. Nodüler bronşektatik form(Şekil 2), genellikle bilinen akciğer hastalığı olmayan, kadın, sigara içmeyen bireylerde izlenmektedir. Bu formda küçük nodüllerle, orta ve alt loblarda yer alan multilobar bronşektaziler görülmektedir. (6)

Şekil 1:Fibrokaviter form



Şekil 2: Nodüler bronşektatik form



NTM akciğer hastalığının bakteriyolojik tanısında; farklı günlerde üç gün sabah erken saatlerinde alınmış örnek gereklidir. Balgam çıkaramayan kişilerde hipertonic salin ile elde edilmiş indükte balgam veya bronkoskopik lavaj kullanılabilir. (6) Tanıda iki tip asit faz bakteri boyası kullanılmakta olup bunlar; karbol fuksin boyası (Ziehl-Neelsen veya Kinyoun yöntemi) ve florokrom (Auramine- Rhodamine)tekniğidir. M. tuberculosis ile NTM arasında bu boyalar ayırım yapamayacağından M. tuberculosis'in tespiti için nükleik asit amplifikasyonu (NAA) testleri kullanılır. Tanı amaçlı Xpert-MTB/RIF testleri de kullanılmakta ancak bu testle de net ayırımı olmamaktadır. Nükleik asid amplifikasyon (NAA) testleri Mycobacterium tuberculosis'i tanımlayabilmede >%95 üzerinde doğruluğa sahiptir(7).

Kültür, NTM'nin laboratuvar doğrulmasında hala altın standart yöntemdir. Doğrulama yapıldıktan sonra ayrıca ilaç duyarlılık testleri (DST) , genotipik tanımlama yapılmasında olanak verir. Kültür için katı ortam veya sıvı ortam kullanılmaktadır. Katı ortam, agar bazlı Middlebrook 7H10 ve 7H11 ya da yumurta bazlı Löwenstein-Jensen ortamıdır. Sıvı ortamın katı ortama göre kontaminasyon riski daha yüksek ancak NTM saptanmasında daha hassastır. Katı ortam, koloni yapısı, büyüme oranı, tür tayinine ve enfekte eden organizmanın oranının görülmesine izin verir (8) .

NTM nin başarılı bir şekilde tedavisi için doğru tür tayini yapılmalıdır. Prob hibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyon (PCR)-polimorfizm analizi, gerçek zamanlı-PCR, DNA sekanslaması son zamanlarda klasik yöntemlerin yerini almıştır. (9,10).

Matrisle ilişkili lazer desorpsiyon/iyonizasyon uçuş süresi kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) yöntemi, NTM'nin tanımlanmasında en hızlı, uygun maliyetli yöntem olarak kullanımı giderek artmaktadır (11).

NTM kültürlendiğinde, ilaç seçiminde hekimlere yardımcı olmak için ilaç duyarlılık testleri yapılır.

Pulmoner NTM klinik, radyolojik ve bakteriyolojik olarak değerlendirilerek tedavi kararı alınmalıdır. Tablo 2'de pulmoner NTM enfeksiyonu için klinik ve mikrobiyolojik kriterler belirtilmiştir.

Tablo2. Amerikan Toraks Derneği/Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ATS/IDSA 2007) tarafından önerilen Pulmoner NTM tanı kriterleri. (6)

Klinik (her ikisi de olmalıdır)
1. Pulmoner semptomlar ve göğüs radyografisinde nodüler veya kaviter opasiteler veya HRCT'de multifokal bronşektazi, multipl küçük nodüller lezyonların varlığı 2. Olası diğer tanıların ekarte edilmesi
Mikrobiyolojik
1. En az iki ayrı balgam örneğinden pozitif kültür sonuçları (eğer sonuçlar tanısal değil ise yayma ve kültürlerin tekrar edilmesi) veya 2. En az bir bronşiyal yıkama veya lavaj sıvısında pozitif kültür sonucu olması veya 3. Transbronşiyal veya diğer akciğer biyopsi örneklerinde mikobakteriyel histopatolojik özellikler saptanması (granülomatöz enflamasyon veya yayma pozitifliği) ve NTM kültür pozitifliği veya Biyopsi örneklerinde mikobakteriyel histopatolojik özellikler ve bir veya daha fazla balgam veya bronşiyal yıkama örneğinde TNM için kültür pozitifliği

3. Tedavi

NTM akciğer enfeksiyonu tedavisinin akciğer tüberküloz tedavisinden farkı, teşhis edildikten hemen sonra tedavi başlanmasını gerektirmemesidir. Kolonizasyon ve kontaminasyon ekarte edilip klinik, radyolojik bulguların gözden geçirilmesi ve verilecek uzun süreli antibiyotik tedavisinin riskleri, faydaları ve zararları bakılmalıdır.(6) Hastaya bu uzun süreli tedavi hakkında bilgi verilmeli ve onayı alınmalıdır.

NTM akciğer hastalığı fibrokaviter/kaviter bronşektatik tip daha yüksek mortaliteye sebep olduğu için tedavisi aciliyet gerektirir.(12) Aksine nodüler bronşektatik tip yavaş seyirli olduğundan ve eşlik eden hastalık olmadığından; uzun süreli antibiyotik kullanımı ve hasta uyumu zorluğu gibi hususlarda gözönüne alındığında erken tedavi başlanmayabilir.(6,13)

12 aylık sürecek olan tedavi sırasında kültür negatif oluncaya kadar hastadan iki ayda bir balgam kültürü çalışılmalıdır. Tedavi boyunca hasta yakından izlenerek tedavi ve ilaca uyumu ve hastada meydana gelebilecek ilaç yan etkisi yakından izlenmelidir.(6)

Tablo 3' de insanlarda en sık enfeksiyona yol açan tüberküloz dışı mikobakteriler, Mycobacterium avium complex (MAC), Mycobacterium abscessus complex (MABC), Mycobacterium kansasii tedavi şeması verilmiştir.

3.1. Medikal tedavi

3.1.1. MAC Akciğer hastalığı antibiyotik tedavisi:

Tedavinin temelini makrolid grubu(klaritromisin/azitromisin) antibiyotikler oluşturur. Varolan rehberler MAC akciğer hastalığı tedavisinde temelini makrolidler oluşturmak üzere rifampisin ve etambutolünde kullanıldığı üçlü tedaviyi önermektedir. Özellikle fibrokaviter hastalığı olanlar olmak üzere ağır seyirli ve ilerleyici olgular da; streptomisin veya amikasin faydası tam olarak ispatlanmasa da önerilmektedir. Balgam kültürü negatife döndükten sonra en az 12 ay antibiyotik tedavisi devam etmelidir. Non-kaviter nodüler bronşektatik tipte, yapılan çalışmalar aralıklı (haftada üç kez) tedavinin daha iyi tolere edildiğini göstermiştir. (Tablo 3)(6)Aralıklı tedavi faydaları arasında; ilaç yan etkisini azaltma, tedavi giderlerini azaltma ve tedaviye uyumu arttırmak sayılabilir.

Tablo 3. Tüberküloz dışı mikobakteriyel akciğer enfeksiyonlarında önerilen tedavi şeması(6)

Mikroorganizma	Önerilen tedavi rejimi	Alternatif ilaç	Tedavi süresi
M. avium complex	Non-kaviter nodüler bronşektatik form: Klaritromisin 1000 mg/Azitromisin 500 mg (3/7 gün) + Etambutol 25 mg/kg (3/7 gün) + Rifampisin 600 mg (3/7gün) Fibrokaviter/Kaviter nodüler bronşektatik form: Klaritromisin 1000 mg/Azitromisin 250 mg (7/7 gün) + Etambutol 15 mg/kg (7/7 gün) + Rifampisin 450-600 mg (7/7gün) +/- Streptomisin 10-15 mg/kg IM (3/7 gün) / Amikasin 10-15 mg/kg IV (3/7 gün)	Klofazimin Moksifloksazin Linezolid İnhale amikasin	Kültür negatifliğinden sonra 12 ay Toplam tedavi süresi: 18-24 ay
M. abscessus complex	Amikasin 10-15 mg/kg IV (7/7 gün) + Sefoksitin 12 g IV/ İmipenem 1000-2000 mg IV (7/gün) + Klaritromisin 1000 mg/Azitromisin 250 mg (7/7 gün)	Klofazimine Linezolid Bedaquilin Tigesiklin İnhale amikasin	Kültür negatifliğinden sonra 12 ay Toplam tedavi süresi: 18-24 ay
M. kansasii	İsoniazid 5 mg/kg (300 mg/gün) (7/7 gün) + Rifampisin 10 mg/kg (600 mg/gün) (7/7 gün) + Etambutol 15 mg/kg (7/7 gün) veya Klaritromisin 1000 mg/Azitromisin 250 mg (7/7 gün) + Rifampisin 10 mg/kg (600 mg/gün) (7/7 gün) + Etambutol 15 mg/kg (7/7 gün)		Kültür negatifliği sonra 12 ay Toplam tedavi süresi: 18-24 ay

Tedavi sonuçları yüzgüldürücü olmayan MAC akciğer enfeksiyonunda ilaçlara bağlı yan etkiler sebebiyle tedavi sıklıkla kesilmektedir. (%10-30) Tedavi başarı oranı yalnızca %40-60'tır.(14,15)

Dirençli MAC akciğer hastalığının mevcut antibiyotik tedavisine ilaç eklemenin etkinliği bilinmemektedir. Alternatif antibiyotiklerin dirençli MAC akciğer hastalığındaki yeri Őu anda belirsizdir.(16)

3.1.2. *Mycobacterium abscessus* kompleksi (MABC) akciğer hastalığı antibiyotik tedavisi:

MABC akciğer hastalığının tedavisi, çoğu antibiyotiğe direnci olması ve etkili antibiyotik bulunamadığından zor olmaktadır. Mevcut rehberler 2 ile 4 ay süreyle iki parenteral antibiyotik ve bir makrolid içeren tedavi protokolü önermektedir. (Tablo 3)(6)

Sıklıkla kullanılan MABC tedavi protokollerinin hiçbiri tam olarak güvenli, iyi tolere edilebilen ve etkin değildir. Sınırlı M. abscessus akciğer hastalığı olanlarda uzmanlar günümüzde cerrahi rezeksiyon ve antibiyoterapi birlikteliği ile etkili tedavinin olabileceğini düşünmektedir.(17,18,19).

3.1.3. *Mycobacterium kansasii* akciğer hastalığı antibiyotik tedavisi:

Tedavisinde rifampisin önemli yer teşkil etmektedir. Rehberler rifampisin, izoniazid ve etambutol den oluşan tedavi önermektedir.(6)

Bu tedavi protokolü, yüksek balgam kültür negatifliği ve uzun sürede düşük enfeksiyon tekrarlama oranı göstermiştir. Tedaviye kültür negatifliğinden sonra en az 12 ay devam edilmelidir.(6) Bu hastalık antibiyotik tedavisine iyi yanıt verdiğiinden cerrahi işlem önerilmemektedir.

3.2 Cerrahi Tedavi

Lokalize hastalığı olan ve yeterli akciğer kapasitesine sahip olan seçilmiş hastalarda antibiyotik tedavi protokollerinin tedavi başarı oranı düşük olması sebebiyle cerrahi tedavi önerilmektedir.(6)Yaşamı tehdit eden hemoptizi, hastanın yaşam konforunu bozan, devam eden öksürük varlığında ve intrapulmoner yayılmayı engellemek ayrıca kalan hastaliksız akciğer bölümünü korumak amacı ile cerrahi önerilmektedir.(20)

4. Sonuç

NTM akciğer hastalığının dünyada görölme sıklığı ve görölme hızı giderek artmakta ve önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Özellikle

yaşlı bireylerde ölüm oranlarında ve hastalığa yakalanma oranlarında artışa, sağlık sisteminde artan maliyetlere sebep olmaktadır. Mevcut antibiyotik tedavi protokollerinin yetersizliği, yeteri kadar tedavi verilse bile nüksü engelleyememektedir. İlaç duyarlılık testi ve tedavi edici ilaçları izleme yolu tam olarak bulunamamıştır.

Tedavisi zor ve uzun süren, tedavi maliyetlerinin yüksek olduğu NTM akciğer hastalığının hastanın yaşam konforunu arttıran yeni tedavi protokollerine ve hastaya odaklanan daha çok nitelikli klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar.

1. Winburn B, Sharman T. Atypical Mycobacterial Disease. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020.
2. Turenne CY. Nontuberculous mycobacteria: Insights on taxonomy and evolution. *Infect Genet Evol.* 2019; 72:159-168.
3. Garcia CV, Teo GM, Morano JP, et al. The Epidemiology, Demographics, and Geographical Distribution of Human NonTuberculosis Mycobacteria (NTM) Disease in the Endemic Central Florida Region. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6: 718-20.
4. Bachmann NL, Salamzade R, Manson AL, Whittington R, Sintchenko V, Earl AM, Marais BJ. Key Transitions in the Evolution of Rapid and Slow Growing Mycobacteria Identified by Comparative Genomics. *Front Microbiol.* 2019;10,3019.
5. Mirabal AB, Ferre G. Lung Nontuberculous Mycobacterial Infections. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatePearls Publishing; 2020.
6. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, ve ark. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee. American Thoracic Society. Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 15;175(4):367-416.
7. Gaensbauer J, Broadhurst R. Recent Innovations in Diagnosis and Treatment of Pediatric Tuberculosis. *Curr Infect DisRep.* 2019; 21(1):4.
8. Pfyffer GE. Mikobakteri : genel özellikler, laboratuvar tespiti ve boyama prosedürleri. İçinde: Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, Funke G, Landry ML, Richter SS, editörler. Klinik mikrobiyoloji el kitabı. 11. baskı. Washington, DC: ASM Basın; 2015. s. 543–572.
9. Ryu YJ, Koh WJ, Daley CL. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. *Tuberc Respir Dis* 2016; 79:74-84.

10. Varghese B, Al-Hajoj S. A global update on rare nontuberculous mycobacteria in humans: epidemiology and emergence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020; 24(2):214–223.
11. Alcolea-Medina A, Fernandez MTC, Montiel N, ve ark. An improved simple method for the identification of Mycobacteria by MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization mass spectrometry). *Sci Rep.* 2019; 9,20216.
12. Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Fujita, ve ark. Predictors of 5-year mortality in pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012; 16: 408-414.
13. Lee G, Lee K.S, Moon, J.W, Koh ve ark. Nodular bronchiectatic Mycobacterium avium complex pulmonary disease. Natural course on serial computed tomographic scans. *Ann Am Thorac Soc.* 2013; 10: 299-306.
14. Field S.K. Fisher D. Cowie R.L. Mycobacterium avium complex pulmonary disease in patients without HIV infection. *Chest.* 2004; 126: 566-581
15. Xu H.B, Jiang R.H, Li L. Treatment outcomes for Mycobacterium avium complex: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33: 347-358.
16. Jo K.W, Kim, S, Lee, J.Y, Lee ve ark. Treatment outcomes of refractory MAC pulmonary disease treated with drugs with unclear efficacy. *J Infect Chemother.* 2014; 20: 602-606.
17. Benwill J.L. Wallace Jr., R.J. *Mycobacterium abscessus*: challenges in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27: 506-510.
18. Kasperbauer S.H. De Groote M.A. The treatment of rapidly growing mycobacterial infections. *Clin Chest Med.* 2015; 36: 67-78.
19. Lee M.R., Sheng W.H., Hung C.C., Yu C.J, Lee, L.N, Hsueh P.R. Mycobacterium abscessus complex infections in humans. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21: 1638-1646
20. Mitchell JD. Surgical approach to pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Clin Chest Med* 2015; 36: 117–122.

BÖLÜM VI

TÜBERKÜLOZ DIŞI MİKOBAKTERİLERİN EPIDEMİYOLOJISI VE LABORATUVAR TANISINDA GÜNCEL DURUM

Current Status in Epidemiology and Laboratory Diagnosis of Non-Tuberculosis Mycobacteria

Havva TÜNAY

(Dr. Öğr. Üyesi), Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi,
havvatunay80@yahoo.com.tr,
ORCID: 0000-0003-4333-082X

1. Giriş

Mycobacterium tuberculosis eski çağlardan beri tüberküloz etkenidir. M.Ö.8000 yıllarda insan iskeletlerinde ve mumyalarda tüberküloz lezyonları saptanmıştır. 20.yy başlarına kadar mikobakteri cinsinde insanlarda hastalık yaptığı bilinen tek tür *M. tuberculosis* olmuştur. (1) Daha sonraları insanlarda hastalık yapan ve geleneksel tüberküloz tedavisine cevap vermeyen diğer mikobakteri türleri bulunmuş. Bunlar 1950’li yıllarda Runyon ve Timpe tarafından tanımlanmıştır. *M. tuberculosis* dışındaki bu mikobakteriler tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) olarak adlandırılmış, “Atipik”, “çevresel” mikobakteriler olarak da anılmıştır. (2)

2. TDM Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

TDM enfeksiyonları tüberkülozun aksine birçok ülkede bildirim zorunlu hastalıklar arasında değildir. Bu nedenle bu enfeksiyonlara ilişkin sörveyans verileri sınırlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar bize prevalans hakkında bilgi vermekte ve yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda TDM enfeksiyonlarının prevalansı küresel olarak giderek artış göstermektedir. TDM hastalığının prevalansı Amerika’da 1980 yılında 100.000’de 2.4 iken, 1994 yılında 8.2 ve

2014 yılında 16; Kanada’da 1998 yılında 4.6 iken, 2010 yılında 9 ve Çin’de 2008 yılında 3 iken, 2012 yılında 8.5’a yükselmiştir. (3) Almanya’da da 2009-2014 yılları arasında TDM hastalık prevalansının arttığı, 2009 yılında 2.3 iken 2014 yılında 3.3’e yükseldiği gösterilmiştir. (4) Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere bazı ülkelerde başarılı tüberküloz kontrol programları ile tüberküloz prevalansında azalma görülürken, TDM enfeksiyonlarında artma bildirilmektedir. Bununla ilgili olarak Güney Kore’de yapılan bir çalışmada, 2009-2016 yılları arasında tüberküloz prevalansı azalırken, TDM enfeksiyonlarının giderek arttığı bildirilmiştir. (5)

TDM hastalığının küresel prevalansını yansıtan dünyanın farklı ülkelerin verilerinde konak, çevresel faktörler ve farklı tanı yöntemlerinin kullanılması gibi nedenlerle TDM enfeksiyonlarının prevalansı bölgelere göre değişebilmektedir. Amerika, Kanada ve Doğu Asya ülkelerinden Japonya ve Güney Kore’de prevalans oranları yüksek bildirilmiştir. (6) Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalardan 2011-2019 yılları arasında Balıkesir’de yapılan bir çalışmada 47.235 örnekten, 333’ünde %1.1 oranında TDM izole edilmiştir. (7) İzmir’de yapılan diğer bir çalışmada 2012-2016 yılları arasında laboratuvara tüberküloz şüphesi ile gönderilen 11804 örnekten 299’unda (%2.53) TDM izole edilmiştir. (8)

3. TDM Enfeksiyonlarında Risk Faktörleri

TDM enfeksiyonlarının prevalansını arttıran faktörlerden HIV enfeksiyonu gibi immün sistemi baskılayan hastalıklar ve immünespresif tedaviler, altta yatan akciğer hastalıkları ve nüfusun yaşlanması en önemli faktörlerdir. Bu faktörler TDM’lerin virülansının artması için elverişli bir ortam oluşturur. TDM’lere sık maruz kalınması sonucunda TDM’ler patojen haline gelerek hastalık gelişmesine neden olurlar. Mikrobiyolojik tanı yöntemlerinin gelişmesi de prevalansın artışına katkıda bulunmaktadır. (9)

TDM pulmoner hastalığı için HIV enfeksiyonu gibi immünespresif hastalıklar, akciğer yapısını bozan bronşiektazi, kistik fibrozis, KOAH, alfa-1 antitripsin eksikliği, akciğer kanseri gibi altta yatan akciğer hastalıkları, gastroözefageal reflü hastalığı ve romatizmal hastalıklar risk oluşturabilir. Ekstrapulmoner hastalıklar için ise travma, kozmetik girişimler, protez cerrahileri, organ transplantasyonları, dental girişimler, intramusküler ve eklem içi enjeksiyonlar, bronkoskopi gibi diğer invazif girişimler ve sağlık turizmi önemli risk faktörleridir. (6)

4. TDM Enfeksiyonlarının Ekolojisi

TDM'ler yapı olarak lipitten zengin oldukça hidrofobik hücre duvarına sahiptirler. Hidrofobik oldukları için su ve topraktan kolayca aerosol haline geçebilirler. Yüzeyle yapışarak biyofilmler oluşturabilirler. Bu nedenle TDM'ler asit, birçok antibiyotik ve dezenfektanlara dirençlidir. Aynı zamanda immün sistemi sağlam insanların vücut yüzeyi, solunum ve gastrointestinal sistem sekresyonlarında kolonize olabilirler. (10) Doğada özellikle toprak, su kaynakları ve içme suyu sistemlerinde bulunurlar. Topraklar zengin TDM kaynaklarıdır (1 milyon / gram). Bu nedenle toprak partiküllerine yapışarak toz olarak iletilebilirler. Ev içi tozlar özellikle elektrik süpürgesi ve saksı toprakları bulaş için kaynak olabilir. Yüzey suları da toprak kaynaklı TDM içerir ve içme suyu kaynağı olarak kullanılır. Bu nedenle su tesisat sistemlerinde ve tıbbi cihaz sularında yer alarak biyofilm oluşturabilirler. (11) TDM'ler hidrofobik özelliklerinden dolayı sulardan aerosol haline geçerek duş başlıkları ve nemlendiricilerde de bulunabilir. Duş başlıklarında oluşan biyofilmlerde, su içeriğinden 100 kat daha fazla seviyede TDM saptandığı bildirilmiştir. Bu nedenle duş başlıkları aerosol haline gelmiş TDM gibi fırsatçı patojenler için önemli bir kaynak olarak duş başlığı mikrobiyotasını oluşturabilir. (12)

5. TDM Enfeksiyonlarının Bulaş Yolları

Bulaş açısından bakıldığında, TDM'ler fırsatçı insan patojenleridir. İmmün yetmezlik gibi risk faktörlerinin varlığında patojen haline gelerek hastalığa neden olabilirler. TDM'lerin insandan insana bulaştığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. TDM yüklü aerosollerin solunması, yutulması ve yüzeylerden teması ile hastalık gelişebilir. Hastanelerde kontamine materyaller ve içme suyu sistemleri, bronkoskopi işlemleri sırasında hastane kaynaklı salgınlara neden olabilir. (13)

Reflü hastalığı olanlarda TDM enfeksiyonları daha yüksek bulunduğu için, enfekte sıvıların yutulması hastalık için bir risk faktördür. Yeme bozukluğu olan hastalarda da TDM akciğer enfeksiyonlarına karşı duyarlılık artmıştır. Düşük vücut yağ içeriğine sahip zayıf bireylerde, yağ hücreleri tarafından üretilen ve konak bağışıklığından sorumlu leptin eksikliğine bağlı olarak TDM enfeksiyonları sık görülmektedir. (14,15) Çeşitli balık türleri TDM ile enfekte olabilir. TDM'ler tropik bölgelerde tatlı su ve deniz balıklarında bulunabilir. *M. marinum* en sık izole edilen türdür. Enfeksiyonlar akvaryumlara maruz kalmanın yanı sıra deniz ürünlerinin işlenmesi veya hazırlanması sırasında meydana gelen

cilt yaralanmaları ile olabilir. (16) İnvaziv işlemler sonrası ortak bir kaynaktan bulaş sonrası ekstrapulmoner TDM enfeksiyonları gözlemlenebilir. Kardiyak bypass için kullanılan ısıtıcı-soğutucu ünitelerin su tanklarında tek bir *M. chimaera* klonunun neden olduğu 100'den fazla endokardit vakası bildirilmiştir. Ortopedik cerrahiden sonra kemik ve eklem enfeksiyonları ve mezoterapi gibi kozmetik işlemlerden sonra cilt enfeksiyonları görülmüştür. (17) Kistik fibrozis hastalarında bulaş ile ilgili yapılan bir çalışmada *M. abscessus* enfeksiyonlarının, küresel olarak yayılan birkaç baskın klonun aerosol ve temas yoluyla indirekt olarak bulaşı ile geliştiği gösterildi. (18)

6. TDM Enfeksiyonlarında Etkenler ve Klinik Tablolar

TDM enfeksiyonları insanlarda farklı klinik tablolarda semptomlara yol açabilmektedir. En sık görülen klinik tablo kronik pulmoner hastalıktır. Özellikle altta yatan yapısal akciğer hastalığı olanlarda daha çok ilerleyici kronik akciğer hastalığına neden olur. Altta yatan akciğer hastalığına bağlı olarak ateş, öksürük, nefes darlığı, halsizlik, kilo kaybı gibi bulgular görülebilir. Akciğer tutulumunda en sık etkenler *M. avium* kompleks (MAC) ve *M. kansasidir*. Yüzeysel lenfadenit sıklıkla çocuklarda servikal bölgede görülür. En sık etkenler MAC, *M.scrofuloceanum*, *M.kansasi* ve *M.ülserans*'tır. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları cilt ile direk temas ve invazif işlemlerden sonra görülür. Ciltte ülserler, yara veya apseler ya da eklem ağrısı, sertlik ve şişlik bulguları görülebilir. En sık etkenler *M. marinum*, *M. ülserans*, *M. abscessus* ve *M. fortuitum*'dur. İmmün yetmezliği olan kişilerde de sistemik ateş yüksekliği ve organ tutulumları ile yaygın sistemik hastalık şeklinde klinik tabloya neden olabilir. Bu duruma da en sık neden olan etken MAC'tır. (6) Ayrıca nadir olarak *M. chimera*'nın etken olduğu kalp cerrahisi sonrası kalp kapak enfeksiyonları görülebilir. (19)

Klinik yaklaşım, uygun tedavi ve prognoz açısından *M. tuberculosis* ve TDM ayırımının yapılması ve izolatin doğru tanımlanması önemlidir. Tür tayini yapılamaz ise TDM'lerle enfekte hastalarda tedavi başarısızlığı ortaya çıkmaktadır. TDM'lerin tür düzeyinde identifikasyonu epidemiyolojik açıdan da büyük önem arz etmektedir. Günümüzde 200'den fazla mikobakteri türü vardır. Üreme süresi ve pigmentasyonlarına göre sınıflandırılırlar. Üreme hızı açısından yavaş üreyenler ve hızlı üreyenler olarak iki gruba ayrılırlar. Yavaş üreyen grup 7 günden uzun, hızlı üreyen grup da 7 günden daha kısa sürede üreyen gruptur. Üreme hızı ve pigmentasyon durumuna göre de *Runyan* sınıflandırılması

kullanılmaktadır. Buna göre dört alt tipi vardır: Tip I Fotokromojen ışığa maruz kalınca pigment oluşturan, Tip II skotokromojen hem karanlıkta hem de ışıkta pigment oluşturan, Tip III nonkromojen pigment oluşturmeyen ve hızlı üreyen grup da Tip IV olarak sınıflandırılmıştır. (20)

Çok geniş bir tür dizisine sahip olan mikobakteriler arasında insanlarda enfeksiyonlara neden olan en yaygın TDM türleri, MAC üyeleridir: *M. avium*, *M. chimaera*, *M. intracellulare* bilinen üyeleridir. Diğer TDM türleri de yaygın olarak görülmektedir. Bunlar da *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. kansasii*, *M. abscessus*, *M. ulcerans*, *M. marinum*, *M. szulgai*, *M. scrofulaceum* ve *M. smegmatis*'dir. (21) TDM türlerinin dağılımı ile ilgili Amerika'da yapılan bir çalışmada TDM türlerinin yıllar içinde arttığı saptanmıştır. MAC tür oranlarının 1980 yılında 2.8 den 1994 yılında 3.4'e ve 2014 yılında 8.5'a çıktığı gösterilmiştir. (22) TDM türlerinin coğrafi dağılımının araştırıldığı bir çalışmada 2008 yılında 30 ülkeden 56 laboratuvarında ve 20,182 hasta örneğinden 91 farklı TDM türü izole edilmiştir. En yaygın tür %47 oranında MAC olup daha düşük oranlarda *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. abscessus* ve *M. kansasii* türleri de izole edilmiştir. (23) Türkiye'nin içinde bulunduğu 96 makalenin incelendiği bir çalışmada, 1984-2014 yılları arasında 1,751 TDM türü izole edilmiş ve en sık izole edilen hızlı üreyen TDM türü *M. fortuitum*, en sık yavaş üreyen TDM türü ise MAC olduğu gösterilmiştir. Türkiye'den gönderilen örneklerde ise benzer şekilde *M. fortuitum* ve MAC en fazla izole edilen türler olmuştur. (24) Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, 2014-2018 yılları arasında 435 TDM türü arasında en sık %17 *M. avium* ve %18 *M. intrasellulare* izole edilmiştir. (25)

7. TDM Enfeksiyonlarının Tanısı

TDM enfeksiyonlarında klinik belirtilerin spesifik olmaması tanıda gecikmeye neden olabilir. Antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen ateş, solunum semptomları, cilt lezyonları olan bir hastada TDM enfeksiyonundan şüphelenilmelidir. TDM enfeksiyonlarının teşhisi için patognomonik testler yoktur. Klinik bulguların radyolojik bulgularla korelasyonu ve etkenin mikrobiyolojik olarak doğrulanması ile tanı konulabilir. (26)

TDM akciğer hastalığının tanısında, pozitif kültürlerin klinik öneminin anlaşılması için enfeksiyondan geçici veya kalıcı kolonizasyonu ayırmak önemlidir. Bunun için Avrupa Toraks Derneği, Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği ve Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

tarafından ortak hazırlanan 2020 rehberinde, bazı tanı kriterlerin kullanılması önerilmektedir. Bu amaçla klinik ve mikrobiyolojik tanı kriterleri bulunmaktadır. Gönderilecek solunum örnekleri bu kriterleri karşılamalıdır. Klinik kriterle birlikte bir mikrobiyolojik kriter ile tanı konulmalıdır. (27)

7.1 Klinik Tanı Kriterleri

- Solunum semptomları ve göğüs radyografisinde nodüler, kaviter opasiteler veya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) multifokal bronşektazi, küçük nodüler lezyonların varlığı **ve**;
- Olası diğer tanıların ekarte edilmesi (Sarkoidoz, tbc, malinite, mantar enfeksiyonları gibi).

7.2 Mikrobiyolojik Tanı Kriterleri

- En az iki balgam örneğinde pozitif kültür sonucu olmalı, **veya**;
- En az bir bronşiyal yıkama ya da lavaj sıvısında pozitif kültür sonucu olmalı **veya**;
- Transbronşiyal veya diğer akciğer biyopsi örneklerinde mikobakteriyel histopatolojik özellikler (granümatöz enflamasyon veya aside dirençli basiller (ARB) pozitifliği) ve kültür pozitifliği **veya**;
- Biyopsi örneklerinde mikobakteriyel histopatolojik özellikler (granümatöz inflamasyon veya ARB pozitifliği) ve bir veya daha fazla balgam veya bronşiyal örnekte kültür pozitifliği.

7.3 TDM Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısında Mikroskopik inceleme

Mikrobiyolojik örnekler enfeksiyon odağına göre balgam, bronşiyal lavaj, idrar, plevral sıvı, gastrik sıvı, BOS ve doku biyopsi örnekleri olabilir. Basilin testler yapılana kadar *tuberculosis* basili olup olmadığı bilinmediğinden ve kontaminasyonun önlenmesi için bütün işlemler biyolojik güvenlik kabinlerinin içinde yapılmalıdır. Örneklerin işlenmesi için steril olmayan örneklere temas işlemlerden önce dekontaminasyon ve konsantrasyon işlemleri yapılmalıdır. Dekontaminasyon için en yaygın olarak N-asetil sistein sodyum hidroksit kullanılır. Mikroskopik inceleme, TDM enfeksiyonlarının tanısında ilk basamaktır. Aside dirençli boyama yöntemleri (*Ehrlich-Ziehl-Neelsen*, Kinyon ve Auromin boyası) kullanılır. Hızlı, ucuz ve kolay bir yöntemdir. Duyarlılığı %20 ile %80 arasında değişmektedir. TDM 'yi *M. tuberculosis* 'den ayırt etmez. TDM türlerini de tek başına boyama ile ayırt etmek mümkün değildir. (26)

7.4 TDM Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısında Kültür Yöntemleri

Kültür tanıda ilk yapılması gereken altın standart yöntemdir. TDM'lerin katı veya sıvı besiyerlerinde üretilmesi tanıda altın standarttır ve düşük maliyetlidir. Katı besiyerleri olarak en çok *Löwenstein-Jensen* (LJ) ve *Middlebrooke* besiyeri kullanılır. *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) sıvı otomatize hızlı kültür yöntemlerindedir. TDM tespiti için duyarlılık ve özgüllük %98 ve %100'dür. (28)

7.5 TDM Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısında Biyokimyasal Testler

Mikroskopi ve kültürden sonra identifikasyon işlemleri yapılmalıdır. TDM enfeksiyonlarının tanısı tür düzeyinde identifikasyona dayanmaktadır. Tedavi ve epidemiyolojisi açısından önemlidir. İdentifikasyon yapılırken hem fenotipik, hem de genotipik özelliklerden yararlanılmaktadır. TDM türlerinin tanımlanması amacıyla kullanılan çeşitli klasik fenotipik testler mevcuttur. Bu testler sınırlı sayıda TDM türlerinin birbirinden ayırt edilebilmesini sağlayabilmektedir. Kesin tanımlama için bu testlerin hepsinin uygulanması ve uzun bir süre gerekmektedir. Katalaz testi *M. tuberculosis* ve *M. kansasii*'de negatif iken diğer mikobakterilerde pozitifdir. Niasin *M. tuberculosis*'de pozitif iken diğerlerinde negatifdir. Pirazinamidaz *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare* ve *M. marinum*'da pozitif iken *M. bovis* ve *M. kansasii*'de negatifdir. Paranitrobenzoik asit testi *M. tuberculosis*'de negatif iken diğer mikobakterilerde pozitifdir. Bu nedenlerle sınırlı sayıda pozitiflik verdiği için günümüzde bu testler rutin olarak çok fazla kabul görmemektedirler. (29)

7.6 TDM Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısında Moleküler Yöntemleri

Önceleri fenotipik ve mikolik asit testleri kullanılırken, son dönemlerde moleküler yöntemler TDM türlerinin tanımlanması için dünya çapında en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntemler mikobakteri türleri arasında farklılık gösteren gen bölgelerinin çoğaltılması esasına dayanmaktadır. Hedef olarak seçilen başlıca gen bölgeleri 16S rRNA, hsp65, recA ve rpoB genleridir. En yaygın kullanılanı Polymerase Chain Reaction Restriction Fragment Length Polymorphism (PCR-RFLP) yöntemidir. Ucuz ve kolay uygulanabilen bir yöntemdir. (30)

Mikolik asit hücre duvarında bulunan yüksek moleküler ağırlıklı uzun zincirli β -hidroksi yağ asitleridir. Her mikobakteri türünde farklı fonksiyonel ve karbon sayılı mikolik asitler bulunur. Bu amaçla High-performance liquid

chromatography (HPLC) analizi kullanılmaktadır. Hindistan'da 2014-2015 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 5 ayrı laboratuvarından 266 izolatta HPLC analizi yapılmış, 10 türe ait izolatların %95'i doğru bir şekilde tanımlanabilmiş ve TDM türlerinin tespiti için avantajlı, güvenilir türe özgü bir tanımlama yöntemi olarak önerilmiştir. (31)

7.7 TDM Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısında MALDI-TOF MS

TDM türlerini tanımlamak için matris destekli lazer desorpsiyonizasyon kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) çok etkilidir. Bu test basit, otomatize, hızlı ve güvenilir sistemdir. Kültürde üreme gerekmektedir. Tür düzeyinde başarılı tanımlama oranlarının %80 ile %98 arasında değiştiği bildirilmektedir. Tüm türleri ayıramayabilir. Örneğin *M. chimaera* ve *M. intraselülaris* arasında ayırım yapamayabilir. (32)

7.8 TDM Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısında Radyolojik Yöntemler

Radyolojik tanıda bize yardımcı olabilecek en sık radyolojik bulgular kavitasyon, bilateral nodül ve silindirik bronşiektazidir. Kavitasyon radyografide kolayca izlenebilir. Diğer formları HRCT ile daha iyi değerlendirilir. Tek başına radyolojik bulgular patognomik değildir. 1999-2019 yılları arasında 18 çalışmanın radyolojik bulgularının incelendiği bir derlemede; %88 kavitasyon, %77 bronşiektazi ve %55 pulmoner nodüller, daha az sıklıkla konsolidasyon, efüzyon, fibrotik değişiklikler, buzlu cam alanları ve lenfadenopatiler saptanmıştır. (33)

7.9 TDM Enfeksiyonlarının Laboratuvar Tanısında Histopatoloji

Histopatolojik olarak akciğer TDM hastalığı tanısı doku örneği alınmadan konulabilir. Akciğer dışı TDM enfeksiyonlarının teşhisi tipik olarak bir doku örneği alınmasını gerektirir. Nekrotizan veya nekrotizan olmayan granüloamatöz inflamasyon görülür, ancak TDM için spesifik değildir. Kültürde TDM'nin varlığı ile anlamlı kabul edilir.

8. Sonuç

TDM hastalığının insidansı ve prevalansı artmaya devam ederse, TDM sorunu tüberkülozdan daha büyük hale gelecektir. Dünya çapında TDM enfeksiyonları ele alınması gereken bir halk sağlığı sorunudur. TDM

enfeksiyonları ile mücadele amacıyla; su sistemleri ve tıbbi donanımların sürveyans kültürlerinin yapılması, kaynağın en kısa sürede belirlenmesi, etkili kontrol önlemlerinin alınması ve izolatların doğru tanımlanması ve tiplendirilmesi gerekmektedir.

Kaynakça

1. Seber E. Tüberkülozun dünü. *ANKEM Derg.* 2010;24 (2):52-60.
2. Kocagöz T. Mycobacterium türlerinin genel özellikleri. In: AW T, Söyletir G D, editors. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2008:2277–2283.
3. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, ve ark. The rise of non-tuberculosis mycobacterial lung disease. *Front Immunol.* 2020;3(11):303.
4. Ringshausen FC, Wagner D, Roux A, ve ark. Prevalence of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, Germany, 2009–2014. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(6):1102–1105.
5. Yoon HJ, Choi HY, Ki MY, ve ark. Nontuberculosis mycobacterial infections at a specialized tuberculosis treatment centre in the Republic of Korea. *BMC Infect Dis.* 2017;17:432.
6. Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Indian J Med Res.* 2020;152(3):185-226.
7. Özen N, Atik TK, Duran AÇ. Klinik örneklerden izole edilen mycobacterium tuberculosis kültür ve ilaç duyarlılık test sonuçlarının analizi ve tüberküloz dışı mikobakterilerin dağılımının incelenmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(4):559-574.
8. Özkarataş MH, Esen N, Özkütük AA. Dört yıllık süreçte bir üniversite hastanesindeki tüberküloz dışı mikobakterilere ait izlem. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2018;48(3):205-210.
9. RiveroLezcano OM, GonzálezCortes C, Mirsaeidi M. The unexplained increase of nontuberculous mycobacteriosis. *Int J Mycobacteriol.* 2019;8;1:1-6.
10. Jeon D. Infection source and epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Tuberc Respir Dis.* 2019;82:94-101.
11. Falkinham JO. Ecology of nontuberculous mycobacteria. *Microorganisms.* 2021;9(11):2262.
12. Feazela LM, Baumgartnera LK, Petersona KL, Franka DN, Harrisb JK, Pacea NR. Opportunistic pathogens enriched in showerhead biofilms. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(38):16393–16399.

13. Davarpanah M, Azadi D, Shojaei H. Prevalence and molecular characterization of non-tuberculous mycobacteria in hospital soil and dust of a developing country, Iran. *Microbiology*. 2019;165:1306–1314.

14. Thomson RM, Armstrong JG, Looke DF. Gastroesophageal reflux disease, acid suppression, and mycobacterium avium complex pulmonary disease. *Chest*. 2017;131(4):1166-1172.

15. Grayeb DE, Chan ED, Swanson LM, Gibson DG, Mehler PS. Nontuberculous mycobacterial lung infections in patients with eating disorders: plausible mechanistic links in a case series. *AME Case Rep*. 2021;5:9.

16. Hashisha E, Merwadb A, Elgamla S, ve ark. Mycobacterium marinum infection in fish and man: epidemiology, pathophysiology and management; a review. *Vet Q*. 2018;38(1):5-46.

17. Daniau C, Lecorche E, Mougari F, et al. Association of Healthcare and Aesthetic Procedures with Infections Caused by Nontuberculous Mycobacteria, France, 2012–2020. *Emerg Infect Dis*. 2022;28(3):518-526.

18. Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, ve ark. Population-level genomics identifies the emergence and global spread of a human transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science*. 2016;354(6313):751-757.

19. Sax H, Bloemberg G, Hasse B, et al. Prolonged Outbreak of Mycobacterium chimaera Infection After Open-Chest Heart Surgery. *Clin Infect Dis*. 2015;61(1):67-75.

20. Armstrong DT, Parrisha N. Current updates on mycobacterial taxonomy, 2018 to 2019. *J Clin Microbiol*. 2021;59(7):1528-1520.

21. Ingen JV, Turenne CY, Tortoli E, Wallace RJ, Brown-Elliott BA. A definition of the mycobacterium avium complex for taxonomical and clinical purposes, a review. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2018;68:3666–3677.

22. Donohue MJ. Increasing nontuberculous mycobacteria reporting rates and species diversity identified in clinical laboratory reports. *BMC Inf Dis*. 2018;18:163.

23. Hoefsloot W, Ingen JW, Andrejak C, ve ark. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples. *Eur Respir J*. 2013;42:1604-1613.

24. Velayati AA, Rahideh S, Nezhad ZD, Farnia P, Mirsaedi M. Nontuberculous mycobacteria in Middle East: Current situation and future challenges. *Int J Mycobacteriol*. 2015;7:1-7.

25. Ceyhan İ, Özkara Ő, Güler Mz, Dulkar G, Altınsoy R, Vezir S. Türkiye’de bir referans hastanede akciğer örneklerinden sıklıkla izole edilen yavaş üreyen tüberküloz dışı mikobakteriler ve ilaç duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesi. *Microbiol Bul.* 2019;53(3):330-335.
26. Pennington KM, Vu A, Challener D, ve ark. Approach to the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial disease. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021;24:100244.
27. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, ve ark. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis.* 2020;71(4):905-913.
28. Gopaldaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, Subbian S. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. *J Biomed Sci.* 2020;27(1):74.
29. Alparslan A. Non-tüberküloz mikobakteri infeksiyonlarında laboratuvar tanı ve duyarlılık testleri. 21 Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu ve II Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kurs Kitabı. 2003;389-396.
30. Rodriguez-Temporal D, Rodríguez-Sánchez B, Alcaide F. Evaluation of MALDI Biotyper Interpretation Criteria for accurate identification of nontuberculous mycobacteria. *J Clin Microbiol.* 2020;58(10):e01103-e01120.
31. Barıő A, Bayraktar B. Klinik örneklerden izole edilen mikobakteri suőlarının hsp65 PCR-RFLP yöntemi ile identifikasyonu. *Med Bull Sisli Etfal Hosp.* 2020;54(3):364-370.
32. Sebastian G, Nagaraja SB, Vishwanatha T, Voderhobli M, Vijayalakshmi N, Kumar P. Non-Tuberculosis mycobacterium speciation using HPLC under Revised National TB Control Programme (RNTCP) in India. *J Appl Microbiol.* 2018;124(1):267-273.
33. Anjos LRBD, Parreira PL, Torres PPTS, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP, Rabahi MF. Non-tuberculous mycobacterial lung disease: a brief review focusing on radiological findings. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2020;53:e20200241.

BÖLÜM VII

COVID-19' DA NÖROMUSKULER SORUNLAR

Neuromuscular Problems in Covid-19

İlknur TOPAL

(Uzm. Dr.), İstanbul Medipol Üniveristesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD
ORCID: 0000-0002-5904-2980

1. Giriş

Aralık 2019'da Çin'in Vuhan kentinde ilk olarak tanımlanan yeni bir koronavirüs olan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) giderek yaygınlık kazanarak tüm dünyayı etkisi altına aldı (1). Dünya sağlık örgütü (WHO) 11 Mart 2020'de koronavirüs hastalığı 2019'u (Covid-19) bir dünya pandemisi olarak ilan etti (2). Ekim 2022 itibariyle dünya genelinde 634.266.503 koronavirüs vakası ve 6.587.925 ölüm var (3). Tüm dünyada tamamlanan vakalardan 613.327.547 kişi ise iyileşti.

SARS-CoV-2 *Coronaviridae* familyasının, *Nidovirales* orderının *Orthocoronavirinae* alt familyasına mensup zarflı pozitif anlamda tek sarmallı bir RNA (+ssRNA) virüsüdür (4). *Orthocoronavirinae* alt ailesi dört farklı klad içerir: alfa- (α -CoV), beta- (β -CoV), gama- (γ -CoV) ve delta-koronavirüs (δ -CoV). *Bunlardan* sadece ilk ikisi memelileri de enfekte edebilir ve insan patojenlerini kapsayabilir (4). Daha hafif ve endemik seyreden α -CoV'lerin aksine, β -CoV'ler, 2002'de Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromu (SARS-CoV) ve 2012'de Orta Doğu solunum sendromu (MERS-CoV) salgınlarıyla bilinen oldukça virülan zoonotik virüs salgınlarına neden olmuşlardır (4).

Koronavirüs, insandan insana damlacık yoluyla bulaşır. Temas sonrası virüsün inkübasyon süresi 2-14 gün olup, Covid-19'lu hastalar çoğunlukla ateş, öksürük, boğaz ağrısı, nefes darlığı gibi hafif üst solunum yolu enfeksiyonu bulgularıyla hastaneye başvururken, şiddetli akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar geniş bir klinik yelpazede virüs kendini gösterebilir. Bunun yanı sıra baş ağrısı, miyalji, eklem ağrısı, koku tat kaybı gibi bulgularda sıklıkla

görülür (5). Bununla birlikte, hastalığın başlangıcında veya seyri sırasında çeşitli nörolojik belirtiler de COVID-19 ile ilişkilendirilmiştir.

Viral enfeksiyonlar merkezi ve periferik sinir sistemini etkilemek suretiyle nöromüsküler bulgulara neden olabilir (6). Daha önce Epstein bar virüs (EBV), varisella zoster virüsü (VZV), insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV), sitomegalovirüs (CMV), influenza A ve enterovirüsler olmak üzere birçok virus nörolojik komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (6). Herpes zoster enfeksiyonu, varisella zoster virüsünün uzun süre ganglionlarda latent kaldıktan sonra hücresel bağışıklığın düşüşüne bağlı olarak gelişir. Bu enfeksiyonundan sonra görülen ağrılı klinik tabloya ise postherpetik nevralji adı verilir (6). Herpes zoster vakalarında, ciltte tek taraflı veziküler lezyonlar ve uzun süre devam eden nöropatik ağrı söz konusudur (6). Ağrı belli bir dermatomda sınırlıdır. Allodini ve hiperaljezi sıklıkla eşlik eder. Herpes zoster'den sonraki 3 ay içerisinde %6-10 oranında ortaya çıkabilir (6). Başlangıçta ağrı akut doku ve nöronal hasara bağlı olarak nöropatik ağrı gelişir (7). Olay iyileştikten sonra da sinir hasarına bağlı olarak ağrı devam edebilir (7). Bu vakalarda spontan c nosiseptör aktivitesi gözlemlenmiştir (6). Yine sinir sistemini enfekte edebilen diğer bir virüs ise HIV' dir (6). Buradaki klinik tablo viral proteinler ile sinir lifleri arasındaki immün benzerlik mekanizması sonucu gelişir. Genellikle yanmanın ve mekanik allodininin eşlik ettiği nöropatik ağrı tablosu görülür. Enterovirüsler ile ilişkili olarak akut flask miyelit gelişebilir bu hastalarda kronik nöropatik ağrı görülebilir. Diğer koronavirüs (acute respiratory syndrome coronavirus 1 (SARS-CoV-1), Middle East respiratory coronavirus syndrome (MERS CoV)) vakalarından sonra da iskemik inme, ensefalit, miyopatiler, nöropatiler ve GBS gibi nörolojik komplikasyonlar bildirilmiştir (6).

Baş ağrısı, COVID-19 hastalarında gözlenen en yaygın nonspesifik nörolojik semptom iken, beyin sisi ve baş dönmesi koku tat kaybına da sıklıkla rastlanır (5). Öte yandan COVID-19 un nörolojik tutulumları bununla sınırlı değildir. COVID-19 enfeksiyonu sonrasında inme, ensefalit, akut dissemine ensefalomyelit (ADEM), menenjit, gulian barre sendromu (GBS), Miller-Fisher sendromu (MFS), bell paralizi, kritik hastalık polinoropatisi, nöropatik ağrı, parestezi gibi nörolojik tutulumlar, artrit, miyopati, miyozit, rabdomiyoliz, uzun süreli immobilizasyona bağlı sarkopeni gibi nöromüsküler durumlar görülebilir (5-8).

Bu konudaki ilk veriler Çin'in Vuhan kentinden 214 COVID-19 hastasıyla yapılan retrospektif bir çalışmadan geldi (9). Çalışmada hastaların %24.8'ünde merkezi sinir sistemi (MSS), %8.9'unda periferik sinir sistemi (PSS) ve

%10.7'inde iskelet kası olmak üzere %36.4'ünde nörolojik belirtiler vardı. En sık görülen nörolojik bulgular baş dönmesi (%16.8) ve baş ağrısı (%13.1) idi. Ciddi derecede hasta olan hastaların nörolojik semptomlar sergileme olasılığı daha az şiddetli hastalara oranla daha fazlaydı (9). Chou SH ve ark. (10) 3744 COVID-19'lu hastayı değerlendiren geniş çaplı kohortunda, hastaneye yatırılan hastaların %80' inde nörolojik bulgular bulunduğu bildirilmiştir. Bu seride en sık görülen semptomlar baş ağrısı (%37) ve anaosmi-ageusia (%27) iken, en sık görülen nörolojik komplikasyonlar akut ensefalopati (%49), koma (%17) ve akut iskemik inme (%6) olarak bildirilmiştir.

2. Nörolomuskuler hasar mekanizmaları

Covid-19'un nöromuskuler tutulum mekanizmaları ile ilgili çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Moriguchi ve ark. (11) COVID-19 sonrası ensefalopati olan bir hastanın beyin omurilik sıvısında (BOS) SARS-CoV 2 RNA varlığını bildirmesiyle SARS-CoV 2' in ilk olarak MSS' ye invazyonu gösterilmiş oldu. SARS-CoV 2' in nöroinvazyon mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da merkezi sinir sistemine nüfuz etmek için hem hametojen hem de nöronal yolun kullanılabileceği varsayılmaktadır. Bu konuda orta ortaya atılan ilk mekanizma virüs membranı üzerinde bulunan spike proteinlerinin insan hücrelerinde bulunan Anjiyotensin Convertaz Enzim-2 (ACE-2) reseptörüne bağlanarak doğrudan nöroinvazyona sebep olabilmesi üzerinedir. Virüs, ACE-2 reseptörüne bağlandıktan sonra Transmembran Proteaz Serin-2 (TMPRSS-2) virüsün konakçı hücrelere girmesine izin veren spike proteinin proteolitik bölünmesine ve hazırlanmasına yol açar (12). ACE -2 reseptörleri insanda hava yolu epitelinde, böbrek hücrelerinde, ince bağırsakta, akciğer parankiminde, vasküler endotelde, nöronlarda, oligodendrositler, substantia nigra, ventriküller, orta temporal girus, posterior singulat korteks ve koku soğanı dahil olmak üzere MSS boyunca yaygın olarak ekspresi edilir (13). Bu nedenle virüs MSS boyunca sözü edilen nöronları ve glial hücreleri enfekte etme potansiyeline sahiptir. ACE2 ve TMPRSS2' nin birlikte ekspresyonu ise nazal kadehte ve siliyer epitel hücrelerinde ve ayrıca oligodendrositlerde gösterilmiştir (14).

İkinci bir teori ise virüs havayollarını enfekte ettikten sonra SARS-CoV-2 epitel bariyerini geçebilir ve hematojen yolla koroid pleksusa ulaşılarak kan beyin bariyerini geçebilir (15). Ayrıca SARS-CoV-2 insan vücudundaki diğer dokulara yayılan ve daha sonra MSS'ye geçebilen lökositleri enfekte edebilir (15). Lökositler de bir Truva atı misali virüsü santral sinir sistemine taşıyabilir. Ayrıca lökositler nöronlara zarar veren proinflamatuvar stokinleri salgırlar.

Aktif T hücrelerinden kemo atraksiyonu indükleyen kemokinler üretilebilir (15). Astrositlerden de daha fazla enfekte lökosit ortama toplanmaya yarayan bazı kemokinler üretilir. Bu da kısır bir nöro inflamasyon döngüsünü başlatabilir (15). Yüksek BOS ve serum sitokinleri bazı yazarlar tarafından endotel hasarı ve kan beyin bariyerinin bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir (16,17). *Human coronavirus OC43* (HCoV-OC43) enfeksiyonunu takiben astrosit hücre dizilerinde monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) kemokin mRNA'sında bir artış olduğunu göstermiştir (18) MCP-1'deki yükselme, kan-beyin bariyerinin artan geçirgenliği ile ilişkilendirilmiştir (18).

Üçüncü bir nöropatolojik yol ise virüsün koku ampulünü invaze ederek santral sinir sistemine trans nöronal olarak yayılmasıdır (19). SARS-CoV-2'nin önemli bir özelliği olan erken anosmi, fare modellerinde HCoV'nin nazal epitelden koku alma sinirine ve MSS'ye retrograd olarak taşınması koku ampülü yoluyla erken nöroinvazyona işaret edebilir. HCoV-OC4 ile intranasal aşılardan üç gün sonra, transgenik farelerin koku soğancıklarında viral spesifik antijenler içeren hücrelere sahip olduğu, ancak perivasküler boşluklarda olmadığı bulundu (20). Aşılardan 7 gün sonra, virüsün tüm beyin boyunca yayılması, ölümcül bir klinik ensefalit ile aynı zamana denk geldi. HCoV-OC43 gibi, SARS-CoV da deneysel nazal aşılamaı takiben farelerin MSS'sinde bulunmuştur (20).

Dördüncü teoride ise Gastrointestinal sistemde (GİS) ACE-2'nin yüksek ekspresyonu nedeniyle fekal oral yol SARS-CoV-2'nin potansiyel bir bulaşma yolu olarak varsayılmıştır (21). Bu teoriye göre virüsün enterik sinir sistemik ve afferent nöronlar aracılığıyla MSS'ye ulaşmasıdır. Hangi yolla olursa olsun virüs santral sinir sistemine ulaştığında nörotropizm ve ardından genel bir bağışıklık tepkisi sonucu oluşmuş kısır bir nöro inflamasyon MSS hastalıklarının temelinde yatar. Ayrıca sitokin fırtınası yoluyla dolaylı immün aracılı MSS hasarı COVID-19 hastalarında gözlenen başka bir olası nöropatolojik mekanizmadır (22).

Öte yandan COVID-19'dan ölen hastaların otopsi çalışmalarında beyin mikrosirkülasyonunda bir kusur olduğunu düşündüren hipoksi ile ilgili nöropatolojik özellikler de gösterilmiştir (23). Virüsün diğer bir hasar mekanizması hiperkoagulabiliteye bağlı olarak küçük damarların tıkanması ve mikrosirkülasyonun bozulması sonucu hipoksik hasara bağlı olarak gelişen nöropatolojiler de komplikasyonların temelinde yatabilir.

Periferik sinir sistemi tutulumunda ise durum biraz daha farklıdır. Burada moleküler taklit mekanizması daha ön plana çıkmaktadır (5). Genellikle periferik sinir sistemi tutulumu miyelin kılıfı veya Schwann hücrelerinin immün aracılı

bir yanıtı ile olarak ortaya çıkar (5). Virus üzerindeki glikoproteinler insandaki nöronal dokulardaki yapılara benzemektedir. Bu durum nöronal dokulara karşı otoimmün bir yanıtı tetiklemektedir.

Kas hücreleri tutulumunun patofizyolojisine baktığımızda ise virüsün ACE-2 yolağını kullanarak doğrudan hücre içine girebildiği varsayılmaktadır (5). Yine kas hücreleri tutulumundaki diğer bir mekanizma immün kompleks birikimi ve miyozit yapan sitokinlerin salınmasıdır. Aynı zamanda viral antijenler ile insan kas hücreleri arasındaki benzerliğe bağlı immün benzerlik mekanizması da sorumlu gösterilmektedir (5).

3. Santral sinir sistemi bulguları

3.1. Baş ağrısı

Baş ağrısı, COVID-19 ile ilgili en yaygın görülen nörolojik semptomdur. COVID-19' da görülen baş ağrısının patogenezi henüz tam olarak açıklanmasa da virüse bağlı proinflatuar mediatörler ve sitokinlerin baş ağrısına neden olabileceği, nazal kavitedeki trigeminal sinir uçlarının direct virus tarafından invaze olabileceği ya da endotel hasarına bağlı vazokinstrikson ve oksidatif stresin trigeminal siniri etkileyerek baş ağrısına neden olabileceği üzerinde durulmaktadır (24, 25). Yapılan bir metanalizde baş ağrısı görülme sıklığı %10,9 olarak bildirilmiştir (26). COVID-19 vakalarında baş ağrısı diğer semptom ve bulgulara eşlik edebileceği gibi hastaneye ilk başvuru sebebi olarak da karşımıza çıkmaktadır. Uygun ve ark.(27) COVID-19 hastalarında görülen baş ağrısının çift taraflı, analjeziklere dirençli ve daha uzun süreli olduğu, anosmi/ageusia ve gastrointestinal şikayetlerle ilişkili olduğu ve beklenenin aksine erkek cinsiyette daha sık görüldüğünü bildirmiştir.

3.2. Baş dönmesi

COVID 19 hastalarında baş dönmesi prevalansının yaklaşık %8-9 olduğu tahmin edilmektedir (26-28); bu, COVID-19 hastalarının nörolojik özelliklerine ilişkin sistemik bir gözden geçirmede %8.77'lik genel havuzlanmış baş dönmesi prevalansına karşılık gelmektedir (29). Geriye dönmek, gözlemsel bir vaka serisinde baş dönmesinin baş ağrısından önce bile önde gelen nörolojik bulgu olduğunu tanımlamaktadır (9). Dikkat çekici bir vaka raporunda ateş, öksürük ve baş ağrısı gibi başka tipik semptomları olmayan ani başlayan baş dönmesi ve boğaz kuruluğu olan bir COVID-19 hastasını tanımlamıştır (30). Baş dönmesi ilk bakışta COVID-19 ile alakasız gibi görünse de, özellikle yaygın solunum

semptomlarının yokluğunda COVID-19'un neden olabileceği bu nörolojik semptom konusunda klinisyenler dikkatli olmalıdır.

3.3. Değişen zihinsel durum/kafa karışıklığı/deliryum

COVID-19'lu kritik hastalar sistemik inflamasyon, nöroinflamasyon, diğer organ sistemi bozuklukları, artmış tromboz riski, derin sedatif stratejilerin etkileri, uzamış mekanik ventilasyon ve ailelerinden olan sosyal izolasyon nedeniyle yüksek deliryum riski altındadır (31). Çin'de yapılan bir çalışma, COVID-19 hastalarında kafa karışıklığı prevalansını yaklaşık %9 olarak bildirmiştir (32). Bu sonuç, bilinç bozukluklarının/zihinsel durum değişikliğinin birleştirilmiş prevalansının yaklaşık %9.6'sı ile örtüşmektedir (33). İngiltere'den bir vaka çalışmasında ise solunum semptomları olmaksızın akut konfüzyon/deliryumun COVID-19'da ilk başvuru semptomu olabileceğini bildirmiştir (34). Özellikle SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında bulunan komorbiditelerin varlığı akut konfüzyonel durumun başlamasını kolaylaştırabileceğine dikkat çekilmektedir (31).

3.4. Ensefalopati

COVID-19 ile ilişkili olası ensefalit raporları bildirilmiş olsa da, semptomatik hastaların BOS'unda izole SARS-CoV-2 RNA varlığını bildiren bir vaka raporu vardır (11, 35, 36). 24 yaşında erkek olan bu hastada nöbet, baş ağrısı, boyun tutulması, yüksek BOS basıncı ve klinik ensefalit bulguları vardı (11). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile birlikte manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sağ lateral ventrikülün alt boynuzu boyunca hiperintensite vardı, FLAIR sekansları hipokampal atrofi ile birlikte sağ mezial temporal lobda hiperintens sinyal değişiklikleri ve T2 ağırlıklı görüntülemeye paranazal sinüzit vardı (11). Dounq ve ark. (35) ise solunum semptomları olmaksızın yeni nöbet ile başvuran baş ağrısı ve ateşi olan bir hastayı tanımladı. Bu hastada BOS'ta SARS-CoV-2 analizi yapılmadı ancak, yüksek WBC sayısı gibi ek testler lenfositik baskınlığı olan bir aseptik menenjitte düşündürdü. Nazofaringeal sürüntüde, COVID-19 enfeksiyonunu doğrulandı (35). COVID-19 ile başvuran başka bir hastada meningeal irritasyon bulguları ve bilinç değişikliği belirtileri bildirildi. Kraniyal BT ve lomber ponksiyon normaldi. SARS-CoV-2 PCR testi dahil olmak üzere bakteriyel ve viral BOS çalışmaları negatifti, ancak hastaya COVID-19 ile ilişkili meningoensefalit teşhisi konuldu ve yazarlar, virüsün BOS'ta güçlü bir inflamatuvar yanıt ile geçici yayılım olduğunu öne sürdüler

(37). Kafa karışıklığı ve mental durum değişiklikleri ile başvuran SARS-CoV-2 ile enfekte bir hastanın postmortem muayenesinde, negatif BOS PCR testine rağmen elektron mikroskobu ile frontal lob nöronlarında virüs tespit edildi. Viral partiküller beyin kılcal endotel hücresinde de tanımlandı ve endotel hücrelerinden aktif olarak tomurcuklandığı görüldü. Bu vakada hem insan beyin dokusunda SARS-CoV-2'nin ilk doğrudan kanıtını sağladı hem de MSS yayılımı için potansiyel bir doğrudan hematojen yolu işaret etti (38). Bu raporu, COVID-19 enfeksiyonundan ölen 22 hastanın 8'inden (%36) alınan beyin doku örneklerinde SARS-CoV-2 virüsünü tanımlayan ve ölçen ikinci bir rapor izlemiştir (39). Bu da COVID-19'un nörotropik potansiyelini daha sağlam bir şekilde ortaya koymuştur.

3.5. İnme

COVID-19 hastaları arasında akut iskemik inme (Aİİ) insidansının %2,3-2,6 olduğu tahmin edilmektedir (40). Hastaneye yatırılan daha şiddetli enfeksiyonu olan COVID-19 hastalarında ise akut serebrovasküler hastalıkların (SVH) prevalansı neredeyse %6'ya ulaşmaktadır (41). COVID-19'lu 1527 hasta üzerinde yapılan başka bir seride SVH geçirme oranı %16,4 olarak bildirilmiştir (29). Vasküler endotelin COVID-19 enfeksiyonunda önemli bir organ olabileceğine dair artan kanıtlar var. Endotel aynı zamanda tromboz ve hemostazın ana düzenleyicisidir ve COVID-19 enfeksiyonunun neden olduğu endotel hücre disfonksiyonu, koagülopatinin ve artan trombotik yükün önemli bir itici gücü olabilir. Son çalışmalar, COVID-19 enfeksiyonu ile ilişkili vasküler-trombotik komplikasyonlara ışık tutmuştur. Pıhtılaşma anormallikleri şiddetli hastalıkta yaygındır ve kötü prognozunuzun önemli bir göstergesidir (42). Hastanede yatan 221 COVID-19 hastasını içeren retrospektif bir çalışmada, hastaların %5'inde akut iskemik inme, %0.5 serebral venöz sinüs trombozu ve %0.5 serebral kanama bildirdi (43). Serebrovasküler hastalığı olan hastalarda yüksek bir inflamatuvar yanıt ve yüksek C-reaktif protein (CRP) ve d-dimer seviyeleri ile anormal pıhtılaşma vardı. Bu hastalarda ileri yaş önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Öte yandan New York'ta tanımlanan bir vaka serisinde 50 yaş altı 5 bireyde Covid-19 ile ilişkili büyük damar felci vakası bildirilmiştir (44).

3.6. Serebral venöz (sinüs) trombozu

COVID-19 hastalarında serebral ven trombozu (SVT) oldukça nadir bir komplikasyondur (toplanmış prevalans %0.3 (34)). SVT için önceden herhangi

bir risk faktörü olmayan hastalar, COVID-19 tarafından tetiklenen protrombotik durum nedeniyle bu nörolojik sekeli geliştirebilir (45,46) . Başlangıç semptomları, ilerleyici baş ağrısı, görme sorunları, papilödem, fokal nörolojik defisitler, bilinç azalması ve nöbetler gibi kafa içi basıncının artması belirtilerini içerebilir (47). Derin SVT tanısı, geniş nekrotik alanlar ile hemorajik venöz enfarktüs ile komplike olabilir.

3.7. Epilepsi ve nöbetler

Nöbetlerle başvuran COVID-19 hastalarıyla ilgili literatüre bakıldığında daha önce epilepsi öyküsü olan hastalarda COVID-19'un nöbet eşiğini azaltabileceğini düşündürmektedir. Dahası, COVID - 19 sadece önceden iyi kontrol edilen nöbetleri olan hastalarda nöbet kontrolünü kötüleştirmekle kalmaz, aynı zamanda bilinen bir nöbet öyküsü olmayan hastalarda yeni başlayan nöbetleri tetikleyebilir (48, 49). COVID-19'a bağlı hipoksi, ateş, çoklu organ yetmezliği ve ciddi metabolik veya elektrolit düzensizlikleri muhtemelen nöbetleri tetikleyebilir (50). COVID-19' lu hastalarda tahmini nöbet prevalansı %0,9 olarak bildirilmiştir (34).

Nöbetler, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili menenjit/ensefalite ikincil olarak da ortaya çıkabildiği gibi hiçbir solunum semptomu olmayan bazı vakalarda nöbetler COVID-19'un ilk başvuru sebebi olarak da karşımıza gelebilir (11,50). Jeneralize tonik-klonik nöbetlerin yanı sıra, fokal nöbetler de COVID-19'un klinik bir özelliği olarak gözlenmiştir (51). Literatürde COVID-19 ile ilişkili bildirilen pediatrik nöbet vakaları da mevcuttur (52,53). Bu nedenle, pediatrik yaş gruplarında, ateşsiz nöbetler potansiyel bir COVID-19 sunumu olarak kabul edilmelidir (52,53).

3.8. Menenjit, ensefalit ve meningoensefalit

COVID-19' lu hastalarda memingosefalit bildirilen vakalar vardır. Bu hastalarda baş ağrısı, ateş ve yeni başlayan bir nöbetten görülebilir (11,35). Bazı COVID-19 hastalarında, BOS' ta SARS-CoV-2'nin bulunması, bu nörolojik sonucun virüse atfedilebileceğini doğrulamaktadır (11, 4). Mardani ve ark. (54) bildirdiği meningoensefalit vakasında nazofaringeal ve BOS' ta SARS-CoV-2 PCR testi pozitif bulunmuştur. Bununla birlikte, ne SARS-CoV-2 ne de BOS'ta tespit edilen diğer viral patojenler ile akut meningoensefalit ile başvuran COVID-19 hastaları da gözlenmiştir (55,56). Gallache ve ark. (57) bildirdiği vakada COVID-19 ile birlikte Neisseria meningitidis koenfeksiyonu gözlemlenmiştir.

Bernard-Valnet ve ark. (55) ise boğaz sürüntüsünde SARS-CoV-2 tespit edilen ancak BOS örnekleminde SARS-CoV-2 ve klasik viral/bakteriyel patojenler saptanmayan iki meningoşefalit vakası bildirmiştir. BOS'ta saptanamayan SARS-CoV-2-RNA, doğrudan beyin enfeksiyonu dışında, örneğin perienfeksiyöz inflamasyon ve değişmiş nörotransmisyon gibi meningoşefalitten sorumlu olabileceğini gösterebilir (33,55).

3.9. Akut miyelit

COVID-19' lu hastalarda transvers miyeliti bildiren birkaç vaka vardır (58,59). Belirli bir omurilik seviyesinin altında parestezi ve hipoestezi miyelitin ilk belirtileri olup anestezi ile hızla paraplejiye ilerleyebilen ve nihayetinde sfinkter inkontinansına neden olabilen bir klinik seyir gösterebilir (59). COVID-19 hastalarında anormal bir bağışıklık tepkisi ve bağışıklık aracılı patogenezi, miyelit için olası açıklamalardır. Chow ve ark. (58) iki taraflı alt ekstremitelerde güçsüzlük, idrar retansiyonu ve kabızlık şikayetleri ile hastaneye başvuran 60 yaşında COVID 19' lu erkek hastada transvers myelit tanısı koymuş. Hastanın kliniği intravenöz metilprednizolon tedavisi ile düzelmiştir.

3.10. Posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu (PRES)

PRES, baş ağrısı, bilinç değişikliği, görme bozuklukları, nöbetler ve kan basıncında dalgalanmalar ile seyreden klinik sendromdur. Princotta ve ark. (60) COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda yatışının 25. günde sedasyon kesildiğinde bulanık göre şikayeti olan bir hastada, mental durumda değişiklik, sol nazolabial kıvrımda azalma, bacaklarda tonusta ve kuvvette hafif azalma ve tüm derin tendon refleksleri simetrik olarak azalma tespit edilen hastanın Beyin BT ve BT anjiyografisinde (BTA) hemorajik karakterde PRES sendromu tanısı koymuştur. Endotelial disfonksiyon, yüksek inflamatuvar belirteçler ve sitokinlere bağlı artan vasküler geçirgenlik ve buna sekonder kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlı olarak PRES gelişebilir (60,61) Şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan hastalar, kan beyin bariyerine zarar veren ve PRES ile sonuçlanan bir sitokin fırtınasını tetikleyen şiddetli bir inflamatuvar reaksiyona sahiptir.

3.11. Multiple Skleroz (MS)

Multipl sklerozlu hastaların epidemiyolojik çalışmaları ve hayvan modeli verileri, virüslerin MS'de demiyelinizasyona yol açan immünopatojenik olayları başlattığı hipotezini desteklemektedir (63,64). Daha önce MS'li hastaların beyin

otopsisinde koronavirüs izole edilmiştir (65). Murray ve ark. (66) çalışmasında 22 hastanın 12'sinin beyin dokusunda koronavirüs antijeni saptarken 2 hastanın da aktif demiyelinizan plaklarında önemli miktarlarda koronavirüs antijeni ve RNA tespit etmişlerdir. Bazı alfa ve beta koronavirüsleri demiyelinizan hastalık ile ilişkilendiren bu bulgulara rağmen, SARS-CoV-2 ve MS arasında henüz net bir bağlantı gösterilememiştir.

3.12. Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM)

ADEM sıklıkla viral enfeksiyonlardan sonra ve daha çok çocukları etkileyen MSS'nin nadir bir otoimmün hastalığıdır. ADEM, akut fazda demiyelinizan anormallikler gösteren beyin MRG ile multifokal nörolojik semptomların, ensefalopatinin başlangıcı ile karakterizedir. Reichard ve ark. (67) COVID-19 nedeniyle ölen bir hastanın otopsi sonuçlarında ADEM vakasını raporlamıştır. Novi ve ark. (68) sağ bacağında hipoestezi ve iki taraflı görme bozukluğu olan bir COVID-19 hastasında beyin MR görüntüleme ADEM tanısını raporlamıştır. Aynı zamanda bu hastada SARS-CoV-2 için PCR, nazal sürüntü üzerinde negatif ve BOS örneğinde pozitif olarak bildirilmiştir. COVID-19'la ilişkili ADEM' gözlenen nöropatolojik mekanizma doğrudan enfeksiyon, ensefalopatinin metabolik etkileri veya paraenfeksiyöz primer demiyelinizan patolojilere bağlı olarak gelişebilir (67).

3. Periferik sinir sistemi bulguları

3.1. Tat ve koku alma bozuklukları

Tat koku alma bozuklukları COVID-19'un en yaygın periferik sinir sistemi tutulumudur (69). Virüsün beyne giriş kapısı olarak olfaktör yolağı kullandığı varsayılmaktadır. Postmortem otopsilerde olfaktör bulbusta inflamasyon ve perivasiküler lökosit infiltrasyonu gösterilmiştir (70,71). Qiu ve ark. (72) yaptığı bir çalışmada, COVID-19 hastalarının %10'unda diğer herhangi bir COVID-19 semptomundan önce sadece koku alma veya tat alma semptomları ve %19'unda koku alma ve/veya tat alma şikayetleri vardı. Bu nedenle tat ve koku alma bozuklukları, yararlı bir erken tanı belirteci olarak kabul edilir. Agyeman ve ark. (70) derlemesinde COVID-19'lu hastalarda anosmi/ageusia oranı %38-42 arasında bildirilmiştir. Sistematik bir meta-analizde, tat bozuklukları için birleştirilmiş prevalans, koku bozuklukları için yaklaşık %38.5 ve %35.8 olarak tahmin edilmiştir (33). Koku alma ve tat alma bozuklukları arasında anlamlı bir pozitif ilişki gözlemlenmiştir.

3.2. *Guillain-Barré sendromu (GBS)*

Bugüne kadar dünya genelinde COVID-19' lu hastalarda birçok GBS vakası yayınlamıştır (5,73,74). Çoğunlukla GBS semptomlarının enfeksiyondan sonraki günler içinde ortaya çıktığı kaydedilmiştir (5). Ancak bazı vakalarda hastalık başlangıcından 2-3 gün sonra ve viral iyileşme sağlandığından sonra geliştiği bildirilmiştir. COVID-19 ilişkili GBS'de en yaygın semptom miyalji olmuştur (5). Bununla birlikte GBS, esas olarak küçük nosiseptif lifleri etkileyerek sıklıkla akut nöropatik ağrıya neden olurken şiddetli vakalarda kronik nöropatik ağrı da görülebilir (73). Hastaların çoğunda şiddetli demiyelinizan tipte nöropati bildirilmiştir (5). Genel olarak GBS hastaları intravenöz immünoglobulin tedavisine iyi bir yanıt gösterir, bu da nöropatinin immün aracılı doğasını düşündürür (75).

3.3. *Miller Fisher sendromu (MFS)*

MFS, GBS'nin bir varyantı olarak sınıflandırılır ve oftalmopleji, ataksi ve arefleksi üçlüsü ile karakterizedir (76). Bu hastalarda serumda antigangliosid (anti-GQ1b) antikorları ve BOS'ta albüminositolojik disosiasyon görülür. Ancak, birkaç vaka raporunda negatif antigangliosid antikorlar kaydedilmiştir (77,78). MFS'li COVID-19 hastalarında negatif antikor testi, semptomların immün aracılı yaralanmadan değil viral nörotropizmden kaynaklandığını gösterebilir (79). GBS tedavisine benzer şekilde, intravenöz immünoglobulin genellikle iyi yanıt verir (78,80).

3.4. *Fasiyal paralizi*

Codeluppi ve ark. (81) pandemi sürecinde acil servise periferik fasiyal paralizi nedeniyle başvuran hastaların bir önceki yılın aynı dönemine göre daha olduğunu bildirmişlerdir. Lima ve ark. (82) COVID-19 enfeksiyonu sırasında periferik yüz felci gelişen sekiz vakayı tanımlamıştır. COVID-19 ile ilişkili idiyopatik fasiyal sinir felcinde sinir hasarı ile ilgili olası mekanizmalar arasında hiperkogülabiliteye bağlı *vasa nervorum* iskemisi ve hiperinflamatuvar süreç tarafından indüklenen demiyelinizasyon yer alabileceği öne sürülmüştür (83).

3.5. *Kraniyal Nöropatiler*

Ensefalopati veya GBS ile ilişkili olarak COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda çeşitli kraniyal nöropatiler tanımlanmasının yanı sıra izole kraniyal

nöropatiler de tanımlanmıştır. Dinkin ve ark. sol 3. sinir ve bilateral 6. sinir felcine sekonder diplopsi olan 36 yaşında bir erkek hasta tanımladı (84). MRG’de T2 ağırlıklı sekansta hiperintensite ve sol 3. kranial sinirde gadolinyum kontrastlanma görüldü. İntravenöz immüoglobulinde kısmi iyileşme gösterdi. 71 yaşında başka bir kadın hasta ağrısız sağ 6. kranial sinir felci ile başvurdu (84). Optik sinir kılıfında gadolinyum artışı vardı. Diplopide spontan düzelme gösterdi. Oliveira ve ark. (85) troklear sinir felcine sekonder oksipital ağrı ve diplopsi olan 69 yaşında bir erkek hasta bildirmiştir. Glossofaringeal, vagus ve trigeminal nöropati vakaları da COVID-19 hastalarında da tanımlanmıştır (86,87).

3.4. Myasthenia Gravis (MG)

Bilinen COVID-19’ a bağlı Myasthenia Gravis (MG) vakası tanımlanmamıştır. Ancak daha önceden MG tanısı olan 6 hastada hastalık alevlenmesi raporlanmıştır (88,89). Bu vakaların ikisi için mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Vakalar steroid, İntravenöz İmmüoglobulin (İVİG) ve antiviral tedavilere yanıt vermiştir.

4. Nöromuskuler sorunlar

4.1. Miyalji

COVID-19 hastalarında myalji sıklıkla eşlik eden bir semptomdur. Long-Quan Li ve ark. (90) COVID-19 geçiren hastalarda miyalji prevalansını % 35.8, başka bir meta analiz miyalji sıklığını % 21.9 olarak bildirmiştir (91). Diğer bir çalışmada %50 oranında miyalji görülmüştür (92). Avrupalı 1420 hasta üzerinde yapılan çalışmada ise yaşlılarda miyalji ve yorgunluk görülme oranı gençlere oranla daha sık olarak bildirilmiştir (93). Corsini Campioli ve ark. (94) çalışmasında miyaljinin viral saçılmanın sonlanmasından sonra ortalama 23 günlük sürede devam ettiği bildirilmiştir. Kas hücreleri tutulumunun patofizyolojisinde virüs ACE-2 yolağını kullanması, immün kompleks birikimi ve miyozit yapan sitokinlerin salınması yer alır (5). Aynı zamanda viral antijenler ile insan kas hücreleri arasındaki benzerliğe bağlı immün benzerlik mekanizması da sorumlu gösterilmektedir (5).

4.2. Miyozit-rabdomiyoliz

COVID-19 ilişkili miyozit ve rabdomiyoliz ile ilgili bugüne kadar 9 vaka bildirilmiş (5). Bu vakalarda halsizlik kas ağrısı kuvvet kaybının ön

planda olduğunu, kreatin fosfokinaz seviyelerinin yükseldiğini, hematurinin eşlik edebileceğini gösterilmiştir (5). Bildirilen 4 hastada sadece miyalji şikayeti, diğer bir hastada da kas güçsüzlüğü olmaksızın miyalji, ateş ve dispne şikayeti mevcuttu (95). Diğer bir hasta bacaklarında karıncalanma, uyuşma ve tekrarlayan kas seyirmesiyle başvurmuştur (96). Bir hastada makroskopik hematüri, 3 hastada mikroskobik hemaütri ve tüm hastalarda serum kreatin fosfo kinaz seviyelerinde yükselme mevcuttu (96). İki hastada mekanik ventilasyon gerekti ve beş hasta konservatif tedavi ile düzeldi. (97).

4.3. Kritik Hastalık Miyopatisi

Uzun süreli yoğun bakım ünitesinde (YBU) yatan hastalarda YBU' den taburcu olduktan sonra görülen ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olan bilişsel, fiziksel ve psikolojik bozuklukları içeren tablo YBU sonrası sendromu (PİCS) olarak adlandırılmıştır (98). Yoğun bakıma yatan hastalarda kritik hastalık miyopatisi, kritik hastalık polinöropatisi ve kas atrofisi görülebilir (98). Aynı zamanda kortikosteroid kullanımına bağlı kas zayıflığı gelişebilir. Bütün bunlar kas koordinasyonunu bozarak eklem ağrılarına neden olabilir. Bugüne kadar kritik hastalık miyopatisi bildirilen altı COVID-19 hastası vardır (99). Altı hastanın hepsinde akut flask kuadriparezi vardı. Elektrofizyolojik testlerinde miyopatik bir patern tespit edilmişti. Bu hastaların hafif yüksek kreatin kinaz seviyeleri vardı.

Ayrıca COVID-19'dan etkilenen hastalarda kaşeksi ve sarkopeni de tanımlanmıştır (100).

4.4. Post COVID persistan ağrı

Postcovid ağrı sendromunu; Covid-19 enfeksiyonu hastalığı esnasında miyalji şeklinde başlayan, enfeksiyon bulguları geçtikten sonra devam eden bölgesel ağrı sendromu olarak tanımlanır. Attal ve ark. (6) daha önceki viral enfeksiyonlar sonrası incelenen veriler göz önüne alındığında COVID-19 ile ilgili işkilli erken dönemde ya da haftalar içinde nöropatik ağrı gelişebileceği bu konuda erken tanı ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi gerektiğini öngörmüştür. Erken serilerde COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %2.3'ne kadar olası nöropatik ağrı gelişebileceği bildirilmiştir (101). Topal İ ve ark. (102) COVID-19 enfeksiyonu geçiren 501 hastada kronik ağrıyı değerlendiren çalışmasında kronik ağrı görülme sıklığı %13.7 idi. Bu hastalarda dermatomal yayılım göstermeyen, daha çok sırt, boyun ve bel bölgesinde lokalize

bazen de kola veya bacağa yayılan ağrı vardı. Hastaların bir kısmında değişen oranlarda yanma nöropatik ağrı semptomları eşlik ediyordu. Aksan ve ark. (103) COVID-19 tanısıyla hastanede takip edilen ve yatışının ikinci gününde boyun ve sırtta (C1-L5) trapezius ve paraspinal bölgeyi içeren şiddetli ağrı, yanma ve allodini gelişen bir vakada tedavide non streoid anti inflamatuvar (NSAİD) ilaca yanıt alınamamış, gabapentin tedavisinden fayda sağlamıştır. McWilliam ve ark. (104) tanımladığı vakada ise COVID-19 esnasında extremitte distalinde lokalize nöropatik ağrısı gelişen hasta pregabalin tedavisine tam olarak yanıt vermese de steroid kesme rejimi sırasında düzeldiği bildirilmiştir.

5. Sonuç

COVID-19 hastalığında birçok nörolojik ve kas iskelet sistemi sorunu görülmektedir. COVID-19 ile ilişkili nöromuskuler semptomlar hemen enfeksiyon anında ortaya çıkabileceği gibi enfeksiyonu takip eden haftalarda da görülebilir. Bu nedenle COVID-19 geçiren tüm hastalar klinisyenler tarafından olası nöromuskuler sendromlar açısından dikkatle gözden geçirilmelidir. Dünyanın birçok yerinde COVID-19' dan kurtulanlar için çeşitli rehabilitasyon programları uygulanmaya başlanmıştır. COVID-19 ile ilişkili nöromusküler komplikasyonların erken tanı, tedavisi ve rehabilitasyonu ile meydana gelebilecek mortalite ve morbiditenin önüne geçilebilir.

Kaynaklar

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239.

2. World Health Organization. WHO director-general's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited at 2020]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-COVID-19---11-march-2020>

3. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Erişim tarihi 28 Ekim 2022.

4. Russo A, Minichini C, Starace M, Astorri R, Calò F, Coppola N. Current Status of Laboratory Diagnosis for COVID-19: A Narrative Review. *Infect Drug Resist.* 2020; 13: 2657–2665.

5. Paliwal VK, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41(11):3039-3056.
6. Attal N, Martinez V, Bouhassira D. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Rep.* 2021; 6(1): e884.
7. Gan EY, Tian EAL, Tey HL. Management of Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14(2):77-85
8. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, et al. Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2020 Jun 26;11:687.
9. Mao L, jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-690.
10. Chou SH, Beghi E, Helbok R, et al. GCS-NeuroCOVID Consortium and ENERGY Consortium. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3;4(5):e2112131.
11. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-58.
12. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019 Dec 20;12(1):14.
13. Chen R, Wang K, Yu J, Chen Z, Wen C, Xu Z. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human and mouse brain. *Front Neurol.* 2021;11:573095.
14. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *Clin Basic Evid.* 2020;9(5):1417,
15. Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol.* 2014;807:75–96.
16. Toovey S. Influenza-associated central nervous system dysfunction: a literature review. *Travel Med Infect Dis.* 2008;6(3):114–124.
17. Yoshida T, Tamura T, Nagai Y, et al. MRI gadolinium enhancement precedes neuroradiological findings in acute necrotizing encephalopathy. *Brain Dev.* 2013;35(10):921–924.

18. Stamatovic SM, Shakui P, Keep RF, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 regulation of blood–brain barrier permeability. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2005;25(5):593–606.

19. Swanson PA, 2nd, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol.* 2015;11:44–54.

20. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):221–236.

21. Amirian ES. Potential fecal transmission of SARS-CoV-2: current evidence and implications for public health. *Int J Infect Dis.* 2020;95:363–370.

22. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ at al. Neurological manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): a review. *Front Neurol.* 2020 May 22;11:518.

23. Kantonen J, Mahzabin S, Mayranpaa MI, at al. Neuropathologic features of four autopsied COVID-19 patients. *Brain Pathol.* 2020;30(6):1012-1016.

24. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a real headache. *Headache.* 2020;60(7):1415-1421.

25. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020; 395:1417-8.

26. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:565.

27. Uygun Ö, Ertaş M, Ekizoğlu E, Bolay H, Özge A, Orhan EK, at al Headache characteristics in COVID-19 pandemic-a survey study. *Front Neurol.* 2020;21(1):121

28. Chen T, Wu D, Chen H, at al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091.

29. Wang D, Hu B, Hu C, at al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 ;323(11):1061-1069.

30. Kong Z, Wang J, Li T, Zhang Z, Jian J. 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of dizziness: a case report. *Ann Transl Med.* 2020;8(7):506.

31. Pun BT, Badenes R, La Calle GHL, at al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):239-250.

32. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
33. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3437-3470
34. Butt I, Sawlani V, Geberhiwot T. Prolonged confusional state as first manifestation of COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(8):1450-1452.
35. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure in a young female patient with COVID-19 infection in downtown Los Angeles, early april 2020. *Behav Immun*. 2020;87:33.
36. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology*. 2020;296(2):E119-E120.
37. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020;88:945-946
38. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednicky J, Sordillo EM, Fowkes M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020; 92 (7):699–702.
39. Pulles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-592.
40. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(7):806-813.
41. Kandermirli SG, Dogan L, Sarıkaya ZT, et al. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology*. 2020 ;297(1):232-235.
42. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–847.
43. Li Y, Wang M, Zhou Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective. *Obs Study*. 2020 ;5(3):279-284.
44. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young. *N Engl J Med*. 202 ;382(20):e60

45. Rigamonti A, Mantero V, Piamarta F, Spena G, Salmaggi A. Cerebral venous thrombosis associated with coronavirus infection: an underestimated entity? *Neurol Sci.* 2020;42(1):317-318.

46. Klein DE, Libman R, Kirsch C, Arora R. Cerebral venous thrombosis: a typical presentation of COVID-19 in the young. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104989.

47. Shakibajahromi B, Borhani-Haghighi A, Haseli S, Mowla A. Cerebral venous sinus thrombosis might be under-diagnosed in the COVID-19. *e.NeurologicalSci.* 2020;20:100256.

48. Somani S, Pati S, Gaston T, Chitlangia A, Agnihotri S. De novo status epilepticus in patients with COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(7):1240–1244.

49. Elgamasy S, Kamel MG, Ghozy S, Khalil A, Morra ME, Islam SMS. First case of focal epilepsy associated with SARS-coronavirus-2. *J Med Virol.* 2020;92(10):2238-2242.

50. Ashraf M, Sajed S. Seizures related to coronavirus disease (COVID-19): case series and literature review. *Cureus.* 2020;12(7):e9378.

51. Vollono C, Rollo E, Romozzi M, at al. Focal status epilepticus as unique clinical feature of COVID-19: a case report. *Seizure.* 2020;78:109–112.

52. Bhatta S, Sayed A, Ranabhat B, Bhatta RK, Acharya Y. New-onset seizure as the only presentation in a child with COVID-19. *Cureus.* 2020;12(6):e8820.

53. Saeed A, Shorafa E. Status epilepticus as a first presentation of COVID-19 infection in a 3 years old boy Case report and review the literature. *IDCases.* 2020;22:e00942.

54. Mardani M, Nadji SA, Sarhangipor KA, Sharifi-Razavi A, Baziboroun M. COVID-19 infection recurrence presenting with meningoencephalitis. *New Microbes New Infect.* 2020;37:100732.

55. Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, at al. Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol.* 2020

56. Benameur K, Agarwal A, Auld SC, at al. Encephalopathy and encephalitis associated with cerebrospinal fluid cytokine alterations and coronavirus disease, Atlanta, Georgia, USA. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9):2016–2021.

57. Gallacher SD, Seaton A. Meningococcal meningitis and COVID-19 co-infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13(8):e237366.

58. Chow CCN, Magnussen J, Ip J, Su Y. Acute transverse myelitis in COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13(8):e236720

59. Zachariadis A, Tulbu A, Strambo D, Dumoulin A, Di Virgilio G. Transverse myelitis related to COVID-19 infection. *J Neurol*. 2020;267(12):3459-3461.
60. Cariddi LP, Damavandi PT, Carimati F, et al. Reversible encephalopathy syndrome (PRES) in a COVID-19 patient. *J Neurol*. 2020;267(11):3157-3160.
61. Franceschi AM, Ahmed O, Giliberto L, Castillo M. Hemorrhagic posterior reversible encephalopathy syndrome as a manifestation of COVID-19 infection. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020;41(7):1173-1176.
62. Dias DA, de Brito LA, Neves LO, Paiva RGS, Barbosa Junior OA, Tavares-Junior JW. Hemorrhagic PRES: an unusual neurologic manifestation in two COVID-19 patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(11):739-740.
63. Houtman J.J., Hinze H.C., Fleming J.O. Demyelination induced by murine coronavirus JHM infection of congenitally immunodeficient mice. *Adv Exp Med Biol*. 1995;380:159-63.
64. Wege H. Immunopathological aspects of coronavirus infections. *Semin Immunopathol*. 1995;17(2-3):133-148.
65. Burks JS, DeVald BL, Jankovsky LD, Gerdes JC. Two coronaviruses isolated from central nervous system tissue of two multiple sclerosis patients. *Science*. 1980;209:933-934.
66. Murray RS, Brown B, Brian D, Cabirac GF. Detection of coronavirus RNA and antigen in multiple sclerosis brain. *Ann Neurol*. 1992 May;31(5):525-33.
67. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol*. 2020; 140(1):1-6.
68. Novi G, Rossi T, Pedemonte E, et al. Acute disseminated encephalomyelitis after SARS-CoV-2 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 ;8(1):e949.
69. Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, et al. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage. *Neuron*. 2020;107(2):219-233.
70. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(8):1621-1631
71. Chung TW, Sridhar S, Zhang AJ, et al. Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 Patients: Observational Cohort Study and Systematic Review. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(6):199.

72. Qiu C, Cui C, Hautefort C, et al. Olfactory and gustatory dysfunction as an early identifier of COVID-19 in adults and children: an international multicenter study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(4):714-721.

73. Martinez V, Fletcher D, Martin F, et al. Small fibre impairment predicts neuropathic pain in Guillain-Barré syndrome. *PAIN* 2010;151:53-60.

74. Berciano J, Gallardo E. Spinal nerve pathology in Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection. *Muscle Nerve.* 2020;62(5):74-75.

75. Assini A, Benedetti L, Di Maio S, Schirinzi E, Del Sette M. New clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barré syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases. *Neurol Sci.* 2020;41(7):1657-1658.

76. Ray A. Miller Fisher syndrome and COVID-19: is there a link? *BMJ Case Rep.* 2020

77. Fernandez-Dominguez J, Amejjide-Sanluis E, Garcia-Cabo C, Garcia-Rodriguez R, Mateos V. Miller-Fisher-like syndrome related to SARS-CoV-2 infection (COVID 19) *J Neurol.* 2020;13(8):e236419.

78. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tumani H, Otto M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol.* 2020

79. de Silva NL, Weeratunga P, Umapathi T, Malavige N, Chang T. Miller Fisher syndrome developing as a parainfectious manifestation of dengue fever: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2019;13(1):120.

80. Lantos JE, Strauss SB, Lin E. COVID-19-associated Miller Fisher syndrome: MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(7):1184-1186.

81. Codeluppi L, Venturelli F, Rossi J, et al. Facial palsy during the COVID-19 pandemic. *Brain Behav.* 2021;11(1):e01939.

82. Lima MA, Silva MTT, Soares CN, et al. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19. *J Neurovirol.* 2020;26(6):941-944.

83. Zhang W, Xu L, Luo T, Wu F, Zhao B, Li X. The etiology of Bell's palsy: a review. *J Neurol.* 2020;267:1896-1905.

84. Dinkin M, Gao V, Kahan J, et al. COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology.* 2020;95:221-223.

85. Oliveira RMC, Santos DH, Olivetti BC, Takahashi JT. Bilateral trochlear nerve palsy due to cerebral vasculitis related to COVID-19 infection. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(6):385-386.

86. Aoyagi Y, Ohashi M, Funahashi R, Otaka Y, Saitoh E. Oropharyngeal dysphagia and aspiration pneumonia following Coronavirus disease 2019: a case report. *Dysphagia*. 2020;1-4:545-548.

87. e Freitas Ferreira ACA, Romão TT, Silva Macedo Y, Pupe C, Nascimento OJ. COVID-19 and herpes zoster co-infection presenting with trigeminal neuropathy. *Eur J Neurol*. 2020;27:1748–1750.

88. Ramaswamy SB, Govindarajan R. COVID-19 in refractory myasthenia gravis-a case report of successful outcome. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(3):361–364.

89. Anand P, Slama MCC, Kaku M, Ong C, Cervantes-Arslanian AM, Zhou L, David WS, Guidon A (2020) COVID-19 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2020; 62(2): 254-258.

90. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577-583.

91. Zhu J, Zhong Z, Ji P, Pang J, Zhang J, Zhao C. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health*. 2020;8(2):e000406.

92. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277:1-11.

93. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020;288:335–344.

94. Campioli CC, Cevallos EC, Assi M, Patel R, Binnicker MJ, O'Horo JC. Clinical predictors and timing of cessation of viral RNA shedding in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;130:104577.

95. Zhang Q, Shan KS, Minalyan A, O'Sullivan C, Nace T. A rare presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) induced viral myositis with subsequent rhabdomyolysis. *Cureus*. 2020;12(5):e8074.

96. Chan KH, Farouji I, Abu Hanoud A, Slim J. Weakness and elevated creatinine kinase as the initial presentation of coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1548.e1-1548.e3.

97. Borku Uysal B, Ikitimur H, Yavuzer S, Islamoglu MS, Cengiz M. Case report: a COVID-19 patient presenting with mild rhabdomyolysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103:847-850.

98. Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth.* 2020;125(4):436-440.

99. Madia F, Merico B, Primiano G, Cutuli SL, De Pascale G, Servidei S. Acute myopathic quadriplegia in COVID-19 patients in the intensive care unit. *Neurology.* Advance online publication. *Neurology.* 2020;95(11):492-494.

100. Morley JE, Kalantar-Zadeh K, Anker SD. COVID-19: a major cause of cachexia and sarcopenia? *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2020;11:863–865.

101. Guadarrama-Ortiz P, Choreño-Parra JA, Sánchez-Martínez CM, Pacheco-Sánchez FJ, Rodríguez-Nava AI, García-Quintero G. Neurological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. *Front Neurol.* 2020 Sep 4;11:1039.

102. Topal İ, Özçelik N, Atayoğlu AT. Post-COVID-19 pain syndrome: a descriptive study in Turkish population. *Korean J Pain* 2022;35(4):1-7.

103. Aksan F, Nelson EA, Swedish KA. A COVID-19 patient with intense burning pain. *J Neurovirol.* 2020;26(5):800-801.

104. McWilliam M, Samuel M, Fad Alkufri FH. Neuropathic pain post-COVID-19: a case report. *BMJ Case Rep.* 2021;14(7):e243459.