TEDAVİ

Aktinomikoz

Tedaviyle ilgili kararlar, son 70 yılın kolektif klinik deneyimine dayanmaktadır. Aktinomikoz, yüksek dozda antimikrobiyal ajanlarla uzun süreli tedavi gerektirir; uygun antimikrobiyal ajanlar ve güvenilmez sayılanlar, **Tablo 170-1**'de listelenmiştir. Yoğun tedavi ihtiyacı muhtemelen ilaçların bu enfeksiyonda yaygın olan kalın duvarlı kitlelere ve/veya bir biyofilmi temsil edebilen kükürt granüllerinin kendilerine zayıf penetrasyonundan kaynaklanmaktadır. Tedavinin bireyselleştirilmesi gerekmesine rağmen, 2-6 hafta boyunca günde 18-24 milyon ünite penisilin IV uygulaması, ardından penisilin veya amoksisilin ile oral tedavi (toplam süre, 6-12 ay), ciddi enfeksiyonlar için makul bir kılavuzdur. Penisiline alerjisi olan hastalar için tetrasiklinler, seftriakson veya karbapenemler makul alternatiflerdir. Daha az yaygın hastalık, özellikle oral-servikofasiyal bölgeyi içeren veya *a*ktinomikoza bağlı doku değişiklikleri olmadan aktinomiçes izole edilen durumlarda daha kısa sürede tedavi edilebilir. Tedavi, ölçülebilir hastalığın çözümünün ötesine geçerse, bu enfeksiyonun klinik bir özelliği olan nüks riski en aza indirilecektir; BT ve MR genellikle bu amaca ulaşmak için en hassas ve objektif tekniklerdir. Benzer bir yaklaşım, bağışıklığı baskılanmış hastalar için makul olsa da, HIV ile enfekte bireylerde refrakter hastalık tarif edilmiştir. Aktinomikozda "refakatçi" mikropların oynadığı rol belirsiz olsa da, birçok izolat kendi başlarına patojendir ve ilk tedavi uygulaması sırasında bu organizmaları kapsayan bir rejim mantıklıdır. Tanımlanmış enfeksiyon yokluğunda kan kültürlerinde aktinomiçes izolasyonu, mukozal kolonizasyon bölgesinden kontaminasyonu veya geçici bakteriyemiyi temsil edebilir, bu durumda tedavi gerekli olmayabilir.

Kombine tıbbi-cerrahi tedavi bazı raporlarda hala savunulmaktadır. Bununla birlikte, artan literatür kaynakları yaygın hastalıkta bile, yalnızca tıbbi tedavi ile ilk tedavi girişimini desteklemektedir. Tedaviye yanıtı izlemek için BT ve MR kullanılmalıdır. Çoğu durumda, ameliyattan kaçınılabilir veya daha az kapsamlı bir prosedür kullanılabilir. Bu yaklaşım, doğurganlık çağındaki kadınlarda mesane veya üreme organları gibi kritik organların korunmasında özellikle değerlidir. İyi tanımlanmış bir apse için medikal tedavi ile birlikte perkütan drenaj makul bir yaklaşımdır. Kritik bir yer söz konusu olduğunda (örneğin, epidural boşluk, MSS), önemli hemoptizi olduğunda veya uygun tıbbi tedavi başarısız olduğunda, cerrahi müdahale uygun olabilir.

Optimal verilerin yokluğunda, uzun süreli antimikrobiyal tedavi ve rezeksiyonun -en azından çenenin bifosfanat ilişkili osteonekrozu için nekrotik kemik (BRONJ)- kombinasyonu makul bir yaklaşımdır.

TABLO 170-1 Aktinomikoz İçin Uygun Olan ve Olmayan Antibiyotik Tedavisi[a]

KATEGORİ	AJAN
Kapsamlı başarılı klinik deneyim[b]	Penisilin: 3-4 milyon ünite IV q4h[cd] Amoksisilin: 500 mg PO q6h Eritromisin: 500–1000 mg IV q6h veya 500 mg PO q6h[c] Tetrasiklin: 500 mg PO q6h Doksisiklin: 100 mg IV veya PO q12h Minosiklin: 100 mg IV veya PO q12h Klindamisin: 900 mg IV q8h veya 300–450 mg PO q6h[c]
Anekdotsal başarılı klinik deneyim	seftRİAkson[d] seftizoksim imipenem-silastatin piperasilin-tazobaktam
Kaçınılması gereken ajanlar	metronidazol aminoglikozitler Oksasilin, dikloksasilin Sefaleksin florokinolonlar
İn vitro aktivite temelinde etkili olduğu tahmin edilen ajanlar	vankomisin Linezolid Kinupristin-dalfopristin Rifampin Ertapenem[d] tigesiklin[d] azitromisin[d]

[a]Eşlik eden "refakatçi" bakteriler için ek kapsama gerekebilir.

[b]Kontrollü değerlendirmeler yapılmamıştır. Doz ve süre, konakçıya, bölgeye ve enfeksiyonun derecesine bağlı olarak bireyselleştirme gerektirir. Genel bir kural olarak, ciddi enfeksiyonlar ve hacimli hastalık için 2-6 hafta boyunca maksimum parenteral antimikrobiyal doz ve ardından toplam 6-12 aylık oral tedavi gerekirken, daha az yaygın hastalık için daha kısa bir seyir yeterli olabilir, özellikle oral- servikofasiyal bölgede. Uygun olduğunda, tedavinin etkisinin BT veya MR ile izlenmesi tavsiye edilir.

[c]Son in vitro veriler, izolatların %33'üne kadar direnç göstermiştir.

[d]Bu ajan evde parenteral tedavi için düşünülebilir; penisilin sürekli bir infüzyon pompası gerektirir.

İLERİ OKUMALAR

Barberis C et al: Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Actinomyces* and related genera reveals an unusual clindamycin resistance among *Actinomyces urogenitalis* strains. J Glob Antimicrob Resist 8:115, 2017.

Bonnefond S et al: Clinical features of actinomycosis: A retrospective, multicenter study of 28 cases of miscellaneous presentations. Medicine 95:e3923, 2016.

Heo SH et al: Imaging of actinomycosis in various organs: A comprehensive review. Radiographics 34:19, 2014.

Jeffery-Smith A et al: Is the presence of *Actinomyces* spp. in blood culture always significant? J Clin Microbiol 54:1137, 2016.

Kononen E, Wade WG: *Actinomyces* and related organisms in human infections. Clin Microbiol Rev 28:419, 2015.

Lo Muzio L et al: The contribution of histopathological examination to the diagnosis of cervico-facial actinomycosis: A retrospective analysis of 68 cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 33:1915, 2014.

171 Whipple Hastalığı

Thomas A. Russo

Çeviri: Mehmet Emin Layık

George Whipple tarafından 1907'de tanımlanan Whipple hastalığı, *Tropheryma whipplei'nin* neden olduğu kronik bir enfeksiyondur. Nadir olması, belirtilerinin başka hastalıkları taklit etmesi ve tanı için yapılacak testlerin rutin testlerden olmayışı gibi nedenlerle semptomların başlangıcından, hastalığın tanınmasına kadar çoğunlukla uzun yıllar geçmektedir. Whipple hastalığının bir enfeksiyon olduğuna dair uzun süredir devam eden inanç, 1950'lerde antimikrobiyal tedaviye yanıtı ve 1960'larda ince bağırsak biyopsisi örneklerinde elektron mikroskobu yoluyla basillerin tanımlanması üzerine yapılan gözlemlerle desteklenmiştir. Bu hipotez nihayetinde 1991 yılında duodenal dokudan üretilen kısmi 16S rRNA polimeraz zincir reaksiyonunun (PCR) amplifikasyonu ve dizilimi ile doğrulanmıştır. Daha sonra *T. whipplei*'nin başarılı bir şekilde kültürde üretilip genom diziliminin ortaya konulması ek tanı testlerinin geliştirilmesini sağlamıştır. PCR temelli tanılamanın geliştirilmesi hem epidemiyoloji hem de *T. whipplei*'ye atfedilebilen klinik sendromlar hakkındaki anlayışımızı genişletmiştir. Sanıldığından çok daha fazla maruz kalınan *T. whipplei* enfeksiyonu asemptomatik olabildiği gibi akut veya kronik enfeksiyon şeklinde de izlenebilir. Kronik enfeksiyon, maruziyetten sonra nadir görülen bir gelişmedir. "Klasik" Whipple hastalığı, artralji/artrit, kilo kaybı, kronik ishal, karın ağrısı ve ateşin bazı kombinasyonları ile kendini gösterir. Diğer vücut bölgelerin tutulumu da meydana gelebilir; nörolojik ve kardiyak tutulum en sık görülenlerdendir. İntestinal tutulumun yokluğunda akut enfeksiyon ve

kronik organ tutulumu giderek artan sıklıkta görünmektedir (Aşağıdaki "İzole Enfeksiyon" bölümüne bakınız). Tedavi edilmeyen Whipple hastalığı genellikle ölümcül olduğundan ve gecikmiş tanı onarılamaz organ hasarına yol açabileceğinden (örneğin, merkezi sinir sisteminde [MSS]), Whipple'ın dikkate alınması gereken klinik senaryolarının ve teşhis stratejilerinin bilinmesi zorunludur.

ETİYOLOJIK AJAN



T. whipplei, Gram-pozitif Actinobacteria'lar grubunda kategorize edilmesine rağmen laboratuvar boyamalarında Gram-negatif veya Gram-belirsiz olduğu bulunmuştur. Genomik sekans verileri, organizmanın küçük (<1 megabaz) bir kromozoma sahip olduğunu ve birçok biyosentetik yolun bulunmadığını veya eksik olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, konakçıya bağımlı hücre içi patojen veya beslenme açısından zengin bir hücre dışı ortam gerektiren bir patojen ile tutarlıdır. 18 günde iki katına çıkma süresi ile en yavaş büyüyen insan patojenlerinden biri olma özelliğine sahiptir. 100'den fazla genotip ortaya konmuştur. Tüm genotiplerin benzer klinik sendromlara neden olabileceği görülmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ



Whipple hastalığı nadirdir, ancak PCR tabanlı tanı araçlarının ortaya çıkmasından bu yana giderek daha fazla tanı almaktadır. Dünyanın her yerinde görülür ve prevalansı 1 milyon nüfus başına 1-3 vaka olarak tahmin edilmektedir. Seroprevalans çalışmaları, Avrupa'nın batısında yaşayanların ~%50'sinin, Senegal'in kırsal bölgelerinde yaşayanların ~%75'inin *T. Whipplei*'ye maruz kaldığını göstermektedir. Orta yaşlı kadınlardan beş ila sekiz kat daha sık hastalık geliştiren orta yaşlı Kafkas erkeklerinde kronik hastalık için bir tercih gözlenmiştir. İnsanlar bilinen tek konakçıdır. Bugüne kadar, net bir hayvan veya çevresel rezervuar gösterilmemiştir. Bununla birlikte, organizma kanalizasyon suyunda ve insan dışkısında PCR ile tanımlanmıştır. Kanalizasyona doğrudan maruz kalan işçilerin, fekal-oral yayılımı düşündüren bir model ile kontrol hastalarına göre asemptomatik kolonize olma olasılığı daha yüksektir. %38'lik fekal PCR ile saptama oranları, taşıyıcıların aile üyeleri veya enfeksiyonu olan hastalar arasındaki oral-oral veya fekal-oral yayılımı destekler. Ancak bu durum yaygın bir çevresel maruziyeti dışlayamaz. Ayrıca, çocuklarda damlacık veya hava yoluyla bulaşma akut *T. whipplei* pnömonisi gelişimi olasılığını da arttırır.

PATOGENEZ VE PATOLOJİ

Seroprevalans ile tanımlanan *T. whipplei*'ye maruz kalma oranları, kronik hastalık gelişim oranlarından (% 0.00001) çok daha yüksek göründüğünden, kronik olarak enfekte olmuş bireylerin hemen göze çarpmayan bir konakçı savunma anormalliğine sahip oldukları varsayılmıştır. İnsan lökosit antijeni (HLA) alelleri DRB1*13 ve DQB1*06, artmış enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Kronik enfeksiyon, bozulmuş TH1 yanıtı, artmış anti-enflamatuar sitokinlerin üretimi, düzenleyici T hücre aktivitesinin artması, azalmış antimikrobiyal aktivite ve bozulmuş fagozom lizozom füzyonu ile makrofajların M2 polarizasyonu, ardından gelen apoptoz ve T. whipplei-spesifik T hücrelerinin körelmiş gelişimi ile karakterize genel bir immünsüpresyon durumuna neden olur. İmmünsüpresif glukokortikoid veya anti-tümör nekroz faktör α (anti-TNF-α) tedavisinin kronik hastalığın progresyonunu hızlandırdığı görülmekte ve belki de kolonize bireylerde enfeksiyonun oluşmasını mümkün kılmaktadır. Asemptomatik HIV ile enfekte bireylerin bronko-alveoler lavaj (BAL) sıvısında HIV ile enfekte olmayan bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek *T. whipplei* sekansına rastlanmıştır. Fakat bu yüksek seviye antiretroviral tedavi ile azalır. Kronik hastalığı olan hastalarda bakteriyel glikozilasyona bağlı zayıf bir humoral yanıt, basili asemptomatik taşıyıcılardan temizleyen kişileri ayırt ediyor gibi görünmektedir. Kronik enfeksiyonun başlangıcında, konakçının genetik arka planının *T. whipplei* tarafından konakçı yanıtının modülasyonuna karşı göreceli önemi bilinmemektedir.

T. whipplei, istila ettiği ve öldürülmekten kaçınabileceği miyeloid hücreler için bir yönelime sahiptir. Enfekte dokunun periyodik asit-Schiff (PAS)-boyama inklüzyonları (yutulan bakterileri temsil eden) içeren çok sayıda köpüklü makrofajla infiltrasyonu, karakteristik ve en yaygın bulgudur. Hastalık progresyonu ile birlikte, ince bağırsakta villus atrofisi, lenfanjiektazi, kript hiperplazisi ve yüzey epitel hücrelerinin apoptozu gözlenir. Emilimin azalması ile de sulu ishal ortaya çıkar. Bazen, lenfatik veya hepatik dokunun tutulumu, sarkoidi taklit eden nonkazeifiye granülomlar olarak ortaya çıkabilir.

KLİNİK BULGULAR

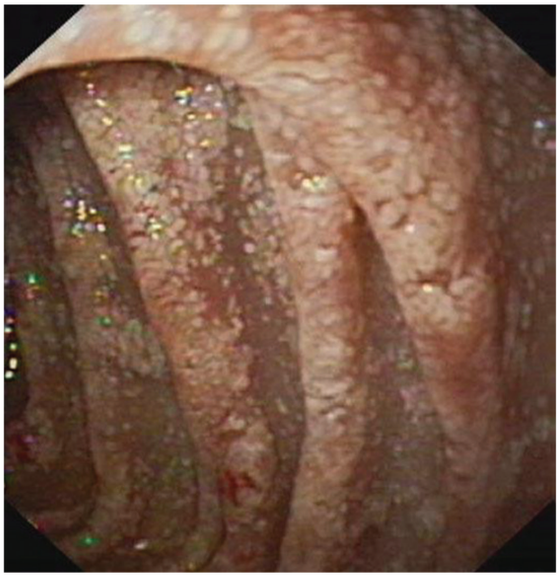


Asemptomatik Kolonizasyon/Taşıma Semptom yokluğunda bile PCR kullanılan dışkı, tükürük, duodenum dokusu ve (nadiren) kan çalışmalarında *T. whipplei* dizisi tespit edilmiştir. Prevalans oranları hala tanımlanmakla birlikte, Batı Avrupa ülkelerinde tükürükte (% 0.2) saptanma dışkıdan (% 1-11) daha az yaygındır ve sadece eşlik eden dışkı taşımacılığında ortaya çıkmaktadır. Fekal taşıma prevalansı, atık suya veya kanalizasyona maruz kalan bireyler arasında (%12-26) ve tropikal Afrika ve Asya'da yaşayan çocuklar arasında (%20-48) yükselmiştir. Aynı suş için bir kanalizasyon işçisinde 7 yıllık taşınma süresi tanımlanmıştır. Taşıyıcılık durumunun kronik hastalığa evrimi nadirdir. Asemptomatik taşıyıcılıkta bakteriyel yük, aktif hastalığı olanlara göre daha düşük seviyededir.

Akut Enfeksiyon *T. whipplei,* çocuklarda akut gastroenteritin bir nedeni olarak rol oynar. Ayrıca, Senegal'in iki kırsal köyünde yapılan bir çalışmada, ateşli hastaların % 4.6'sı (% 75'i <15 yaş) ile sağlıklı kontrol grubunun % 0.25'inin kanında PCR yoluyla tespit edilmiştir. Ayrıca, *T. whipplei* akut pnömoninin de bir nedeni olarak belirtilmiştir. Tüm bu veriler, primer edinimin semptomatik pulmoner veya intestinal enfeksiyon ile sonuçlanabileceği gibi ateşli başka bir hastalığa da sebep olabileceğini göstermektedir. Bu durum belki de genel tahminden daha yüksektir.

Kronik Enfeksiyon • "KLASİK" WHIPPLE HASTALIĞI Klasik Whipple hastalığı olarak adlandırılan hastalık, *T. whipplei*'nin tanımlanmasıyla birlikte tanınan ilk klinik sendromdur. Bu kronik enfeksiyon, yıllar içinde gelişen duodenum ve/veya jejunumun tutulumu ile tanımlanır. Çoğu bireyde hastalığın başlangıç aşaması, bazen kronik çoğu kez yıkıcı olan, gezici oligo/poliartralji veya seronegatif artrit, en sık diz olmak üzere el ve ayak bilek tutulumu şeklinde kendini gösterir. Daha az sıklıkta spondilit, sakroiliit, diskit ve protez kalça enfeksiyonu da tanımlanmıştır. Aralıklı ateş, miyaljiler ve cilt nodülleri eklem semptomlarına eşlik edebilir. Romatoid faktör ve antinükleer antikor testleri genellikle negatiftir. Bu başlangıç aşaması genellikle çeşitli romatolojik bozukluklarla karıştırılır ve bu süreç ortalama olarak gastrointestinal semptomlar başlamadan önce 6-8 yıl sürer. İnflamatuar artritin immünosüpresif ajanlarla (örneğin, glukokortikoidler, anti-TNF-α) varsayılan tedavisi, hastalık sürecinin ilerlemesini hızlandırabilir; bu nedenle, immünosüpresan tedavinin başlatılmasından önce Whipple hastalığının taranması, klinik senaryoya bağlı olarak uygun olabilir. Alternatif olarak, başka bir endikasyon için antimikrobiyal tedavi bu hastalığın semptomlarını azaltabilir. Bu durum, Whipple hastalığının dikkate alınmasını sağlayabilir. Vakaların çoğunda eşlik eden kilo kaybı ile birlikte karın ağrısı, ishal ve ateş ile karakterize barsak semptomları vardır. Gastrointestinal sistemden gizli kan kaybı, hepatoplenomegali (%10-15) ve asit (%10) daha az yaygındır. Anemi ve hipereozinofili saptanabilir. Abdominal BT'de en sık görülen bulgu mezenterik ve/veya retroperitoneal lenfadenopatidir (bu durum lenfoma ile ilgili endişeleri artırır). Endoskopi veya video-kapsül ile duodenumun ilk kısmından sonra eritem veya ülserasyon ile soluk, sarı veya tüylü mukozanın gözlemi, Whipple hastalığını düşündürmektedir **(Resim 171-1).** Duodenal biyopsi ile endoskopi tanısal olmadığında, yapılacak bir video-kapsül çalışması biyopsi için daha distal lezyonların belirlenmesinde yardımcı olabilir. Tanı koymadaki yanlış yönlendirme, *Giardia lamblia* ile koenfeksiyondan kaynaklanıyor olabilir. Hastalığın bağırsak bulguları Crohn veya Çölyak Hastalığı ile de karıştırılabilir. Romatolojik ve intestinal bulgulara ek olarak, nörolojik (% 6-63), kardiyak (% 17-55), pulmoner (% 10-50), lenfatik (% 10-55), oküler (% 5-10), dermal (% 5-30) ve daha az sıklıkla diğer bölge tutulumları klasik Whipple hastalığında değişen oranlarda yer almaktadır.

Nörolojik Tutulum Beyin omurilik sıvısında (BOS) *T. whipplei*'nin PCR sayesinde tespiti ile tanı konulan MSS tutulumu, çoğunluğu



Resim 171-1; Jejunal mukozanın endoskopik görünümü, dilate lakteallere bağlı kalınlaşmış, granüler mukoza ve "beyaz lekeler" görülmektedir. *(Reprinted with permission from J Bureš et al: Whipple's disease: Our own experience and review of the literature. Gastroenterol Res Pract, 2013. http://dx.doi. org/10.1155/2013/478349.)*

asemptomatik olan hastaların ~% 50'sinde gelişir. Çeşitli nörolojik belirti/bulgular bildirilmiştir ve bu durum kötü prognoza işaret etmektedir. En yaygın olanları demansa ilerleyen bilişsel değişiklikler, kişilik ve duygudurum değişiklikleri, hipotalamik tutulum (örneğin, poliüri/polidipsi, uyku döngüsü bozuklukları) ve supranükleer oftalmoplejidir. Ek olarak, Whipple hastalığının nöro-oftalmolojik bulguları arasında supranükleer bakış felci (genellikle dikey), okülomastikatör ve okülofasiyal miyoritmi (Whipple'ın yüksek oranda düşündürür), nistagmus ve retrobulber nörit bulunur. Fokal nörolojik prezentasyonlar (lezyonun lokalizasyonuna bağlı), nöbetler, ataksi, menenjit, ensefalit, hidrosefali, miyelopati, miyoklonus, koreiform hareketler ve distal polinöropati de tanımlanmıştır. Nörolojik sekeller MSS tutulumu ile birlikte ortaya çıkar ve mortalite riski yüksektir. MR sonuçları normal olabilir. Tanımlanan lezyonlar (tek veya çok sayıda) genellikle T2 ve FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) sekanlarında parlar ve gadolinyum kontrastı tutabilir. Tüm bölgeler tutulabilir ve lezyonların doğası değişkendir (ör; nodüler, infiltratif, tümör benzeri). Görüntüleme bulguları çok sayıda bölgede (medyan temporal lob, orta beyin, hipotalamus ve talamus sıklıkla etkilenir) olmakta fakat bu bulgular non-diagnostiktir. 18F-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) artmış alımı açığa çıkarabilir. BOS analizi normal olabilir; anormal olduğunda, lökositoz (genellikle lenfosit baskın) ve yüksek protein konsantrasyon bulgusu yaygındır ve düşük glukoz seviyesi bildirilmiştir.

Kardiyak Tutulum Whipple hastalığında giderek daha fazla farkına varılan endokardit, kültür negatif enfeksiyon ve/veya konjestif kalp yetmezliği olarak ortaya çıkar; hipotansiyon nadiren görülür. Emboli, aritmi veya iletim kusurları da not edilmiştir. Ateş genellikle yoktur ve Duke kriterlerine nadiren rastlanır. Vejetasyonlar vakaların %50-75'inde ekokardiyografi ile tespit edilebilir. Tüm kapaklar, tek başına veya kombinasyon halinde, etkilenebilir. En sık tutulanlar aort ve mitral kapaklardır. Bazı vakaların öncesinde de kapak hastalığı vardır. Protez kapakların enfeksiyonu da tanımlanmıştır. Mural, miyokardiyal veya perikardiyal kalp hastalıkları tek başına veya kapak tutulumu ile kombine halde ortaya çıkabilir. Konstrüktif perikardit seyrek olarak da olsa gelişebilir. Hastalığın kalpteki tanısı nadiren cerrahi müdahaleden önce konabilir.

Pulmoner Tutulum Nodüler ve parankimal infiltrasyon, interstisyel hastalık ve plevral efüzyonun çeşitli kombinasyonları gözlenebilir. Pulmoner hipertansiyon ile bir ilişki de bildirilmiştir. Asemptomatik HIV'li veya interstisyel akciğer hastalığı olan bireylerin BAL sıvısında tanımlanan *T. whipplei* sekansının klinik önemi çözülememiştir. Fakat "izole" pnömoni olgularının sadece sekansa dayalı teşhisi konusunda dikkatli olunmalıdır.

Lenfatik Tutulum Mezenterik ve retroperitoneal lenfadenopatiler intestinal hastalıklarda sık görülür ve yine mediastinal adenopati pulmoner enfeksiyon ile ilişkili olabilir. Periferik adenopati daha az yaygındır.

Oküler Tutulum (Non-nöro-Oftalmolojik) Üveit, oküler hastalığın en sık görülen şeklidir ve genellikle görmede değişiklik veya "göz önünde uçuşan cisimcikler" olarak hasta ifade eder. Anterior (anterior chamber), intermediate (vitreus) ve posterior (retina/koroid) üveit tek başına veya kombinasyon halinde ortaya çıkabilir. Tek başına glukokortikoidlerle tedavi üveiti kötüleştirebilir ve ekstraoküler bir hastalığın maskelenmesini kaldırıp ortaya çıkarabilir. Benzer şekilde, oküler cerrahiden sonra lokal veya sistemik glukokortikoidlerin kullanımı, muhtemelen asemptomatik veya subklinik hastalığın bir sonucu olarak oküler enfeksiyonu hızlandırabilir. Keratit, kristalin keratopati ve optik nörit de bildirilmiştir. Hastalar, Whipple'ın tanımlanmasından önce Sarkoidoz veya Behçet hastalığı tanıları ile yanlış tanı alabilmişlerdir.

Dermatolojik Tutulum Işığa fazla maruz kalan bölgelerde görülen cilt hiperpigmentasyonu (adrenal yetmezlik olmadığında) Whipple hastalığını düşündürmelidir. Yine bu hastalıkta eritematöz makula lezyonları, trombositopenik olmayan purpura, subkutan nodüller ve hiperkeratoz gibi çeşitli diğer kutanöz bulgular da alabilmişlerdir.

Diğer Çeşitli Tutulum Yerleri Tiroid, böbrek, testis, epididim, safra kesesi, iskelet kası ve kemik iliği tutulumu tanımlanmıştır. Aslında, hemen hemen tüm organlar, değişen sıklıkta, değişken kombinasyonlarda ve sayısız belirti ve semptomla klasik Whipple hastalığına dahil olabilir. Sonuç olarak, Whipple hastalığı kronik multisistemik bir süreç olarak düşünülmelidir. Nadir olarak da olsa romatolojik ve intestinal hastalıklara kilo kaybı eşlik ettiği zaman, MSS ve/veya kardiyak tutulum eşlik etse de etmese de bu durum Whipple tanısı için şüpheyi arttırır.

İZOLE ENFEKSIYON Bu antite, intestinal semptom olmadan var olan *T. whipplei* enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır. Ancak bazı yapılan ince bağırsak biyopsilerinde PCR pozitif olabilmiştir. "İzole enfeksiyon" aslında yanlış bir tanımlamadır. Çünkü *T. whipplei* enfeksiyonunun bağırsak dışı çoklu bölge tutulumu nadir bir durum değildir. Klasik Whipple hastalığında değişken olarak yer alan bağırsak dışı bölgelerdeki (tek veya çoklu) enfeksiyon da "izole enfeksiyon" olarak ortaya çıkabilir ve sonrasında bağırsak hastalığı ayrıca gelişebilir. Endokardit, üveit, nörolojik ve romatolojik bulgular ile pulmoner tutulum en sık tanımlananlardır. İzole enfeksiyonun belirti ve bulguları klasik Whipple hastalığında bu bölgeler için tarif edilenlerine benzer. Gelişmiş PCR temelli tanı olanakları ile, eşlik eden bağırsak tutulumu olmadan (endokardit buna en iyi örnektir) *T. whipplei* enfeksiyonu muhtemelen giderek daha sık teşhis edilecektir.

REENFEKSİYON/TEKRARLAYAN HASTALIK/ BAĞIŞIKLIĞIN YENIDEN KAZANILMASINDA YANGI SENDROMU (IRIS) Altta yatan bir bağışıklık defekti olan bireyin, mesleki maruziyet veya asemptomatik kolonize bir aile üyesiyle teması, bireyi yeniden enfeksiyon riski altına sokabileceği ve kronik enfeksiyon riskini arttıracağı öne sürülmüştür. Farklı bir genotipten kaynaklanan görünür başka bir yeniden enfeksiyon vakası bu iddiayı desteklemektedir.

Optimal tedavi rejimi ve süresinin tanımlanması hala devam etmektedir. Bununla birlikte, özellikle belli veya belirsiz MSS tutulumu varlığında hastalık tek başına oral tetrasiklin veya trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) ile tedavi edilirse hastalığın nüks edebileceği aşikardır. İlk tedaviden yıllar/on yıllar sonra meydana gelen nüksler/reenfeksiyonlar tanımlanmıştır.

HIV veya mikobakteriyel hastalık nedeniyle tedavi edilen hastalarda olduğu gibi, IRIS, T. *whipplei* enfeksiyonu için tedavi edilen hastaların %17'sine kadar tanımlanmıştır. Önceden alınmış immünosüpresif tedavi, tedaviye ilk klinik yanıt ve *T. Whipplei'nin* PCR testindeki görülmesinin kaybı gibi durumlardan sonra gelişen re-inflamasyon olgularında IRIS olasılığı artar. IRIS'ın belirtileri arasında ateş, artrit, cilt lezyonları, deri altı nodülleri, plörit, üveit, orbital ve periorbital inflamasyon gibi belirtiler vardır. Bazı vakalar ölümcül olabilmiştir.

TANI

T. whipplei enfeksiyonu olasılığını akılda tutmak ve uygun testlerin yapılmasını sağlamak tanı koymada kritik adımlardır. Aksi takdirde muhtemelen tanı kaçırılacaktır. Aktif enfeksiyonu olan hastalar genellikle T. whipplei'ye zayıf bir IgM / IgG yanıtı verdiğinden pozitif seroloji sonucu genellikle önceki maruziyet veya patojenin vücuttan atılma sürecini yansıtır. Bundan dolayı serolojinin tanı da çok az değeri vardır. Hastalık kliniğinin iyi prezantasyonu uygun tanıya gidilmesini mümkün kılacaktır. Gastrointestinal semptom varlığında (ve belki de yokluğunda), endoskopi ile normal makroskopik görünüm olsa dahi postbulbar duodenal biyopsiler yapılmalıdır. Genel bir kural olarak, doku örneklerinin tanısal değeri vücut sıvılarından daha yüksektir. Normal görünen bir dokunun biyopsisi, klasik Whipple hastalığında *T. whipplei*'yi tespit edebilir ve bu girişim tanıyı koymak için minimal invaziv bir araç olarak hizmet eder. MSS semptomları olmasa bile BOS bakmak akıllıca olacaktır. Çünkü MSS; asemptomatik tutulum ve nüksün en yaygın olduğu bölgedir. Tüm bu nedenlerden dolayı BOS muayenesi ile elde edilen bilgiler tedavi yönetiminin tasarım ve süresini etkileyebilir.

Klasik Whipple hastalığının tanısı en baştan beri intestinal biyopsi örneklerindeki histolojik bulgulara dayanmakta ve bu yöntem hala önemini korumaktadır. Lamina propria'nın diastaza dirençli PAS-pozitif inklüzyonlar içeren makrofajlarla infiltrasyonu gözlenir. Fakat PAS tanıda spesifik değildir. Çünkü PAS mikobakteriler (Ziehl-Neelsen boyası ve kültürü ile ayırt edilebilir) Rhodococcus equi, Bacillus cereus, Corynebacterium ve Histoplasma türleri ile de pozitif sonuçlar verir. *T. whipplei*, gümüş boyama, Brown-Brenn (zayıf pozitif) veya akridin turuncusu ile saptanabilir. Fakat kalkoflor beyazı ile boyanmaz. Tanıyı desteklemek ve makrofajlarda PAS-pozitif inklüzyonları görmek için diğer başka dokuların veya sıvıların (ör; oküler aspirasyonlar) boyanması yapılabilir. Whipple hastalığında anti-TNF tedavisi, PAS-pozitif inklüzyon tanımlamasının duyarlılığını azaltabilir. Elektron mikroskobu, *T. whipplei*'nin trilaminar hücre duvarını tanımlamak için kullanılabilir.

Tanı koymada PCR'ın geliştirilmesi ve uygulanmaya konulması *T. whipplei* tanısının duyarlılık ve özgüllüğünü önemli ölçüde arttırmıştır. PCR hastalıktan etkilenen dokulara (formalin ile fikse edilmemiş dokular, fikse edilmiş dokudan daha fazla hassasiyete sahip) ve çeşitli vücut sıvılarına uygulanabilir (Ör: BOS, göz içi sıvı, eklem sıvısı, perikardial veya plevral sıvı, BAL sıvısı, kan, dışkı). Bazı klinik senaryolarda, *T. whipplei* dizisini tespit etmek ve tanımlamak için amplikon dizilimi ile kombine edilmiş jenerik bir 16S rRNA bakteri testi kullanılabilir. *T. whipplei* genomik dizilimininin tanımlanması, daha hassas ve spesifik PCR tabanlı testlerin geliştirilmesini sağlamış ve kullanılırlığını arttırmıştır. PCR testi yorumlanırken kontaminasyona bağlı yanlış pozitif sonuç veya düşük organizma yükü, düşük numune kalitesi, yetersiz DNA ekstraksiyonu gibi nedenlere bağlı yanlış negatif sonuçların olabileceği dikkate alınmalıdır. Tüm tanısal testlerde olduğu gibi, test öncesi hastalık olasılığının dikkate alınması testi yorumlamada kritik öneme sahiptir.

İmmünohistokimya, PAS boyamasından daha fazla özgüllüğe ve duyarlılığa sahiptir ve önceden fikse edilmiş doku üzerinde de bu işlem gerçekleştirilebilir. Kan, BOS, sinovyal sıvı, BAL sıvısı, kapak dokusu, duodenum dokusu, iskelet kası ve lenf düğümü kültürlerinde *T. Whipplei* başarı ile üretilmiştir. Ancak pozitif bir sonuç elde etmek aylar sürdüğü için kültür pratik değildir.

T. whipplei'nin histolojik veya sitolojik olarak tespiti PCR'den daha az spesifik ve hassas olmasına rağmen pozitif bir sonuç uygun klinik bağlamda tanıyı güçlü bir şekilde destekler. Hatta ikinci, daha spesifik bir testle birleştirildiğinde tanıyı kesinleştirir (örneğin, PCR, immünohistokimya).

TEDAVİ

Whipple Hastalığı

Tedaviyle ilgili veriler yeni yeni ortaya çıkmaktadır, fakat tutulum olan bölgelere bağlı olabilecek kronik enfeksiyonlar için optimal tedavi yönetimi ile ilgili sorular sorulmaya devam etmektedir. (ör; MSS ve kalp kapağı). Uygun tedavi çoğunlukla hızlı ve dramatik bir klinik yanıtla sonuçlanır (ör; MSS tutulumu). Fakat eradikasyon, uzun süreli bir tedavi gerektirir. Kalıcı bir tedavinin oluşabilmesi, hem nüks hem de konakçının yeniden enfeksiyona yatkınlığı gibi nedenlerle zordur.

Özellikle MSS tutulumunda görülen nüks oranları nedeni ile oral tetrasiklin veya TMP-SMX monoterapileri kabul edilemez. Sekans verileri TMP'nin T. whipplei'ye karşı aktif olmadığını (T. whipplei'de dihidrofolat redüktaz yokluğu nedeniyle) ve SMX ile sülfadiazine karşı da direncin oluşabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte 40 hasta üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada hastalara 2 hafta boyunca seftriakson (1x2 gr IV) veya meropenem (3x1 gr IV) ve devamında bir yıl boyunca günde iki kez oral TMP-SMX (160/800 mg) verilmiştir. Bu çalışmada olağanüstü bir etkinlik gösterilmiştir. Tedavinin başarısız olduğu tek vaka (asemptomatik MSS tutulumu olan bir vaka) daha sonra oral minosiklin ve klorokin (öncesinde bir yükleme dozu ve sonra 250 mg/gün) ile tedavi edilmiştir. Yine başka bir takip çalışmasında 2 hafta boyunca seftriakson (2x1 gr IV) ve devamında 3 ay oral TMP-SMX ile de benzer etkinlik bildirmiştir. Bu çalışmadaki kısıtlılığın MSS tutulumu için verilen dozların (ve seftriakson ile meropenem tedavi sürelerinin) optimal doz olmaması olarak görülmüştür. Buna karşılık, küçük bir retrospektif seride, oral doksisikline (günde iki kez 100 mg) ek olarak hidroksiklorokin (günde üç kez 200 mg; fagozom pH'ını yükseltmek ve in vitro ilaç aktivitesini arttırmak için) ile tedavi edilen hastalarda sonuç, başlangıçta TMP-SMX ile tedavi edilen hastalardan daha iyi bulunmuştur. Oral doksisiklin/hidroksiklorokin tedavisini oral TMP-SMX bazlı tedavi ile karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma devam etmektedir. Umulur ki bu çalışma tedavideki tutarsızlıkları çözebilir. Daha fazla veri elde edilene kadar (en azından asemptomatik/semptomatik MSS veya kalp tutulumu için) önceden MSS için optimize edilmiş IV seftriakson (2x2 gr) veya meropenem (3x2 gr) dozlarını 2-4 hafta boyunca uygulamak ve daha sonra tolere edilirse oral doksisiklin/ minosikline ek olarak hidroksiklorokin/klorokin ile en az 1 yıl boyunca tedavi etmek akıllıca görünmektedir. Tedaviye rehberlik etmesi için PCR'nin kullanımına ilişkin veriler mevcut olmasa da özellikle BOS sıvısında düzenli aralıklarla yapılacak olan *T. whipplei* tespit çalışmaları, en azından tedavinin devamı ve belki de alternatif bir tedavi rejimin uygulamaya alınmasını dikte etmesi açısından makul görünmektedir. İzole enfeksiyon ve izole bölge tutulumlarına özgü tedavi hususları hakkındaki veriler daha da sınırlı seviyededir. Anekdotsal raporlarda üveitin, oral TMP-SMX ile rifampinli veya rifampinsiz başarılı olmuş tedavisine ve tek başına tetrasiklin ile tedavinin ise nüksle sonuçlandığına yer verilmiştir. Adjuvan intraokuler tedavinin rolü de bildirilmiş olmasına rağmen, bu noktadaki veriler net değildir. Ciddi kapak disfonksiyonu veya miyokard apsesi olan endokardit vakalarında cerrahi gerekebilir. Fakat kalp tutulumuna zamanında erken tanı konursa sadece medikal tedavi ile hastalık sonuçlandırılabilir. Vücuttaki yabancı cisimlerle ilişkili olan enfeksiyonun tedavisi ile ilgili veriler neredeyse hiç bulunmamaktadır. Yalnız kalça protezinde olan enfeksiyonun medikal tedavisi görünüşte başarılı olmuş ancak bu tedavinin de takibi sınırlı bulunmuştur.

Tedavinin başlamasından sonraki 24 saat içinde bir hastada Jarisch-Herxheimer reaksiyonu tanımlanmıştır. Fakat bu reaksiyon hızlı bir rezolusyon ile sonuçlanmıştır. Glukokortikoidlerin eklenmesi IRIS'in yönetiminde faydalı olabilir. Talidomid steroide dirençli vakalarda kullanılmıştır.

Geç nüks veya reenfeksiyon oluşumunu önlemek için ilk tedavi rejiminin tamamlanmasından sonra doksisiklin ile yaşam boyu baskılayıcı tedavi, veriler bütünüyle eksik olmasına rağmen savunulmuştur. Seçilen terapötik yaklaşımdan bağımsız olarak, tedaviden yıllar sonra ortaya çıkabilecek potansiyel nüks veya reenfeksiyonu önlemek için hasta uyumunu ve hastalık yakın takibini sağlama çabaları bu hastalıkta iyi bir sonuç şansını en üst seviyeye çıkaracaktır.

İLERİ OKUMALAR

Balasa M et al: Clinical and neuropathological variability in clinically isolated central nervous system Whipple's disease. Brain Pathol 24:230, 2014.

Compain C et al: Central nervous system involvement in Whipple disease: Clinical study of 18 patients and long-term follow-up. Medicine 92:324, 2013.

Damaraju D et al: Clinical problem-solving: A surprising cause of chronic cough. N Engl J Med 373:561, 2015.

Epple HJ et al: Architectural and functional alterations of the small intestinal mucosa in classical Whipple's disease. Mucosal Immunol 10:1542, 2017.
Garcia-Alvarez L et al: *Tropheryma whipplei* endocarditis in Spain: Case reports of 17 prospective cases. Medicine 95:e4058, 2016.
Gunther U et al: Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: Clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. Medicine 94:e714, 2015.
Lagier JC et al: Treatment of classic Whipple's disease: From in vitro results to clinical outcome. J Antimicrob Chemother 69:219, 2014.
Lagier JC et al: Acute infections caused by *Tropheryma whipplei*. Future Microbiol 12:247, 2017.
Meunier M et al: Rheumatic and musculoskeletal features of Whipple disease: A report of 29 cases. J Rheumatol 40:2061, 2013.
Watanuki S et al: Sutton's Law: Keep going where the money is. J Gen Intern Med 30:1711, 2015.

172 Karma Anaerop Organizmalara Bağlı Enfeksiyonlar

Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper

Çeviri: Tanju Kadir

Anaeroplar, mukoza membranlarının yüzeyinde bulunan ve özellikle bu yüzeylerden yayılarak birçok enfeksiyöz süreçte etkin rol oynayan normal insan mikrobiyotasının baskın bakteri sınıfını oluşturur. Bu organizmalar genellikle mukozal bariyerlerin yıkımı ve mikrobiyotanın normal steril bölgelere sızması sonrasında hastalığa neden olurlar. Mikrobiyota kontaminasyonundan kaynaklanan enfeksiyonlar genellikle polimikrobiyaldir ve hem aerop hem de anaerop bakterileri içerir. Bununla birlikte, anaeropların önemli olabileceği örneklerin incelenmesinde karşılaşılan zorluklar ve bu organizmaların klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında üretilmesi ve tanımlanmasının gerektirdiği teknik zorluklar, birçok durumda enfeksiyöz sürecin anaerop etiyolojisinin kanıtlanamamasına neden olmaya devam etmektedir. Bu nedenle, anaeropların rol oynayabileceği enfeksiyon türlerinin anlaşılması, klinik örneklerdeki organizmaları tanımlamak için uygun mikrobiyolojik araçların seçilmesinde ve antibiyotikler ve enfekte bölgenin cerrahi drenajı veya debridmanı dahil en uygun tedavinin seçilmesinde çok önemlidir. Bu bölüm, başka bir yerde ele alınan *Clostridium* türleri dışındaki anaerop bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlara odaklanmaktadır **(Bölüm 129 ve 149).**

TARİHSEL BAKIŞ

Anaerop organizmalar ilk olarak oksijenin keşfedilmesinden yaklaşık bir yüzyıl önce 1680'de Antonie van Leeuwenhoek tarafından tanımlanmıştır. Leeuwenhoek kültür besiyerini (ezilmiş biber tozu ve temiz yağmur suyu) biri ortam havasına açık diğeri kapalı iki cam tüpe yerleştirdi ve birkaç gün inkübe etti. Kapalı tüpte herhangi bir şey gözlemlemeyi beklememesine rağmen, her iki tüpte de kendi tanımıyla "hayvancıklar" bulduğuna şaşırdı. Kapalı tüpteki bu bakterilerin havaya açık bırakılan tüpteki "en büyük türden daha büyük" olduğunu kaydetti. Leeuwenhoek'in bulgularının Pasteur ve diğerleri tarafından doğrulanması on dokuzuncu yüzyılın ortalarına kadar sürdü. Bununla birlikte, Leeuwenhoek tarafından açıklanan bu ilkeler, anaerop enfeksiyonların temel patogenezinin altında kapalı bir alanda anaerop ortamın gelişmesi, aerop organizmaların oksijeni tüketmesinden kaynaklanır ve anaerop organizmaların üremesi yatar.

ANAEROP VE AEROP ORGANİZMALAR ARASINDAKİ FARKLAR

Anaerop bakteriler, zorunlu anaeroplar (≥%0,5 oksijen varlığında öldürülür), aerotolerant organizmalar (oksijen varlığını tolere edebilir ancak üreme için kullanamazlar) ve fakültatif anaeroplar (oksijen varlığında veya yokluğunda üreyebilir) olarak sınıflandırılabilir. *Bacteroides fragilis, Prevotella melaninogenica* ve *Fusobacterium nucleatum* gibi klinik olarak ilgili anaeropların çoğu nispeten aerotoleranttır. Bu organizmalar, üremek için yüksek konsantrasyonlarda oksijen gerektiren zorunlu aeroplar ve atmosferik oksijen konsantrasyonlarından (~%21) zarar gören, ancak üreme için düşük konsantrasyonlarda oksijene (tipik olarak %2-10) ihtiyaç duyan mikroaerofilik organizmalarla çelişir. Moleküler oksijenin hücrelere zarar veren süperoksite (O_2^-) ve hidrojen peroksite (H_2O_2) indirgenebildiği göz önüne alındığında, oksijenin varlığını tolere edebilme yeteneği, kısmen süperoksit dismutaz ve katalaz ekspresyonuna bağlıdır. Anaerop organizmaların <%0,5 ila 8 arasında O_2 toleransı gösteren varyasyonu, üretilen bu enzimlerin miktarını yansıtabilir.

Ayrıca, aerop ve anaerop organizmalar enerji metabolizmalarında farklılık gösterir. Hücresel solunum, membran boyunca elektrik potansiyeli (genellikle bir proton gradyanı ile ilgili) ile sonuçlanan bir elektrokimyasal gradient oluşturulmasını gerektirir. Aerop solunumda, elektronlar, son elektron alıcısı olarak oksijen ile bir elektron taşıma zincirinde taşınır. Anaerop organizmalar, enerjiyi anaerop solunum veya fermantasyon yoluyla metabolize edebilir. Anaerop solunumdaki son elektron alıcısının (örneğin, sülfat, nitrat, karbon dioksit veya fumarat) oksijen kadar yüksek oranda oksitleyici olmadığı göz önüne alındığında, bu yol aerop solunumundan daha az verimlidir ve glikoz molekülü başına daha az ATP üretir. Buna karşılık, fermantasyon elektrokimyasal gradyent kullanmaz. Bunun yerine, substrat düzeyinde fosforilasyon yoluyla organik bir molekülden (örneğin piruvat ve türevleri) enerji salmaktadır ve bu nedenle aerop veya anaerop solunumdan daha az verimli bir işlemdir; karşılaştırma için, fermantasyon, aerop solunum tarafından salınan enerjinin ~%5'i ile sonuçlanır. Bu nedenlerle, fakültatif anaeroplar, eğer mevcutsa, tercihen oksijeni kullanır; oksijeni sınırlayan durumlarda, organizmalar, mümkünse, fermentatif süreçler yerine anaerop solunum kullanır.

İNSAN MİKROBİYOTASININ ANAEROPLARI

İnsan mukokutanöz yüzeylerinin çoğu, aerop ve anaerop bakterilerden oluşan zengin endojen bir normal mikrobiyota barındırır. Bu yüzeylere genellikle ekilebilir mikrobiyotanın %99,0-99,9'unu oluşturan anaerop bakteriler hakimdir ve konsantrasyonları burunda 10^3/mL'den dişeti yarıkları ve kolonda 10^{12}/mL'ye kadar değişir **(Tablo 172-1)**. Anaeropların deri, burun, ağız ve boğaz gibi vücudun havaya maruz kalan birçok bölgesinde yaşaması ilginçtir. Anaeropların, bu bölgelerin oksijenden nispeten iyi korunan (örneğin dişeti yarıkları) veya komşu aerop organizmalar (örneğin, diş yüzeyleri) tarafından sağlanan yerel bir anaerop ortama sahip olan kısımlarında bulunduğu düşünülmektedir. Bu organizmaları üretme yöntemleri gelişiyor ve anaerop koşullara sıkı sıkıya dikkat edilerek dışkı örneklerindeki mikroskobik sayıların %80'inden fazlası kültüre edilebiliyor. Bununla birlikte, kültürden bağımsız yöntemler (örneğin, 16S rDNA geninin

TABLO 172-1 Anaerop İnsan Mikrobiyotası: Genel Bir Bakış

ANATOMİK BÖLGE	TOPLAM BAKTERİ[a]	ANAEROP / AEROP ORANI	POTANSİYEL PATOJEN (LER)
Burun	10^3–10^4	2:1	*Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp.
Ağız boşluğu			
Tükürük	10^8–10^9	10:1	*Fusobacterium nucleatum, Prevotella melaninogenica, Prevotella oralis* grubu, *Bacteroides ureolyticus* grubu, *Peptostreptococcus* spp.
Diş yüzeyi	10^{10}–10^{11}	1:1	
Dişeti yarıkları	10^{11}–10^{12}	10^3:1	
Gastrointestinal sistem			
Mide	0–10^5	1:1	*Bacteroides* spp. (esas olarak *B. fragilis* grubunun üyeleri), *Prevotella* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp.
Jejunum/ ileum	10^4–10^7	1:1	
Çekum ve kolon	10^{11}–10^{12}	10^3:1	
Kadın genital sistemi	10^7–10^9	10:1	*Peptostreptococcus* spp.,*Bacteroides* spp., *Prevotella bivia*
Deri	10^4–10^6	100:1	*Cutibacterium acnes*

[a]Gram veya mililitre başına.