

ENFEKSİYON HASTALIKLARI AÇISINDAN 2017

Doç. Dr. Yasemin HEPER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Gerçekte sağlıkla ilgili hiçbir konu tek başına bireysel bir konu olarak ele alınamasa da özellikle enfeksiyon hastalıklarının tarihte olduğu gibi günümüzde de global etkileri nedeniyle ayrı bir önemi olduğu kesindir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2017 yılını değerlendirdiği rapora baktığımızda 42 başlıktan 19 tanesinin doğrudan, ek 7 tanesinin de dolaylı olarak enfeksiyon hastalıkları ile ilgili olması bunu desteklemektedir (1).

DSÖ'nün gözünden genel bakış

DSÖ'nün 2017 yılı değerlendirmelerinden salgınlar dışında kalan (salgınlara ayrı bir başlıkta yer verilmiştir), enfeksiyon hastalıkları ile ilgili başlıklardan bir tanesi önceki yıllarda yaşanan kızamık salgınları nedeniyle DSÖ'nün desteklediği kızamık aşılımları ile ilgilidir. 2017 yılında Bhutan ve Maldiv'lerde kızamığın eradike edildiği ve özellikle Nijerya ve Hindistan'da milyonlarca çocuğun başarıyla aşılandığı bildirilmiştir. Polio'da gelinen nokta da değerlendirilmiş, Afrika ve Afganistan'da yine milyonların aşılanmış olduğu ve halen hastalığın devam ettiği Pakistan'da alınan önlemler gözden geçirilmiştir. Pakistan'da 5 ayrı aşı kampanyasında milyonlarca kişi başarıyla aşılanmıştır. Diğer bir başarı öyküsü de elefantiazisin eradikasyonu yolunda kat edilen mesafe olmuştur. Özellikle yoksul ülkelerin sorunu olan ve ihmal edilen, önemsenmeyen tropikal hastalıklarla mücadelede de 2017 yılında gerek tanı, gerek tedavi, gerekse koruyucu ilaç temininde rekor kırıldığı bildirilmiştir. Dünyada körlüğün en önde gelen nedeni olan Trohom ile mücadelede de başarılı bir yıl geçirilmiş, tedavi alan hasta oranı bir önceki yıla göre %63 artmış, Meksika, Kamboçya ve Laos Demokratik Cumhuriyetinde Trahomun eradikasyonu başarılmıştır. Sıtma ve HIV ile mücadelede de ilerlemeler yaşanmıştır. Nijerya ve Brezilya'da yaşanan salgınlar nedeniyle Sarı Humma ile yapılan başarılı mücadeleye ve bu iki ülkede özellikle 2017'de yürütülen başarılı aşı kampanyalarına da yer verilmiştir.

Global olarak önemli bir sorun olan hepatitler konusunda 2017 yılı değerlendirildiğinde, hepatit B ile mücadelede ülkelerin %86'sının hepatit B'nin eradikasyonuna yönelik hedefler koyduğunu ve %70'inin bu amaçla ulusal programlar geliştirdiği bildirilmiştir. Buna rağmen halen Hepatit B ile enfekte olan 10 kişiden sadece birinin hastalığının farkında olup, tedaviye ulaşabildiğine dikkat çekilmiş ve bu oranın kabul edilemez olduğu, daha hızlı ilerlemeler gerektiği vurgulanmıştır. Hepatit C'nin üç aylık bir tedavi ile eradike olabilen bir enfeksiyon haline gelmiş olmasına rağmen, Hepatit C hastalarının sadece %7'sinin tedaviye ulaşabilmesi önemli bir sorun olup, bunun önemli bir nedeninin tedavi maliyeti olduğu belirtilmiştir. Bazı ülkelerde, özellikle Hepatit C'nin çok yaygın görüldüğü düşük ve orta-düşük gelirli ülkelerde ilaç fiyatlarında önemli düşüş sağlanabildiği belirtilerek, jenerik ilaçların devreye girmesi ile daha da düşeceği öngörülmüştür.

DSÖ, 2017 yılında ilk "Tüberkülozu sonlandırma" toplantısını gerçekleştirmiştir. İki gün süren toplantıya çoğu bakan düzeyinde temsilci gönderen 114 ülke, 1000'den fazla katılımcı ile katılmıştır. Sivil toplum örgütleri ve uluslar arası bazı kuruluşların da katıldığı toplantının sonunda bir deklarasyon yayınlanmış, global olarak Tüberkülozu yok etmeye yönelik ortak çalışmaların ilk adımı atılmıştır (2).

Salgınlar

Salgınlar açısından 2017 yılı ele alındığında, önceki yıllarda yaşanan ve bilinen en büyük Ebola salgınının ardından, son salgının yaşandığı Demokratik Kongo Cumhuriyetinde de Temmuz 2017 itibariyle salgının sona erdiği resmen ilan edilmiştir. Bu güzel haberin yanında çok önemli iki salgın 2017'nin en önemli olayları olarak karşımıza çıkmaktadır (1):

Geçtiğimiz yıl Kenya, Zambiya ve Tanzanya'da kolera salgınları olmuş, ancak tarihte bilinen en büyük kolera salgını Yemen'de yaşanmıştır. Yemen'de tam bir insanlık dramı yaşanmış, açlık, savaş, sağlık sisteminin çökmesi, yaşam koşullarının kötülüğünün sonucu olarak Nisan ayı sonunda kolera salgını başlamış, Ağustos ortasında hasta sayısını 500.000'i aşmış, Aralık başında 995.000'i bulmuştur. Bu sürede resmi rakamlara göre ölenlerin sayısı 2226 olarak bildirilmişse de çok daha fazla olabileceği düşünülmektedir. Günde 5000 insanın koleraya yakalanmakta olduğu ve ülkede 15 milyon insanın en temel sağlık hizmetlerinden bile yararlanamaması durumun korkunçluğunu gözler önüne sermektedir. Kenya'da 76'sı ölen 3967, Zambiya'da ise 15'i ölen 547 kolera olgusu bildirilmiştir.

Dünyayı çok korkutan önemli diğer bir salgın Madagaskar'daki Veba salgını olmuştur. Madagaskar'da veba, bubonik veba şeklinde, epidemik mevsimi olan Eylül-Nisan ayları arasında olgu sayısının arttığı endemik bir hastalık olarak zaten bulunmakta iken 2017'de son 50 yılın en büyük salgını yaşanmıştır. Bu salgının öncekilerden farkı nüfus yoğunluğunun ve turizmin de daha fazla olduğu, hastalığın daha önce görülmediği sahil kentlerinde ve ağır pnömonik veba formunda ortaya çıkması olmuştur. Ekim ortalarında hasta sayısı azalmaya başlayan salgında resmi rakamlara göre 953 konfirme olgudan 390'ı pnömonik veba, 355'i bubonik veba, 1'i septisemik veba olup, ek olarak sınıflandırılmayan 207 veba olgusu bildirilmiştir. Konfirme edilmeyen olgular da eklendiğinde olgu sayısının 1800'ün üzerindedir. DSÖ bu salgının durdurulabilmesi için 1,5 milyon dolar para yardımı yanında ülkeye 1.5 milyon doz antibiyotik göndermiş, salgın daha fazla yayılmadan durdurulabilmiştir.

Geçtiğimiz yıl kolera ve veba salgınları gibi büyümeyen, ancak Dünyayı korkutan başka salgınlar da yaşanmıştır (3, 4).

Ekim 2017'de Uganda'da tümü ölümlle sonuçlanan üç Marburg Virüs Kanamalı Ateşi olgusu saptanmış, Ebola salgınının kazandırdığı deneyim ile hemen alınan acil önlemler sayesinde salgın önlenmiştir. Bu üç olgu ile temas eden 339 kişi belirlenmiş, izlenmiş ve 21 gün süre ile karantinaya alınmış, ancak başka olgu ortaya çıkmamıştır.

Yemen'de kolera salgını yetmezmiş gibi, Ağustos-Aralık ayları arasında 35'i ölümlle sonuçlanan 333 difteri olgusu ortaya çıkmıştır. Olguların %79'u <20 yaşında olup, hastaların %19'u ve ölenlerin de yarıya yakınının < 5 yaş çocuk olması dikkat çekicidir. Benzer bir salgın Bangladeş'de Rohingya mültecilerinde patlak vermiş, Kasım-Aralık gibi sadece iki aylık bir sürede 15'i ölümlle sonuçlanan 804 difteri olgusu bildirilmiştir.

Sarı Humma Breziya ve Nijerya'da (341 olgu, 45'i eksitus), Dengue ateşi Burkino Faso'da (9029 olgu, 18'i eksitus), Fildişi sahilinde (623 olgu, 2 eksitus) ve Sri Lanka'da (80.732 olgu, 215 eksitus), Lassa Kanamalı Ateşi Nijerya'da (501 olgu, 104'ü eksitus) salgınlar yapmıştır.

Liberya'da Mayıs ayında 13'ü ölümlle sonuçlanan 31 menengokoksemitik olgusu (serotip C) ortaya çıkmıştır. Aynı anda ortaya çıkan bu olguların 29'u bir dini liderin cenaze törenine katılmış, ikisi de bu kişilerle yakın teması olan kişiler idi. Salgın bu grupta sınırlı kalmıştır.

2017 yılı boyunca Arap yarımadasından yine tek veya küçük gruplar halinde MERS olguları bildirilmeye devam etmiş, ancak bir epidemi veya pandemi yaşanmamıştır. Hastalığın ilk ortaya çıktığı 2012 yılından 27 Eylül 2017'ye kadar bildirilen konfirme MERS olgu sayısı 2123 ve ölüm sayısı da 740 olmuştur.

Dünyanın korkulu rüyası olan influenza yine yakın takip edilen bir enfeksiyon olmuştur. 2017 yılı boyunca Çin'de tekrar çok korkulan ve mortalitesi yüksek Avian influenza (H7N9) ortaya çıkmış, ancak küçük gruplar şeklinde görülen olguların tavuklarla yakın teması olanlarla sınırlı kaldığı, insandan insana bulaş görülmediği izlenmiştir. Korkulduğu şekilde, Avian İnfluenza virüsünde insandan insana bulaşmayı kolaylaştıracak bir mutasyonun henüz gelişmediği görülmektedir.

İtalya (183 olgu) ve Fransa'da (13 olgu) Chikungunya salgınları dikkati çekmiştir. Bu virüsün de Avrupa'da yaygınlaşmasından endişe edilmektedir.

2017'de batı Dünyasında alışık olunmayan Hepatit A salgınları yaşanmıştır. Amerika'da San Diego'da (390'ı hastaneye yatmak durumunda kalan 571 olgu), ardından Los Angeles (34 olgu) ve Santa Cruz'da (76 olgu) salgınlar olmuş, Michigan, Colorado, Utah ve Kentucky eyaletleri de etkilenmiştir. San Diego'daki olgular hijyenik koşullarda yaşamayan evsizler ve uyuşturucu bağımlıları iken, diğer eyaletlerde özellikle eşcinsel erkeklerde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Avrupa'da da aynı şekilde 15 ülkeden toplam 1173 Hepatit A olgusu bildirilmiş, bunların da büyük çoğunluğunun erkek eşcinseller olduğu görülmüştür. Bu grup için ana risk faktörünün oral-anal cinsel temas olduğu ve aşılınmaları gerektiği sonucuna varılmıştır. Şili'den bildirilen olgu sayısı da 706'dır.

Antibiyotikler

Uzun yıllardır olduğu gibi 2017 de antibiyotik direnci sorununun sıkça işlendiği bir yıl olmuştur. DSÖ 2017'de esansiyel ilaçların güncellendiği uzmanlar komitesi toplantılarından 21.sini gerçekleştirmiş ve bu toplantıda özellikle antibiyotiklerle ilgili değişiklikler ön plana çıkmıştır (5). Esansiyel ilaçlar listesinde antibiyotiklerle ilgili bazı güncellemelere ek olarak antibiyotikler üç kategoriye ayrılmıştır. Önümüzdeki yıllarda bu kategorizasyonun tüberküloz, HIV, hepatit ve sıtma ilaçlarına da uygulanması planlanmıştır. Bu yeni sınıflandırmada antibiyotikler ACCES (ulaşılabilen) WATCH (izlenen) ve RESERVE (rezervde tutulan) olmak üzere üç kategoriye ayrılmıştır.

ACCESS (ulaşılabilen): En sık görülen enfeksiyonlarda ampirik tedavide birinci ve ikinci seçenek olan antibiyotikler. Bunlar her yerde ulaşılabilir ve ucuz olmaları istenen antibiyotikler olup birinci seçenek olanlar düşük direnç potansiyeli olan dar spektrumlu, ikinci seçenek olanlar ise daha geniş spektrumlu, direnç potansiyeli daha yüksek olan antibiyotiklerdir.

Ulaşılabilen gruba antibiyotikler (Birinci sütunlar ilk, ikinci sütunlar ikinci seçenek olanları içermektedir)			
Beta-laktamlar		Diğerleri	
Amoksilin	Sefotaksim*	Amikasin	Gentamisin
Amoksilin klavulanat	Seftriakson*	Azitromisin*	Metronidazol
Ampisilin	Kloksasilin	Kloramfenikol	Nitrofurantoin
Benzatin benzil penisilin	Fenoksimetilpenisilin	Siprofloksasin*	Spektinomisin
Benzilpenisilin	Piperasilin tazobaktam*	Klaritromisin*	Trimetoprim sulfametoksazol

Sefaleksin	Prokain benzil penisilin	Klindamisin	Vankomisin (oral)*
Sefazolin	Meropenem*	Doksisiklin	Vankomisin (parenteral)*
Sefiksım*			

*Aynı zamanda WATCH (izlenen) grubunda yer alan ve endikasyonları spesifik durumlarla sınırlanmış olanlar

WATCH (izlenen): Yüksek direnç potansiyelleri nedeniyle kullanımları seçili enfeksiyon ve hasta gruplarıyla sınırlanması gereken birinci ve ikinci seçenek antibiyotiklerdir. Bunlar “İnsanlar için kritik önemdeki antibiyotikler” listesinde de yer alan ve lokal/ulusal programlarla endikasyonlarının belirlenmesi ve monitörizasyonları gereken antibiyotiklerdir. İnsanlar yanında hayvancılıktaki kullanımlarının da izlenmesi ve değerlendirilmesi önerilmektedir. Bu grupta yedi sınıf antibiyotik yer almaktadır

WATCH (izlenen) grubu antibiyotikler
Kinolon ve florokinolonlar
Üçüncü kuşak sefalosporinler (\pm beta laktamaz inhibitörleri)
Makrolidler
Glikopeptidler
Antipseudomonal penisilinler + betalaktamaz inhibitörleri
Karbapenemler
Penemler

RESERVE (rezervde tutulan): Son seçenek olarak kullanılması gereken antibiyotiklerdir. Bunların etkinliklerinin korunabilmesi için kullanımları sıkı ulusal ve uluslararası politikalarla izlenmeli ve çok seçili hasta gruplarında başka tedavi şansı bulunmayan durumlarla (yaşamı tehdit eden, çoklu direçli bakterilerle gelişen enfeksiyonlar) sınırlı olmalıdır.

RESERVE (rezervde tutulan) grubu antibiyotikler
Azreonam
Dördüncü kuşak sefalosporinler (örn. Sefepim)
Beşinci kuşak sefalosporinler (örn. Seftarolin)
Polimiksinler (plimiksin B, kolistin)
Fosfomisin (i.v.)
Oksazolidononlar (linezolid)
Tigesiklin
Daptomisin

Önemli sorun oluşturmaları nedeniyle DSÖ 2017 yılında yeni antibiyotik geliştirmenin önemini önemle vurgulamış, öncelikli olarak hedeflenmesi gereken mikroorganizmaları şu şekilde belirlemiştir:

Birinci derecede öncelikli (kritik öncelikte)

1. *Acinetobacter baumannii*, karbapenem dirençli
2. *Pseudomonas aeruginosa*, karbapenem dirençli
3. *Enterobacteriaceae*, karbapenem dirençli, ESBL-üreten

İkinci derece öncelikli (yüksek öncelikli)

1. *Enterococcus faecium*, vankomisin dirençli
2. *Staphylococcus aureus*, metisilin dirençli, vankomisin intermediate ve dirençli
3. *Helicobacter pylori*, klaritromisin dirençli
4. *Campylobacter* spp., fluorokinolon dirençli
5. *Salmonellae*, fluorokinolon dirençli
6. *Neisseria gonorrhoeae*, sefalosporin dirençli, fluorokinolon dirençli

Üçüncü derece öncelikli (orta öncelikli)

1. *Streptococcus pneumoniae*, penisiline duyarlı olmayan
2. *Haemophilus influenzae*, ampisilin dirençli
3. *Shigella* spp., fluorokinolon dirençli

Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA) her yıl düzenlediği etkinliklerden biri olan ve Ekim 2017'de San Diego'da gerçekleşen "IDWeek2017" (Enfeksiyon Hastalıkları Haftası 2017) toplantısında 2017 yılında FDA onayı alan veya almak üzere olan yeni antibiyotikler gözden geçirilmiştir. Onyıllardan sonra ilk kez bu kadar çok sayıda yeni antibiyotiğin gündemde olması özellikle dikkati çekmiştir (7). Bu antibiyotikler kısaca özetlenecek olursa:

Meropenem + vaborbaktam: Bu kombine preparat beta laktamazlar üreten Gram negatif bakterilere etkili olup, komplike üriner enfeksiyonlar ve akut piyelonefrit için FDA onayı almıştır.

Delafloksasin: İ.v. ve oral formları olup, erişkinlerde akut deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için FDA onayı almış, toplum kaynaklı bakteriyel pnömoniler için de Faz 3 çalışmaları sürmektedir.

Lefamulin: Toplum kaynaklı bakteriyel pnömonilere yönelik Faz 3 çalışmalarının sonuçları Eylül 2017'de açıklanmış ve çoklu dirence sahip mikroorganizmalara da etkili olduğu görülmüştür. Venereal enfeksiyon etkenlerine de etkili olduğu bildirilmektedir.

Fosfomisin: Avrupa'da 45 yıldır kullanımda olan bu preparat, komplike üriner enfeksiyonlar, nosokomiyal pnömoni, ventilatörle ilişkili pnömoni, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile komplike intraabdominal enfeksiyonlar için FDA onayı almak üzeredir.

Sefiderokol: İlk siderafor sefalosporin olarak değişik bir mekanizma ile Gram negatif bakterilere giren, kolitsin ve karbapenem dirençliler dahil olmak üzere *P. aeruginosa*, *A. baumannii* ve Enterobacteriaceae'lere etkili bu ajanın Gram pozitif etkinliği bulunmamaktadır. Klinik kullanıma girme öncesi çalışmalar son aşamada olduğu bildirilmiştir.

Plazomisin: Karbapenem dirençliler dahil, çoklu dirençli Enterobacteriaceae'ların oluşturduğu ciddi enfeksiyonlarla ilgili iki Faz3 çalışması tamamlanmıştır. Bu dirençli etkenlerle gelişen kan dolaşımı enfeksiyonları ve komplike üriner enfeksiyonlarda kullanılması planlanmaktadır.

Omadasiklin: Toplum kaynaklı pnömoni ve deri-yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için önümüzdeki yıl kullanıma girmesi planlanan bu ilk aminometilsiklin günde tek doz, oral veya parenteral olarak kullanılabilir. Tetrasiklin direncinde önem taşıyan ribozomal değişiklikler ve efflux pompalarından etkilenmemektedir.

İklaprim: Bir dihidrofolat redüktaz inhibitörü olup, trimetoprimden daha güçlü olduğu ve trimetoprim dirençli mikroorganizmalara da etkili olduğu belirtilmektedir. Deri ve akciğerlerde enflamasyon alanlarında yoğunlaşması nedeniyle önümüzdeki aylarda nosokomiyal pnömonilerde

ve deri-yumuşak doku enfeksiyonlarında kullanıma girmesi beklenmektedir. FDA ilacın şu anda kistik fibrozisli hastalarda gelişen *S. aureus* pnömonilerinde kullanımına izin vermektedir.

Relebaktam: Yeni bir beta laktamaz inhibitörü olup, imipenemle kombine edildiğinde imipenem duyarlılığını arttırdığı bildirilmektedir. Faz 3 çalışmaları süren bu ajan ile imipenem dirençli mikroorganizmalarla gelişenler dahil, nosokomial ve ventilatör ilişkili pnömoniler hedeflenmiştir.

Eravasiklin: Çoklu dirençli mikroorganizmalarla oluşan, komplike intraabdominal enfeksiyonlar dahil ciddi enfeksiyonlara yönelik geliştirilen bu yeni sentetik florokinolonun klinik çalışmaları tamamlanmak üzere olup, bu yıl FDA onayı alması beklenmektedir.

Yeni geliştirilen antibiyotikler yukarıda bahsedilen ve söz konusu toplantıda sunulanlarla sınırlı değildir. Yukarıdakiler sadece kullanıma yeni giren veya girmek üzere olanları kapsamaktadır. Çalışmaları daha erken aşamada olan başka antibiyotikler de söz konusudur. Örneğin İtalya'da toprak örneklerinden elde edilen bir mikroorganizma tarafından üretilen **Pseudouridimisin** selektif olarak bakteriyel RNA polimerazı inhibe eden ilk nükleozid-analog inhibitörü olup, çok zor direnç geliştirdiği ve dirençli bakterilere etkili olduğu bildirilmiştir (6) Literatürde çalışmaları devam eden başka antibiyotiklere ulaşılabilir.

Aşılar

Enfeksiyonları önlemek ve korunmak daima öncelikli yaklaşım olmalıdır. Bu nedenle aşılarla ilgili gelişmelere göz attığımızda 2017 yılında en dikkat çeken yeni aşılar veya aşı çalışmaları şöyle sıralanabilir (8):

Herpes Zoster aşısı (Shingrix, GlaxoSmithKline): Halen kullanımdaki tek zona aşısı olan Merck'in Zostavax'ına göre yaşlı popülasyonda belirgin olarak daha yüksek ve uzun bir koruyuculuk sağladığı gösterilen bu aşının 50 yaş üzeri için FDA onayı almak üzeredir. FDA danışma kurulu tarafından oy birliği ile onay alması yönünde tavsiye kararı alınmıştır.

Ebola-Zaire aşısı (V920 veya rVSV-ZEBOV, Merck): Nisan 2017'de DSÖ'nün salgın durumunda kullanılması yönünde karar aldığı bu aşı canlı, attenüe bir aşı olup, etkinliğinin %100 olduğu bildirilmektedir.

Tütün bazlı Grip aşısı (Mitsubishi Tanabe): Yumurtada hazırlanan grip aşılarından farklı olarak daha hızlı, daha fazla ve daha uzun süre koruyuculuk sağladığı bildirilen bu aşının üretiminin de çok daha hızlı olması (yumurta bazlı aşı üretimi 3-6 ay sürerken bu aşı bir ayda üretilmekte) salgın durumları için bir avantaj olacaktır. Bitkiye influenza genetik materyali verilerek tütün yapraklarının influenza antijenleri içeren virüs benzeri partiküller üretmesi sağlanmaktadır. Firma aynı teknoloji ile farklı grip suşları yanında rotavirüs ve kuduz aşı çalışmaları da yapmaktadır.

HIV-1 Aşısı (Johnson&Johnson): İnsan çalışmalarında %100 antikor yanıtı geliştirdiği, her temasta temas başına %94, altı temas sonrasında toplam %66 koruma sağladığı bildirilen bu aşının diğer bir özelliği çok sayıda farklı HIV suşlarına karşı koruyuculuk sağlayan mozaik bir aşı olmasıdır. Şu ana kadar en başarılı HIV aşısı gibi gözükmektedir.

Anthrax aşısı (NuThrax, Emergent Biosolutions): FDA onaylı ve halen kullanımda olan şarbon aşısı BioTrax'ın modifiye bir versiyonu olup, daha az aşı dozu gerektirdiği ve CPG 7909 adjuvanı eklenmesi ile daha yüksek koruyuculuk sağladığı bildirilen bir aşıdır.

Hepatit B aşısı (Hepsilav-B, Dynavax Technologies): Araştırmaların henüz sürdüğü bu aşı rekombinan HBsAg yanında 1018 adjuvanı içeren bir aşıdır. Bir ay ara ile iki aşılanmanın yeterli olması önemli bir avantaj olarak gösterilmektedir.

Respiratuvar Sinsityal Virüs aşısı (RSV F Vaccinei Novovax): Dünyada infant ve küçük çocuklarda sıtmadan sonra ikinci sırada yer alan ölüm nedeni olması nedeniyle özellikle infantların RSV'den korunmasına yönelik geliştirilen bu aşıda doğurgan çağıdaki kadınların aşılanarak infantların korunması hedeflenmektedir. Çalışmalarda yüksek oranda koruyuculuk sağladığı bildirilmektedir. Rekombinan RSV F-proteini içeren bir nanopartikül aşısıdır.

Dengue aşısı (TAK-003 veya TDV, Takeda): Canlı, attenüe tetravalan bir aşı olup, çocuk, genç ve erişkinlerde tüm Dengue tiplerine karşı yüksek koruyuculuk sağladığı gösterilmiştir. Halen kullanımda olan Sanofi'nin Dengvaxia aşısının tüm serotiplere eşit oranda koruyuculuk sağlamaması nedeniyle söz konusu aşı avantajlı görülmektedir.

C. difficile aşısı (PF-06425090, Pfizer): *C. difficile*'nin hastalıkta majör rol oynayan iki toksine karşı (Toksin A ve B) antikor oluşturacak şekilde tasarlanan bu aşının devam eden klinik çalışmaları, aşının 65-85 yaş grubunda güvenilir olduğu, iyi tolere edildiği ve hastalıktan koruduğunu gösterilmiştir.

Kılavuzlar

Enfeksiyon hastalıklarında yararlandığımız bazı kılavuzlar 2017 yılında güncellenmiştir. Bunlardan en önemlilerinden biri sepsis ile ilgilidir. Sepsis kılavuzunu güncelleme çalışmaları 2016 yılı sonunda tamamlanmış ve 2017'de yayınlanmıştır. Önce sepsis tanımı değiştirilmiş, özgüllüğü çok düşük olduğu için yoğun olarak eleştirilen SIRS kriterleri kaldırılmıştır (9). Sepsis "konağın enfeksiyona karşı disregüle immün yanıtı nedeniyle gelişen, yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu" şeklinde tanımlanmıştır. Organ hasarı da SOFA skorunda akut olarak ortaya çıkan ≥ 2 puan değişiklik olarak belirlenmiştir. Ağır sepsis tanımı kaldırılmış ve septik şok tanımı da değiştirilmiştir. Yeni tanıma göre septik şok "sirkulatuar, sellüler ve metabolik anormalliklerin tek başına sepsise kıyasla daha yüksek bir mortalite riski taşıması durumu" olarak tanımlanmıştır. Septik şoktaki hastaların, ortalama arteriyel kan basınçlarını ≥ 65 mmHg üzerinde tutmak için vazopressör ihtiyacı göstermeleri ve hipovolemi olmaksızın serum laktat düzeylerinin >2 mmol/L olması ile klinik olarak tanı alabilecekleri belirtilmiştir. SIRS kriterleri kaldırılmış, bunun yerine "yoğun bakım dışında, enfeksiyon düşünülen erişkin bir hastada yüksek mortalite riski quickSOFA skorunun ≥ 2 olması ve bu puanı solunum sayısının ≥ 22 /dakika, mental durumda bozukluk veya sistolik kan basıncının <100 mmHg saptanması nedeniyle alması" tanımına yer verilmiştir.

Sepsis ve septik şoka yaklaşım ve tedavideki öneriler söz konusu kılavuzlarda görülebilir (10). Kılavuzda başlangıç resüstasyonu, tanı, antibiyotik tedavisi, kaynak kontrolü, sıvı tedavisi, vazoaktif ajanlar, steroid kullanımı, transfüzyon, immünglobulin kullanımı, plazmaferez, antikoagülanlar, mekanik ventilasyon, sedasyon ve analjezi, kan şekeri kontrolü, renal replasman tedavisi, bikarbonat kullanımı, venöz tromboembolizm profilaksisi, stres ülser profilaksisi, beslenme ve hasta bakım hedeflerini oluşturma başlıkları altında detaylı öneriler yer almaktadır. Burada kısaca antibiyotik kullanımı ile ilgili bazı noktalara değinmekte yarar vardır. Öncelikle sepsis düşünülen hastalarda en kısa zamanda 2 set (aerob + anaerob) kan kültürü alınması ve en geç bir saat içinde geniş spektrumlu antibiyotik başlanması gerekmektedir. Geniş spektrumlu tek antibiyotik kullanılabileceği gibi birden fazla antibiyotik de kombine edilebilir. Ancak yeni kılavuzda eskisinden farklı olarak antibiyotik dozlarının farmakokinetik ve farmakodinamik prensiplere göre optimize edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Yine önceki kılavuzdan farklı olarak şok tablosunda olmayan sepsislerde ve nötropenik sepsis/bakteriyemi de geniş spektrumlu antibiyotik verilmesini, ancak kombine antibiyotik verilmemesi önerilmektedir. Pankreatit, yanık gibi ağır enflamasyon durumlarında profilaksi amacıyla da sistemik antibiyotik verilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır. Önceki yıllarda olduğu gibi, 7-10 günlük tedavi yeterli görülmektedir. Ancak klinik yanıtın yavaş alındığı, odağın temizlenemediği, bakteriyemi etkeni *S. aureus* ise, bazı fungal veya viral enfeksiyonlarda ve immün yetmezliklerde süre uzatılabilir. Yeni kılavuzda hızla klinik yanıt alınan ve kaynak kontrolü başarılı olan hastalarda

(intraabdominal veya üriner sepsis gibi) daha kısa tedavi sürelerinin de düşünölebileceği belirtilmektedir. Hasta geniş spektrumlu ampirik tedavinin deeskalasyonu için günlük olarak değerlendirilmelidir. IDSA, yeni kılavuzdaki bazı yaklaşımları eleştirmiş ve bu yeni kılavuzu desteklemediğini belirtmiştir (11).

Diğer biri de DSÖ'nün Duyarlı Tüberküloz Tedavi ve İzlem Kılavuzu'dur (12).

Hepatit B tedavisi ile ilgili olarak EASL kılavuzu da 2017'de güncellenmiştir. Hepatit tedavisi ile uğraşanlar bu kılavuzları zaten yakından izlediği için detaylara girilmeyecektir (13).

IDSA, 2017'de enfeksiyöz diyarelerle ilgili kılavuzunu yenilemiştir. Önceki kılavuz 2001 yılında yayınlandığından, aradan geçen sürenin uzunluğu dikkate alındığında özellikle tanı yöntemlerindeki gelişmelerin etkili olduğu görölmektedir. Diyare her hekimin karşılaştığı bir klinik tablo olduğundan söz konusu kılavuzun tüm hekimler tarafından gözden geçirilmesi yararlı olacaktır (14).

HIV ile ilgili kılavuzlara baktığımızda en önemli kılavuzların 2016'de güncellendiği görölecektir. Geçtiğimiz yıl İsveç ulusal kılavuzu ve İngiltere'de gebelerde HIV tedavisi kılavuzu güncellenmiştir (15, 16).

Dünyanın büyük bir bölümünde HIV enfeksiyonlarının artış hızı belirgin şekilde düşmüş veya en azından sabit kalmışken, Doğu Avrupa ve Orta Asya'da artışın sürdüğu, Doğu Avrupa'daki artışın da özellikle Rusya'dan kaynaklandığı bildirilmektedir (17). Ne yazık ki ölkemiz artış hızı açısından Dünyada birinci olmuştur. 31 Aralık 2017 itibarıyla resmi rakamlara göre hasta sayımız 15.000 civarında olsa da 2010-2016 için artış hızı %427'dir. Özellikle genç nüfusta ve erkek eşcinsellerdeki artış daha belirgindir. Dünyada geçtiğimiz yıl yine HIV'den korunma en çok işlenen konulardan biri olmuştur. Ölkemizin de bu konuyu hızla ele alması gerekmektedir. HIV'den korunma açısından en fazla tartışılan konu temas öncesi/sonrası ilaçla profilaksidir. Özellikle temas öncesi profilaksi sosyal ve davranışsal olası sonuçları bazı yönlerden tartışılmaya devam etse de geçtiğimiz yıllarda tüm HIV kılavuzlarına girmiştir. Son olarak profilaksinin adölesan ve çocuklarda da güvenli olduğu kabul edilmiştir. Kanada da HIV profilaksisi ile ilgili yeni bir kılavuz yayınlamıştır (18, 19).

Aşılarla ilgili her öлке kendi gereksinimine göre kararlar almaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde de ACIP önerileri her yıl güncellenmektedir. Bu yılki güncellemede önceki yıllara göre önemli bir değişiklik yapılmış ve HIV enfeksiyonu olan kişiler menengokok aşısı endikasyon grubuna alınmıştır (20).

Son bir güncelleme de influenza aşıları ile ilgilidir. Yumurtada üretilen grip aşılarının yumurta alerjisi olanlarda da güvenle kullanılabileceğini gösteren çok sayıda çalışmaya dayanarak, influenza aşılması öncesinde yumurta alerjisi öyküsü alınmasının gerekmediği ve aşı için bir kontrendikasyon olmadığı kanısına varılmıştır (21).

Sonuç:

Enfeksiyon hastalıkları global olarak herkesi etkileyebilme potansiyeline sahip olan, iklim, doğa, savaşlar, göçler, seyahatler, yoksulluk, altyapı, hijyen, insan davranışları, çalışma koşulları, kültür vs gibi insanı etkileyen her türlü çevresel faktörle doğrudan ilişkilidir. Unutulmamalıdır ki çok büyük çoğunluğu bireysel, bölgesel, ulusal veya global önlemlerle önlenebilen hastalıklardır. Öte yandan silah olarak kullanılarak korkunç amaçlara da hizmet edebilirler. Önümüzdeki yıllarda da tüm insanların barış ve daha iyi koşullara kavuşabilmesi tüm hekimlerin ortak dileği olmaya devam edecektir.

KAYNAKLAR:

1. <http://www.who.int/features/2017/year-review/en/#event-2017-year-in-review>
2. [http://www.who.int/tb/features_archive/Moscow Declaration to End TB final ENGLISH.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/features_archive/Moscow_Declaration_to_End_TB_final_ENGLISH.pdf?ua=1)
3. <http://www.contagionlive.com/news/the-10-biggest-infectious-disease-outbreaks-of-2017>
4. <http://www.who.int/csr/don/archive/year/2017/en/>
5. [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML 2017 ExecutiveSummary.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2017_ExecutiveSummary.pdf?ua=1)
6. Sonia I. Maffioli, Yu Zhang, David Degen, Thomas Carzaniga, Giancarlo Del Gatto, Stefania Serina, Paolo Monciardini et al. Antibacterial Nucleoside-Analog Inhibitor of Bacterial RNA Polymerase. *Cell*, 2017; 169 (7):1240
7. <https://www.medscape.com/slideshow/ten-new-antibiotics-6009164>
8. <http://www.businessinsider.com/new-vaccines-in-development-hiv-cancer-ebola-heroin-addiction-2017/> (<https://news.medgenera.com/10-vaccine-development-2017-top-vaccine-2017/>)
9. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315(8):801-10
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43(3):304-377 veya *Crit Care Med*. 2017; 45(3):486-552
11. Gilbert DN, Kalil AC, Klompas M, Masur H, Winslow DL. IDSA POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis*. 2017; 22 doi: 10.1093/cid/cix997. [Epub ahead of print]
12. Guidelines for Treatment of Drug-susceptible Tuberculosis and patient Care – Update 2017, WHO
13. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2):370-398
14. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(12):e45-e80
15. Eriksen J, Albert J, Blaxhult A, Carlander C, Flamholz L, Gisslén M, Josephson F et al. Treatment for HIV infection: Swedish recommendations 2016. *Infect Dis (Lond)*. 2017; 49(1):1-34
16. Siemieniuk RAC, Lytvyn L, Mah Ming J, Mullen RM, Anam F, Otieno T, Guyatt GH et al. Antiretroviral therapy in pregnant women living with HIV: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2017; 358:j3961
17. http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book
18. Bamford A, Tudor-Williams G, Foster C. Post-exposure prophylaxis guidelines for children and adolescents potentially exposed to HIV. *Arch Dis Child*. 2017; 102(1):78-83
19. Tan DHS, Hull MW, Yoong D, Tremblay C, O'Byrne P, Thomas R, Kille J et al. Biomedical HIV Prevention Working Group of the CIHR Canadian HIV Trials Network. Canadian guideline on HIV pre-exposure prophylaxis and nonoccupational postexposure prophylaxis. *CMAJ*. 2017; 189(47):E1448-E1458.
20. Campos-Outcalt D. Practice Alert: ACIP vaccine update, 2017. *J Fam Pract*. 2017; 66(3):166-169
21. Greenhawt M, Turner PJ, Kelso JM. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: A practice parameter update 2017. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018; 120(1):49-52