



KLİMUD

E-BÜLTEN
EKİM 2024



Tüm kadınların ve kız çocuklarının şiddetten ve bunun sonuçlarından uzak bir yaşam hakkı vardır.

Kadınlara yönelik şiddet, dünyadaki en yaygın insan hakları ihlallerinden biri olmaya devam ediyor. Kadınlara ve kız çocuklarına yönelik şiddet etrafındaki cezasızlık, sessizlik, damgalanma ve utanç nedeniyle büyük ölçüde bildirilmemektedir. Cinsiyete dayalı şiddet herkesin başına her yerde gelebilirken, bazı kadınlar ve kızlar özellikle savunmasızdır.

- Tüm dünyada saatte beşten fazla kadın bir aile üyesi tarafından öldürülüyor. 15 yaş ve üzeri 640 milyondan fazla kadın -yani dörtte biri- partneri tarafından şiddete maruz kalıyor.
- Dünya çapında şiddete maruz kalan tüm kadınların yüzde 40'ından azı yardım arıyor. Birçok mağdur daha fazla şiddetten, sosyal dışlanmadan ve damgalanmadan korkuyor ve/veya yardımlarının reddedileceğinden korkuyor. Destek arayanlar genellikle arkadaşlarına ve aile üyelerine yöneliyor. Yüzde 10'dan azı polise şikâyetinde bulunuyor.
- İklim krizinin sonuçları kadınların ve kız çocuklarının şiddete maruz kalma riskini artırıyor.
- Engelli kadınların ilişki içinde şiddete maruz kalma riski, engelli olmayan kadınlara göre on kat daha fazladır.

Kadınlara ve kız çocuklarına yönelik şiddete son vermek için acilen önlem alınmalıdır.





*KLİMUD
ADINA SAHİBİ*

DİLEK YEŞİM METİN

YAYIN KURULU

*OĞUZ ALP GÜRBÜZ
HASAN CENK MİRZA
NİDA ÖZCAN
TUTKU TAŞKINOĞLU*





Neler yaptık
&
Takviminize not alın
Planlanan toplantılar



Tıbbi Mikrobiyoloji
İnsan Gücü
Çalışma Grubu

&
Çocuklarda Grup A Streptokoksik Farenjit;
Hızlı Tanı testleri ve Antimikrobiale Yönetim
Konusunda Yeni perspektifler

Mustafa Pişirici

&
Heterodirenç
Oğuz Alp Gürbüz

&
İklim Değişikliğinin Nöroenfeksiyöz
Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

Tutku TAŞKINOĞLU

&
MİKROBULMACA
Hasan Cenk MİRZA

&
ARAMIZA KATILANLAR

*“Benim naciz vücudum elbet bir gün toprak
olacaktır ancak;
Türkiye Cumhuriyeti ilelebet payidar
kalacaktır.”*

Mustafa Kemal Atatürk

29 Ekim
CUMHURİYET
BAYRAMIMIZ
KUTLU OLSUN



NELER YAPTIK

Afetlere Hazırlık: Laboratuvar Güvenliği ve Biyotisk Yönetimi Çalıştayı

Rutin Laboratuvar Uygulamalarında Akan Hücre Ölçer Kursu

Genital sistem enfeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısında güncel gelişmeler -I

Temel Sterilizasyon Eğitimi

Olgularla Sıra Dışı Antibiyotik Duyarlılık Testi Sonuçları

Steril vücut sıvılarının değerlendirilmesi

Antimikrobiyal yönetimde tanı ve duyarlılık testleri

Auto-Brewery: İçmeden Sarhoş Olma Hastalığı

Kan Bankacılığı ve Transfüzyon Tıbbı Kursu

Antimikrobiyal direncin hızlı tespitinde modern araçlar ve tedavi etkinlikleri

ADSi'de ayın konuğu: Anaerob bakteriler

HSL Sürveyans çalışmaları

Pzt	Salı	Çarş	Perş.	Cuma	Cmt	Pazar	
7 Ekim Batı Nil virüsü Zoom	8	9	10 Ekim TM Makale Zoom	11-12 Ekim İleri Tanısal Moleküler Mikrobiyoloji Kursu/ Ankara	13		
14	15	16	17	18 Ekim Kan Kültürü Kayseri	19-20 Ekim İleri Düzey IFA Kursu Gaziantep		
				18-19 Ekim Laboratuvaradan kliniğe: Güncel EUCAST standartları ışığında yorumlu antibiyotik duyarlılık testleri ve direnç mekanizmaları kursu/ Ankara			
21	22	23 Ekim Antimikrobiyal yönetimde moleküler epidemiolojinin yeri Zoom	24 ekim Gündemdeki Parazit Zoom	25 Ekim Solunum yolu enfeksiyonlarına yaklaşım İzmir	26	27	
28	29 Ekim CUMHURİYET BAYRAMIMIZ KUTLU OLSUN 	30	31	1 Kasım Klinik Uygulamalarda Tanıda ve İzlemede Zorluk Yaşanan Cinsel Yolla Bulaşan Enfeksiyonlar İstanbul	2	3	
	5 Kasım Mikrobiyota Makale Zoom		7 Kasım ADSi'de ayın konuğu: Stenomaltophilia ve Acinetobacter spp Zoom	8 Kasım Antimikrobiyal yönetimde tanı ve duyarlılık testleri Balıkesir	9	10	
11	12	13-17 Kasım TMC Kongre					
	19 Kasım Filamentöz mantar enfeksiyonların da tanı yöntemleri Zoom	20 Kasım ADSi-makale saati Zoom	21 Kasım TP Makale Zoom	22 Kasım Depreme Hazır mıyız? Adana	23	24	
				22 Kasım "Risk Analizi ve Laboratuvar Güvenliği" İstanbul			
25	26	27	28	29-30 Kasım Kan kültürü kursu/ Adana			
				29 Kasım Olgularla Sifiliz/Zoom			

TAKVİMİNİZE NOT ALIN





XLI Türk Mikrobiyoloji Kongresi

2. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi

13-17 Kasım
2024

Royal Seginus Hotel,
Antalya
www.tmc2024.org

"Doç. Dr. Aylin Üsküdar Güçlü ve
Öğr. Mete Yarkan Yetişir'in eseridir."

Tasarım: www.design-insitu.com



XXXIII. WASPaLM World Congress & XXIV. National Clinical Biochemistry Congress

16 - 20 October 2024, Granada Congress Center
Belek-Antalya/Türkiye

33rd INTERNATIONAL CONGRESS OF
ANTIMICROBIAL
CHEMOTHERAPY ICC
3-6 November, 2024 | Istanbul



Co-hosted by
Turkish Society of Hospital Infections and Control





Tıbbi Mikrobiyoloji İnsan Gücü Çalışma Grubu



Merhaba KLİMUD Ailesi,

Bu yazımızda Tıbbi Mikrobiyoloji İnsan Gücü Çalışma Grubumuzu sizlere kısaca tanıtmaya çalışacağız.

Günümüzde bilimsel ve teknolojik gelişmelerin baş döndürücü bir hızla ulaşması, insanı daha insancıl, daha uygar ve daha mutlu kılmayı başaramamış, insan ve doğa yine insan aracılığıyla tahrip edilmiştir. Kendi anlam ve değerini sorgulayan, sorumluluklarının farkına varan yegâne varlık insandır ve insan ancak etkili bir iletişim ağıyla organize edilmiş bir yapı içinde daha güçlü, etkin ve başarılı olabilir. Tıbbi Mikrobiyoloji İnsan Gücü Çalışma Grubumuz tarafından oluşturulan yapılanmamız adeta bir örümcek ağı misali tüm yurda hâkim olup, KLİMUD' un sahadaki temsilcileri ve derneğimizin sesi olma misyonunu üstlenmiştir. Sahanın sorunlarını derneğimize ileten, derneğin ve diğer çalışma gruplarının taleplerini ve duyurularını tüm sahaya iletebilen yegâne güçtür. Sadece iletişim ağına anahtar rol üstlenmek değil ayrıca Tıbbi mikrobiyoloji uzmanlarının özlük haklarının takibi ve savunulmasında da kritik bir göreve sahiptir.

Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında sunulan sağlık hizmetlerinin kalitesini arttırmak için yeterli sayıda ve nitelikte Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanının yetiştirilmesine, uygun koşullarda istihdam edilmesine katkıda bulunmak üzere uzman iş gücü ve iş yükünün saptanması amacıyla kurulan ve Yürütme Kurulu dahil 43 üyenin desteği ile görevini yürüten Tıbbi Mikrobiyoloji Çalışma Grubumuz; tüm gücünü toplamda 33 bölgede görevlendirilen 70 bölge temsilcisinden almaktadır. Dr. Aynur Eren Topkaya, Dr. Gül Bahar Erdem, Dr. Fatma Suat Perente tarafından 21 Kasım 2015'de kurulan çalışma grubumuzun hali hazırda yürütme kurulunda Dr. Meltem İrmak, Dr. Duygu Eren Dağlar, Dr. Aslı Aktaş Gökalp, Dr. Sema Aydoğdu, Dr. Seyhan Ördekçi ve Dr. Nuran Esen görev yapmaktadır.

İnsan Gücü bölge yapılanmamız Mart 2024'de gözden geçirilmiş, bölge temsilciliklerine yeni görevlendirilmeler eklenmiş ve görev tanımları güncellenmiştir. İnsan Gücü Çalışma Grubu olarak Mayıs 2024'de düzenlenen KLİMUD Stratejik Plan Çalıştay'ında da görevler almıştır. Tüm bölgelerde PDC sorunu yaşanan yerler saptanmış, KLİMUD-YK' ya iletmek üzere rapor hazırlanmıştır.



Ayrıca Tıbbi Mikrobiyoloji uzman ve asistanlarının özlük haklarını korumak, bu konuda ve Tıbbi Mikrobiyoloji alanına ilişkin sorumluluk ihlallerinde sorun yaşandığında destek olmak, yol göstermek ve hukuki süreçlere müdahil olarak katkı sunmak amacıyla 2024 yılında kurulan Özlük Hakları Komisyonunda aktif rol üstlenmektedir. Bölge temsilcilerimizin katılım sağlayacağı; Sahadaki Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlarının sorunlarının ve taleplerinin tartışıldığı toplantılar düzenlemek ve bu toplantı notlarını dernek yönetim kuruluna iletmek temel amaçlarımızdandır. Mikrobiyoloji uzmanlarının eksik hissettikleri alanları anket yada bölge temsilcilerinin ziyaretleri vasıtasıyla saptayarak diğer çalışma grupları ile işbirliği içinde eğitim toplantıları ve kurslar düzenlenmesine destek olmak amaçlanmaktadır. Özellikle etkili denetim becerileri ve akılcı laboratuvar kullanımı konusunda mikrobiyoloji uzmanlarını desteklemek amacıyla LUKA komisyonu ve TTMKYK ile işbirliği içinde eğitim toplantıları düzenlenmesinde destek görev üstlenmektedir. Mikrobiyoloji uzmanlarının yaşadığı mobing ve şiddet olgularının tespitinde ve bu konularda sosyal ve eğitici programların düzenlenmesinde görev almaktadır.



İnsan Gücü ÇG, KLİMUD çatısı altında birlik ve beraberliğimizi güçlendiren "yalnız değilim"i hissettiren kritik öneme sahiptir. Bu yolda bizimle çalışmak, birlikteliğimizi güçlendirmek isteyen tüm meslektaşlarımızı çalışma grubumuza bekliyoruz.



Heterodirenç: Antibiyotik Direncinin Sinsi Formu

OĞUZ ALP GÜRBÜZ



Bir bakteri popülasyonundaki tüm hücreler aynı mıdır?

Antibiyotik direnci söz konusu olduğunda, cevap klinik açıdan "hayır"dır.

Tek bir popülasyon, bir antibiyotiğe duyarlı bazı bakterileri içerirken, dirençli bakterileri de barındırabilir.

Heterodirenç olarak bilinen bu durumda; antibiyotik duyarlılık paternleri farklı bakterilerin tespiti ve tedavisi zordur.

Antibakteriyel direnç üzerine çalışma yapan birçok bilim insanının öngörüsü "2050 yılına kadar antibiyotik direncinden kaynaklanan ölümler yılda 10 milyonları bulacak ve şu anda direnç olarak bile sınıflandırılmayan heterodirenç ve diğer alt popülasyon davranışları hesaba katılırsa bu sayı daha da artacak." şeklindedir.

Heterodirenç Mekaniği:

Heterodirenç: Tek bir bakteri suşunun hem duyarlı hem de dirençli hücreler barındırdığı durumdur ve birçok bakteri ve antibiyotik türü bağlamında ortaya çıkar.

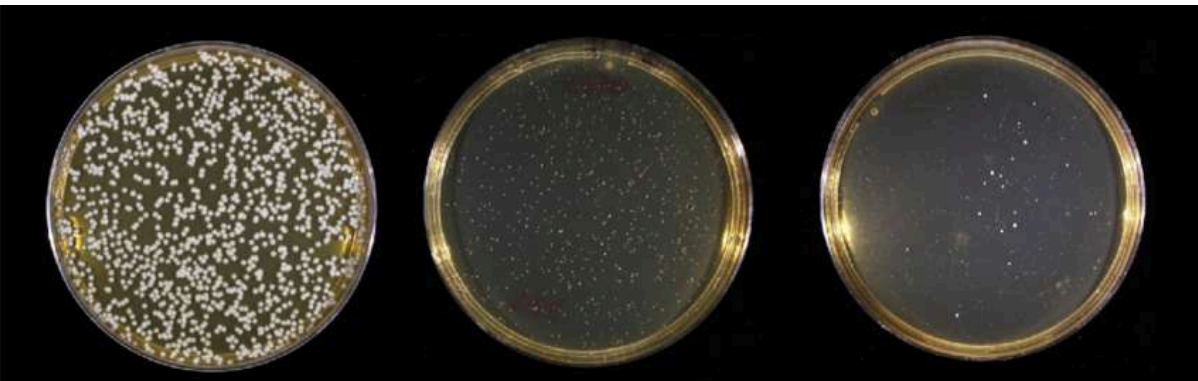
Bu fenomen, bir antibiyotiğin minimal inhibitör konsantrasyonunda (MİK) ana duyarlı popülasyona göre 8 katlık bir artış gösteren küçük bir dirençli bakteri alt popülasyonunun varlığı olarak tanımlanır.

Antibiyotiğin kırılma noktasıyla (bir organizmanın duyarlı olarak sınıflandırılmasını belirleyen önceden belirlenmiş bir aralık) MİK'in kesişip kesişmediği, dirençli hücrelerin sıklığıyla birlikte önemli bir husustur.

Heterodirenç özgül heterojenite farklı şekillerde gelişebilir.

Örneğin, bazı gram-negatif bakterilerde, hücreler direnç genlerinin (örneğin, β -laktamazlar) amplifikasyonunu artırarak, bir ilaca karşı savaşmak için mevcut olan kopya sayısını artırır ve dirençli alt popülasyonların ortaya çıkmasına neden olur.

Antibiyotik hedeflerinde, taşıyıcılarında veya hücrelerdeki ana genlerde ve bunların işleviyle ilişkili kofaktörlerin mutasyonları diğer potansiyel mekanizmalardır.

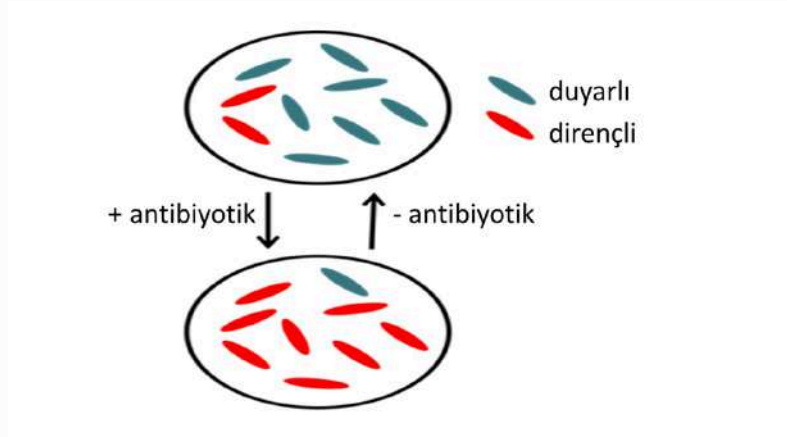


Heterodirençle ilgili sorunlu ve klinik olarak tedaviyi zorlaştıran şey, istikrarsız olmasıdır; dirençli hücrelerin varlığı, antibiyotiğin varlığına veya yokluğuna bağlı olarak artar veya azalır.

Heterodirenç olan bir popülasyonda, duyarlı bakteriler genellikle daha hızlı büyür ve ortamda antibakteriyel ilaç olmadığına dirençli bakteriler dezavantajlıdır.

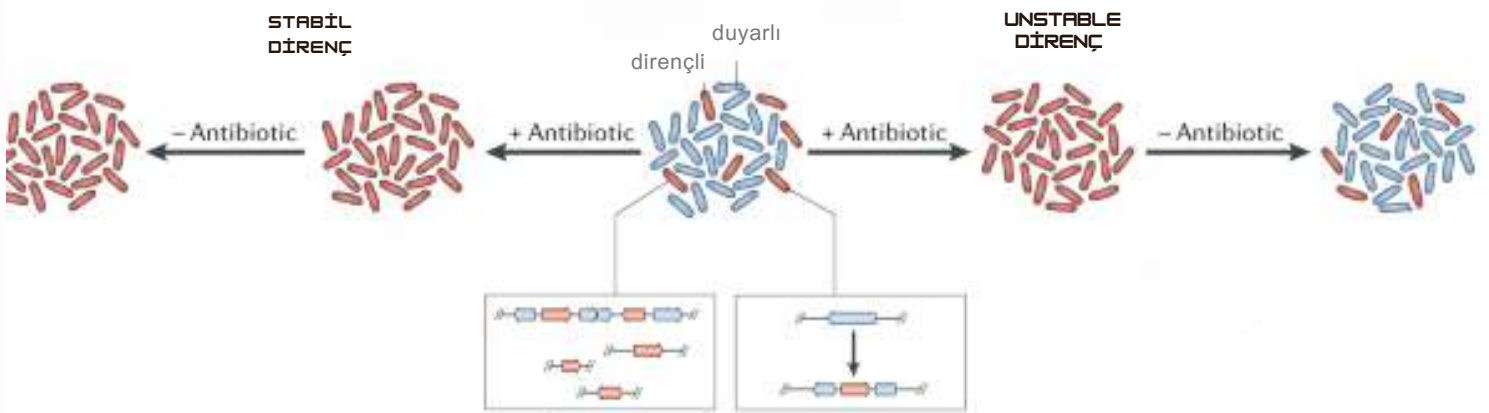
Ancak bir ilaç kullanılmaya başladığında, her şey tersine döner ve artık yalnızca dirençli olanlar hayatta kalabilir. Üremeye devam eden bakteriler sonunda kontrolü ele geçirirler.

Bakteriler hem dirençli hem de duyarlı hücreler üretebildiğinden, ilacı tekrar ortadan kaldırırsanız duyarlı popülasyon hızla büyüyecek ve dirençli olanı alt edecektir. Dahası, dirençli bakteriler, örneğin direnç genlerinin ifadesini azaltırlarsa veya direnecek hiçbir şey olmadığına, duyarlı fenotiplere geri dönebilirler.



Heterodirenç stabil değildir; antibiyotik varlığında dirençli alt popülasyon genişler, ancak ilaç yokluğunda dirençli hücrelerin sıklığı azalır ve bu da bunların tespit edilmesini zorlaştırır.

Böyle bir geçicilik tanısıl bir kabustur. Bir izolat bir hastada dirençli olabilirken, örnek alınıp antimikrobiyal duyarlılık testi için hazırlandığında (öncelikle antibiyotik içermeyen bir ortamda üretildiği için) dirençli hücrelerin sayısı temel seviyeye düşer ve esasen arka planda kaybolur. Bu nedenle, izolat klinik bir bağlamda dirençli olduğunda duyarlı olarak sınıflandırılabilir ve hastanın enfeksiyonuna neden olan bakterinin yanlış bir resmini sunarak tedavi başarısızlığının önünü açabilir.



Tedavi Başarısızlığının Artan Riski

Heterodirençle ilgili başlıca endişe, dirençli hücrelerin bir antibiyotiğe maruz kaldıklarında gizlice çoğalabilmesi ve ilacın artık etkili olmaması durumudur.

Matematiksel modellemeler bunun olası olduğunu öne sürmekte ve *Staphylococcus aureus* ve *Acinetobacter baumannii*'de heterodirenci inceleyen çalışmalarda bu durum gösterilmektedir.

Örneğin, *S. epidermidis*'in neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları olan pediatrik lösemi hastalarının retrospektif bir analizi, vankomisin heterodirencinin tedavi başarısızlığı ve zayıf klinik yanıt riskini artırdığını bildirmektedir.

Farelerde, gram negatif enfeksiyonlar için son basamak antibiyotik olan kolistin, karbapenem dirençli *Klebsiella pneumoniae*'nin heterodirençli suşlarıyla enfekte olmuş deneklerde etkili olmadığı görülmüştür.

Ek çalışmalar, konakçının doğuştan gelen bağışıklık savunmalarından kaynaklanan stresin, antibiyotik tedavisinin yokluğunda bile enfeksiyon sırasında heterodirençli bakterilerin dirençli bir alt popülasyonunu dolaylı olarak seçebileceğini gösterdi.

Sonuçta antibiyotik tedavisi artık çoğu zaman işe yaramamakta ve bu bulgular konağın in vivo heterodirencini teşvik etmede ve sürdürmede bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

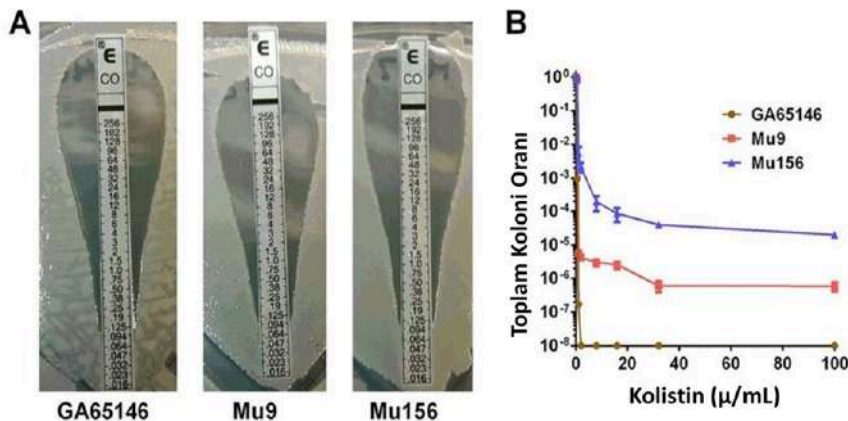
Heterodirenç 1947'den beri bilim dünyasının radarında olmasına rağmen, araştırmacıların klinik etkileri konusunda hâlâ pek çok sorusu var; bunların arasında hasta morbiditesi ve mortalitesi açısından ne anlama geldiği ve ne kadar yaygın olduğu da yer alıyor.

Midwestern Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde profesör olan Vanthida Huang "Heterodirencin yaygınlığının çok çeşitli olduğunu, yeterince bildirilmediği ve yeterince üzerinde çalışılmadığını ve bu bilgi eksikliklerinden kaynaklı olarak, antimikrobiyal direnç krizinin tam kapsamlı olarak ele alınması için bu konuda daha fazla çalışmanın gerekli olduğunu" vurgulamaktadır.

Heterodirenç Tespiti: Klinik Bir İkilem

Heterodirenç hakkında çok şeyin hala belirsiz olmasının nedenleri; heterodirenci araştırmak ve tespit etmenin zor olmasıdır.

Bunun büyük ölçüde standart tespit yöntemlerindeki eksiklikten kaynaklandığı ve kullanılan birçok farklı bireysel test olmasına rağmen; hala zorlanılan durumun klinik laboratuvarında heterodirenci tespit edebilmek için bir iş akışının uygulanabilirliğinin olmaması vurgulanmaktadır.



K. pneumoniae'nin (Mu9, Mu156) kolistin-heterodirençli suşları için E-test ve Populasyon analiz profili (PAP), duyarlı bir suşla (GA65146) karşılaştırılmış ve E test ile dirençli alt popülasyonları tespit edilemediği; PAP ile ise tespit edilebildiği saptanmıştır.

Günümüzde, heterodirenç tespitinin altın standart yöntemi, bakteri kültürlerinin iki kat artan antibiyotik konsantrasyonlarına sahip agar plakalarına ekildiği bir popülasyon analiz profilidir (PAP); hayatta kalan bakterilerin kırılma noktası konsantrasyonunda veya üzerinde olan oranına göre, izolat dirençli, duyarlı veya heterodirençli olarak sınıflandırılır.

Dirençli bir alt popülasyonun sıklığını nicel olarak belirlenirken (heterodirenci saptamak için önemli bir husus), tamamlanması günler sürer ve pahalıdır.

Diğer yöntemler (E -test ve disk difüzyon testleri) niceliksel değildir ve yalnızca yüksek frekansta dirençli alt popülasyonları tespit eder; düşük frekansta bulunanlar eğri altında kalabilir.

Aslında, çoğu antimikrobiyal duyarlılık test yöntemi bir izolattaki tüm bakteri hücrelerinin aynı olduğu varsayımıyla çalışır.

Genellikle, dirençli bir alt popülasyon hücrelerin yalnızca küçük bir kısmını oluşturabildiğinde, heterodirenci özetleyen heterojenliği yakalamak için yeterince hassas değildirler.

Kullanılan teste ve dirençli hücrelerin sıklığına bağlı olarak, bir izolatin nasıl sınıflandırıldığı konusunda tutarsızlıklar olabilir ve bu da onun en iyi şekilde nasıl tedavi edileceği konusunda kafa karışıklığına neden olabilir.

Bu eksikliklerin bazılarını giderebilecek mikrobiyal DNA'ya dayalı moleküler yöntemler (örneğin damlacık dijital PCR, tüm genom dizilimi) hızlı ve kapsamlı olabilmeleri açısından olası alternatiflerdir.

Buradan Nereye Gidiyoruz?

Daha iyi tespit, daha iyi tedavi anlamına gelir; heterodirençli bir izolatin etken bulunup bulunmadığını kolayca belirleme yeteneği, sağlık hizmeti uygulayıcılarına hastaları olabildiğince hızlı ve etkili bir şekilde tedavi etmek için ihtiyaç duydukları bilgileri sağlayabilir.

Çalışmalar, özellikle birden fazla ilaca karşı heterodirenç gösteren bakterilerle uğraşırken, kombinasyon antibiyotik tedavisinin umut verici bir yaklaşım olduğunu göstermektedir; bir ilaç bir alt popülasyona karşı işe yaramayabilir ancak diğerine karşı etkili olabilir.

Çözüm; çok faktörlüdür, hassas tıp uygulamalarına yönelmek, düşük maliyetli etkili tespit yöntemleri bulmak ve mevcut tedavi havuzunu genişletmek için yeni antibiyotikler ortaya çıkarmak bu faktörlerden bazılarıdır ve heterodirenci yenmek için daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu açıktır.



ÇOCUKLARDA GRUP A STREPTOKOKSİK FARENJİT: HIZLI TANI TESTLERİ VE ANTIMİKROBIYAL YÖNETİM KONUSUNDA YENİ PERSPEKTİFLER

Araş. Gör. Dr. Mustafa PİŞİRİCİ

Dicle Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Bakteriyel farenjitin en yaygın nedeni *Grup A Streptokok'tur (GAS)*. GAS farenjitinin doğru tanısı, antibiyotik tedavisinden fayda görecek çocukları belirlemek için çok önemlidir. Hızlı tanı, gereksiz/aşırı antibiyotik kullanımını azaltma potansiyeline sahiptir. Mevcut ulusal kılavuzların GAS test önerileri farklılık göstermektedir. Hızlı antijen tespit testleri (HATT) yaygın olarak kullanılsa da, birkaç uzman kuruluş tarafından tekli test için duyarlılıkları çok düşük kabul edilmektedir. Nükleik asit amplifikasyonu kullanan daha yeni moleküler testler daha yüksek doğruluk göstermekte ve hızlı sonuç vermektedir. Ancak maliyetleri, karmaşıklıkları ve çok yüksek duyarlılıkları yaygın olarak kullanımını sınırlayabilir. Derlemede uluslararası düzeyde GAS test kılavuzları arasındaki tutarsızlıkları, GAS testi için hasta seçimini, hızlı test doğruluğunu ve antibiyotik yönetimini teşvik etmek için hızlı GAS testlerinin potansiyel rolünü, özellikle de yeni ortaya çıkan hızlı moleküler testlere vurgu yapılarak tartışılmıştır.

ÖNEMLİ NOKTALAR

A Grubu Streptokoklara yönelik hızlı testler, boğaz ağrısı olan çocuklarda antibiyotik kullanımını azaltmada çok önemlidir. Bu derleme hızlı moleküler testlerin gelişimini, bunların tanısız doğruluğunu ve antibiyotik reçeteleme üzerine etkilerini özetlemektedir.

GİRİŞ

Grup A Streptococcus (GAS) farenjiti tipik olarak ateş, baş ağrısı, eksüdalı veya eksüdasız kırmızı/şiş tonsiller ve ön servikal lenf düğümlerde hassasiyet/şişlik olarak kendini gösterir. GAS, 3-15 yaş arasındaki çocuklarda tonsillofarenjitin birincil bakteriyel nedenidir ve boğaz ağrısı vakalarının yaklaşık üçte birini temsil eder. İlman iklimlerde, GAS farenjiti kış ve ilkbahar başlarında zirveye ulaşır. GAS farenjiti genellikle kendi kendini sınırlar; GAS tanısı ve tedavisinin birincil amacı semptomları azaltmak ve akut romatizmal ateş (ABY) ve peritonsiller- retrofarengeal apse gibi komplikasyonları önlemektir; antibiyotiklerin streptokokal toksik şok sendromunu, nekrotizan fasiiti, diğer invaziv GAS enfeksiyonlarını (örn. pnömoni) ve GAS bulaşını (örn. ev içi ve okul temasları) önleyebildiği düşünülmekte fakat henüz bu konu belirsizliğini korumaktadır.

GAS farenjitinin antibiyotiklerle tedavisinin fayda-zarar oranının değerlendirilmesi popülasyonlar arasında ve zamanla değişebilir; antibiyotikler her zaman endike olmayabilir. Bunu tespit etmek ve tedavi etmek isteyenler için GAS, tanısız bir zorluk teşkil etmektedir. GAS farenjitini yalnızca klinik ile teşhis etmek, bilindiği üzere yanlıştır. 1980'lerden beri, hızlı antijen tespit testleri (HATT'lar) klinisyenlerin GAS farenjitini teşhis etmesine ve fayda görebilecek olanlara antibiyotik vermesine ve fayda görmeyecek hastalarda antibiyoterapiden kaçınmasına yardımcı olur. 2000'lerde geliştirilen hızlı testler gelişmiş moleküler teknolojiler kullanır ve mevcut kılavuzlarda ele alınmaz.

GRUP A STREPTOKOK TESTİ KILAVUZLARI

I. AMERİKA KILAVUZLARI

Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) ve Amerikan Pediatri Akademisi'nin (AAP) kılavuzları, GAS'ın test ile doğrulama yapılmadan antibiyotiklerden kaçınmanın önemini vurgulamaktadır. İkinci olarak, kılavuzlar test yapılacak hastaların seçimine vurgu yapmaktadır, yani test gerektirmeyen hastalar şunlardır:

- <3 yaş çocuklar (bilinen GAS teması olmadığı sürece)
- öksürük, burun akıntısı ve ses kısıklığı gibi belirgin viral belirti ve semptomları olan çocuklar
- GAS'a dair gerçek klinik şüphesi olmayan, yani düşük Centor veya McIsaac skoruna sahip hastalar

ABD kılavuzları GAS farejitini teşhis etmek için iki test yöntemini özetlemektedir. GAS'ı tespit etmenin klasik yöntemi, kanlı agar besiyerinde boğaz sürüntüsünün kültürüdür. Kültür, geleneksel referans tanı testidir. Ancak sonuçların 18-36 saatlik dönüş süresi nedeniyle kültür optimal bir tanı testi değildir. İkinci yöntem bir HATT kullanımudur. HATT'lar kültürden çok daha hızlıdır ve hasta başında gerçekleştirilebilir, sonuçlar 5-10 dakika sonra alınabilir. Yüksek özgüllük (~%90-%95) gösterirler, ancak duyarlılık daha düşük ve oldukça değişkendir (tipik olarak ~%80-%90). HATT pozitifse, hastaya doğrulayıcı teste gerek kalmadan antibiyotik verilmelidir. Negatif HATT'lar için, ABD kılavuzları çocuklar ve yetişkinler arasında ayırım yapar. Çocuklar için, GAS'ın HATT tarafından atlanmadığından emin olmak için doğrulayıcı bir boğaz kültürü yapılmalıdır. Yetişkinler için, bu yaş grubunda GAS komplikasyonları riskinin çok düşük olması nedeniyle doğrulayıcı bir test önerilmemektedir.

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT), "moleküler" testler olarak da bilinir, son on yılda kültür ve HATT'ların yanında GAS farejiti için üçüncü bir seçenek olarak ortaya çıkan tanı testleridir. NAAT'lar genellikle 2-30 dakika içinde hızlı sonuçlar sağlar ve yüksek duyarlılıkla (%96-99) birlikte yüksek özgüllük (yaklaşık %93-97) sergiler. Yüksek duyarlılıkları nedeniyle, negatif NAAT sonuçları doğrulayıcı bir test gerektirmez. Ancak, NAAT'lar şu anda diğer yöntemlerden önemli ölçüde daha maliyetlidir ve bazıları hasta başında uygulamak için çok karmaşıktır. NAAT'ların bir diğer potansiyel dezavantajı, aşırı duyarlı olabilmeleri ve diğer test yöntemlerinden daha fazla faringeal GAS taşıyıcısını (yani, GAS ile kolonize olmuş ancak hasta olmayan) tespit edebilmeleridir. Dikkat çekici olarak, HATT'lar ve GAS için NAAT'lar antibiyotik tedavisinin etkili olup olmadığını göstermek için kullanılmamalıdır. NAAT'lar 2012 IDSA kılavuzlarında ele alınmamıştır. Benzer şekilde, 2018 IDSA ve Amerikan Mikrobiyoloji Derneği Laboratuvar Kılavuzları Ortak Güncellemesi, GAS için hızlı moleküler testlerin duyarlılığı artırabileceğini ve boğaz kültürü doğrulaması ihtiyacını ortadan kaldırabileceğini belirtmekle birlikte henüz klinik kılavuzlara dahil edilmemiştir. Bu arada, kılavuzlardaki eksikliğe rağmen NAAT'lar hastanelerde ve muayenehanelerde HATT'lar ve boğaz kültürü yerine giderek daha fazla kullanılmaktadır.

I. AVRUPA KILAVUZLARI

Akut farejitli çocukların yönetimine ilişkin mevcut Avrupa stratejilerinde önemli farklılıklar vardır. Birleşik Krallık, Belçika ve Hollanda gibi bazı ülkelerde, GAS farejitinin test ve antibiyotik tedavisi gerektirmediği düşünülmektedir. Özellikle, tüm Batı Avrupa ülkelerinde Akut Romatizmal Ateş oranları düşüktür (yılda tahmini $\leq 10/100.000$).

2018'de revize edilen İngiltere kılavuzlarında, Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmellik Enstitüsü (NICE), klinik karar alma için FeverPAIN veya Centor gibi klinik bir puanlama sisteminin kullanılmasını tavsiye ediyor ve GAS testini önermemektedir.



FeverPAIN kriterleri:

- ateş,
- tonsillerde pü,
- hastanın semptomların başlamasından sonraki 3 gün içinde hastaneye başvurması,
- ciddi derecede inflame tonsiller
- öksürük/nezle olmaması

Kriterlerin her biri bir puan olarak değerlendirilir; 0-1 puan alan hastalara yalnızca semptomatik tedavi verilir. 2-3 puan, semptomların sonraki 48 saat içinde kötüleşmesi durumunda doldurulacak yedek bir antibiyotik reçetesi, 4-5 puan ise acil antibiyotikler gerektirir. Acil antibiyotikler, "çok hasta" kabul edilen kişiler için de bir seçenektir. Tüm vakalarda ve FeverPAIN puanından bağımsız olarak, GAS farenjitinin genellikle kendi kendini sınırlayan ve hafif bir hastalık olduğu düşünülerek, İngiltere kılavuzları GAS testlerini önermiyor. Ayrıca FeverPAIN araştırmasında hızlı testlerin antibiyotik kullanımını etkilemediği görülmektedir.

2011 yılında yayınlanan Fransız kılavuzları belirgin şekilde farklı bir strateji sunmaktadır. Fransa'da, 3 ila 15 yaş arasındaki akut farenjitli tüm çocuklara HATT yapılması önerilmektedir. Puanlama sistemi kullanılmamaktadır ve HATT'lar tekli test olarak kullanılmaktadır. Pozitif test sonucu olan çocuklara antibiyotik verilmeli, negatif test sonucu olanlara ise tedavi uygulanmamalıdır. Doğrulayıcı kültür önerilmeme nedenleri, ARA'nın Fransa'da son derece nadir olması, yılda sadece birkaç vaka görülmesi ve hepsinin endemik bölgelerden gelmiş olması, gözden kaçacak olan nadir GAS farenjit vakalarının gerçek enfeksiyonu olan çocuklardan ziyade düşük bakteri sayısına sahip boğaz taşıyıcıları olma ihtimali, Fransa'da HATT maliyetinin oldukça ucuz olması ve Ulusal Sağlık Sigortası'na talepte bulunan tüm hekimlere ücretsiz olarak sağlanması olarak sıralanabilir. Fransa'da, ARA insidansını izlemek için bir epidemiyolojik sürveyans sistemi yoktur; ancak, bildiğimiz kadarıyla, Fransız yönetim paradigması ARA'da ölçülebilir bir artışa yol açmamıştır. Dikkat çekici bir şekilde, mevcut Fransız kılavuzları hızlı NAAT'lardan bahsetmemektedir. Fransa'da hasta başında hızlı NAAT'ların kullanımının önündeki engeller arasında, HATT'lara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek maliyetlerinin olması ve Fransız kanunlarının şu anda moleküler sonuçların lisanslı laboratuvar personeli tarafından doğrulanmasını gerektirmesi yer almaktadır.

TEST İÇİN HASTA SEÇİMİ

GAS tanısı için hızlı test istemi, kapsamlı klinik değerlendirme ve GAS'ın test öncesi olasılığının değerlendirilmesi ile yönlendirilmelidir .GAS farenjiti riski taşıyan hastaları değerlendirmek için çok sayıda puanlama sistemi geliştirilmiştir . Yaygın olarak kullanılan skorlama sistemlerinden biri, "değiştirilmiş Centor" skorlaması olarak da bilinen McIsaac skorlamasıdır.

Maksimum McIsaac puanı 5'tir. ABD kılavuzu, <2 puanı olan hastaların GAS farenjitine sahip olma ihtimalinin düşük olduğunu ve bu tür durumlarda testin gerekli olmadığını ileri sürmektedir. 2-5 puan alan hastalar GAS testine tabi tutulmalıdır, çünkü daha yüksek puanlar GAS farenjiti olasılığının arttığını gösterir. Ancak McIsaac skoru spesifik değildir, çünkü skoru ≥ 4 olan hastaların yalnızca yarısı GAS için pozitif sonuç verecektir. Ayrıca, McIsaac skoru yetişkinlerde GAS olasılığını dışlasa da, düşük puan alan çocuklarda hala yaklaşık %15-20 GAS olasılığı vardır. Dahası, GAS enfeksiyonlarının ve ARA'nın yerel epidemiyolojisi bu yaklaşımı değiştirebilir. Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'daki mevcut ARA insidans oranları düşük kabul edilse de (yılda $\leq 10/100.000$), okul çağındaki çocuklarda odaksal ARA salgınları Amerika Birleşik Devletleri'nde ara sıra bildirilmeye devam etmektedir ve insidans oranları belirli bölgelerde ve popülasyonlarda çok daha yüksek olabilir (örneğin, Avustralya'nın Kuzey Bölgesi'ndeki yerli bir popülasyonda yılda $194/100.000$).

KRİTERLER	SKOR
Ateş $>38^\circ$	1
Öksürük yokluğu	1
Şişmiş, hassas ön servikal lenf düğümleri	1
Tonsiller şişlik veya eksüda	1
Yaş	
3-14 yaş	1
15-44 yaş	0
45 yaş ve üzeri	-1

McIsaac skoru arttıkça, GAS olasılığı genellikle artar. "Spektrum yanlılığı" (veya "spektrum etkisi") olarak bilinen bu olgu, hastalığın sunumuyla ilgili test performansındaki değişimi ifade eder. Örneğin, Epstein-Barr virüsü heterofil antikor testleri gençlerde küçük çocuklara göre daha güvenilirdir. HATT'lar da spektrum yanlılığı gösterir; test duyarlılığı hastalığın sunumundan etkilenir. 2004-2005 yıllarında gerçekleştirilen bir çalışmada, McIsaac skoru farenjitin klinik sunumunu karakterize etmek için kullanıldı ve her McIsaac seviyesinde pozitif GAS kültürü olasılığı değerlendirildi. Pozitif boğaz kültürü oranı McIsaac skoru arttıkça arttı (%19'a karşı %38, sırasıyla McIsaac skorları 0-2 ve 3-5 olan hastalarda). Eş zamanlı olarak doktor muayenelerinde ve hastane laboratuvarında işlenen sürüntüler karşılaştırıldı. ≥ 2 McIsaac skoru, hem hasta başı HATT (77,7% - 49,4%) hem de laboratuvar kültürü (87,2% - 64,7%) için daha yüksek test duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir. Zeki bir klinisyen, GAS testi yapılacak hastaları dikkatlice seçerek bu fenomenden yararlanabilir; daha yüksek McIsaac skorlarına sahip olanların GAS için test öncesi olasılıkları daha yüksektir. HATT duyarlılığı da bu şekilde artar. 2023'te yayınlanan prospektif bir çalışmada NAAT'larda benzer kalıplar gözlemlenmiştir: McIsaac skoru arttıkça hızlı moleküler testler daha sık pozitif olmuştur.

TESTİN DOĞRULUĞU

Hızlı Test Teknolojisindeki Farklılıklara Yakından Bir Bakış

HATT'lar ve moleküler testler arasında birkaç fark vardır. HATT'lar antijen-antikor reaksiyonunu içerir. Antijen, genellikle bakterinin veya virüsün bir protein veya karbonhidrat kısmı olup hedef görevi görür. GAS HATT'larında, hedef antijen, bakteri hücre duvarının bir bileşeni olan Lancefield'in grup A karbonhidratıdır. Buna karşılık, moleküler testler organizmanın belirli genomik elemanlarını tespit eder. Örneğin, GAS için birkaç moleküler test, majör bir GAS toksini olan streptokokal pirojenik ekzotoksin B'yi kodlayan speB geninin tespitini içerir.

Bir diğerk fark ise HATT'ların herhangi bir amplifikasyon adımı gerektirmemesidir: hedef antijen doğrudan klinik örnekte tespit edilir. Buna karşılık, moleküler testler, örnekte mevcutsa hedef nükleik asidin veya genin tespitini artırmak için tekrarlanan döngüler boyunca genin çoğaltıldığı bir amplifikasyon adımına ihtiyaç duyar. Bu nedenle, moleküler testler genellikle daha düşük tespit sınırlarına sahiptir ve genellikle HATT'lardan daha duyarlıdır.

Moleküler testler, amplifikasyon adımının termodöngüye (sıcaklık değışim döngüleri) mi yoksa sabit bir sıcaklıkta amplifikasyona (izotermal amplifikasyon) mı dayandığına göre farklılaşan iki gruba ayrılır. Termodöngüye sahip NAAT'lar arasında, polimeraz zincir tepkimesi (PZT) hem büyük laboratuvar ortamlarında hem de hasta başında kullanılan en yaygın yöntemdir. PZT ilk moleküler teknoloji olup, daha sonra GAS için izotermal amplifikasyon teknikleri ve enzimatik prosesler kullanan moleküler testler ortaya çıkmıştır; NEAR (kırpma enzim amplifikasyon reaksiyonu), LAMP (döngü aracılı izotermal amplifikasyon) ve HDA (helikaz bağımlı amplifikasyon), GAS için hızlı moleküler testlerde kullanılan ve yeni geliştirilmiş 3 adet test teknolojisidir.

GAS için FDA onaylı hızlı moleküler testlerin kullanım kolaylığına göre (en basit olanı Amerika Birleşik Devletleri'nde "Klinik Laboratuvar İyileştirme Değışiklikleri (CLIA) Feragati" olarak sınıflandırılmıştır) ve test sonuçları için gereken zamana göre bir listesi Ek Tablo 1'de gösterilmektedir. Kullanım kolaylığı ve test sürelerindeki farklılıklar, klinik kullanım için en uygun moleküler platformların belirlenmesine yardımcı olur. Bir moleküler testin klinisyenlerin iş akışına entegre edilmesi için ne kadar hızlı olması gerektiğini tanımlayan katı kriterler yoktur, ancak sonuçları test etmek için 30 dakikadan az bir süre, hasta başında karar alma için makul görünmektedir. Temmuz 2023 itibarıyla, yalnızca üç test 30 dakikadan kısa sürede pozitif ve negatif test sonuçları sağlamıştır.

Hızlı testlerin (hem HATT'lar hem de hızlı NAAT'lar) geleneksel kültüre göre bir eksikliği, *Neisseria gonorrhoeae*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Fusobacterium necrophorum* ve Grup C/G Streptokoklar gibi diğerk potansiyel patojenleri tespit edememeleridir.



HATT'ların Tanısal Doğruluğı

Akut farenjitli çocuklarda HATT'ların doğruluğunu değıerlendirmek için, yürütölen meta analiz, HATT'ların referans yöntem olarak kabul edilen boğaz kültürüne karşı değıerlendirildiğı ve 100.000'den fazla çocuğı kapsayan 98 orijinal çalışmayı içermiş. HATT duyarlılığında önemli farklılıklar varmış, ancak özgüllük daha az farklılık göstermiş. Yüksek özgüllük, klinisyenlerin pozitif bir HATT sonucuna göre hareket edebileceğini doğrulamaktadır. Ancak, %85 duyarlılığın yedek test olmaksızın klinik kullanım için yeterli olup olmadığı tartışmaya açıktır. Bu meta-analizde, yaş grupları arasında veya McIsaac puanı ile ölçölen hastalık şiddeti arasında tanısal doğrulukta bir fark bulunmamış, ancak ideal olarak bu tür araştırmalar toplu veriler yerine bireysel hasta verilerini gerektirir.

Hızlı NAAT'ların Tanısal Doğruluğu

2021'de, GAS farenjiti için hızlı moleküler testlerin doğruluğuna ilişkin meta analiz çalışmasında 16.000'den fazla hastayı kapsayan, hızlı NAAT'ların referans yöntem olarak kabul edilen boğaz kültürüne karşı değerlendirildiği 39 çalışmayı dahil edilmiş. Her iki testin de gerçekleştirildiği hasta serilerinin analizinde NAAT'ların ve HATT'ların doğruluğu karşılaştırılmış: NAAT'ların duyarlılığı HATT'lardan önemli ölçüde daha yüksek (%96,8'e karşı %82,3, P = .004) bulunmuş, ancak test özgüllüğü karşılaştırılabilir durmaktaymış (%97,0'a karşı %97,2, P = .92). Bu sistematik incelemenin sınırlamaları eksik raporlama nedeniyle birincil çalışmalarda yanlışlık riskini değerlendirmenin zorluğu çoğu çalışmanın hasta başından ziyade laboratuvar ortamlarında yürütülmüş olmasıydı.

Pozitif Testlerin Sıklığı: Kültür ve Hızlı NAAT

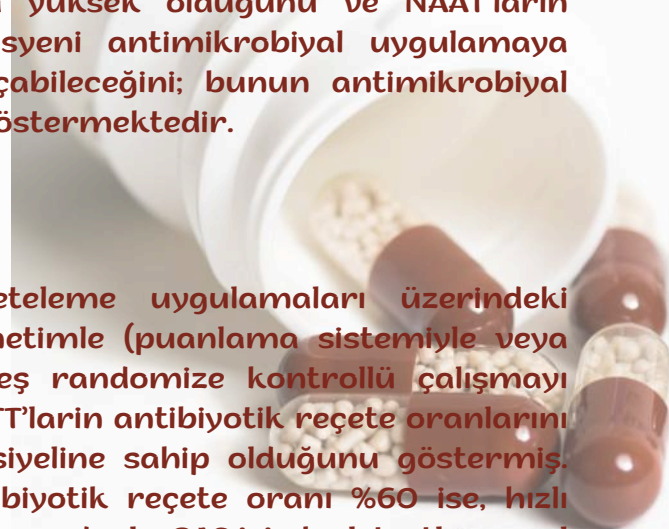
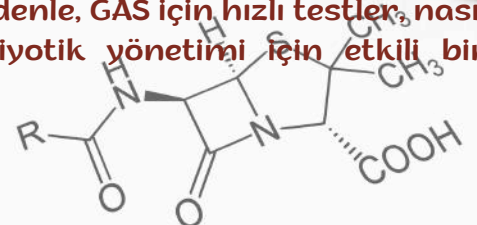
Kültür ve hızlı NAAT ile ilgili iki çalışma yürütülmüş. Çalışmalardan ilki Chicago'daki bir hastanede gerçekleştirilmiş; hastane mikrobiyoloji laboratuvarı Mart 2014'te boğaz kültürünü Illumigene® testiyle değiştirmiş. Nisan-Eylül 2014 ve 2015 arasındaki pozitif test sayısı (1753 örnek), boğaz kültürünün kullanıldığı önceki 2 yıldaki (2012 ve 2013; 1881 örnek) aynı dönemdeki pozitif test sayısı ile karşılaştırarak değerlendirilmiş. Tüm testler acil servisten alınan HATT negatif örnekler üzerinde yapılmış. GAS için pozitif çıkan testlerin oranı moleküler testin kullanılmasıyla neredeyse iki katına çıkmış (%8,4 2012-2013'te, %16,5 ise 2014-2015'te). Daha da önemlisi, bu dönemde hiçbir GAS salgını yaşanmamış. Sonuçların NAAT'ın çok yüksek duyarlılığından kaynaklandığı ve NAAT'ın boğaz kültürlerine göre daha fazla kronik GAS taşıyıcısı tespit ettiği sonucuna varılmış.

İkinci bir çalışmada, aynı moleküler test (Illumigene®) boğaz kültürüyle birebir karşılaştırılmış. Çalışma katılımcıları, genel pediatri kliniğinde birincil bakım alan (örneğin, aşılama, sağlam çocuk ziyaretleri) ≥ 3 yaş 385 asemptomatik çocukmuş. Her çocuktan aynı anda iki sürüntü örneği alınmış, biri moleküler test için diğeri kültür için. Belirtisiz çocukların önemli ölçüde daha fazlası, pozitif boğaz kültüründen ziyade pozitif moleküler teste sahip bulunmuş: %20,3'e karşı %12,5. %8'lik fark, yanlış pozitif moleküler testleri veya asemptomatik kronik taşıyıcıları temsil ediyor olabilir. Uyumsuz sonuçlara sahip 32 sürüntü çiftinin 31'inde moleküler test pozitif ve kültür negatif, yalnızca bir uyumsuz çiftte moleküler test negatif ve kültür pozitif bulunmuş. Bu, moleküler testin boğaz kültürüne kıyasla GAS taşıyıcılarını belirleme olasılığının daha yüksek olduğunu ve NAAT'ların kullanılmasının, pozitif bir NAAT'ın bir klinisyeni antimikrobiyal uygulamaya yöneltmesi durumunda aşırı tedaviye yol açabileceğini; bunun antimikrobiyal yönetim çabalarını olumsuz etkileyebileceğini göstermektedir.

ANTİBİYOTİK YÖNETİMİ

Hızlı Testlerin Antibiyotik Kullanımına Etkisi

HATT'ların uygulanmasının antibiyotik reçeteleme uygulamaları üzerindeki etkilerini, yalnızca klinik temellere dayalı yönetimle (puanlama sistemiyle veya puanlama sistemi olmadan) karşılaştıran beş randomize kontrollü çalışmayı içeren bir Cochrane sistematik incelemesi; HATT'ların antibiyotik reçete oranlarını ortalama yüzde 25 oranında azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermiş. Örneğin, hızlı testler olmadan başlangıç antibiyotik reçete oranı %60 ise, hızlı testlerin uygulanması bunu %35'e düşürebilir. Bu nedenle, GAS için hızlı testler, nasıl kullanılırsa kullanılsın, farenjitli çocuklarda antibiyotik yönetimi için etkili bir araçtır.



İş Akışı Karşılaştırması: HATT'lar ve NAAT'lar

HATT'ların nispeten düşük duyarlılığı, ABD'de negatif HATT'ların kültürle desteklenmesinin önerilmesinin nedenidir; pozitif bir HATT'a ise hemen müdahale edilebilir. GAS farenjitli hastaları kaçırmamak için doğrulayıcı kültürlerin kullanılması, kültürlerin işlenmesi için ek zaman gerektirir. Doğrulayıcı testlerde yer alan gecikmeler ve adımlar, okul ve iş katılımını, izolasyonu ve klinik uygulama süresini etkiler; çünkü birisinin kültür sonuçlarını takip etmesi gerekir. ABD'deki bir akademik acil serviste farenjit açısından değerlendirilen 6504 pediatrik hastanın takibine ilişkin 2014 tarihli bir çalışmada, ziyaret sırasında antibiyotik reçetesi almamış olan negatif hızlı testleri ve pozitif yedek kültürü olan hastaların yaklaşık %10'una antibiyotik tavsiyesi için ulaşılamamıştır. İrtibata geçilen hastaların %43'üne reçete için ulaşılmadan önce birden fazla girişimde bulunulması gerekmiştir.

Negatif test sonuçlarının doğrulanmasını gerektirmeyen hızlı ve bağımsız bir moleküler testin uygulanması, karar alma ve iş akışını kolaylaştırma potansiyeline sahiptir; pozitif veya negatif bir test yeterlidir. Bu basitleştirme, antibiyotik tedavisine ihtiyaç duyan hastaların uygun şekilde tedavi edilmesi ve ihtiyaç duymayanlar için gereksiz tedaviden kaçınılması olasılığını artırır. Test için hastaların uygun şekilde seçilmesi, iş akışını ve antibiyotik yönetimi çabalarını daha da iyileştirebilir.

Klinik uygulama kılavuzları üretmek, GAS için hızlı testlerin daha rasyonel kullanımını sağlamak için yeterli olmayabilir. Tanı yönetimi çabaları ayrıca aktif uygulama stratejilerine ihtiyaç duyabilir.

SONUÇ

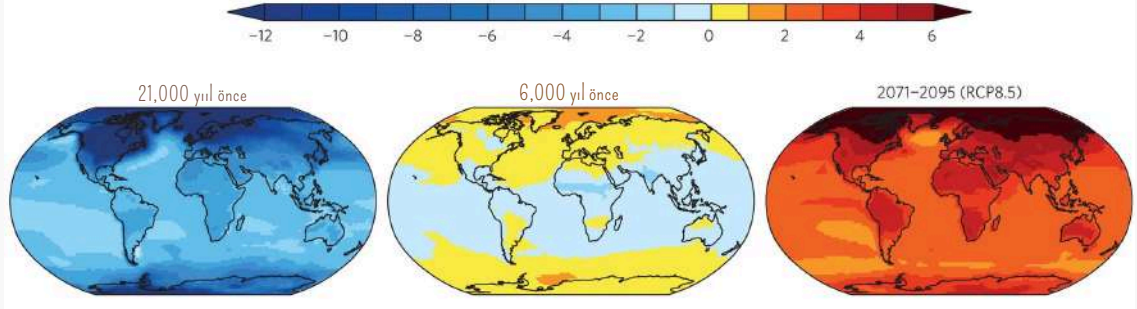
HATT'lar çocukluk çağı GAS farenjitinin tanısı için ilk veya tek test olarak yaygın olarak kullanılır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, negatif HATT'ların tanıyı en üst düzeye çıkarmak ve ARA riskini en aza indirmek için boğaz kültürü ile desteklenmesi önerilir. Ancak Fransa'da HATT, 2011'den beri tek başına bir test olarak kullanılmaktadır; bilgimize göre, bu tanı stratejisi ARA vakalarında bir artışa neden olmamıştır. Uzman kuruluşlar tarafından özel olarak önerilmemesine rağmen, hızlı GAS moleküler testi Amerika Birleşik Devletleri'nde akut farenjitin tanı çalışmasında giderek daha fazla kullanılmaktadır. Hasta seçimi, antibiyotik aşırı tedavisinden kaçınmak için viral enfeksiyondan ziyade GAS'ı düşündüren klinik özelliklere dayanmalıdır. GAS farenjitine yönelik tanı testleriyle ilgili ABD yönergeleri, yeniden oluşturulan IDSA yönergeler komitesi tarafından muhtemelen yeniden değerlendirilecektir. GAS testi için tek tip bir uluslararası yönerge oluşturmak zordur. Ulusal test önerileri, kılavuz yazan otoritelerin GAS farenjitini teşhis etme ve tedavi etme isteğini etkileyen çeşitli faktörlere atfettiği önem nedeniyle ortamlar arasında farklılık göstermektedir. Her durumda, yeni kılavuzlar moleküler testleri ele almalı ve hızlı testin sadece test doğruluğu açısından değil, aynı zamanda mali etki, sonuçların zamanında elde edilmesi ve antibiyotik kullanımı üzerindeki etki gibi diğer boyutlar açısından da önemini kabul etmelidir.

Kaynak: Cohen JF, Tanz RR, Shulman ST. Group A Streptococcus pharyngitis in Children: New Perspectives on Rapid Diagnostic Testing and Antimicrobial Stewardship. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024 Apr 24;13(4):250-256. doi: 10.1093/jpids/piae022.

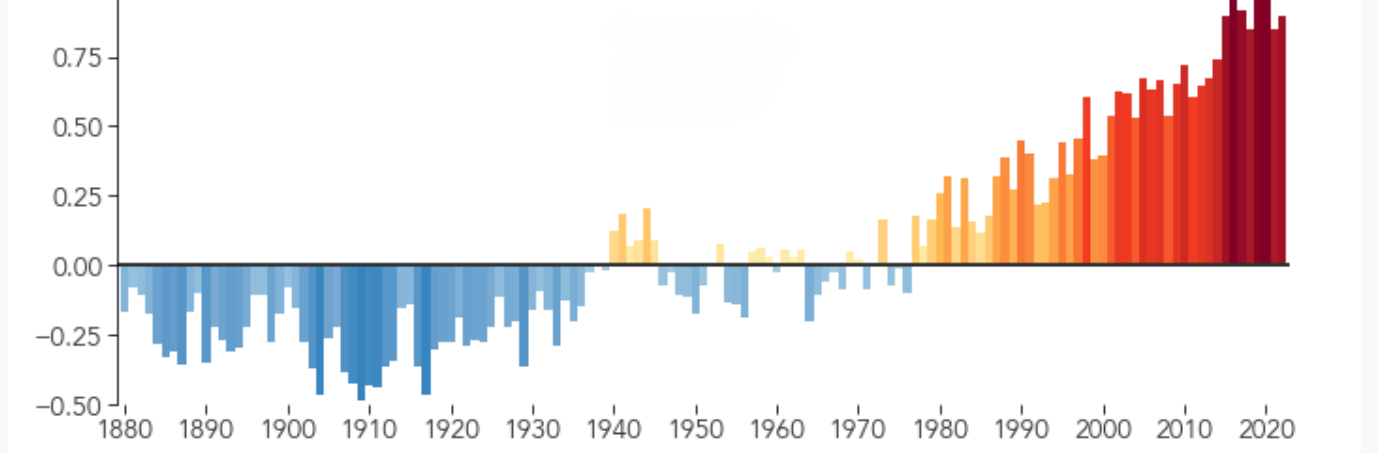


İklim Değişikliği ve Nöroenfeksiyöz Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

Tatku TAŞKINOĞLU



Dünya iklimi var olduğundan bu yana dalgalanmalar yaşadı, ancak son yıllardaki dramatik sıcaklık değişimlerinin insan faaliyetlerinden kaynaklandığı bir gerçektir. 2023 İklim Değişikliği Paneli raporuna göre, ortalama küresel yüzey sıcaklığı 1850-1900 arasındaki döneme kıyasla 2011-2020 arasında 1,1°C arttı ve 1970'lerden bu yana sıcaklık artış hızı son 2000 yılın herhangi bir zamanından daha hızlı oldu. Bu değişikliklerin dünya çapında yaygın etkileri oldu; küresel sıcaklıkların artması, hava koşullarındaki artışlar, ekosistemlerdeki değişiklikler ve bunlara cevaben gıda üretimi, su bulunabilirliği sorunları insan toplumunu etkiledi.



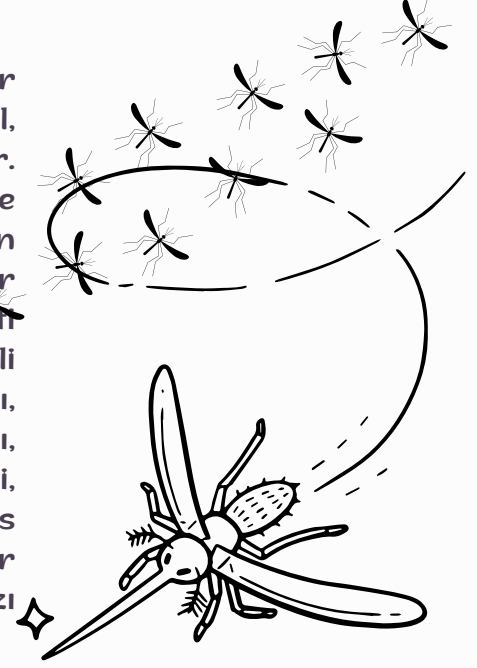
Bu zorlukların yanı sıra iklim değişikliğinin sosyoekonomik yükü de eşit dağılmamıştır, düşük kaynaklı bölgeler orantısız bir şekilde etkilenmiştir ki bölgeler genellikle iklim değişikliğine en az katkıda bulunan coğrafi bölgelerdir.

İklim değişikliğinin hem yeniden ortaya çıkan hem de yeni bulaşıcı hastalıklarda artışa yol açabileceğine dair açık kanıtları olmasına rağmen, nispeten daha az medya ve toplumun dikkatini çekmiştir. Oysa vektör kaynaklı hastalıklar, su kaynaklı hastalıklar ve zoonotik hastalıklar dahil olmak üzere iklim değişikliğinin nöroenfeksiyöz hastalıklar üzerindeki etkileri çok önemlidir.

Sinir sistemi enfeksiyonları insanlık tarihinin belgelenmiş ve yaygın bir parçası olmuştur. Omurga tüberkülozuna dair arkeolojik kanıtlar MÖ 5000'e kadar uzanır ve Hipokrat'ın yazıları ateş ve "baş ve boyunda ağırlık" içeren hastalıkları canlı bir şekilde anlatır. Bilimsel yöntemler ilerledikçe ve bulaşıcı hastalıkların patogenezi tanımlama yeteneği arttıkça çevrenin ve hijyenin nöroenfeksiyöz hastalıklara karşı artan duyarlılıkta oynadığı rol fark edilir. 1805'te Gaspard Vieusseux, özellikle daha az kaynağa sahip olanları etkileyen muhtemel menenjit enfeksiyonu vakalarını "fakir, kirli ve yaşam tarzının her türlü bulaşıcı hastalığın gelişmesini desteklediği bir bölgede" olarak tanımlamıştır.

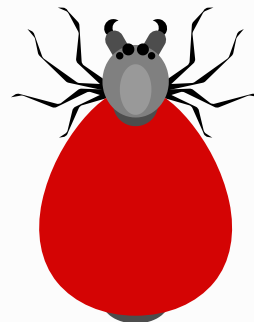
İklim değişikliği insanları ve hayvanları giderek daha yakın temasa sokmakta bu da zoonotik ve vektör kaynaklı hastalıkların daha sık salgınlara yol açmasına ve pandemi riskinin artmasına neden olmaktadır. Zoonotik bir kaynaktan viral bulaşmanın olduğu küresel COVID-19 pandemisi, insanlar ve hayvanlar arasındaki yakın temasın insan popülasyonları üzerinde yıkıcı etkileri olan yeni enfeksiyonlara nasıl yol açabileceğinin önemli bir örneğidir.

Vektör kaynaklı hastalıklar, sivrisinek kene veya pireler gibi vektörlerle insanlara veya hayvanlara bulaşan viral, bakteriyel veya parazitik patojenlerin enfeksiyonlarıdır. Bunların çoğu sinir sistemini etkileyebilir. Değişen çevre koşulları patojenlerin ve vektörlerinin çoğalması için elverişli iklimler yaratabilir ve sonuç olarak sinir sistemini etkileyebilecek birçok enfeksiyonun coğrafi yayılmasını kolaylaştırır. Bu vektörlerden ve ilişkili patojenlerden bazıları sivrisinekler (dang humması, sıtma, Zika ve chikungunya), keneler (Lyme hastalığı, babesiosis, ehrlichiosis, Rocky Mountain benekli ateşi, anaplazmoz ve tularemi), triatominler (Chagas hastalığı), kum sinekleri (leishmaniasis), salyangozlar (şistosomiyazis) ve sineklerdir (Afrika tripanosomiyazisi [uyku hastalığı]).



Bu vektörlerden sivrisinek kaynaklı hastalıklar dünya çapında en yaygın olanıdır. İklim değişikliği, sivrisinek kaynaklı enfeksiyonların coğrafi dağılımını çeşitli mekanizmalar aracılığıyla artırır. Artan yağış ve yükselen sıcaklıklar, vektör yaşam alanlarını genişleterek, vektör gelişimini ve ısırma sıklığını hızlandırarak ve daha hızlı viral replikasyonu teşvik ederek sivrisinek kaynaklı enfeksiyonların coğrafi yayılmasına yol açar. Bu çevresel değişikliklerden bazıları önceki sivrisinek yaşam alanlarını misafirperver olmayan hale getirirse de iklim değişikliğinin genel olarak sivrisinek yaşam alanlarının net genişlemesine yol açacağı varsayılmaktadır. Yükselen deniz seviyeleri ayrıca acı ve tuzlu su kütlelerinin alanlarını artırarak, Batı Nil virüsünü bulaştırabilen *Aedes dorsalis* gibi bazı tuzluluğa dayanıklı sivrisinekler için üreme alanlarını genişletir. Ensefalit ve miyelit oluşturabilen Batı Nil virüsü nöroinvaziv hastalığının insidansı yıllar içinde değişmiş olsa da bildirilen vakalardaki artışlar muhtemelen iklim değişikliğinin etkilerini yansıtmaktadır.

Nörolojik hastalığa yol açabilen kene kaynaklı hastalıklar özellikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da önemlidir. Spiroket *Borrelia burgdorferi*'nin neden olduğu Lyme hastalığı, ısınan sıcaklıklar nedeniyle her iki kıtada da coğrafi yayılımını genişletmiş ve menenjit, ensefalit ve yüz felci gibi nörolojik semptomlarla karakterize nöroborreliozis vakalarında artışa yol açmıştır.



Vektör kaynaklı hastalıkların yükü tropikal ve subtropikal bölgelerde, özellikle Afrika, Asya ve Güney Amerika'da en yüksektir. İklim değişikliğinin bu bölgelerdeki vektör kaynaklı hastalıkları nasıl etkileyeceği belirsiz olsa da erken gözlemler bunların yeni coğrafi alanlara yayılacağını göstermektedir. Örneğin, bir protozoan olan *Leishmania* spp. tarafından oluşturulan leishmaniasis, bir kum sineğinin ısırmasıyla bulaşır ve kutanöz, viseral veya mukokutanöz belirtiler üretebilir. Leishmaniasis tarihsel olarak Kuzey Afrika ve Güney Avrupa'da yaygın olsa da ancak ısınan iklim kum sineklerinin yeni bölgelerde yaşamasına izin verdiği için İtalya, Almanya ve Orta Avrupa'ya yayılmaktadır. Benzer şekilde, Afrika, Güney Amerika ve Güneydoğu Asya'nın belirli bölgelerine endemik olan şistosomiyazın da ısınan iklimin salyangoz popülasyonlarını artırmasıyla endemik olmayan bölgelere yayılması beklenmektedir. Genel olarak, iklim değişikliği vektör kaynaklı hastalık salgınlarını küresel olarak artıracaktır, çünkü daha fazla alan vektörlere ve taşıdıkları patojenlere elverişli hale gelecektir.

İklim değişikliğinin deniz seviyeleri ve su dağılımı üzerindeki etkisiyle, nörolojik semptomlara neden olabilen su kaynaklı hastalıkların yaygınlığı da etkilenmektedir. Özellikle su veya sanitasyon altyapısı olmayan düşük sosyoekonomik bölgelerde değişen hava modellerine atfedilebilen yoğun yağış ve seller, menenjit veya ensefalite neden olabilen *Escherichia coli*, *Cryptosporidium* spp ve belki de en önemlisi *Vibrio cholerae* gibi fekal patojenlerle su kaynaklarının kirlenmesine neden olabilir. Öncelikle ishalleri bir hastalık olarak bilinen kolera, *V. cholerae*'nin O1 ve O139 alt tiplerinin ürettiği toksinden kaynaklanır. Daha yüksek sıcaklıklar, özellikle Afrika'da *V. cholerae*'nin yayılmasını hızlandırmıştır. Koleraya bağlı en yaygın nörolojik semptomlar, nöbetlere ve ensefalopatiye neden olabilen ishallerin neden olduğu metabolik anormalliklere atfedilebilir. Nadir de olsa, *V. cholerae*'nin kolera menenjitine yol açan doğrudan sinir sistemi enfeksiyonu, çoğunlukla kirli suya maruz kalmış yenidoğanlar, bebekler ve bağışıklık sistemi zayıflamış yetişkinler gibi yüksek riskli popülasyonlarda tanımlanmıştır. Bu kolera menenjit vakalarının çoğu, kolera toksini üretmeyen *V. cholerae* alt tiplerine atfedilmiştir.

Ek olarak, artan göl sıcaklıkları siyanobakterilerin büyümesini artırır ve bu da mikrosistinler, saksitoksinler, anatoksinler, silindirindrospermopsinler ve BMAA (β -metilamino-L-alanin) dahil nörotoksinlerin üretimi yoluyla sinir sistemini derinden etkileyebilir. Bu toksinler yutma, solunum veya deri teması yoluyla insan veya hayvan vücuduna girebilir. Mikrosistin kan-beyin bariyerini geçerek baş ağrısı, baş dönmesi, kafa karışıklığı, nöbetler ve ciddi vakalarda koma veya ölüm gibi semptomlara neden olabilir. Anatoksin-a ve homoanatoksin-a dahil olmak üzere anatoksinler güçlü nikotinik agonistlerdir ve maruz kalındığında nöromusküler blokaj ve kas seğirmesi, felç, konvülsiyonlar ve solunum yetmezliği semptomlarına yol açar. Voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke eden saksitoksinler, uyuşukluk ve karıncalanmadan nöbetlere, güçsüzlüğe, solunum kası felcine ve ölüme kadar uzanan semptomlara neden olur. Kronik maruziyet, Guillain-Barré sendromuna benzeyen nörolojik semptomlara neden olabilir. BMAA, amiyotrofik lateral skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif süreçlerle potansiyel ilişkisi nedeniyle dikkat çekmiştir.



Siyanobakteriler ayrıca, daha sıcak iklimlerde bulunan ve birincil amibik menensefalitin sorumlusu olan serbest yaşayan bir amip olan *Naegleria fowleri* için bir besin kaynağı olarak da hizmet eder. Bildirilen birincil amibik menensefali vakalarındaki artış (özellikle daha önce *N. fowleri* için elverişsiz olduğu düşünülen bölgelerde) artan sıcaklıkların nöroenfeksiyöz hastalıkların yeni coğrafi bölgelere yayılması üzerindeki etkisinin açık bir örneğidir. Siyanobakteri ve ilişkili toksin ve patojenlerin seviyelerini azaltan halk sağlığı müdahaleleri, örneğin siyanobakteriyel çiçeklenmeler ve toksin seviyeleri için su kütlelerinin düzenli olarak izlenmesi; kamuoyu farkındalığı ve eğitim kampanyaları ve etkilenen sularda rekreasyonel yüzmeye ilişkin gerekli kısıtlamalar, su kaynaklı nöroenfeksiyöz hastalıkların ortaya çıkmasını azaltmak için kritik öneme sahip olacaktır.

Çok sayıda araştırma, aşırı sıcaklık ve hava koşullarının aşırı nüfusu teşvik etmesi ve bunun da yakın temas içinde yaşayan nüfuslar arasında hastalıkların daha hızlı yayılmasına yol açması nedeniyle iklim değişikliği ile menenjit arasında yakın bir bağlantı olduğunu bildirmiştir. Birçok araştırma Sahra Altı Afrika "menenjit kuşağı"na odaklanmış olsa da, son veriler iklim değişikliğinin Avustralya ve Kuzey Amerika'da da menenjit oranlarını artırdığını göstermektedir. Daha yüksek sıcaklıklar ve değişen yağışlar, bakteriyel üreme oranlarının artmasına, bakteriler arasında yatay direnç genlerinin transferine ve daha sık ve şiddetli salgınlara ve ardından antibiyotik direncine yol açabilir. Son araştırmalar, *E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gibi yaygın bakteriyel patojenlerde daha fazla antimikrobiyal direnç olduğunu göstermektedir. Bakteriyel menenjit bulaşmasının ve antibakteriyel direncin artması nedeniyle morbidite ve mortalitede belirgin bir artış riski vardır.

İklim değişikliğinin artan göç ve gıda güvensizliği gibi ikincil etkileri, genişleyen cinsel ağlar ve daha riskli cinsel davranışlar yoluyla cinsel yolla bulaşan hastalıkların daha fazla yayılmasına da yol açabilir. En önemlisi, iklim değişikliği, çok sayıda nörolojik tezahürü olan insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve ikincil fırsatçı enfeksiyonların bulaşmasını artırabilir. Bu, özellikle iklim değişikliğinin olumsuz etkilerine karşı en savunmasız bölgeler olan Sahra Altı Afrika ve Güneydoğu Asya gibi insan immün yetmezlik virüsü yaygınlığının yüksek olduğu bölgeleri etkileyecektir.



Ek olarak, gıda güvensizliği, yetersiz beslenme ve iklim değişikliğine bağlı aşırı nüfus, tüberküloz gibi son derece bulaşıcı hastalıkların bulaşmasını artırabilir. Ekosistemlerdeki iklim ve insan kaynaklı değişiklikler, Nipah virüsü ensefaliti gibi diğer hastalıkların ortaya çıkmasıyla da ilişkilendirilmiştir. 1999'da keşfedilen Nipah virüsü, enfekte bir hayvanın (örneğin, meyve yarasası, domuz, insan) vücut sıvılarıyla doğrudan temas yoluyla veya enfekte bir yarasa tarafından kirletilmiş meyvelerle temas yoluyla bulaşabilir. Göçmen ve düşük gelirli topluluklar genellikle temiz suya ve sanitasyon altyapısına erişimden yoksundur ve bu da menenjitte neden olabilen leptospiroz gibi su kaynaklı zoonozları edinme olasılıklarını artırır.

Değişen ekosistemlerle birlikte, menenjitte neden olabilen mantar enfeksiyonlarının coğrafi dağılımı da genişlemektedir. *Coccidioides immitis* veya *Coccidioides posadasii*'nin neden olduğu menenjit, yaygın olarak "koksidioidomikoz" veya "vadi ateşi" olarak bilinir ve tarihsel olarak Amerikan Güneybatısı'nda yaygındır. *Coccidioides* türleri yağışlı dönemlerde çoğalır, daha sonra kurak dönemlerde spor içeren parçalara ayrılır ve aerosolize sporlar insan hastalıklarına yol açar.



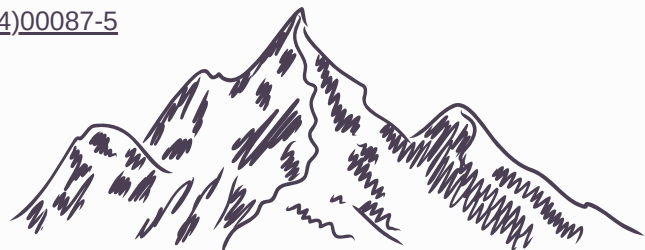
Artan sıcaklıklar ve değişen yağış modellerinin, koksidioidomikozların coğrafi dağılımını değiştirmesi beklenmektedir. Benzer şekilde, hem histoplazmozun hem de blastomikozun coğrafi yayılımı da değişmektedir.

İnsan toplulukları tarafından ormansızlaştırma, iklim değişikliğini şiddetlendirerek patojen yayılımını hem doğrudan hem de dolaylı olarak etkileyebilir. Hem bağışıklık sistemi yeterli hem de zayıf kişilerde zatürre benzeri bir hastalık veya menenjit üreten toprakta yaşayan bir mantar olan *Cryptococcus gatti*, son yıllarda Britanya Kolombiyası'ndan Pasifik Kuzeybatısı'na ve Amerika'nın Güneydoğusu'na yayılmıştır. *C. gattii*'nin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki coğrafi yayılımının nedenleri tam olarak anlaşılmamış olsa da son çalışmalar ağaç kesmenin patojenlerin aerosolizasyonuna yol açtığını ve mantarın yayılmasını desteklediğini göstermektedir. Ormansızlaştırma ayrıca *Paracoccidioides brasiliensis*'in artan coğrafi dağılımıyla da ilişkilendirilmiştir.

Doğal ekosistemin tahribatı, henüz tanımlanmamış nöroenfeksiyöz hastalıkların ortaya çıkmasına da yol açabilir. Isınan iklimle birlikte, Arktika'nın yüzey permafrostunun yaklaşık üçte ikisinin 2100 yılına kadar ortadan kalkabileceği tahmin edilmektedir ve permafrostun çözülmesinin daha önce bilinmeyen patojenlerden yeni hastalıkların ortaya çıkmasına nasıl yol açabileceğini anlamaya yönelik önemli bir ilgi vardır. İnsan sinir sistemini enfekte edebilen bir patojen tanımlanmamış olsa da, erken çalışmalar, antibiyotiklere hiç maruz kalmamış olmalarına rağmen derin permafrosttan izole edilen bakterilerde antibiyotik direnci bulmuştur. Sibiry'a'da alışılmadık derecede sıcak bir yaz sırasında ren geyikleri ve insanlar arasında görülen şarbon salgını vakaları ve Alaska Arktika'sından yeni bir çiçek virüsünün "Alaskapox" ortaya çıkması, yeni bulaşıcı hastalıkların değişen iklimler yoluyla nasıl yayılabileceğini vurgulamakta ve yeni nöroenfeksiyöz hastalıkların ortaya çıkma olasılığına karşı daha fazla dikkat ihtiyacını ortaya koymaktadır.

[https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(24\)00087-5](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(24)00087-5)

<https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000201630>



Y	A	T	P	G	R	İ	P	B	T
I	Ğ	F	R	I	N	Ş	İ	A	E
Y	K	O	S	A	İ	L	L	P	L
N	O	M	Y	A	H	O	P	Ü	A
C	L	İ	A	A	B	O	K	S	Ğ
I	İ	T	R	E	N	N	M	T	I
S	S	Z	Ö	Y	O	L	E	Ü	D
İ	İ	Ğ	İ	R	N	Ş	E	L	Y
A	N	D	F	İ	S	P	E	S	A
E	Ğ	M	O	Z	İ	P	E	İ	L

Bulmacadaki tüm kelimeleri bulduktan sonra, geriye kalan harfleri en üstteki satırdan başlayarak soldan sağa birleştirin ve gizli cümleyi bulun!!

Gizli cümle; Carl Gustav Jung'un bir sözü...

Bulmacanın içindeki kelimeler soldan sağa, sağdan sola, yukarıdan aşağı, aşağıdan yukarı veya çapraz şekilde yerleştirilmiş olabilirler!!

KELİMELELER

ASEPSİ EBOLA FRONKÜL TRAHOM
 BİLHARZİA EPİZOM GRİP
 KOLİSİN FOMİT PÜSTÜL



GİZLİ CÜMLE

□□□□□□□□ □□□□□□ ,
 □□□□□□□□□□ □□□□□□□□□□ □□□□
 □□□□□.



ARAMIZA YENİ KATILANLAR



AYŞE SULTAN KARAKOYUN KILIÇ
DİYARBAKIR SİLVAN DR.YUSUF AZİZOĞLU DEVLET HASTANESİ

ÇİSİL ŞEYMA ÖZEL DAVULCU
IĞDIR HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI

EDA KIRILMAZ
ÇANKIRI DEVLET HASTANESİ

ELİF KESKİN ATAN
MUŞ DEVLET HASTANESİ

MUSTAFA ERDEM SARP
GİRESUN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ONUR TAŞÇI
KARABÜK HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI

ÖZGE AKKULAK
ŞANLIURFA HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI

SERRANUR ALTUN SARP
BAYBURT DEVLET HASTANESİ

SİMGE GÜLEÇ
YOZGAT SORGUN DEVLET HASTANESİ

SİNEM ESEN
SİNOP HALK SAĞLIĞI LABORATUVARI

BURAK EZER
KONYA BEYHEKİM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

BÜŞRA GÜNEYSU YARAR
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

CANSET NUR AYDOĞAN
ORDU DEVLET HASTANESİ

ELİF GÜLSOY
UŞAK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

FATMA AKTAŞ
GAZİANTEP DR. ERSİN ARSLAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KÜBRA NUR TUTAN
VAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

MERVE KAYABAŞ ACUN
HALK SAĞLIĞI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

NUREFŞAN ERDİREN
BURSA ALİ OSMAN SÖNMEZ ONKOLOJİ HASTANESİ

