



ANAPLASMOSİS

Dr. F. Şebnem ERDİNÇ

SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Dr. Mustafa Aydın ÇEVİK Anısına

II. Türkiye Zoonotik Hastalıklar Sempozyumu

27-28 Kasım 2008

Riketsiyoz benzeri hastalık

- Kene kaynaklı hastalık (ateş)
 - Ehrlihyoz
 - Human monocytotropic ehrlichiosis
 - *E. chaffeensis*
 - Anaplasmosis
 - Human granulocytotropic anaplasmosis
 - *A. phagocytophilum*
-

TARİHÇE

- *Ehrlichia* türleri ilk kez 1935' de köpek erlihyozu etkeni olarak Cezayir' de
- Ardından *Ehrlichia*' nın etken olduğu kene teması ile bulaşan diğer hayvan hastalıkları
- İnsanlarda *E. sennetsu* 1950 Japonya' da
- *E. chaffeensis* 1986' da Arkansas' da bir hasta kanında
- Her iki insan hastalığı etkeninin hedef hücresi monositler

TARİHÇE

Granulositleri infekte eden

- *E. phagocytophila*
- *E. equi*
- *E. ewingii*

Sadece hayvan hastalığı etkeni olarak biliniyordu

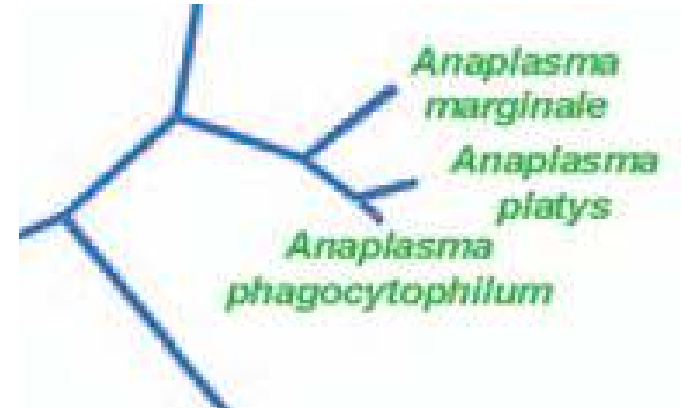
TARİHÇE

- İnsanlarda hastalık etkeni olarak 1990' da Amerika' da
- Ehrlihyoz düşünölen hastaların periferik yaymalarında granölosit içinde inklüzyon cisimleri farkedilmiş
- İnsan granulositik ehrlihyozu (HGE)
- Moleküler analizle granulositotropik *Ehrlichia* türleri, *E. phagocytophila* ve *E. equi* ile ilişkili bulunmuş

ETKEN

- 16S rRNA genleri ve yüzey protein genleri ile yapılan yeni sınıflamada

- *E. phagocytophila*
- *E. equi*
- HGE etkeni



tek bir tür olarak tanımlanmış

Anaplasma phagocytophilum

ETKEN

- **Sınıflama**

- Anaplasmataceae

- Ehrlichia

- Anaplasma

- Neorickettsia

ETKEN

- Gram-negatif
 - Kokkoid, elipsoid sıklıkla pleomorfik
 - Memelilerde kemik iliğinden derive myeloid seriyi infekte eden
 - İntrasitoplazmik zorunlu hücre içi bakteri
-

EPİDEMİYOLOJİ

- Vektör – kene
- Konak – İnsan, fare, sıçan, at, köpek, kedi, koyun, sığır, geyik
- Rezervuar konak – beyaz ayaklı fare, beyaz kuyruklu geyik, vahşi kemirgenler
- Mevsimsel bir seyir
 - *Ixodes* spp. kenelerin nimf ve erişkin dönemleri ile uyumlu
 - Temmuz ve Kasım aylarında artış



Ixodes scapularis



Ixodes pacificus

EPİDEMİYOLOJİ

- Avrupa, Asya, Amerika
- Hastalık insidansı bilinmemekte
- Amerika'nın farklı bölgelerinde aktif olgu verilerinin değerlendirilmesi sonrası
 - 1990 -1999 yılları arasında
 - 100 000 nüfusta 14 ile 58 olgu arasında
 - 2001 -2002 yılları arasında
 - 1 000 000 nüfusta ortalama 1.6 olgu

EPİDEMİYOLOJİ

- *A. phagocytophilum* transovaryal geçiş göstermiyor
- Doğada yaşamını kene-memeli-kene (horizontal) geçişi ile koruyabilir
- İnfeksiyonun yaygın ancak tanınmıyor olduğu düşünülmekte

EPİDEMİYOLOJİ

- Ülkemizde;
 - Akdeniz bölgesinde insanlarda
 - Karadeniz bölgesinde koyun ve sığırlarda
-

EPİDEMİYOLOJİ

- Perinatal
 - Kan transfüzyonu
 - Nozokomiyal
-

PATOGENEZ

- *A. phagocytophilum*, çoğunlukla infeksiyonu olan kişilerin kan ve doku nötrofillerinde görülür
- En dramatik histopatolojik bulgular özellikle fungal ve viral fırsatçı patojenleri içermekte
- Benzer etkiler koyun, keçi, sığır gibi hayvanlarda aynı etkenin yol açtığı kene kaynaklı ateş infeksiyonunda da gösterilmiş
- Deneysel kene kaynaklı ateş çalışmalarında T lenfosit çoğalmasında, dolaşımda yer alan CD4, CD8, CD5 hücre sayısında, nötrofil gelişimi ile birlikte fagositoz işlevinde azalma ve aşuya zayıf yanıt saptanmıştır

PATOGENEZ

- İnsan ve hayvan modellerinde saptanan diğer bulgular arasında normoselüler veya hiperselüler kemik iliği, mononükleer fagositik organlarda eritrofagositoz, hepatik apopitoz, fokal dalak nekrozu ve pulmoner kanama sayılabilir
- *Etken*, kene ısırığı sonrası kemik iliği ve dalağa yayılım gösterir
- Kemik iliğinde myeloid ve monositik progenitor seriler infekte olur

PATOGENEZ

- Konakçı hücre yüzeyindeki platelet selektin ligand-1 (PSGL)' e bağlanır bir endozom içine girer
- Bu vakuol içinde yaşar ve çoğalır
- Vakuol asidifiye olmadığı gibi lizozomlarla da birleşmez
- Bakteriler çoğalarak hücre lizisi ile sonuçlanır veya hücre dışına dökülerek diğer hücreleri infekte ederler

PATOGENEZ

- İnfeksiyon ile nötrofil fonksiyonlarında belirgin bir bozulma olur
 - Endotelial hücre adezyonu
 - Migrasyon
 - Hareket
 - Degranülasyon
 - Solunum patlaması
 - Fagositoz
-

KLİNİK

- İnkübasyon süresi yaklaşık olarak 1-2 hafta
- Erkeklerde bayanlardan iki kat daha fazla görülmekte
- Hastaların çoğunda, inkübasyon süresi sonunda şiddeti hafiften ağıra değişen
 - ateş
 - baş ağrısı
 - halsizlik
 - miyalji

KLİNİK

- Ağır klinik bulgular arasında,
 - solunum yetmezliği
 - septik şok benzeri hastalık
 - kanama
 - fırsatçı infeksiyonlar
- Nadiren,
 - Meningoensefalit
 - Beyin omurilik sıvısında hücre artışı

KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

%

Ateş	94-100
Baş ağrısı	61-85
Titreme	39-98
Miyalji	78-98
Halsizlik	98
Bulantı	39
İştahsızlık	37
Kusma	34
Öksürük	29
İshal	22
Konfüzyon	17
Döküntü	2-11

LABORATUVAR BULGULARI

- Hastalığın ilk haftasında,
 - Trombositopeni
 - Lökopeni
 - Hafif anemi
 - Serum karaciğer enzimlerinde artış
 - Sola kayma gösteren bir nötropeni
 - Rölatif bir lenfositoz
-

LABORATUVAR BULGULARI

	%
Kreatinin yüksekliđi	70
AST yüksekliđi	69-91
Trombositopeni	59-92
ALT yüksekliđi	61
Lökopeni	50-59

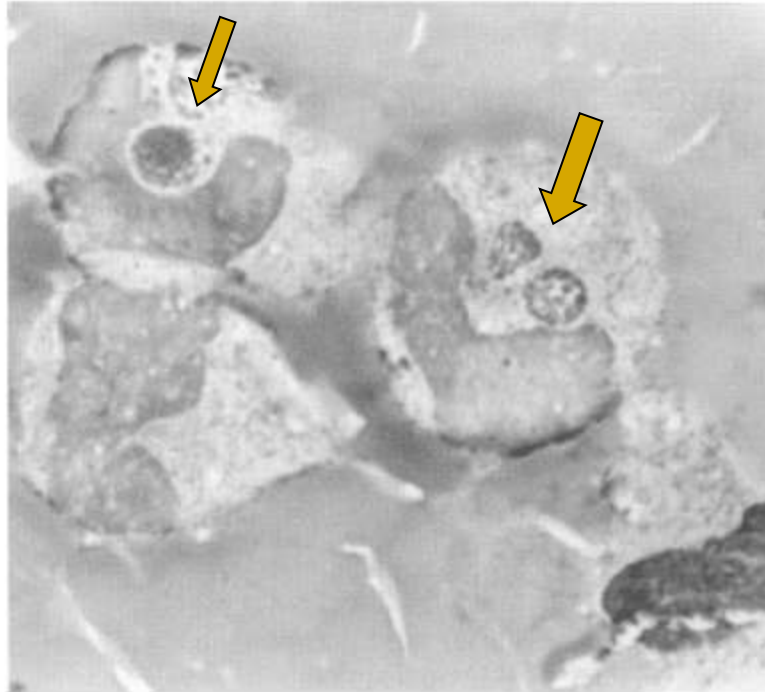
TANI

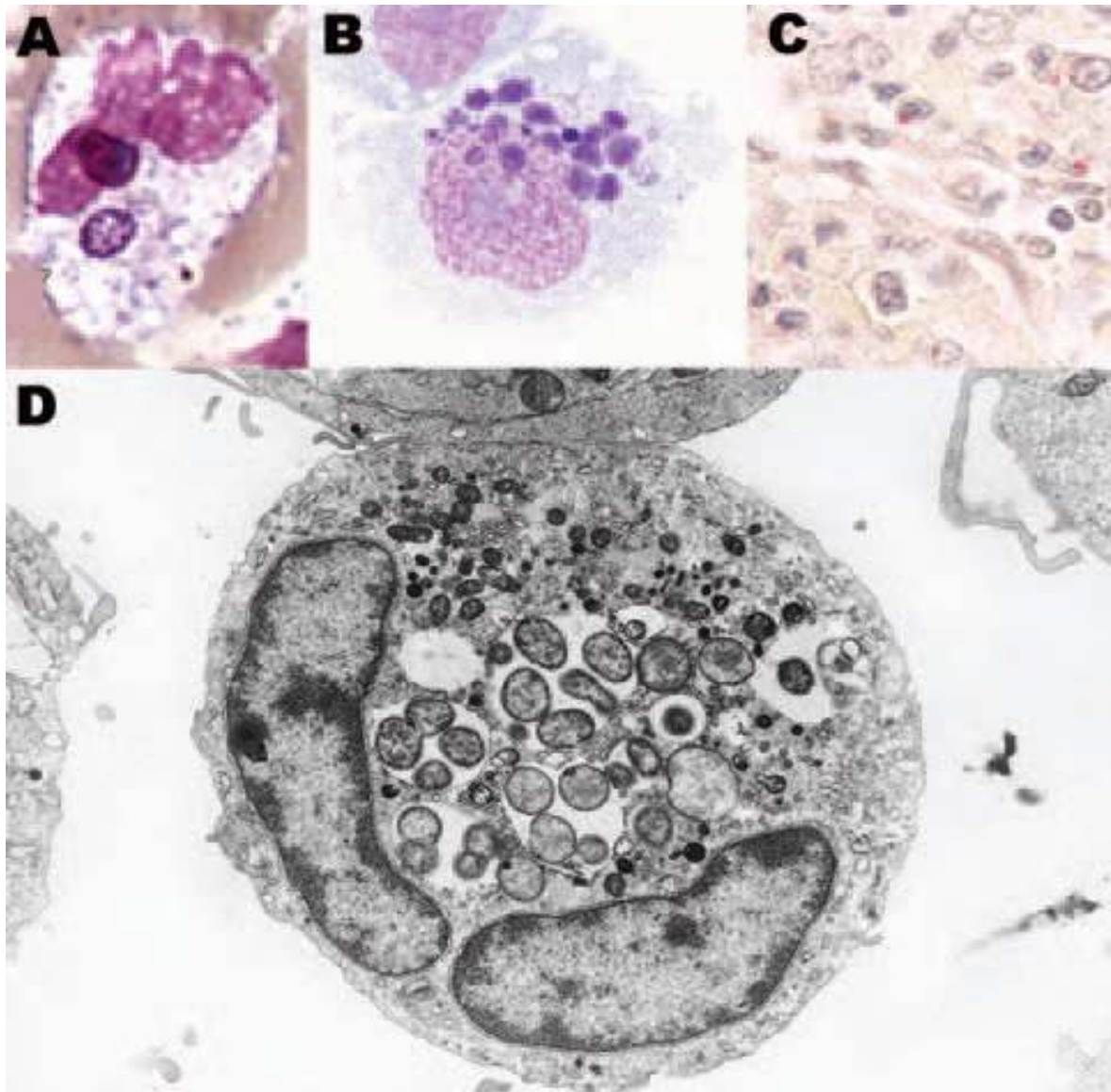
- Hastaların %20-80 kadarında intrasitoplazmik inklüzyon cisimleri (morula)
- Memeli hücrelerinde, morula genellikle 1.5 – 2.5 μ çapında
- Hücre kültürü yapılabilen ancak genellikle bir veya daha fazla hafta gerektirmekte
- Etkene özgü PCR testi %54-86 sensitif

TANI

- Hastaların yaklaşık %25'inde başlangıçta, %100 kadarında ise 30 gün sonrasında etkene özgü antikolar saptanabilir
- Serolojik testler
 - Çoğunlukla retrospektif
 - Günümüzde önemli olarak kabul edilen titre en az 1/80
 - Test tekrarında 4 kat artış daha tanımlayıcı

Morula





- A. Wright
- B. LeukoStat
- C. Hematoksilen
zit boyada
immünohistokimyasal
- D. Popov

PROGNOZ

- Olgu fatalite hızı %1 den az
- Potansiyel fatalite akılda tutulmalı

TEDAVİ

- Hastaların çoğu hastalık başladıktan sonraki 11 gün içinde sağlık merkezine başvurmakta ve bu dönemde genellikle antikor saptanamamakta
- Tedavide gecikme ağır bir klinik tablonun gelişmesine neden olabileceğinden veya fatal sonuçlanabileceğinden, tedavi empirik olarak başlanmalı

TEDAVİ

- *A. phagocytophilum* in vitro olarak çoğu antibiyotiğe dirençli olmakla birlikte tetrasiklinlere ve rifampisine duyarlı
- Günde iki kez 100 mg doksisisiklin
- 25mg/kg/gün tetrasiklin 4 eşit doza bölünerek
- Gebelerde rifampisin tercih edilmeli
- Kloramfenikol etkisiz

KORUNMA

- Kene temasından korunmak
- Temas olduğunda keneyi en kısa süre içinde uygun yöntemle uzaklaştırmak
- Kene ısırığı sonrası 24 saat içinde etkenin bulaşabildiğinin bilinmesine rağmen profilaktik antibiyotik tedavisi ile ilgili bir çalışma bulunmamakta

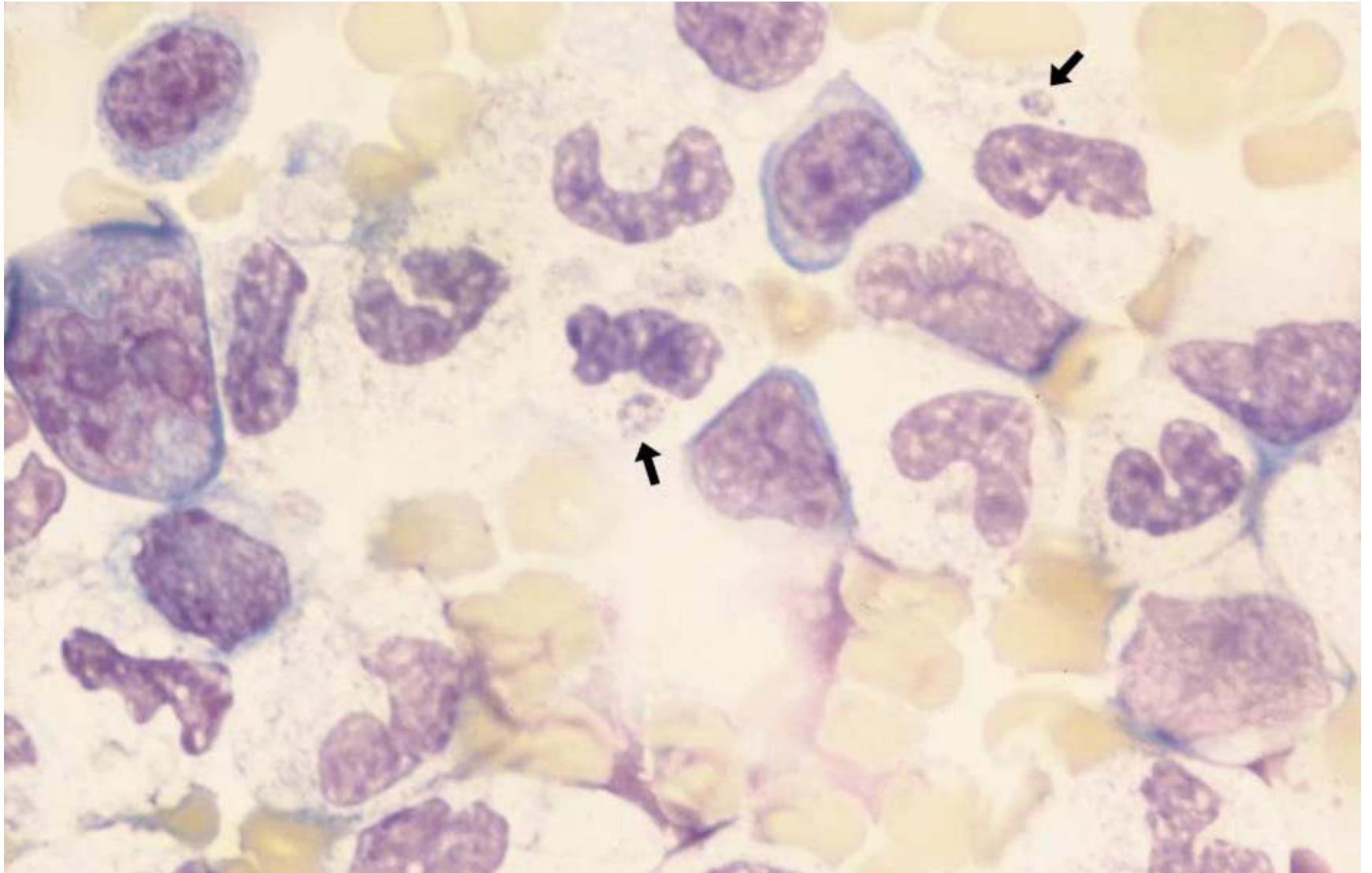
KORUNMA

- Nozokomiyal bulaş için
 - İzolasyon önlemleri



Perinatal Bulaş

- 35 y, 39 haftalık gebe
- Connecticut' da yaşıyor
- Bir hafta önce üzerinde kene görmüş, ısırık yok
- Doğum nedeniyle başvuru
- Ateş 38°C
- Normal doğum
- Ateşin devam etmesi kan bulguları nedeniyle HGE DNA PCR
- PCR +
- Doksisisiklin tedavisi ile 24. saatte ateşi normal
- Bebek 9 günlükken ateş nedeniyle başvuruyor
- Yaymada morula görülüyor
- PCR +



NEJM 1998;339:375-8.

Kan yolu ile bulaş

- 2007' de Minnesota' da
- 68 y, erkek hasta
- Diz protez operasyonu sonrası kanama
- 34 ünite eritrosit süspansiyonu infüzyonu
- Transfüzyon sonrası trombositopeni ve ateş
- Kan yaymasında morula
- Özgül PCR +
- Donör kanlarında PCR
- 64 y, bayan PCR +

Nozokomiyal Bulaş

- Çin' de 2006' da 9 ve 17 kasım arasında
- Ateş, lökopeni, trombositopeni ve yüksek aminotransferaz düzeyleri saptanan 9 hasta
- Kene teması öyküleri yok
- Ateş ve kanama nedeniyle yatırılan bir olgu ile ölümden önceki 12 saat içinde temaslari var

Nozokomiyal Bulaş

- İndeks olguda anaplasmosis düşünülüyor
- Sekonder olgular hasta yakını veya sağlık personeli
- *A. phagocytophilum* antikoru ve PCR araştırılıyor
- *Teması olan infeksiyonu olmayan kişilerle kıyas*

Nozokomiyal Bulaş

- 50 cm ve daha yakın temas
 - Atak hızı % 32' ye % 0 (p= 0.04)
- 2 saaten uzun temas
 - Atak hızı % 45' e % 0 (p= 0.001)
- Hasta kanı ile temas
 - Atak hızı % 75' e % 0 (p< 0.001)
- Solunum sekresyonu ile temas
 - Atak hızı % 88' e % 0 (p= 0.004)

Antalya' da *A. phagocytophilum* antikorlarının seroprevalansı

- *Ixodes ricinus* potansiyel vektör
- Antalya' nın kuzeyinde 3 köy
 - Keçi, koyun ve sığır yetiştiriliyor
- Toplam nüfus 3700
- 6 ay öncesine kadarki sürede kene teması olan 210 kişi
- *A. phagocytophilum* Ig G IFA
- $\geq 1/80$ titre pozitif
- **Seropozitiflik % 8**

Karadeniz Bölgesi' nde çiftlik hayvanlarında *A. phagocytophilum* infeksiyonunun moleküler ve serolojik olarak gösterilmesi

- *Ixodes ricinus* potansiyel vektör
- Orta ve Doğu Karadeniz' de 6 farklı ilde
- 720 koyun ve 720 sığırdan kan örnekleri
- IFAT, PCR ve periferik yayma
- Antikor
 - Sığırlarda % 17.3
 - Koyunlarda % 14.9
- Özgül DNA
 - Sığırlarda % 14.8
 - Koyunlarda % 12.4
- *Yaymada A. phagocytophilum* benzeri görüntü
 - Sığırlarda % 10.1
 - Koyunlarda % 9.9

SONUÇ

- Kene kaynaklı bir hastalık
- Eş zamanlı infeksiyon riski
- Ülkemizde görülen kene kaynaklı infeksiyonlar dikkate alındığında akla gelebilir
 - Kene teması öyküsü + ateş
 - Ateş + trombositopeni

Teşekkür ederim