Dr. Güven Ersoy

ISSN 1016 - 5134

Yıl/Vol 5 Sayı/Number 10 Ekim/October 1993 25.000 TL

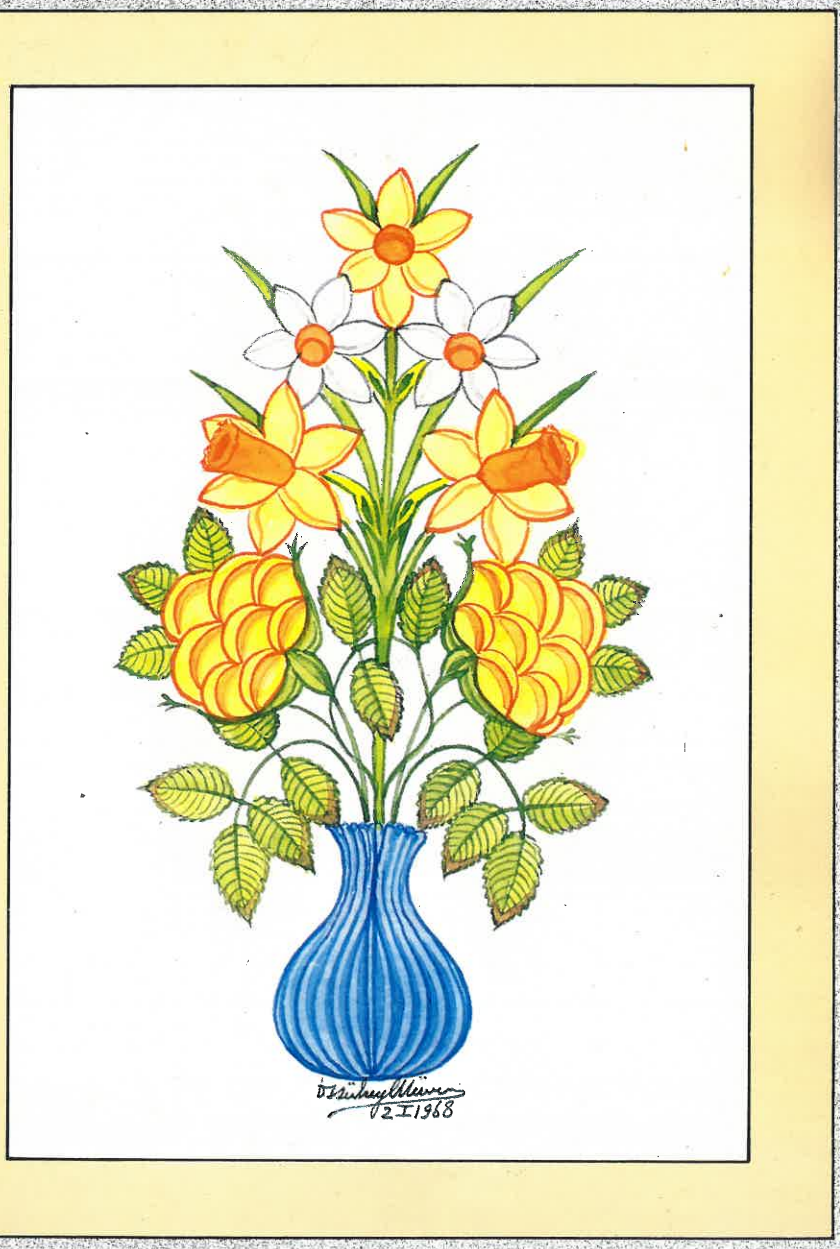
Aylık
Aktüel
Tıp
Dergisi

Satılık

SENDROM

- Perinatal Asfiksi
- Psikozlara Nörolojik Yaklaşım
- Toksik Şok Sendromu
- Hafif Hipertansiyon
- Şişmanlığın Tedavisinde Kullanılan Bilimsel Diyetler

- Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar
- Demir Eksikliği Anemisi
- Romatizmal Mitral Stenoz



Postgraduate Medicine

COPYRIGHT © 1993 MCGRAW-HILL, INC

Toksik Şok Sendromu

Yrd.Doç.Dr. JOHN FOWLER
Uz.Dr. GÜRKAN ERSOY
Uz.Dr. ALİ G. FİNCAN

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Acil Servis

Günümüzde "Toksik Şok Sendromu " (TŞS) olarak bilinen hastalık ilk defa 1978 yılında Todd ve arkadaşları tarafından tarif edilmişse de benzer hastalıklara ait bilgiler yıllardır biline gelmiştir. Todd'un bu tabloyu tarif ettiği hastaların tümü *Staphilococcus aureus* infeksiyonlu, şok, döküntü ve sistemik belirtilerle seyreden 7 çocuktan oluşmuştur. Zamanla bu sendroma olan ilgi artmış ve 1980 yılında yapılan 1000 olguluk bir araştırmada hastaların % 99'unun bayan ve bunların da % 98'inin menses halinde bulunup intravaginal tampon kullanan kişiler olduğu anlaşılmıştır[1].

Günümüzde TŞS ateş, bulantı, kusma, diare, ödem, cilt döküntüleri, konjunktivit, farenjit gibi belirtilerle seyredip, şuur bulanıklığı, şok tablosu içinde ölüme neden olabilen, vücudun tüm sistemlerini tutabilen, etkeni *Staphilococcus aureus* ve bunun yarattığı toksin veya toksinler olduğu kabul edilen sistemik bir hastalıktır [2-12,14-16].

Epidemiyoloji

TŞS oluşumu ile bayanların intravaginal tampon kullanımı arasında sıkı bir ilişki vardır. Fakat kullanılan tamponun sayısı ile hastalığın görülme sıklığı ve frekansı arasında bir korelasyon tespit edilememiştir. TŞS insidans, içeriğinde polyester ve karboksimetilselüloz içeren tampon kullanan kişilerde daha yüksektir. Çünkü yapılan son araştırmalar, bu maddelerin absorbsiyon güçleri ile hastalık oluşturma riski arasında direkt ilişki olduğunu ortaya koymuştur.
Literatürde TŞS hakkında 1990 yılına kadar toplam 4000 olgu bildirilmiştir[17]. Menses halindeki bayanlarda yıllık TŞS görülme sıklığı 6.17 / 100.000 olduğu tahmin edilmekte ve menses'in 4. gününde bu sıklığın pik yaptığı gözlenmektedir. Hastalık, aktif seksüel hayatı olan bayanlarda daha seyrektir. Mevsimlerle ilgisi olmayan hastalık tablosu her ne kadar menses halindeki bayanlarda daha sık görülüyorsa da son zamanlarda bildirilen olguların 1/3'ünün intravaginal diyafram kullanan, IV injeksiyon uygulayan, yanıklı ve böcekler tarafından ısırılan olgulardan oluştuğu anlaşılmıştır[1,2,9,11,13,17-24,26,37].

Klinik

Sistemik bir hastalık olan TŞS'da teşhis; anamnez, muayene ve laboratuar bulgularına göre konmaktadır. TŞS tablosundaki bir hastada önce 1-4 gün süren döküntüler, abdominal, lomber ve servikal kaslarda lokalize miyalji ve ateş semptomları gösteren prodromal safha vardır. Bu belirtilen bölge kasları dokunmakla ağrılı ve hassastır. Hastaların çoğunda artralji, ishal, bulantı, kusma, baş ve boğaz ağrısı bulunur. Muayene edilen hastalarda en sık tesbit edilen bulgu yüz, göz kapakları ve ekstremitelerde görülen ödemdir [4,7,8].

TŞS'da sık rastlanılan diğer bir bulgu ise ciltteki güneş yanığına benzer, kaşıntısız, maküler, eritroderm şeklindeki döküntülerdir. Bu döküntülerin

TOXIC SHOCK SYNDROME

Yrd.Doç.Dr. J FOWLER et. al; Dokuz Eylül University, Medical Faculty, Emergency Department, İzmir, Turkey

Tablo 1. Toksik şok sendromu tanısı için gerekli kriterler.

1. Major kriterler	
Ateş	Ateş ≥38.9°C
Cilt bulguları	Yaygın maküler eritroderm
Hipotansiyon	Sistemik arteryal basınç ≤90 mmHg'dan 5 mmHg veya daha fazla bir ortostatik basınç farkı
Cilt döküntüleri	Özellikle el ayası ve ayak tabanında hastalığın başlamasından 1-2 hafta sonra ortaya çıkan döküntüler.
2. Multisistem tutulumu	
Gastrointestinal sistem	Hastalığın başlangıcında bulantı veya kusmanın bulunması
Kas dokusu	Şiddetli kas ağrıları veya kreatinkinaz değerlerinin normalin en azından 2 katı olması.
Mukozalar	Vajina, orofarinks veya konjunktivada hiperemi
Üriner sistem	Üriner infeksiyon olmadan BUN, kreatinin değerlerinin normalin 2 katı seviyesinde olması veya idrarın mikroskopik muayenesinde her sahada 5'den fazla lökosit olması
Karaciğer	Billirubin, SGOT, SGPT değerlerinin normalin 2 katı değerinde olması
Kan tablosu	Trombositlerin ≤ 100.000/mm^3 olması
Merkezi sinir sistemi	Nörolojik bulgular olmaksızın desoryantasyon veya geçici şuur bulanıklığının bulunması.

tüler yaygın olabileceği gibi gövdenin bir kısmında, ekstremitelerde, inguinal veya perineal bölgede veya sınırlı bir alanda lokalize olabilir. İyi muayene edilmeyen hastalarda bu bulgular farkedilmeyebilir. Hastalardaki diğer cilt bulguları; makülopapüler lekeler, peteşi, bül ve hiperestezik cilt bölgelerinin varlığıdır. İyileşme sürecine giren hastalarda bu cilt belirtileri kaybolduktan ortalama 12 saat sonra özellikle el ve ayaklarda soyulmalar meydana gelir. Bazı hastalarda ise geçici saç dökülmesi ve tırnak kaybı görülebilir. Müköz membranlarda ve konjunktivada hiperemi, çilek görünümünde dil dikkati çeken diğer bulgulardandır [27,28].

Hipotansiyon ve ortostatik kan basıncı değişiklikleri, TŞS'lu hastaların hemen hepsinde görülen semptomlardandır. Burada görülen hipotansiyon gastrointestinal kayıplar, üçüncü boşluklarda sıvı birikimi, yaygın vazodilatasyon gibi birçok nedenin birleşmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Hastalarda en sık rastlanan EKG bulguları; sinüzal taşikardi, prematür ventriküler atımlar, 1° A-V bloklar, düzelmiş T dalgaları, nonspesifik ST-T dalgası değişiklikleridir [15].

Bulantı, kusma tablosunun sıklıkla eşlik ettiği bu tip hastalarda hematemez ve melana nadir görülmekle birlikte gaitada gizli kan testleri genellikle (+)'dir. Her ne kadar abdominal hassasiyet bulguları var ise de akut batın tablosuna rastlanmaz. Genellikle hepatomegaliye, bozuk karaciğer fonksiyon testleri eşlik etmektedir. Mikrovasküler yağlı değişiklikler, nonspesifik reaktif hepatik ve akut kolanjik karaciğer ince iğne biyopsisi materyallerinde en sık rastlanan bulgulardır.

Sistemik bir hastalık olan TŞS'nda etkilenen diğer bir organ da böbreklerdir. İdrar çıkışının azaldığı bu hastalarda beklendiği üzere BUN, kreatinin değerleri yükselmektedir. Akut tübüler nekroz gelişen hastalarda dializ kaçınılmaz olup olguların çoğuna piyüri eşlik etmektedir.

Rutin yapılması gereken jinekolojik muayenede intravaginal bir tamponun varlığı mutlaka araştırılmalı, varsa hemen çıkarılmalıdır. Jinekolojik muayenede vajinal ülserler, hiperemi, eksternal genital organlarda ve bilateral adneksiyal hassasiyet sık rastlanan bulgulardır.

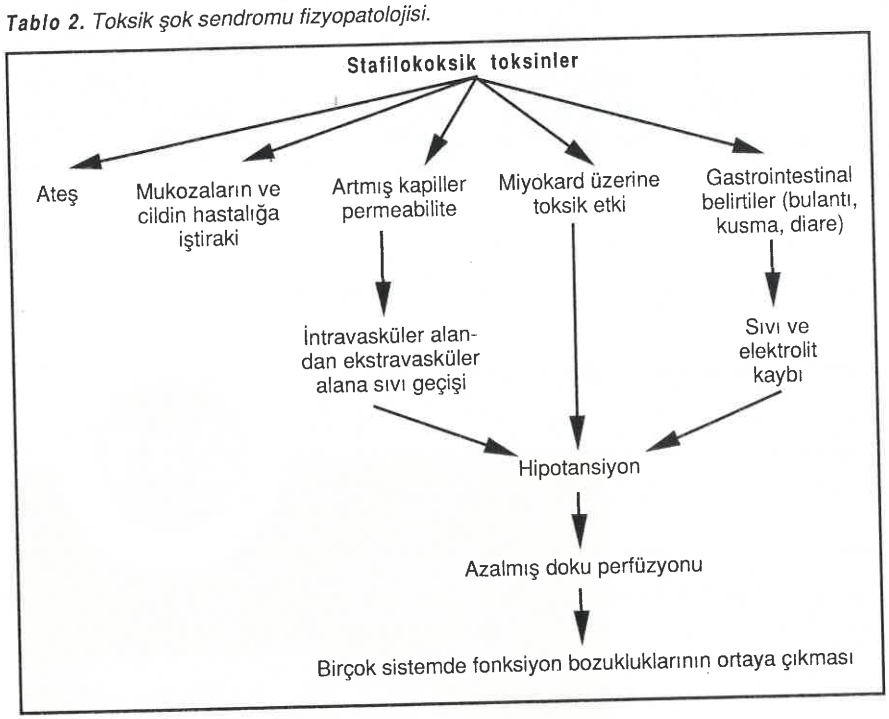
Nörolojik muayenede en sık rastlanan bulgu başağrısı olup, hemen her hastada bulunur. Bazen hastalarda ortaya çıkan ense sertliği, lomber ponksiyon ile ayırıcı tanı yapılmasını gerektirir. Serebrospinal sıvının incelenmesinde genellikle normal glikoz ve albümin seviyelerine rastlanırken nadiren lökosit sayısındaki artış dikkati çeker. Hastaların çoğunda günlerce süren ve sonra kaybolan, desoryantasyon, konfüzyon, halüsinasyon, ajitasyon gibi bazı nörolojik bozukluklar görülür. Beyin ödemi ve nonspesifik sinir sistemi değişiklikleriyle ortaya çıkan nadir ölüm olguları da bildirilmiştir.

Hastalık tablosuna eşlik eden diğer bir bulgu da nonspesifik laboratuar bulgularıdır. Kan tablosundaki düşük hematokrit değerlerine normokrom, normositer anemi eşlik eder. Nötrofil hakimiyeti olan lökositoz, nisbi lenfositopeni, orta derecede trombositopeni tablosu mevcuttur. Biyokimya tetkiklerinde sık rastlanan bulgular hiponatremi, hipokalsemi, hipoalbüminemi, hipokalemi, hipofosfatemi, hipomagnezemi ve hiperkalsitoninemidir. Hipotansif hastalarda ise artmış laktat seviyelerine bağlı olarak metabolik asidoz görülebilir[3,5,6,10,11,17,28,21-23,26,29-34] (Tablo 1).

Hastalığın fizyopatolojisi

TŞS'lu çoğu olguda etkenin koagülaz (+), beta laktamaz enzimi salgılayan *Staphilococcus aureus* suşları olduğu bilinmektedir. Hastalığın fizyopatolojisini başlatan

Tablo 2. Toksik şok sendromu fizyopatolojisi.



olayın bu bakterilerce ortama salgılanan "Toksik Şok Sendromu Toksini-1" (TŞST-1) olduğu kabul edilmektedir. Bu toksinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte dokular üzerine hem direkt, hem de sistemik etkisi olduğu kabul edilmektedir. İlgili toksin direkt hücre zarını tahrip ederek histamin, serotonin ve bradikinin gibi birtakım vazoaktif maddelerin salınımına neden olmaktadır. Ortama salınan bu inflamatuar maddeler endotelin harabiyeti, yaygın vazodilatasyon ve kapiller permeabilitenin artmasına sebep olmaktadırlar. Damar permeabilitesinin artmasıyla dolaşan sıvı hacmi azalmakta, doku perfüzyonunun azalmasıyla da doku hipoksisi ve metabolik asidoz ortaya çıkmaktadır.

Sol ventrikülün kasılma gücünün azalması da böbrek ve merkezi sinir sistemi bozukluklarının ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir.

Gastrointestinal sistem, cilt ve müköz membranlardaki değişikliklerin toksinin direkt tahrip edici özelliğinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir[2,5,8,9,12,13,17,19,22,23,27,28,30,31,35,36] (Tablo 2).

Ayırıcı tanı

Halen elimizde TŞS'unu teşhis edebilecek patognomik bir test veya laboratuar bulgusu olmadığı için, tanıya anamnez ve klinik ve laboratuar bulguları ile birlikte gidilmekte, bu da tanıda bazen yanılmalara sebep olmaktadır. Ayırıcı tanı yapılması gereken hastalar Tablo 3'-de görülmektedir.

Sekel

İyileşen hastalarda, hastalığın ortaya çıkışındna tahminen 5-12 gün sonra özellikle avuç içi ve ayak tabanında döküntüler, 7-10 gün sonra da tüm vücutta makülo-papüler tipte lezyonlar ortaya çıkmaktadır. Aslında geç dönemde bu hastaların yüzde kaçında sekellerin oluştuğu bilinmemekte, fakat nadir olduğu kabul edilmektedir. Yine hastalığın geç dönemlerinde tırnak ve saç dökülmesi ile muhtemelen uzun süren hipotansiyona bağlı olarak kronik böbrek yetersizliği ve periferik organ gangrenleri görülebilmektedir. Tek taraflı vokal kord paralizisi, diffüz miyopati, siyanotik ve soğuk parmaklar, Karpal tünel sendromu, nörolojik defektler, başağrısı, EEG bozuklukları literatürde bildirilen nadir sekellerdendir.

Nüks, intravaginal tampon kullanan bayanlarda daha sık görülürse de genellikle daha hafif seyreder. Bu sorun hastalığın ilk ortaya çıkışından birkaç ay sonra görülür ki, hastalık başladığı anda stafilokoklara duyarlı bir antibiyotik uygun dozda ve sürede kullanılırsa komplikasyonsuz atlatılabilir, ayrıca oral kontraseptif kullanımının da nüksleri azalattığı iddia edilmektedir[17,22,25].

Tedavi

TŞS'nun tedavisinde en önemli nokta, tanının erken dönemde konarak tedaviye derhal bir yoğun bakım servisinde başlanmasıdır. Tedavinin başlangıcında yeterli doku perfüzyonu sağlamak için, özellikle kristalloid tipi ve 12-15 litreye varan sıvı infüzyonu gerekebilmektedir. Buna rağmen yeterli doku perfüzyonu sağlanamıyorsa, vazopressör ajanlar denenmelidir. Bu amaçla dopamin, doza bağımlı, α ve β adrenerjik etkileri dolayısıyla ilk tercih edilen ilaçtır. Ayrıca bu ilaç sayesinde miyokardın oksijen ihtiyacı artmadan kasılma ve atım gücü belirli oranda artabilmektedir.

Staphilococcus aureus adlı etkenin sebep olduğu tüm odaklar ortaya konmalı ve kişi eğer intravaginal diyafram veya tampon kullanıyorsa derhal çıkartılmalıdır. Diğer hastalarda ise lokalize bir abse ya da geçirilmiş operasyonlara ait cilt altı hematomu ve/veya absesi olup olmadığı araştırılmalı, bulunduğunda derhal drene edilerek kültür antibiyogram alınmalıdır. Hastaya, teşhis konulduktan sonra süratle ve yüksek dozda stafilokok suşlarına etkili antibiyotik başlanmalıdır. Tedavide etkinliği tartışmalı diğer bir ilaç ise kortikosteroidlerdir[24,25]. Bu hastaların yoğun bakım ünitelerinde takibi gerektiği için hastalara rutin idrar sondası, intraarteriyel, santral, venöz ve Swan Ganz kateterleri takılmalı, gerektiğinde ven-

Tablo 3. Toksik şok sendromunda ayırıcı tanı.

Hastalık	İnsidans ve neden	Bulgular
TŞS	Özellikle menses halindeki bayanlarda olmak üzere fokal stafilokok infeksiyonu olan kişilerde	Hipotansiyon, multiorgan tutulumu, ateş, cilt döküntüsü ve geç dönemlerde soyulmalar, mukozalarda eritem
Kawasaki hastalığı	Genellikle 5 yaşından küçük çocuklarda, nadiren erişkinlerde	Nonpürülan servikal lenfodenopati, trombositoz, ateş, konjuktivada hiperemi, kardiyak sekeller.
Kızıl	A grubu beta hematolitik streptokoklarca oluşur, 2-8 yaş arasında görülür.	Ateş, tipik maküler eritem, kıvrım yerlerinde Pasti çizgileri, farenjit, yüksek ASO titreleri, el parmaklarında soyulma.
Kayalık dağlar hastalığı	Etkeni Riketsia Riketski, kenelere direk temasla oluşur.	Ateş, frontal bölgede başağrısı, konjunktivada hiperemi
Leptospiroz	Ratlara ve idrarlarına direkt temas ile meydana gelir.	Ateş, miyalji, peteşi veya purpura tarzında cilt lezyonları
Stevens-Johnson sendromu	Genellikle ilaç etkileşimi ve nüks eden herpes ile birliktedir.	İris, avuç içi, ayak tabanı lezyonları, konjunktivada inflamasyon, şiddetli oral infeksiyon

tilatör desteğinde oksijen verilmelidir. Nüks ihtimaline karşı hastalar eğitilmeli ve intravaginal araç kullanımından vazgeçirilmelidir[2,4,6,14,16,17,19-23,29-32-35].

TŞS'unun tedavisinde halen araştırma aşamasında olup suçları tartışmalı ajanlar ise şunlardır : Serbest oksijen radikalleri oluşumunu engelleyen E vitamini, katalaz gibi antioksidan maddeler[35], kuvvetli vazokonstriktör etkisi olan anjiotensin *(sistemik arteryal basıncı yükselterek)* [37], pentoksifilin *(anftienflamatuar etkisinden yararlanarak)* [36], fibronektin *(lökositlerin fagositoz gücünü artırarak),* naloksan hidroklorid *(sempatik tonüsü artırıp, parasempatik aktiviteyi inhibe ederek),* immünoterapi[24], siklosporin, polimiksin B *(endotoksini nötralize ederek)* [14] ve insan monoklonan antikorları[16].

Summary

Toxic schock syndrome is an acute febrile illness characterized by hypotension, rash, desquamation and multisytem illness. While most common in menstruating women, toxic shock syndrome also occures in men and nonmenstruating women. The disease is caused by the toxins produced by *Staphylcoccus aureus* organisms. Treatment primarily depends on fluid resusciation and supportive care. While the mortality rate is between 3-60 % the most frequent complication is the risk of recurrence, especially in women who go on to wear tampons.

Kaynaklar

1. Lanes SF, Rothman KJ: Tampon absorbancy, composition and oxygen content and risk of toxic shock syndrome. J Clin Epidemiol 43:1379, 1990.
2. Luce JM: Pathogenesis and management of septic shock. Chest 91:883, 1987.
3. Astiz ME, Tilly E, Rackow ED, Weil MH: Peripheral vasculer tone in sepsis. Chest 99:1072, 1991.
4. Williams GR: The toxic shock syndrome. BMJ 300:960, 1990.
5. Griffin GE: Parenteral nutrition in septic shock. J Antimicrob Chemother 23:176, 1989.
6. Todd JK: Therapy of toxic shock syndrome. Drugs 39:856, 1990.
7. Cole RP, Shakespeare PG: Toxic shock syndrome in scalded cildren. Burns 16:221, 1990.
8. Ruokonen E, Takala J, Karı A, Alhava E: Septic shock and multiple organ failure. Critical Care Medicine 19:1146, 1991.
9. Vuzevski VD, Joost V, Wagenvoort JHT: Cutaneous pathology in toxic shock syndrome. Int J Dermatol 28:94, 1989.
10. Bakır M, Topçu S, Dökmetaş İ: Kronik aktinomikoz infeksiyonu üzerine binmiş toksik şok sendromlu bir olgu. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 12:539, 1990.
11. Reingold AL: Toxic shock syndrome: An update. Am J Obstet Gynecol 165:1236, 1991.
12. Broscious SK: Toxic shock syndrome and its potential complications. Crit Care Nurse 11:28, 1991.
13. Bohach GA, Fast DJ, Nelson RD, Schlievent PM: Staphylococcal and streptococcal pyrogenic toxins involved in toxic shock syndrome and releated illnesses. Crit Rev Microbiol 17:251, 1990.
14. Lee PK, Deringer RJ, Novick RP, Schlievert PM: Fluid replacement protection of rabbits challanged subcutancous with toxic shock syndrome toxins. Infect Immun 59:879, 1991.
15. Schumacker PT: Peripheral vascular responses in septic shock. Chest 99:1057, 1991.
16. Malnick SDH: New treatments for septic shock. Postgrad Med 91:47, 1992.
17. Meeks GR, Lassiter CL: Management of toxic shock syndrome. Journal MSMA 7, 1990.
18. Olesen LL, Ejlertsen T, Nielsen J: Toxic shock syndrome following insertion of breast prostheses. Br J Surg 78:585, 1991.
19. Mc Clelland P, Bone JM, Davies H: Treatment of toxic shock. Lancet 338:1220, 1991.
20. Thurn JR: Septik şok. Sendrom 2:16, 1990.
21. Greenman RL, Immerman RP: Toxic shock syndrome. Postgrad Med 81:147, 1987.
22. Wright SW, Trott AT: Toxic shock syndrome: a review. Ann Emerg Med 17:268, 1988.
23. Bryner CL: Recurrent toxic shock syndrome. Am Fam Physician 39:157, 1989.
24. Putterman C: Modern approaches to the theraphy of septic shock. Am J Emerg Med 18:152, 1990.
25. Immerman RP, Greenman RL: Toxic shock syndrome. J Infect Dis 156:505, 1987.
26. Schearin RS, Boehlke J, Karanth S: Toxic shock-like syndrome assocated with Bartholin's gland abscess. Am J Obstet Gynecol 160:1073, 1989.
27. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C: Septic shock in humans. Ann Intern Med 113:227, 1990.
28. Resnick SD: Toxic shock syndrome: recent developments in pathogenesis. J Pediatr 116:321, 1990.
29. Nightingale SL: New requirements for tampon babeling. Am Fam Physician 41:999, 1990.
30. Bone RC: Sepsis and coagulation. An important link. Chest 101:594, 1992.
31. Fourrier F, Chopin C: Septic shock, multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation. Chest 1101:816, 1992.
32. Jones J, Mac Rae DL: Toxic shock syndrome. J Otolaryngol 19:211, 1990.
33. Sperber SJ, Blevins DD, Francis JB: Hypercalcitoninemia, hypocalcemia and toxic shock syndrome. Rev Infect Dis 12:736, 1990.
34. Spooner CF, Markowitz NP, Saravolatz LD: The role of tumor necrosis factor in sepsis. Clinical Immunology and Immunopathology 62:11, 1992.
35. Powell RJ, Machiedo GW, Rush BF, Dikdan GS: Effect of oxygen-free radical scavengers on survival in sepsis. Am Surg 57:86, 1991.
36. Waxman K: Pentoxifylline in septic shock. Crit Care Med 18:243, 1990.
37. Thomas VJ, Nielsen MS: Administration of angiotensin II in refractory septic shock. Crit Care Med 19:1084, 1991.