

Dünya Literatüründen Özetler

Abstracts from World Litterature

Necdet Kuyucu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Konjuge Pnömonokok Aşısının Kullanıma Girmesinden Önce ve Sonra Küçük Çocuklarda İnvazif Pnömonokok Hastalığı

Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al. JAMA. 2006;295(14):1668-1674

İki bin yılından bu yana 2-23 aylık çocuklara 7-değerli konjuge pnömonokok aşısı yapılmaktadır. Bu araştırmacılar yenidoğanlara ve çok küçük bebeklere rutin pnömonokok aşısının sağladığı potansiyel kitlesel immüniteyi belirlemek istemişler.

Veriler, 1997 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi tarafından geliştirilen program aracılığıyla 8 ABD eyaletinde yürütülen enfeksiyon hastalıkları surveyans sisteminden toplanmış. 1997-2004 tarihleri arasında geçen zaman 1997-2000 aşı öncesi, 2001-2004 aşı sonrası dönem olarak tanımlanmış. Bu zaman periyotları arasındaki bir yıllık dönem sigorta ve pratisyenler tarafından aşı kapsamı ile ilgili hasta kabulünde gecikme nedeniyle değerlendirilmeye alınmadı. Araştırmada ilgilenilen esas sonuç 0-90 günlük bebeklerdeki invazif pnömonokok hastalığının oranıdır. İnvazif pnömonokok hastalığı kanda, beyin omurilik sıvısında (BOS), plevral sıvısında, herhangi bir cerrahi yara yerinde veya kemikte veya eklem sıvısında pnömonokokun sebep olduğu enfeksiyon olarak tanımlandı.

Aşı öncesi dönemde 89, aşı sonrası dönemde 57 hastada invazif pnömonokok hastalığı saptanmış. Olguların demografik özellikleri aşı öncesi ve aşı sonrası dönemde benzerdi. Tüm olgular içinde % 64 bakteriyemi, % 18 pnömoni, % 15 menenjit ve % 2 kemik veya eklemlerle ilişkili enfeksiyon saptandı. Aşı öncesi ve aşı sonrası dönemde bu enfeksiyonların rölatif oranı benzer bulunmuş.

Bütün çalışma dönemi süresince invazif pnömonokok enfeksiyonu olan 44 yenidoğan (0-30 gün) vardı ve bunların üçte ikisinden fazlası (%

68) yaşamın ilk 6 günü meydana çıkmıştı. Araştırmacılar aşının kullanıma girmeden önce ve sonrasında her yıl canlı doğum sayısını kullanarak oranları belirlemişler. 0-90 günlük tüm bebekler arasında aşı öncesi dönemde 11.8/100,000 olan invazif pnömonokok hastalığı oranı, % 39 azalma ile aşı sonrası 7.2/100,000'a düşmüş. Yaşamın ilk 90 gününde oranlarda yaş gruplarına (ör., 0-30 gün, 31-60 gün gibi) bakmaksızın benzer azalmalar olduğu fark edilmiş.

0-60 günlük bebeklerdeki oran (7 değerli konjuge pnömonokok aşısı yapıp yapılmadığına bakmaksızın) 7.3/100000 canlı doğum 4.2/100,000'e azalmış. İnvazif pnömonokok enfeksiyonu oranları arasında farklılık siyah bebekler arasında aşının kullanıma girmesinden sonra 17.1/100,000'dan 5.3/100,000'a düşmesi ile çok daha çarpıcı olduğu saptanmış. Beyaz bebekler arasında azalma, istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde 9.6/100,000 iken 6.8/100,000 olarak bulunmuş.

Beklendiği gibi, invazif pnömonokok hastalıklarında azalma aşı serotiplerinin sebep olduğu enfeksiyonlarda meydana gelmiş. Aşı içinde bulunmayan serotiplere bağlı invazif pnömonokok hastalıkları oranlarında ise değişiklik olmamış. Araştırmacılar 7-değerli konjuge pnömonokok aşısının kullanıma girmesinin aşı yapılan çok küçük çocuklar arasında bile invazif pnömonokok hastalıklarının anlamlı düzeyde azalmasına sebep olduğu kanısına vardılar.

Çevirmen yorumu: Araştırmacıların işaret ettiği gibi, bu veriler pnömonokok konjuge aşısı almayan kişilerde invazif pnömonokok hastalığında anlamlı azalmalar olduğuna ait bilgilerimizi desteklemektedir. Diğer çalışmalar büyük çocuklar ve hatta yaşlılarda invazif hastalıkta düşüş olduğunu göstermektedir. Aşı almayan diğer bir hasta popülasyonunda invazif pnömonokok hastalığında düşüş olduğunun gösterilmesi, düşüşten

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Necdet Kuyucu
Mersin Üniversitesi
Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı
ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı
Mersin, Türkiye
Tel.: +90 324 337 43 00
Faks: +90 324 337 43 05
E-posta:
nkuyucu@mersin.edu.tr

aşının sorumlu olduğu hipotezini desteklemektedir. Ayrıca araştırmacılar insanı rahatsız eden sağlık farklılığını ortadan kaldıran siyah çocuklarda enfeksiyonun çarpıcı bir şekilde azaldığını vurgulamışlar. 7-değerli konjuge pnömokok aşısının ABD'den başka diğer ülkelerde, özellikle de ülkemizde invazif pnömokok hastalıklarının azalmasına benzer katkıları sağlayacağı kanısına varmak için henüz erkendir ve yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü 7-değerli konjuge pnömokok aşısı serotipleri ABD, Kanada ve Avrupa gibi ülkelerde % 70-88 oranında çocuklarda hastalık yapan serotipleri içerirken, Latin Amerikada < % 65 (1), ülkemizde sağlıklı taşıyıcılardaki serogrupları % 59 oranında (2) içermektedir.

Kaynaklar

1. Hausdorff WP, Bryant J, Paradiso PR, Siber GR. Which pneumococcal serogroups cause the most invasive disease: implications for conjugate vaccine formulation and use, part I. Clin Infect Dis 2000 ;30:100-21.
2. Bakir M, Yagci A, Akbenlioglu C, Ilki A, Ulger N, Soyletir G. Epidemiology of Streptococcus pneumoniae pharyngeal carriage among healthy Turkish infants and children. Eur J Pediatr. 2002 ;161:165-6.

Çocuklarda ve Adolesanlarda Meningokokal Hastalığın Klinik Ayrımı

Thompson MJ, Ninis N, Parera R, et al. Lancet. 2006;367:397-403.

Bu çalışmada amaç uygun klinik bulgulara sahip hastalarda meningokokal hastalığın gelişip gelişmeyeceğini belirlemektir. Meningokokal hastalığın hemorajik döküntü, meningismus ve bilinç değişikliği gibi klasik belirtilerin geç ortaya çıktığına inanılır ve çocuklar hastaneye getirildiğinde olmayabilir.

Bu veriler 1997-1999 yıllarında İngiltere surveyans sisteminden elde edildi. Olguların çoğunluğu organizmanın izolasyonu ile laboratuvar tarafından doğrulandı. Hastaların küçük bir grubu purpurik döküntü ile birlikte meningismus veya şok gibi bulgularla olası meningokokal hastalık olarak tanımlandı. Sonuçlar gizlenerek bir çok doktor tarafından prezantasyon ve klinik seyir yeniden şekillenerek her bir medikal kayıt gözden geçirildi.

Analiz grupları 103 eksitus, 345 yaşayan olgudan oluşturuldu. İlave klinik öykü, özellikle hastalığın başlangıcı ve tanı öncesindeki belirtiler hakkında bilgi sağlayan anketlerle ebeveynlerden toplandı.

Belirtilerin başlangıcından hastaneye başvuruncaya kadar geçen zaman 5-16 yaş grubundaki çocuklarda medyan 20-22 saat, 5 yaş altındaki çocuk ve süt çocuklarında medyan 13-14 saat kadar kısa idi. Çocukların sadece % 25'inde önceki 2 haftada belirtiler vardı ve bunların % 7'i tanıdan önceki haftada doktor tarafından görülmüş.

Beş yaşından küçük çocuklarda ateşin ilk belirti olduğu fark edildi. Büyük çocuklarda baş ağrısı ilk belirtiydi.

Kusma, bulantı ve iştahsızlık gibi diğer bulgular mevcuttu, ancak araştırmacılar bunların hiç birisinin meningokokse mi için kesin olmadığını fark ettiler ve bu bulguların kritik düzeyde hasta olmayan çocuklarda sık olduğunu belirttiler. Klasik bulgular gelişmeden önce, çocukların çoğunda el ve ayaklarda soğuma (% 35-47), bacak ağrısı (%31-63), ve solgunluk veya deride beneklenme (% 17-21) gibi basit bir çocuk hastalığına bağlanmayacak bulgular görülür.

Döküntü genellikle meningokokal hastalığın ilk bulgusudur, meningismus ve nörolojik değişiklikler daha sonra gelişir. Araştırmacılar belirtilerin progresyonunun hastanın yaşı ile uygunluk gösterdiklerini fark ettiler ve meningokokal hastalığın sonraki çok klasik bulgularından biri de ateşi sepsisin takip etmesidir. Büyük yaş grubundaki çocuklarda (15-16 yaş) olguların büyük bir kısmında meningismus döküntü öncesindedir. Tüm çocuklarda döküntünün başlaması için ortalama süre 13 saattir. Çocukların % 72'inde döküntü öncesinde sepsisin en az bir bulgusu mevcuttu. Ancak, bu bulgu ortalama 8. saatte (döküntüden önceki 5 saat önce) ortaya çıkmakta.

Araştırmacılar, sepsis belirtilerinin üçlü bulgusunun, soğuk el ve ayaklar, bacak ağrısı ve anormal deri rengi, meningokokal hastalığı olan hastalarda klinik oturmadan önceki alarm edici belirtiler olduğunu vurguladılar. Meningokokal hastalığın klasik belirtileri sonra ortaya çıkar ve enfeksiyonun erken dönemlerinde olmamaları beklenmelidir ve bu yüzden bu klasik bulguların olmamasına güvenilemez.

Çevirmen yorumu: Araştırmacılarında belirttiği gibi, sepsis bulgularının erken tahmin ettirici bulgular olarak önermelerine rağmen bu çalışma bu bulgular onların pozitif kestirim değerini hesaplamasına izin vermez. Çünkü bu bulgu ve belirtilerin hasta çocukların tümünde ne sıklıkta meydana geldiğine bakılmamış. Sepsis bulgularından herhangi birisinin varlığı hastayla ilgilenen birisinin bir an düşünerek çok daha agresif değerlendirme yapmasının gerekliliği güvenle söylenebilir. Bu çalışmanın gücü hastalığın ilerlemesi ile oldukça geç çıkması beklenmesi gerektiğinden dolayı hasta değerlendirilirken meningokokal hastalığın klasik bulgularının yokluğunun güvenilmez olduğunu göstermesidir.

Sepsis Riski Taşıyan Yenidoğanlarda Ampisilin ve Gentamisin ile Karşılaştırıldığında Ampirik Ampisilin ve Sefotaksim Kullanımı Neonatal Ölüm Riskinde Artış ile Birliktedir

Clark RH, Bloom BT, Spitzer AR, Gerstmann DR
Pediatrics. 2006; 117:67-74.

Bu araştırmacılar yenidoğanlarda ampirik antibiyotik tedavisi için ampisilin ile birlikte sefotaksim mi gentamisin mi daha uygun olduğunu araştırmışlardır. Araştırma-

cıların bu konudaki merakı kısmen, daha önce yapılan ve ampisilin + sefotaksim ile tedavi edilen bebeklerde fungal sepsis riskinin arttığını gösteren bir çalışmaya dayanmaktadır.

Bu çalışmada ampisilin + sefotaksim ile tedavi olan yenidoğanların ampisilin+gentamisin ile tedavi olanlara göre kurtulma oranlarının benzer olup olmadığını belirlemek amacıyla büyük bir çok merkezli veri tabanı kullanılmıştır. Tüm yenidoğanlar ilgili merkezde doğmuş ve doğumdan sonraki 72 saat içinde antibiyotik tedavisi başlanmıştır. Gestasyon yaşı, ırk, anne yaşı, doğum ağırlığı, Apgar skorları, oksijen ihtiyacı, doğum şekli, grup B streptokok durumu, diğer enfeksiyonlar, konjenital anomaliler ve solunum desteğinin ve infant depresyonunun (asfiksiye bağlı) dereceleri değişkenler olarak göz önüne alınmıştır.

Veri tabanı kullanılarak araştırmacılar yaşamın ilk üç gününde ampisilin tedavisi alan 160,000 den fazla infant belirlemişlerdir. Çalışma kohortu birlikte gentamisin veya sefotaksim de alan ve veri hastanelerinden birinde doğanlara indirgindikten sonra 128,000 den fazla bebek kalmıştır. Hastaların % 19'u ampisilin + sefotaksim tedavisi almıştır.

Bivaryant analizde ampisilin + sefotaksim tedavisi alan yenidoğanlar ampisilin + gentamisin alanlarla karşılaştırıldığında ölüm oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (% 4.7 vs % 2.3). Bu yenidoğanların başka bir kuruma ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine transfer sıklığının da biraz daha yüksek (% 13.9 vs % 12.4) olduğu görülmüştür.

Daha sonra bivaryant analizlerde iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren değişkenlerle multivaryant lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Aşağıdaki faktörlerin bağımsız olarak artmış ölüm hızıyla ilişki gösterdiği saptanmıştır: küçük gestasyon yaşı (NICU transferi sırasında yardımcı ventilasyon ihtiyacı), asfiksi öyküsü, major anomali, ve ampisilin + sefotaksim kullanımı.

Diğer bağımsız risk faktörleriyle karşılaştırıldığında ampisilin + sefotaksim kullanımının daha düşük bir odds oranı (OR) değerine sahip olduğu tespit edilmiştir. Örneğin, ölüm için düzeltilmiş OR değeri yardımcı ventilasyon için 9.4 (% 95 GA 8.1-10.9), major anomali için 5.1, asfiksi öyküsü için 4.9, ve ampisilin + sefotaksim kullanımı için 1.5 (% 95 GA 1.4-1.7) olarak bulunmuştur. Ek modellerde çalışma grubu gestasyon yaşına göre gruplara ayrıldığında (her biri 4'er haftalık 5 grup, örn. 23-26 hafta, vs) ampisilin + sefotaksim tedavisi için OR 1.0 ile 2.0 arasında değişmektedir. Araştırmacılar sonuç olarak, ciddi bakteriyel enfeksiyon riski taşıyan yenidoğanlarda ampirik tedavi olarak ampisilin + sefotaksim kullanımının artmış ölüm riski ile ilişkili olabileceği çıkarımına varmışlardır.

Çevirmen Yorumu: Bu makalede "ilişki" ve "neden-sellik" arasındaki fark vurgulanmaya çalışılmıştır. Araştırmacılar bu ilişkiyi randomize bir şekilde test edebilecek geniş bir klinik çalışmanın yapılamadığını ifade etmiştir ve

bu gerçekten doğru olabilir. Belirttikleri gibi, ampisilin + sefotaksim kullanımı ile olan ilişkiyi açıklayabilecek başka şüphe edilmeyen faktörlerin her zaman olma olasılığı mevcuttur. Bununla birlikte, bu veriler yenidoğanlar tedavi edilirken ilaç seçiminde doktorun biraz daha düşünmesini gerektirmektedir.

Akut Pyelonefrit Sonrası Primer Vezikoüreteral Reflü ve Üriner Antibiyotik Profilaksisinin Klinik Önemi: Çokmerkezli, Randomize, Kontrollü bir Çalışma

Garin EH, Olavarria F, Nieto VG, Valenciano B, Campos A, Young L. Pediatrics. 2006;117:626-32.

Üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) olan, özellikle pyelonefrit geçiren, çocukların tedavisindeki güncel tartışmalardan birisi vezikoüreteral reflüsü (VUR) olan çocuklarda daha sonraki ÜSE larını engellemek için antibiyotik profilaksisi gerekip gerekmediğidir. Araştırmacılar antibiyotik profilaksisinin gerçekten ÜSE larını ve bu yolla renal kortikal hasarı engelleyip engellemediğini inceleyen hiçbir kontrollü çalışma olmadığını vurgulamışlardır. Bu 4 merkezde yürütülen uluslar arası, randomize, kontrollü çalışmada pyelonefrit tanısı alan çocuklarda antibiyotik profilaksisinin sonraki ÜSE sıklığını azaltıp azaltamayacağı araştırılmıştır.

Hastalar 1998 ile 2003 yılları arasında çalışmaya dahil edilmiştir. Üç aylıkla 18 yaş arasında, vücut ısısı > 38.50°C, idrar incelemesinde büyük büyütmede > 10 lökosit olan ve idrar kültüründe > 100,000 koloni/mL bakteri üremesi olan hastalar dimerkaptosüksinik asit (DMSA) incelemesine alınmış ve sadece DMSA sonucu pozitif olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir ("pyelonefrit" bu şekilde tanımlanmıştır). Bilinen yüksek derece (Evre IV veya V) reflüsü ve sonuçları etkileyebilecek başka ürolojik disfonksiyonu veya anomalisi olan çocuklar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya alınan hastalarda daha sonra reflü varlığı ve derecesini belirlemek üzere voiding sistoüretrogram (VSUG) yapılmıştır. Olgular daha sonra profilaksi alan (merkeze göre sulfametaksazol/trimetoprim veya nitrofurantoin) ve profilaksi almayan şekilde iki gruba randomize edilmiştir. Analizler her biri eşit sayıda hasta içeren 4 grup için (VUR olan ve olmayan ve profilaksi alan ve almayan) yapılmıştır.

Antibiyotik profilaksisine alınan hastalar 1 yıl boyunca tedavide kalmıştır. Tümüne başlangıçta VSUG, renal USG ve DMSA incelemesi yapılmıştır. VSUG ve renal USG 1 yıllık gözlem süresinin sonunda tekrarlanmıştır. DMSA incelemesi başlangıçtan 6 ay sonra ve ayrıca hasta ateşli ÜSE geçirdiği dönemlerde tekrarlanmıştır. Yılda dört kez poliklinik kontrolü ve idrar kültür incelemesi yapılmıştır.

VUR olan 113 hasta saptanmış, bunların 55'i profilaksi grubuna randomize edilmiştir. VUR olmayan 105 hastanın da 45'i profilaksi almıştır. Yaş ortalaması grubuna göre 2 ile 3 arasında değişmektedir.

Posthoc kuvvet analizinde çalışmanın gruplar arasında \geq % 20 farkı saptayabileceği tespit edilmiştir. VUR olan 113 hastadan % 16 sında grade I, % 50 sinde grade II ve % 33'ünde grade III VUR saptanmıştır. Tüm grubun sadece % 20 sinde rekürrent ÜSE gelişmiştir. VUR olan hastalarda rekürrent ÜSE sıklığı, profilaksi alanlarda % 21.4 ve almayanlarda % 24.4 olmak üzere benzer bulunmuştur. VUR olmayan hastalarda, profilaksi alanlarda % 8.9 almayanlarda % 24.3 oranda rekürrent ÜSE saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Genel olarak hastaların sadece % 5.5 inde ikinci bir pyelonefrit atağı saptanmış ancak VUR olan ve olmayan gruplar arasında pyelonefrit tekrar sıklığı açısından fark bulunmamıştır (sırasıyla, % 7 ve % 4). Kontrol DMSA incelemelerinde hastaların % 6 sında yeni skar gelişimi ortaya çıkmış ancak profilaksi alan hastalarda skar formasyonunda azalma tespit edilmemiştir. Araştırmacılar sonuç olarak, VUR (evre I-III) nun artmış pyelonefrit riski taşımadığı ve antibiyotik profilaksisinin pyelonefrit rekürrensi veya renal skar gelişimini engellemediği çıkarımına varmışlardır.

Çevirmen Yorumu: Bu çalışmanın prospektif ve randomize olması ve çok gruplu tasarlanması gibi pek çok güçlü yanı mevcuttur. Takip hem süre hem de görüntüleme açısından çok ayrıntılı yapılmıştır. Çalışmanın tek kısıtlaması sonuçların daha büyük derece (evre IV ve V) reflüsü olan çocuklara genellenememesidir. Eşlik eden bir yorum yazısında(1) Wald, ÜSE ve pyelonefrit tanı ve tedavisinde varılan bilgileri ve VUR' lu çocukların profilaksiye alınması hususundaki verileri ayrıntılı olarak derlemiştir. Bu araştırmacının dikkat çektiği gibi, yukarıda özetlenen çalışma bu hastaların gelecekte nasıl tedavi edilmesi gerektiği konusunda ek tartışmalara yol açacağı şüphesiz olan çok değerli bilgiler sağlamıştır. Ancak, konu hakkında henüz son söze ulaşılmış da değildir.

Kaynak

1. Wald ER. Vesicoureteral reflux: the role of antibiotic prophylaxis. Pediatrics. 2006;117:919-22.