



Çocuk Enfeksiyon Dergisi

Journal of Pediatric Infection

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayın Organıdır/Official Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society

6. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi

20-22 Mayıs 2009
Hilton Otel-Ankara

Editör / Editor

Mustafa Hacimustafaoğlu

Editör Yardımcıları / Associate Editors

Emin Sami Arsoy, Mehmet Ceyhan, Ergin Çiftçi, Ateş Kara, Ayper Somer

cilt/volume 3
özel sayı/supplement
Mayıs/May 09

1

Çocuk Enfeksiyon Dergisi

Journal of Pediatric Infection

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayın Organıdır/Official Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society

Editör / Editor

Mustafa Hacimustafaoğlu, Bursa, Türkiye

Editör Yardımcıları / Associate Editors*

Emin Sami Arısoy, Kocaeli, Türkiye

Mehmet Ceyhan, Ankara, Türkiye

Ergin Çiftçi, Ankara, Türkiye

Ateş Kara, Ankara, Türkiye

Ayper Somer, İstanbul, Türkiye

Biyoistatistik Danışmanı / Biostatistical Consultant

İsmet Kan, Bursa, Türkiye

İlker Ercan, Bursa, Türkiye

Uluslararası Bilimsel Danışma Kurulu / International Scientific Editorial Board*

Necle Akçakaya, İstanbul, Türkiye

Necmi Aksaray, Adana, Türkiye

Emre Alhan, Adana, Türkiye

Mustafa Bakır, İstanbul, Türkiye

Yıldız Camcioğlu, İstanbul, Türkiye

Bülent Cengiz, Ankara, Türkiye

Şükrü Cin, Ankara, Türkiye

Suat Çağlayan, İzmir, Türkiye

Solmaz Çelebi, Bursa, Türkiye

Haluk Çokuğraş, İstanbul, Türkiye

Ülker Doğru, Ankara, Türkiye

İbrahim İldırım, Bursa, Türkiye

Erdal İnce, Ankara, Türkiye

Najwa Khuri-Bulos, Amman, Jordan

Emine Kocabaş, Adana, Türkiye

N. Zafer Kurugöl, İzmir, Türkiye

Necdet Kuyucu, Mersin, Türkiye

Orin Levine, Baltimore, Maryland, USA

Saime Ülker Öneş, İstanbul, Türkiye

Cihangir Özkinay, İzmir, Türkiye

F. Ferda Özkinay, İzmir, Türkiye

Metehan Özen, Malatya, Türkiye

Özer Pala, Edirne, Türkiye

Ayşe Palanduz, İstanbul, Türkiye

Nuran Salman, İstanbul, Türkiye

A. Gülten Seçmeer, Ankara, Türkiye

Müjgan Sıdal, İstanbul, Türkiye

N. Gönül Tanır, Ankara, Türkiye

Mehmet Turgut, Adana, Türkiye

Gülнар Uysal, Ankara, Türkiye

Fadıl Vardar, İzmir, Türkiye

İşık Yalçın, İstanbul, Türkiye

Reklam Sorumlusu / Advertising Counselor

Emre Alhan, Adana, Türkiye

* Soyadı sırasına göre yazılmıştır. / Listed according to the surnames.

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yönetim Kurulu adına

Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Owner - On behalf of Pediatric Infectious Diseases Society

Mustafa Hacimustafaoğlu

Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı yayınlanır.

It is published quarterly in March, June, September and December



Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yönetim Kurulu
Executive Committee of Pediatric Infectious Diseases Society

Başkan / President
Ülker Doğru

Önceki Başkan / Former President
Necla Akçakaya

Gelecek Başkan / Future President
Mustafa Hacimustafaoğlu

Genel Sekreter / General Secretary
İbrahim İldırım

Üyeler / Members*
Yıldız Camcioğlu
Mehmet Ceyhan
Fadıl Vardar

* Soyadı sırasına göre yazılmıştır.

* Listed according to the surnames.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Editör: Prof. Dr. Mustafa Hacimustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

16059, Görükle, Bursa

Tel : +90 224 442 87 29

Faks : +90 224 442 87 49

E-mail : mkemal@uludag.edu.tr

vildancesur_82@hotmail.com (Sekreterlik)

vildancesu@gmail.com



Yayınevi/Publisher

Aves Yayıncılık

Adres: Kızılelma cad. 5/3 34096 Fındıkzade-İstanbul

Tel : 0212 589 00 53 Fax : 0212 589 00 94

E-mail: info@avesyayincilik.com

Web sayfası: www.avesyayincilik.com

Baskı : Özgün Ofset Tic.Ltd.Şti.

Basım Tarihi: Mayıs 2009

Yayın Türü: Yerel Süreli Yayın

ISSN 1307-1068



Çocuk Enfeksiyon Dergisi

Journal of Pediatric Infection

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayın Organıdır/Official Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society

Amaç ve Kapsam

Çocuk Enfeksiyon Dergisi (Journal of Pediatric Infection), Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin bilimsel içerikli resmi yayın organıdır; Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı yayınlanmaktadır. İlaveten Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi için bir ek sayı yayınlanmaktadır. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*'nin hedefi çocuk sağlığı ve hastalıkları alanında bilimsel açıdan yüksek nitelikli araştırma makalelerini yayınlamaktır. Ayrıca derleme, editör görüşü, editöre mektup, olgu sunumları ve eğitim amaçlı bilimsel yazılar (tanınız nedir?, rutinler, soru-cevap, klinik ipuçları, dünya literatüründen haberler) de kabul edilmektedir. Yayın dili Türkçe ve İngilizce olan bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik (peer-review) ilkelerine dayanan bir dergidir.

Çocuk Enfeksiyon Dergisi EMBASE, SCOPUS, CINAHL, Gale/Cengage Learning, EBSCO, Index Copernicus, DOAJ ve TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini veri tabanlarında dizinlenmektedir.

Abone İşlemleri

Dergiye abone olmak isteyen kişiler Editöre başvurmalıdır.

Editör: Prof. Dr. Mustafa Hacimustafaoğlu

Adres: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Görükle-Bursa

Telefon: 0224 442 88 75, 0224 442 87 29 (sekreterlik)

Fax: 0224 442 87 49 (sekreterlik)

E-mail: mkemal@uludag.edu.tr - vildancesur_82@hotmail.com - vildancesu@gmail.com

Web: www.cocukenfeksiyon.org

Baskı İzinleri

Baskı izinler için başvurular Editöre yapılmalıdır.

Adres: Uludağ Üniversitesi Görükle Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Görükle-Bursa

Telefon: 0224 442 88 75, 0224 442 87 29 (sekreterlik)

Fax: 0224 442 87 49 (sekreterlik)

E-mail: vildancesur_82@hotmail.com - vildancesu@gmail.com

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular editöre veya reklam sorumlusuna yapılmalıdır.

Reklam Sorumlusu: Emre Alhan

Adres: Çukurova Univ. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Adana

Telefon: 0322 338 72 40

Faks: 0322 338 70 82

E-mail: ealhan@cu.edu.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi kısmına dergi sayfalarından, www.cocukenfeksiyon.org internet adresinden ve Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları sekreterliğinden ulaşılabilir.

Dergimizde asit içermeyen kağıt kullanılmaktadır.

Aims and Scope

Journal of Pediatric Infection is the scientific official journal of the Society of Pediatric Infectious Diseases. It is published quarterly in March, June, September and December. Moreover, an additional issue is published for the Congress of National Pediatric Infection Diseases. The aim of the *Journal of Pediatric Infection* is to publish high quality scientific research papers about pediatric health and disease. Also review articles, editorial reviews, letters to the editor, case reports and training oriented scientific articles (what is your diagnosis?, routines, questions-answers, clinical clues, news from world literature) are accepted. Publishing language is both Turkish and English. The editorial policy of the journal is based on independent, unbiased, and double-blinded peer-review.

Journal of Pediatric Infection is indexed in EMBASE, SCOPUS, CINAHL, Gale/Cengage Learning, EBSCO, Index Copernicus, DOAJ and TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini databases.

Subscription Information

The people who want to subscribe for the journal should apply to the Editor.

Editor: Mustafa Hacimustafaoglu, MD,

Address: Uludag University Medical School, Department of Pediatric Infection Diseases Gorukle – Bursa

Telephone: 0224 442 88 75, 0224 442 87 29 (secretary)

Fax: 0224 442 87 49 (secretary)

E-mail: mkemal@uludag.edu.tr - vildancesur_82@hotmail.com - vildancesu@gmail.com

Web: www.cocukenfeksiyon.org

Publishing Permissions

Applications for publishing permissions should be sent to the Editor.

Address: Uludag University Medical School, Department of Pediatric Infection Diseases Gorukle – Bursa

Telephone: 0224 442 88 75, 0224 442 87 29 (secretary)

Fax: 0224 442 87 49 (secretary)

E-mail: vildancesur_82@hotmail.com - vildancesu@gmail.com

Advertising

Applications for advertisements should be sent to the Editor or advertisement officer.

Advertisement Officer: Emre Alhan

Address: Cukurova University Medical School, Department of Pediatric Health and Diseases, Adana

Telephone: 0322 338 72 40

Fax: 0322 338 70 82

E-mail: ealhan@cu.edu.tr

Instructions to the Authors

Instructions to the authors can be accessed from the journal pages, the web site of the journal at the address www.cocukenfeksiyon.org, and the secretary of Pediatric Infectious Diseases.

The journal is published on acid-free paper.



Çocuk Enfeksiyon Dergisi

Journal of Pediatric Infection

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayın Organıdır/Official Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society

Yazarlara Bilgi

Genel Bilgiler

Çocuk Enfeksiyon Dergisi (Journal of Pediatric Infection), Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin bilimsel içerikli resmi yayın organıdır; Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı yayınlanmaktadır. İlaveten Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi için bir ek sayı yayınlanmaktadır. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi'nin hedefi çocuk sağlığı ve hastalıkları alanında bilimsel açıdan yüksek nitelikli araştırma makalelerini yayınlamaktır. Ayrıca derleme, editör görüşü, editöre mektup, olgu sunumları ve eğitim amaçlı bilimsel yazılar (tanınmış nedir?, rutinler, soru-cevap, klinik ipuçları, dünya literatüründen haberler) da kabul edilmektedir. Yayın dili Türkçe ve İngilizce olan bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik (peer-review) ilkelere dayanan bir dergidir.

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi'nde; özellikle çocuk enfeksiyon hastalıkları alanında yazılan yazılara ve hastalıklarla ilgili konularda orijinal makaleler, derleme, olgu bildirisi, editöre mektup ve kongre özetleri yayımlanır.

1- Yazarların dergide yayınlanmak üzere kabul edilmesi için; özgün, dikkate değer ve bilimsel düzeyde olması gerekir. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. İngilizce yazılar Türkçe özet olmak kaydıyla basılmaya uygun kriterleri taşıdığı takdirde yayımlanabilir.

2- Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce bir kongrede tebliğ edilmiş çalışmalar bu durum belirtilmek koşuluyla kabul edilir. Yazarlar dergide yayınlanan yazıların yayın haklarını dergide devredebileceklerini yazılı olarak beyan ederler. Bu durumlar tüm yazarlarca imzalanan ve yayın için editöre başvuru mektubunda belirtilir.

3- Makalelerin formatı Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org>) kullarına göre düzenlenmelidir.

4- Dergide yayınlanacak yazılar araştırma ve yayın etiğine uygun olmalıdır. Deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için insan ve hayvan hakları ile ilgili uluslararası anlaşmalarla uygun etik kurul raporu (Helsinki Declaration of 1975, revised 2002-<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm> ve "Guide for the care and use of laboratory animals - www.nap.edu/catalog/5140.html) ve hastaların çalışmada bilgilendirildiklerine ve olurlarının alındığına dair onay formu gereklidir.

5- Tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılmıdır. Araştırmalara yapılan kısmi de olsa nakdi ya da aynı yardımları hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarına yapıldığı dipnot olarak bildirilmelidir.

6- Yayınlanan bütün yazıların içerikli yazarların görüşlerini yansıtır, hiçbir şekilde editör ve yayıncı sorumlu değildir. Dergide gönderilen yazılara telif hakkı ödenmez.

7- Yayınlanmak üzere gönderilen bütün makalelerin dergimiz yazım kullarına titizlikle uyularak hazırlanmış olması gerekir. Yayınlanmak üzere gönderilen yazılar en az iki danışman (hakem) tarafından değerlendirildikten sonra yayınlanması uygun görülürse dergide basılır. Editörler konunun özelliğine göre gerekli gördüğünde, yazıyı yayın kurulunda veya danışma kurulunda yer alan hakemler dışında hakemlere gönderebilir. Yayına kabul edilmeyen yazılar geri gönderilmez, yazarlar bu konuda bir hak iddia edemez. Editörlerin yazının mesajını değiştirmeyen düzeltmeleri ve kısaltmaları yapma yetkisi vardır.

8- Editörler yayın koşullarına uymayan yazıları yayınlamamak, düzeltmek veya kısaltmak üzere yazarlara geri göndermek, ayrıca yazıları biçim olarak düzenlemek yetkilerine sahiptir. Yazarlar; Türkçe ve İngilizce dili açısından olduğu gibi, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile düzeltmelerin editörlerce yapılmasını kabul etmiş sayılır.

9- Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir. Yazıların Türk Dil Kurumu sözlüğüne ve Yeni Yazım Kılavuzuna uygun olması gerekir. Yazarlardan Türkçe terim kullanılması konusunda dikkatli ve özenli olmaları beklenir. Anatomik terimlerin Latinceyi kullanılmıdır. Gündelik tip diline yerleşmiş terimler ise okudukları gibi Türkçe yazım kullarına göre yazılmıdır. Yazar tarafından yabancı dilledeki şekli ile yazılması istenen terimler tırnak içinde belirtilmelidir. Kısaltmalar yazı içinde ilk geçtiği yerde açıklanmalıdır. Yazı içinde kısaltma şeklinde verilecektir. Metin içinde kullanılan Latince mikroorganizma adı daha sonraki kullanılışlarında cins adının ilk harfi kullanılarak kısaltılmıdır. Streptococcus pneumoniae/S.

Pneumoniae gibi. Streptokok, stafilokok gibi dilimize yerleşmiş adlar ve antibiyotik adları Türkçe yazılmıdır. Yanında birim gösterilmeyen ondan küçük sayılar yazı ile yazılmalı, rakam ile yazılan sayılardan sonraki takılar kesme işareti ile ayrılmalı; yedi çocuk, olguların 12'si gibi. Yüzde (%) işaretinden veya birimli sayılardan sonra boşluk bırakılmıdır; % 95,12 ml gibi. Cümleye zorunluluk olmadıkça rakam ile başlanmamalı, rakam sözle olarak ifade edilmelidir.

10- Derginin bir sayısında, ilk isim olarak bir yazının üçten fazla eseri basılmamalıdır.

Yazım Formu

Yazılar standart A4 kağıda bilgisayar ile standart 11 punto, Times News Roman karakterinde, çift aralıklı olarak yazılmalı, fotoğraf, grafik ve şemaların birlikte 3'er kopya gönderilmelidir. Fotoğraf, grafik ve şemaların her biri ayrı sayfaya yerleştirilmelidir. Yazıların hakemlere gönderilecek iki kopyasında kesinlikle yazara ait ad, soyad, adres gibi bilgiler bulunmamalıdır. Ek olarak yayın metni IBM uyumlu bilgisayar programında (Microsoft Windows, en az Word 98) hazırlanmış ve 3,5 inçlik HD diskete veya taşınabilir belleğe kaydedilmiş olarak 1 kopya gönderilmelidir.

Sayfanın her iki tarafından 2,5 cm boşluk bırakılmalı, sayfalara başlık sayfasından başlayarak sırayla numara verilmelidir. Sayfa numarası her sayfanın sağ üst köşesine yazılmıdır. Orijinal makaleler 16, derlemeler 10, olgu bildirimleri 8, editöre mektuplar 2 sayfa geçmemelidir.

Başlık sayfası: Yazının başlığı metne uygun ve kısa olmalıdır. Yazının Türkçe başlığının altında parantez içinde belirtilen İngilizce başlığı başlıkta uyumlu olmalıdır. Bütün yazıların açık adı ve soyadları, akademik ünvanları, adresleri alt alta olacak şekilde belirtilmelidir. Çalışmanın yapıldığı klinik, departman, enstitü ve kuruluşun adı ve adresi belirtilmelidir. Çalışma, daha önce bir kongre yada sempozyumda bildirilerek sunulmuş ise belirtilmelidir. Yazışma adresi: yazışmaların yapıldığı yazarın adı, tam posta adresi, telefon, faks numaraları ve elektronik posta adresi yazılmıdır. Yazının kısa başlığı (maksimum 50 harf) bu bölüme eklenmelidir. Gerek duyuluyorsa teşekkür yazısı bu kısma da eklenmelidir. Teşekkür yazısı ayrıca referanslardan önce tekrar eklenmelidir.

Özet: Türkçe ve İngilizce özet, derleme ve özgün makaleler için 250, kısa makale vaka takdimleri için 150 kelimeyi geçmemeli, Yazının 50 karakteri geçmeyecek kısa başlığı yazılmıdır. İngilizce başlık ve özet, Türkçe başlık ve özetle eşdeğer olmalıdır. Özet, çalıştırma ve araştırmanın amacını ve kullanılan yöntemleri kısaca belirtmeli, ana bulguların varlığını destekleyecek ölçüde ayrıntılara değinilmelidir. Özet: amaç, gereç ve yöntem, bulgular ve sonuç bölümlerini kısaca içerecek şekilde kurgulanmalıdır. Türkçe ve İngilizce özetlerin altında anahtar kelimeler (Key words) yazılmıdır.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetin altında Index Medicus Medical Subject Headings (MESH) uygun olarak en fazla beş adet olmalıdır. Yeni jöntemler için Index Medicus tıbbi konu başlıklarına ait terimler yoksa var olan terimler kullanılabilir.

Özgün Makale: Özgün makalelerde giriş, gereç ve yöntem, sonuçlar, tartışma, kaynaklar; olgu bildirimlerinde giriş, olgu (ları) bildirimi, tartışma kaynaklar bölümleri yer almalıdır.

Giriş: Makalenin amacı, çalışma ve gözlemin gerekçesi özetlenmelidir. Çalışmanın verileri veya varılan sonuçları burada açıklanmamalıdır.

Gereç ve Yöntem: Deneysel ve klinik araştırmalar için etik kurul karar yazılı belirtilmelidir. Yerleşmiş yöntemler için kaynak gösterilmeli, yeni yöntemler için kısa açıklama verilmelidir. İstatistiksel Analiz: Yöntem bölümünün son paragrafında, kullanılan istatistiksel analizlerin neler olduğu ver aritmetik ortalamaya veya orandan sonra (+) işareti ile verilen değerlerin ne olduğu belirtilmelidir.

Bulgular: Bulgular net ve anlaşılabilir şekilde yazılmalı, biçimde verilmelidir. Tablo ile belirtilen bilgilerin metinde gereksiz tekrarı kaçınılmalıdır. Tablo, başlık ve dipnotları ile birlikte, makale metninden ve referanslardan sonra her tablo ayrı bir sayfada olmak üzere yazılmıdır. Tablo, metin içinde geçtikleri sıraya göre ardarda Roman rakamı ile numaralanmalıdır. Tablolarda standart olmayan kısaltmalar dipnotlarla açıklanmalıdır. Şekiller (çizim, grafik ve fotoğraflar) makale metninden ve referanslardan sonra her şekil ayrı bir sayfaya olmak üzere yazılmıdır. Şekiller, metin içinde geçtikleri sıraya göre numaralanmalı ve dipnotları metninden ayrı bir sayfaya sırasıyla yazılmıdır.

Tartışma: Varılan sonuçların daha önceki mevcut literatür bilgileri, çalışma sonuçları veya orijinal hipotezler ile ilgili vurgulanarak karşılaştırılmalı ve yorumlanmalıdır.

Kaynaklar: Yararlanılan kaynaklar yazıdaki geçiş sırasında göre parantez içinde verilmelidir. Kaynaklar derlemede ve özgün makalede en fazla 40, olgu sunumlarında en fazla 15 olmalıdır. Kaynakların yazının alındığı dilde aşağıdaki gibi düzenlenmelidir. Kullanılacak kısaltmalar Index Medicus'a ve Science Citation Index'e uygun olmalıdır.

Dergiler: Dergilerin kısaltmaları Index Medicus'un her yılın Ocak sayısına göre yapılır. Altı yazar ve daha az olan makalelerde tüm yazarlar yazılır. Yedi ve fazla olan yazarlardan ilk üçü yazılır ve et al. ilave edilir. Yazar isimlerinden sonra, o yazının tam başlığı, yıl, cilt ve sayfa lar sıralanır.

Örnek: Meszazos A, Orosz M, Mesko A, Vincze Z. Evaluation of asthma knowledge and quality of life in Hungarian asthmatics. Allergy 2003; 58: 624-8.

Kitaplar

Kitap bölümü: Kaynaklar şu sırayı takip etmelidir: İlk üç yazının ismi, bölüm başlığı, editörler, kitap başlığı, varsa cilt ve baskı sayısı, şehir, yayınevi, yıl ve ilgili sayfa lar.

Örnek: Jane JA, Persing JA. Neurosurgical treatment of craniosynostosis. In: Cohen MM, Kim D (eds). Craniosynostosis: Diagnosis and Management. 2nd edition. New York: Raven Press; 1986. p.249-95.

Kitap:

Örnek: Norman IJ, Redfern SJ, (eds). Mental Health Care for Elderly People. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 125-96.

yazarlı kitap için özgün sayfa numarası (numaraları) kullanılır.

Örnek: Cohn PF. Silent Myocardial Ischemia and Infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993. p.33.

Kongre Bildirileri: Aşağıdaki örnekte olduğu gibi verilmelidir. İldırım I, Köksal N, Cantey Y. Yeni doğan döneminde Salmonella typhimurium enfeksiyonu. XXXV. Millî Pediatri Kongresi, 12-15 Kasım 1991, Adana, Bildiri Özet Kitabı, s.38, 1991.

Tez: Kanpolat Y. Trigeminal Ganglion Deneysel Perkütan Giriş ve Radyofrekans Termik Lezyonun Histopatolojik Değerlendirilmesi (Doçentlik Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 1978.

Yayınlanmamış gözlemler ve kişisel görüşmeler kaynak olarak kullanılmaz. Diğer çeşitli kaynak yazıların konusundaki geniş bilgi "International Committee of Medical Journal Editors" web sitesinden edinilebilir (www.icmje.org).

Resimler, Şekiller ve Tablo lar: resimlerin her bir takımı ayrı zarfa (3 zarf) konulur. Resimlerin arka yüzlerine sıra numarası, ilk yazının soyadı ve metnin başlığının ilk kelimeleri ve resmin üstte gelecek üst kısmı okla işaretlenerek belirtilir. Grafiklerde yeterli kalınlıkta çizgi kullanılır. Böylece gerekli küçültmelerde kayıplar en aza iner. Çizimlerin profesyonellerce yapılması uygundur. Bir başkasının daha önceki yayınından alındı ise yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Özellikle tablo lar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrar olmamalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır.

Derlemeler: En son yenilikleri kapsayacak ve ülkemizdeki gelişmeleri de içine alacak şekilde, terchen o konuda çalışmalar veya atıfta bulunulmuş yazıların olası yazarlarca deneyimleri ve/veya literatür bilgilerine dayalı olarak yazılmıdır. Özetler 250 kelimeyi geçmemelidir. Kaynak sayısı 40 ile sınırlı kalmalıdır.

Olgular sunumları: Özellikle ve eğitici olmalıdır. Özetler 150 kelimeyi geçmemelidir, kaynak sayısı 15 ile sınırlanmalıdır.

Editöre Mektuplar: Yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir yönünü ya da eksikliğini tartışır. Başlık ve bölümleri yoktur, 5'ten fazla kaynak gösterilmez. Sonunda yazının adı ve tam adresi bulunur. Mektuplara cevap değerlendirilmesini orijinal yazının yazarlarının fikrini alarak ve veya doğrudan editör kararlaştırır.

Yazışma Adresi

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi
Editör (Prof. Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu)
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
16059, Görükle, Bursa
Tel: 0224 442 88 75
Tel ve Faks: 0224 442 81 43 (sekreterlik)
E-posta: mkemal@uludag.edu.tr



Çocuk Enfeksiyon Dergisi

Journal of Pediatric Infection

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayın Organıdır/Official Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society

Instructions to Authors

General Information

Journal of Pediatric Infection is the scientific official journal of the Society of Pediatric Infectious Diseases. It is published quarterly in March, June, September and December. Moreover, an additional issue is published for the Congress of National Pediatric Infectious Diseases. The aim of the Journal of Pediatric Infection is to publish high quality scientific research papers about pediatric health and disease. Also review articles, editorial reviews, letters to the editor, case reports and training oriented scientific articles (what is your diagnosis?, routines, questions-answers, clinical clues, news from world literature) are accepted. Publishing language is both Turkish and English. The editorial policy of the journal is based on independent, unbiased, and double-blinded peer-review.

Original articles, reviews, case reports, letters to the editors and congress abstracts about children health and diseases, especially pediatric infectious diseases, are published in the Journal of Pediatric Infection.

1. Manuscripts should be original, considerable and scientific to be accepted for publishing in the journal. The publication language of the journal is Turkish and English; manuscripts in English can be published only if criteria for publication are fulfilled and a Turkish abstracts is provided.

2. Manuscripts that have been submitted for publication in the journal must not have been published in or submitted to elsewhere. Studies that have been presented in a congress previously are accepted as long as this condition is predeclared. Authors give written declarations to state that they will transfer publishing rights of their manuscripts to the journal. These conditions are designated in the letter of application to the editor which is signed by all authors.

3. Articles should be formatted according to the Uniform Requirements for Manuscripts to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (<http://www.icmje.org>).

4. All information which will be published in the journal must be in accordance with research and publication ethics. Experimental and clinical studies as well as drug trials should be submitted along with ethics committee reports that are in compliance with the international agreements about human and animal rights (Helsinki Declaration of 1975, revised 2002-<http://www.wma.net/e/policy/b3.html> and "Guide for the care and use of laboratory animals"-www.nap.edu/catalog/5140.html) and patient consent forms that show the patients have been informed about the study and their consent was obtained.

5. All authors must declare their scientific contribution to the study, their responsibilities and conflicts of interest within a signed document submitted along with the manuscript. All financial or property supports of corporations, institutions or drug-material companies for the research should be identified in the manuscript.

6. Contents of all published manuscripts reflect the view of authors; editor or publisher is not responsible. No copyright fee is paid for the manuscripts that have been sent to journal.

7. All articles that are submitted for publishing should be prepared according to the manuscript writing rules of the journal. Manuscripts are published in the journal if they are considered to be compatible for publishing, after the evaluation of at least two advisors (reviewers). If it is considered to be necessary according the characteristics of the subject, editors may send the article to the advisors who are not in broadcast council or advisory board. Manuscripts that are not accepted for the publication will not be sent back and authors can not have a claim about this subject. Editors are entitled to make revisions and shortcuts without changing the message of the manuscript.

8. Editors are entitled to not to publish the manuscripts that do not comply with the criteria of publication, send the manuscripts back to the authors for corrections and shortcuts, as well as to format the manuscripts. Authors are regarded as having accepted the corrections of editors in the language of article, both in respect of English and Turkish, without a major change in the text.

9. The publication language of the journal is both Turkish and English. Manuscripts should comply with the dictionary of Turkish Linguistic Society and Spelling Book. Authors are required to be careful and attentive in using Turkish terms. Latin versions of anatomic terms should be used. The terms that are casually used in daily medical language should be written as their spelling in accordance with Turkish rules of spelling. The terms that authors require to be written in a foreign language should be indicated in quotation marks. After the explanation of abbreviations when they are first mentioned in the text, only the abbreviation should be used in the rest. The Latin names of microorganisms should be shortened by writing the first initial of genus name after its first usage in the text; e.g. *Streptococcus pneumoniae* / *S. pneumoniae*. The names of microorganisms like "streptokok" or "stafilokok" and antibiotics which are commonly used should be written Turkish. Numbers smaller than ten that have no unit should be written in words and suffixes following the numbers should be separated with a apostrophe; e.g. seven children. Before percentage mark (%) or after numbers with units a space should be given; e.g.

95.12 % ml. Unless it is necessary, sentences should not begin with numbers, in stead, numbers should be indicated in words. 10. The name of an author as in the first order can be used in one issue of the journal in three studies at most.

Manuscript Rules

Manuscripts should be 11-point font sized of Times New Roman, double spaced in a standard A4 paper and should be sent in 3 copies with photographs, graphics and tables. Each photograph, graphic and table should be placed in a different page. No information about author; such as name, surname and address, should be written in the two copies of manuscripts that have been sent to the advisors. Additionally, the text should be prepared in an IBM compliant computer program (Microsoft Windows, at least Word 98) and sent by saving in 3.5 inch HD diskette or in a removable disc. The margins of the pages should be 2.5 cm from every side and the pages should be numbered consecutively starting from the title page. Page numbers should be placed at the right top corner. The number of pages should be at most 16 for original articles, 10 for reviews, 8 for case reports and 2 for letters to editors.

The margins of the pages should be 2.5 cm from every side and the pages should be numbered consecutively starting from the title page. Page numbers should be placed at the right top corner. The number of pages should be at most 16 for original articles, 10 for reviews, 8 for case reports and 2 for letters to editors.

Title Page

Title of the manuscript should be concordant with the text and short. The English version of the Turkish title which is indicated in the parenthesis should be in accordance with the Turkish version. Full names, affiliations and addresses of all authors should be indicated with one under the other. The name and address of the clinic, department and institute where the study has been performed should also be indicated. If the study has been reported in a congress or symposium previously, it should be indicated.

Address of Correspondence

The name, address, telephone number, fax number and e-mail address of the corresponding author should be written. The running title (max 50 letters) of the manuscript should be added in this part. If acknowledgement is required, it should be given in this part. Acknowledgement should also be indicated before the references.

Abstract

Both the Turkish and English versions of the abstracts of reviews and original articles should be maximum 250 words and the abstracts of case reports should be limited by 50 characters by 50 words. Turkish and English versions of the abstracts and titles should be in accordance with each other. The objectives and methods of the study or investigation should be briefly explained in the abstract whereas the main findings of the study should be explained in detail to support the obtained results. The abstract should briefly include the parts of objective, materials and methods, results and conclusion. Keywords should be written after both Turkish and English version of abstracts.

Keywords

Keywords should be maximum five words in accordance with Index Medicus Medical Subject Headings (MESH) following both Turkish and English versions of abstract. If no terms in MESH are found concordant with the new terms, the existing terms can be used.

Original Article

Original articles should include the sections as introduction, materials and methods, results, discussion and references.

Case Reports

Case reports should include the sections as introduction, case(s), discussion and references.

Introduction

The aim of the study should be summarized in the introduction part. The data or results of the study should not be explained in this part.

Materials and Methods

For experimental and clinical studies, ethics committee approval should be introduced. Common experimental methods should be cited by references; however a short description should be presented for the new methods.

Statistical Analysis

The statistical analyses that are used in the study should be mentioned in the last paragraph of materials and methods section, by indicating the arithmetic mean of data or data given with (+) marking after the ratio.

Results

Results should be mentioned clearly. Unnecessary repeating of the information given in the tables should be avoided in the text. Each table should be placed in a different page after references with brief headings and footnotes. Tables should be numbered by Roman numbers according to the sequence cited in the text. Abbreviations that are not commonly used should be described in footnotes of tables. Each figure (illustrations, graphics and photographs) should be placed in a different page after references. Figures should be numbered according to the sequence cited in the text and figure legends should be mentioned in a different page.

Discussion

In the discussion section, the obtained results should be compared

and discussed with literature or results of previous studies or original articles.

References

The references should be identified in the text within parenthesis and should be numbered consecutively in the order of appearance. Reference number should be limited to 40 in review and original articles, and 15 in case reports. Reference should be formatted in the original language of the study, as shown below. The abbreviations should comply with Index Medicus and Science Citation Index.

Journals

The journal titles should be abbreviated according to the style used in Index Medicus that is published in January each year. List all authors up to six; for more than seven authors list the first three followed by "et al". After names of the authors, list all title of the manuscript, year, volume and pages.

Example: Mesrazos A, Orosz M, Mesko A, Vincze Z. Evaluation of asthma knowledge and quality of life in Hungarian asthmatics. *Allergy* 2003; 58: 624-8.

Books

Book Chapter: References should follow this order; name of the first three authors, title of the chapter, editors, title of the book, volume and printing (if present), city, publisher, year and related pages.

Example: Jane JA, Persing JA. Neurosurgical treatment of craniocystosis. In: Cohen MM, Kim D (eds). *Craniosynostosis: Diagnosis and Management*. 2nd edition. New York: Raven Press; 1986. p.249-95.

Book

Example: Norman LJ, Redfern SJ, (eds). *Mental Health Care for Elderly People*. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1996. p. 125-96.

Original page number(s) should be used for books with author. Example: Cohn PF. Silent Myocardial Ischemia and Infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993. p.33.

Congress Handouts

They should be presented as in the below example. Example: İldırım S, Köksal N, Çanlitz Y. Yenidöğün döneminde *Salmonella typhimurium* enfeksiyonu. XXXV. Millî Pediatri Kongresi, 12-15 Kasım 1991, Adana, Bildiri Özet Kitabı, s.38, 1991.

Thesis

Kanpolat Y. Trigeminal Ganglionu Deneyisel Perikutan Girifli ve Radyofrekans Termik Lezyonun Histopatolojik Değerlendirilmesi (Doçentlik Tezi). Ankara: Ankara Üniversitesi; 1978. Unpublished observations and personal interviews can not be used as a reference. Detailed information about other reference writing can be found at the web site "International Committee of Medical Journal Editors" (www.icmje.org).

Pictures, Figures and Tables

Each set of pictures should be put in a separate envelope (3 envelopes). Each picture should have a label on its back indicating the number of the figure, first author's surname, first words of the manuscript title and an arrow that orients the top margin of the picture. Sufficient line thickness should be used in graphics so that losses due to required downsizings are decreased to minimum. Designs should be professional. If it was taken from a manuscript of someone else, written publishing permission should be sent along with the main manuscript. Especially, the tables should be prepared in a way to make the text more explanatory and simply understood, and they should not repeat the text. Abbreviations must be explained after the tables.

Reviews

They should preferably be written by authors having studies or citations about the subject in question, based on their experiences and/or literature knowledge. They should be written in a way to include recent innovations and the developments in our country. Abstracts should be limited to 250 words. The number of references should be 40 at most.

Case reports

They should be well-qualified and educating. Abstracts should not exceed 150 words and references should be limited to 15.

Letters to the Editor

They should discuss the importance, an escaped observation or a limitation of a published paper. There should be no title page and sections. Number of references is limited to 5. There should be the name and address of author at the end of the text. Editor decides the evaluation of answers to the letters by consulting the authors of the text and/or directly.

Address of Correspondence

Journal of Pediatric Infection
Editor (Mustafa Hacımustafaoğlu, MD, Prof.)
Uludağ University Medical School, Department of Pediatric Infectious Diseases, 16059, Gorukle, Bursa
Telephone: 0224 442 88 75
Telephone and fax: 0224 442 81 43 (secretary)
e-mail: mkemal@uludag.edu.tr



Çocuk Enfeksiyon Dergisi

Journal of Pediatric Infection

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayın Organıdır/Official Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society

İçindekiler *Contents*

- A-VI** Önsöz
- A-VII** Kongre Düzenleme Kurulu
- A-VIII** Kongre Programı
- 1** Kongre Konuşma Metinleri
- 120** Kongre Sözel Bildirileri
- 132** Kongre Poster Bildirileri
- 154** İndeks



Çocuk Enfeksiyon Dergisi

Journal of Pediatric Infection

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Yayın Organıdır/Official Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society

Başyazı

Sayın Meslektaşlarım,

6. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi 20-22 Mayıs 2009 tarihinde Ankara Hilton Oteli'nde yapıldı. Bu kongrede çocuk enfeksiyon hastalıklarında sık görülen güncel sorunlar, alanında uzman konuşmacılarla tartışıldı. Enfeksiyon hastalıkları konusunda en yeni bilgileri konferans, panel, uydu sempozyumu ve interaktif oturumlarla sizlere aktarabilmeyi hedefledik.

Bu kongrede sık görülen çocuk enfeksiyon hastalıklarını bütün çocuk hastalıkları uzmanlarının ilgisini çektiğini umduğumuz interaktif oturumlar şeklinde hazırlamaya özen gösterdik. Başkentimizin en güzel mevsiminde bilimsel ve sosyal programı ile aklınızda yer edecek bu kongrede buluştuk.

Dergimizin elinizdeki bu özel sayısı bazı kongre konuşmacılarının konuşma konularında hazırladıkları derlemeleri, sözel ve poster sunumlarının özetlerini içermektedir.

Sevgi ve Saygılarımla

Prof. Dr. Ülker Doğru
Kongre Başkanı

Rotavirus Aşıları

Rotavirus Vaccines

Zafer Kurugöl

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Rotaviruslar, tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin, özellikle ağır gastroenteritin en önde gelen etkenidir. Rotaviruslar, her yıl 2 milyondan fazla hastane yatışına ve yaklaşık 600 bin ölüme sebep olmaktadır. Morbidite ve mortaliteye yol açmasının yanında, önemli bir ekonomik yüke de neden olmaktadır. Rotavirus ishallerinin önlenmesinde tek yöntem rotavirus aşılmasıdır. İlk reassortant rotavirus aşısı, tetravalan maymun-insan reassortant rotavirus aşısı (RRTV, Rotashield) ABD’de 1998’de ruhsat aldı. Ancak, aşı ile invajinasyon arasında ilişki olduğu gerekçesiyle kısa bir süre içinde kullanımdan kaldırıldı. Sonraki yıllarda, iki yeni rotavirus aşısının [monovalan human rotavirus aşısı (HRV, Rotarix) ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı (PRV, RotaTeq)] etkinliği ve güvenilirliği yaklaşık 130.000 bebekte yapılan geniş çalışmalarla değerlendirildi. Bu çalışmaların sonuçları, her iki yeni rotavirus aşısının, ishale, özellikle ciddi ishale karşı etkin ve güvenli bir korunma sağladığını gösterdi. Rotavirus aşılarının, rotavirus vakalarını (%74), ağır vakaları (%98) ve hastane yatışlarını (%96) azaltması beklenmektedir. Rotavirus aşuları ile invajinasyon riskinin artmadığı, gerek ruhsat öncesi çalışmalar gerekse ruhsat aldıktan sonra yapılan surveyans çalışmaları ile gösterilmiştir. Günümüzde, bu iki yeni rotavirus aşısı ülkemiz de dahil olduğu 90’dan fazla ülkede lisans alarak kullanıma girmiştir. ABD yanında Venezüella, Brezilya, Panama, Meksika ve Avusturya gibi ülkelerde rutin aşı takvimine dahil edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü, rotavirus aşısının yapıldığı ülkelerde ekin ve güvenilir olduğunu rapor etmektedir. Aşı oral yolla 2 ve 4. ayda olmak üzere 2 dozda (HRV için) veya 2, 4 ve 6. ayda olmak üzere 3 dozda (PRV için) uygulanır. İlk doz bebek 15 haftalık olana kadar uygulanmalı ve aşılama 15. haftadan sonra başlanılmamalıdır ve aşılama 8 aya (34 hafta 6 güne) kadar tamamlanmalıdır. (*Çocuk Enf Derg 2009; 3: (Özel Sayı 1): 1-7*)

Anahtar kelimeler: Rotavirus, rotavirus aşıları, reassortant virus

Summary

Rotavirus is a major cause of severe gastroenteritis in children aged <5 years worldwide. Rotavirus causes an estimated 600.000 deaths and more than 2 million hospitalizations each year. In addition to causing morbidity and mortality in children, rotavirus gastroenteritis creates a major economic burden on health care systems and families. A tetravalent, rhesus-human reassortant rotavirus vaccine (Rotashield) was licensed in 1998 for routine immunization of infants in the United States. However, the vaccine was subsequently withdrawn because of a likely association with intestinal intussusception. Recently, the efficacy and safety of two new rotavirus vaccines, the monovalent human rotavirus vaccine (HRV, Rotarix) and the pentavalent human-bovine reassortant vaccine (PRV, RotaTeq), was evaluated in large scale trials of more than 130,000 infants. The two new rotavirus vaccines have shown good clinical efficacy in preventing rotavirus gastroenteritis, especially severe disease. These vaccines prevent about 74 percent of all rotavirus cases and about 98 percent of the most severe cases, including 96 percent of rotavirus cases requiring hospitalization. There was no association between the new rotavirus vaccines and an increased risk of intussusception. Today, two new rotavirus vaccines have been licensed in more than 90 countries and are used routinely in several countries such as USA, Mexico, Brazil, Venezuela and Panama. World Health Organization declared that rotavirus vaccines used in immunization programmes are safe and effective. Vaccine doses should be administered at 2 and 4 months of age (2 doses for HRV) or at 2, 4, and 6 months (3 doses for PRV). The first dose should be administered until 15 weeks of age; immunization should not be initiated for infants older than 15 weeks of age. All doses of vaccine should be administered by 8 months of age. (*J Pediatr Inf 2009; 3: (Suppl 1): 1-7*)

Key words: Rotavirus, rotavirus vaccines, reassortant virus

Geliş Tarihi: 29.01.09
Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Dr. Zafer Kurugöl
Ege Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı
35100, Bornova,
İzmir, Türkiye
Gsm: +90 537 250 15 36
E-posta:
kurugol@med.ege.edu.tr

Rotaviruslar, tüm dünyada bebek ve küçük çocuklarda görülen ishallerin, özellikle hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır gastroenteritin en önde gelen nedenidir (1). Rotavirus (RV) ishali nedeniyle dünya genelinde her yıl yaklaşık 25 milyon poliklinik başvurusu olmakta, 2 milyon çocuk hastaneye yatırılmakta ve 600.000'den fazla çocuk kaybedilmektedir (2). Bir başka deyişle, RV gastroenteriti nedeniyle her dakika 1 çocuk kaybedilmektedir. Rotaviruslar, 5 yaş altı çocuklarda aşı ile korunabilir hastalık ölümleri arasında, pnömokoklardan sonra ikinci sırayı almaktadır.

Sanitasyon, güvenilir su kaynakları ve oral rehidrasyon tedavisi ile son yıllarda ishali hastalıkların morbidite ve mortalitesinde önemli azalma sağlanmasına rağmen RV hastalığına bağlı morbidite ve mortalitede azalma olmamıştır. Bakteriyel gastroenteritlerden korunmada önemli olan temiz içme suyu ve iyi hijyen koşullarının sağlanması RV gastroenteritlerinin önlenmesinde etkili değildir. Rotavirus mevcut antiviral ilaçlarla inhibe edilememektedir. Tüm bu nedenlerle, RV ishaliyle ilgili morbidite ve mortalitenin azaltılması ve önlenmesi için etkin ve güvenilir aşılar gereksinim vardır (4,5).

Rotavirus enfeksiyonları asemptomatik enfeksiyondan ağır dehidrasyonla seyreden fatal gastroenterite kadar geniş bir klinik spektrum oluşturur. İlk doğal RV enfeksiyonu, genellikle 4-36 aylık bebeklerde görülür ve ishal, kusma ve dehidratasyon ile ağır bir seyir gösterir. İnfantlar, genelde 1-3 rotavirus enfeksiyonundan sonra immun olur. Önceden geçirilmiş iki rotavirus enfeksiyonu, orta ve ciddi ishale karşı hemen hemen %100 korunma sağlar. Dolayısıyla, ilk doğal RV enfeksiyonu, sonraki enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini anlamlı olarak azaltır. Rotavirus aşısından beklenen, doğal RV enfeksiyonuna benzer immünite oluşturarak, orta/ciddi enfeksiyona karşı korunması, hastane yatışları ve ölümleri önlemesi, morbidite ve ekonomik kayıpları azaltmasıdır (16). Rotavirus aşısından, hafif RV ishali ve re-enfeksiyona karşı korunmak gibi bir beklentimiz yoktur (17).

Epidemioloji

Rotavirus ishalleri, tüm dünyanın, gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ülkelerin sorunudur. Demokratik virus olarak da tanımlanan rotavirusların neden olduğu gastroenteritler, hijyen koşullarından bağımsız olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür (3). Gelişmekte olan ülkelerde mortaliteye neden olurken, gelişmiş ülkelerde morbiditeye, hastane yatışlarına ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Örneğin, ABD'de 5 yaş altı çocuklarda tüm hastaneye yatışların %10-12'sinden rotavirus ishalleri sorumludur (7). Rotaviruslar yılda 60.000 hastane yatışına ve 37 ölüme sebep olmaktadır. Rotavirus hastalığının sadece ABD'ne getirdiği ekonomik yükün yılda 1 milyar doların üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (7). Avrupa Birliği ülkelerinde

her yıl 5 yaşından küçük 23.6 milyon çocukta 3.6 milyon RV ishali atağı olduğu tahmin edilmektedir (6). Akut gastroenterit nedeniyle hastaneye yatışlarının %39'undan (%25-58'inden) RV enfeksiyonu sorumludur.

Dehidratasyon tedavisi ve tıbbi bakıma ulaşmakta zorluk çeken gelişmekte olan ülkelerde RV gastroenteriti günümüzde bile önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Ölümlerin büyük çoğunluğu gelişmekte olan ülkelerde görülür. Gelişmekte olan ülkelerde doğan her 250 çocuktan biri RV gastroenteriti nedeniyle kaybedilmektedir. Rotavirus gastroenteriti ile malnütrisyonda kısır döngü vardır. Malnütrisyonda RV gastroenteritinin morbiditesini artırırken, RV gastroenteriti de malnütrisyonda sonuçlanmaktadır.

Rotavirus neredeyse tüm çocukları 2-3 yaşına kadar enfekte eder. Ne kadar erken yaşta enfeksiyon geçirilirse, klinik o kadar ağır seyreder. Semptomatik vakaların çoğu 3-24 aylık (7-15'inci aylarda pik yapmak üzere) çocuklardır. İlk RV enfeksiyonu yaşı gelişmekte olan ülkelerde (6-8 ay) gelişmiş ülkelere göre daha düşüktür (14-18 ay). Sonuç olarak gelişmekte olan ülkelerde, şiddetli RV enfeksiyonu daha erken dönemde, bebeklikte görülürken, gelişmiş ülkelerde çoğunlukla hayatın ilk yılından sonra görülür.

Türkiye'de, ishali hastalıklarla mücadele programı ve ağızdan sıvı tedavisinin yaygınlaşması ile son yıllarda ishal ölümleri önemli derecede azalmıştır. Ancak, günümüzde bile hala ishalden veya ishal sonucu oluşan komplikasyonlardan bebek ölümleri olabilmektedir. 2003 ulusal hastalık yükü ve maliyet etkililik çalışması sonuçlarına göre, ülkemizde 0-14 yaş grubu çocuk ölümlerinin %8.4'ünden ishal sorumludur (8). İshalle seyreden hastalık ölümleri ölüm nedenleri arasında perinatal nedenler, alt solunum yolu enfeksiyonları ve konjenital anomalilerden sonra dördüncü sırayı almaktadır. Ülkemizde yılda yaklaşık 3000 RV ölümü olduğu bildirilmektedir (2).

Ülkemizde RV gastroenteriti epidemiolojisini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır (9-15). Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde, 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin %30-50'sinden rotavirusların sorumlu olduğu görülür. Hastaneye yatan vakalarda RV ishal sıklığı daha yüksektir (12). Dört büyük ilde (İstanbul, Ankara, İzmir ve Adana) 2005-2006 yıllarında yapılan çok merkezli bir çalışmada, ishal nedeniyle hastaneye yatırılan 5 yaş altı çocukların yarısından fazlasında (%57) RV saptanmıştır (henüz yayınlanmamış çalışma). Özetle, RV ishali dünyanın hemen her ülkesinde olduğu gibi ülkemiz için de sık rastlanan, hastane yatışlarına ve morbiditeye neden olan önemli bir sağlık sorunudur (9-15). Türkiye'de RV gastroenteritleri, ılıman iklim kuşağındaki diğer ülkelerde olduğu gibi kış aylarında pik yapar. Çocukların hemen tümü 3 yaşına kadar RV ile enfekte olur. Rotavirus ishalleri, rotavirus dışı ishaller göre daha ağır seyreder, daha çok hastane yatışına neden olur (12,15). Uzamış ishale neden olarak malnütrisyona yol açabilir.

İnsanlarda en sık görülen rotavirus VP7 serotipleri G1-4 ile G9 ve VP4 P serotipleri P1A[8], P2A[6] ve P1B[4]'tür. Dört rotavirüs serotipi (G1, G3, G4'ün P1A[8] ile kombinasyonu ve G2'nin P1B[4] ile kombinasyonu) dünya genelinde tüm enfeksiyonların %96'sından sorumlu tutulmaktadır. Ancak, RV serotiplerinin dağılımı farklı coğrafi bölgelerde ve zaman içinde değişiklik gösterir. Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelerde nadir görülen serotiplerle enfeksiyon sık olarak görülür ve çocukların %30'u birden fazla serotiple enfekte olmaktadır. G1P1A[8] küresel olarak en sık rastlanan tiptir ve Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da enfeksiyonların %70'inden, oysa Güney Amerika ve Asya'da %30'u, Afrika'da %23'ünden sorumludur. 1990'lı yılların sonundan itibaren G9 serotipinde artış başlamış ve günümüze gelindiğinde G9 Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde en sık görülen suş olmuştur. G8 serotipi Afrika'da daha sıktır. G5 serotipi, Güney Amerika'da ishallerde görülür. P1A[8] dünyanın birçok bölgesinde en sık görülen RV tipi olmasına rağmen, P2A[6] Afrika'da dolaşan türlerin %50'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Rotavirus aşısı ülkelerin aşı takvimine implante edilirken RV serotiplerinin coğrafi farklılıkları göz önüne alınmalıdır.

Ülkemizde RV serotipleri, az sayıda da olsa yapılan çalışmalarla değerlendirilmiştir. Kurugöl ve arkadaşlarının (12) İzmir'de yaptığı bir çalışmada, ishal nedeniyle hastaneye başvuran 920 çocukta izole edilen suşların %91'inin serotip G 1-4 olduğu ve en sık G1 serotipinin (%75.1) görüldüğü saptanmıştır. Gaziantep'te, Çataloluk ve arkadaşlarının (13) yaptıkları çalışmada ise en sık G4P[8] (%42.2) serotipi saptanmış ve serotip G1P[8], G2P[4], G3P[8] ve G4P[8] serotiplerinin rotavirus ishallerinin %73.4'ünden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bozdayı ve arkadaşlarının (15) Ankara'da yaptıkları çalışmada da, gelişmiş ülkelere benzer şekilde ülkemizde miks enfeksiyonların düşük oranda olduğunu ve G1P[8] in en sık rastlanan serotip olduğu (%59.4) gösterilmiştir. Ancak, bu çalışmada farklı olarak G9P[8] serotipinin ikinci sıklıkta (%17.2) görüldüğü bildirilmiştir. Tropikal ülkelerde sık görülen G9 suşlarının ülkemiz gibi ılıman ülkelerde de görülebileceğine dikkat çekilmiştir.

Rotavirus Aşıları

İnsan rotaviruslarını hücre kültüründe üretmenin zor olması nedeniyle, ilk RV aşısı çalışmaları hücre kültüründe daha kolay üreyen hayvan rotavirusları attenüe edilerek başlatılmıştır. İnsanlarda denenen ilk RV aşısı siğir türü RIT4237'dir. 1983 yılında geliştirilen bu canlı RV aşısının şiddetli RV ishallerine karşı etkili olabileceği, şiddetli ishallerde hafif ishallerden fazla etkili olduğu, hayvan RV türlerinin insan türlerine karşı koruyucu olabileceği ve antikörlerin iyi bir koruma göstergesi olmadığı görülmüştür. Gambia, Rwanda gibi gelişmekte olan ülkelere ve Güney Amerika'da yapılan çalışmalarda yeterli koruyuculuk sağ-

lamadığı gösterilmiş ve RIT4237 aşısı çalışmaları sonlandırılmıştır (18). Diğer hayvan kökenli RV aşısı, siğir türü WC3 (P[5]G6) içermektedir. Bu RV aşısının bebeklerde %60-100 virüs nötralizan antikoru ürettiği gösterilmiştir. Ancak, hastalıktan korumada değişken kapasitede olduğu görülmesi ve beklendiği kadar etkili olmaması nedeniyle bu aşısı da üretimden kaldırılmıştır (19).

Hayvan orjinli aşılarda bu başarısız deneyimlere rağmen, çalışmalar sürdürülmüş ve rotavirusların reassortman (melezleme, iki virusun bir hücreyi aynı anda enfekte etmesi sırasında bir gen segmentinin diğerine geçmesi) özelliği sayesinde reassortant aşılarda geliştirilmiştir. İlk aşısından yaklaşık 15 yıl sonra bu yöntemle, serotip 3 RRV (maymun rotavirus) ile serotip 1 insan rotavirusu çaprazlanarak, yeni bir reassortant virus elde edilmiştir. Bu reassortant virus, hem serotip 1 insan rotavirusunun antijenik özelliklerini taşımakta, hem de RRV'nin hücre kültüründe kolay üreyebilme yeteneğine sahiptir. İlk reassortant rotavirus aşısı olan tetra-valan maymun-insan reassortant rotavirus aşısı (RRV-TV, Rotashield, Wyeth-Lederle), ABD'de 31 Ağustos 1998'de ruhsat almış ve 1999 yılı rutin aşı şemasına dahil edilmiştir. Aşısı, ağır RV hastalığını önlemede oldukça etkili olmuştur. Ancak, rutin uygulandığı 9 ay içinde, 600.000 doz aşısı ile 15 invajinasyon vakası bildirilmesi üzerine kullanımdan kaldırılmıştır. Geriye yönelik incelemeler, invajinasyon riskinin yaşa bağımlı olduğunu göstermiştir. İnvajinasyon vakalarının çoğu, aşının ilk dozu yapıldığında 90 gün ve üzerinde olan çocuklardır (20). RRV-TV aşısının ilk dozu 90 günden önce yapıldığında invajinasyon riskinin düşük olduğu görülmektedir. Üretimi durdurulmuş olmasına rağmen, RRV-TV aşısının (Rotashield) halen FDA onayı bulunmaktadır.

Yeni Rotavirus Aşıları

Bu umut kırıcı deneyime rağmen RV aşısı çalışmaları sürdürülmüştür. İki yeni RV aşısı (monovalan human rotavirus aşısı [Rotarix, GlaxoSmithKline] ve pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısı [RotaTeq, Merck]) ile ilgili etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları tamamlanmış ve 2006 yılından itibaren bu iki aşısı 100'den fazla ülkede ruhsat alarak kullanıma girmiştir (3).

İki yeni RV aşısının özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Human Rotavirus Aşısı (HRV, Rotarix)

G1P1A[8] suşunu içeren, canlı, attenüe, insan rotavirus aşısıdır. Human rotavirus aşısı (HRV), korunmada homotipik antikor yanıtı kadar heterotipik antikor yanıtının da önemli olduğu savına dayanır. HRV, tekrarlanan doğal enfeksiyonlar ardından çapraz korunma gelişmesi gözlemini ve siğir ve maymun RV kökenli insan reassortant aşılarda çapraz korunma olduğunu gösteren bulguları temel almaktadır (21). Gerçekten, HRV ile sadece homolog G1 enfeksiyonuna karşı değil, aynı zamanda

Table 1. İki yeni rotavirus aşısının özellikleri

	PRV (RotaTeq)	HRV (Rotarix)
Orjin, içeriği	Pentavalan sığır-insan reassortant aşısı (WC-3 bovine/insan G1-G4 tip ve WC-3/insan P tip reassortantı)	Monovalan insan attenüe aşısı (RIX 4414)
Düzyey	6.7-12.4 107 pfu	105.8 pfu
Attenüasyon metodu	Hayvan suşu doğal olarak attenüe; reassortant 7-69 kez pasajlanıyor.	43 defa pasajlanma
Hücre	Vero hücresi	Vero hücresi
Ambalajlama	Tampon ile karışmış sıvı halde virus	Liyofilize virus ile tampon ayrı olarak çift bölmeli enjektörde
Tampon	Sitrat fosfat sukroz (2 ml)	Kalsiyum karbonat (1 ml)
Doz sayısı	3 oral doz	2 oral doz
Raf ömrü	24 ay	36 ay
Etkinlik (ağır rotavirus ishaline karşı)	%98*	%85*
İnvajinasyon	70.301 bebekte yapılan çalışmada ilişki saptanmadı**	63.325 bebekte yapılan çalışmada ilişki saptanmadı**
Aşı etlileşimi (DBT,IPV,OPV,Hib,HBV,PCV7)	Yok	Yok
Avantajları	Güvenilir, immunojenitesi geniş, bağırsakta replikasyonu sınırlı	Güvenilir, tek virus suşu olması, 2 doz uygulanması
* Farklı skorlama sistemleri kullanılmıştır, bu nedenle karşılaştırılması uygun değildir ** Market sonrası surveyans bu bulguyu desteklemektedir (28)		

gelişmekte ölkelerde sık görülen G9 serotipi de dahil olmak üzere tüm RV serotiplerine karşı korunma sağlandığı gösterilmiştir (22,23).

Human rotavirus aşısının 6 haftalıktan itibaren oral yolla 2 doz (minimum 4 hafta arayla) uygulanması önerilir. HRV, 2-8°C'de depolanmalı ve saklanmalıdır. Raf ömrü 36 aydır. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra hemen kullanılması önerilir.

Pentavalan Human-Bovine Reassortant Rotavirus Aşısı (PRV, Rotateq)

WC-3 bovine rotavirus G6 P5 [7] ile insan VP7 G1-G4 ve VP4 P1A[8] reassortantı beş bileşenli aşısıdır. Aşının içerdiği 5 reassortant rotavirus, son 20 yılda gerek gelişmiş gerekse gelişmekte olan ölkelerde izole edilen suşların %85'inden fazlasını kapsar (24).

Koruyuculukta, serotip-spesifik nötralizan antikörlerin (homotipik immünite) önemli olduğu savına dayanır. Dolayısıyla, PRV'de ılıman iklimlerde izole edilen RV suşlarının %85'inden fazlasında bulunan G1-4 ve P1A[8] antijenlerine yanıt tasarlanmıştır. Bu nedenle, tıpkı influenza virus aşılarında olduğu gibi beş bileşenli aşıda da, hızla değişen epidemiyolojik koşullarda değişiklik yapılması gerekebilir (25). Yine G9 tipinin yaygın olduğu ve G5, G6, G8 ve G10

suşlarının insidansının yüksek olduğu tropikal bölgelerde aşının koşullara uyumlu hale getirilmesi gereklidir (5).

Aşı oral yolla 3 doz uygulanır. İki doz arasında en az 4 hafta olması önerilir. PRV için önerilen aşı şeması 2, 4 ve 6. aylarda 3 doz şeklindedir (26). Likit formdadır. PRV aşısının da 2-8°C'de depolanması ve saklanması önerilir. Raf ömrü 24 aydır.

Etkinlik ve Güvenirlik

Ruhsat almadan önce, iki yeni RV aşısının (HRV ve PRV) etkinlik ve güvenirliliği geniş saha çalışmaları ile değerlendirilmiştir (27,28). Yaklaşık 130.000 bebekte yapılan ruhsat öncesi çalışmaların sonuçları, her iki yeni RV aşısının ishale, özellikle ciddi ishale karşı etkin ve güvenli bir korunma sağladığını göstermiştir.

Human rotavirus aşısının etkinliği ve güvenirliliği, 11 Güney Amerika ölkesinde yapılan 63.225 bebeğin (31.673 bebek aşı, 31.552 bebek plasebo grubu) katıldığı, çift kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada değerlendirildi (27). Bu geniş çalışmanın sonuçları, aşının etkin ve güvenilir olduğunu göstermiştir. HRV, özellikle ağır RV gastroenterine karşı yüksek korunma sağlar ve invajinasyon gibi önemli

bir yan etkiye yol açmaz. Aşının ilk salgın mevsiminde herhangi bir RV gastroenteritine karşı etkinliği %73 (Vesikari ölçeğine göre), hastane yatışı gerektiren şiddetli RV gastroenteritine karşı etkinliği %85, ağır dehidratasyonla seyreden RV gastroenteritine karşı etkinliği ise %100 olarak saptanmıştır (27). İkinci yılda ise, HRV'nin koruyuculuğunun RV gastroenterine karşı %72, ağır RV gastroenterine karşı %87 gibi yüksek oranda sürdüğü gösterilmiştir. HRV aşısı, sadece G1'in neden olduğu ağır RV gastroenterine karşı değil (%96), diğer serotiplere, G3'e (%94), G4'e (%95), G9'a (%95) ve G2'ye karşı da (%86) koruma sağlar (27).

Pentavalan human-bovine reassortant rotavirus aşısının etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla da, çok merkezli (Finlandiya, ABD, orta Amerika ülkeleri, İsveç, Almanya, Belçika, İtalya ve Tayvan) plasebo-kontrollü geniş bir çalışma yapıldı (28). 71.725 bebekte yapılan bu çalışmada, PRV aşısının etkin ve güvenilir olduğu gösterildi. Aşılama sonrası ilk RV mevsimi boyunca herhangi bir RV gastroenteritine karşı etkinliğinin %74 (Clark ölçeği ile), şiddetli RV gastroenteritine karşı etkinliğinin ise % 98 olduğu saptandı.

ABD'de rutin PRV aşılması, 5 yaş altı çocuklarda 255.000 hekim başvurusunu, 137.000 acil servis başvurusunu, 44.000 hastane yatışını ve 113 ölümü önlenmiştir. Böylece, aşılamanın çocuk başına 66 USD, aşı dozu başına 22 USD kazanç sağlayacağı tahmin edilmektedir (32). Avrupa'da yapılan çalışmalarda da, RV aşılmasının maliyet etkin bir uygulama olduğu ve RV gastroenteritinin medikal ve finansal yükünü azalttığı gösterilmiştir (33). Aşılama sonrası 2 yıllık izlemde RV bağlı hastane yatışları %96, acil servis başvuruları %94 ve hekim başvuruları %87 azalttığı gözlenmiştir. Son olarak, aşının 3 yıllık izlem sonuçları yayınlanmış ve 3. yılda da RV bağlı hastane yatışları ve acil servis başvuruları %94 azalttığı bildirilmiştir (34).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan respiratuvar ve enterik virus surveyansı, aşı öncesi 1999-2006 yılları ile aşı sonrası 2007-2008 RV sezonları karşılaştırıldığında, RV prevalansında ortalama %67 azalma olduğunu göstermiştir (35). En yüksek sezonla karşılaştırıldığında bu azalma %88'dir. Aşı uygulaması ile RV sezonunda 12 haftalık bir kısalma olmuştur (36).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ruhsat aldıktan sonra, 1 Şubat 2006-15 Ağustos 2007 arasında, yaklaşık 9.1 milyon PRV (RotaTeq) doz uygulanmıştır. Bu dönemde aşı yan etkileri, VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System, Aşı Yan Etki İzlem Sistemi) tarafından sıkı bir şekilde izlenmiştir. Market sonrası surveyans, PRV'nin ruhsat almasından sonra rapor edilen invajinasyon oranlarının beklenen oranlardan yüksek olmadığını göstermiştir ve CDC rutin RV aşılmasının aynı şemayla devam edilmesini tekrar önermiştir (29).

Güney ve Orta Amerika ülkeleri, ABD ve Avrupa'da HRV (rotarix) yan etki izlemi yapılmaktadır (30). Meksika'da "Instituto Mexicano de la Seguridad Social" tarafından bir

milyondan fazla çocukta aşılama öncesi ve sonrası invajinasyon riski izlenmektedir. Yaklaşık 40 milyon kişiyi kapsayan bu sistemde 575.000 doğum kohortunda sadece invajinasyon değil alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE) gibi ilave durumların da izlemi yapılmaktadır. Ayrıca, üretici firma Almanya ve İngiltere'de invajinasyon surveyansı yapmaktadır (30). Yine ABD'de HRV ile invajinasyon, Kawasaki hastalığı, ASYE ve konvülsiyon ilişkisi değerlendiren bir çalışma yürütülmektedir. Bu çalışmaların bildirilen sonuçları, HRV'nin invajinasyon ile ilişkili olmadığını göstermektedir. Avrupa'da yapılan izlem (European RV surveillance network), HRV ile invajinasyon sıklığının artmadığını, tam tersine aşılananlarda invajinasyonun beklenenden daha az görüldüğünü göstermiştir. Yan etki insidansı 6.5/100.000 olarak verilmektedir (31).

Pentavalan rotavirus aşısının invajinasyon dışında görülebilecek olası yan etkilerinin değerlendirildiği, 11722 çocukta yapılan REST çalışmasında, 42 günlük izlem içerisinde, ishal, kusma, ateş, irritabilite ve hemotochezia gibi olası yan etkilerin plesobodan fazla olmadığı saptanmıştır (20). Böylece aşının sadece invajinasyon için değil diğer olası yan etkiler açısından da güvenilir olduğu gösterilmiştir.

Kontrendikasyon ve önlemler

Aşı ile ilgili tek kontrendikasyon, aşı veya aşı komponentlerine karşı ciddi allerjik reaksiyon olarak bildirilmektedir (26). Aşı veya aşı komponentlerine aşırı duyarlı olan veya önceki dozlarda bu tip reaksiyon geçiren bebeklere aşı uygulanamaz.

Diğer aşılar için olduğu gibi, ateşli veya ateşsiz hafif hastalık RV aşısı için de engel değildir. Orta ve şiddetli hastalığı olan bebekler, hastalığın akut fazı iyileşir iyileşmez aşılabilir.

Hafif ishal aşı yapılması için engel oluşturmaz, orta ve şiddetli ishal olgularında aşılamanın ertelenmesi önerilir. Rotavirus aşı şeması tamamlanmadan önce RV gastroenteriti geçiren bebeklere RV aşısı başlanmalı veya aşılama şeması tamamlanmalıdır. Çünkü, ilk enfeksiyon genellikle parsiyel immünite sağlar.

Rotavirus Aşları İçin Yeni Öneriler

Rotavirus aşılarının, HRV için 2-4 ay şeması ile 2 doz, PRV için 2-4-6. ay şemasıyla 3 doz uygulanması önerilir. Son olarak, CDC'nin rotavirus aşı önerilerinde bazı değişiklikler olmuştur (Tablo 2). Rotavirus aşılarının ilk dozunun 12 haftadan önce yapılması önerilmekteydi (26). Bu kez, ilk aşı dozunun 14 hafta 6 güne kadar yapılabileceği bildirilmektedir (35). Daha önce, aşılamanın HRV için 24. haftaya, PRV için 32. haftaya kadar tamamlanması önerilirken, bu kez bu süre her iki RV aşısı için 34 hafta 6 güne uzatılmıştır (35). Böylece, PRV için aşılama süresi 2006 da önerilenden 2 hafta ileriye, HRV için ise 2006 da önerilenden 10 hafta daha ileriye çekilmiştir. Ancak yinede aşı 35. haftadan sonra uygulanmamalıdır.

Table 2. Rotavirus aşılı için yeni öneriler (35)

	PRV (RotaTeq)	HRV (Rotarix)
Doz sayısı	3	2
Önerilen şema	2-4-6. ay	2-4. ay
İlk doz için minimum yaş	6 hafta	6 hafta
İlk doz için maksimum yaş	14 hafta 6 gün	14 hafta 6 gün
İki doz arasındaki minimum süre	4 hafta	4 hafta
Son doz için maksimum yaş	34 hafta 6 gün	34 hafta 6 gün

Rotavirus aşısı şeması tamamlanmadan önce RV gastroenteriti geçiren bebeklere de RV aşısı başlanmalı veya aşılama şeması tamamlanmalıdır. Çünkü, ilk doğal enfeksiyon genellikle parsiyel immünite sağlar.

Anne sütü emme aşısı etkinliğini azaltmaz, anne sütü emen ve emmeyen bebeklerde aşısı etkinliği benzer bulunmuştur.

Aşısı yapıldıktan hemen sonra bebeğin kusması veya tükürmesi durumunda tekrar aşısı uygulamasına gerek olmadığı bildirilmektedir (26). Daha sonraki RV aşısı dozlarının önerilen aralıklarla verilmesi önerilir. Bu öneri ilave dozların etkinliği ve güvenilirliği konusunda yeterli veri olmaması nedeniyle yapılmıştır. Ancak, bu önerinin yeni bilgiler ışığında tekrar tartışılmasının gereklidir.

Hafif ishal aşısı yapılması için engel oluşturmaz, özellikle bebek ilk aşısı için 12 haftayı geçecekse aşısı uygulanması önerilir. Orta ve şiddetli ishal olgularında aşılamanın ertelenmesi önerilir, bu olgulara iyileşince aşısı uygulanır.

Rotavirus aşılı, DBT, DTaB, Hib, IPV, hepatit B ve konjuge pnömokok aşılı ile birlikte uygulanabilir (37). Bir çalışmada, rotavirus aşısı (HRV) OPV ile birlikte, en az 2 hafta önce veya sonra uygulandığında etkinliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir (38). Amerikan Pediatri Akademisi, oral polio aşısı ile birlikte uygulanması ile ilgili yeterli veri bulunmamasına rağmen, çalışmalar tamamlanmaya kadar, birlikte uygulanmasında bir sakınca olmadığı bildirilmektedir (26). Güney Amerika'da yapılan bir çalışmada, HPV'nin OPV ile birlikte uygulandığında seropozitiflik ve korunma oranlarının değişmediği gösterilmiştir (37). HPV ile OPV birlikte uygulandığında seropozitiflik ve korunma oranlarının değişmediği gösterilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), gelişmekte olan ülkelerde RV aşısının ve OPV ile birlikte uygulanmasını önermektedir (40).

Bir RV aşısı ile başlanan aşılama, mümkünse, aynı RV aşısı ile tamamlanmalıdır. Farklı tiplerle aşılama konusunda yeterli veri yoktur. Farklı tiplerle aşılamanın, tek bir aşısı ile yapılanaya göre ilave risk getirdiği teorik olarak düşünülmemektedir. Her ne kadar farklı tiplerle aşılama nedeniyle etkinliğin azalma olasılığı varsa da, farklı tiplerle tamamlanmış aşılama, aynı tipte tamamlanmamış aşılama daha etkilidir. Bu nedenle, aynı aşısı bulunmadığı durumlarda, aşılamanın yarım bırakılması yerine şemanın diğer RV aşısı ile tamamlanması önerilir.

Özel durumlarda aşılama

Prematüre Bebekler. Prematüre bebekler, tranplantal antikor geçişi olmadığı için, normal yenidoğanlara göre daha fazla RV enfeksiyon riski taşırlar. Yaşamın ilk yılında viral gastroenterit nedeni ile hastaneye yatışlarının, prematürelere göreceli olarak daha fazla olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir. Şimdiye dek az sayıda bebekle çalışma yapılmasına karşın, sonuçlar prematürelere aşıya yanıtının term bebeklerle aynı olduğunu göstermektedir. PRV ile 2070 prematüre bebekte (25-36 haftalık) yapılan bir çalışmada, prematürelere PRV aşısının etkinliği ve güvenilirliğinin term bebeklerle aynı olduğu gösterilmiştir (38). Bu seride hiçbir invajinasyon vakasına rastlanmamıştır. Plaseboya göre yan etki insidansı benzer bulunmuştur. Çok düşük doğum tartılı bebekte maternal antikor konsantrasyonu düşük olacağından bu bebeklerde aşıya karşı reaksiyon beklenebilir. Özetle, aşılamanın yararı teorik risklerden fazla olduğu için, prematüre bebeklerin rotavirüsüne karşı aşılama önerilir (26). Rotavirus aşısı yapılması için prematüre bebek, en az 6 haftalık olmalı, klinik olarak stabil olmalı ve ilk doz hastaneden çıkış anında veya çıkıştan sonra verilmelidir.

İmmün yetmezlik. İmmün yetmezlikli çocuğa uygulanmasına, RV aşılama ve aşılamanın risk ve yararı (teorik riski olabileceği) göz önüne alınarak karar verilmeli önerilir (26). Konjenital immün yetmezlikli hastalara ve kemik iliği transplantasyonu veya solid organ transplantasyonu olanlara uygulandığında ciddi, uzamış, hatta fatal RV gastroenteriti görülebilir. Bu grup hastalarda etkinlik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır. Bu nedenle, çalışmalar tamamlanana kadar immün yetmezlikli hastalara RV aşısı yapılmaması önerilir (26). Aynı öneri immünsüpresif tedavi alanlar, lösemili, lenfomalı ve HIV (+) olgular için de geçerlidir. İmmün yetmezliği veya şüphesi olan bireylerle yaşayan bebeklere RV aşısı yapılabilir (39). Bu bebekler aşılarken PRV'den sonra virus yayılımının daha az olması göz önüne alınabilir.

Kronik gastrointestinal hastalık. Kronik gastrointestinal hastalığı (konjenital malabsorpsiyon sendromu, Hirschprung hastalığı, kısa barsak sendromu veya nedeni bilinmeyen kusma gibi durumlar) olan bebeklerde RV aşısı uygulaması ile ilgili henüz yeterli veri yoktur. Aşısı kararı, olası risk ve yararlar göz önünde tutularak verilmelidir. Daha önceden var olan gastrointestinal hastalık için, immünsüpresif tedavi gören olgular dışında, bu çocukların aşılama yarar görebileceği düşünülmektedir (26).

Rotavirus aşılama çok geniş serilerde invajinasyon ile bir ilişkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak, yine de, daha evvel invajinasyon geçirmiş olan olgulara önerilmez.

Diğer bazı durumlar. Kan veya kan ürünleri transfüzyonu yapılan veya immünglobülin preparatı verilen bebeklere aşısı 42 gün sonra yapılması önerilmektedir. Bu kez bebek aşısı başlanmaya kadar 13 haftalıktan büyük olacağına bu süre kısa tutulabileceği, herhangi bir zaman aralığıyla yapılabileceği bildirilmiştir (29).

Gebe bir kadınla aynı evde yaşayan bebek aşılanabilir. Doğurganlık yaşında olan kadınların çoğunda rotavirüsüne karşı oluşmuş immünite vardır. Olası temasta bu sebepten dolayı hastalık riski çok düşüktür.

Aşılama sonrası virus yayılımı: Fekal yayılımı gerek gaitada antijen bakılarak, gerekse canlı virus yayılımı değerlendirilerek incelenmiştir. Aşılama sonrası virus yayılımı, HRV için ilk dozdan sonra 7. günde %50-80, ikinci dozdan sonra %4-18 olarak gözlemlenmiştir (39). İlk dozdan sonra 60. günde hiçbir çocukta virus atılımı olmamıştır. PRV için aşılama sonrası canlı virus yayılımı, ilk dozdan 4-6 gün sonra %13 saptanmıştır. İkinci ve üçüncü PRV dozundan sonra hiçbir çocukta canlı virus atılımı gözlenmemiştir (35). Aşılama sonrası virus bulaşı epidemiyolojik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Ancak, aşılanmış bir bebek herhangi bir nedenle hastaneye yatırılırsa aşı virusunun yayılımını önlemek için standart önlemler dışında herhangi bir özel önlem alınması önerilmez.

Kaynaklar

1. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 565-72.
2. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhoea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304-6.
3. Lepage P. Rotavirus. Evidence for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1-2.
4. Desselberger U, Wolleswinkel-van den Bosch J, Mrukowicz J, et al. Rotavirus types in Europe and their significance for vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(1 Suppl): 30-41.
5. Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, et al. Efficacy of live, attenuated, human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 1999; 354: 287-90.
6. Saronio-Gabarro MS, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (1 Suppl): 7-11.
7. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC, et al. The epidemiology of rotavirus diarrhoea in the United States: surveillance and of disease burden. *J Infect Dis* 1996; 174 (suppl 1): 5-11.
8. Burden of disease, final report. 2004. 1st edition. Ankara, Turkey: Ministry of Health, Refik Saydam Hygiene Center. Presidency, School of Public Health.
9. Ceyhan M, Kanra G, Yeniay I, Ciliv G, Vesikari T. Rotaviruses in infants with diarrhoea studied by viral RNA electrophoresis in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1987; 29: 145-9.
10. Karadağ A, Açıkgöz ZC, Avcı Z, et al. Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 269-75.
11. Altındış M, Yavru S, Şimşek A, Özkul A, Çeri A, Koç H. Rotavirus infection in children with acute diarrhoea as detected by latex agglutination, ELISA and polyacrylamide gel electrophoresis. *Indian Pediatr* 2004; 41: 590-4.
12. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey. *T J Ped* 2003; 45: 290-4.
13. Çataloluk O, Itturiza M, Gray J. Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey. *Epidemiol Infect* 2005; 140: 673-8.
14. Çiçek C, Karataş T, Altuğlu I, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Bilgiç A. Comparison of elisa with shell vial cell culture method for the detection of human rotavirus in fecal specimens detection of human rotavirus. *New Microbiologica* 2007; 30: 113-8.
15. Bozdayı G, Doğan B, Dalgıç B, et al. Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey. *J Med Virol* 2008; 80: 733-40.
16. De Vos B, Vesikari T, Linhares AJ, et al. A rotavirus vaccine for prophylaxis of infants against rotavirus gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(10 Suppl): S179-82.
17. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 937-43.
18. Senturia YD, Peckham CS, Cordery M, et al. Live attenuated oral rotavirus vaccine. *Lancet* 1987; 2: 1091-2.
19. Bernstein DI, Smith VE, Sander DS, et al. Evaluation of WC3 rotavirus vaccine and correlates of protection in healthy infants. *J Infect Dis* 1990; 162: 1055-62.
20. Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI. Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (1 Suppl): 42-7.
21. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Eng J Med* 1996; 405: 1022-8.
22. Ward RL, Bernstein DI. Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection. *US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. J Infect Dis* 1994; 169: 900-4.
23. Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML, et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis* 2000; 182: 1602-9.
24. Clark HF, Burke CJ, Volkin DB, et al. Safety, immunogenicity and efficacy in healthy infants of G1 and G2 human reassortant rotavirus vaccine in a new stabilizer/buffer liquid formulation. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 914-20.
25. Kilbourne ED. Inactivated influenza vaccines. In: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. *Vaccines*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 1999: 531-52.
26. AAP. Prevention of Rotavirus Disease: Guidelines for Use of Rotavirus Vaccine. Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2007; 119: 171-82.
27. Ruiz Palacios G, Perez Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22.
28. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-40.
29. CDC. Postmarketing Monitoring of Intussusception after RotaTeq™ Vaccination – United States, February 1, 2006 – August 15, 2007. *MMWR* 2008; 57: 218-22.
30. Friedland L. Developing a strategic roadmap for rotavirus vaccine introduction. *World Vaccine Congress 2008, Washington*
31. Vesikari T, et al. *ESPID 2007, Lisbon*.
32. Vesikari T, Clark HF, Offit PA, et al. Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine* 2006; 24: 4821-9.
33. Goossens LM, Standaert B, Hartwig M, et al. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine* 2008; 26: 1118-27.
34. Vesikari T, et al. 48th ICAAC / 46th IDSA Washington DC 2008; 25-28.
35. CDC. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System. *MMWR* 2008; 57.
36. Parashar UD, et al. National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System. 48th ICAAC / 46th IDSA Washington DC 2008; 25-28.
37. Rodriguez ZM, Goveia MG, Stek JE, et al. Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 221-7.
38. Linhares AC, Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, et al. A short report on highlights of world-wide development of RIX4414: a Latin American experience. *Vaccine* 2006; 24: 3784-5.
39. Salinas B, Perez Schael I, Linhares AC, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 807-16.
40. (http://www.who.int/immunization_standards/vaccinequality/pq_system/en/index.html).

Suçiçeği Aşısı

Varicella Vaccine

Solmaz Çelebi

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

Özet

Varisella-zoster virusu (VZV), suçiçeği ve herpes zoster (zona) olarak iki farklı klinik hastalığa neden olur. Primer VZV enfeksiyonu yaygın veziküler döküntü ile karakterizedir. Sağlıklı çocuklarda hafif seyirli hastalığa yol açmasına rağmen, immün yetmezliği olan kişilerde çok ciddi hastalığa yol açabilmektedir. Suçiçeği aşısının 1995'den beri kullanılması ile suçiçeği epidemiyolojisinde belirgin değişiklik olmuştur. Amerika Birleşik Devletlerinde iki canlı zayıflatılmış aşı ruhsat almış almıştır. Suçiçeği aşısının 12. aydan itibaren sağlıklı çocuklara uygulanması önerilmektedir (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 8-11)

Anahtar kelimeler: Suçiçeği, herpes zoster, bağışıklama

Summary

Varicella-zoster virus (VZV) infection causes two clinically distinct forms of disease: varicella and herpes zoster. Primary VZV infection results in the diffuse vesicular rash of varicella, or chickenpox. Whereas chickenpox is a mild disease in otherwise healthy children, varicella virus in an immunodeficient individual may lead to a more serious form. The epidemiology of varicella has changed dramatically since the introduction of the varicella vaccine in 1995. Two live, attenuated varicella zoster virus-vaccines are licensed in the United States for the prevention of chickenpox. Varicella vaccine is licensed for use in healthy children at 12 months of age.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 8-11)

Key words: Varicella, herpes zoster, immunization

Varisella-zoster virus (VZV) suçiçeği ve herpes zoster (zona) hastalıklarına yol açar.

Etken, alfa herpes virüsü ailesinden çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Suçiçeği, veziküllerde ve solunum yollarında bulunan virüsün solunum yolundan bulaşması ile insandan insana geçer (1). Herpes zosteri olan kişilerden de sağlıklı insanlara bulaşması mümkündür.

Epidemiyoloji

Suçiçeği ılıman iklimde yıl boyunca görülür, ancak Mart ve Mayıs ayları arasında sıklığında

artış olmaktadır (1). Aşılama öncesi dönemde Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezinin (CDC) raporuna göre: Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yıllık suçiçeği sıklığı yaklaşık 4 milyon olup bu olguların 11.000'i hastaneye yatmakta ve 100'ü kaybedilmektedir (2). Çocuklarda suçiçeği sık görülmekle beraber erişkinde komplikasyon ve mortalite oranları daha yüksektir (3-5). Suçiçeği aşısı sonrası hastalıkta %90 oranda azalma saptandığı bildirilmektedir (6). Aşılama ile suçiçeğine bağlı hastane yatışı ve komplikasyonlarda azalma saptanmıştır (7-9).

Geliş Tarihi: 16.04.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Dr. Solmaz Çelebi,
Uludağ Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı 16059 Görükle,
Bursa, Türkiye

Tel.: +90 224 442 87 29

Fax: +90 224 442 87 49

E-mail:

solmaz@uludag.edu.tr

Klinik Bulgular

Suçiçeğinin inkübasyon süresi 14-16 gün (10-21) arasında değişmektedir. Bulaştırıcılık döküntülerden önceki 48 saat süresince ve döküntü kabuklanana kadar devam eder (10). Sağlıklı çocuklarda suçiçeği kendini sınırlayan iyi seyirli hastalıktır, ancak erişkin ve immün yetmezliği olan olgularda ciddi hastalık gelişebilmektedir. Prodromal dönemde ateş yüksekliği, kırıngılık, farenjit ve iştahsızlık görülür, ardından yaygın veziküller döküntü gelişir. Döküntü makul şeklinde başlar, papül ve vezikül gelişir. Lezyonlar farklı evrelerde olup sıklıkla sağlıklı kişilerde 6 gün içinde kabuklanır (10). Suçiçeği aşısı yapılmış hastaların yaklaşık %20'sinde suçiçeği olan kişi ile temas sonrası hastalık gelişmektedir, bu durum breakthrough (ani) hastalık tanımlanmaktadır (11,12). Bu olgularda hafif ya da atipik seyirli suçiçeği görülebilmektedir. Suçiçeğine bağlı en sık görülen komplikasyon streptokokal ve stafilokokal bakteriyel deri enfeksiyonu ve pnömonidir. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu (%42), dehidratasyon (%11) ve nörolojik komplikasyon (%9) oranında bildirilmektedir (13). İnvazif grup A streptokok enfeksiyonu suçiçeği olan olgularda en ciddi komplikasyondur. Güney Kaliforniya'da 1994 yılında görülen salgında, 14 olguda selülit, 2 olguda nekrotizan fasitis, 4 olguda mortalite gözlenmiştir (14). Ensefalit, akut serebellar ataksi ve Reye sendromu suçiçeğine bağlı gelişen nörolojik komplikasyonlardır (15). Suçiçeği pnömonisi döküntüden 1-6 gün sonra gelişir. Erken dönemde asiklovir başlanması klinik iyileşmeyi hızlandırır (16). Suçiçeği hepatiti sağlıklı kişilerde nadir görülür, genellikle transplantasyon ve AIDS'li olgularda hepatit ve dissemine enfeksiyon gelişir (17,18).

Malignite, steroid ve immünsupresif ilaç kullanımı, HIV enfeksiyonu ve transplantasyonda hücrel immün yetmezlik olduğu için dissemine suçiçeğine duyarlılık artmıştır. Bu olgularda morbidite ve mortalite riski sağlıklı kişilere göre yüksektir. İmmün yetmezlikli olgularda, veziküllerin kabuklanması haftalarca sürebilir, hemorajik lezyonlar, pnömoni ya da yaygın damar içi pıhtılaşma ile karakterize hastalık gelişebilir (10).

Suçiçeği ilk enfeksiyon sırasında dorsal köklere ve trigeminal ganglionlara yerleşerek yaşam boyu latent durumda kalabilir. Değişik nedenlerle hücrel bağışıklığın baskılandığı durumlarda virüs reaktif olarak, tek taraflı, bir dermatoma lokalize ağrılı veziküller topluluğu şeklinde zoster (zona) denen hastalığın oluşmasına neden olabilir. Suçiçeği geçirenlerin ancak %15'inde zona ortaya çıkmaktadır.

Suçiçeği Aşısı

Suçiçeği aşısı ilk defa Japonya'da 1974 yılında Takahashi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Aşı suşu suçiçeği geçirmekte olan Oka isminde bir çocuk-

tan elde edilmiş ve bu nedenle Oka suşu olarak isimlendirilmiştir. Sağlıklı çocuklar için aşı Japonya'da ise 1986 yılında, Kore'de 1988 yılında, ABD, İsveç ve Almanya'da 1995 yılında lisans almıştır. Aşı 1995 yılından bu yana ABD'de 12-18 aylık çocukların rutin aşı takviminde önerilmektedir ve aşılama oranları %90 civarındadır (19). Suçiçeği canlı aşısıdır, kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı gibi eser miktarda neomisin ve jelatin içerir. KKK ve suçiçeği aşısının kombine formu (KKKV, ProQuad) Eylül 2005'de Gıda ve İlaç idaresi (FDA) tarafından 12 ay-12 yaş çocuklarda kullanımı onaylanmıştır (20). Aşılama Pratiği Öneri Komitesi (ACIP) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP), sağlıklı çocuklara 2 doz 0.5 mL önermektedir (21,22). Aşı dozu ne kadar fazla ise immün yanıt o kadar güçlü olmaktadır. Örneğin 600 plak oluşturan ünite (PFU) ile serokonversiyon sağlama oranı %95 kadardır (23). Genellikle OKA suşunun 200 PFU'dan yüksek dozları immünojenik bulunmuştur (24). İki doz aşı uygulanması tek doza göre suçiçeğine daha fazla koruyuculuk sağlamaktadır. Tek doz aşı yapılanların %15-20'sinde suçiçeği temas sonrasında hastalık gelişebilmektedir (22). İlk doz 12-15 aylarda yapılır, ikinci doz 4-6 yaşlarda önerilmektedir. İki-12 yaş çocuklarda en az 3 ay ara ile 2 doz aşılama yapılmalıdır. On üç yaş üzerindeki çocuklarda en az 4 hafta ara ile 2 doz suçiçeği aşısının deri altına yapılması önerilir (21,22).

Akut lösemili olgular en az 1 yıldır remisyonda, trombosit sayısı >100.000/mm³, T-lenfosit sayısı >700/mm³ olduğunda suçiçeği aşılması yapılabilir. İmmünglobulin tedavisinin suçiçeği aşısının yanıtına etkisi bilinmemektedir. Ancak olası etkisinden dolayı suçiçeği aşısı immünglobulin veya kan ürünleri (yıkılmış eritrosit dışındaki) tedavisinden en az 5 ay sonra yapılmalıdır. Ayrıca immünglobulin preparatları aşıdan sonraki 3 hafta içinde yapılmamalıdır. Eğer bu süre içinde immünglobulin verilirse 5 ay sonra suçiçeği aşısı tekrar yapılmalı veya serolojik çalışma ile antikör varlığı araştırılmalıdır (25). Yüksek doz glukokortikoid (≥2 mg/kg/gün ya da ≥20 mg/gün) tedavisi alan olgulara da; tedavi süresi 14 gün ve üzerinde ise glukokortikoid kesildikten 1 ay sonra aşı yapılması önerilir. Glukokortikoid tedavisini 14 günden kısa süre almış olan olgulara ilaç kesildikten 2 hafta sonra suçiçeği aşısı yapılabilir (19). Suçiçeği aşısının hafif semptomu olan ve CD4 T-lenfosit düzeyi %25 ve üzerinde olan HIV enfekte olgularda güvenilir ve immünojen olduğu bildirilmektedir (19). ACIP, 2007 yılında HIV enfekte çocuklarda CD4 T-lenfosit sayısı %15'in üzerinde ise tek antijen içeren suçiçeği aşısını önermektedir (1/4). HIV enfekte adolesan ve erişkinlerde CD4 T-lenfosit düzeyi 200/mm³ ise 3 ay ara ile 2 doz suçiçeği aşısı uygulanması önerilir (22,26).

Suçiçeği aşısı tek doz uygulandıktan sonra serokonversiyon oranı 1-12 yaş çocuklarda %98, 12 yaş üzeri çocuklarda 4 hafta ara ile 2 doz aşı sonrası serokonversiyon oranı ise %99 olarak bildirilmektedir (27,28).

Yapılan çalışmalarda, tek aşının tüm suçiçeği hastalığına karşı %85, ciddi hastalığa karşı %100 etkili olduğu saptanmıştır (29). Aşı sonrası humoral ve hücrel immünitinin 20 yıldan uzun süre devam ettiği bildirilmektedir. Astımlı çocuklarda yapılan çalışmada, inhaler steroid tedavisinin aşı yanıtını etkilemediği bulunmuştur (30). KKKV aşı sonrası gelişen antikor düzeyleri, KKK ve suçiçeği ayrı olarak uygulandığında saptanan antikor düzeylerine benzemektedir (20). KKKV aşısının ikinci dozu ilk dozdan 3 ay sonra yapıldığında ortalama geometrik antikor titresinde yaklaşık 41 kat artış saptanmıştır (20). Yapılan çalışmalarda aşılamadan sonra 8. yılda koruyuculuk düzeyinin %97'den %84'e düştüğü bulunmuştur (31,32). Primer aşı başarısızlığı aşı sonrası koruyucu immün yanıtın oluşmaması olarak tanımlanırken, sekonder aşı başarısızlığı ise aşı sonrası gelişen immünitinin zamanla azalması olarak tanımlanmaktadır.

Temas sonrası 3 gün içinde aile bireylerine profilaksi amacıyla suçiçeği aşı uygulandığında hastalığın gelişmediği gözlenmiştir (33). Varisella zoster immünglobulin (VariZIG) yüksek varisella antikorunu içeren plazmadan hazırlanan purifiye insan immün globulin preparatıdır. Suçiçeğine karşı duyarlı olan immün yetmezlikli olgular ve gebelere temas sonrasında ilk 96 saat içinde 125 ünite/kg (maksimum 625 ünite) önerilmektedir (34). Bu süre içinde VariZIG bulunamazsa intravenöz immünglobulin tedavisi verilmelidir. Eviçi teması olan duyarlı çocuklara profilaktik olarak asiklovir oral 40-80 mg/kg/gün, 4 doza bölerek verildiğinde, olguların %16'sında suçiçeği geliştiği, asiklovir verilmeyenlerde ise %100 suçiçeği geliştiği görülmüştür (35). Ancak, yeterli veri olmadığı için sağlıklı kişilere ve immün yetmezlikli olanlara rutin asiklovir profilaksisi önerilmemektedir (22).

Aşı Kontrendikasyonları

Suçiçeği aşısı primer ya da edinsel immün yetmezlik, gebelik, ağır hastalık, neomisin ya da jelatin alerjisinde kontrendikedir. Aşı sonrası salisilat verilmesinin Reye sendromu ile ilişkisi bilinmemektedir, ancak üretici firma aşidan sonra en az 6 hafta süre ile salisilat kullanılmamasını önermektedir (19).

Aşı Yan Etkileri

Suçiçeği aşısı sonrasında olguların %3-5'inde enjeksiyon yerinde lokalize döküntü görülebilmekte, yine olguların %3-5'inde aşılamadan sonraki 1 ay içinde yaygın suçiçeği benzeri döküntü gelişebilmektedir (19). Çocukların yaklaşık %20'sinde enjeksiyon bölgesinde ağrı, hassasiyet ya da kızarıklık görülebilmektedir. Aşı sonrası deri lezyonu gelişen olgulardan temaslı kişilere nadiren suçiçeği geçişi bildirilmektedir (36,37). Suçiçeği aşı sonrasında immün yetmezlikli ve sağlıklı kişilerde herpes zoster bildirilmesine rağmen, doğal enfeksiyon

sonrası görülen herpes zoster enfeksiyonuna göre çok düşük sıklıktadır (19).

Kaynaklar

1. Straus SE, Ostrove JM, Inchauspe G, et al. NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med* 1988; 108: 221.
2. Decline in annual incidence of varicella-Selected states, 1990-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003; 52: 884.
3. Centers for Disease Control: Prevention of varicella: Recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45: 1.
4. Preblud, SR. Age-specific risks of varicella complications. *Pediatrics* 1981; 68: 14.
5. Varicella-zoster immune globulin for the prevention of chickenpox. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984; 33: 84.
6. Guris D, Jumaan AO, Mascola L, et al. Changing varicella epidemiology in active surveillance sites-United States, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2: S71.
7. Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002; 287: 606.
8. Reynolds MA, Watson BM, Plott-Adams KK, et al. Epidemiology of varicella hospitalizations in the United States, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2: S120.
9. Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, et al. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA* 2005; 294: 797.
10. Heininger U, Seward JF. Varicella. *Lancet* 2006; 368: 1365.
11. Chaves SS, Zhang J, Civen R, et al. Varicella disease among vaccinated persons: clinical and epidemiological characteristics, 1997-2005. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2: S127.
12. Weinmann S, Chun C, Mullooly JP, et al. Laboratory diagnosis and characteristics of breakthrough varicella in children. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2: S132.
13. Marin M, Watson TL, Chaves SS, et al. Varicella among adults: data from an active surveillance project, 1995-2005. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2: S94.
14. Vugia DJ, Peterson CL, Meyers HB, et al. Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in Southern California. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 146.
15. Dangond F, Engle E, Yessayan L, Sawyer MH. Pre-eruptive varicella cerebellitis confirmed by PCR. *Pediatr Neurol* 1993; 9: 491.
16. Schlossberg D, Littman M. Varicella pneumonia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1630.
17. Kusne S, Pappo O, Manes R, et al. Varicella-zoster virus hepatitis and a suggested management plan for prevention of VZV infection in adult liver transplant recipients. *Transplantation* 1995; 60: 619.
18. Dits H, Frans E, Wilmer A, et al. Varicella-zoster virus infection associated with acute liver failure. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 209.
19. American Academy of Pediatrics. Varicella-Zoster infections. In: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed, Pickering, LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2006. p.711-25.
20. Notice to Readers. Licensure of a combined live attenuated measles, mumps, rubella, and varicella vaccine. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 1212.
21. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics* 2007; 120: 221.
22. Marin, M, Guris, D, Chaves, SS, et al. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56: 1.

23. Andre F. Summary of clinical studies with the Oka live varicella vaccine produced by Smith-Kline-RIT. *Biken J* 1984; 27: 89-98.
24. Plotkin S, Orenstein W, Offit P (eds). *Vaccines* 5.ed. Elsevier China 2008; 927-58.
25. American Academy of Pediatrics. Active immunization. In: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed, Pickering, LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2006; p.9-53.
26. Recommended adult immunization schedule — United States, October 2007-September 2008. *MMWR* 2007; 56: Q1.
27. Ngai AL, Staehle BO, Kuter BJ, et al. Safety and immunogenicity of one vs. two injections of Oka/Merck varicella vaccine in healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 49.
28. Kuter BJ, Ngai A, Patterson CM, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of two regimens of Oka/Merck varicella vaccine (Varivax) in healthy adolescents and adults. *Oka/Merck Varicella Vaccine Study Group. Vaccine* 1995; 13: 967.
29. Seward JF, Marin M, Vazquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *J Infect Dis* 2008; 197 Suppl 2: S82.
30. Murphy K, Ververeli K, Harvey BM, et al. Antibody response after varicella vaccination in children treated with budesonide inhalation suspension or non-steroidal conventional asthma therapy. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1548.
31. Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004; 291: 851.
32. Vazquez M, Shapiro ED. Varicella vaccine and infection with varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2005; 352: 439.
33. Asano Y, Nakayama H, Yazaki T, et al. Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics* 1977; 59: 3.
34. A new product (VariZIG) for postexposure prophylaxis of varicella available under an investigational new drug application expanded access protocol. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 209.
35. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, et al. Postexposure prophylaxis of varicella in family contacts by oral acyclovir. *Pediatrics* 1993; 92: 219.
36. Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg S, et al. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12-month-old child to his pregnant mother. *J Pediatr* 1997; 131: 151.
37. Grossberg R, Harpaz R, Rubtcova E, et al. Secondary transmission of varicella vaccine virus in a chronic care facility for children. *J Pediatr* 2006; 148: 842.

Human Papillomavirüs (HPV) Aşıları

Human Papillomavirus (HPV) Vaccines

Emre Alhan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Özet

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) üyesi olan ülkelerde uyum sağlanması amacıyla Nisan 2006'dan beri uzmanların hazırladıkları raporlara dayanarak enternasyonal halk sağlığını etkileyen hastalıklara karşı aşı ve aşı kombinasyonları hakkındaki görüşlerini güncelleyerek yayınlamaktadır. DSÖ, human papillomavirüslerin (HPV) neden olduğu hastalıklara karşı geliştirilen aşılar ile ilk pozisyon yazısını 10 Nisan 2009'da yayınlamıştır. Bu makalede daha çok WHO'nun HPV aşıları ile ilgili yapmış olduğu önerilere yer verilecektir.

(*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 12-6)

Anahtar kelimeler: Human papillomavirüs, aşı

Summary

Since April 2006, in accordance with its mandate to provide guidance to member states World Health Organization (WHO) issues a series of regularly updated position papers on vaccines and vaccine combinations against diseases that have an international public health impact according to the experts report. WHO published its first position paper on vaccines against diseases caused by human papillomaviruses on 10th of April 2009. In this paper, the WHO's suggestions for HPV vaccines will be discussed. (*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 12-6)

Key words: Human papillomavirus, vaccine

HPV ve HPV ile İlişkili Hastalıkların Epidemiyolojisi

Genital HPV enfeksiyonları primer olarak seksüel yolla bulaşır. HPV hayli bulaşıcıdır ve aktif seks yaşamı olan erkek ve kadınlar yaşamları sırasında virüsle enfekte olurlar. HPV enfeksiyonları genellikle geçici ve selim seyirli olsalar da bazı viral genotiplerin neden olduğu genital enfeksiyonlar anogenital prekansere veya kanserlere neden olabilirler.

HPV'nin neden olduğu hastalıklar arasında serviks, vulva, penis ve anüs, baş ve boyun kanserleri, anogenital siğiller ve rekürren respiratuar papillomatozisler vardır. 2005 yılında global olarak 500.000 serviks kanseri olgusu ve buna bağlı 260.000 ölüm meydana gelmiştir. Servikal kanser insidansı 100.000 kadında 1-50 arasında değişmekte olup en yüksek oranlara Latin Amerika ve Karayip adalarında, sahra altı Afrika, Malezya, güney-santral ve güneydoğu Asya'da rastlanır. Serviks kanseri çoğunlukla > 40 yaş kadınlarda görülmektedir (2).

Prekanseröz lezyonları ve serviks kanserinin erken sahalarnı tespit etmeye yönelik iyi organize edilmiş programları olan ülkelerde bu kanserler %80 oranında önlenmektedir. Ancak düşük ve orta derecede sosyo-ekonomik seviyelerde efektif tarama programları ve anormal tarama testi saptanan kadınların takibi çok güçtür. Bu nedenle gelişmekte olan ülkelerde servikal kanserin mortalite oranı çok daha fazladır.

Vulvar, vaginal, penil ve anal kanserler ve prekanseröz lezyonlar rölatif olarak daha nadirdir ve bu kanserler genellikle > 50 yaş erişkinlerde görülür. Anal kanserlerin %80'inin, vulvar, vaginal ve penil kanserlerin en az %40-60'inin HPV nedenli olduğu tahmin edilmektedir.

Genital siğillere aktif seksüel yaşamı olanlarda sık rastlanır ve genellikle ilk kez adölesan veya erken-erişkin yaşta oluşurlar. Anogenital siğillerin global insidansını tahmin etmek imkansızdır ancak dünyanın hemen her bölgesinde prevalansın özellikle HIV ile enfekte kişilerde yüksek olduğuna inanılır.

Geliş Tarihi: 24.04.09
Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Dr. Emre Alhan
Çukurova Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Bilim Dalı, 01330,
Adana, Türkiye
Tel.: +90 322 338 72 40
E-mail: ealhan@cu.edu.tr

Virüsler

HPV'ler Papillomaviridia ailesinden zarfsız, çift sarmal DNA virüslerdir. HPV genomunun içerisinde bulunduğu kapsülün kabuğu majör (L1) ve minör (L2) yapısal proteinleri içerir.

100'den fazla bilinen HPV genomu bilinmektedir. Bazı HPV genotipleri karsinogeneze neden olanı immortalizasyon ve transformasyonla ilişkilidir. Global olarak serviks kanserlerinin %70'inin nedeni tip 16'nın onkojenik potansiyeli en fazla olmak üzere HPV tip 16 ve 18'dir. Coğrafik özelliklere göre HPV tiplerinin dağılımı farklılıklar gösterse de tüm bölgelerde 16 dominant onkojenik tip 16'dır (3). Bazı genotipler nadiren kansere neden olurlar, ancak serviks hücrelerinde diğer yüksek onkojenik potansiyeli olan Bazı genotipler nadiren kansere neden olurlar, ancak serviks hücrelerinde diğer yüksek onkojenik potansiyeli olan HPV tiplerinin neden olduğu değişikliklerden sitolojik veya histolojik olarak ayırt edilemeyen benign veya düşük-grade değişikliklere neden olurlar. Düşük riskli HPV tipleri olan tip 6 ve tip 11 anorektal siğillerin %90'ından ve rekürren respiratuar papillomatosislerin hemen hepsinden sorumlu tutulurlar.

İmmünoloji, Patoloji ve Tanı

HPV enfeksiyonları mukozanın intraepitelyal tabakasına sınırlı olup belirgin bir immün yanıtı neden olmazlar. HPV ile enfekte olan kadınların yaklaşık yarısında antikor yanıtı alınır ancak bu antikorlar aynı HPV tipi ile oluşacak sonraki enfeksiyonlara karşı koruyuculuk sağlamaz. En karakteristik tipe-spesifik antikorlar virüsün L1 proteinine karşı gelişen antikorlardır. Enfeksiyon ile serokonversiyon arasında geçen ortalama zaman 8-12 aydır ancak immünojenik yanıt kişiye ve tipe bağlı olarak farklılıklar gösterebilir.

Persistan HPV enfeksiyonu servikal intraepitelyal neoplaziye (CIN), orta derecede (CIN2) ve ağır derecelerde (CIN3) veya servikal glandüler hücreleri tutan prekanseröz lezyon olan in situ adenokarsinomaya (AIS) yol açabilir. Eğer tedavi edilmez ise CIN2-3'ün squamöz hücreli kansere ve AIS'in de adenokarsinomaya progresyon göstermeleri ihtimali çok yüksektir. HPV enfeksiyonundan sonra servikal kanser gelişmesi arasında geçen zaman aralığı yaklaşık 20 yıldır.

Servikal epitelde HPV'nin neden olduğu değişiklikler Papanicolaou (Pap) testi adı verilen sitolojik inceleme ile gösterilebilir. Persistan HPV enfeksiyonu ayrıca HPV DNA ile de gösterilebilir. Sitoloji veya HPV DNA veya her ikisi birden servikal tarama ve diagnostik takip için bir çok ülkede kullanılmaktadır. Ancak altyapı eksikliği olan gelişmekte olan ülkelerde bugün için yapılan uygulama; asetik asit veya Lugol solüsyonu uygulandıktan sonra servikal lezyonların tanınır hale getirilmesi ve ardından kriyoterapi ile tedavi edilmesidir.

HPV Aşıları

Güncel olarak bugün enternasyonal olarak 2 tane HPV aşısı pazarlanmaktadır. Her iki aşı da rekombinant tekno-

lojisi uygulanarak majör kapsül (L1) proteinlerinin purifiye edilmesiyle elde edilen tipe spesifik virüs benzeri partikülleri (VPL) içerir. Aşıların ikisi de biyolojik ürünleri veya viral DNA'yı içermediklerinden enfeksiyöz değildirler. HPV aşıları korumaya yönelik olup tedavi edici özellikleri bulunmamaktadır (4). Bu aşıların koruyuculuk mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır ancak hem sellüler immüiteyi hem de nötralizan immunglobülin G antikorlarını içerdiği görülmektedir (5,6).

Quadrivalan Aşı

2006 yılında lisans alan bu aşı HPV tipleri 6, 11, 16 ve 18'in VLP'lerini içerir. Aşı maya substratı kullanılarak üretilmiştir ve amorf alüminyum hidroksifosfat sülfat adjuvan olarak kullanılmıştır. Bu aşının her 0.5 ml'si 225 µg adjuvana adsorbe edilmiş 20 µg HPV-6 L1 proteinini, 40 µg HPV-11 L1 proteinini, 40 µg HPV-16 L1 proteinini ve 20 µg HPV-18 L1 proteinini içerir. Aşı antibiyotik, thiomersal veya diğer prezervatifleri içermez. Bu aşı kadınlarda servikal prekanser ve kanserleri ve kadınlarda anogenital siğillerin önlenmesi için adölesan kızlarda (bazı ülkelerde 9 yaşından itibaren) kullanılması için lisans almıştır. Ayrıca kadınlarda vulvar ve vaginal kanserlerin önlenmesi için de lisans almıştır. Bazı ülkelerde erkeklerde anogenital siğillerin önlenmesi için erkeklerde de lisans almıştır.

Bivalan Aşı

Bivalan aşı 2007 yılında lisans almıştır ve HPV tipleri 16 ve 18'in VLP'lerini içerir. Bu aşının her 0.5 ml'si 500 µg alüminyum hidroksit ve 50 µg 3-O-desacil-4 monofosforil lipid A içeren tescilli ASO4 adjuvan sistemine adsorbe edilmiş, 20 µg HPV-16 L1 proteini ve 20 µg HPV-18 L1 proteinini içerir. Aşı antibiyotik, thiomersal veya diğer prezervatifleri içermez. Bu aşı kadınlarda servikal prekanser ve kanserlerin önlenmesi için adölesan kızlarda 10 yaşından itibaren kullanılması için lisans almıştır. Erkekler için endikasyon kaydına rastlanmamıştır.

Depolama, Uygulama ve Şema

Her iki aşı da sıvı steril suspansiyon halinde tek bir enjektör veya şişe içerisinde 2-8°C'de saklanır dondurulmaz. Bu aşılar 0.5 mL dozunda sadece intramusküler (İM) olarak uygulanmalıdır.

Her iki aşı da kadınlara seksüel aktivite başlamadan önce yani HPV'ye ilk bulaş olmadan önce yapılmalıdır ve bu neden ile bir çok ülke 10-14 yaşındaki kız çocuklarına aşının yapılmasını önermektedir.

Quadrivalan aşı 0, 2., 6. ay şeması ile yapılır. Üretici firma 1. ile 2. doz arasındaki intervalin en az 4 ve 2. ile 3. doz arasındaki intervalin ise en az 12 hafta olmasını önermektedir.

Bivalan aşı 0, 1., 6. ay şeması ile yapılır. Eğer aşı şemasında değişiklik yapılması gerekiyorsa üretici firma 1. ve 2. doz arasındaki intervalin 1-2.5 ay olabileceğini belirtmektedir (7).

Her iki aşı için de alternatif şema arayışları sürmektedir. Eğer aşı şeması kesintiye uğradı ise yeniden 3 dozluk seri yapılması gerekmemektedir ancak yapılmayan doz mümkün olduğunca bir önceki doza yakın olacak şekilde yapılmalıdır. Güncel olarak, üretici firmalar primer seriyi tamamlayanlar için booster doz önermemektedirler (8).

İmmunojenite Çalışmaları

Aşı yapılan ve başlangıçta seronegatif olan tüm adölesan ve genç kadınlarda her iki aşının da 3 doz aşı uygulanmasından sonra antijenlere cevap olarak HPV tiplerine spesifik antikor yanıtı oluşmuştur (9,10). Aşı yapılmasından 5-6.4 yıl sonrasına ait mevcut data, üçüncü dozdan sonra antikor titresinin pik yaptığını ve ilk dozdan sonraki 24. aydan itibaren kademeli olarak düştüğünü göstermektedir. 10-15 yaş arasında quadrivalan aşı yapılan adölesan kızların geometrik ortalama titreleri (GMT) 16-23 yaş arasında aşı yapılan daha yaşlı bayanlardan, aynı şekilde bivalan aşı yapılanların ise 15-25 yaş arasında aşı yapılan daha yaşlı bayanlardan daha yüksek bulunmuştur.

Quadrivalan aşının rekombinant B hepatiti aşısı (16-23 yaş arası bayanlar) veya kombine difteri-tetanoz-boğmaca ve inaktif polio aşısı ile (11-17 yaş arası erkek ve kadınlar) ve bivalan aşının kombine difteri-tetanoz-boğmaca ve inaktif polio aşısı ile (10-18 yaş arası bayanlar) birlikte yapılması antijenlerden herhangi birine olan immün yanıtı etkilememiştir. HPV aşılarının diğer aşılarda birlikte yapılması için çalışmalar devam etmektedir.

Klinik Etkinlik ve Koruyuculuğun Süresi

Aşı koruyuculuğunun immünolojik korelasyonu bilinmediğinden ve servikal kanserin HPV enfeksiyonundan onlarca yıl sonra görüldüğünden dolayı çalışmaları yürüten otörler servikal kanser gelişmesi yerine CIN-2, CIN-3 ve AIS'i klinik son nokta olarak belirlemişlerdir (11). Ayrıca "servikal kanseri önleme"nin sonuç olarak belirlenmesi etik olmayacağı için çalışmalara alınmamıştır. Prekanseroz lezyonlar HPV enfeksiyonundan genellikle < 5 yıl sonra gelişmektedir.

Quadrivalan aşı için CIN grade 2 ve 3'ün (CIN2-3) ve/veya AIS'in klinik son-nokta olarak alındığı çok merkezli, randomize, çift-kör etkinlik çalışmaları 15-26 yaş (12), ve bivalan aşı için 15-25 yaş arasındaki bayanlarda yapılmıştır (13). Quadrivalan aşı da ayrıca 15-25 yaş arasındaki bayanlarda faz II ve faz III çalışmalarda anogenital siğiller ve vulvar ve vaginal intraepitelyal neoplaziler de klinik son-nokta olarak çalışılmıştır (14).

Genetik olarak tip 16 ve 18'e benzer olduklarından HPV tip 31 ve 45'in neden olduğu enfeksiyonlara karşı her iki aşı da etkili bulunmuştur (15). Koruyuculuk süresi

aşıların geçmişteki periyodları göz önünde bulundurulduğunda bugün için bivalan aşı için 6.4 yıl (16), quadrivalan aşı için 5 yıl olarak görünmektedir (14).

Her iki aşı çalışmalarında plasebo ve kontrol grupları, immünolojik asseyler ve popülasyonlar farklı olduğundan her iki aşı sonuçlarının direk karşılaştırılması dışlanmıştır.

Quadrivalan Aşı

Yaşları 16-24 yaş arasında değişen 5455 kadında; HPV-16 ve HPV-18'in neden olduğu CIN2 veya CIN3 ve AIS'e karşı aşı koruyuculuğu çalışılmıştır. HPV-16 ve HPV-18'e karşı başlangıçta seronegatif olan bu kadınlarda 3. dozdan sonraki 1. aydan itibaren ortalama 3 yıllık takip süresince bu kombine klinik uç-noktalara karşı koruyuculuğun % 100 olduğu (%95 [CI], %94-100) saptanmıştır (17). Bir başka faz III çalışmasında ilk dozdan sonra ortalama 3 yıl süre ile takip edilen 15-26 yaş arasındaki kadınlarda HPV-16 ve HPV-18'in neden olduğu CIN2 veya CIN3 ve AIS'e karşı aşı koruyuculuğu %98 (%95 CI, %86-100) olarak bulunmuştur (18). Başlangıçta 1-3 aşı tipine karşı seronegatif olan 15-26 yaşları arasındaki 17.622 kadının dahil edildiği 2 adet faz III çalışmasında 3 dozdan ve ortalama 3 yıllık takip süresince, quadrivalan aşının başlangıçta, kadınların seronegatif olduğu tiplerin neden olduğu CIN2 veya CIN3 ve AIS'e karşı aşı koruyuculuğu %100 (%95 CI, %79-100) olarak bulunmuştur (12). Başlangıçtan beri 5. yılını tamamlayan bir faz II çalışmasında, HPV tipleri 6, 11, 16, 18'in neden olduğu CIN1-3'e karşı ve başlangıçta bu 4 ipe karşı seronegatif olan 241 kadında anogenital siğillere karşı aşı etkinliği %100 (%98 CI, 12-100) olarak rapor edilmiştir (14).

Bivalan Aşı

Yaşları 15-25 arasında 18.644 kadında yapılan faz III çalışmasında bivalan HPV aşısının etkinliği, aşı ile ilgili HPV tiplerinin neden olduğu CIN2-3 lezyonları baz alındığı çalışmada araştırılmıştır. Ortalama 14.8 aylık takip sonunda HPV tip 16 ve 18'in neden olduğu CIN2-3 lezyonları önlemede aşı etkinliği %90 (%95 CI, %53-99) olarak saptanmıştır.

Yaşları 15-25 arasında değişen 776 kadının dahil edildiği genişletilmiş Faz II çalışması 1. dozdan sonra 6.4 yıl sürdürüldü. Bivalan aşının HPV tip 16 ve 18'in neden olduğu CIN2-3 lezyonları önlemede etkinliği %100 (%95 CI, 51-100) olarak bulunmuştur (16).

Reaktojenite ve Güvenlik

Klinik çalışmalarda, enjeksiyon yerinde hafif ve geçici lokal reaksiyonlar (şişlik, kızarıklık ve ağrı) bildirilmiştir. Ancak sistemik yan etkiler rapor edilmemiştir. Sınırlı sayıda verilerde, quadrivalan aşı ile aşılanan HIV pozitif çocuklarda veya hamile olduğu bilinmeden her iki aşından

birisi ile aşılanan gebe kadınlarda ciddi bir yan etki olduğu gösterilmemiştir.

Haziran 2007'de, WHO's Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) her iki aşının da iyi bir güvenlik profili olduğunu bildirmişti. Aralık 2008'de, GACVS quadrivalan HPV aşısının erken post marketing surveyansını incelemiş ve elde ettiği sonuçlara göre, daha önceki önerisini değiştirmemiştir.

Kontrendikasyonlar

Daha önceki aşı dozlarından sonra ciddi alerjik reaksiyon gelişen kişilere veya aşı komponentlerine karşı alerjisi olduğu bilinen kişilere HPV aşısı yapılmamalıdır. Birçok ülke, ağır akut hastalığı olan kişilere HPV aşısının geciktirilmesini önermektedir.

HPV aşısından sonra senkop riskinin yükseldiğine dair bir kanıt yoktur. Ama post lisans bulgular, adolesan aşıllılar arasında aşılama sonrası senkop sıklığının arttığını desteklemektedir. Enjeksiyon uygulandıktan sonra 15 dakika kadar aşılananların gözlemlenmesi önerilmektedir.

HPV aşıları gebe kadınlara yapılmamalıdır. Quadrivalan HPV aşısı süt veren kadınlara uygulanabilir, çünkü elde edilen veriler herhangi bir güvenlik endişesi olmadığını göstermiştir. Ancak bivalan aşının süt veren kadınlara uygulanmasıyla ilgili güvenlik verileri yoktur.

HPV Aşılarında Dünya Sağlık Örgütü'nün Tutumu

Şayet servikal kanser ve/veya diğer HPV ilişkili hastalıkların önlenmesi, bir halk sağlığı önceliği oluşturuyor, aşı girişi programatik olarak uygulanabilir, devam ettirilebilir olabiliyor ve finansal destek sağlanabiliyorsa ve aşılama stratejisi o ülkeye veya bölgeye uygunsa DSÖ, bir halk sağlığı problemi olarak servikal kanser ve diğer HPV ilişkili hastalıkların önemini vurgulamakta ve rutin HPV aşılmasını ulusal aşılama programına dahil edilmesini önermektedir.

HPV aşıları, aşı ilişkili-HPV tipleri ile daha önce hiç karşılaşmamış kadınlarda oldukça etkindir bu nedenle primer hedef popülasyonu seksüel aktiviteye henüz başlamaya çağına gelmemiş 9- 10 yaş ile 13 yaş grubu içinde olan kızlardır (19,20). Servikal kanserin önlenmesi için sunulan programlar, özellikle primer hedef popülasyonu olan genç adolesan kızlar olmalıdır. Şayet uygun ve maliyet etkin olacaksa, etkin bir servikal kanser tarama programına sahip değil iseler ve sekonder hedef grubunun önemli bir oranı aşıda bulunan HPV tipleri ile daha önce hiç karşılaşmamış ise daha yaşlı adolesan ve genç kadınların da aşılama önerilmektedir. HPV aşılması erkeklerde önerilmemektedir. Çünkü, erkekleri aşılamaktansa, primer hedef grubu oluşturan geç kızlarda ulaşılacak yüksek kapsama oranlarına (>%70) ulaşan aşılama stratejisinin, servikal kanserleri azaltmada daha maliyet etkin olacağı sanılmaktadır (20).

Gebelikte HPV aşılamaının güvenliği ile ilgili veriler sınırlıdır ve gebelerde kullanımından kaçınılmalıdır. Veriler, süt veren kadınlarda quadrivalan aşının uygulanmasını takiben, herhangi bir güvenlik endişesi olduğunu göstermemiştir. Ancak aynı güvenlik bilgileri bivalan aşı için henüz mevcut değildir. Ancak aşılamaın seksüel aktiviteye başlamadan yapılması önerildiğinden gebelikte veya laktasyon döneminde kullanılması diye bir sorun pek fazla beklenmeyecektir.

İmmünkompromize kişilerde aşının güvenliği ve immünojenitesi ile ilgili az sayıda veri vardır. HPV aşılamaının etkinliği ve immünojenitesi HIV enfekte kadınlarda azalmış olmasına rağmen, kadınların artmış HPV enfeksiyonu ve servikal kanser riski nedeniyle bu gruptaki kadınlarda aşının potansiyel yararları vardır.

Her iki aşıda üretici firmalarının önerileri ve aşı takvimlerine göre uygulanmalıdır. Her iki aşının klinik etkinlik çalışmalarında, korunmanın en az 5 yıl boyunca olduğu gösterilmiştir. Booster doz ihtiyacı belirlenmemiştir.

HPV aşılamaının biri diğeri ile değiştirildiği zamanki, güvenlik, immünojenite ve etkinlik ile ilgili veri yoktur. Bu aşılama farklı karakteristik ve komponentlere sahiptir ve aynı aşı ile aşılama takvimi uygulanmaya devam edilmelidir. Ancak daha önceden hangi aşılamaın yapıldığı bilinmiyorsa, iki aşılama birisi seçilerek aşılama takvimi tamamlanabilir.

Her iki aşıda cansız ve nonenfeksiyözdür ve diğeri canlı veya cansız aşılama ile birlikte farklı şırınga ve farklı enjeksiyon alanı kullanılarak uygulanabilir.

HPV aşılamaı servikal kanserleri önlemek için oluşturulan koordineli stratejilerin bir parçası olarak yerini almalıdır. Bu stratejiler eğitim (artmış HPV enfeksiyonu bulaş riski olan davranışların azaltılması hakkında) ve tanı ve prekanseröz lezyonların tedavisi ile ilgili bilgileri içermelidir. HPV aşılamaı primer bir önlem aracıdır ve yaşamın daha sonraki dönemlerinde servikal kanseri tanısı için gerekli tarama ihtiyacını ekarte ettirmez. Çünkü servikal kanserlerin %30'una yakını Tip 16 ve 18'den farklı HPV tiplerince oluşturulmaktadır.

HPV aşılama programı yerleştikten sonra kişi, yaş ve bölgelerin kapsama oranları ölçülmeli ve uzun dönemde kayıt tutulmalıdır. Prekanseröz veya servikal kanser üzerinde aşılamaın etkinliğinin ölçümü, dekadlar boyunca monitörizasyonu gerektirmektedir.

Eğitim mesajları, onamlar, ailenin veya hastanın onamı, lokal kültürel içeriklere göre adapte edilmelidir. Mesajlarda, HPV aşılamaının kanser için bir kür olmadığı, HPV ilişkili kanserlerin bazılarını önlediği ama tamamını önlemediği, seksüel aktivite başlamadan önce aşılama başlarsa en etkin olacağı, 3 doz yapılması gerektiği, gebelere önerilmemesi gerektiği, HIV enfeksiyonunu ve diğeri seksüel geçişli hastalıkları önlemeyeceği vurgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Human papillomavirus vaccines. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2009; 84: 118-31.

2. Human papillomavirus and HPV vaccines: technical information for policy-makers and health professionals. Geneva, WHO, 2007. http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_IVB_07.05_eng.pdf; accessed 25 Sept 2008).
3. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008; 43(4 Suppl): S5-25, S25.e1-41.
4. Ault KA, Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-8.
5. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24(Suppl. 3): S106-S113.
6. Olsson SE et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931-9.
7. Merck USA. Highlights of prescribing information: GARDASIL [human papillomavirus quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) vaccine, Recombinant], 2008. Whitehouse Station, NJ, 2007 (http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/g/gardasil_pi.pdf; accessed 25 September 2008).
8. GlaxoSmithKline Australia. Cervarix® product information: human papillomavirus vaccine type 16 and 18 (Recombinant AS04 adjuvanted), 2007. Boronia, Victoria, Australia, 2007 (http://www.gsk.com.au/resources.ashx/vaccineproductschild-dataproinfo/94/FileName/7A14FBAEA16635A2DD7A68ED78E8FDCC/P1_Cervarix.pdf; accessed 15 May 2008).
9. Villa LL. Overview of the clinical development and results of a quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) vaccine. *Int J Infect Dis* 2007; 11(Suppl 2): S17-S25.
10. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40: 564-71.
11. Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. *Vaccine* 2004; 23: 569-78.
12. FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007; 196: 1438-46.
13. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, et al. HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2007; 369: 2161-70.
14. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459-66.
15. Smith JF, Brownlow M, Brown M, et al. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Hum Vaccin* 2007; 3: 109-15.
16. Harper DM et al. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: long-term follow-up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). Presented at the Annual Meeting on Women's Cancer of the Society for Gynecologic Oncology, Tampa, Florida, USA, 9-12 March, 2008. Abstract in *Gynecologic Oncology*, 2008; 109: 158.
17. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-43.
18. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-27.
19. Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life (http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf; accessed April 2009).
20. Conclusion: Moderate quality of scientific evidence to support HPV vaccination of young adolescent girls to prevent cervical cancer later in life (http://www.who.int/immunization/HPV_Grad_Adol_girls.pdf; accessed April 2009).

İmmünitesi Baskılanmış Hastalarda Epstein-Barr Virüs Enfeksiyonları

Epstein-Barr virus Infections in the Immunosuppressed Patients

Gülşan Yavuz

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Epstein-Barr virüsü (EBV) insanlarda bilinen 8 herpes virüsünden birisidir ve gamma herpes virüs ailesi içinde yer alır. Maligniteler ile beraberliği gösterilen ilk insan tümör virüsüdür. EBV enfeksiyonları; enfeksiyöz mononükleoz gibi kendini-sınırlayan-benign bir hastalık, virüs ilişkili hemofagositik sendrom gibi malign olmayan bir proliferasyon veya epitel-lenfoid hücre kökenli malignitelerin yer aldığı bir spektrum içinde gelişebilir. AIDS'li erişkin hastalarda Epstein-Barr virüsünün beraberliğinin olduğu oral hairy leukoplakia gibi benign proliferasyon, AIDS'li çocuklarda ise lenfoid interstisyel pnömoni tablosu gelişebilir. EBV ile beraberliği olan malign proliferasyonlar içerisinde nazofarenks kanseri, Burkitt lenfoması, Hodgkin hastalığı, lenfoproliferatif hastalıklar ve AIDS gibi immün yetmezliği olan hastalarda gelişen leomyosarkom yer almaktadır. (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 17-21)

Anahtar kelimeler: Epstein-Barr virüs, lenfoproliferatif hastalıklar, maligniteler

Summary

Epstein-Barr virus (EBV) is one of eight known human herpes viruses and is subgrouped into the gamma herpes virus subfamily. EBV was the first human virus to be associated with malignancy and therefore, was the first virus to be identified as a human tumor virus. EBV infection may result in a spectrum of proliferative disorders ranging from self-limited usually benign disease such as infectious mononucleosis to aggressive non-malignant proliferations such as the virus-associated hemophagocytic syndrome to lymphoid and epithelial cell malignancies. Benign EBV-associated proliferations include oral hairy leukoplakia primarily in adults with AIDS, and lymphoid interstitial pneumonitis, primarily in children with AIDS. Malignant EBV-associated proliferations include nasopharyngeal carcinoma, Burkitt lymphoma, Hodgkin disease, lymphoproliferative disorders, and leimyosarcoma in immunodeficient status, including AIDS. (*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 17-21)

Key words: Epstein-Barr virus, lymphoproliferative disorders, malignancies

Epstein-Barr virüsü (EBV) human herpes virüs ailesinin bir üyesidir ve ilk kez 1964 yılında Epstein tarafından Burkitt lenfoma hücre dizilerinden izole edilmiştir. Bu virüsün enfeksiyöz mononükleoz'un (EMN) ajanı olduğu ise 1968 yılında enfeksiyöz mononükleoz üzerinde çalışma yapan ve seronegatif laboratuvar çalışanlarının EMN geçirmelerini izleyerek EBV antikorları taşımaya başlamaları ile gösterilmiştir. Daha sonra prospektif seroepidemiolojik çalışmalar EBV'unun enfeksiyöz mononükleozun ajanı olduğu teyit etmiştir. EBV'unun transformasyon yeteneği, 1970'li yılların başlarında istirahat halindeki

B lenfositlerinin klonal çoğalmaya doğru yönlendirildiği çalışma sonuçları ile desteklenmiştir. EBV enfeksiyonları enfeksiyöz mononükleoz gibi kendini-sınırlayan, benign bir hastalıktan nazofarenks kanseri gibi epitel kökenli veya Burkitt ve Hodgkin lenfoma gibi lenfoproliferatif malignitelerin yer aldığı geniş bir spektrum içerisinde yer almaktadır (Tablo 1). EBV'u B lenfositlerini onun CD21 molekülündeki BLLF-1 glycoprotein'e bağlanarak enfekte eder (C3d reseptörü). Enfekte B lenfositleri transforme/immortalize olarak lenfoblastoid hücre dizilerini oluştururlar. EBV'unun kodladığı latent genler esas olarak bu transfor-

Geliş Tarihi: 24.04.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Gülşan Yavuz
Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Onkoloji Bilim Dalı
Dikimevi Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 319 14 41
Faks: +90 312 319 14 40
E-posta:
gulsanyavuz@ttnet.net.tr

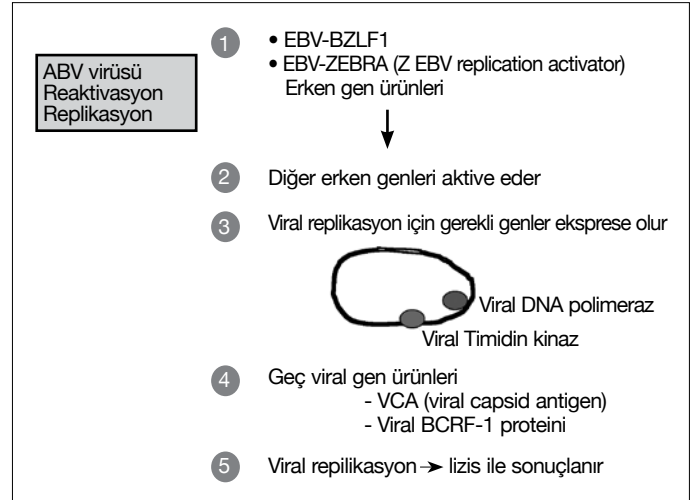
Tablo 1. EBV ile Birlikte Olan Hastalıklar

• EMN self-limited	• Virüs ilişkili hemofagositik sendrom Agresif, non-malign proliferasyon	Epitel kökenli benign lezyonlar • Oral hairy leukoplakia • Lenfoid interstitial pnömoni AIDS'le birlikte
Epitel kökenli malignite • Nazofarinks karsinoma	Lenfoproliferatif maligniteler • Burkitt lenfoma • Hodgkin lenfoma • T/NK lenfomaları HIV pozitif Solid organ transplantasyonu	• Leiomyosarkom HIV pozitif Solid organ transplantasyonu yapılan hastalar

masyon olayında görev alırlar. B lenfosit immortalizasyonu EBV enfeksiyonu için işarettir. EBV latent proteinlerinden biri olan LMP-1 B lenfosit aktivasyon antijeni CD40'ı taklit eder. LMP-1 B lenfosit aktivasyonu ve immortalizasyonda önemli rol oynar ve programlanmış hücre ölümünden (apoptosis) B lenfositlerini korur. EBV'ü latent ve litik hücre sikluslarına sahiptir. Latent dönemde viral genom plasmid olarak yaşamını sürdürür. EBV genomunun sınırlı sayıda bölgelerinde transkripsiyonları vardır, ayrıca oldukça az sayıda viral protein sentez edebilirler. Bu latent proteinlerinin birisi Epstein-Barr virus nuclear antigen-1'dir (EBNA-1) ve plasmid'in yaşamını idame ettirmesi için gereklidir. EBNA-1'dan ayrı olarak virüsün lizise uğramasından onu koruyan diğer bir latent protein ise latent membran protein-2A (LMP-2A) dir. Bunlara ilave olarak küçük non-polyadenyated viral RNAs, EBV-encoded RNAs (EBERs) 1 ve 2 vardır. Bu latent örnek tip 0 olarak tanımlanır. EBV'unun litik hücre fazına geçmesine izin veren hücreler içerisinde latent olarak enfekte hücrelere göre çok daha fazla EBV genomları ve transkripsiyonları görülmeğe başlar. Bunun sonucunda birçok protein sentezlenir. Enfeksiyöz EBV partikülleri yayılır. Litik dönemde aktivasyon sağlayan başlıca gen ürünleri BZLF1 veya ZEBRA ve BRLF1 proteinleridir.

Ekspre olan gen ürünleri ve EBV latent gen ürünlerinin fonksiyonları Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Bunun dışında 3 ayrı latent örnek EBV ile beraber olan farklı malignitelerde tanımlanmıştır. Tip 1 latent örnek EBV-pozitif Burkitt lenfomasında belirlenmiştir ve sadece EBNA-1, EBERs ve BamHI-A transkripleri (BARTs) eksprese olur. Tip II latent örnekte EBNA, LMP-1, LMP-2, EBERs ve BARTs ekspresyonu vardır ve bu örnek EBV-pozitif Hodgkin lenfoma, nazofarenks karsinomu, periferik T/NK hücreli lenfomada görülür. Tip I ve Tip II latent örneklerinde hastaların immünesinde minimal bir bozukluk belirlebilir veya belirlenemez ancak tip III latent örnek, immün sistemin ciddi olarak baskılandığı hastalarda görülür. Tip III latent örneğinde EBNAs, 1, 2, 3A, 3B, 3C, leader protein, LMP-1, LMP-2, EBERs ve BARTs ekspresyonları belirlenir. Bu örnek EBV ile beraberliği olan lenfoproliferatif hastalıklarda (lymphoproliferative disease: EBV-LPD) görülür. Bunlar arasında konjenital immün yetmezlik sendromlu hastalar ve human immunodeficiency virüs (HIV-AIDS) pozitif hastalar, hematopoetik kök hücre veya solid

Tablo 2. EBV ile Enfekte Hücrelerde Ekspre Olan Gen Ürünleri**Tablo 3.** EBV Latent Gen Ürünlerinin Fonksiyonları

Protein	Fonksiyon
EBNA-1	Viral genomların idame edilmesi ve replikasyonu
EBNA-2	B lenfositlerinin immortalizasyonu
EBNA-3A	B lenfositlerinin immortalizasyonu
EBNA-3B	?
EBNA-3C	B lenfositlerinin immortalizasyonu
LMP-1	B lenfositlerinin immortalizasyonu

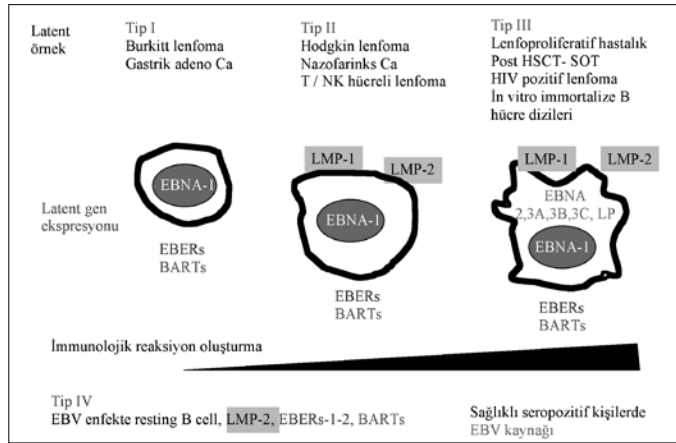
organ transplantasyonu yapılan ve akkiz olarak immün yetmezlik gelişen hastalar yer alır. Ayrıca tip III latent örnek EBV ilişkili lenfoproliferatif hastalıkların profilaksisi ve tedavisinde kullanılmak amacıyla EBV spesifik sitotoksik T lenfositlerinin elde edilmesi için invitro olarak EBV'ü ile enfekte edilen B-lenfosit hücre dizilerinde bulunur. Tip I, II ve III latent örneklerin görüldüğü hastalık grupları ve özellikleri Tablo 4'te özetlenmiştir (1,3-7).

Primer enfeksiyon çocuklarda genellikle asemptomatik olmasına karşın adölesan ve erişkinlerin yaklaşık üçte birinde self-limited EMN tablosu gelişir. Virüs tükrükten sekrete edilir ve enfeksiyon oral yolla bulaşır (2).

İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda Patogenez

Normal kişilerde primer enfeksiyondan sonra EBV'ü enfekte B lenfositlerinde latent olarak kalmaya devam eder (immortalize küçük bir popülasyon). Bu enfekte hücreler periodik olarak virüsün çoğaldığı litik replikasyon fazına girerler. Nötralize eden antikorlar, natural killer hücreleri (NK hücreleri) ve CD8 sitotoksik T lenfositleri primer enfeksiyonu sınırlamaya ve immortalizasyon özelliği taşıyan hücreleri kontrol etmeye çalışır. Bu şekilde EBV'ü ile enfekte B lenfosit havuzu kontrol altında tutulur. Bununla birlikte immün yanıtın bir veya birden fazla elementinde fonksiyonel bir bozukluk gelişirse normal olarak EBV'ü ile enfekte hücre havuzu genişlemeye başlar. EBV aktive etti-

Tablo 4. Tip I, II ve III latent örneklerin görüldüğü hastalık grupları ve özellikleri



ği B lenfositleri lenfoma hücrelerine transforme olabilir. Bu malign transformasyonun patogeneğinde ortaya çıkan yeni genetik rekombinasyonların onkogen aktivasyonuna ve klonal çoğalmanın kontrol dışı kalmasına imkan verebileceği ve ayrıca T lenfositlerinin katkısı olabileceği görüşü yer almaktadır (3,6).

X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom (X-LPS) ve virüs ilişkili hemofagositik sendrom (VAHS)

Nadir olarak X'e bağlı genetik predispozisyon nedeniyle primer EBV enfeksiyonuna karşı normal immün yanıtlar sürdürülemez ve bu kişilerin yaklaşık %75'de progressif proliferatif yanıtlar gelişir (1-3).

X'e bağlı lenfoproliferatif sendromun major belirtileri:

Proliferatif yanıt %75

Fatal enfeksiyöz mononükleozis %50

Malign lenfoma %25

Virüs ilişkili hemofagositik sendrom

Aproliferatif yanıt %25

Hipogammaglobulinemi

Aplastik anemi

Agranulositoz

Eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlar

Geç olarak ortaya çıkan maligniteler

Bu hastalar lenfosit infiltrasyonuna bağlı karaciğer nekrozu nedeniyle kaybedilirler. Patolojik incelemelerinde hastaların üçte ikisinde fatal EMN'a ait değişiklikler veya hastaların 1/3'ünde genellikle Burkitt B-hücreli lenfomaların geliştiği görülür.

XLPS'li hastaların büyük çoğunluğu, rutin çocukluk çağı immunizasyonlarına viral ve bakteriyel enfeksiyonlara normal yanıtlar verirler. Bunun dışında EBV seronegatif kardeşlerde genellikle normal hücreli immün yanıtlar ve T ve B lenfosit sayılarının normal olduğu görülür. Bununla birlikte özellikle IgA ve IgM yüksekliği, IgG subgrup eksiklikleri, IgM üzerinden IgG yapımına geçişte defektlerin olduğu EBV enfeksiyonlarından önce belirlenmiştir (1,2).

XLPS'li hastalara akut EMN sırasında yapılan immüno-
lojik incelemelerde tipik EMN de olduğu gibi sellüler immünitenin baskılandığı, bazı hastalarda natural killer

(NK) aktivitesinin arttığı görülmüştür. Yaşayan hastalarda T lenfosit ve NK hücre fonksiyonlarında azalma belirlenmiştir. Ayrıca bütün yaşayanlarda EBV antikörlerinin eksik olduğu veya yapılamadığı ve EBNA antikörlerinin kaybolduğu ve primer EBV enfeksiyonunun regülasyonunda yetersiz kaldığı belirlenmiştir. XLPS'unda T lenfosit sinyal yolu üzerinde genetik bir defekt olduğu gösterilmiştir. Bu defektin olasılıkla eğer yanıt çok aşırı ise fatal enfeksiyöz mononükleozis'e veya aroliferasyona neden olduğu, eğer yanıt yetersiz (ineffective) ise malign lenfoma gelişmesine izin verdiği düşünülmektedir (1-3,5).

Yeni bulgular VAHS'nun EBV enfekte T lenfositlere aşırı reaksiyon veren makrofajlar nedeniyle oluştuğunu düşündürmektedir. VAHS tedavisinde makrofaj aktivasyonunu azaltan etoposide ve/veya cyclosporine, kortikosteroid, intravenöz immünglobulin gibi immün modülasyon yapan ajanlar veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır. Yeni yayınlar XLPS ve VAHS'lu hastalarda kemik iliği veya kök hücre transplantasyonlarının olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir (1-3,5,8).

Post-Transplant Lenfoproliferatif Hastalıklar

Böbrek, kalp, karaciğer veya kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda uygulanan kronik immünosupresif tedaviler post transplant lenfoproliferatif hastalık (PTLD) sıklığını arttırmaktadır. Uygulanan immünosupresif tedaviler arasında siklosporin, tacrolimus (FK-506). T lenfositlere karşı kullanılan antikörler (özellikle antitimosit globulin ve OKT3 antikörleri) yer almaktadır. Transplantasyondan 1-2 yıl sonra EMN'e benzer bir hastalık tablosu görülebilir. Transplantasyonu izleyen sürenin uzamasıyla birlikte solid tümörler ve NHL gelişme riski artar (1,3,5,9-11).

Post-transplant lenfoproliferatif hastalıklar erken ya da geç olarak ortaya çıkabilir. Genel olarak erken lezyonlar poliklonal geç lezyonlar monoklonaldır ve EBV ile birliktedirler. Bu malignitelerde EBV'unun rolünü destekleyen bulgular: 1) Hastaların büyük bölümünde primer veya reaktif EBV enfeksiyonlarının bulunması 2) Lezyonlarda viral genom ve antijenlerin gösterilmesi (özellikle transplantasyondan sonra erken gelişen tümörlerde) (3).

Serum immünglobulinleri artmış olabilir. Serolojik olarak primer veya reaktif EBV yanıtları ile birlikte EBNA titrelerinde düşme görülebilir. Moleküler tekniklerle EBV DNA'sı ve EBERS'in lezyonlarda gösterilmesi önemlidir. PTLD'in mortalitesi yaklaşık %50'dir. Günümüzdeki yaklaşım bu hastalıkların tedavisinden ziyade hastaların malignite gelişmesinden korunmalarıdır. Periferik kanda EBV DNA'sının artan düzeyleri, örneğin PCR tekniği ile her 105 lenfosit için ≥ 500 gen kopyasının belirlenmesi ile PTLD gelişmesi arasında korelasyon olduğu görülmüştür. Bu dikkate alınarak yeni bir yaklaşım olarak post-transplant lenfoproliferatif hastalıkların gelişmesinin önlenmesi amacıyla pre-emptive antiviral tedavi yapılması önerilmektedir. PCR tekniğiyle seronegatif kişilerde cut off değeri olarak her

10^5 lenfosit için 40 genom kopyasının ve seropozitif transplanta alıcılarında ise her 10^5 lenfosit için 200 genom kopyasının belirlenmesi preemotive antiviral tedavilerin başlanması için endikasyon oluşturmaktadır (1,3,11).

PTLP'nin ilk tedavisi immünsupresif tedavinin dozlarının azaltılması veya kesilmesidir. Bu strateji sadece hastaların %30-50'sinde etkilidir. Erken olarak çıkan lezyonlarda virus-induced lenfoproliferasyon olasılığı daha yüksek olduğundan immünsupresif tedavi dozlarının azaltılmasına daha iyi yanıt verebilirler. Diğer tedavi yaklaşım stratejisi antiviral ajanların kullanılmasıdır (asiklovir, gansiklovir veya foskarnet). Anti B lenfosit monoklonal antikoları (örneğin Rituksimab), sitotoksik T lenfosit transfüzyonları, intravenöz immünglobulin ve interferon alfa kullanılan diğer tedavi ajanlarıdır. Klasik kemoterapi, radyoterapi yaklaşımları da planlanmalıdır (1,3,5,11-13).

Adoptive immünoterapi

EBV-LPD gelişmesinde EBV enfekte B lenfositleri ve EBV spesifik T hücrelerinin arasındaki denge çok önemlidir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda HSCT yapılan hastalarda, EBV spesifik T hücreleri periferik kanda tetramer analizi ile değerlendirilmiş ve EBV spesifik hücresel immünitinin düzelmesindeki gecikmenin EBV-LPD sıklığındaki artış ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (1,3).

HSCT yapılan hastalarda EBV-LPD gelişmesinden sonra EBV enfekte B hücreleri ile EBV spesifik sitotoksik T hücreleri arasında denge kurulmasına yönelik tedavi yaklaşımları, son yıllarda üzerinde odaklanan konulardan birisidir. Bu amaçla B hücrelerine karşı monoklonal antikor tedavisi ve donör T hücreleri veya donör derived EBV spesifik sitotoksik T lenfosit (CTL) ile adoptive tedaviler planlanarak uygulanmaya başlanmıştır (1,3,11,14-16).

Adoptive immünoterapi organ transplantasyonundan sonra gelişen lenfoproliferatif malignitelerde ayrıca, EBV ile birlikte olan Hodgkin lenfomasında, Burkitt lenfomasında ve nazofarenks karsinomasında uygulanmaya başlanmıştır (özellikle nüks ve refrakter hastalarda). Bu araştırmalarla birlikte EBV spesifik CTL ile yapılan adoptive immünoterapinin hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda iyi sonuçlar verdiği görülmektedir. Olumlu sonuçları arasında 1) EBV spesifik immünitinin yeniden düzenlenmesi 2) EBV LPD gelişiminden korunma 3) EBV LPD tedavisi konusundaki başarılar yer almaktadır (17-20).

Diğer EBV-ilişkili malignitelerde aynı tedavi yaklaşımları daha az başarılı olmakla birlikte bu konuda çalışmalar halen sürmektedir.

Üzerinde çalışılan diğer konular arasında EBV spesifik CTL etkinliğinin değişik yollarla artırılmasıdır. Bu amaçla sitotoksik T lenfositlerinin subdominant EBV proteinlerine hedeflendirilmesi, sitotoksik T lenfositlerinin genetik olarak modifiye edilerek immünosupresif tedavilere veya inhibitör sitokinlere karşı gelişen direnç mekanizmalarını geriye çevrilmesine çalışılmasıdır. Eğer başarılı olunursa bu stratejiler tümör antijenleri belirlenen birçok malignitede adoptive tedaviler için geniş bir kullanım alanı bulunmasını sağlayacaktır (1,3).

Akkiz İmmünyetmezlik Sendromu

Akkiz immünyetmezlik sendromlu (AIDS) hastalarda EBV ile beraberliği olan 4 patolojik tablo gelişebilir: [1] Non-Hodgkin lenfoma, [2] Lenfositik interstitial pnömoni (LİP), [3] Oral "hairy" leukoplakia ve [4] Leiomyosarkoma.

Bunlar arasında çocuklarda daha fazla görülen tablo lenfositik interstitial pnömonidir (1-3).

Lenfositik İnterstitial Pnömoni

AIDS'ten önce nadir olan bu tablo daha çok disgammaglobulinemi gibi immünolojik bozukluklarla birlikte tanımlanmıştır. LİP'nin sistemik lenfoproliferatif bozukluklarla birlikte ve akciğerle sınırlı olmak üzere iki klinik prezentasyonu vardır. AIDS'li hastalarda LİP generalize lenfadenopati ve parotitis ile birlikte dir. LİP'li hastaların %80'inde EBV DNA'sı akciğerlerde belirlenebilir. LİP'li çocuklarda primer veya reaktif EBV enfeksiyon bulguları vardır. Erişkinlerde de benzer sonuçlar gösterilmiştir. LİP asiklovir tedavisi ile regrese olabilir. Kortikosteroid tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (1-3).

Non-Hodgkin lenfoma

Genel popülasyonda Hodgkin lenfoma sıklığının daha fazla olmasına karşılık AIDS gibi immün baskılanmış kişilerde NHL daha fazla görülür. AIDS'li hastalarda NHL daha agresif, ekstra nodal tutulumları daha fazla ve esas olarak B-hücre kökenlidir. EBV'u Southern-blot tekniği ile AIDS'li hastaların yarısında gösterilebilir. Santral sinir sistemi lenfomalarının %90'ından fazlasında EBV beraberliği vardır (3-6).

Oral "Hairy" leukoplakia

Oral leukoplakia'nın yeni bir formu 1984 yılından itibaren HIV-seropozitif homoseksüel erkeklerde tanımlanmaya başlanmıştır. Bu tablo nadiren çocuklarda rapor edilmiştir. Oral hairy leukoplakia prensip olarak dilin lateral yüzeylerinde ortaya çıkmaktadır. Lezyonlar düz sigillere benzer. EBV DNA ve antijenlerinin biyopsi materyallerinde gösterilmesi ile EBV'unun rolü desteklenmiştir. Lezyonlarda epitel hücrelerinde litik EBV DNA replikasyonu dökümente edilmiştir ve asiklovir tedavisi ile lezyonlar regrese olmuştur. Ayrıca HIV enfekte hastalarda özofagusta ülserler belirlenmiştir. Bunların oral hairy leukoplakia'ya patolojik olarak benzediği görülmüştür. Bu hastalarda özofagusun orta bölümünde alışımlışın dışında derin, linear ülserasyonlar vardır (1-3).

Leiomyosarkoma

Leiomyosarkoma düz kasların malign hastalığıdır. Çocuklarda nadirdir. Yeni olarak AIDS'li 5 çocukta ve karaciğer transplantasyonu yapılan 5 hastada EBV ile beraberliği belirlenmiştir. Tümörler monoklonal, biklonal veya oligoklonal olabilir. AIDS'li 3 hastanın birinde serolojik veriler reaktif EBV enfeksiyonunun olduğu göstermiştir. Bugüne kadar EBV-ilişkili leiomyosarkoma immünsupresse hasta-

larda rapor edilmemiştir. Oral hairy leukoplakia'da olduğu gibi bu tümörlerle litik EBV replikasyonunun olduğunu göstermektedir (1-3,5).

Özel Durumlar Kronik aktif EBV enfeksiyonu

EBV ile birlikte kronik aktif enfeksiyon nadiren gelişebilir. Hastalarda enfeksiyona ait birçok objektif klinik ve laboratuvar bulguları vardır. Bu nlar arasında pnömoni, hepatit, üveit, sicca sendromu, nöropati, kardiomyopati, nütropeni, eosinofili, trombositopeni, hipergammaglobulinemi veya hipogammaglobulinemi yer alır. Nadir olarak bu hastalık lösemiye taklit edebilir ve fatal seyredebilir. Bazı olgularda ölümler interstisyel pnömoniye bağlı solunum yetmezliğidir (1,2).

Bu sendromun patogenezi tam açıklık kazanamamıştır ama EBV'un replikasyonunun baskılanamamış olduğu düşünülmektedir. Hastalarda sıklıkla EA ve VCA kompleksi için çok yüksek antikor düzeylerinin olduğu, EBNA için ise düşük antikor titrelerinin olduğu veya EBNA antikorlarının yokluğu belirlenmiştir (1,2).

Bazı ailelerde bu tablo ailenin birkaç bireyinde tanımlanmıştır. Bir hipoteze göre viral replikasyonun kontrol mekanizmalarda bir defektin olduğudur. Kronik aktif hepatitli hastaların bazıları interferon- α , gansiklovir veya kök hücre transplantasyonundan yarar görmüşlerdir. Kronik aktif EBV enfeksiyonu kronik halsizlik (fatigue) sendromu (CFS) ile karıştırılmamalıdır. Bu olgularda (CFS) hastalığa ait az sayıda belirti vardır ve EA kompleksine karşı antikor titreleri yüksek, EBNA1 antikorları ise düşüktür (1,2,11,13).

Kaynaklar

1. Carbone A, Gloghini A, Dotti G. EBV-associated lymphoproliferative disorders: Classification and treatment. *The Oncologist*, 2008; 13: 577-85.
2. Katz BZ. Epstein-Barr Virus (mononucleosis and lymphoproliferative disorders) In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2nd edition. (eds). Long SS, Pickering LK, Prober CG Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003; p: 1057-68.
3. Lymphoproliferative disorders and malignancies related to immunodeficiencies. Gross TG, Shiramizu B, Pizzo PA, Poplack DG (eds). In: Principles and Practice of Pediatric Oncology 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006; pp: 695-721.
4. Link MP, Weinstein HJ. Malignant non-Hodgkin lymphoma in children. Pizzo PA, Poplack DG (eds) In: Principles and Practice of Pediatric Oncology 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006; pp: 695-721.
5. Rezk SA, Weiss LM. Epstein-Barr virus associated lymphoproliferative disorders. *Human Pathology*. 2007; 38: 1293-304.
6. Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP (eds). *Pediatric Lymphomas*. Springer-Verlag-Berlin-Heilderberg 2007.
7. Hudson MM, Onciu M and Donaldson SS. Hodgkin lymphoma. Pizzo PA, Poplack DG (eds) In: Principles and Practice of Pediatric Oncology 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006; pp: 695-721.
8. Menard F, Besson C, Rince P et al. Hodgkin lymphoma-associated hemophagocytic syndrome: a disorder strongly correlated with Epstein-Barr virus. *Clin Infect Dis*. 2008; 15: 47: 531-4.
9. Schuberts S, Renner C, Hammer M et al. Relationship of immunosuppression to Epstein-Barr viral load and lymphoproliferative disease in pediatric heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27: 100-5.
10. Smets F, Latinne D, Bazin H, Reding R et al. Ratio between Epstein-Barr viral load and anti-Epstein-Barr virus specific T-cell response as a predictive marker of posttransplant lymphoproliferative disease. *Transplantation*. 2002; 27: 1603-10.
11. Meerbach A, Wutzler P, Hafer R et al. Monitoring of Epstein-Barr virus load after hematopoietic stem cell transplantation for early intervention in post-transplant lymphoproliferative disease. *J Med Virol* 2008; 80: 441-54.
12. Straathof KCM, Bollard CM, Rooney CM et al. Immunotherapy for Epstein-Barr virus associated cancers in children. *The Oncologist*, 2003; 8: 83-98.
13. Sun Q, Nargisa B, Dunham K et al. Interferon-gamma expressing EBV LMP-2A-specific T cells for cellular immunotherapy. *Cellular Immunology* 2007; 246: 81-91.
14. Gottschalk S, Heslop HE, Rooney CM. Adoptive immunotherapy for EBV-associated malignancies. *Leukemia & Lymphoma*, 2005; 46: 1-10.
15. Bollard CM, Aguilar L, Straathof KC et al. Cytotoxic T lymphocyte therapy for Epstein-Barr virus positive Hodgkin's disease. *JEM* 2004; 200: 1623-33.
16. Gottschalk S. Clinical and virological characteristics of patients with chronic active Epstein-Barr virus infection treated with hematopoietic stem cell transplantation: insights and questions. Editorial commentary 2008; 46: 1535.
17. Huls MH, Rooney CM, Heslop HE. Adoptive T-cell therapy for Epstein-Barr virus-positive Hodgkin's disease. *Acta Haematol* 2003; 110: 149-53.
18. Lucas KG, Salzman D, Garcia A, Sun Q. Adoptive immunotherapy with allogeneic Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T-lymphocytes for recurrent, EBV-positive Hodgkin disease. *Cancer*. 2004; 9: 1892-901.
19. Masmoudi A, Toumi N, Kharfir A et al. Epstein-Barr virus-targeted immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Treatment Reviews* 2007; 33: 499-505.
20. Straathof KCM, Bollard CM, Papat U et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma with Epstein-Barr virus specific T lymphocytes. *Blood* 2005; 105: 5.

İmmünitesi Baskılanmış Hastada Sitomegalovirüs Enfeksiyonu

Cytomegalovirus Infections in Immunocompromised Patients

Yıldız Camcıoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları, Klinik İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Sitomegalovirus (CMV), primer ve sekonder immün yetersizliği olan konakta, ağır hastalık ve ölümlere yol açan, dünyada en sık görülen herpes virüsüdür. Bu derlemede, immün sistemi baskılanmış hastada CMV enfeksiyonunun, immünopatogenezi, klinik nitelikleri, uygun tanıyı sağlayacak kesin tanı yöntemleri ve tedavi seçenekleri aktarılacaktır.

(*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 22-4)

Anahtar kelimeler: Sitomegalovirus enfeksiyonu, immün sistemi baskılanmış hasta

Summary

Human cytomegalovirus (CMV) is a common herpes virus which causes severe illness and death in people with primary and secondary immune deficiencies. In this review, immunopathogenesis, clinical features, a clear diagnostic tests to provide appropriate diagnosis and choice of treatment of CMV infection in immunocompromised patients will be mentioned.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 22-4)

Key words: Human cytomegalovirus infection, immunocompromised patient

İmmün sistemi doğuştan yetersiz olan çocuklar yani primer immün yetersizlikler, malignite, immünsüpressif tedavi, HIV enfeksiyonu, organ transplantasyonu gibi etkenler ile immün sistemi baskılanmış bireylerde birden fazla dokuda CMV ürer, persistan viremi olabilir, hastalık değişik klinik tablolar ile ortaya çıkar.

CMV, virüs replikasyonu olan kişiler ile yakın temas, kan ürünleri ve CMV seropozitif olan bireylerden doku/kemik iliği transplantasyonu ile bulaşmaktadır. Virüs tükürük, gözyaşı, idrar, semen, servikal salgı ve kanda, enfeksiyondan aylar, seneler sonra bulunabilir (1-5).

İmmünopatogenez

CMV geniş ve kompleks bir virüs olup, DNA sekansları 200'den fazla protein yapımını kodlamaktadır. Bu proteinlerin bir kısmı konakta antiviral antikorların yapımını sağlar iken diğer taraftan konak savunmasını baskılamaktadır.

CMV'unun patogenezi en önemli niteliği konak hücreleri harap (litik enfeksiyon) edebilmesi, çok sayıda dokulara yayılabilesidir. Virüs, mekanik bariyerleri ve NK hücrelerini etkisiz kılarak hücre içine yerleşir. CMV'nin girdiği organizmada persistan göstermesi salgıladığı proteinlere ve konak immün sistemindeki yetersizliğe bağlıdır. CMV'nin en az yedi gen ürünü sitokin, kemokin ve kemokin reseptörlerini taklit eden proteinlerin yapımını uyarır. CMV, IL-10 ile homoloji gösteren UL111A proteini yaparak konak hücreli immün yanıtını bozar ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır. CMV, CMV US11 ve US2 proteinlerini salgılayarak, hücre yüzeyinde HLA belirlemesini engeller ve antijen sunumunu baskılar. Ayrıca, gp21 tarafından kodlanan US6 endoplasmik retikulum düzeyinde antijen sunumunu önler. CMV tarafından kodlanan U18 isimli protein ise, beta-mikroglobuline bağlanıp, NK hücrelerinin inhibitör etki yapan reseptörünü taklit ederek benzer görev yapar (6-9).

Geliş Tarihi: 24.04.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Yıldız Camcıoğlu
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
İnfeksiyon Hastalıkları,
Klinik İmmünoloji ve Allerji
Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta:
camciy@yahoo.com

Klinik Belirtiler

T hücre yetersizliği olan hastaların en sık mortalite nedenleri arasındadır. Hastaların çoğunda CMV enfeksiyonu virüsün reaktivasyonu ile olur ve klinik olarak sessizdir. Ancak primer enfeksiyonlarda hastalık belirtileri ile görülür. İmmün sistemdeki bozukluğun derecesi hastalığa ait klinik belirtiler ile paraleldir. En sık ateş ve lökopeni görülür, döküntü, artralji, yüksek serum alanin aminotransferaz düzeyi eşlik edebilir. Primer enfeksiyon en sık pnömoni şeklinde ortaya çıkar, radyolojik olarak iki taraflı, yaygın interstisyel infiltrasyon görülür. Ayrıca hepatit ve gastrointestinal ülserasyon olabilir. Son 20 yılda profilaktik antiviral tedavi ile transplant hastalarında CMV enfeksiyonu azalmıştır (1-5,10-12).

AIDS ve CMV

AIDS hastalarında en sık rastlanan (%21-44) ve ciddi enfeksiyonlara yol açan viral opportunistik etkindir. CMV retiniti, CD4 sayısı çok düşük (100/mcL) olduğunda saptanır. Kolit, özofajit, ansefalit, periferik nöropati, hepatit ve pnömoni görülebilir. Antiretroviral tedavi (HAART tedavisi) ile CMV organ tutulumu azalmıştır (3,13).

Tanı

CMV'inin izolasyonu klinik belirtilerin CMV enfeksiyonuna bağlı olduğunu kanıtlamaz. Ancak gelişen antikolar, serokonversiyon var ise tanıyı destekler. Transplantasyondan 4-12 hafta sonra klinik bulgular, serokonversiyon, viremi saptanır. Lökositlerdeki antijen düzeyi immünohistokimyasal yöntem ile ölçülebilir. Plasmada PCR ile CMV DNA saptanması ise yüksek düzeyde vireminin göstergesi ve klinik veriler ile çok iyi uyumu nedeniyle kemik iliği transplantasyonu ve AIDS'li hastalarda yarar sağlar. Periferik kanda kantitatif CMV DNA tayini yöntemine göre değişir. Solid organ transplantasyonu olan hastaların plazmasında 2000-5000 genom kopya/mL sayısı CMV enfeksiyonu riskini gösteren 'sınır' düzeyidir. CMV enfeksiyonunda tanı yöntemleri aşağıda sıralanmıştır (3-5,14);

A-Seroloji:

- 1-Lökositlerde antijen düzeyi (pp65)
- 2-Kalitativ ve kantitatif PCR yöntemi virüs izolasyonu
- 3-Lökosit ve plasmada CMV DNA saptanması (Hibrid capture yöntemi)
- 4-Plazmada virüs genom sayısı
- 5-NASBA (Nükleik asit dizilimine özgü inceleme yöntemi)

B-Kültür:

- 1-Klasik virüs kültürü
- 2-Shell-vial yöntemi

C-Biopsi: Lokal organ tutulumu gösteren olgularda tipik CMV inklüzyon cisimciğinin ve eşlik eden histopatolojik bulguların saptanması.

Tedavi

İmmün sistemi baskılanmış çocukların hayatı tehdit eden CMV enfeksiyonlarının tedavisinde gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet ve cidofovir etkili ilaçlardır. Gansiklovir, guanosinin nükleosid analogu olup asiklovire homologdur. CMV enfeksiyonu tedavisinde ilk seçenek ilaçtır. Parenteral olarak 4-6 hafta kullanılmaktadır. Özel koşullarda 6-12 hafta profilaktik olarak kullanılabilir. İmmün yetersizliği olan hastalarda uzun süreli kullanıldığında, ilaca karşı direnç gelişebilir. Gansiklovir 14 gün 7.5 mg/kg/gün, damar içine 3 dozda, ile beraber CMV hiperimmünglobulin 1., 2. ve 7. günde 400 mg/kg ve 14. günde 200 mg/kg bir tedavi şeması olarak verilebilir. Veya ikinci seçenek tedavi şeması olarak 20 gün intavenöz gansiklovir 7.5 mg/kg/gün, 3 doz ile birlikte 10 doz gūnaşırı intravenöz immünglobulin 500 mg/kg kullanılabilir.

Gansiklovir'in yan etkisi nötropeni daha az oranda trombositopeni olabilir. Ateş, döküntü, nefrotoksidite ve testiküler atrofiye yol açabilir. Oral kullanım için valin ester formu olan valgansiklovir çıkarılmıştır. Oral biyoyararlanımı %5-9 civarındadır. HIV'li hastalar, solid organ transplantasyonu olan hastalar ve CMV retinit tanısı alan hastalarda önerilmektedir. Foskarnet ve cidofovir, AIDS hastalarının CMV retiniti tedavisinde onay almıştır.

Hiperimmün CMV IVIG Türkiye ilaç pazarında satılmakta ve oldukça pahalı bir üründür ancak gerektiğinde kullanılmalıdır. Transplantasyon hastalarını CMV enfeksiyonundan korumak için geliştirilmiştir (2-5,15).

Korunma

Enfekte ve özellikle hastanede yatan çocukların bulaştırıcılık açısından diğer çocuklar ile sıkı teması önlenmeli, temizliğe ve hijyen koşullarına dikkat edilmelidir. Profilaktik antiviral tedavi, CMV enfeksiyonu geçirmemiş ancak antikoları olumlu verici konaktan kemik iliği veya solid organ transplantasyonu yapılacak hastalara önerilmektedir (2-5,16).

Kaynaklar

1. Pass RF. Cytomegalovirus. In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). 2nd edition. Churchill Livingstone, New York. 2003; 1050-9.
2. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus infection. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 273-7.
3. Michaels MG, Green M. Infections in compromised persons. In: Kliegman R M, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia. 2007, 1100-7.
4. Kline MW, Shearer WT. Infections of the compromised host. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 4th Edition, Philadelphia, WB Saunders, 1998, 941-53.
5. Stagno S. Cytomegalovirus. In: Kliegman R M, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th Edition, Saunders Elsevier, Philadelphia. 2007; 1377-9.

6. Murphy PM. Viral exploitation and subversion of the immune system through chemokine mimicry. *Nat Immunol* 2001; 2: 116-22.
7. Brown MG, Doken AO, Heusel JW, Smith HR, Beckman DL, Blattenberger EA, et al. Vital involvement of a natural killer cell activation receptor in resistance to viral infection. *Science* 2001; 292: 934-7.
8. Gamadia LE, Remmerswaal EB, Weel JF, Bemelman F, Van Lier RA, Ten Berge IJ. Primary immune responses to human CMV: a critical role for IFN- gamma-producing CD4+ T cells in protection against CMV disease. *Blood* 2003; 101: 2686-92.
9. Reusser P, Riddell SR, Meyers JD, Greenberg PD. Cytotoxic T lymphocytes response to cytomegalovirus after human allogeneic bone marrow transplantation: pattern of recovery and correlation with cytomegalovirus infection and disease. *Blood* 1991; 78: 1373-80.
10. Temcharoen S, Hirsch P, Theamboonlers A, Likitnukul S, Seksarn P, Poovorawan Y. Cytomegalovirus infection in immunocompromised children in Thailand. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1999; 17: 295-59.
11. Murray JC, Bernini JC, Bijou HL, Rossmann SN, Mahoney DH Jr, Morad AB. Infantile cytomegalovirus-associated autoimmune hemolytic anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 318-20.
12. Eddleston M, Peacock S, Juniper M, Warrell DA. Severe cytomegalovirus infection in immunocompetent patients. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 52-6.
13. Kitchen BJ, Engler HD, Gill VJ, Marshall D, Steinberg SM, Pizzo PA, Mueller BU. Cytomegalovirus infection in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 358-63.
14. Nichols WG, Corey L, Gooley T, Drew WL, Miner R, Huang M, Davis C, Boeckh M. Rising pp65 antigenemia during preemptive anticytomegalovirus therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, correlation with DNA load, and outcomes. *Blood* 2001; 97: 867-74.
15. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W et al; Gangciclovir treatment of a symptomatic congenital cytomegalovirus infection: result of phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 1997; 175: 1080-6.
16. Danziger-Isakov LA, Storch GA. Prevention and treatment of Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipient. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 432-4.

Tonsillofarenjit

Tonsillopharyngitis

Ateş Kara

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara, Türkiye

Özet

Tonsillofarenjit çocukluk çağında en sık karşılaşılan ve uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde çok ciddi morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilen bir üst solunum yolu enfeksiyonudur. Tonsillofarenjit klinik tablosuna birçok bakteri ve virüs neden olabilirken, en önemlisi neden olduğu komplikasyonları ile A grubu beta-hemolitik streptokoktur. Bugün tedavi de ilk tercih 1950'lerden itibaren önerildiği şekilde penisilindir, ancak her geçen gün daha yüksek oranda bildirilen klinik tedavi başarısızlıkları da diğer tedavi seçeneklerini de gündeme getirmektedir.

(*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 25-34)

Anahtar kelimeler: Tonsillofarenjit, A grubu beta hemolitik streptokok, akut romatizmal ateş

Summary

Tonsillopharyngitis is one of the most common pediatric upper respiratory tract infection. Although grup A beta hemolytic streptococci is the most important pathogens due to suppurative and nonsuppurative complications, there are other bacteria and viruses that cause the same clinical picture. Penicillin is the first choice in the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis since 1950's. There is no resistance for penicillin in the group A beta hemolytic streptococci. But there is increase in the number of studies that report increased clinical failure with penicillin, so some other alternative treatment options are became listed. (*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 25-34)

Key words: Tonsillopharyngitis, group A beta-hemolytic streptococci, acute rheumatic fever

Akut farenjit veya çocukluk çağında daha sık karşılaşılan klinik tablosu ile tonsilit, sağlık hizmeti veya doktor başvurularının en sık nedenlerinden birisidir. A grubu beta hemolitik streptokoklar (GAS) %5-25 oranında sağlıklı, herhangi bir şikayeti olmayan kişilerden de izole edilebilmektedir. Sıklıkla hava yolu ve yakın temasla bulaşır, ayrıca deri lezyonlarından da bulaşabilir. Aile içi bulaşma yanında, özellikle kışla, kreş gibi toplu yaşam yerlerinde bulaşma yaygındır. En sık 5-15 yaş grubunda görülür. Üç yaşından küçük ve 15 yaşından büyüklerde daha az rastlanır. Erkek ve kızlarda görülme sıklığı farklı değildir. Sosyo-ekonomik düzeyi düşük gruplarda daha sık görülür. GAS tonsillofarenjiti coğrafi faktörlerin etkisiyle de bölgeler arasında farklılık gösterebilir. Genel olarak ılıman iklimi olan bölgelerde daha sık, tropikal bölgelerde ise daha az rastlanır. Kırsal alanlarda kentsel bölgelere göre

daha az streptokok enfeksiyonu görülmektedir. Ülkemizde bölgesel olarak streptokokal hastalıkların insidansı hakkında kesin bir bilgi yoktur. Bakteriyel farenjitler sıklıkla kış aylarında görülür. Özetle, dünya genelinde yaygın olarak görülmekte, gelişmiş veya gelişmekte olan ülke ayrımı yapmadan, göreceli olarak tropikal ülkeleri daha az etkilemektedir. Bu nedenle ülkeler arasında tıbbi hizmete ulaşılabilirlik kolaylığı veya zorluğuna bağlı olarak rakamlarda değişiklik olmakla birlikte hastalığın şiddeti, görülme sıklığı benzerlikler göstermektedir. Bu nedenle ülkemizle ilgili kesin rakamlar olmadığından, istatistik verilerine ulaşılabilen Amerika Birleşik Devletleri rakamlarına bakılacak olursa; 1000 kişilik popülasyon içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonları her yıl 200 doktor başvurusuna neden olmaktadır ve özellikle çocukluk çağında olmakla birlikte tüm yaş gruplarında akut tonsilit

Geliş Tarihi: 20.04.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Ateş Kara
Hacettepe Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Enfeksiyon Hastalıkları
Ünitesi, Ankara, Türkiye
E-posta:
ateskara@hacettepe.edu.tr

veya farenjit en sık nedenlerden birisidir ve benzer şekilde ABD’de yapılmış olan bir başka çalışmada pediatri vizitlerinin %17’sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aynı veriler incelendiğinde üst solunum yolu enfeksiyonları diğer tüm nedenlerden en az iki kat daha fazla başvuru nedeni olmaktadır. Bunun doğal yansıması olarak da en fazla tedavi özellikle antimikrobiyal ajan önerilen hastalık grubu da üst solunum yolu enfeksiyonları olmaktadır. Tedavi yaklaşımlarında önemli bir nokta, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarında olduğu gibi, boğaz ağrısı, ateş ve halsizlik ile karakterize olan tonsilit tablolarının çoğunluğu benign seyirli ve kendi kendini sınırlayan enfeksiyonlar olduğu ve semptomatik tedavinin yeterli olduğunun bilinmesine rağmen uygulamada gözden kaçmasıdır. Tedirginlik yaratan ve antimikrobiyal tedavinin yaygın olarak kullanılmasına neden olan faktörlerden bir tanesi de streptokokkal tonsilitin çok ciddi komplikasyonlara neden olabilmesidir. Belki de bu nedenle tonsilit denildiğinde ilk akla gelen ve bu tanı ile özdeşleşmiş olan streptokokkal tonsilitin tanımlanması önem taşımaktadır.

Grup A streptokok, akut tonsilite neden olan en sık bakteriyel patojendir ve çocukluk çağında tüm vakaların %15-30’undan yetişkinlerde ise %5-10’undan sorumludur ve antimikrobiyal tedavinin kesin olarak endike olduğu tek tablodur (Tablo 1 ve 2). Streptokokkal enfeksiyon insidansının en düşük olduğu yaş grubu bebeklik dönemidir, kesin olmamakla birlikte yaşamın erken dönemlerde korunmayı sağlayan faktörlerden en önemlisinin anneden geçen maternal antikolar olduğu düşünülmektedir. Streptokokkal tonsilitin en sık görüldüğü yaş grubu ise 5-15 yaş arasındadır. Yayılımı damlacık yolu ile ve daha nadiren direkt temas veya kontamine gıda, süt ve su alımı ile olabilmektedir.

Streptococcus pyogenes

Gram pozitif ve ekstraselüler bir mikroorganizma olan *Streptococcus pyogenes*, yani grup A streptokok, patojen bakterilerin en önemlilerinden birisidir. Grup A streptokok, deride, boğazda kolonize olabildiği gibi birçok süpüratif klinik tabloya ve non-süpüratif sekellere neden olabilmektedir (Tablo 2). Bir patojen bakteri olarak da konağın savunma mekanizmalarından kurtulabilmek için de bir çok önemli kompleks virülans mekanizmalarına sahiptir. Bu özellikleri ile bakteriyel tonsilit, kızıl ve impetigonun da en sık etkenidir. Ayrıca daha nadiren streptokokkal toksik şok sendromunun, fasiitin ve bakteriyel myozitin etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu invazif grup A streptokok enfeksiyonlarının sıklığı her yıl için ABD’de 100.000’de 3.6 olarak hesaplanmaktadır ve bu klinik tablolarda mortalite %20’nin üzerindedir ve hatta streptokokkal toksik şok tablosunda mortalite %40’a ulaşmaktadır. A grubu streptokokun bu süpüratif, direkt etkilerinin yanı sıra post-enfeksiyöz, bir diğer ifade şekli ile non-süpüratif, akut romatizmal ateş, akut glomerulo-

Tablo 1. Tonsilit etkenleri ve yaşa göre farklılıklar

Etken	Prevalans (%)	
	Çocuklarda	Yetişkinlerde
Bakteriyel	30-40	5-10
GAS	28-40	5-9
Grup C, G veya F streptokoklar	0-3	0-18
<i>N. gonorrhoeae</i>	0-0.01	0-0.01
<i>A. haemolyticum</i>	0-0.05	0-10
<i>M. pneumoniae</i>	0-3	0-10
<i>C. pneumoniae</i>	0-3	0-9
Viral	15-40	30-60
İdiopatik	20-55	30-65

Tablo 2. Akut farenjitin bakteriyel etkenleri

Etken	Hastalık
Bakteriyel	
A grubu beta hemolitik streptokok	Tonsillofarenjit, kızıl
C, G grubu beta hemolitik streptokok	Tonsillofarenjit
Oral anaeroblar	Vincent Anjini
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Farenjit
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteri
<i>Arcanobacterium hemolyticum</i>	Farenjit
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Farenjit, enterokolit
<i>Yersinia pestis</i>	Veba
<i>Treponema pallidum</i>	Sifiliz
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemi
Mikoplazma	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Pnömoni, bronşit, farenjit
Klamidya	
<i>Chlamydia psittaci</i>	Pnömoni
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Pnömoni, farenjit

nefrit ve reaktif artrit gibi komplikasyonları gerek morbidite ve gerekse mortaliteye neden olabilmeleri açısından önem taşımaktadır. Özellikle, akut romatizmal ateş ve romatizmal kalp hastalıkları tüm dünya genelinde, grup A streptokok enfeksiyonunun çocuklar üzerinde sakatlık veya mortalite yaratabilen otoimmün sekelleridir. Ayrıca, 1990’lı yılların sonlarında tanımlanmaya başlanan ve PANDAS olarak adlandırılan (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection) streptokok enfeksiyonlarının Tourette’s sendromuna, tik gelişimine, dikkat eksikliği neden olduğu yolundaki hipotezde 2000’li yılların ikinci yarısından itibaren artık net olarak kabul görmektedir.

Streptokoklar gram pozitif kok veya hafif oval şekilli, sporsuz, hareketsiz, çiftler ya da zincirler şeklinde duran, çoğu fakültatif anaerop, bir kısmı mutlak anaerop, katalaz negatif bakterilerdir. Oldukça heterojen bir grup oldukları

için sınıflandırılmaları kolay olmamakla birlikte, kanlı agar-da hemoliz oluşturma, üreme özellikleri ve biyokimyasal reaksiyonlara göre sınıflandırmalar mevcuttur. Bunlar içinde en pratik ve kolay olanı streptokokların hemolizlerine göre yapılan sınıflandırmadır.

Kanlı agardaki hemolizlerine göre streptokoklar üç gruba ayrılır:

1- Beta hemolitik streptokoklar: Kanlı agarda üretildiklerinde koloni çevresinde şeffaf bir zon şeklinde hemoliz (tam hemoliz) yapanlar bu gruptadır.

2- Alfa hemolitik streptokoklar: Kanlı agarda üretildiklerinde koloni çevresinde tam olmayan, yeşilimsi bir hemoliz yapan streptokoklardır.

3- Gama hemolitik ya da nonhemolitik streptokoklar: Kanlı agarda üretildiklerinde hemoliz yapmayan streptokoklar bu gruptadır. Beta hemolitik streptokokların çoğunu *Streptococcus pyogenes* ve insanda hastalık yapan diğer streptokoklar oluşturur, akut tonsilit etkeni olan *S. pyogenes* yani GAS'ta bu grup içerisinde yer alır. Diğer streptokoklarda nadiren etken olarak karşımıza çıkabilmektedir. *S.pyogenes*'e geçmeden önce diğerleri hakkında kısa bilgiler vermek yararlı olacaktır.

Alfa hemolitik streptokoklara viridans streptokoklar (*S. viridans*) da denir. Bunlar üst solunum yolu ve gastrointestinal kanalın normal florasında bulunur. Dişle ilgili tedavilerde, gastrointestinal ve genitoüriner invaziv işlemlerden sonra kana geçerek kalp kapak defekti bulunanlarda endokardit etkeni olabilirler. Viridans streptokokların bazı türleri (örn: *S. mutans*) diş çürüklerinin etiolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Diğer yandan viridans streptokoklar uygun konakta periodontal apse, beyin apsesi, aspirasyon pnömonisi ve diğer sistemlere ait enfeksiyonlarda yol açabilir.

Streptokokların zorunlu anaerob ve mikroaerofil olanları peptostreptokoklardır. *Peptostreptococcus anaerobius* ve *P.micrus* gibi türler daha çok nekrotik doku enfeksiyonlarına yol açarlar.

Kanlı agardaki hemoliz özelliklerine göre streptokok sınıflamasının etken-klinik tablo ilişkisinin değerlendirilmesinde yeterli olmadığının görülmesi üzerine Rebecca Lancefield 1930'larda beta hemolitik streptokokları hücre duvarı yapısındaki karbonhidratların yani C polisakkaridinin antijenik farklılıklarına göre sınıflandırmış A-H ve K-V arasındaki harflerle isimlendirilen serogruplara ayırmıştır. İlk sınıflama olan Lancefield sınıflandırmasında, hücre duvar yapısında yer alan polisakkarit (grup A, B, C, F ve G) veya lipoteikoik asit (grup D) kullanılmıştır. Bu gruplardaki beta hemolitik streptokoklardan insanlarda en sık hastalık etkeni olanlar; A, B, C, D ve G grubunda bulunanlardır. Tonsilit etkeni olan A grubu ile ilgili detaylı incelemeye geçmeden önce diğer önemli gruplar hakkında kısaca bilgi verilmesi yerinde olacaktır.

B grubu beta hemolitik streptokoklar (*Streptococcus agalactiae*); Sıklıkla farenks, gastrointestinal sistem ve vajen florasında bulunabilirler. Özellikle gebelerde vajen

kolonizasyonu, doğum sırasında bu bakterilerin bebeğe bulaşarak yenidoğan sepsis ve menenjitlerine yol açması yönünden önemlidir. Çeşitli araştırmalarda B grubu beta hemolitik streptokokların maternal vajen kolonizasyonu % 25-40 (ülkemizde farklı serilerde %5-14) olarak saptanmıştır. Diğer yandan B grubu streptokoklar gebelerdeki asemptomatik bakteriürinin *E. coli*'den sonra ikinci sıklıkta etkenidir. Bu bakteriler diabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, alkolizm, malignite gibi altta yatan hastalığı olan erişkinlerde pnömoni, endokardit, artrit, osteomyelit, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açabilmektedir.

C grubu beta hemolitik streptokoklar; daha çok hayvanlarda patojen olmakla birlikte insanda nazofarenks, deri ve genital sistemin normal florasında bulunabilirler. A grubuna benzer şekilde farenjit yapabildiği gibi; altta yatan hastalığı olanlarda deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, pnömoni, osteomyelit, artrit ve benzer enfeksiyonlara yol açabilirler.

G grubu beta hemolitik streptokoklar; farenks, gastrointestinal kanal, vajen ve deride asemptomatik olarak bulunabilirler. Malignite, diabetes mellitus gibi hazırlayıcı hastalıkların varlığında septik artrit gibi enfeksiyonlara yol açarlar.

D grubu streptokokların önemli bir kısmı bugün enterokok olarak ayrı bir cinse ayrılmıştır. Bunun dışında *S. bovis* gibi bazı türler endokardit ve kolon karsinomalarında bakteriyemi yapabilirler.

S. pyogenes insanlar için en önemli bakteriyel patojenlerden biridir. Bakteriyel tonsillofarenjitlerin en sık etkenidir. Bu grup bakteriler en çok boğaz ve deride enfeksiyon yaparlar (Tablo 3). Akut enfeksiyonları yanında lokalize süperatif, bakteriyemi sonucu çeşitli organ ve dokularda yayılarak enfeksiyonlara yol açabilirler. *S. pyogenes*, gram pozitif, yuvarlak veya hafif oval, 0.5-0.75 mikron çapında; çiftler, kısa, orta boy zincirler halinde duran, sıvı besiyerlerinde uzun zincirler yapan, hareketsiz, sporsuz, katalaz negatif, fakültatif anaerob bakterilerdir. Genellikle kan ve serum içeren zenginleştirilmiş besiyerlerinde ürerler. Kanlı agarda üretildiklerinde 1-2 mm çapında, gri beyaz renkli koloniler ve çevresinde tam bir hemoliz (beta hemoliz) zonu içerirler. Piyojen streptokokların, bir kısmı patogeneze rol oynayan hücresel yapıları ve hücre dışı ürünleri oldukça iyi tanımlanmıştır (Tablo 4).

GAS enfeksiyonlarında patogenezi özetleyecek olursak; GAS'ın farinks veya deri yüzeyine bağlanması kolonizasyondaki ilk basamaktır. İlk bağlanma faktörü muhtemelen lipoteikoik asittir, Bilinen adezinler arasında M proteini, lipoteikoik asit reseptörü, fibronektini bağlayan protein, gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenaz, vitronektin bağlayıcı protein, serum opasite faktörü ve ona yakın adezin sayılabilir. Son yıllarda GAS'ın epitel hücrelerine sadece bağlanmadığı, hücre içine invaze olduğu da gösterilmiştir. İnvazyonun olması için M proteini ve/veya SfbI gibi fibronektin bağlayıcı proteinlerin ekspresyonu gerekir. Fibronektin ve fibronektin bağlayıcı protein epitel hücrele-

Tablo 3. Grup A Beta Hemolitik Streptokok Enfeksiyonları

- Mukozal yüzeylerde,
 - Tonsillofarenjit
 - Otit
 - Sinüzit
 - Vajinit
- Deri;
 - İmpetigo
 - Kızıl
- İnvazif enfeksiyonlar,
 - İzole bakteriyemi,
 - Fokal enfeksiyonlar,
 - Menenjit
 - Pnömoni
 - Peritonit
 - Nekrotizan fasiit
 - Miyozit
 - Osteomyelit
 - Septik artrit
 - Puerperal sepsis
 - Cerrahi yara enfeksiyonu
 - Sellülit
 - Erizipel
 - Streptokokkal toksik şok sendromu

rindeki $\alpha 5\beta 1$ integrin reseptörlerine bağlanarak invazyon gösterir. Lamininin GAS'a bağlandığı ve M1 GAS'ın hücre içine geçişini kolaylaştırdığı bilinmektedir. GAS'ın bu şekilde hücre içine geçmesi taşıyıcılarda ve tedaviye yeterli yanıt vermeyen vakalarda özellikle önemlidir.

Klinik Belirti ve Bulgular

Streptokoksik tonsillofarenjitte inkübasyon süresi 2-4 gündür. Ani başlayan üşüme-titrelemeyle birlikte ateş, birden bire başlayan boğaz ağrısı, halsizlik ve baş ağrısı gelişir. Ateş 39°C'nin üzerine çıkabilir. Boğaz ağrısı vardır ve enflamasyonun faringeal kasları tutmasıyla yutma güçlüğü gelişir. Baş ağrısı, kırılgılık, eklem ağrıları gibi sistemik yakınmalar olabilir. Çocuklarda bulantı, kusma ve karın ağrısı sıklıkla diğer belirtilere eşlik eder, küçük yaş gruplarında febril konvülsiyonlar görülebilir. Kulağa vuran ağrı veya akut otitis media gelişebilir. Boyunda, ağrılı lenfadenopatiler vardır. Çocuklarda hafif bir boğaz ağrısı, subfebril ateş, iştahta azalma ve laterji görülebilir. Akut tonsillitin tanısı fizik muayene ile konur, muayenede tonsiller hiperemik ve hipertroftiktir. Tonsillerin üzeri değişen derecelerde eksüda ile kaplı olabilir. Eksüda özellikle tonsil kriptlerinin açıldıkları yerin üzerindedir. Birden çok ve küçük noktalar şeklinde olduğunda folliküler tonsillit

Tablo 4. GAS virülans faktörleri ve görevleri

- Antifagositik
 - M protein,
 - M protein benzeri proteinler,
 - Mrp
 - Enn
 - Hiyalürik asit kapsül,
 - C5a peptidaz
- Adherans
 - Lipoteoik asit (oral epitel hücreleri),
 - Fibronektin bağlayıcı protein (oral epitel hücreleri ve cilt hücreleri)
 - M protein (cilt keratinositleri)
 - Hiyalürik asit kapsül (CD44 içeren cilt keratinositleri),
- İnternalizasyon
 - M protein
 - Protein F1
- İnvazyon
 - Hiyalürik asit kapsül
 - M Protein
- Doku içinde yayılım
 - Hiyalüridaz
 - Streptokinaz
 - SpeB (sistein proteinaz)
 - DNA'az (A-D)
- Sistemik toksisite
 - Streptolizin O
 - Streptolizin S
 - Superantijen ekzotoksin

olarak adlandırılır. Mandibula köşesi lenf nodlarında büyüme olur. Bu belirtiler yoksa ve burun akıntısı, ses kısıklığı, öksürük, konjunktivit gibi belirtiler varsa daha çok virüslere bağlı bir üst solunum yolu enfeksiyonu akla gelmelidir. Üç yaş altındaki çocuklardaki farenjitlerde streptokoklar nadiren etken olarak saptanmaktadır. Sıvı alımının azalmasına bağlı olarak mukozalar kuru ve sekresyonlar koyulaşmıştır. Oral kavitede dili kaplayan kalın yapışkan bir mukus olabilir. Streptokoksik anjin her zaman gürültülü seyretmeyebilir. Tonsiller membran hastaların yarısında saptanır. Özellikle çocuklarda bazen hafif bir ateş, rinore ve süpüratif komplikasyonlarla kendini gösterebilir. *S. pyogenes*'e bağlı farenjitlerde enfeksiyonu oluşturan bakterinin M tipine spesifik opsonik antikorlar gelişmekte ve aynı tipe karşı koruyucu olmaktadır. Ancak kişi diğer M tipleriyle tekrar streptokoksik anjin geçirebilir. Bugün için yaklaşık 120 M proteini tanımlanmıştır. Anjin etkeni olan piyojen streptokoklar M sınıflandırmasına göre en çok 1, 3, 5, 6, 12, 18, 19 ve 24 tipleridir.

Streptokoksik anjinli bir hasta tedavi edilmese bile 3-5 gün içinde ateşi düşer, bir hafta içinde hasta iyileşir. Ancak tedavi; hastalık süresi, toksik tablo ve komplikasyonlar üzerine etkilidir.

Laboratuvar Bulguları

Streptokoksik tonsillofarenjitinin en önemli klinik bulguları olan boğaz ağrısı, ateş, lenfadenopati ve tonsiller eksüstasyon varlığında ancak %56 oranında streptokok farenjitinde tespit edilmiştir. Bu nedenle klinik bulgularla streptokok farenjitini diğer etyolojik ajanların neden olduğu farenjitlerden ayırmak güçtür. Kesin tanı etkenin izolasyonu ile konur. Yeterli boğaz kültürü alabilmek için eküvyon tonsiller ve farenks arka duvarına sürülmeli ve dile değdirilmemelidir. Çeşitli faktörler boğaz kültürünün güvenilirliğini etkilemektedir. Boğaz kültürü için sürüntünün doğru biçimde alınması, streptokok üretilmesi için çok önemlidir. Sürüntü her iki tonsil yüzeyi ile farinksten alınmalıdır. Ağız içindeki diğer bölgelere işlem öncesi ve sonrası dokunulmaktan kaçınılmalıdır. Bu sebeple, koopere olmayan bir çocuktan alınan boğaz kültüründen yetersiz veya peritonsiller bölgeyi temsil etmeyen sonuçlar almak mümkündür. Ayrıca, hasta kısa süre önce antibiyotik kullanmaya başladıysa, yalancı-negatif sonuçlar beklenmelidir. Anaerobik ortamların kullanılması, bakteri izolasyonunu arttırdığı bilinmektedir. Başka bir faktör ise, boğaz kültürünün inkübasyon süresidir. İdeal olan, 35-37 derecede 18-24 saat süren inkübasyon süresidir. Negatif olan kültürlerin bir gece daha oda sıcaklığında bekletilmesi, pozitif kültür sayısını arttırdığı için uzmanlar tarafından tavsiye edilmektedir. Kültürde üreyen GAS koloni sayısı özellikle gerçek streptokokal farenjit atağı geçirenlerde, streptokok taşıyıcısı olanlara göre daha fazla bulunmaktadır. Ancak, bu iki klinik durumu sadece koloni sayısına dayanarak ayırt etmek her zaman problem yaratmaktadır. Beta hemolitik streptokokların daha belirgin hemoliz oluşturmaları nedeniyle %5 koyun kanlı agar ekim yapılmalıdır. Hemen ekim yapılamayacak ise Stuart ve Amies transport besiyerlerine materyal alınabilir. Uygun alınmış boğaz kültürü ile %95 etken izole edilebilir. Basitrasin testi ile GAS idantifiye edilebilir. GAS'ları diğer β-hemolitik streptokoklardan ayırt etmek için kullanılan en etkili yöntem basitrasin disk testidir. GAS'ların %95'ten fazlası 0.04 U Basitrasin diski etrafında bir inhibisyon zonu oluştururken, diğer β-hemolitik streptokokların %83-97'si bu tip bir zon oluşturmamaktadır. GAS pyrrolidonyl arylamidase (PYR) testi pozitifdir ve PYR testi basitrasin testine göre GAS'lar için daha spesifiktir. Besiyerine trimetoprim-sulfametaksazol diski konulursa boğaz florasında normalde bulunan mikroorganizmalardan non grup A ve B grup streptokokların üremesi önlenir. Tek başına boğaz kültürünün GAS akut enfeksiyonu ile taşıyıcılığı ayırt etmediği unutulmamalıdır.

Boğaz sürüntüsünden lateks aglütinasyonu veya ELISA yöntemi ile AGBHS antijenleri araştırılabilir. Testin en önemli avantajı kısa sürede sonuçlanması, erken tanının yapılabilmesi ile erken antibiyotik tedavisinin başlaması ve gereksiz antibiyotik kullanımının önlenmesidir. Yapılan çalışmalarda testin sensitivitesi %75-90, spesifitesi %86-100 arasında değişmektedir. Sensitivitesinin düşük olması nedeni ile boğaz kültürüne üstünlüğü yoktur. Tanıda altın standart olarak kabul edilen boğaz kültürünün en önemli dezavantajı, 24-48 saat süre ile tanının gecikmesidir. Ancak hızlı antijen tespit testleri (RADT) boğaz sürüntüsünden hızlı tanı elde etmek için geliştirilmiştir. Bu testin en önemli avantajları; hızlı olarak tanı konması, GAS yayılımının engellenmesi, okul veya iş hayatına kısa sürede geri dönülmesi, mortalite ve morbiditenin azaltılmasıdır. Bu testlerin özellikle acil servislerde kullanılması GAS enfeksiyonuna bağlı akut farenjitin daha etkili tedavi edilmesini sağlar. Yüksek spesifite (%95) gösteren bu testlerin kullanılması, özellikle pozitif olanlarda tereddütsüz tedavi şansını arttırmaktadır. Ancak, kanlı agarda uygulanan boğaz kültürü ile karşılaştırıldığında daha düşük sensitivite oranı (%80-90) mevcuttur. Bazı uzmanlar tarafından, yanlış-negatif sonuçların önemli bir kısmının gerçek enfeksiyon değil sadece streptokok taşıyıcısı olduğu öne sürülmüştür. Ancak, ilk-jenerasyon RADT kitleri ile yapılan çalışmalarda yanlış-negatif sonuç verilen hastalarda gerçek enfeksiyon oranının tahmin edilenden daha fazla olduğu görülmüştür. İlk-jenerasyon kitlere oranla, yeni çıkan RADT'lar daha sensitif olan EIA yöntemi ile çalışmaktadır. Yakın zamanda, optik immunoassay ve "chemiluminescent DNA" problemleri ile çalışılan kitler piyasaya sürülmüştür. Bu testler diğerlerine göre daha hassastırlar, hatta en az boğaz kültürleri kadar doğru sonuçlar vermekteler. Günümüzde, hem boğaz kültür sonuçları hem de RADT sonuçlarına göre streptokok taşıyıcılığını ayırt etmek mümkün olmamaktadır. Ancak, bu olumsuzluğa rağmen boğaz kültürü veya RADT sonrası negatif bulunan hastalara antibiyotik reçete edilmemesi çok önemlidir. Çünkü, spesifitesi yüksek RADT ile özellikle erişkin hastalarda Grup A β-hemolitik streptokok tanısını ekarte etmek ve antibiyotik reçetelerini azaltmak mümkündür. Boğaz ağrısı ile birinci basamak hekimlere başvuran erişkin hastaların dörtte üçüne pahalı antibiyotiklerin yazıldığı unutulmamalıdır. Direkt antijen testi negatif çıkan olgularda boğaz kültürü yapılması gerekir (Tablo 5). Hızlı tanı testleri Grup C streptokokları tanımlamaz. Öksürük, hapşırık ve rinore olan olgularda hızlı test pozitifliği GAS taşıyıcılığını ve akut viral enfeksiyonu akla getirmelidir.

Lökositöz ve sola kayma streptokokal tonsillofarenjiti gösterir.

ASO: İnsan vücudunda streptolizin-O ya karşı oluşan antikorlardır. Bağışıklıkla ilgisi yoktur. ASO Todd ünitesi (TÜ) ile değerlendirilir. 200 TÜ'nün üzerindeki değerler anlamlıdır, yeni veya 3-6 ay içerisinde geçirilmiş enfeksi-

Tablo 5A. Klinik Bulgular

Özellik	'Klasik GAS'	Viral
Mevsim	Geç kış ve erken ilkbahar	Her mevsim
Yaş	Pik :5-15	Tüm yaşlar
Semptomlar	Erken başlangıç Boğaz ağrısı, ciddi olabilir. Baş ağrısı Karn ağrısı; bulantı, kusma	Boğaz ağrısı, genelde hafif Ateş değişikendir Miyalji, artralji EBV ve İnfluenza ile olan karn ağrısı
	<ul style="list-style-type: none"> Farenjiyel eritem ve eksüda Ağnrlı, büyümüş anterior servikal lenf nodları Palatal peteşiler Tonsillar hipertrofi Kızıl döküntüsü Öksürük, burun akıntısı, ses kısıklığı ve konjunktiviyoktur. 	<ul style="list-style-type: none"> Genelde eksüda yoktur, bazılarında ülserasyon olabilir. Genelde minör, ağrısız adenopati Karakteristik ekzantemler Ajana göre değişik Öksürük, rinit, ses kısıklığı ve konjunktivit eşlik edebilir.

Tablo 5B. Tonsilit klinik bulgular

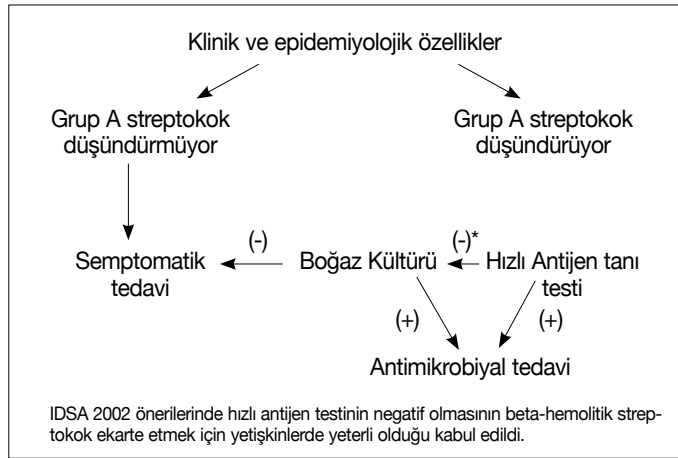
Tanı	Farinks Bulguları I			Servikal	Diğer bulgular
	Eritem	Eksüda	Ülser	Adenopati	
A grubu streptokoklar	4+	4+ sarı	0	4+, ağnrlı	Yumuşak damakta peteşiler Ani başlangıç
C ve G grubu streptokoklar	3-4+	3-4+	0	3+, ağnrlı	Daha hafif klinik Süpüratif ya da süpüratif olmayan sekel yok
Epstein-Barr virüsü	3+	4+, grimsi beyaz	0	2-3+	Splenomegali Yaygın lenfadenopati Sert damakta peteşiler
İnfluenza	3+	0	0	0	Öksürük, sistemik belirtiler
Adenovirüs	3-4+	2+ foliküller	0	2+	Konjunktivit
Herpes- simpleks	2-3+	2+ grimsi beyaz	4+ yumuşak damak	2+	Stomatit
Enterovirüs	2-3+	1+ foliküller	3+ yumuşak damağın arkası	1-2+	Döküntü
Akut HIV	2-3+	0	2+ özofagus	2-3+	Splenomegali Yaygın lenfadenopati Döküntü Kilo kaybı
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1-2+	0	0	±	Öksürük ± Pnömoni
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1-2+	0	0	0	Öksürük ± Pnömoni
Gonokoksik	1-2+	1+	0	1-2+	Genellikle asemptomatik
Difteri	1-2+	4+ kirli beyaz	0	4+, ağnrlı	Eksüda tonsillerden komşu bölgelere yayılır; Miyokardiyopati ve nöropati
Vincent Anjini	1-2+	4+ grimsi kahverengi	0	0	Kötü koku

yonu düşündürür. Akut enfeksiyon tanısında yükselmiş ASO titresi veya ASO titresinde 4 kat artış anlamlıdır. ASO konvelesan dönemde yükselir, bu nedenle geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun retrospektif tanısında yardımcıdır. Akut streptokok enfeksiyonunda ASO titresinde artış %80 oranındadır. Tedavi verilen vakalarda ASO titre artışı %40 oranında bildirilmiştir. ASO yanında anti-

DNaze-B antihyaluronidaz ve antistreptokinaz bakılırsa antikor yanıtı %95 oranında görülür. ASO piyodermilerde yükselmez. Anti-DNaze-B antikorlarında artış görülür. Anti-DNaze-B 6-8 haftada yükselir, geçirilmiş streptokok enfeksiyonunun retrospektif tanısında yardımcıdır.

C-reaktif protein (CRP): CRP bakteriyel farenjitlerde pozitifdir ve viral farenjitlerden ayırımında yararlıdır.

Tablo 6. Akut komplike olmayan tonsillit vakalarında tanısal yaklaşım



N.gonorrhoeae ve *C.haemolyticum* düşünülen olgularda özel besiyerlerine ekim yapılmalıdır. Difteri kuşkulanan olgularda Loeffler besiyerine ekim yapılmalıdır. *Mycoplasma pneumoniae* ve klamidy enfeksiyonlarında seroloji tanıda yardımcıdır.

Vincent anjiniinde etkilenen dokudan Gram boyaması yapılmalıdır. Gram pozitif kok, Gram negatif basil ve fuzobakteriler gösterilebilir. Debride edilen materyalden anaerob kültür yapılır.

Tanısal test olarak boğaz kültürüyle etken izole edilebilir. Yine boğaz sürüntüsünden direkt antijen testi ile AGBHS antijenleri araştırılabilir. Laboratuvar incelemelerinde lökositoz olabilir. Gram boyamalar bakteriyel tonsillit için yararlı olabilir. Anti Streptolizin-O Testi (ASO), Streptolizin-O'ya karşı insan vücudunda oluşan antikorlardır.

Bağışıklıkla ilgisi yoktur. 200 Todd ünitesinin üzerindeki değerler anlamlıdır ve 6-12 ay içinde geçirilmiş enfeksiyonu düşündürür. ASO retrospektif olarak tanıda yardımcıdır. Akut streptokok enfeksiyonlarında tanı değeri sınırlıdır.

C-reaktif Protein (CRP), bakteriyel enfeksiyonlarda yükselir ve viral enfeksiyonlardan ayırmada yararlıdır.

Erken süt çocukluğu döneminde streptokok enfeksiyonları fetusa geçen maternal bağışıklık nedeniyle görülmez. Maternal IgG kaybı ile beraber, GAS'ların değişik serotipleri ve taşıyıcılarla temas artar. Sonuçta akut enfeksiyon veya geçici taşıyıcılık açığa çıkar. Bu sürede spesifik bağışıklık gelişir. GAS'lara karşı insanlarda antibakteriyel ve antitoksik olmak üzere iki türlü bağışıklık gelişir. Antibakteriyel bağışıklık spesifik M komponenti ile ilişkilidir. Antitoksik bağışıklık ise eritrojenik toksin ile ilişkilidir. M protein tipe spesifiktir. Erken antimikrobiyal tedavi antijenlere karşı oluşan yanıtı azaltabilir. Antitoksik bağışıklık M proteinin tersine tip spesifik değil grup spesifiktir. Kişide antitoksik ve antibakteriyel bağışıklığın durumuna göre gelişecek klinik tablo farklıdır. Kişide antibakteriyel immunité varsa enfeksiyon gelişmez. Antibakteriyel immunité yok, fakat antitoksik immunité varsa farenjit gelişir, kızıl tablosu oluşmaz. Kişide antibakteriyel ve antitoksik immunité yoksa farenjit ve kızıl tablosu

görülür. GAS enfeksiyonlarında M proteinin antifagositik epitoplarına karşı opsonin antikorları oluşur ve tip spesifiktir. M proteine karşı oluşan antikorlar invaziv streptokok enfeksiyonundan, korurken taşıyıcılığı önlemez.

Kızıl

Genellikle streptokoksik anjinle birlikte görülmekte olup bazen piyojen streptokoklara bağlı yara enfeksiyonu veya puerperal sepsisten sonra da gelişebilir. Kızıl hastalığı *S. pyogenes*'in pirojen toksin (eritrojenik toksin) salgılayan suşları tarafından oluşturulur. Kızıl patogenezi ile ilgili çeşitli hipotezler ortaya sürülmüş ancak bu olay tam olarak aydınlatılamamıştır. Kızıl patogenezi ile ilgili başlıca hipotezler

- 1- Toksinin direkt etkisi ile deride döküntüler oluşur. Bu mekanizma pek kabul görmemektedir.
- 2- Kızıl döküntüleri bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Streptokok ve stafilokok toksinlerinin gen dizilimindeki benzerlik nedeniyle; daha önce stafilokok enfeksiyonu geçiren kişide streptokok enfeksiyonu sırasında aşırı duyarlılık gelişmektedir.
- 3- Streptokoksik pirojen ekzotoksin (enterotoksin) (Spe) süperantijen özelliğindedir ve aşırı T hücre proliferasyonuna yol açar. Bu toksin aynı zamanda nötrofillerden inflamatuvar mediyatör salınımında modülatör görevi görür. Dolayısıyla döküntüler hücresel ve humoral faktörler arası etkileşim sonucu ortaya çıkmaktadır.

Kızıl hastalığında streptokoksik anjinin belirti ve bulguları yanında deride skarletiform (kızıl) döküntüleri olur. Döküntüler çoğu kez hastalığın ikinci günü ortaya çıkar, yaygın bir kızarıklık üzerinde daha koyu kırmızı küçük kabarcıklar şeklindedir, bastırınca solar. Kızıl döküntüleri önce göğüs üst kısmında görülür sonra gövdenin diğer kısımlarına, kol ve bacaklara yayılır. Avuç içleri, ayak tabanları ve yüzde çoğu kez döküntü yoktur. Bu dönemde deri içine kızıl antitoksini enjekte edilirse döküntüleri solar (kaybolur) buna Schultz-Charlton sönme olayı denir, bugün için tanıda kullanılan bir test değildir. Kızıl döküntüleri derinin kıvrım yerlerinde (boyun, aksilla, dirsek içi, bilek, diz altı, inguinal) daha koyu renklidir, buna Pastia çizgileri denir. Kapiller frajilite için yapılan Rumpel-Leeds testi pozitifdir.

Hastanın yüzü parlak ve kırmızıdır, ağız çevresi soluktur. Hastanın dili başlangıçta sarımsı beyaz bir tabaka ile kaplıdır, aradan papillalar görülür, buna "beyaz çilek dili" denir. Daha sonra bu tabaka kaybolur dil koyu kırmızı görülür buna da "kırmızı çilek dili" denir. Boğaz muayenesinde streptokoksik anjin bulguları ve damakta hemorajik enanemler görülür.

Kızıl döküntüleri yaklaşık bir hafta içinde kaybolur, fakat soyulma şeklindeki deskuamasyon birkaç hafta devam eder. Eskiden kişinin kızıla hassasiyetinin olup olmadığının saptanmasında kullanılan Dick testi bu gün

kullanılmamaktadır. Bu test eritrojenik toksinin intrakütan enjeksiyonuyla eritem oluşup oluşmamasına göre değerlendirilmektedir. Eritem oluşuyorsa test pozitifdir ve kişi kızıla yakalanabilir, test negatifse nötralizan antikolar vardır ve kişi kızıla yakalanmaz.

İster tonsilit, isterse kızıl şeklinde görülsün *S. pyogenes*'e bağlı boğaz infeksiyonlarının komplikasyonları, tanı ve tedavileri aynıdır.

Komplikasyonlar

Süpüratif Komplikasyonlar: Sinüzit, otit, mastoidit, peritonsiller abse, septik artrit, osteomyelit, kavernöz sinus trombozu ve bakteriyemi süpüratif komplikasyonlardır. Lenfatik yayılımla servikal adenit olabilir. Rekürren tonsillofarenjit ve streptokokal toksik sok sendromu oluşabilir.

Non-süpüratif komplikasyonlar: Akut romatizmal ateş (ARA) ve akut glomerülonefrittir. ARA epidemilerde %3, endemik olgularda %0.3 oranında görülür. ARA sadece tonsilit sonrasında görülür, streptokokal deri infeksiyonu sonrasında görülmez.

Peritonsiller abse; Genellikle tonsillerin süpüratif enfeksiyonlarından sonra gelişir. Tonsildeki enfeksiyonun, sıklıkla üst polden olmak üzere tonsil kapsülünü delerek, tonsiller fossanın posterior duvarı ile tonsil kapsülü arasında pü birikmesidir. Enfeksiyon burada kalabilir veya konstriktör kas boyunca komşu bölgelere ilerleyebilir. Peritonsiller apse genellikle ünilateralidir. Ateş 39-40 dereceye kadar çıkabilir. Ağrı şiddetlidir. Odinofaji, disfaji, trismus ve boyunda lenfadenopati vardır. Hasta ağrıdan kendi tükürüğünü dahi yutamayacak haldedir. Bu nedenle ağız sulanır ve nefesi kokar. Ağrı ve trismus bağlı olarak konuşma değişmiştir; ağızda sıcak patates varmış gibi konuşurlar. Muayenede, ön plika ve damağa da uzanan ünilateral ödem ve dolgunluk vardır. Tonsil aşağı ve mediale doğru itilmiş, uvula karşı tarafa doğru yaylanmıştır. Sıklıkla apsenin üst polde olmasına rağmen, pürülan materyal aşağı doğru yayılıp subglottik ödem ve hava yolu obstrüksiyonuna neden olabilir. Tedavide öncelikle apse drenajı yapılır. Eğer belirgin bir yer yoksa uvula kökünden çekilen yatay çizgi ile ön plikadan çıkılan dikey çizginin kesiştikleri noktanın iç açığı üzerinden drene edilir. Mümkünse hasta hastanede yatırılarak, parenteral yolla yüksek doz penisilin tedavisine başlanır. Ayrıca hastalara ağız bakımı, analjezik ve antipiretik verilir. Rekürrens görülebilir. Bu nedenle 6-8 hafta sonra tonsillektomi önerilir.

GAS tonsilitlerinin asıl korkulan komplikasyonları non-süpüratif komplikasyonlardır. Akut romatizmal ateş (ARA), GAS'larla oluşan üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra ortaya çıkan inflamatuvar bir hastalıktır. GAS'ların M 1, 3, 5, 6, 18, 19, 24 serotipleri daha sıklıkla sorumlu tutulmuştur. İnsidansı gelişmiş ülkelerde 0.5-3/100.000, gelişmekte olan ülkelerde ise 20-100/100.000 olarak bildirilmektedir. Sıklığı tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonlarında

%3, geçirilmiş romatizmal ateş varlığında %50'dir. Hastalık 5-15 yaşlarında görülür, cinsiyet ve ırk ayrımı gözetmez ancak ailesel eğilim önemlidir.

PANDAS; A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonları çocukluk çağı obsesif kompulsif bozuklukların (OKB) ve Tourette sendromunun belirtilerinin alevlenmesine neden olabilir. Bu grup hastaları tanımlamak için streptokok enfeksiyonları ile ilişkili pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik bozukluklar (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections, PANDAS) tanımı geliştirilmiştir. Bu gruptaki hastalarda OKB veya tik bozukluğunun yanı sıra duygudurum oynaklığı, ayrılık anksiyetesi, dürtüsellik, DEHB'ni hatırlatan dikkat eksikliği ve aşırı hareketliliğe rastlanır. PANDAS'ta obsesif kompulsif belirtiler, tikler ve davranışsal belirtiler tipik OKB ve tik bozuklukları ile karşılaştırıldığında akut başlangıçlı ve epizodik olma eğilimindedir. PANDAS tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir: 1) OKB ve/veya tik bozukluğunun varlığı, 2) puberte öncesi başlangıç, 3) belirti şiddetinde epizodik gidiş, 4) GAS enfeksiyonu ile zamansal ilişki, 5) nörolojik belirtiler (tikler, koreiform hareketler ve motor hiperaktivite). Gerek PANDAS gerekse Sydenham koresi GAS'larla alevlenmekte, nöropsikiyatrik belirtilere yol açmakta ve yüksek oranda B lenfosit antijenini D8/17 pozitifliği göstermektedir.

Tedavi

GAS tonsilitinde tedavinin amacı; süpüratif komplikasyonların önlenmesi, süpüre olmayan komplikasyonların önlenmesi, klinik şikayetlerin kısa sürede düzeltilmesi, okul, kreş veya işe kısa sürede dönüşün sağlanması, yakın temasta bulunan kişilere hastalığın bulaşmasının önlenmesidir.

Tedavide ilk seçenek penisilin grubu antibiyotiklerdir. Halen GAS'larda penisilin direnci saptanmamıştır. Semptomların başlamasından sonraki dokuz gün içinde penisilin tedavisine başlanması ARA oluşumunu önlemektedir. Ayrıca erken antibiyotik tedavisi semptomları baskılamakta ve bulaştırıcılığı önlemektedir. Bu amaçla tek doz benzatin penisilin G veya 10 gün süre ile oral penisilin tedavisi önerilir. Benzatin penisilin G (IM) özellikle; hasta oral tedaviyi tolere edemeyecekse, oral tedaviye uyum sağlanmazsa, tekrarlayan GAS farenjit ataklarında ve romatizmal kalp hastalığı olanlarda oral tedaviye tercih edilir.

Penisilin alerjisi olanlarda %10 oranında sefalosporinlere de alerji olabilir, Bu hastalarda eritromisin kullanılabilir. GAS'larda eritromisin direnci %5 dolayındadır. Yeni makrolidlerin streptokoklara karşı etkinliği eritromisine benzer, bununla birlikte daha az gastrointestinal yan etkiye neden olurlar ve bu nedenle eritromisin intoleransı olan veya penisilin tedavisine yanıt alınamayan olgularda seçilebilecek ilaçlardır. Ayrıca sefalosporinler içerisinde sefdinir, tip I dışı penisilin alerjisi vakalarında hem yüksek eradikasyon oranları hem kullanım kolaylığı ile bir başka alternatif olarak önerilmektedir.

Tedavide kullanılan diğer antibiyotikler ampicilin, amoksisilin, sefaklor, sefprozil, sefuroksim aksetil, sefepodoksime proksetil, sefdinir ve lorakarbefdir. Akut streptokokal farenjitte oral sefalosporinlerle penisilinlere göre daha yüksek klinik ve bakteriyolojik eradikasyon sağlanır. Bu nedenle son yıllarda tedavi tercihlerinde daha ön planda yer almaya da başlamışlardır.

Antimikrobiyal tedaviye rağmen hastalığın tekrarı tedaviye yanıtızsızlığı gösterir. GAS enfeksiyonlarında oral penisilin tedavisinden sonra %6-38 oranında başarısızlık olduğu bildirilmektedir. Tedavinin etkisizliğinin nedenleri; antibiyotiklerin uygun sürede ve doz aralığında kullanılmaması, boğaz florasında bulunan *H. influenzae*, stafilokoklar ve anaerobların salgıladıkları beta-laktamazların etkisi ile penisilinlerin parçalanması, antibiyotiğe tolerans gelişmesi veya kronik GAS taşıyıcılığıdır. Rekürren GAS farenjitlerinde, tedavide penisilinlerin kullanılması mikrobiyal florada beta-laktamaz yapan *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* ve *Bacterioides* suşlarının artmasına ve olasılıkla penisilin tedavisine yanıt alınmamasına neden olmaktadır. Bu olgularda ikinci-üçüncü kuşak sefalosporinlerle daha başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Sulfonamidler, kotrimaksazol ve tetrasiklinler streptokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmamalıdır.

Tedavideki asıl problem, tedaviye hasta uyumudur; tedavi süresinin uzunluğu, doz sıklığıdır. Tedavinin tamamlanmaması ARF riskinde artışa neden olmaktadır. Yeni tedavi yöntemlerinde amaç; doz sayısının azaltılması, tedavi süresinin kısaltılması, tedavi maliyetinin düşürülmesidir.

Doz sayısının azaltılması; Pek çok çalışma 10 günlük tedavide günde iki doz penisilin uygulaması sonuçlarının daha sık doz uygulamasıyla elde edilen sonuçlara eşdeğer olduğunu göstermiştir, ancak günde tek doz penisilin uygulaması etkili bulunmamıştır, eritromisin estolat (20-40 mg/kg/gün) veya eritromisin etilsüksinat (40 mg/kg/gün) günde iki doz uygulandığında etkili bulunmuştur. İki çalışmada günde tek doz amoksisilin uygulaması, 3-4 doz penisilin uygulamasına eşdeğer bulunmuştur, amoksisilin tek doz uygulaması FDA tarafından onaylanmış değildir.

Oral sefalosporinler günde tek doz uygulaması için bir diğer seçenektir, sefdinir günde tek doz (14 mg/kg/gün) 10 günlük tedavisi bir seçenektir. Birçok çalışmada sefalosporinlerin GAS eradikasyon oranları penisilinlere göre daha yüksek bulunmuştur. Sefadroksil (30 mg/kg/gün), sefiksim (8 mg/kg/gün), sefdinir (14 mg/kg/gün), seftibutin (9 mg/kg/gün) 10 günlük tedavileri onaylanmıştır. Bugün klinik kullanımda olan tedavi ajanları ve pozolojisi Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tedaviye yanıt 24 saat içinde yanıt alınır, bulaşıcılık engellenir. Tedavinin tam olduğu olgularda semptomlar uzarsa süperatif komplikasyonlar ve diğer hastalıklar araştırılmalıdır. Tedavi sonrası rutin kültür önerilmez. Tedaviden 3-6 hafta sonra kültür (+) olabilir. (konvelesan taşıyıcılık) Yeniden tedaviye gerek yoktur. Rekürren tonsil-

litlerde grup ve tip tayini yapılmalıdır. Sefalosporin ve yeni makrolidlerin ARF'yi engellediği çalışılmamıştır, bakteriyel eradikasyon özelliklerinden yararlanılır.

Tedavide sorunlar: Penisilin tedavi başarısızlığı: (%12-30) GAS'ların eradike edilememesidir, başarısızlık ülkelere göre değişir. Bugüne kadar GAS'ların penisiline dirençliliği gösterilmemiştir, aralıklı kontrol gereklidir. Nedenleri: tedaviye uyumsuzluk, normal boğaz florasındaki ko-patojenlerin beta laktamaz salgılaması (*S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* ve anaeroplara gibi), koruyucu flora olan alfa -hemolitik streptokok eradikasyonu, penisilin bakteriosin salgılayan alfa-hemolitik streptokokları eradike etmesi (devamlı penadur uygulanması), streptokoklarla yeniden karşılaşma, penisilin toleransı (%25)-yüksek konsantrasyonda antibiyotik ihtiyacı olarak sayılmaktadır.

Streptokokal Taşıyıcılık

Hasta olmayan çocukta boğaz kültür pozitifliği veya semptomatik ve kültür pozitif olan bireyde serolojik yanıt yoksa taşıyıcılık söz konusudur. Taşıyıcılığın nedeni hasta uyumunun olmaması, farenksde beta-laktamaz yapan mikroorganizmaların varlığı veya konağa ait faktörler olabilir.

Taşıyıcıların boğazındaki streptokoklar avirulandır ve taşıyıcıların hastalığı bulaştırma riski yoktur. Aynı zamanda taşıyıcılarda akut eklem romatizması riski de çok düşüktür, bu nedenle GAS taşıyıcısı çocukların tedavisi gereksizdir.

Bir yılda yedi veya daha fazla tonsilit atağı ya da iki yıl boyunca her yıl beş veya daha fazla atak görülen rekürren tonsillitlerde, tonsilin fokal enfeksiyon kaynağı olması halinde ve obstrüktif semptomlar (beslenme, solunum) ortaya çıkarsa tonsillektomi endikasyonu vardır.

Oral penisilin V'nin kullanılması anaerobik farenjit ve peritonsillitte yeterlidir. Peritonsiller absede cerrahi drenaj gerekir. Vincent anjini'nde Penisilin V 4x500 mg ve metronidazol 3x500 mg birlikte kullanılır. Difteri farenjitinde 20.000-40.000 ünite antitoksin IM yapılmalıdır, ayrıca penisilin G erişkinde 10 milyon ü/gün 10 gün süreyle kullanılır. Penisilin alerjisi varsa eritromisin 30-40 mg/kg/gün verilebilir. *Y. enterocolitica* aminoglikozid, kotrimaksazol ve 3 kuşak sefalosporinlere duyarlıdır. Penisilinlere ise direnç gösterir. *N. gonorrhoeae* enfeksiyonunda tek doz 250 mg IM seftriakson yeterlidir. Mikoplazma enfeksiyonlarında ilk seçenek eritromisindir, 10 günlük tedavi yeterlidir.

Korunma

Bulaşma, direkt temas, damlacık yolu, kontamine olmuş yiyecekler ve süt ile olur. Hastaların izolasyonu gerekmez, eşyalarının temizliğine dikkat edilmeli, kalabalık yaşanan yerlerde havalandırmanın iyi olması sağlanmalıdır. GAS'ların grup spesifik C maddesinden hazırlanan aşılarda hayvanlarda koruyucu bağışıklık sağlamaktadır. İnsanlarda aşı deneme aşamasındadır. Deneysel düzeyde M5 strain: M proteinlerinin *S. typhimurium*'a klonlanması

Tablo 7. Streptotoksik tonsillofarenjit tedavisinde kullanılabilen oral antibiyotikler

Antibiyotik	Çocuk dozu (mg/kg/gün)	Doz (mg)	Doz aralığı (saat)
Penisillin Penisillin V	25-50	250-1000	6-12
Aminopenisillin Amoksisilin Ampisilin Amoksisilin-klavunik asit Amoksisilin-klavunik asit BID Ampisilin- sulbaktam	20-45 50-100 20-45* 20-45* 25-50*	250-500 250-500 250-500 500-875 250-500	8 6 8 12 8-12
Sefalosporinler Sefaleksim Sefadroksil	25-50 30	500-1000 1000	8-12 12
Sefaklor Sefuroksim aksetil Sefprozil	20-40 30-40 15-30	250-500 250-500 250-500	8-12 12 12-24
Sefiksım Sefdinir	8 14	200 300-600	12 12 - 24
Karbazem Lorakarbef	15-30	200-400	12
Makrolid Eritromisin estolat Eritromisin etilsüksinat Azitromisin Klaritromisin Klaritromisin MR Diritromisin	20-40 40 10-12 7.5	- 250-500 250-500 250-500 500 500	6-12 6-12 24 12 12-24 24
Ketolid Telitromisin		800	24
Diğer Klindamisin	20-30	300-450	6-8
* aminopenisillin dozu			

ile rekombinant aşı. M6 protein: Vaccinia virusa klonlanması ile elde edilmiş ve klinik çalışmalar devam etmektedir. M proteinlerinden kardiyak doku ile kross reaksiyon vermeyen multivalan aşıya gereksinim vardır.

Kaynaklar

- Bisno A L. Streptococcus pyogenes In: Mandell GI, Bennet Je, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition New York: Churchill Livingstone 1995; 1786.
- Söyletir G, Çerikçioğlu N, Streptokok infeksiyonları. Willke A, Söyletir G, Doğanay M (editörler) Enfeksiyon Hastalıkları Kitabında. Nobel Tıp Kitapevleri, 1996; S:329-39.
- Olivier C. Rheumatic fever- is it still a problem. J Antimicrob Chemother 2000; 45 Suppl: 13-21.
- Ayoub EM. Acute rheumatic fever. In: Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ (eds). Moss and Adams: Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins 2001; 1226-41.
- Brook I. Microbiology and management of peritonsillar, retropharyngeal, and parapharyngeal abscesses. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 1545-50.
- Merrill B, Kelsberg G, Jankowski TA, Danis P. What is the most effective diagnostic evaluation of streptococcal pharyngitis? J Fam Pract 2004; 53: 734, 737-8, 740.
- Kotloff KL, Dale JB. Progress in group A streptococcal vaccine development. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 765-6.
- Gerber MA, Shulman ST. Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 571-80.
- Carapetis JR. Current issues in managing group A streptococcal infections. Adv Exp Med Biol 2004; 549: 185-90.

Çocuklarda Sinüzit

Sinusitis in Children

Ali Bülent Cengiz

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara, Türkiye

Özet

Sinüzit çocuklarda sık görülen bir hastalıktır. Akut bakteriyel sinüzit genellikle bir viral üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra gelişir. Çocuklarda akut bakteriyel sinüzit tanısı klinik kriterlere (üst solunum yolu enfeksiyonu bulgu ve semptomlarının bir viral üst solunum yolu enfeksiyonunda beklenenden uzun sürmesi veya şiddetli olması) dayalı olarak konulur. Akut bakteriyel sinüzit tedavisi antibiyotik kullanılmasını gerektirdiğinden doğru tanı konulması önemlidir. Bu makalede sinüzit patogenezi, sinüzitlerin sınıflandırılması ve başta akut bakteriyel sinüzit olmak üzere çocuklarda sinüzite yol açan patojenler, sinüzit klinik bulguları, sinüzit tanısı ve tedavisindeki güncel bilgiler gözden geçirilmiştir. (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 35-8)

Anahtar kelimeler: Sinüzit, antibiyotikler

Summary

Sinusitis is a common disease among children. Acute bacterial sinusitis usually develops after viral upper respiratory tract infection. Acute bacterial sinusitis diagnosis in children is generally based on clinical criteria (the situation whereby the findings and symptoms of upper respiratory tract infection are more severe or last longer than expected in a viral upper respiratory tract infection). Because the treatment of acute bacterial sinusitis requires the use of antibiotics, correct diagnosis is crucial. This article reviews sinusitis pathogenesis, classification of sinusitis, the pathogens that cause sinusitis among children –primarily including acute bacterial sinusitis–, clinical findings of sinusitis and current knowledge about the diagnosis and treatment of sinusitis. (*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 35-8)

Key words: Sinusitis, antibiotics

Paranasal sinüsler (maksiller, etmoid, frontal ve sfenoid) simetrik, iç yüzeyleri silialı kolumnar epitel ile döşeli, içleri hava ile dolu boşluklardır (1). Etmoid ve maksiller sinüsler yenidoğan bir bebekte mevcutken, sfenoid sinüslerde genellikle beş yaş civarında havalanma saptanır, frontal sinüsler ise 6-8. yaşlarda görülür (1,2). Sinüsler çocukluk çağı boyunca tedrici olarak gelişir ve adolesanlarda erişkin boyutlarına ulaşır (1,2).

Bir veya daha fazla paranasal sinüsün müköz membranlarının enflamasyonu sinüzit olarak adlandırılır (1,3). Sinüzit enfeksiyon süresine (sinüzit semptom ve bulgularının devamlılık gösterdiği süreye) göre beş gruba ayrılır (1). Akut bakteriyel sinüzit (ABS); semptom ve bulguların 10 günden fazla 30 günden (veya 4 haftadan) az devam ettiği bakteriyel enfeksiyondur (1-3). Rekürren akut sinüzit; bir yıl içinde dört veya daha fazla akut sinüzit gelişmesidir (1,2). Subakut

sinüzit; 30 günden 90 güne (veya 4 haftadan 12 haftaya) kadar süren enfeksiyondur (1-3). Kronik sinüzit; semptom ve bulguların 90 günden (veya 12 haftadan) fazla sürmesidir (1-3). Kronik sinüzitin akut alevlenmesi; kronik sinüzit bulgu ve semptomlarına ek olarak yeni bulgu ve semptomların ortaya çıktığı, tedaviden sonra yalnızca yeni semptomların düzelenek klinik tablonun eski haline döndüğü durumdur (1,2). Enfeksiyon süresine göre yapılan bu sınıflandırmaya ek olarak sinüzit patojenin kazanıldığı ortam ve altta yatan durumlara göre nozokomiyal sinüzit, immün yetmezlikli hastalardaki sinüzit ve diğten kaynaklanan sinüzit olarak da sınıflandırılabilir (1).

Patogenezi

Burun ve paranasal sinüs mukozalarının birbirleri ile ilişkili olarak devamlılık göstermesi,

Geliş Tarihi: 12.04.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Ali Bülent Cengiz
Hacettepe Üniversitesi
İhsan Doğramacı Çocuk
Hastanesi Çocuk
Enfeksiyon Hastalıkları
Ünitesi 06100, Sıhhiye,
Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 305 11 66
E-mail:
bcengiz@hacettepe.edu.tr

burun mukozasındaki enflamasyon ve obstrüksiyonu izleyerek sinüslerin nazal kavite içine drenajının bozulması ile birlikte sinüslerde enflamasyon gelişmesi, rinit olmaksızın sinüzitin nadiren görülmesi ve sinüzite neden olan organizmaların sinüslere esas olarak nazal kaviteden girmesi nedeniyle "sinüzit" sözcüğü yerine "rinosinüzit" sözcüğünün kullanılması da önerilmektedir (1,3). Viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının çoğunda (en sıklıkla rinovirus, adenovirus, influenza ve parainfluenza virus enfeksiyonlarında) burun ve paranazal sinüslerde enflamasyon (viral rinosinüzit) gelişir (1). Komplike olmayan viral üst solunum yolu enfeksiyonları genellikle 5-7 gün sürer. Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları 10. güne kadar tam olarak düzelmese de, hemen hemen daima düzelmeye başlar (1,2). Bu nedenle komplike olmayan viral üst solunum yolu enfeksiyonu ile sekonder bakteriyel enfeksiyonun ayırımı için 10 günlük semptom süresi sınır olarak kabul edilir ve semptomların düzelmeye göstermeksizin 10 günden sonra da devam etmesi ABS düşündürür (1-4). ABS'lerde ana predispozan faktör genel olarak viral rinosinüzit ile sonuçlanan bir akut viral üst solunum yolu enfeksiyonu (%80) ve daha düşük olasılıkla (%20) allerjik enflamasyon sonucunda sinüs ostiumlarının tıkanmasıdır (1-3). Fasial dismorfizm veya travma nedeniyle paranazal sinüslerdeki anatomik bozukluklar, immün yetmezlikler, kistik fibrozis ve immotil silia sendromu sinüzit için predispozan faktörler arasındadır (1,2).

Epidemiyoloji

Çocuklarda sinüzit insidansı kesin olarak bilinmemektedir (3). Ancak çocukların %6-13'ünün 3 yaşına kadar rinosinüzit geçirdiği hesaplanmıştır (5). Bir yaşından küçük çocuklarda bakteriyel sinüzit gelişimi nadirdir. ABS en sık olarak 6 yaş ve altındaki çocuklarda görülür (2). Akut sinüzit Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda en sık antibiyotik kullanılan hastalıklar arasında 5. sırada yer almaktadır (6).

Akut bakteriyel sinüzit

Akut bakteriyel sinüzit (ABS) paranazal sinüslerin 30 günden kısa süren bakteriyel enfeksiyonudur, hastalık semptomları 30 günden daha az sürede tamamen düzeler (2). Sinüzit vakalarının %97.8-99.5'u viruslarca oluşturulur ve antibiyotik tedavisi gerektirmez (4). ABS genellikle bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu ve daha az olasılıkla allerjik rinit sonrası gelişir (2,3). Çocuklarda ABS en sık olarak *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) ve *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) suşları tarafından oluşturulur (2-4,7). Semptom ve bulguları benzer olduğundan yalnızca klinik bulgular ile ABS'nin viral sinüzitten ayırt edilmesi zor olabilir (2,4). ABS tanısı için altın standart sinüs aspirasyonu ile paranazal sinüs kavitesinden elde edilen örneğin mililitresinde 10^4 ve daha fazla sayıda bakterinin saptanmasıdır (2). Ancak klinik uygulamada ABS tanısının kültür pozitifliği ile doğrulanması için sinüs aspi-

stasyonuna çok nadiren başvurulur (2-4). Diğer yandan ABS tanısının doğrulanması için 6 yaşından küçük çocuklarda radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasının gerekli olmadığı, 6 yaşından büyük çocuklarda ise görüntüleme yöntemlerinin gerekli olabileceği kabul edilmektedir (2). Sinüzitte sinüs radyografilerinde saptanabilecek anormal bulgular tam opasifikasyon, en az 4 mm'lik mukozal kalınlaşma veya hava-sıvı seviyesidir (1,2). Herhangi bir görüntüleme yöntemi ile anormal sinüs bulgularının (mukoza anormallikleri) saptanmış olması sadece mukozal enflamasyon olduğunu gösterdiğinden ancak viral enfeksiyon, bakteriyel enfeksiyon ve allerjik hastalık ayırımını sağlamadığından yani ABS tanısı koydurmadığından, yaşı ne olursa olsun komplikasyonsuz bir vakada ABS tanısı için radyografi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme önerilmemektedir (2). Paranazal sinüs tomografisi yalnızca ABS komplikasyonu mevcut olan veya tıbbi tedavi ile düzelmeyen veya tekrarlayan vakalarda istenmelidir (2). Yukarıda belirtilmiş olan nedenlerden dolayı özellikle 6 yaş ve altındaki çocuklarda ABS tanısı klinik kriterlere (üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarının beklenenden uzun sürmesi-devam etmesi veya şiddetli olması) dayanılarak konulur (1,2). Persistan semptomlar olarak nazal veya postnazal akıntı ve (gündüzleri görülen ancak gece artabilen) öksürük değerlendirilir (1,2). Burun akıntısı berak, mukoid veya pürülan olabilir (1,2). Nazal veya postnazal akıntının, öksürüğün veya her ikisinin 10 günden uzun sürmesi veya şiddetli semptomlar olan yüksek ateş (en az 39°C) ve pürülan burun akıntısının eş zamanlı olarak en az 3-4 gün boyunca görülmesi ABS düşündürmelidir (1-3). Bir viral üst solunum yolu enfeksiyonu 10 günde düzelmeyen veya semptomlar 5-7 günden sonra kötüleşirse ve persistan burun akıntısı, nazal konjesyon, yüzde ağrı (özellikle tek taraflı), postnazal drenaj, koku almada azalma, ateş, öksürük, halsizlik, sinüsler üzerinde hassasiyet, kulakta dolgunluk hissi, baş ağrısı ve diş ağrısı yakınmaları varsa ABS tanısı konulabilir (1,3,4,7-9).

ABS'li vakaların yaklaşık olarak yarısında spontan düzelmeye görülebileceği hesaplanmıştır (1,2). Ancak klinik düzelmeyi hızlandırmak, sinüs mukoza hasarını minimize etmek, orbital ve kranial komplikasyonları [periorbital (preseptal) sellülit, orbital sellülit, subperiosteal abse, orbital abse, kavernöz sinüs trombozu, menenjit, subdural ampiyem, epidural ampiyem ve abse, beyin absesi, osteomyelit] ve kronik sinüzit gelişimini önlemek için ABS antibiyotikler ile tedavi edilir (1,2,4,7,10).

ABS'de empirik antibiyotik tedavisi olası patojenlere yönelik olmalıdır. Son yıllarda ABS etkeni olan bakteriler arasında penisiline dirençli olanların oranı giderek artmaktadır (4). *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* suşlarında penisilin direncinin ana mekanizması beta-laktamaz üretimidir (1,2,4). Günümüzde dünya genelinde *H. influenzae*'ların yaklaşık olarak %50'si, *M. catarrhalis* suşlarının tamamına yakını beta-laktamaz pozitifdir (2). *S. pneumoniae*'da ise penisilin direnci penisilin bağlayıcı proteinlerdeki değişiklik

nedeniyle görülmektedir (2,4). Çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarında izole edilen *S. pneumoniae*'lerin yaklaşık olarak %25'i penisiline duyarlı değildir, bunların da yarısında tam direnç, yarısında orta derecede direnç mevcuttur (2). Yedi değerli konjuge pnömokok aşısının kullanıma girmesi üst solunum yolu enfeksiyonu etkenleri ve direnç paternlerinde değişikliğe neden olmuştur (4). Konjuge pnömokok aşısının uygulanmaya başlamasından sonra çocuklarda ABS etkeni olarak *S. pneumoniae* azalmış, *H. influenzae* artmıştır (4). Bu nedenle konjuge pnömokok aşısının yaygın olarak uygulandığı ülkelerde ABS tedavisinde beta-laktamaz üreten *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'e etkili antibiyotiklerin kullanılması önerilmektedir (4).

ABS tedavisinde ilk seçenek amoksisilindir (2,3). Amoksisiline dirençli bakteri suşları ile gelişmiş ABS açısından risk faktörleri kreşe gitmek, son 3 ay içerisinde antibiyotik kullanmış olmak ve 2 yaşından küçük olmaktır (2,3). Bazı kaynaklarda herhangi bir risk faktörü taşımayan, hastalığı ağır olmayan ABS'li çocukların tedavisinde 45 mg/kg/gün, 2 eşit dozda amoksisilin kullanılabilirliği belirtilmekte, dirençli mikroorganizmalar ile enfeksiyon açısından risk faktörü olanlarda ise amoksisilin yüksek dozda (90 mg/kg/gün, 2 eşit dozda) kullanılması önerilmektedir (2,3). Ancak pnömokokların direnç oranlarının yüksek olması nedeniyle günümüzde risk faktörü bulunmayan hafif semptomlu ABS'li vakalarda dahi yüksek doz amoksisilin kullanılmasının uygun olacağı bildirilmektedir (2,4). Amoksisiline allerjisi olan hastalarda allerjik reaksiyon tip I hipersensitivite reaksiyonu değilse sefdinir (3. kuşak sefalosporindir), sefuroksim (2. kuşak sefalosporindir) veya sefpodoksım (3. kuşak sefalosporindir) kullanılabilir (1-3) (Tablo 1). Ciddi allerjik reaksiyon durumunda klaritromisin veya azitromisin kullanılmalıdır (2). Penisiline allerjisi olan bir hastada penisiline dirençli *S. pneumoniae* ile gelişmiş ABS düşünülüyorsa alternatif klindamisindir (2). ABS'li hastaların çoğunda uygun antibiyotik tedavisi ile 48-72 saat içerisinde düzelme görülür (2). Ancak amoksisilin beta-laktamaz üreten organizmaları (*H. influenzae* ve *M. catarrhalis*) eradike edemez (4). Amoksisilin tedavisi ile düzelme olmaması, hastanın yakın dönemde bir antibiyotikle tedavi edilmiş olması, ABS'nin ağır olması, hastanın kreşe gitmesi durumunda yüksek doz amoksisilin-klavulanat (90/6.4 mg/kg/gün, 2 eşit dozda) kullanılması önerilmektedir (2). Bu dozda amoksisilin ile sinüs sıvısında ulaşılan amoksisilin düzeyleri penisiline orta derecede

duyarlı tüm *S. pneumoniae* suşlarına ve penisiline dirençli *S. pneumoniae* suşlarının tamamına olmasa da önemli bir kısmına etkilidir. Bu dozda potasyum klavulanat ise beta-laktamaz üreten tüm *H. influenzae* ve *M. catarrhalis* suşlarını inhibe etmeye yeterlidir (2). Yüksek doz amoksisilin-klavulanat tedavisine alternatif tedaviler sefdinir, sefuroksim veya sefpodoksım ile tedavidir (2). Çocuğun oral antibiyotik almasını engelleyecek kusma gibi bir durum varlığında tek doz seftriakson intramüsküler veya intravenöz olarak verilebilir (2,3) (Tablo 1). Bu durumda 24 saat sonra çocuğun klinik durumu düzeldiğinde bir oral antibiyotiğe geçilerek tedavi tamamlanmalıdır (2). Dişten kaynaklanan akut sinüzitlerde olduğu gibi anaerob bir patojen olasılığı fazla ise klindamisın veya metronidazol geniş spektrumlu bir ilaç ile kombine olarak kullanılmalıdır (3).

"Sinus and Allergy Health Partnership" rehberleri de son 4-6 hafta içerisinde antibiyotik kullanmamış, semptomları hafif olan (önceden sağlıklı bir çocukta 10 günden uzun süren rinore ve yorgunluk) ABS'li çocukların tedavisinde yüksek doz amoksisilin (90 mg/kg/gün), amoksisilin-klavulanat (90/6.4 mg/kg/gün) veya üç sefalosporinden (sefdinir, sefpodoksım ve sefuroksim) birinin kullanılmasını önermektedir (4,7). Son 4-6 hafta içerisinde antibiyotik almış hafif ABS'li çocuklarda veya semptomları orta derecede olan (önceden sağlıklı bir çocukta 10 günden uzun süren rinore, yorgunluk ve ek olarak hafif ateş ve tek taraflı maksiller veya frontal hassasiyet) ABS'li çocuklarda ise amoksisilin-klavulanat (90/6.4 mg/kg/gün), sefdinir, sefpodoksım, sefuroksim veya intamüsküler seftriakson önerilmektedir (4,7) (Tablo 1).

ABS'li çocuklarda optimal tedavi süresi ile ilgili kontrolü çalışmalar yoktur (1-3). ABS tedavi süresinin 10, 14, 21 veya 28 gün olması şeklinde öneriler olmakla birlikte, ABS'li çocuklarda gereksiz antibiyotik kullanımını azaltmak için 10 gün süreli antibiyotik tedavisi önerilmektedir (2-4) (Tablo 1). Seftriakson tek doz olarak uygulanır. ABS'li çocuklarda adjuvan tedavilerin (serum fizyolojik ile nazal irrigasyon, antihistaminikler, topikal veya sistemik dekonjestanlar, mukolitik ajanlar ve topikal intranazal steroidler) önerilmesi için randomize kontrollü çalışmalar ile elde edilmiş yeterli veri bulunmamaktadır (2,3). Özellikle allerjik hastalığı olan kişilerde sistemik dekonjestanlar veya antihistaminikler yararlı olabilir (1). Sistemik dekonjestanlar ve antihistaminikler 6 yaşından küçük, semptomları ağır olmayan ABS'li çocuklarda çocuk hekimleri tarafından da

Tablo 1. Çocuklarda ABS tedavisinde önerilen antibiyotikler ve dozları (kaynak no: 4)

İlaç	Hastanın yaşı	Doz	Süre
Amoksisilin-klavulanat	3 ay-12 yaş	90/6.4 mg/kg/gün, iki dozda	10 gün
Sefdinir	6 ay-12 yaş	14 mg/kg/gün, bir veya iki dozda	10 gün
Sefuroksim aksetil	3 ay-12 yaş	30 mg/kg/gün, iki dozda (maks. 1 g/gün)	10 gün
Sefpodoksım proksetil	2 ay-12 yaş	10 mg/kg/gün, iki dozda (maks. 400 mg/gün)	10 gün
Seftriakson	Belirtilmemiş	50 mg/kg (maks. 1 g)	Tek doz

nadir olmayarak kullanılmakla birlikte FDA 6 yaşından küçük çocuklarda özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda bunların kullanılmasını önermemektedir (6). Küçük çocuklarda kısa süreli de olsa topikal alfa-adrenerjik dekonjestanların kullanılmasından kaçınılmalıdır (1). Sinüzit komplikasyonları geliştiğinde veya tıbbi tedavi ile düzelme olmadığında cerrahi tedavi gerekebilir (1).

Rekürren sinüzitli vakalar immün yetmezlik, allerjik hastalık ve anatomik anormallik açısından araştırılmalıdır (3).

Kronik sinüzit

Kronik sinüzit gelişimine yol açabilen hastalık ve durumlar allerjik ve nonallerjik rinit, silier diskinezi, kistik fibrozis, immün yetmezlik, reflü ve anatomik bozukluklardır (3). ABS düzelmezse zamanla orofaringeal floradaki anaerob bakteriler sinüslerdeki dominant patojenler haline gelir (1). ABS'ye yol açan bakteriler (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*) kronik bakteriyel sinüzitte düşük oranlarda izole edilir (1). Kronik sinüzite neden olan başlıca aerob bakteriler *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *M. catarrhalis* ve *Haemophilus* suşları, en sık saptanan anaerob bakteriler *Prevotella*, *Fusobacterium* ve *Peptostreptococcus* türleridir (1-4). Anaerob bakteriler hastaların %12-93'ünde izole edilir (1). Polimikrobiyal enfeksiyon mutattır (1). Gram negatif enterik bakteriler de kronik sinüzitte izole edilebilir (1).

Kronik sinüzitte semptom ve bulgular akut sinüzittekiler benzer, ek olarak bulantı, halsizlik, huzursuzluk, ağız kokusu ve boğaz ağrısı olabilir (3). Kronik sinüzit farklı nedenler ile gelişebildiğinden ve polimikrobiyal anaerob ve aerob mikroorganizmalar etken olduğundan kronik sinüzit tedavisinin hangi mikroorganizmalara yönelik olması gerektiği, en etkili antibiyotiklerin hangileri olduğu ve tedavi süresi konularında uzlaşma yoktur (3). Ancak günümüzde tedavide geniş spektrumlu ve beta-laktamazlara dirençli antibiyotiklerin (yüksek doz amoksisilin-klavulanat veya sefalosporin) oral yolla kullanılması önerilmektedir (3). Anaeroblardan şüphelenilirse klindamisin makul bir seçenektir (3). Bazı durumlarda kronik sinüzitli hastaların sefuroksim, ampisilin-sulbaktam, tikarsilin, seftriakson ve vankomisin gibi antibiyotikler ile intravenöz yolla tedavisi gerekebilir (3). Günümüzde kronik sinüzitlerin akut alevlenmelerinde anterior rinoskopi veya nazal endoskopi ile pürülan drenaj saptandığında antibiyotik tedavisi önerilmektedir (3). Kronik sinüzitte cerrahi drenaj tedavinin en önemli kısmını oluşturur (1).

Kronik sinüzitin akut alevlenmesi; kronik sinüzit semptom ve bulgularının aniden kötüleşmesi veya yeni semptomların ortaya çıkması durumudur (1,2). Ataklardan sonra tipik olarak akut semptomlar tamamen düzelir (1,2). İzole edilen bakteriler genellikle birden fazladır (polimikrobiyal). İzole edilen aeroblar *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *S. aureus* ve *Klebsiella pneumoniae*; anaeroblar *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Peptostreptococcus* ve *Fusobacterium* türleridir (1).

Nozokomiyal sinüzit

Nozokomiyal sinüzit genellikle uzun süre endotrakeal veya nazotrakeal entübasyon uygulanan hastalarda gelişir. Nozokomiyal sinüzitin ana etkeni *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ve diğer Gram negatif bakterilerdir (1,4).

İmmün yetmezlikli hastalarda sinüzit

İmmün yetmezlikli hastalarda (HIV ile enfekte olanlar da dahil olmak üzere) *P. aeruginosa* ve diğer Gram negatif bakteriler sık görülen sinüzit etkenleridir (1). Nötropenik hastalarda funguslar (en sıklıkla *Aspergillus* türleri) ve *P. aeruginosa* sinüzitin en sık görülen etkenleridir (1).

Kaynaklar

1. Brook I. Sinusitis. *Periodontol* 2000; 49: 126-39.
2. American Academy of Pediatrics. Subcommittee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. *Pediatrics* 2001; 108: 798-808.
3. Novembre E, Mori F, Pucci N, Bernardini R, Vierucci A, de Martino M. Systemic treatment of rhinosinusitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 (suppl 18): 56-61
4. Brook I. Current issues in the management of acute bacterial sinusitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 1653-61.
5. Taylor A. Sinusitis. *Pediatr Rev* 2006; 27: 395-7.
6. McQuillan L, Crane LA, Kempe A. Diagnosis and management of acute sinusitis by pediatricians. *Pediatrics* 2009; 123: e193-e198.
7. File TM, Hadley JA. Rational use of antibiotics to treat respiratory tract infections. *Am J Manag Care* 2000; 8: 713-27.
8. Pichichero ME. Dynamics of antibiotic prescribing for children. *JAMA* 2002; 287: 3133-5.
9. Wald ER, Guerra N, Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 1991; 87: 129-33.
10. Brook I. Microbiology and antimicrobial treatment of orbital and intracranial complications of sinusitis in children and their management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009,doi:10.1016/j.ijporl.2009.01.020.

Çocuklarda Akut Otitis Media

Acute Otitis Media in Children

Selim Öncel

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

Özet

Akut otitis media (AOM); orta kulağın mukoperiost epitelinin, otalji ve ateş gibi ani gelişen belirtilerin ve bulguların eşliğindeki yangısıdır. Çocukların %90'ı, iki yaşına gelene kadar en az bir kez AOM geçirmektedirler. Yaşamın ilk altıncı-24. ayı arasındaki dönem, çocuğun ilk üç ayda emzirmemiş olması, yuvaya devam etme, etnisite, sigara dumanı maruziyeti, erkek cinsiyet, emzik kullanma, sonbahar ve kış ayları ve altta yatan patolojiler AOM için risk etmenidir. AOM'nin kesin tanısı için hastalığın akut başlangıçlı olması, orta kulak efüzyonu varlığı, akut yangı belirtilerinin ve bulgularının bulunması şarttır. AOM fizyopatolojisinde temel olay, östaki borusu obstrüksiyonudur. AOM'nin etiyolojisinde virüsler ve bakteriler önemli rol oynar. En sık yalıtılan bakteriler *Streptococcus pneumoniae* (%40-50), tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* (%30-40) ve *Moraxella catarrhalis*'tir (%10-15). Günümüzde, *S. pneumoniae*'lerin %50'si, tiplendirilemeyen *H. influenzae* suşlarının üçte birinden fazlası ve *M. catarrhalis* suşlarının tamamına yakını β -laktam antibiyotiklere dirençlidir. Tedavinin ilk aşaması, kulak ağrısının giderilmesidir. Hastanın özelliklerine göre, 48-72 saatlik antibiyotiksiz izlem veya doğrudan antimikrobiyal tedavi başlama seçeneklerinden biri uygulanabilir. Komplikasyonsuz vakalarda ilk seçilecek antibiyotik, yüksek dozaj (80-90 mg/kg/gün) amoksisilin olmalıdır. İzlemede yeterli yanıt alınamayan hastalar için ikinci sıra antibiyotiklere (amoksisilin/klavulanat, sefalosporinler vb.) başvurulabilir. AOM'li çocuklarda komplikasyon sıklığı 1/100 000 dolayındadır. Korunmada kullanılan yedi değerlikli konjüge pnömokok aşısı AOM ensidansını azaltsa da rekürrenslere etkili olamamaktadır. (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 39-42)

Anahtar Kelimeler: Akut otitis media, amoksisilin

Summary

Acute otitis media (AOM) is the inflammation of the mucoperiosteal epithelium of the middle ear with sudden onset of signs and symptoms, such as otalgia and fever. Ninety percent of all children less than two years of age experience at least one bout of AOM. Age (between six to 24 months), absence of breastfeeding in the first three months of life, ethnicity, exposure to tobacco smoke, daycare attendance, male gender, pacifier use, seasonality (fall and winter), and underlying diseases are predisposing factors. Sudden onset, presence of middle ear effusion, and acute inflammatory signs and symptoms are essential for the definitive diagnosis of AOM. Eustachian tube obstruction is the key event in the pathophysiology. Viruses and bacteria play a major role in the etiology of AOM, *Streptococcus pneumoniae* (40-50%), non-typable *Haemophilus influenzae* (30-40%), and *Moraxella catarrhalis* (10-15%) being the most common bacterial pathogens. Fifty percent of *S. pneumoniae*, more than one third of non-typable *Haemophilus influenzae*, and nearly all *Moraxella catarrhalis* strains are resistant to β -lactam antibiotics. The first step in the management of AOM should be the relief of ear pain. Observation without antibiotics is an option, that can be chosen on the case basis. If an antibiotic is to be started, the agent of choice should be high dose (80-90 mg/kg/day) amoxicillin. The physician can resort to second-line antimicrobials, such as amoxicillin-clavulanate and cephalosporins, if the clinical response is inadequate. Heptavalent pneumococcal vaccine reduces the incidence of acute otitis media, but not that of recurrences.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 39-42)

Key words: Acute otitis media, amoxicillin

Geliş Tarihi: 13.04.09
Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi
Correspondence Address
Dr. Selim Öncel
Kocaeli Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Umuttepe Yerleşkesi,
41380, İzmit,
Kocaeli, Türkiye
Tel.: +90 262 303 85 13
Faks: +90 262 303 70 03
E-mail:
selim.uncel@kocaeli.edu.tr

Akut otitis media (AOM); orta kulağın mukoperiostal epitelinin, otalji ve ateş gibi ani gelişen belirtilerin ve bulguların da eşlik ettiği yangıdır (1,2).

Epidemiyoloji

AOM'nin ensidansı, iki yaşından küçük çocuklarda %50 civarındadır (3). AOM, erkek çocuklarda daha sık görülür (4). Çocukların %90'ı, iki yaşına gelene kadar en az bir kez AOM geçirmektedir (5).

Risk etmenleri

Yaşamın ilk altı-24 aylık dönemi, çocuğun yaşamın ilk üç ayında emzirmemiş olması, yuvaya devam etme, etnisite (Amerika Birleşik Devletleri, Alaska ve Kanada topraklarının yerli halkına mensup olma), sigara dumanı maruziyeti, erkek cinsiyet, emzik kullanma, sonbahar-kış ayları ile altta yatan alerjik rinit, yanık damak ya da Down sendromu gibi bir patolojinin bulunması AOM'ye yakalanma olasılığını artırır (6).

Fizyopatoloji

Çoğunlukla alerji veya üst solunum yolu enfeksiyonu sonucunda burun mukozasında, nazofarenkste ve östaki borusunda konjesyon ve şişme meydana gelir. Östaki borusunun en dar kesimi olan istmustaki tıkanma nedeniyle biriken orta kulak salgıları ile orta kulak efüzyonu (OKE) oluşur. OKE'deki ikincil bakteri veya virüs enfeksiyonu, süpürasyona ve AOM'ye neden olur. AOM'nin öncülü olan OKE, AOM'den sonra da haftalar veya aylarca sebat edebilir (6).

Tanı

AOM'nin kesin tanısı için üç özellik aranır:

1. Hastalığın akut başlangıçlı olması
2. OKE
3. Akut yangı belirtileri veya bulguları.

Kulak akıntısı, kulak zarının bombe görünmesi, kulak zarının arkasında kabarcıklar veya hava-sıvı seviyesi görülmesi veya kulak zarının hareketlerinde azalma saptanması; OKE'ye işaret eder. Kulak zarı hareketlerindeki azalmayı tespit edebilmek için pnömatik otoskopi yapılması gereklidir. Otoskoba bağlı bir puar yardımıyla gerçekleştirilen bu önemli yöntemin tıp fakültelerinde öğretilmesi elzemdir ve hekimler, pnömatik otoskopiye öğrenmek için gerekli çabayı sarfetmelidirler (7). Akut yangı bulguları kulak zarında belirgin kızarıklık ve kulak ağrısıdır. Kulak ağrısı, bebeklerde daha önce var olmayan kulak çekiştirme veya kulak ovma hareketleri ile de kendini gösterebilir. OKE mevcutsa, ancak akut iltihap bulgularından en az birinin varlığı gösterilememişse tanı, efüzyonlu otitis medyadır ve farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirir.

Etiyoloji

AOM'lerin %70'inde kulak sıvısından bakteri yalıtılması mümkündür (8). Son yıllarda AOM'nin, bakteriyel patojenlerin virüsler tarafından nazofarenksten orta kulağa yayılmalarının kolaylaştırıldığı bir koenfeksiyon olduğu görüşü yaygınlık kazanmaktadır (5); nitekim bakteriyel AOM'li hastaların orta kulak sıvılarının %40'ında virüs de tespit edilmiştir. AOM'lerin %25'inde orta kulak sıvısında hiçbir patojen mikroorganizma saptanamazken AOM'lerin %10'undan azında virüsler sorumlu gibi görünmektedir (6).

AOM'nin en sık rastlanan bakteriyel etkenleri *Streptococcus pneumoniae* (%40-50), tiplendirilemeyen *Haemophilus influenzae* (%30-40) ve *Moraxella catarrhalis*'tir (%10-15). *Staphylococcus aureus*'a ve anaeroplara seyrek rastlanır. A grubu streptokoklar büyük çocuklarda siktir ve daha çok, perforasyon ve mastoiditle ilişkilidir. Gram-negatif basiller yenidoğanlarda, bağışıklığı baskılanmış bireylerde ve kronik süperatif otitis medyada görülür (6).

Mikoplazmaların AOM'deki rolünün araştırılması amacıyla *Mycoplasma pneumoniae*'ye karşı bağışıklığı bulunmayan erişkinlere *M. pneumoniae* inoküle edilmiş ve büllöz mirenjit geliştiği görülmüştür; ancak Palma ve ark. tarafından 82 büllöz mirenjitli çocuk üzerinde yapılan bir araştırmada *M. pneumoniae* yalıtılamamıştır. Klein ve Teele'nin yaptığı bir çalışmada da 771 AOM'li hastadan alınan orta kulak sıvısı örneklerinin yalnızca birinde *M. pneumoniae* yalıtılabılmıştır. Bu veriler, *M. pneumoniae*'nin AOM'de ve büllöz mirenjitteki rolünün çok az olduğunu göstermektedir (2); dolayısıyla AOM tedavisinde seçilecek antibiyotiklerin etki spektrumunun *M. pneumoniae*'yi kapsamaması gerekmez.

S. pneumoniae'de penisilin direnci, penisilin bağlayan proteinlerin (1A, 1B, 2A, 2B, 2X ve 3) yapılarındaki değişikliklerle meydana gelir. Değişiklik afinite azalması şeklinde olursa penisiline dirençli *S. pneumoniae*'den (PDSP) bahsedilir. Penisilin direnci ne kadar fazlaysa bakterinin diğer antibiyotiklere karşı dirençli olma olasılığı da o derece yüksektir. Günümüzde, *S. pneumoniae*'lerin %50'si, tiplendirilemeyen *H. influenzae* suşlarının üçte birinden fazlası ve *M. catarrhalis* suşlarının tamamına yakını β-laktam antibiyotiklere dirençlidir (9).

S. pneumoniae'deki penisilin direncini kırmak mümkündür. Bunun için, hastaya daha yüksek dozajlarda penisilin vermek yeterlidir. PDSP'ler yüksek dozajda verilen amoksisiline ve amoksisilin-klavulanata, sefüroksime, seftriyaoksone, vankomisine ve yeni kinolonlara duyarlıdır; ancak kinolonlar, kıkırdak toksisitesi riski nedeniyle mevcut kalınmadıkça çocuklarda kullanılmamalıdır.

S. pneumoniae suşları arasında makrolit direnci de yaygındır (%30 civarında) (9). Pnömokoklarda makrolit direnci, iki düzenerle meydana gelir:

1. Makrolitlerin bakteri içinde birikmesini önleyen eflüks pompası (orta düzeyde direnç)
2. Ribozom metilazlarının yapımı (yüksek direnç)

Birinci düzenekten mef(A) geni, ikinci düzenekten erm(B) geni sorumludur. Makrolit direncini antibiyotik dozajını artırarak engellemek mümkün değildir.

H. influenzae'de ve *M. catarrhalis*'te antibiyotik direnci, genellikle, β -laktamaz üretimine bağlıdır. Bu direnci de ilaç dozajını artırarak yenmek mümkün değildir.

Tedavi

Tedavinin ilk aşaması, kulak ağrısının giderilmesidir. Özellikle küçük çocuklarda kulak ağrısı, hekimlerce yeterince önemsenmemektedir. Hasta çocuk ağrısını sözle, kulağını çekiştirmesiyle veya ağlamasıyla ifade edebilir. Tedavide parasetamol veya ibuprofen kullanılabilir (10).

Komplike olmamış AOM'nin tedavisi ampiriktir; bir başka deyişle, artsorun (komplikasyon) gelişmemiş vakalar, timpanosentezle orta kulak sıvısı numunesi alınmadan, bakteriyel bir etkene bağlı olarak meydana geldiği farz edilerek tedavi edilir.

Etken bakteri bile olsa, AOM'nin tedavisinde antibiyotik kullanmanın gerekli olup olmadığı sorgulanmaktadır. AOM'li çocukların %80'i, antibiyotik almadan 7-14 günde iyileşirler. Klinik iyileşme oranı, antibiyotik verilenlerde %95'tir. *S. pneumoniae*'ye bağlı AOM'lerin %20'si, *H. influenzae*'ye bağlı AOM'lerin %50'si, *M. catarrhalis*'e bağlı AOM'lerin %75'i kendiliğinden iyileşir. Kendiliğinden iyileşme oranı, iki yaşından büyüklerde daha yüksektir (5).

Semptomlar sebat etmediği ya da kötüleşmediği takdirde AOM'li çocukları iki-üç gün boyunca antibiyotik vermeden gözlemek, tanı koyar koymaz antibiyotik başlama yaklaşımına bir seçenek olabilir; böylece antibiyotiklere bağlı yan etkiler ve antibiyotiklere direnç gelişme hızı da azalacaktır (11). Araştırma sonuçları, AOM'de hemen antibiyotik başlanması ile gözlem seçeneğinin benimsenmesi arasında AOM'nin artsorunlarından mastoiditin ve menenjitin engellenmesi yönünden bir fark olmadığını telkin etmektedir (12).

Antibiyotiksiz gözlem bir endikasyon değil, bir seçenektir. Bu yaklaşım, ancak çocuğun anababasının çocukta olası klinik değişikliklerin farkına varabilecek yetide ve sağlık kuruluşuna ulaşımın kolay olması durumunda uygulanmalı, başışıklığı baskılanmış çocuklarda veya çocuğun sağlığını tehlikeye sokabilecek başka durumlarda uygulanmamalıdır.

1. Altı aydan küçük bütün çocuklara
2. Altı ay - iki yaş arasında bulunan ve AOM tanısı kesin olan çocuklara
3. İki yaşından büyük veya enfeksiyonu şiddetli (orta-şiddette otalji veya 39°C'in üzerinde vücut sıcaklığı) olan çocuklara antibiyotik tedavisi verilmelidir. Altı ay - iki yaş arasındaki AOM tanısı şüpheli çocuklar ile iki yaşından büyük, hafif veya şüpheli otitli çocuklarda antibiyotiksiz bekle-gör seçeneğine başvurulabilir.

Komplikasyonsuz AOM'li çocuklarda tedavinin başında ilk seçilecek antibiyotik, yüksek dozaj amoksisilin (80-90 mg/kg/gün, iki doza bölünerek; semptomları hafif, altı yaşın üzerindeki çocuklarda 5-7, diğerlerinde 10 gün boyunca) olmalıdır. Amoksisilin AOM'de ilk tercih olmasının nedenleri; AOM tedavisindeki klinik başarısı, ucuzluğu, tadı ve düşük yan etki profilidir. Pürülan konjonktivitli, son otuz günde antibiyotik tedavisi görmüş, profilaksi amacıyla amoksisilin kullanan veya penisilin alerjisi olan çocuklara amoksisilin önerilmez. Penisilin alerjisi anafilaksi veya ürtiker şeklinde görülmüşse makrolitler (azitromisin veya klaritromisin) veya klindamisin kullanılabilir. Anafilaksi veya ürtiker dışındaki penisilin alerjilerinde sefalosporinler önerilebilir. Kusma veya uyunç (kompliyans) sorunu varsa tek doz seftriyakson (50 mg/kg) veya tek doz azitromisin (30 mg/kg) iyi bir tedavi seçeneği olabilir (6,12).

Klinik tabloda 48-72 saat içinde bir düzelme yoksa (persistan AOM) hasta tekrar değerlendirilir; antibiyotiksiz izleniyorsa amoksisilin başlanır, amoksisilin almaktaysa ikinci sıra ilaçlara (yüksek dozaj amoksisilin/klavulanat, sefdinir, sefpodoksim, sefüroksim, azitromisin, klaritromisin) geçilir. Üç gün boyunca, günde tek doz (50 mg/kg/gün) parenteral seftriyakson da uygulanabilir. İkinci sıra ilaçlara da yeterli bir yanıt alınamıyorsa timpanosentezle kültür alınması ve hastaya klindamisin başlanması önerilir (6).

AOM'li çocuklarda infratemporal ve intrakraniyal artsorun sıklığı 1/100 000 civarındadır (6). En sık görülen komplikasyon, kulak zarı perforasyonudur. Perforasyonlu otitis mediyaların tedavisi, perforasyonsuz AOM gibidir; ek olarak ofloksasinli kulak damlaları kullanılabilir (13). Diğer artsorunlar arasında kolesteatom oluşumu, kulak kemikçiklerinde harabiyet, iletim tipi işitme kaybı, fasiyal sinir paralizisi, labirentit, sensorinöral işitme kaybı, mastoidit, petrozit, menenjit, beyin absesi, epidural ve subdural abse, lateral sinüs trombozu ve otitik hidrosefali sayılabilir.

Tekrarlayan (rekürren) otitis mediyada sabırlı bir izlem, genellikle yeterli olur. Antibiyotik profilaksisi, tekrarlamaların sıklığını azaltabilirse de, profilaksinin hangi antibiyotikle ve ne kadar süre yapılacağı konusunda yaygın kabul görmüş bir uzlaşısı yoktur. Yedi değerli konjüge pnömokok aşısı AOM ensidansını azaltır, ancak tekrarlamaları engellemez (6).

AOM tedavisinde kortikosteroidlerin, dekonjestanların ve antihistaminiklerin yeri yoktur (14,15).

Şu ana kadar hiçbir alternatif tıp yönteminin AOM'de yararlı olduğu gösterilmemiştir (12).

Kaynaklar

1. Bluestone CD. Definitions of otitis media and related diseases. In: Alper CM, Bluestone CD, Casselbrant ML, Dohar JE, Mandel EM (eds): Advanced Therapy of Otitis Media. 2nd edition. Hamilton: BC Decker Inc; 2004. p. 1-8.
2. Shah SS. Otitis. In Klein JD, Zaoutis TE (eds): Pediatric Infectious Disease Secrets. 1st ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc.; 2003. p. 36-43.
3. Bussell N, Skillman D. Otitis. In: Gates RH (ed): Enfeksiyon Hastalıkları Sırları. 1st ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. p. 251-4.

4. Kerschner JE. Otitis media. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds): Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 2632-46.
5. Pelton SI. Otitis media. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds): Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone; 2008. p. 221-30.
6. Ramakrishnan K, Sparks RA, Berryhill WE. Diagnosis and treatment of otitis media. Am Fam Physician 2007;76:1650-8.
7. Pelton SI. Otolaryngology for the diagnosis of otitis media. Pediatr Infect Dis J 1998;17:540-3.
8. Corbeel L. What is new in otitis media? Eur J Pediatr 2007;166:511-9.
9. Bhetwal N, McConaghy JR. The evaluation and treatment of children with acute otitis media. Prim Care 2007;34:59-70.
10. American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Task Force on Pain in Infants, Children, and Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2001;108:793-7.
11. Siegel RM, Kiely M, Bien JP, et al. Treatment of otitis media with observation and a safety-net antibiotic prescription. Pediatrics 2003;112:527-31.
12. American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Management on Acute Otitis Media. Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. Pediatrics 2004;113:1451-65.
13. Bance M, Rutka JA. Topical treatment for otorrhea: issues and controversies. J Otolaryngol 2005;34 Suppl 2:S52-S55.
14. Coleman C, Moore M. Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD001727. DOI: 10.1002/14651858.CD001727.pub4.
15. Chonmaitree T, Saeed K, Uchida T, Heikkinen T, Baldwin CD, Freeman DH Jr, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the effect of antihistamine or corticosteroid treatment in acute otitis media. J Pediatr 2003;143:377-85.

Çocuklarda İntrakranial Enfeksiyonlar

Intracranial Infections in Children

Gülınar Şensoy

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun, Turkey

Özet

İntrakranial enfeksiyonlar pek çok mikroorganizma ile oluşabilir ve menenjit ve ensefalit gibi diffüz veya beyin absesi, subdural ampiyem, epidural abse gibi fokal olabilir. Antibiyotiklere ve immünoproflaksi için aşıların geliştirilmesine rağmen bakteriyel menenjit yüksek mortalite ve morbiditesi ile dünyada hala yaygın bir hastalıktır. Tanıda beyin omurilik sıvısının incelenmesi anahtar rolü oynamaya devam etmektedir. Tedavinin hedefi uygun antibiyotiklerin erken verilmesidir. (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 43-7)

Anahtar kelimeler: İntrakranial enfeksiyonlar, menenjit

Summary

Intracranial infections can develop with many microorganisms and can be diffuse like meningitis and encephalitis or focal like brain abscess, subdural emyema and epidural abscess. In spite of the availability of antibiotics and the introduction of vaccines for immunoprophylaxis, bacterial meningitis remains a common disease worldwide, with high morbidity and mortality. Analysis of cerebrospinal fluid remains the key to diagnosis. The goal of therapy remains the early administration of appropriate antibiotics. (*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 43-7)

Key words: Intracranial infections, meningitis

Bakteriler, viruslar, mantarlar, parazitler gibi pek çok mikroorganizma santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonuna yol açabilir. Etiyolojiye bakmaksızın çoğu hastada klinik bulgular benzerdir. Ateş, kusma, baş ağrısı, huzursuzluk, bilinç değişiklikleri, fotofobi, konvülsiyonlar, meningeal iritasyon bulguları ve fokal nörolojik bulgular sık görülen semptom ve bulgulardır (1,2). Spesifik patojene, konağın özelliklerine ve SSS'nin tutulan bölgesine göre hastalığın şiddeti değişebilir. SSS enfeksiyonları diffüz ya da fokal olabilir. Menenjit ve ensefalit diffüz enfeksiyonlardır. Menenjit primer olarak meningesleri tutar ve ateş, baş ağrısı, ense sertliği ön plandadır. Ensefalit ise daha çok beyin parankimini tutar ve bilinç değişiklikleri, konvülsiyonlar, fokal bulgular ön plandadır. Ancak çoğu hastada meningeal ve parankimal tutulumun bulguları bir arada olur ve meningoensefalit şeklinde isimlendirilir (1). Aseptik menenjit meningeal inflamasyonun klinik tablosunun olması, ancak beyin omurilik sıvısın-

da (BOS) sıklıkla görülen bakteriyel ya da fungal ajanların tanımlanamamasıdır. SSS'nin fokal enfeksiyonları ise beyin absesi, subdural ampiyem, epidural abse ve septik venöz trombozdur. Bu enfeksiyonlarda nörolojik tablo lezyonun yerine ve yaygınlığına göre değişir. Burada daha çok yenidoğan dönemi sonrası akut bakteriyel menenjit (ABM) gözden geçirilecektir.

Akut Bakteriyel Menenjit

Akut bakteriyel menenjit çocuklarda mortalitesi, yüksek oranda görülen akut komplikasyonları ve uzun süreli sekel riski ile en şiddetli enfeksiyonlardan birisidir. Morbidite ve mortalite açısından erken tanı ve tedavi önemlidir.

Epidemiyoloji: ABM en sık iki yaş altındaki süt çocuklarında görülür (3,4). Yenidoğan döneminde bakteriyel menenjit nedenleri annenin gastrointestinal ve genitoüriner florasını ve bebeğin karşılaştığı çevreyi yansıtır. En sık etkenler

Geliş Tarihi: 02.04.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Gülınar Şensoy
Ondokuz Mayıs
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı,
55139, Kurupelit,
Samsun, Türkiye
Tel: +90 362 3121919
Fax: +90 3624576041
E-mail: sensoyg@gmail.com

grup B ve D streptokoklar ve *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Klebsiella* gibi gram-negatif bakterilerdir. *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) de görülür. Yaşamın üçüncü ayına dek grup B ve D streptokoklar ile *Listeria*'lar etken olmaya devam ederken *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) ve *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) de etken olarak görülmeye başlar. İki ay-12 yaş arası çocuklarda en sık menenjit etkenleri *S. pneumoniae*, Hib ve *N. meningitidis*'dir (1,2,5,6). Hib konjuge aşısının uygulanmaya başlaması ile bu mikroorganizma ile gelişen menenjit olgularında büyük azalma olmuştur (6-9). Konjuge pnömokok aşısı ile de menenjit dahil invaziv pnömokok hastalıklarında %90'dan fazla azalma saptanmıştır (10). Ancak son yıllarda yapılan bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) konjuge pnömokok aşısına rağmen bakteriyel menenjitli çocuklarda pnömokokların hala en sık etken olduğu bildirilmiştir (11). ABD'de *N. meningitidis* B, C, Y ve W135 ile, İngiltere'de serogrup C ile invaziv hastalıklar görülürken Sahra altı Afrika'da meningokok A ile epidemiler görülür (3). Kompleman (C5-C8) ve properdin sisteminde defekt olanlarda meningokok menenjit riski fazladır. BOS sızıntısı ve basiler kafa kaidesi kırığı olanlarda, dalak fonksiyon bozukluğu, kohlear implantı olanlarda ve insan immünyetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonlarında pnömokok menenjit riski artmıştır. Penetran kafa travmaları ve beyin cerrahisi girişiminden sonra ve dermal sinüsü veya nöroenterik kanal embriyopatisi olanlarda stafilokoklar, streptokoklar ve gram negatif basiller en sık menenjit etkenleridir. Ventriküloperitoneal şantı (VPŞ) olan hastalarda da koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve aerobik gram-negatif basillerle enfeksiyon riski fazladır. Hücrel immünyetmezliği olanlarda *Listeria* menenjitleri görülebilir (2). Kalabalık yaşam koşulları, Hib ve *N. meningitidis* ile invaziv hastalığı olanlarla yakın temas, sosyoekonomik durumun düşüklüğü, siyah ırk ve erkek cins de menenjit riskini arttıran durumlardır.

Patoloji: Akut bakteriyel menenjitte meningeal pürülan bir eksuda serebral venlerin çevresinde, venöz sinüslerde, beyin yüzeyinde, serebellumda, sulkuslarda, silvian fissürde, bazal sisternlerde ve spinal kordda dağılılabılır. Ventrikülit (daha çok yenidoğanlarda), subdural effüzyonlar, subdural ampiyem gelişebilir. Vaskülit, küçük kortikal venlerde tromboz, venöz sinüslerde tıkanmalar, nekrotizan arterit, subaraknoid hemoraji, serebral kortikal nekroz ve sonuçta infarkt da olabilir.

Patogenez: Mikroorganizmalar SSS'ne en sık olarak hematogen yayılımla girerler. Daha az olarak da paranazal sinüsler, otitis media, mastoidit, orbital sellülit, ve kranial veya vertebral osteomyelit gibi komşu enfeksiyon odağından veya penetran kafa travması, dermal sinüs veya meningomiyelosel aracılığı ile direk yayılımla girerler (1). *H. influenzae*, *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* gibi menenjite neden olan çoğu organizma konağın nazofaringeal mukozal epiteline tutunarak üst solunum yollarını

kolonize edebilir. IgA proteazlar yaparak konak IgA'sını inaktive ederler. Daha sonra çeşitli mekanizmalarla patojenler intravasküler alana geçerler (4). Bu mikroorganizmalar kapsüllü mikroorganizmalardır. Polisakkarit kapsül fagositozu ve kompleman aracılı bakterisidal aktiviteyi inhibe ettiği için kan akımına girdiklerinde konak tarafından parçalanmaktan kurtulurlar. Bakteriler lateral ventriküllerin koroid pleksuslarından BOS'a girdikten sonra BOS'da konak savunması yetersiz olduğu için hızla çoğalırlar. Bakteriyel komponentler BOS'da inflamatuvar bir kaskadı tetikler. Makrofajlardan, mikroglial hücreler, meningeal hücreler ve endotelial hücreler gibi çeşitli hücrelerden IL-1, TNF gibi proinflamatuvar sitokinler salınır. Sitokinler nötrofillerin BOS içine geçişini kolaylaştırır. BOS'a girdikten sonra nötrofillerden prostaglandinler, toksik oksijen metabolitleri, matriks metalloproteinazları gibi çeşitli maddeler salınır. Bunlar vasküler geçirgenliği artırır ve direk nörotoksisteye neden olabilir. Kan beyin bariyerinin (KBB) geçirgenliğinin artması ile vazojenik ödem, bakteri ve nötrofillerden salınan toksik maddelerle sitotoksik ödem ve araknoid villuslarda BOS akımında tıkanıklık olması ile interstisyel ödem gelişerek beyin ödemi meydana gelir. Kafa içi basıncı artar. Serebral kan akımı azalır. Nörolojik hasar ve ölüm meydana gelir.

Klinik bulgular: Bakteriyel menenjit bulguları yaşa bağlıdır. Süt çocuklarında yakınmalar spesifik değildir. İritabilite, bilinç değişiklikleri, beslenme bozuklukları, ateş, konvülsiyonlar, apne, döküntü ve fontanelde bombelik olabilir. Daha büyük çocuklarda ise ateş, baş ağrısı, kusma, kas ağrıları, fotofobi, bilinç değişikliği, konvülsiyonlar, ense sertliği gibi semptom ve bulgular olabilir. Ancak ense sertliği, Brudzinski ve Kernig bulguları gibi meningeal inflamasyon bulguları bakteriyel menenjit için spesifik değildir. Bir çalışmada meningeal irritasyon bulguları olan çocukların sadece üçte bir kadarında bakteriyel menenjit olduğu saptanmıştır (12). Ayrıca özellikle küçük çocuklarda meningeal irritasyon bulguları olmayabilir. Konvülsiyonlar çocuklarda bakteriyel menenjit olgularının üçte bir kadarında başvuru semptomudur (3). Konvülsiyonlar pnömokok ve Hib menenjitli çocuklarda meningokok menenjitli çocuklara göre daha sıktır.

Menenjite klinik başvuru olguların %10 kadarında dramatik bir şekilde hızla başlar (4). Şok, purpura, yaygın damar içi pıhtılaşma ve bilinç değişikliği ile seyreder ve 24 saat içinde ölümlerle sonuçlanabilir. Bu klinik tablo genellikle meningokokoksik menenjitle birlikte görülür. Olguların %90 kadarında ise birkaç gün süren üst solunum yolu veya gastrointestinal sistem bulgularını takiben letarji ve iritabilite gibi bulgular gelişir. Kafa içi basınç artışı sonucu baş ağrısı, kusma, fontanel bombeliği, suturlerde ayrılma, III. veya VI. kranial sinir paralizileri, bradikardi ile birlikte hipertansiyon, apne veya hiperventilasyon, dekortike veya deserebre postür, stupor, koma veya herniasyon gelişebilir. Çocukların %10-20 kadarında fokal nörolojik bulgular meydana gelir.

Tanı: Menenjitte şüphelenince lomber ponksiyon (LP) yapıp BOS incelemesi ile tanı konulur. BOS'da Gram boyama ve kültür, beyaz küre (BK) sayısı ve lenfosit-polimorfonükleer lökosit ayrımı, protein ve glukoz incelemeleri yapılır (Tablo 1). ABM'de BOS rengi bulanık, BOS lökosit sayısı genellikle >1000 hücre/mm³ (polimorfo nükleer lökosit hakim), protein yüksek, glukoz düşük beklenir (1,2,13). Hastaların %20 kadarında BOS lökosit sayısı <250/mm³ olabilir (1,3). Hastanın daha önceden antibiyotik almış olması Gram boyama ve kültür sonuçlarını etkileyebilir. Uygun intravenöz antibiyotik alımından sonra birkaç gün nötrofil hakim hücre artışı, protein yüksekliği ve glukoz düşüklüğü devam edebilir (1). Önceden antibiyotik tedavisi alanlarda BOS'da bakteri antijenlerinin varlığını saptamaya yönelik testler yapılabilir, ancak duyarlılık %60-90 arasındadır (4).

Lomber ponksiyon için kontrendikasyon oluşturan durumlar: 1. Üçüncü veya altıncı kranial sinir paralizi ile birlikte bilinç bozukluğu veya hipertansiyon ve bradikardi ile birlikte solunum düzensizliği olması gibi kafa içi basınç artışı bulguları 2. Şiddetli kardiyopulmoner bozukluk 3. LP yapılacak cilt üzerinde enfeksiyon. Trombositopeni relatif bir kontrendikasyondur. Fokal nörolojik bulgular, papilödem varlığında beyin absesi gibi durumları ekarte etmek ve herniasyon riskini önlemek için LP'den önce bilgisayarlı beyin tomografisi (CT) gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır. Bu durumlarda tedavi gecikmesini önlemek için kan kültürünü alıp ampirik tedaviye başlanmalıdır. Kan kültürleri ile menenjitli hastaların %80-90 kadarında sorumlu etken saptanabilir. Travmatik LP işlem sırasında BOS'a kan girişidir, hücre sayımını ve protein konsantrasyonunu yorumlamayı güçleştirir. Ancak Gram boyama, kültür ve glukoz düzeyi etkilenmeyebilir.

Ayırıcı tanı: Bakteriyel menenjitin ayırıcı tanısı aseptik menenjitin enfeksiyöz olan ya da enfeksiyöz olmayan tüm nedenlerini içerir. Enfeksiyöz nedenler arasında en çok viral etkenler, ayrıca kısmen tedavi edilmiş bakteriyel menenjit ve fokal SSS enfeksiyonları gelir. Mantarlar, tüberküloz, nokardia, parazitler, Lyme hastalığı, sifiliz ve atipik bakteri-

lerle meydana gelen menenjitler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Enfeksiyöz olmayan nedenler arasında malign hastalıklar, sistemik lupus eritematozis, sarkoidoz, Behçet hastalığı, Wegener granülomatozu gibi sistemik hastalıklar, kurşun zehirlenmesi ve ilaçlar vardır (1,4). Beyin absesi ve subdural ampiyem, epidural abse gibi parameningeal enfeksiyonlar da menenjitte karışabilir.

Tedavi

Antibiyotik tedavisi: Hasta stabilize olduktan sonra tedavide öncelik subaraknoid alana hızla geçen uygun bakteriyel antibiyotiklerin hemen verilmesidir. Hastanın yaşı ve alta yatan hastalığı olup olmadığına dikkat ederek en olası etiyolojik ajanları kapsayacak şekilde ampirik tedavi başlanır. İlk üç ayda grup B ve D streptokokları ve gram negatif enterik basilleri ve Listeria'ları kapsayacak şekilde ampisilin üçüncü kuşak sefalosporin (sefotaksim) ya da aminoglikozid ile kombine edilir. Üç ay üzeri olgularda en sık etkenler pnömokoklar, meningokoklar ve Hib olduğu için ampirik tedavi bu mikroorganizmaları kapsamalıdır. Pnömokok menenjitlerinin tedavisinde penisilin ve sefalosporinlere direnç önemlidir. ABD'de *S. pneumoniae* suşlarının %25-50 kadarı penisiline orta (minimum inhibitör konsantrasyon: 0.1-1.0 µg/mL) ya da yüksek derecede (minimum inhibitör konsantrasyon: 2.0 µg/mL) dirençlidir. Sefotaksim veya seftriakson direnci de %25'e ulaşan oranlardadır (1). Avrupa ve Akdeniz bölgesinde pnömokoklarda penisilin direnci %50'ye ulaşmıştır (14). Ülkemizde de pnömokoklarda penisilin direnci %36 civarındadır (15). Hib suşlarının ise %30-40'ı ampisiline dirençlidir (2,4). *N. meningitidis* çoğunlukla penisilin ve sefalosporinlere duyarlıdır. Bu dönemde başlangıç ampirik tedavi üçüncü kuşak sefalosporin (seftriakson 100 mg/kg/gün 12 saatte bir veya sefotaksim 200 mg/kg/gün 6 saatte bir) ile vankomisin (60 mg/kg/gün 6 saatte bir) kombinasyonu şeklinde önerilir. Komplikasyonsuz seyreden penisiline duyarlı pnömokok menenjitlerinde tedavinin üçüncü kuşak sefalosporin ya da intravenöz penisilin

Tablo 1. Menenjitte BOS bulguları

BOS bulgusu	Viral	Bakteriyel	Kısmen tedavi edilmiş bakteriyel	Mantar	Tüberküloz
Lökosit/mm ³	<1000	>1000	>1000	<500	<300
PMNL oranı	%20-40	>%85-90	>%80	<%10-20	<%10-20
Protein (mg/dL)	N veya <100	>100-150	60- >100	>100-200	>200-300
Glukoz (mg/dL)	N*	<40	<40	<40	<40
BOS/kan glukoz oranı	N	<0.4	<0.4	<0.4	<0.4
Pozitif kültür	Nadir	>%95	<%90	>%30	<%30

BOS: Beyin omurilik sıvısı

PMNL: Polimorfonükleer lökosit

N: Normal

*: Kabakulak virusu veya herpes virüslerle meydana gelen menenjitte glukoz konsantrasyonları düşük olabilir

(400.000 U/kg/gün 4-6 saatte bir) ile 10-14 güne tamamlanması önerilir. Komplikasyonsuz seyreden meningokok menenjitlerinde 5-7 gün, Hib menenjitlerinde 7-10 gün tedavi önerilir. LP'den önce antibiyotik almış olan hastalarda bakteriyel etken düşünülüyor ama patojen tanımlanamadıysa sefotaksim veya seftriakson ile tedavi 7-10 güne tamamlanır. Hasta tedaviye cevap vermiyorsa veya fokal bulgular varsa parameningeal bir odak olabilir ve CT ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiki yapılmalıdır. Pnömonok, meningokok ya da Hib'e bağlı komplikasyonsuz seyreden menenjitlerde tedavi sonunda kontrol LP önerilmez. Kontrol LP bazı yenidoğanlarda, gram negatif menenjitlerde veya beta laktam dirençli pnömokok menenjitlerinde yapılmalıdır (13). Gram negatif basil menenjitleri 3 hafta veya BOS steril olduktan sonra en az 2 hafta tedavi edilir. T lenfosit eksikliği olan hastalarda L. monocytogenes etken olabileceği için tedaviye ampisilin eklenmelidir. VPŞ, dermal sinüs, meningomiyeloseli olanlarda, penetran kafa travması ve beyin cerrahisi girişimi sonrası gelişen menenjitli olanlarda vankomisin ve seftazimid ya da vankomisin ve meropenem tedavisi önerilir.

Kortikosteroid tedavisi: İnflamatuar mediatörlerin üretimini sınırlayacak ajanlar menenjit tedavisinde faydalı olabilir. Veriler Hib menenjitlerinde 6 haftadan büyük çocuklarda ilk antibiyotik dozundan önce veya aynı zamanda 0.15 mg/kg/doz 6 saat aralarla intravenöz yolla 2 gün verilen deksametazonun sensörinöral işitme kaybını azalttığını göstermektedir (1,4,13). Diğer bakterilerle gelişen menenjitlerde deksametazonun faydası kesin değildir.

Destek tedavisi: Menenjitte kardiyovasküler, SSS ve metabolik komplikasyonları erken saptamak için tekrarlayan değerlendirmeler gereklidir. Kan basıncı, nabız ve solunum sayısı, bilinç düzeyi, pupil refleksleri, motor güç, kranial sinir bulguları, konvülsiyon yönünden değerlendirmeler özellikle ilk 72 saatte sık yapılmalıdır. Serum elektrolitleri, bikarbonatı, kan üre düzeyi, idrar çıkışı, tam kan sayımı, peteşi-purpura ve kanama varlığında koagülasyon testleri izlenmelidir. Gerektiğinde beyin ödemi, şok, konvülsiyonlara, uygunsuz antidiüretik hormon salınımına (UADHS) yönelik tedaviler yapılmalıdır. Sıvı kısıtlaması sadece dehidratasyon olmaksızın hiponatremi varsa (UADHS şüphesi gibi) önerilir.

Komplikasyonlar: Akut komplikasyonlar şok, solunum yetmezliği, apne, mental değişiklikler, koma, kranial sinir paralizileri, kafa içi basınç artımı, konvülsiyonlar, yaygın damar içi pıhtılaşma, subdural effüzyonlar, subdural abseler, intraserebral abseler, herniasyon ve ölüm olabilir.

Prognoz ve sekeller: Çocuklarda akut bakteriyel menenjitlerde mortalite uygun antibiyotik ve destek tedavisi ile yenidoğan dönemi dışında %10'un altına inmiştir. En yüksek mortalite oranları pnömokok menenjitlerinde görülmektedir. Yaşayan hastaların %10-20'sinde de şiddetli nörolojik sekeller gelişebilir (1). Prognoz 6 aydan küçük süt çocuklarında ve BOS'da bakteri ve bakteri ürünleri yüksek konsantrasyonda olanlarda en kötüdür.

Tedaviden 4 günden sonra gelişen konvülsiyon olanlarda veya başvuruda komada olan ya da fokal nörolojik bulguları olanlarda uzun süreli sekel oranı artmıştır. En sık nörolojik sekel işitme kaybıdır. Kohlear enfeksiyon sonrası labirentite veya işitme sinirinin direk inflamasyonuna bağlı olabilir. Pnömonok menenjitli hastaların %25-35 kadarında, Hib ve meningokok menenjitlilerin %5-10 kadarında görülebilir (3). Bakteriyel menenjitli tüm çocuklarda taburcu olmadan önce veya taburculuğun ilk bir ayında işitme testleri yapılmalıdır. Diğer sekeller konvülsif hastalıklar, intellektüel fonksiyonlarda bozulma, kişilik değişiklikleri, baş dönmesi, yürüme bozuklukları, körlük, parezi, parelizidir. Hidrosefali de gelişebilir.

Önleme: Meningokok menenjitli hastaların tüm yakın temaslılarına 1 aydan büyük çocuklara 10 mg/kg/doz, 1 aydan küçüklere 5 mg/kg/doz, erişkinlere 600 mg doz 12 saat aralarla 2 gün boyunca rifampin verilir. Tek doz parenteral seftriakson ve erişkinlerde tek doz siprofloksasin de kullanılabilir. Yakın temaslılar ev halkı, kreş ve anaokulu temaslıları, oral sekresyonlara ağızdan ağıza resüsitasyon, aspirasyon, entübasyon gibi işlemler sırasında direk maruz kalan sağlık personelidir. Temaslılar hastalık semptomları yönünden eğitilerek gerektiğinde hızla hastaneye başvurmaları sağlanmalıdır.

Hib menenjitinde ailede 4 yaşından küçük aşıları tam olmayan çocuk varsa ya da immünyetmezliği olan kişi varsa tüm ev halkına 20 mg/kg/gün, günde tek dozda 4 gün süreyle rifampin verilmelidir.

Konjüğe Hib ve konjüğe pnömokok aşısı çocukluk çağında rutin önerilmektedir. İki yaşından büyük riskli hastalara 23-valan polisakkarit pnömokok aşısı önerilir. İki yaşından büyük asplenisi ve terminal kompleman eksikliği olanlar gibi riskli kişilere de polisakkarit meningokok aşısı yapılmalıdır. Meningokok serogrup C konjüğe aşısı İngiltere ve Kanada'da rutin uygulanmaktadır. Serogrup A, C, Y, W-135 konjüğe meningokok aşısı da ABD'de 11-12 yaş için onay almıştır (1).

Kaynaklar

1. Prober CG. Central nervous system infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson textbook of pediatrics. 18th edition, Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007; p. 2512-24.
2. Saez-Llorens X, McCracken GH. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and practice of pediatric infectious diseases. 3th edition, Churchill Livingstone Elsevier; 2008; p. 284-91.
3. Chavez-Bueno S, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. Pediatr Clin North Am 2005; 52: 795-810.
4. Mace SE. Acute bacterial meningitis. Emerg Med Clin North Am 2008; 26: 281-317.
5. Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. The Bacterial Meningitis Study Group. J Infect Dis 1990; 162: 1316-23.
6. Dawson KG, Emerson JC, Burns JL. Fifteen years of experience with bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 816-22.

7. Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE, et al. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. *BMC Infect Dis* 2007; 7: 101.
8. Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active surveillance team. *N Engl J Med* 1997; 337: 970-6.
9. Makwana N, Riordan FA. Bacterial meningitis: the impact of vaccination. *CNS Drugs* 2007; 21: 355-66.
10. Black S, Shinefield H, Baxter R, et al. Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 485-9.
11. Nigrovic LE, Kuppermann N, Malley R, for the Bacterial Meningitis Study Group of the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Children with bacterial meningitis presenting to the emergency department during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2008; 15: 522-8.
12. Oostenbrink R, Moons KG, Theunissen CC, Derksen-Lubsen G, Grobbee DE, Moll HA. Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? *Pediatr Emerg Care* 2001; 17: 161-4.
13. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1267-84.
14. Tzanakaki G, Mastrantonio P. Aetiology of bacterial meningitis and resistance to antibiotics of causative pathogens in Europe and in the Mediterranean region. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 621-9.
15. Yalcin I, Gürler N, Alhan E, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *S. pneumoniae* disease isolates from children in Turkey, 2001-2004. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 654-7.

Döküntülü Hastalıklara Yaklaşım

Approach to the Diseases with Rash

Gönül Tanır

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

Özet

Döküntü ve ateşli hastalarda ayırıcı tanı geniştir. Ateş ve döküntüyle karşımıza çıkan hastalıklar, genellikle primer lezyonun morfolojisine göre sınıflandırılır. Döküntü makulopapüler ve diffüz olarak eritematöz, vezikülobüllöz, purpurik veya peteşiyal olarak nitelendirilebilir. Doğru tanı için tam bir öykü ve dikkatli bir fizik muayene gereklidir. Bazı ekzantemlerin oldukça karakteristik morfolojisi vardır, fakat birçok vakada doğru tanı sadece morfoloji temelinde konulamaz. Bu hastaları değerlendirirken öyküdeki faktörler, özellikle hastalık teması, aşılama kayıtları, önceki ekzantamöz hastalıklar ve ilişkili prodromal belirtiler yararlı olabilir. Tanının kesinleştirilmesinde laboratuvar çalışmaları yararlı olmasına rağmen, sonuçlar hemen elde edilemez. Hastalığın şiddeti minör hastalıktan (roseola infantum), yaşamı tehdit eden bir hastalığa (meningokoksemi) değişebileceği için, hekim ampirik tedaviyle ilgili kararları hızla almalıdır.

(Çocuk Enf Derg 2009; 3: (Özel Sayı 1): 48-53)

Anahtar kelimeler: Döküntü, ekzantem, ateş

Summary

The differential diagnosis for febrile patients with a rash is extensive. Diseases that present with fever and rash are usually classified according to the morphology of the primary lesion. Rashes can be categorized as maculopapular and diffusely erythematous, vesiculobullous, purpuric, or petechial. A thorough history and a careful physical examination are essential to making a correct diagnosis. Certain exanthemas have fairly characteristic morphology, but in many cases an accurate diagnosis cannot be made on the basis of morphology alone. Historical factors may be helpful when evaluating these patients, specifically their disease contacts, immunization record, previous exanthematous illnesses, and associated prodromal symptoms. Although laboratory studies can be useful in confirming the diagnosis, test results often are not available immediately. Because the severity of these illnesses can vary from minor (roseola infantum) to life-threatening (meningococemia), the physician must make prompt management decisions regarding empiric therapy.

(J Pediatr Inf 2009; 3: (Suppl 1): 48-53)

Key words: Rash, exanthema, fever

Çocukluk çağında döküntülü hastalıkların ayırıcı tanısı çok geniştir. Döküntü ile birlikte ateşin olması, enfeksiyöz hastalık olasılığını artırmasına rağmen, romatolojik hastalıklar ve ilaçlar da sorumlu olabilir. En sık neden olan viral ekzantemler çoğunlukla kendini sınırlayan hastalıklarla ilişkilidir. Ancak bazı vakalarda, ekzantemin tanısı hastalar ve gebe veya immün sistemi baskılanmış temaslıları için kritik olabilir. Bazı ekzantemlerin oldukça karakteristik morfolojisi olmasına rağmen, vakaların çoğunda tek başına morfolojiye dayanarak doğru tanı konulamaz. Bu hastaları değerlendirirken temas öyküsü, aşı kayıtları, daha önce geçirdiği döküntülü hastalıklar ve prodromal bulgular yararlı olabilir.

Bazı hastalıklar mevsimseldir ve bu bilgi yararlı olabilir.

Öykü ve Fizik Muayene

Kapsamlı bir öykü almak, tanı için gereklidir. Hastanın spesifik bir hastalık için riskini artıran herhangi bir medikal durumunun olup olmadığı açığa çıkarılmalıdır, seyahat öyküsü, hayvan maruziyeti, ilaç kullanımı, hasta bir kişi veya kişilerle temas öyküsü etiyolojik ipuçları sağlayabilir. Titiz bir döküntü öyküsü ile; döküntünün başlangıcı, dağılımı, morfolojisi, ilerlemesi, kaşıntı olup olmadığı, ateşle döküntü ilişkisinin öğrenilmesi ayırıcı tanı çalışmalarının daraltılmasına yararlı olabilir.

Geliş Tarihi: 22.04.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Gönül Tanır

Tomurcuk Sokak 20/9,

Yükarı Ayrancı 06550,

Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 305 61 81

Fax: +90 312 317 03 53

E-mail:

gonultanir58@yahoo.com

Ateş ve döküntüsü olan bir hastanın ilk değerlendirilmesinde vital bulgular ve hastanın genel durumunun belirlenmesi zorunludur: Hasta toksik veya letarjik görünüyormu? Muköz membran tutulumu var mı? Hidrasyon durumu nasıl? Hastanın multiorgan tutulumu ile uyumlu bulguları (lenfadenopati (LAP), organomegali, yeni üfürüm, nörolojik defisit, mental durum değişikliği vb.) var mı?

Ayrıntılı fizik muayene bulguları ile birlikte dermatolojik ipuçları, döküntünün incelenmesinde tanısal bir yaklaşımın formüle edilmesini sağlar. Sık primer lezyonların sınıflandırılması ve tanımlarına dair temel bilgiler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Ateş ve döküntü ile ortaya çıkan hastalıklar dermatolojik kalıbına göre; jeneralize eritematöz ekzantemin hakim formunun makulopapüler, vezikulobüllöz, peteşiyal-purpurik, ve nodular olmasına göre düzenlenebilir. Çeşitli hastalıklar hastalık aktivitesinin ilerlemesine dayalı olarak evrimleşen deri bulguları gösterebilir. Döküntünün değişen evrelerine göre gelişiminin anlaşılması önemli bir tanısal beceridir (1,2).

Viral Ekzantemler

Muhtemelen ateş ve döküntünün en sık nedenidir. Viral ekzantemler en sık morbiliform olur.

Kızamık (Rubeola, Measles): Kızamık esas olarak kış ve ilkbaharda ortaya çıkar, pik insidans Mart ve Nisan’dadır. Enfeksiyonun mekanizması sekresyonların damlacık yayılımıdır. Enfeksiyonun primer bölgesi nazofarinksin respiratuvar epitelidir.

Ülkemizde kızamık vakalarının azalması nedeniyle, bugün yetişen doktorların, kızamık hastalığı ile karşılaşma olasılığı azdır. Bu nedenle, uluslararası seyahatler gibi nedenlerle yeniden ortaya çıkabilen bu hastalıktan haberdarlığın artması önemlidir. 4-12 günlük bir inkubasyon süresini izleyerek yüksek ateş ve klasik öksürük, nezle ve konjonktivit triyadı gelişir. Yanak mukozasında bulunan, kırmızı bir halka ile çevrili küçük beyaz noktalar olan Koplik lekeleri kızamık için patognomonik olmasına rağmen 1 günden daha kısa süre bulunması nedeniyle saptamak zordur. Klasik kızamık döküntüsü, çocuk birkaç gündür hastayken beliren eritematöz makulopapüler bir

ekzantemdir. Alından veya posterior oksipital bölgeden başlar, 3 gün içinde gövde ve ekstremitelere yayılır. Döküntü kırmızıdan, bakır kahverengisine solar ve aynı sefalokaudal yönde kaybolur. Kızamığın erken belirlenmesi, respiratuvar izolasyon ve destek bakım, bazı durumlarda A vitamini suplementasyonu başlıca dayanaklardır. Kızamıkla temas etmiş, aşısı olmayan ve aşı için kontrendikasyonu olmayan çocuklar, temastan sonraki 72 saat içinde aşılmalıdır. Bir yaşından küçük çocuklar veya immün sisteminin baskılanmış olması gibi aşıya karşı kontrendikasyonu olanlarda immünoglobulin kullanılabilir.

Kızamıkçık (Rubella): Etken Togavirüs ailesinden bir RNA virüsüdür. İnkubasyon süresi 14-21 gündür. Virüs döküntüden 7 gün önce ve 14 gün sonra nazofarenksten izole edilebilir ancak esas bulaştırıcılık 5 gün önce ve 6 gün sonra olur. Prodromal dönem hafif nonspesifik bulguları içerirse de genellikle görülmez. Döküntüden en az 24 saat önce hastalık için karakteristik olan lenfadenopatiler ortaya çıkar. Postaeriküler, suboksipital ve posterior servikal yerleşimlidir. Yumuşak damakta, Forscheimer lekeleri denilen pembe renkli enantemlerin görülmesi hastalık için patognomoniktir, ancak %20 hastada tespit edilebilir. Döküntü açık pembe renkli makulopapüler tarzda olup saçlı deri ve yüzde başlar, 1. gün sonunda tüm vücuda yayılır, 2. gün başladığı yerden itibaren solar ve 3. gün kaybolur. Lezyonlar tek tek görülür, birleşmez. Soyulma ve hiperpigmentasyon görülmez.

Eritema infeksiyozum (5. Hastalık): Parvovirüs B19’un neden olduğu hafif seyirli bir enfeksiyon hastalığıdır. Bir-iki hafta süren inkubasyondan sonra prodromal dönem olmaksızın aniden yüzde tipik döküntü ile başlar. Döküntü başladığı an viremi kaybolur ve bulaştırıcılık biter. Parvovirus B₁₉ kronik hemolitik anemili ve immün yetmezlikli hastaları aplastik krize sokabilir. Aplastik krize girmiş anemili hastalar bu dönemde çok bulaştırıcıdır. Döküntü çok kaşıntılıdır, soyulma olmaksızın iyileşir. Döküntü üç evreli makulopapüler tarzdadır, evreler her zaman birbirinden ayırdedilemez.

1. Evre: Yüzde ‘tokat yemiş görünümü’ denilen kızıla benzeyen tablodur.
2. Evre: Gövdede ve ekstremitelerde proksimaline yerleşen, ortadan solmaya başlayan, retiküler, ‘dantela tarzı’ döküntü olur. Ekstansör bölgelerde görülür, el ve ayaklar korunur.

Tablo 1. Sık primer deri lezyonları

Lezyon tipi	Tanım
Makül	Normal deri renginin değiştiği sınırları belli, deriden kabank veya çökük olmayan alan, herhangi bir boyutta olabilir
Papül	Solid, deriden kabank, en geniş çapı 0.5 cm
Nodül	Papüle benzer fakat dermis veya subkutan dokuda daha derin yerleşimli, papülden boyutundan çok palpe edilebilmesi ve daha derinde olmasıyla ayrılır
Plak	Deride daha fazla yer işgal eden kabanklık, sıklıkla papüllerin birleşmesi ile oluşur
Püstül	Çeşitli özellikte (beyaz, sarı, yeşilimsi veya hemorajik vb.) pürülan sıvı içeren deriden kabank lezyon
Vezikül	Sınırları belirgin, deriden kabank, sıvı içeren, en geniş çapında <0.5 cm, kökeni intraepidermal veya subepidermal olabilir
Bül	Vezikül ile aynı, ancak en geniş yerinde çapı >0.5 cm

3. Evre: Sıcak banyo, heyecan, egzersiz ve minör travmalar sonucu oluşan rekürren döküntüler alevlenme ve azalmalarla, ortalama 11 gün (2-39 gün) sürer.

Roseola infantum (6. Hastalık): Human Herpesvirüs (HHV) tip 6'nın yol açtığı bazen de HHV tip 7'nin döküntüsüz olarak benzer tabloya neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. İnkubasyon süresi 10 gündür. Bulaştırıcılığı bilinmemektedir. Ani başlayan ve 40-40.5°C'ye yükselen ateş ve hafif nezle belirtileri prodromal dönemi oluşturur. Ateş %6 olguda konvülsiyona yol açar. Servikal ve oksipital lenfadenopati eşlik edebilir. Ateş çok yüksek olmasına rağmen genel durum son derece iyidir. Ateş 3-4 gün yüksek kalıp kriz şeklinde düşer. Ateş düşüncü hemen veya bir gün sonra gövdeden başlayıp ekstremitelere yayılan 2-3 mm çaplı makulopapüller tarzda lezyonlar ortaya çıkar. Döküntü 1-2 gün sürer bazen sadece yüz ve gövdede oluşur, basmakla solar, soyulma ve hiperpigmentasyon olmaksızın iyileşir. Periferik yaymada ilk 24-36 saat polimorfonükleer lökosit hakimiyeti ile lökositoz görülürken 2. günden sonra mononükleer lökosit hakimiyeti ile birlikte lökopeni olur.

Suçiçeği (Varisella): Etken Herpesvirüs grubundan varicella-zoster virüsdür. İnkubasyon süresi 11-21 gün, ortalama 16 gündür. Bulaştırıcılığı döküntüden 24 saat önce başlar, tüm lezyonlar kurutlanana dek devam eder. Hafif ateş, halsizlik gibi yakınmaların olduğu bir prodromal dönemi takiben gövdeden başlayıp yüz ve ekstremitelere sentripetal şekilde dağılan döküntüler başlar. Lezyonlar küçük kırmızı papüllerle başlayıp gözyaşı damlası şeklinde eritematöz tabanlı veziküllere dönüşür. Vezikül içindeki berrak sıvı 8-12 saat sonra bulanıklaşır ve püstül olur, kurutlanarak 1-3 haftada iyileşir. Lezyonlar 3 gün boyunca çıkmaya devam eder. Her lezyonun yaşı farklıdır. Saçlı deri, ağız mukozası ve gözü tutabilir. Döküntü ile 3-4 gün ateş yüksek olur. Bazen döküntü hemorajik olabilir, sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişmezse skarsız iyileşir Çok kaşıntılıdır. Kabuklar kalkınca geçici depigmentasyon bırakır.

Enterovirüslerin neden olduğu döküntülü hastalıklar: ECHO virüs 2, 4, 5, 6, 9, 16, 17, 25 ve koksaki virüs A2, A4, A9, A16, B3, B4, B5 ateş ve döküntü yapan enteroviral enfeksiyonlardır. Genellikle rubelliform şekilde benzeri jeneralize ve ya sadece el ve ayak tabanını tutan, soyulmadan ve skar bırakmadan iyileşen pembe renkli döküntüler yapar. Sonbahar ve yaz aylarında ateşli ve döküntülü bir hastada aseptik menenjit saptanırsa enteroviral enfeksiyon akla gelmelidir.

Herpanjina: Koksaki virüs A4 ile ortaya çıkar, ani yüksek ateş ve boğaz ağrısını takiben ağız içinde arka tarafta çok sayıda yaygın, ağrılı ülserler olur. Herpetik gingivostomatit ile karışabilir, ancak herpesvirüse bağlı lezyonlar daha çok ağız mukozasının ön bölümlerine yerleşir.

El-ayak-ağız hastalığı: En sık koksaki virüs A16, sonra A4-7, A9, A10, B2, B5'in etken olduğu bulaşıcılığı yüksek, hafif seyirli bir enfeksiyon hastalığıdır. Ağız içinde

dil, sert damak ve yanak mukozasında ülserler, takiben el ve ayakların dorsal kısımları ve parmak kenarlarında oval şekilde deri çizgilerine paralel 2-10 mm çaplı vezikülöpüstüler olur. Üç yerleşim yerinin üçünü de tutmayabilir. Nadiren tüm vücuda yayılıp 5-7 günde skarsız iyileşir.

Enfeksiyöz Mononükleoz: Epstein-Barr Virüs (EBV), sitomegalovirus (CMV), tokzoplazma, adenovirüs, kızamıkçık virüsü, hepatit A virüsü, human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyöz mononükleoz nedeni olabilir.

Epstein-Barr virusün neden olduğu enfeksiyöz mononükleoz: İnkubasyon süresi 4-6 hafta arasında değişir. Ateş, boğaz ağrısı ve halsizlik gibi nonspesifik belirtiler prodromal dönemi oluşturur ve 2-3 gün sürer. Ateşin daha yükselmesiyle klinik bulgular ortaya çıkar. Jeneralize LAP, hepatosplenomegali ve membranöz tonsillit görülebilir. Palatal peteşiler %25 hastada yumuşak ve sert damak birleşme yerinde görülür. Periorbital ödem hastaların yarısında tespit edilebilir. Döküntü yaygın makulopapüller tarzda hastaların sadece %10-15'inde görülür. Klinik bulguların varlığı, 10000-40000/mm³ arası lökositoz varlığı ve serolojik doğrulama enfeksiyöz mononükleozis triadını oluşturur. A grubu beta-hemolitik streptokoklar vakaların %25'ine eşlik edebilir. Boğaz kültürü sonucuna göre üreme varsa mutlaka penisillin ile tedavi etmek gerekir. Çünkü ampisillin ile tedavi sonrası antijen-antikor reaksiyonu sonucu jeneralize bakır rengi döküntü ortaya çıkar. Bu bir hipersensitivite reaksiyonu değildir. Bu kişiler hayatlarının herhangi bir döneminde ampisillin kullandıklarında diğer insanlarla aynı oranda alerji geliştirirler. Hastalık 10-20 günde kendini sınırlar (3-9).

Makül ve Papüllerin Hakim Olduğu Jeneralize Eritematöz Ekzantemler

Birçok kutanöz erüpsiyonlar erken evrede bu tanımlayıcı başlıkla uyumludur. Bu gruptaki döküntülere makulopapüler denilebileceği gibi lezyonlar birleşme eğiliminde ise morbiliform (kızamığa benzer), lezyonlar ayrı ayrı ise rubelliform (rubellaya benzer), lezyonlar zımpara kağıdı izlenimi veriyor, deri kat yerlerinde renkleri koyulaşıyorsa skarlatiniform (kızıla benzer) da denilebilir.

Ekzantematöz ilaç erüpsiyonları: Çeşitli ekzantemler tanımlanmıştır, fakat en sık olanlar iki tiptir, morbiliform ve sklarlatiniform. Morbiliform tip en sık olarak viral ekzantemlerle karışır, başlangıçta baş, boyun ve gövdenin üst kısımlarında maküler olarak başlar, maküllerin arasında papüllerin bulunması seyrek değildir. Döküntü daha sonra simetri ve birleşen tarzda periferik olarak yayılır. Eritemin solmasını genellikle yüzeysel deri desquamasyonu izler. En sık suçlanan ilaçlar sülfonamidler ve penisilinlerdir. Viral bir döküntüden ayırmak, özellikle ampirik antibiyotik tedavisi verilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonlu bir çocukta çok zor olabilir. İlaç alma zamanlamasının deri bulgularının

başlaması ve ilerlemesi ile ilişkisini ortaya koyan ayrıntılı bir öykü, değerli ipuçları sağlayabilir. Eritemin daha az yoğun olması, kaşıntının olmaması viral etiyojolojiyi düşündürür. İlaç erüpsiyonları ilacın sadece birkaç dozundan sonra ortaya çıkabileceği gibi, ilaç kesildikten sonra 2 haftaya varan sürede de olabilir.

Kızıl: Ateş, oral-faringeal mukozal değişiklikler ve soyularak iyileşen eritematöz döküntü ile karakterizedir. Esas olarak 2-10 yaş çocuklarda görülür. *Streptococcus pyogenes*'e (Grup A Streptococcus) bağlı tonsillofarenjit, kızıl ile ilişkili en sık fokal enfeksiyon olmasına rağmen deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ile de ilişkili de olabilir. Kızılın ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ekzantem gibi klinik bulguları, grup A beta-hemolitik streptokokun eritrojenik ekzotoksinlerine bağlıdır. Çocukların çoğunda 10 yaşına kadar bu ekzotoksinlerin bazılarında karşı yaşam boyu kalan antikolar gelişmiştir. Küçük çocuklar muhtemelen eritrojenik ekzotoksine karşı maternal antikolarla ve önceden hipersensitizasyonun yokluğuna bağlı olarak kızıldan korunur. Kutanoz değişiklikler başlangıçta eritematöz maküller ve zımpara kağıdı hissini veren iğne ucu boyutunda papüllerle belirir. Önce santral olarak yüz, boyun ve gövdenin üst kısmında olan döküntü, hemen daha yaygın hale gelir ve ekstremitelere uzanır, el içi ayak tabanında olmaz. Antekubital fossa ve aksiler bölgelerde, lineer olarak koyulaşmış eritem ile peteşiler (Pastia belirtisi) bulunur. 5-7 gün süresinde döküntünün solmasıyla yüzeysel deskuamasyon ortaya çıkar. Mukokutanöz oral tutulum, hipertrofik papillaların üzerinde kalın, beyaz bir tabakanın olup olmamasına göre klasik beyaz ve kırmızı çilek dili ile belirti verir. Palatal peteşi ve ön servikal lenfadenit ek bulgulardır. Kızılın zamanında tedavisi bulaştırıcılığı azaltır, iyileşmeyi hızlandırır ve ekzotoksin sekeli ve romatizmal ateş sekeli önler. Amoksisilinle 10 gün tedavi veya intramüsküler penisilin tedavisi uygundur.

Kawasaki hastalığı: Mukokutanöz lenf nodu sendromu olarak bilinen Kawasaki hastalığı (KH), küçük çocukların akut, kendini sınırlayan bir multisistemik vaskülitidir. Kawasaki hastalığının klinik kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Etiyolojisi bilinmiyor, ancak bir respiratuvar viral ajan olabileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Klinik prezentasyonu genellikle ani, antipiretiklere ve antibiyotiklere yanıtız yüksek ateşle başlar, hastalık tedavi edilmezse, ateş 5-30 gün (ortalama 11 gün) sürer. Bu akut ateşli süreç sırasında irritabilite siktir, avuç içi ve ayak tabanlarında belirgin eritem, el ve ayaklarda ağırlı endürasyon ortaya çıkabilir. Tipik olarak ateşin 5 günü içinde polimorf bir ekzantem belirir ve 2 gün içinde yayılır. Diffüz bir eritematöz makulopapüler erüpsiyon, skarlanitiform veya ürtiker-benzeri döküntü en sık formlardır. Jeneralize eritrodermi veya eritema-multiforme-benzeri döküntü daha az görülür. Hastalığın ilk günlerinde perinede parlak kırmızı, deskuamatif bir döküntü gelişir. Haftalar sonra konvalesan evrede el ve ayak parmaklarında periungual bölgeden başlayarak soyulma ortaya çıkar. Palmar/plantar alanın epidermal tabakaları progresif olarak dökülür. Diğer mukokutanöz değişiklikler; bilateral non-eksüdatif konjonktivit ve limbik bölgenin korunduğu anterior üveittir. Dudaklar genellikle kırmızı, kuru, soyulmuş ve çatlamıştır. Orofarinkste diffüz eritem ile çilek dili vardır, fakat erozyonlar ve ülserler yoktur. KH'da kısa ve uzun dönem morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicisi kardiyovasküler komplikasyonlardır. Tedavisiz hastalarda koroner arter hastalığı gelişme riski %15-25'tir. Koroner arterit, koroner arter dilatasyonu, anevrizma formasyonu ve nadiren myokardiyal iskemi ile sonuçlanabilir. Multisistemik vaskülitte uyumlu ek komplikasyonlar; respiratuvar semptomlar, artrit, artralji, myokardit ve aseptik menenjitir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein düzeyleri akut enflamasyonu yansıtır. Lökositoz sıklıkla bulunur, trombositoz pik düzeylere hastalığın 10. ve 20. günleri

Tablo 2. Kawasaki hastalığının klasik klinik kriterleri

En az 5 gün süren ateş*
En az 4 temel bulgunun varlığı:
Ekstremitelerde değişiklikler
Akut: El içi, ayak tabanında eritem; el ve ayaklarda ödem
Subakut: 2 ve 3. haftalarda, el ve ayak parmaklarında periungual soyulma
Polimorfik ekzantem
Bilateral bulbar eksüdatif olmayan konjonktivit
Dudaklar ve oral kavitede değişiklikler: Eritem, dudaklarda çatlaklar, çilek dili, oral ve faringeal mukozada diffüz enflamasyon
Servikal lenfadenopati (>1.5 cm çapında), genellikle unilateral
Benzer bulgulan olan diğer hastalıkların dışlanması
Ateşi en az 5 gün süren ve <4 temel kriteri bulunan hastalarda ekokardiyografi veya anjiyografi ile koroner arter anormallığı saptandığında Kawasaki hastalığı tanısı konulabilir
* >4 temel kriter varlığında hastalığın 4. gününde tanı konulabilir. Birçok Kawasaki hastalığı tedavi etmiş deneyimli klinisyenler 4. günden önce tanı koyabilir

arasında ulaşır. Steril piüri, hafif hematüri veya proteinüri görülebilir.

Kardiyovasküler sekelin önlenmesinde zamanında tanı ve tedavi kritiktir. Tanıdan şüphelenir şüphelenmez, bazal bulguları ortaya koymak için ekokardiyografi yapılır. Hastalığın 10. gününden önce verilen tek doz intravenöz immünglobulin (IVIG), 2 g/kg ile birlikte yüksek doz aspirin (80-100 mg/kg/gün), hastaların çoğunda enflamasyon ve ateşin azaltılmasında etkilidir. Kortikosteroidlerin tedavideki rolü tartışmalıdır

Eritema Multiforme (EM) Minor: EM, akut başlayan ve 1-2 günde, üç renk zonlu klasik fiks hedef lezyonlara ilerleyen, periferik olarak dağılmış simetrik, kırmızı maküllerdir. Hedef lezyon tam olarak oluştuğunda papüloveziküler veya kabuklu hale gelir. Akral dağılım; el ve ayakların sırtları, el bilekleri, dizler, ön kolun ve bacakların ekstensör yüzlerini seçer. Mukozal tutulum çok az veya yoktur. Deri lezyonlarından önce ateş, halsizlik ve üst solunum yolu semptomları bulunabilir. Annular ürtiker ve serum hastalığına-benzer ilaç reaksiyonlarıyla karışabilir. Bu hastalıklarda lezyonlar yer değiştirir, fiks değildir. EM ortaya çıkmasında herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonu veya reaktivasyonu en sık belirlenen ajandır. EM genellikle 2-3 hafta içinde düzelen, kendini-sınrlayıcı benign bir durumdur. HSV ile ilişkili rekürren EM, asiklovir tedavisinden yararlanabilir. *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonu da EM ile ilişkili olabilir. Yumuşaticılar, topikal steroidler ve antihistaminikler semptomatik rahatlama sağlayabilir. 1 mg/kg/gün dozunda, 5 gün oral kortikosteroid de semptomatik rahatlama sağlar, ancak kullanımı tartışmalıdır (3,4,5,6,7,8,9).

Vezikülo-Büllöz Döküntü ile Eksfoliasyon

Bu hastalıklarda, eksfoliasyon hastalıklı bölgelerde epidermal tabakanın kaybıyla sonuçlanır.

Stevens-Johnson Sendromu (Erythema Multiforme Major): SJS yaygın mukozal tutulum (gözler, burun, ağız, üst hava yolu, gastrointestinal ve genitoüriner sistem) ile yaygın büller, erozyonlar ve ülserasyonlar vardır. Stomatit ve konjonktivit çok siktir. Burun, dudaklar ve oral mukozada hemorajik kabuklanma tipiktir. Mukozal tutulumdan 1-2 gün sonra döküntü gelişir. Deri lezyonları büyük, ortası koyu renkli, iki zonlu, yuvarlak veya düzensiz şekilli plakların üzerinde ortaya çıkan veziküller ve büllerdir. Deri lezyonları esas olarak ekstremitelerdedir, ancak gövde ve yüze de yayılarak vücut alanını %30'a varan oranda tutabilir. El içi ve ayak tabanları genellikle tutulur. Hastalığın ortalama süresi yeni lezyonlar çıkmaya devam ederken, re-epitelizasyonla birlikte 2-6 hafta arasında değişir. Deri lezyonlarından 1-3 hafta önce yüksek ateş ve belirgin yapısal semptomlar vardır. Hastaların çoğu 2. dekattadır.

Toksik Epidermal Nekroliz (TEN): TEN ya diffüz koyu eritem, morbiliform bir döküntü veya hızla birleşen hedef lezyonlarla başlar, vücut yüzeyini %30'a varan oranda

tutabilir. Döküntünün yüzeyinde gelişen kabarcıklar, hızla büyük büllere ilerler, büller rüptüre olarak altta soyulmuş ve hassas deri bırakır. SJS'ye benzer olarak, deri lezyonlarından 24 saat önce yapısal semptomlar ve mukozal tutulum vardır. Göz tutulumu ve skarlaşma yaygın ve şiddetli olabilir. TEN yenidoğanlar dahil bütün yaş gruplarında ortaya çıkabilir. TEN' de deride oluşmuş kabarcıkların tabanı 2. derece yanığa benzer olarak kanlıdır.

SJS ve TEN epitelyal nekroz ve bunu izleyen deri soyulması sürecinin, yani aynı hastalık sürecinin klinik spektrumudur. Vakaların %50' sinde neden bulunamaz. SJS pediatrik popülasyonda en çok *Mycoplasma pneumoniae* ile ilişkilidir. Antibiyotikler (penisilinler, sulfonamidler), ve antikonvülzanlar ve daha az sık olarak analjezikler SJS ve TEN' den sorumlu tutulmuştur.

Stafilokokkal Soyulmuş Deri Sendromu: Stafilokokkal Soyulmuş Deri Sendromu eritrodermik kabarcıklı erüpsiyonu izleyen soyulma ile karakterize akut bir enfeksiyondur. Daha çok bebeklerde ve 5 yaşından küçük çocuklarda görülür. Eksfoliyatif ekzotoksin üreten *Staphylococcus aureus* (faj grup II) neden olur. Prodromal semptomlar olan farenjit ve konjonktivitten 24 saat sonra ateş, halsizlik ve çok hassas güneş yanığı gibi bir eritematöz erüpsiyon ile yüz, boyun ve daha az derecede aksilla ve perinede kabuklanma ortaya çıkar. Derinin nazikçe ovulması ile yüzeysel epidermis soyulur (pozitif Nikolsky belirtisi). Bu alanların üzerinde gevşek büller gelişebilir ve büyüyerek rüptüre olup karakteristik soyulmalı görünümle kırmızı, nemli bir zemin bırakırlar. Yenidoğanda bütün vücut yüzeyi etkilenebilir (Ritter hastalığı). *S. aureus* burun, konjonktiva ve ya göbek kordunda enfeksiyona yol açmaksızın kolonize olabilmektedir. Ekzotoksin üreten tipler hematogen yolla cilde yayılabilir. Eksfoliyatif toksin stratum granülozum tabakasından intraepidermal ayrılmaya ve akantolize yol açabilir. Yenidoğan ve 5 yaş altında sıklıkla görülür. Yenidoğanda generalize tipte olurken yaş büyüdükçe stafilokok toksinine karşı oluşan antikorlar toksini metabolize eder ve hastalık lokalize şekilde kalır.

Toksik Şok Sendromları (Stafilokokkal Streptokokkal): Eritrodermik makülopapüler döküntü ve 2-3 gün süren, 39°C ve üzeri ateş ile seyreden hipotansiyonun eşlik ettiği ciddi hastalık tablolarıdır. Tanı kriterleri arasında gastrointestinal sistem (ishal veya kusma), böbrekler (BUN ve kreatinin en az 2 kat yükselmesi ve üriner sistem enfeksiyonu olmadan piyüri olması), karaciğer (AST, ALT ve ya total bilirubinin en az 2 kat yükselmesi), kas (şiddetli kas ağrıları olması veya kreatinin fosfokinazın en az 5 kat yükselmesi), müköz membran (farengeal, konjonktival vb. hiperemi varlığı), santral sinir sistemi (ateş ve hipotansiyon olmadan ve fokal bulgu olmaksızın bilinç ve oryantasyon bozukluğu olması) tutulumu, trombositopeni ile belirlenen bulgulardan 3 veya daha fazlası vardır. Döküntüler soyulma gösterir (3,10,11).

Peteşiyal-Purpurik Döküntüler

Meningokoksemi: Etkeni bir Gram negatif diplokok olan *Neisseria meningitidis*' dir. Fatal seyredabilen, ekstremitte amputasyonlarıyla sonuçlanabilen bir hastalıktır. Hastalığın prognozu tedaviye başlama zamanı ile ilişkili olduğundan döküntüyü aydınlatmak tanısal açıdan acil önem taşımaktadır. Meningokoksemi yüksek ateş, peteşiyal ve purpurik lezyonlar, taşikardi, hipotansiyon ve menenjit bulguları ile karakterize şiddetli bakteriyel septisemidir. Genellikle 1 yaş altı çocuklarda görülür. İlk semptom ani başlangıçlı yüksek ateştir, 4-6 saat sonra geçici bir iyilik hali olur ve hastalar bu dönemde yanlılıkla eve gönderilebilir. Bu dönemi izleyen 6-12 saat sonra döküntü başlar ve genel durum hızla bozulur. Döküntü iki evre halinde ortaya çıkar:

1- Erken evre: Yaygın makulopapüler veya ürtikeryal döküntü şeklinde başlayıp hemorajik lezyonlara dönüşebilir veya başlangıçtan itibaren peteşiyal olabilir. Peteşiler seyrek olabildiği için tüm vücut ve kıvrım yerlerinde aranmalıdır. Ortası gri renkli küçük septik emboliler de görülebilir.

2- Geç evre: Purpura fulminans olur, prognozun kötü olduğunu gösterir.

Hastalığa ait lezyonlardan ödem, cilt altı enfarkt ile birlikte eritrositlerin damar dışına çıkması sorumludur. Benzer vasküler olaylar meninks ve diğer dokularda da ortaya çıkar. Meningokok enfeksiyonlarının hemorajik cilt bulgularının diğer Gram-negatif mikroorganizmalara göre daha sık görülmesi meningokok endotoksininin cilt reaksiyonu yapıcı özelliği ve potansiyeline bağlıdır.

İlk 24 saat içinde tedaviye başlanmayan vakaların yaklaşık yarısı kaybedilirken tedaviye ilk 12 saatte başlamakla mortalite ve morbidite önemli ölçüde azalır. Bu nedenle meningokoksemi döküntü ayırıcı tanısında akıldan çıkarılmaması gereken bir hastalıktır.

Kayalık Dağlar Benekli Ateşi: Kayalık Dağlar benekli ateşinin etkeni *Rickettia rickettsii*, kene vektörü *Amblyomma cajennense*' dir. Kene sokmasından 2-14 gün sonra ateş, bulantı, kusma, şiddetli baş ağrısı, halsizlik, fotofobi ve karın ağrısı gibi prodromal semptomlar başlar. Hastalığın 2. ve 5. günü arasında el ve ayak bileklerinde ve bir süre sonra el içi, ayak tabanlarında, 2-3 mm çapında basmakla solan maküller ve papüller ortaya çıkar. 6-18 saat içinde döküntü sentripedal olarak kollara, kalçalara ve gövdeye yayılır. Klasik peteşiyal döküntü, 6. günde, hastaların sadece %35-60'ında ortaya çıkar. Şiddetli vakalarda geniş nekroz, gangren gelişerek skarlaşma, ekstremitte kaybı ve multiorgan yetmezliği gelişir (3,10,11).

Kaynaklar

1. Furness C, Sharma R, Harnden A. Morbilliform rash. BMJ. 2004; 329: 719.
2. Narayan S. Rash. Medicine 2008; 37: 47-50.
3. Tuygun N, Tanır G. Döküntülü hastaya yaklaşım. STED 2005; 14: 26-30.
4. Laddis D., Khine H, Goldman DL. Fever and Rash: A Changing Landscape in the 21st Century. Clin Ped Emerg Med 2008; 9: 244-9.
5. Steichen O, Dautheville S. Koplik spots in early measles. CMAJ. 2009; 180: 583.
6. Servey JT, Reamy BV, Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection. Am Fam Physician 2007; 75: 373-6.
7. Dyer JA. Childhood viral exanthems. Pediatr Ann 2007; 36: 21-9.
8. Jarvi JF. Pediatric exanthems: recognize the rash. JAAPA 2001; 14: 29-32.
9. Scott LA, Stone MS. Viral exanthems. Dermatol Online J 2003; 9: 4.
10. Aber C, Alvarez Connelly E, Schachner LA. Fever and rash in a child: when to worry? Pediatr Ann 2007; 36: 30-8.
11. Hughey LC. Fever and erythema in the emergency room. Semin Cutan Med Surg 2007; 26: 133-8.

Çocuklarda Toplum Kaynaklı Pnömoni

Community Acquired Pneumonia in Children

Emin Sami Arsoy

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

Özet

Pnömoni çocukluk çağının önde gelen ölümcül hastalıklarından biridir. Dünyada her yıl beş yaşından küçük 2 milyon çocuk pnömoniden ölmektedir. Yenidoğanda B grubu streptokok ve gram-eksi enterik çomaklar, en sık karşılaşılan pnömoni etkenleridir. Yenidoğan dönemi sonrasında pnömoniyeye en sık yol açan bakteri *Streptococcus pneumoniae*'dir. *Chlamydia trachomatis* bir-üç aylık çocuklarda görülen 'ateşsiz pnömoni' etkenidir. Beş yaşından küçüklerde pnömoni etkeni daha çok virüsler, daha büyük çocuklardaysa *Mycoplasma pneumoniae*'dir. Takipne, özellikle 0-5 yaşındaki çocuklarda pnömoninin en duyarlı ve en özgül belirtisidir. Çocuklarda pnömoni tanısı için mutlaka radyolojik inceleme gerekmez. Yaşamın ilk 6 ayındaki pnömonili bebekler hastanede tedavi edilmelidir. Yenidoğan pnömonisi tedavisinde ampisilin ve gentamisin; yenidoğan dönemi sonrasında, pnömoni tedavisinde beş yaşından küçüklerde aminopenisilin, beş yaşından büyüklerde makrolit ve aminopenisilin, yoğun bakım birimi hastalarında stafilokok karşıtı etkisi olan antibiyotik kullanımı uygundur. Çocukların pnömoniden korunmasında aşılama ve eğitim önemlidir.

(Çocuk Enf Derg 2009; 3: (Özel Sayı 1): 54-60)

Anahtar kelimeler: Pnömoni, *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*

Summary

Pneumonia is one of the leading deadly diseases of childhood. Every year, about two million children less than five years of age die because of pneumonia. Group B streptococci and gram-negative rods are the most common pathogens in the newborn period. *Streptococcus pneumoniae* is the most commonly encountered bacterial species causing pneumonia in the post-neonatal period. *Chlamydia trachomatis* is the agent of afebrile pneumonia in the first one to three months of life. Viruses are the main causes of pneumonia in children less than five years of age whereas the leading causative agent in older children is *Mycoplasma pneumoniae*. Tachypnea is the most specific and sensitive sign of pneumonia in children aged 0 to five years. Radiologic investigation is not an essential part of the management of pneumonia. Ampicillin plus gentamycin in newborns, an aminopenicillin in children aged 1 to 60 months, and an aminopenicillin plus a macrolide in older children are appropriate antimicrobial regimens for pneumonia. In those necessitating intensive care, an anti-staphylococcal antibiotic should be started. Education and immunization are important measures in prevention. (*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 54-60)

Key words: Pneumonia, *Chlamydia trachomatis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*

Geliş Tarihi: 15.04.09
Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi
Correspondence Address
Dr. Emin Sami Arsoy
Kocaeli Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı
41380, Umuttepe,
İzmit, Kocaeli, Türkiye
Tel: +90 262 303 72 13
Gsm: +90 532 493 42 32
E-mail:
arisoyes@kocaeli.edu.tr

"Ülkesini, yüksek istiklâlini korumasını bilen
Türk milleti, dilini de yabancı diller boyunduru-
ğundan kurtarmalıdır."

Gazi Mustafa Kemal
2 Eylül 1930

Görülüm Özellikleri ve Etkenler

Pnömoni çocukluk çağının önde gelen ölümcül hastalıklarından biridir (1). Dünyada her yıl beş yaşından küçük 150 milyon çocuk pnömoni olmak-

ta; bu çocukların yaklaşık 20 milyonu için hastaneye yatış gerekmekte ve 2 milyonu yaşamını yitirmektedir (1,2). Pnömoni küçük çocuklarda daha sıktır. Gelişmiş ülkelerde pnömoni, yılda 12-15 yaşta binde 7, beş yaşından küçüklerde binde 40 sıklıktadır; ölüm oranı yılda binde 1'den azdır (3). Geri kalmış ülkelerdeyse pnömoni çok yaygındır ve en çok öldüren çocuk hastalığıdır (2,4).

Pnömoni etkenlerinin tek kaynağı insan, temel bulaşım yolu damlacık enfeksiyonudur. Pnömoni en sık kışın ve ilkbaharda görülür.

Kalabalık ve kapalı ortamlar bulaşım olasılığını artırır. Çocuklarda kimi risk etmenleri 'alt solunum yolu enfeksiyonu' olasılığını artırır (Tablo 1) (5).

Çok sayıda etken çocuklarda pnömoniye yol açar. Yenidoğanda B grubu streptokok ve gram-eksi enterik çomaklar, en sık karşılaşılan etkenlerdir. Bu dönemde bulaş, genelde dikey yolla oluşur ve annenin cinsel yol florası kaynaklıdır. Bir-üç aylık çocuklarda pnömoni etkeni olarak, bakteriler virüslere göre daha sıktır. *Chlamydia trachomatis* ile oluşan 'ateşsiz pnömoni' bu ay diliminde görülen bir hastalıktır.

Çocuk pnömonilerinin %15-35'inden yalnızca virüsler sorumludur. Üç ay-5 yaş arasında pnömoni etkeni çoğunlukla virüslerdir; en sık respiratuvar sinsityal virüs (RSV) ile karşılaşılır (6). Beş yaşından büyük çocuklarda önde gelen pnömoni etkeni *Mycoplasma pneumoniae*, daha az sıklıkla *Streptococcus pneumoniae* (pnömokok), kimi zaman da *Chlamydia pneumoniae*'dir. Yenidoğan dönemi sonrasında pnömoniye en sık yol açan bakteri pnömokoktur (7).

Oluşum Düzenineği

Pnömoni etkenleriyle savaşımında bedenin yapısal engelleri ve bağışıklık dizgesi önemlidir. Burun kılları 10 µm'den büyük, mukoza yüzeyine üretilen mukus da diğer parçacıkları tutar. Mukoza hücrelerinin silya hareketi etkenleri beden dışına atar. Yutaktaki salgı akışı ve epitel hücresi yenilenimi de savunmaya katkıda bulunur. Öksürme refleksi, etken içeren salgıların solunum yolundan uzaklaştırılmasını tetikler. Solunum ağacındaki keskin açılı dallanmalar, 5-10 µm'lik parçacıkların mukoza yüzeyine çarparak yapışmasını sağlar (8,9).

Tablo 1. Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu risk etmenleri

- Hastanın 2 yaşından küçük oluşu
- Düşük doğum ağırlığı
- Erkendoğan (prematüre) olmak
- Anne sütüyle beslenmeme
- Beslenme bozukluğu (malnütrisyon)
- D vitamini eksikliği
- Düşük toplumsal-ekonomik durum
- Kalabalık yaşam koşulları
- Sağlık hizmetinden yararlanamama
- Anne yaşı ve eğitim düzeyinin düşüklüğü
- Başta sigara olmak üzere ev içi ve dışı hava kirliliği
- Altta yatan hastalıklar (doğuştan kalp hastalığı, bronko-pulmoner displazi, mide-bağırsak gerikaçışı, solukborusu – yemekborusu fistülü, kistik fibroz, orak hücreli anemi, astım, şeker hastalığı ve başka süregelen hastalıklar)
- Yetersiz bağışıklama; boğmaca, Haemophilus influenzae tip b, pnömokok, kızamık aşılının yapılmaması
- Kış mevsimi

Üst solunum yolundaki yerel salgısal İgA ve kompleman yapımı, savunmada önemlidir. Kandan hava yolları ve alveol boşluğuna geçen İgM ve İgG,, bakteri opsonizasyonunda yer alır, kompleman dizgesini etkinleştirir, toksinleri etkisiz kılar. Alveol makrofaji, alveole giren etkenleri -alveol sıvısı ve duvarında- ilk karşılayan hücrelerdir. Akciğer bağ dokusundaki -interstisyel- makrofajlar da yutucu ve antijen işleyen hücre olarak görev yapar. Makrofajların yok edemediği -virüs gibi- hücre içi etkenlerle temelde hücresel bağışıklık dizgesi savaşır. Bu savaşım lenfositlerin 'sito-toksik' etkinlik, sitokin ve antikor üretimi işlevleriyle yürütülür (8,9).

Pnömonide etken alt solunum ağacı ve alveolleri istila eder. Alt solunum yolunun hava boşlukları, akyuvarlar, alveol sıvısı ve hücre artıklarıyla dolar. Küçük hava yolları tıkanır, alveollerin -akciğerin- 'genişleyebilme'si (kompliyans) azalır, uç hava boruları ve alveol kümeleri havasızlaşarak söner; 'ventilasyon-perfüzyon' dengesi bozulur. Ağır pnömonide yangıya epitel nekrozu da katılabilir. Bakterilerle bronko-pnömoni ve lobar, lobüler, peribronşiyal, interstisyel, nekrozlu (nekrotizan) pnömoni; virüslerle interstisyel pnömoni ya da parankim enfeksiyonu özelliğinde pnömoni gelişir (6-8).

Klinik Özellikler

Pnömoniye özgül hiçbir belirti ya da bulgu yoktur. Bu nedenle, tanı özellikle yenidoğanlar ve küçük bebeklerde zor olabilir. Öykü yaş, son dönemde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, ateş, huzursuzluk, uykuya eğilim, konjonktivit, boğazda yangı, kusma, ishal, karın ağrısı, döküntü, öksürük, göğüs ağrısı ve solunum zorluğuna ilişkin bilgileri kapsmalıdır. Boğulur biçimde öksürük, boğmaca ve yabancı cisim aspirasyonu yönünden önemlidir. Annenin gebelikteki *C. trachomatis* enfeksiyonu, üç hafta - üç aylık bebeklerde -ateşsiz- pnömoni açısından risk etmenidir. *Mycobacterium tuberculosis* gibi etkenlerin yaygın görüldüğü topluluklarda verem pnömonisi olasılığı da akılda tutulmalıdır. Yuvaya gitmek, virüs ve dirençli bakterilerle karşılaşma olasılığını artırır. Yakın dönemde antibiyotik kullanımı, dirençli etken olasılığını artırıcıdır. Yinelenen pnömoni varlığı, altta aspirasyon, yapısal bozukluk (solunum borusu – yemek borusu fistülü, mide – yemek borusu gerikaçışı), kistik fibroz, bağışıklık dizgesi baskılanması olasılıklarını düşündürür (6,8,10).

Fizik incelemede hastanın neşesi, çevreye ilgisi, uyanıklara uygun tepki vermesi, sorunsuz beslenmesi, önemli 'genel durum' değerlendirmesi ölçütleridir. Ateş pnömoninin tek bulgusu olabilir Ancak, yenidoğan döneminde ateşin çok seyrek görüldüğü, 1-3 aylık bebeklerde de *C. trachomatis* pnömonisinin ateşsiz seyrettiği akılda tutulmalıdır (10). Bazen pnömonili küçük çocuklarda yalnızca ateş ve akyuvar artımı (lökositoz) görülür (11).

Takipne, pnömoninin görece en duyarlı ve özgül belirtisidir (3,12). DSÖ takipneyi, dakikadaki solunum sayısı-

nın, 2 aylıktan küçüklerde 60, 2-12 aylık bebeklerde 50, 1-5 yaştaki çocuklarda 40 ve 5 yaştan büyüklerde 20'den çok olması biçiminde tanımlanmaktadır (13). Dakikadaki solunum sayısı, sütçocuğunda 70, daha büyüklerde 50'nin üstündeyse, hipoksemi var sayılmalıdır (1). Solunum, göğüs duvarı hareketi gözlenerek (inspeksiyon) sayılmalı; çocuğu uyurarak yanlış yüksek sayımlara yol açabilen dinleme aygıtıyla dinlemeye (oskültasyon) yeğlenmelidir (3). Solunum sayısı, ateşin her 1°C artışında dakikada 10 kez artabilir (14). Pnömonide öksürük genellikle vardır, ancak özgülüğü düşüktür.

Kaburgalar arası, altı ve göğüs kemiği (sternum) üstü çekilmeler, burun kanadı solunumu ve inleme başlıca solunum sıkıntısı (dispne) bulgularıdır. Morarım (siyanoz) ve -kan oksijen 'saturasyonu'nun (SO₂) oda havasında %93'ten düşüklüğü olan - hipoksemi de solunum sıkıntısının diğer bulgu ve sonuçlarıdır (1,6,8,10). Ancak hipoksemi, morarım olmaksızın da var olabileceğinden ve solunum sıkıntısı bulgularının olmaması pnömoni tanısını dışlatmadığından, solunum dizgesi sorunu olan her çocukta kan oksijen doyumu (SO₂) ölçülmelidir. 'Vokal fremitus', 'perküsyonunda matite', solunum seslerinin azalması, akciğerlerde bronşiyal solunum sesi ve kreptan ral varlığı pnömoniyi destekleyen fizik inceleme bulgularıdır (5,15).

Laboratuvar İncelemesi

Pnömonili çocukta laboratuvar incelemelerine hastanın yaşı, hastalığın seyri, hastaneye yatış gereği ve artso-run olasılığına göre başvurulur. Hafif pnömonide laboratuvar incelemesi gerekli değildir. Ağır pnömonide tam kan sayımı, bakteri ve virüs pnömonisi ayırımında yardımcı olabilir (16). Akyuvar sayısının 15.000/μL'den yüksek olması, etkenin bir bakteri olduğunu düşündürür. Ancak, *M. pneumoniae*, influenza virüsü ve adenovirüs pnömonilerinde de akyuvar sayısı bu düzeyde olabilir (17). Bir - üç aylık bebeklerde ateşsiz pnömoniyle birlikte eozinofil artışı, *C. trachomatis* pnömonisi olasılığını destekler (8).

Yaygın kullanılan akut evre tepkinleri (alyuvar çökeltme hızı, C-reaktif protein) pnömoni tanısında ve bakteri ile virüs pnömonisi ayırımında yetersiz kaldığından mutlaka çalışılması önerilmez (16). Uygunsuz anti-diüretik hormon (ADH) salımı ve hiponatremiyi saptamada, serum elektrolitleri yardımcıdır (8,10).

Boğaz ve burun yutağı (nazo-farenks) kültürleri, -etkenler normalde florada da bulunabildiğinden- pnömoni etkenini belirlemede yarırsızdır. Yatışı gereken ya da plevra sıvı birikimi (efüzyon) olan hastalarda kan kültürü alınması önerilir (16). Ayaktan izlenen hafif pnömonili çocuklarda, etken üretme oranı %3'ten az olduğundan kan kültürü gerekmez (18). Plevra sıvı birikimi varsa, tanı ve tedavi açısından örnek alınmalıdır (15,16). Antijen ve antikör belirleme testleri ve polimeraz zincir tepkimesi gibi incelemeler, -RSV, influenza virüsü, *M. pneumoniae* benzeri- etkenlerin saptanması ve pnömoni tedavisinin düzenlenmesinde yardımcı olabilir.

Radyolojik İnceleme

Çocuklarda pnömoni tanısı için radyolojik inceleme kural değildir, ancak arka-ön akciğer filminde infiltrasyon görülmesi pnömoni tanısını destekler. Öte yandan, pnömonili hastada akciğer filmi normal olabilir, sağlıklı çocuklarda da akciğer filminde 'infiltrasyon görülebilir'. Ayrıca, radyolojik bulguların hiçbiri bakteri, a-tipik bakteri ve virüs pnömonisi ayırımında güvenilir değildir (16).

Küçük alansal (segmental) infiltrasyon, bakteri pnömonisini düşündürür, ancak akut bronşiyolitli çocuklarda görülen segmental atelektaziden ayırımı zordur. Yine, etkeni belirlenmiş 74 pnömonili çocuktan alveoler infiltrasyonlu olanların yalnızca dörtte üçünde etkenin bakteri ya da bir arada bakteri ve virüs olduğu gösterilmiştir (19). Öte yandan, influenza pnömonisi olan 1-4 yaştaki çocuklarda da alveoler infiltrasyon saptanmıştır (20).

Lober infiltrasyon, etkenin bakteri olduğu yönünde özgüldür, ancak duyarlı değildir; örneğin *M. pneumoniae* pnömonili hastalarda da görülebilir (21). Çoğu lobar pnömoni pnömokok nedenlidir, ama çoğu pnömokok pnömonisinde lobar tutulum yoktur. Lober tutulum, plevra sıvı birikimi, akciğerde apse, nekroz görüntüsü ve pnömatozel, büyük ölçüde bakteri pnömonisini düşündürür (22). *M. pneumoniae* ve virüsler, genelde solunum ağacının dallarına ilerleyen, yaygın bronko-pnömoni oluşturur (21,22). Ancak etken *S. pneumoniae* olduğunda da çoğu kez benzer görünüm vardır. Mediyasten ya da hilus lenf düğümü büyümesi, verem pnömonisini akla getirmelidir (8,10).

Ayaktan izlenen 5 yaşından küçük pnömonili çocuklarda, akciğer filmi çekilenlere daha büyük oranda antibiyotik verildiği, ancak iyileşme süresinde çekilmeyenlere göre bir fark olmadığı bilinmektedir (23). Bu bilgi, pnömoniyeye ilişkin tedavi kararında klinik belirti ve bulguların temel alınmasının önemini vurgular. Radyolojik inceleme, yabancı cisim aspirasyonu, kalp yetmezliği gibi durumları dışlama, pnömoni tanısını doğrulama amacıyla ve ağır, süregelen, yineleyen ve tedaviye yanıtız pnömonide yardımcıdır (6,8). Yine 3-36 aylık çocuklarda ateş 39°C'nin ve akyuvar sayısı 20.000/μL'nin üstünde, 3-10 yaştaki çocuklarda ateş 38°C'nin ve akyuvar sayısı 15.000/μL'nin üstünde olduğunda pnömoni olasılığı açısından akciğer filmi çekilmesi önerilir (11).

Tedavi

Çocuklarda pnömoni tedavisi, -gerekliyse- antibiyotik ve destek tedavisinden oluşur. Uygun tedavi yaklaşımı, hastanın yaşı, hastalığın ağırlığı, radyolojik bulgular, eşlik eden sorunlar ve olası etkene göre biçimlenir (10,24) Hastaneye yatırma kararında, hastanın durumu, olası etken ve radyolojik bulgulardan daha önemlidir (8).

Çocuklarda pnömoni tedavisi konusunda, bugüne değin güncel yayın kütüğü (literatür) taraması temelli çeşitli kılavuz ve gözden geçirme yazıları yayımlanmıştır

(1,5,13,15,16,22,24,25). Söz konusu kaynaklarda belirtilen 'pnömonili çocuklarda hastanede tedavi gerektiren durumlar' hemen hemen birbirinin aynıdır ve kimi temel tıp kitaplarında da aynen yer almıştır (Tablo 2). (6-8,10,26-30) Altta yatan bir hastalığı olan çocuklar pnömoninin ağırlaşabileceği kaygısıyla, yineleyen pnömonisi olan çocuklar da nedenin araştırılması amacıyla hastaneye yatırılarak izlenmelidir (7,8).

Hekim, hastanın klinik durumunu temel alarak, hastaneye yatış konusunda her hasta için ayrı değerlendirme yapmalıdır. Örneğin, ailenin sosyal ve kültürel yapısı olarak veriyorsa, bir aylıktan büyük bir hastanın, yakın denetim koşuluyla ayaktan tedavi ve izlemi söz konusu olabilir (6,8).

Virüs pnömonisi düşünülüyorsa, antibiyotik tedavisi vermemek akılcı olacaktır. Ancak bu seçenek, hastalığı hafif, klinik bulguları virüs enfeksiyonunu düşündüren ve solunum sıkıntısı olmayan hastalarda söz konusudur. Virüs enfeksiyonlu hastalarda, %30'a ulaşan sıklıkta, hastalığın bakteri etkenleri de bulunabilir. Bu nedenle, -bir virüs enfeksiyonu varlığı düşünülerek- antibiyotik tedavisine başlanmadığında, hastanın klinik durumunda kötüleşme olması, ekte ya da eklenmiş bir bakteri enfeksiyonu olasılığı yönünde değerlendirilmeli ve antibiyotik tedavisi başlatılmalıdır (28).

A- Destekleyici tedavi

Antibiyotik kullanımı, pnömoni tedavisinin yalnızca bir parçasıdır. Hastanın klinik durumu göz önüne alınarak

Tablo 2. Pnömonili çocuklarda hastanede tedavi gerektiren durumlar*

- Hastanın altı aylıktan küçük oluşu**
- Toksik görünüm
- Apne, inleme varlığı
- Solunum sıkıntısı belirti ve bulguları
- Kan oksijen doyumunun (SO₂) %92 ya da altında olması
- Suyitimi (dehidratasyon)
- Önemli miktarda kusma
- Hastalık başladıktan sonra havale geçirme
- Ağızdan beslenememe
- Başka bir önemli hastalık varlığı: Ağır beslenme bozukluğu (malnütrisyon), doğumsal kalp hastalığı ya da süregen solunum, kas, sinir, iskelet dizgesi, böbrek hastalığı, şeker hastalığı, metabolik hastalık, bağışıklık (immün) yetersizlik ya da sorun varlığı
- Ayaktan izlenirken klinik kötüleşme
- Ayaktan izlenirken iki günlük ağızdan antibiyotik tedavisine yanıt alınamaması
- Anne babanın ayaktan tedavi ve izleme uyabilecek eğitim, bilgi, beceri düzeyinde olmaması ya da iletişim olanaklarına sahip olmaması
- Geniş atelektazi, geniş infiltrasyon, önemli miktarda plevra sıvısı, pnömatosel, apse varlığı ya da hızlı radyolojik ilerleme
- Yineleyen pnömoni

* 1, 15, 16, 22, 29 sıra sayılı kaynaklardan düzenlenmiştir.

** Bazı kaynaklarda; "Hastanın 2-3 aylıktan küçük oluşu"

destek yaklaşımlar da uygulanmalıdır. Pnömonili hasta, yaşamsal bulgular (ateş, vuru, solunum sayısı, kan basıncı), kandaki oksijen doygunluğu (SO₂) ve klinik durum açısından yakın izlenmeli, solunum sıkıntısı olan hastalar yoğun bakım izlemine alınmalıdır (7,8,15,16).

Oksijen ve solunum aygıtı (ventilatör) desteği gerekebilir. Solunum sıkıntısı ya da morarımı olan çocuklara oksijen verilmelidir. Hastanın oksijen gereksinimi, kandaki oksijen doygunluğu (SO₂) oksijenölçerle (oksümetre) izlenerek ya da atardamar oksijen basıncı (PaO₂) ölçülerek değerlendirilebilir. Ağır hastalarda, yalnızca oksijenölçer değerlerine güvenmek risklidir. Atardamar karbondioksit basıncı (PaCO₂) yüksekliği (hiperkarbi), O₂ sağlamayı sürdürebilen, ama yorulan hastada, yakın bir solunum yetmezliğinin haberci ve önemli bir ön bulgusudur (7,8,26).

Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, beslenme -kalori desteğinin sağlanması, ağız ve burun temizliği, salgıların emmeçle (aspiratör) uzaklaştırılması, salgıların daha etkin uzaklaştırılması için gerekirse 'entübasyon' ya da 'trakeotomi', yabancı cisim ya da yapısal bozukluk olasılığı varsa bronkoskopi yapılması destek tedavisinin diğer adımlarıdır (7,8). Solunum ağacı soğuk buharla nemlendirilmeli, ateş seyri tedavi yanıtı için bir kılavuz olduğundan ateş düşürücü ilaçlar az kullanılmalıdır (10). Plevra sıvısı varsa torasentez yapılmalı; sıvı küçük hacimdeyse iğne, büyük hacimdeyse göğüs tüpüyle boşaltım uygulanmalıdır (7,26).

B- Antibiyotik tedavisi

Pnömonili çocuklarda, antibiyotik seçimiyle ilişkili sonuçları belirlemek amacıyla yürütülmüş, bakteri ve bakteri dışı etkenler arasında kesin ayırım yapan, rasgele seçmeli, karşılaştırmalı, yeterli güçte görülen yeterince çalışma yoktur. Bu nedenle, pnömonide antibiyotik tedavisi, -temelini yayın kütüğü taramalarından alan- kılavuzlar ve uzman görüşlerine dayanır. Bu durumla, çocuk pnömonisinde antibiyotik tedavisi, deneyimlere dayalı (ampirik) niteliktedir ve söz konusu hasta için, hastanın özellikleri, klinik durum, olası etken ve bulunan yerdeki etkenlerin antibiyotik duyarlığı bilgilerine göre biçimlenir (29).

I- Yenidoğan dönemi

Pnömonili yenidoğan hastaneye yatırarak tedavi edilir. Yenidoğanda pnömoninin en sık karşılaşılan etkenleri, yenidoğan sepsisi ve menenjitinde olduğu gibi, annenin cinsel yolundan edinilen B grubu streptokok (GBS), *Escherichia coli* ve diğer gram eksi enterik çomaklardır. Bu nedenle, bu olası etkenlere karşı deneysel tedavi için, ampisilin ve gentamisin (ya da amikasin, netilmisin) kullanımı uygun olacaktır. Gentamisin yerine sefotaksim kullanımı bir diğer seçenektir (8,10,24). Ampisilin ve gentamisin tedavisine sefotaksim eklenmesi de düşünülebilir (6,8,22,30).

Yenidoğanda stafilokok pnömonisi beklenmez. Ancak kan ya da plevra sıvısında metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* ürettiğinde tedavide glikopeptit; vankomisin -ya da teikoplanin- kullanılmalıdır (6). Öte yandan, sepsise

ilişkin belirtiler, akciğerde infiltrasyon ya da büyük plevra sıvısı olan bebeklerde, metisiline dirençli *S. aureus* olasılığından ötürü glikopeptit kullanımı düşünülebilir; ama bu kullanım, kesinlikle uygulamanın kurallaşmış bir parçası olmamalıdır (8).

Yenidoğan biriminde izlenirken pnömoni gelişen bebekte hastane kaynaklı etkenler; özellikle grameksi çomak ve koagülazeksi stafilokoklar akla gelmelidir. Bu durumda antibiyotik seçimi, o birimde son dönemde belirlenmiş etkenler ve antibiyotik duyarlıklarına dayanır. Etkenler ve antibiyotik duyarlıkları hastaneler ve hastane birimleri arasında, hatta aynı birimde farklı zamanlarda farklılıklar gösterir. Yine de çoğu hastane enfeksiyonu etkeni için, glikopeptit ve psödomonas karşıtı etkinliği de olan bir üçüncü kuşak sefalosporin kullanımı uygun tedavi sağlar (26).

Yenidoğanda hastaneden çıktıktan sonra gelişen pnömonide, kaynak çoğu kez aile bireyleri, özellikle kardeşlerdir ve solunum yolu virüsleri en önemli etkenlerdir. Yaşamın ilk haftalarında gelişen pnömoninin diğer etkenleri *C. trachomatis*, *Ureaolasma urealyticum*, seyrek olarak *Haemophilus* kökenleri, streptokoklar ve *Bordetella pertussis*'tir (26).

Öte yandan, evine gittikten sonra, 2-4 haftalıkken pnömoni nedeniyle yeniden hastaneye yatırılan bir yenidoğan, doğumu izleyen günlerde gelişen pnömoni etkenleriyle de hastalanmış olabilir. Bu durumda, tedavide bir üçüncü kuşak sefalosporinin yer alması uygun olacaktır (10).

Yaşamın ilk günlerinde, gebelik süresi, bebeğin doğum ağırlığı ve böbrek işlevlerindeki hızlı değişiklikler arasındaki ilişki nedeniyle, önerilen antibiyotik dozları bebeğin ağırlık ve gününe göre değişiklik gösterir. Tedavi süresi, GBS ve grameksi enterik çomak pnömonisi için 7-10 gündür. *S. aureus*, hastalığın ağırlığına göre 3-6 hafta antibiyotik tedavisi gerektirir (7).

II- Bir ay – beş yaş arasındaki çocuklar

Bir ay- beş yaş arasındaki, özellikle 2 yaşından küçük çocuklarda, pnömonilerin çoğuna solunum yolu virüsleri; RSV, parainfluenza virüsler, influenza virüsleri ve adenovirüsler yol açar. Bu hastalarda, pnömoni eşliğinde üst solunum yolu enfeksiyonu (burun akıntısı, burun tıkanıklığı, hapşırma, ses değişikliği) ya da akut bronşiyolit [hışıltı (vizing), sibilan ronküs] bulguları vardır. Fizik inceleme bulguları virüs enfeksiyonuyla uyumluysa, hasta antibiyotik verilmeksizin dikkatle izlenebilir (26).

Öte yandan, hasta görünüm, uzamış ya da yüksek ateş, yoğun öksürük, akyuvar artımı ve lobar tutulum daha çok bakteri pnömonisini düşündürmelidir. Bu yaş kümesinde en sık karşılaşılan bakteri, *S. pneumoniae*'dir. Akut hasta çocuklarda, özellikle akciğer filminde apse ya da pnömatosel varsa, *S. aureus* enfeksiyonu olasıdır. *S. aureus* enfeksiyonu iki yaşından büyüklerde seyrek. *Haemophilus influenzae* tip b aşısı uygulanmamış çocuklarda, *H. influenzae* tip b -özellikle yaşamın ilk yılında diğer bir olası pnömoni etkenidir (26).

II.A- Bir- üç ay arasındaki bebekler

a. Ayaktan izlenen üç hafta- üç ay arasındaki bebekler

Nöbeti andıran, balgam çıkaracakmış gibi yapışkan (stekkato) öksürüğü olan, çekilme ve diğer solunum sıkıntısı bulguları olmayan, ateşsiz pnömonili bebeklerde *C. trachomatis* enfeksiyonu düşünülmelidir. Bu hastalarda kan sayımında eozinofil artışı görülebilir (6,8,10).

Hasta ayaktan izlenerek, tedavide ağız yoluyla makrolit; eritromisin (30-40 mg/kg/gün, 6 saat arayla, 10 gün) ya da azitromisin (ilk gün 10 mg/kg, sonraki 4 gün 5 mg/kg, günde tek doz) verilebilir. Hasta ateşli ya da hipoksemikse hastaneye yatırılır (9,31,34).

b. Hastanede izlenen üç hafta- üç ay arasındaki bebekler

Yatırılarak hastanede izlemi düşünülen üç haftalık -üç aylık ateşsiz hastalarda, virüs enfeksiyonuyla uyumlu üst ya da alt solunum yolu bulguları varsa ve lobar ya da lobüler infiltrasyon ve plevra sıvı birikimi yoksa, hasta antibiyotik verilmeden dikkatle izlenebilir (26).

Yatırılarak hastanede izlemi düşünülen ateşsiz hastalarda, virüs enfeksiyonuyla uyumlu üst ya da alt solunum yolu bulguları, lobar ya da lobüler infiltrasyon ve plevra sıvı birikimi yoksa, toplardamar -ya da ağız- yoluyla makrolit; eritromisin (30-40 mg/kg/gün, 6 saat arayla), -klaritromisin (15 mg/kg/gün, 12 saat arayla) ya da azitromisin (ilk gün 10 mg/kg, sonraki 4 gün 5 mg/kg, günde tek doz)- başlanır. Tedavi -toplardamar ya da ağız yoluyla- 10 güne tamamlanır (6,8,22).

Ateşli olan, üç haftalık- üç aylık pnömonili hastada, lobar ya da lobüler infiltrasyon ve plevra sıvı birikimi yoksa, -*C. trachomatis* enfeksiyonu eşliğinde- *S. pneumoniae* ya da *H. influenzae* tip b pnömonisi açısından; toplardamar ya da ağız yoluyla uygulanan makrolit (eritromisin, azitromisin, klaritromisin) tedavisine ek olarak ampisilin (200 mg/kg/gün, 6 saat arayla) (7), sefuroksim (150 mg/kg/gün, 8 saat arayla) (29) ya da sefotaksim (200 mg/kg/gün, 6 saat arayla) (6) başlanmalıdır.

Altı haftalıktan küçük bebeklerde, eritromisin kullanımıyla ilişkili hipertrofik pilor darlığı olguları bildiren yayınlar nedeniyle, makrolit kullanımı düşünüldüğünde -mümkünse- azitromisin kullanılmalıdır (6,8,22).

II.B- Üç ay - beş yaş arası bebekler ve çocuklar

Üç ay - beş yaş arasındaki çocuklarda ağırlıklı olarak virüs pnömonisi görülür, ancak virüs pnömonilerinin üçte birinde ek etken olarak bakteriler de bulunur (10,29). Etkenin bir bakteri olduğu yönünde bir bulgu yoksa; öksürük, hapşırık, burun tıkanması, burun akıntısı, ses kısıklığı, konjonktivit gibi virüs enfeksiyonu bulguları varsa ve aile hekime kolay ulaşabilecekse antibiyotik kullanımı gerekmez (6,10). Bu hastalarda yalnızca fizyolojik serum burun damlası ve ateş düşürücülerle destek tedavisi verilir.

Üç ay - beş yaş arasındaki çocuklarda pnömonilerde en sık rastlanan bakteriler *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b'dir (6,16). Her iki etkene karşı geliştirilen proteine bağlı (konjuge) aşılardan ulusal bağışıklama çizelgemizde

yer alıyor olması, yakın gelecekte bu etkenlerle enfeksiyon sıklığını azaltacaktır. Solunum sıkıntısı olmayan hastalar ayaktan tedavi edilir. İlk seçilecek ilaç, ayaktan tedavide amoksisilin, hastanede tedavide ampisilin olabilir. Anafilaksi (1. tip) dışı penisilin aşırıduyarlığı öyküsü varsa sefdinir, anafilaksi öyküsü olan hastalarda klindamisin ya da makrolit kullanılabilir (15,16,24). Bu yaş kümesinde *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* daha az görülen etkenlerdir (7).

Tedaviye yanıtızlık, plevra sıvı birikimi gibi bir artsorun varlığını ya da etkenin penisiline dirençli *S. pneumoniae* ya da metisiline dirençli *S. aureus* olduğunu düşündürür. Bu durumda tedavide klindamisin ya da bir glikopeptit yer almalıdır (15).

a. Ayaktan izlenen üç ay-beş yaş arasındaki çocuklar

Çekilme ve diğer solunum sıkıntısı bulguları yoksa hasta ayaktan tedavi edilebilir. Önde gelen olası etkenler *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b'dir. Tedavide ağız yoluyla amoksisilin (40-50 mg/kg/gün, 8 saat arayla) kullanımı uygundur (10,27,30).

b. Hastanede izlenen üç ay- beş yaş arasındaki çocuklar

Yatırılarak hastanede izlemi düşünülen üç ay - beş yaş arasındaki hastalarda, virüs enfeksiyonu ile uyumlu üst ya da alt solunum yolu bulguları varsa; lobar, lobüler infiltrasyon ya da plevra sıvı birikimi yoksa, hasta antibiyotik verilmeksizin dikkatle izlenebilir (26).

Çekilme ya da diğer solunum sıkıntısı bulguları nedeniyle, yatırılarak hastanede izlemi düşünülen üç ay - beş yaş arasındaki hastalarda, lobar, lobüler infiltrasyon ya da plevra sıvı birikimi yoksa, *S. pneumoniae* ya da *H. influenzae* tip b pnömonisi açısından; toplardamar yoluyla ampisilin (200 mg/kg/gün, 6 saat arayla) kullanımı uygundur (6,8,22).

II.C- Yoğun bakım biriminde izlenen üç hafta - üç ay ve üç ay-beş yaş arasındaki çocuklar

Ateşli, 'septik' görünümlü, dolaşım bozukluğu, hipoksemiye bağlı bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı, hipoksemisinin belirgin olduğu ya da lobar, lobüler infiltrasyon, plevra sıvı birikimi olan üç hafta - beş yaş arasındaki pnömonili (yoğun bakım izlemi gerektiren) hastada, *S. pneumoniae*, beta-laktamaz üreten *H. influenzae* tip b ve daha düşük oranda da olsa *S. aureus* olasılıkları göz önüne alınarak, toplardamar yoluyla ampisilin-sulbaktam (200 mg/kg/gün, 6 saat arayla) (7), sefuroksim sodyum (150 mg/kg/gün, 8 saat arayla) (29) ya da sefotaksim (200 mg/kg/gün, 6 saat arayla) (6) başlanmalıdır.

Kan ya da plevra sıvısında metisiline dirençli *S. aureus* ürettiğinde vankomisin -ya da teikoplanin- kullanılmalıdır (6). Sepsise ilişkin belirtiler, akciğerde infiltrasyon ya da büyük plevra sıvısı olan çocuklarda, metisiline dirençli *S. aureus* olasılığından ötürü glikopeptit kullanımı düşünülebilir; ama glikopeptit kullanımı, kesinlikle tedavinin kalıplaşmış bir parçası olmamalıdır (8).

III- Beş yaşından büyük çocuklar

Beş yaşından büyük çocuklarda en sık karşılaşılan pnömoni etkenleri *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae*'dir; ayaktan tedavide ilk seçilecek ilaç makrolitlerdir (22). Sekiz yaşından büyük ya da makrolit alerjisi olanlarda doksisisilin kullanılabilir (16). Makrolitler bu yaş kümesinde sık rastlanan diğer bir pnömoni etkeni olan *S. pneumoniae*'ye de etkilidir, ancak pnömokok kökenlerinin yaklaşık yarısında makrolit direnci vardır. Bu durum ek olarak amino-penisilin ya da sefalosporin kullanımı gerektirebilir (8).

S. aureus genelde ağır pnömoni oluşturduğundan klinik durumun *S. aureus* pnömonisi düşündürmediği hastalarda, başlangıçta ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavulanik asit, birinci kuşak sefalosporinler, sefuroksim ve sefdinir gibi, stafilokok karşıtı etkisi belirgin antibiyotiklerin kullanımı uygun olmayacaktır. Bu ilaçlar daha çok yoğun bakım birimlerinde izlenen ağır pnömoni hastaları için düşünülmelidir.

a. Ayaktan izlenen beş yaşından büyük çocuklar

Beş yaşından büyük, çekilme ya da diğer solunum sıkıntısı bulguları olmayan pnömonili çocuklarda olası etkenler *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae* ve *C. pneumoniae*'dir. Tedavide ağız yoluyla makrolit; eritromisin (30-40 mg/kg/gün, 6 saat arayla, 7-10 gün), azitromisin (ilk gün 10 mg/kg, sonraki 4 gün 5 mg/kg, günde tek doz) -ya da klaritromisin (15 mg/kg/gün, 12 saat arayla, 7-10 gün)- verilebilir (6,8,22).

Toplumda pnömokoklarda makrolit direnci yüksekse; ek olarak amoksisilin (40-50 mg/kg/gün) ya da fenoksimetil penisilin (40-50 bin ü/kg/gün) kullanılabilir (27,29).

b. Hastanede izlenen beş yaşından büyük çocuklar

Solunum sıkıntısı ya da hipoksemi varsa; lobar, lobüler infiltrasyon ve plevra sıvı birikimi yoksa, olası etkenler *M. pneumoniae* ve *S. pneumoniae*'dir. Tedavide ağız ya da toplardamar yoluyla makrolit; eritromisin (30-40 mg/kg/gün, 6 saat arayla, 7-10 gün), azitromisin (ilk gün 10 mg/kg, sonraki 4 gün 5 mg/kg, günde tek doz) -ya da klaritromisin (15 mg/kg/gün, 12 saat arayla, 7-10 gün)- ve bakteri enfeksiyonu olasılığı yüksekse (ateş, titreme, akyuvar artımı) ek olarak toplardamar yoluyla ampisilin (200 mg/kg/gün, 6 saat arayla) ya da kristalize penisilin (100-250 bin ü/kg/gün, 4-6 saat arayla) kullanılır (6,8,22).

c. Yoğun bakım biriminde izlenen beş yaşından büyük çocuklar

'Septik' görünüm, dolaşım bozukluğu, hipoksemiye bağlı bilinç değişikliği, alveoler infiltrasyon ya da büyük plevra sıvı birikimi varsa olası etkenler, *S. pneumoniae*, *S. aureus* ya da *M. pneumoniae*'dir. Tedavide sefuroksim sodyum (150 mg/kg/gün, 8 saat arayla) (29), ampisilin-sulbaktam (200 mg/kg/gün, 6 saat arayla) (7) ya da sefotaksim (200 mg/kg/gün, 6 saat arayla) (6) kullanımı uygundur.

Ek olarak ya da yanıt alınmadığında eklenerek ağız ya da toplardamar yoluyla makrolit; eritromisin (30-40 mg/kg/gün, 6 saat arayla, 7-10 gün), azitromisin (ilk gün 10

mg/kg, sonraki 4 gün 5 mg/kg, günde tek doz) -ya da klaritromisin (15 mg/kg/gün, 12 saat arayla, 7-10 gün)-başlanabilir (6,8,22).

Kan ya da plevra sıvısında metisiline dirençli *S. aureus* ürettiğinde vankomisin -ya da teikoplanin- kullanılmalıdır (6). Sepsise ilişkin belirtiler, akciğerde infiltrasyon ya da büyük plevra sıvısı olan çocuklarda, metisiline dirençli *S. aureus* olasılığından ötürü vankomisin -ya da teikoplanin- kullanımını düşünülebilir; ama glikopeptit kullanımı, kesinlikle, başlangıçtaki antibiyotik seçiminin kurallaşmış bir parçası olmamalıdır (8).

Korunma

Çocukların pnömoniden korunmasında aile ve toplum eğitimi önemlidir. Aileler temizlik kuralları, anne sütü, aşı-lama, beslenme, vitamin desteği, sigaranın zararları, ev, taşıt ve toplu yaşam ortamlarında sigara içilmemesi, hastalığın fark edilmesi ve izlemi konusunda eğitilmelidir (5).

Başta boğmaca, *H. influenzae* tip b, kızamık ve pnömokok aşılı olmak üzere, ulusal bağışıklama çizelgesindeki aşılardan toplumsal uygulanma oranı %90'ı aşmalıdır. Beş yaşından küçük bütün çocuklara proteine bağlı pnömokok aşısının yapılması önerilmelidir. Ağır pnömokok hastalığı açısından risk altındaki süregelen akciğer, böbrek, metabolizma, kalp hastalığı ya da dalak işlev bozukluğu, orak hücre anemisi, beyin-omurilik sıvısı kaçağı, bağışıklık baskılanması olan, dalağı olmayan ya da bağışıklık baskılayıcı ilaç kullanan çocuklara yaşa uygun olarak proteine bağlı ve polisakkarit pnömokok aşılı yapılmalıdır. Risk altında olanlara ve uzun süre aspirin tedavisi alanlara yıllık grip aşılı yapılması da önerilmelidir (1,5).

Kaynaklar

- Ranganathan SC, Sonnappa S. Pneumonia and other respiratory infections. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 135-56.
- Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 895-903.
- Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination: Does this infant have pneumonia? *JAMA* 1998; 279: 308-13.
- Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, Mason E. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet* 2006; 368: 1048-50.
- Durmuş U, Adak FA, Öncel S. Çocuklarda pnömoni. *Çocuk Enf Derg* 2008; 2: 167-74.
- Burroughs M, Horga MA, Murrell MT, Moscona A. Respiratory infections. Gerson AA, Hotez PJ, Katz SL (ed). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases of Children*, 11. basım. Philadelphia: Mosby, 2004: 493-529.
- Klein JO. Bacterial pneumonias. Feigin RD, Cherry JD, Demler GJ, Kaplan SI (ed). *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5. basım. Philadelphia: Saunders, 2004: 299-310.
- McIntosh K, Harper M. Acute uncomplicated pneumonia. Long SS, Pickering LK, Prober CG (ed). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*, 2. basım. New York: Churchill Livingstone, 2003: 219-25.
- Dakhama A, Lee YM, Gelfand EW. Virus-induced airway dysfunction: pathogenesis and biomechanisms. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(11 Suppl): 159-69.
- Baltimore RS. Pneumonia. Jenson HB, Baltimore RS (ed). *Pediatric Infectious Diseases: Principles and Practice*. 2. basım. Philadelphia: Saunders 2002: 794-831.
- Bachur R, Pery H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 166-73.
- Palafox M, Guiscafre H, Reyes H, et al. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child* 2000; 82: 41-5.
- World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children. Geneva: WHO, 1995.
- Gadomski AM, Khallaf N, el Ansary S, Black RE. Assessment of respiratory rate and chest indrawing in children with ARI by primary care physicians in Egypt. *Bull World Health Organ* 1993; 71: 523.
- Community-Acquired Pneumonia Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-based care guidelines for medical management of community acquired pneumonia in children 60 days to 17 years of age. <http://www.cincinnatichildrens.org/assets> (erişim 25.03.2009).
- British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood. *Thorax* 2002; 57(Suppl 1): i1-24.
- Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum C-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr* 2006; 149: 721-4.
- Hickey RW, Bowman MJ, Smith GA. Utility of blood cultures in pediatric patients found to have pneumonia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1996; 27: 721-5.
- Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, Soimakallio S. Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr* 1993; 82: 360-3.
- Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O. Influenza pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 160-4.
- Finnegan OC, Fowles SJ, White RJ. Radiographic appearances of Mycoplasma pneumonia. *Thorax* 1981; 36: 469-72.
- McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002; 346: 429-37.
- Swingler GH, Hussey GD, Zwarenstein M. Randomised controlled trial of clinical outcome after chest radiograph in ambulatory acute lower-respiratory infection in children. *Lancet* 1998; 351: 404-8.
- McCracken GH. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 924-8.
- Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: issues in optimizing antibacterial treatment. *Paediatr Drugs* 2003; 5: 821-32.
- Foca MD. Pneumonia. Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA (ed). *Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy*, 18. basım. Philadelphia: Saunders, 2006: 659-62.
- Ansoy ES (ed). T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Tanı Tedavi Rehberleri 2003. Ankara: Sağlık Bakanlığı, 2003: 87-90.
- Sectish TC, Prober CG. Pneumonia. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (ed). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18. basım. Philadelphia: Saunders, 2007: 1795-800.
- Kennedy WA. Disorders of the lung and pleura. Osborn LM, DeWitt TG, First LR, Zenel JA (ed). *Pediatrics*. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005: 803-10.
- Fisher RG, Boyce TG. Pneumonia syndromes. *Moffet's Pediatric Infectious Diseases*, 4. basım. Baltimore: Lippincott Williams Wilkins 2005: 174-234.

Bronşiyolit

Bronchiolitis

Ener Çağrı Dinleyici

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet

Bronşiyolit, süt çocukluğu döneminde en sık hastaneye başvuru nedenlerinden biridir. Bir yaşından küçük çocukların %3'ü bronşiyolit nedeni ile hastaneye yatırılmaktadır. Respiratuar sinsisyal virüs en sık bronşiyolit etkeni olmakla birlikte, teknolojik gelişmelere paralel olarak başta human metapneumovirus olmak üzere yeni etiyolojik ajanlar tanımlanmıştır. Bronşiyolit immün yetmezlik, bronkopulmoner displazi veya konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Bronşiyolit sağlıklı çocuklarda da ciddi morbiditelere neden olmaktadır. Akut bronşiyolit tanısı öykü ve fizik muayene ile konulmaktadır. Viral testler de dahil olmak üzere diğer tanısal testlerin tanı ve klinik seyir üzerine etkileri kısıtlıdır. Oksijenizasyon ve hidrasyonun sağlanması temel tedavi yaklaşımı olup, bronkodilatörler, kortikosteroidler ve rasemik epinefrin tedavilerinin akut bronşiyolit tedavisinde etkisinin yetersiz olduğu gösterilmiştir. Hastalık şiddeti değerlendirilmesi, hastaneye yatış endikasyonları ve tedavi yaklaşımları ile geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. RSV enfeksiyonlarından korunmada, yüksek risk grubunda palivizumab profilaksisinin (human, monoklonal anti-RSV antikor) etkili olduğu gösterilmiştir. Palivizumab profilaksisinin özellikle 32 gestasyon haftasından önce doğan, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan süt çocuklarında ve konjenital kalp hastalığı olan süt çocuklarında etkili olduğu gösterilmiştir. Daha etkili nötralizan Anti-RSV antikorları (motavizumab) ve RSV enfeksiyonuna yönelik aşı çalışmaları devam etmektedir.

(*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 61-4)

Anahtar kelimeler: Bronşiyolit, respiratuar sinsisyal virüs, palivizumab

Summary

Bronchiolitis is a potentially life-threatening respiratory condition and the commonest reason for hospital admission in infancy. Up to 3% of all children in their first year of life are hospitalized with bronchiolitis. The respiratory syncytial virus accounts for most cases of bronchiolitis, however, new virus isolation techniques have led to the discovery of previously unrecognized viruses, including the human metapneumovirus. Bronchiolitis is associated with significant morbidity among healthy young children. Infants with underlying medical conditions, such as immunodeficiency, bronchopulmonary dysplasia and congenital heart disease, are at risk of severe progress and death. Diagnosis of acute bronchiolitis based on history and clinical findings. Diagnostic interventions have little effect on clinical outcome including routine viral tests. Supportive therapy (hydration and oxygenation) remains the mainstay of management with limited or no evidence of benefit for most other pharmacological treatments including bronchodilators, corticosteroids, and rasemic epinephrine. Further, larger, high quality randomized controlled clinical studies are needed to clarify assessment of disease severity, criteria for hospital admission, and therapeutic options. Prevention of severe RSV-associated bronchiolitis has been achieved in high-risk infants by passive administration of the humanized monoclonal anti-RSV-F antibody, palivizumab. Recent studies showed potential efficacy of palivizumab prophylaxis in infants which was born at ≤ 32 weeks and required mechanical ventilation as well as children with congenital heart disease. Development of more potent anti-RSV neutralizing antibodies like motavizumab, is underway, and vaccine development continues to progress

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 61-4)

Key words: Bronchiolitis, respiratory syncytial virus, palivizumab

Geliş Tarihi: 04.16.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Ener Çağrı Dinleyici
Eskişehir Osmangazi
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye
Tel: +90 222 239 29 79-2722
E-mail:
timboothtr@yahoo.com

Bronşiyolit; patolojik bir tanımlama olmakla birlikte, sıklıkla iki yaşından küçük çocuklarda viral etkenlerin neden olduğu, soğuk algınlığı ve hafif ateş ile başlayan, günler içerisinde öksürük, takipne, havalanma artışı, retraksiyonlar, yaygın ral ve/veya hışıltı (wheezing) ile seyreden klinik tabloyu tanımlamaktadır. Bir yaşın altındaki çocukların %2-3'ü akut nedeni ile hastaneye yatırılmaktadır (1-2). Amerika Birleşik Devletleri'nde bir yaşın altındaki çocuklarda bronşiyolite bağlı hastaneye yatış maliyetinin 700 milyon dolar düzeyinde olduğu düşünülmektedir (3). Altı haftadan küçük süt çocukları, prematürite, bronkopulmoner displazi, konjenital kalp hastalığı, nörolojik hastalıklar ve immün yetmezlik varlığı bronşiyolit için yüksek riskli grup olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalık gruplarında risk artışının nedeni tam olarak aydınlatılmamış olup, enfeksiyon etkenine bozulmuş fizyolojik ve immunolojik yanıtın etkili olduğu öne sürülmüştür. Sıklıkla bir yaş altında olmak birlikte özellikle düşük sosyoekonomik seviyesi olan ailelerde, kalabalık yaşam koşulları olan, sigara dumanına maruz kalan ve anne sütü almayan bebeklerde daha sık görülür. Hastalık erkek çocuklarında daha sık görülmektedir (1-2).

Etiyoloji

En sık etken respiratory syncytial virus (RSV)'dir (%40-80). Daha az sıklıkla *parainfluenzae*, *influenzae*, *adenovirus* ve *human metapneumovirus* (HPMV) de hastalığa neden olmaktadır. Diğer etkenler *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Ureaplasma*, ve *Pneumocystis* türleridir. Bronşiyolit olgularının %20'sinde birden fazla virüs saptanabilmektedir (1,4-5). RSV bronşiyoliti özellikle kış aylarında ve ilkbahar başında pik yapar. HPMV enfeksiyonu da mevsimsel özellik göstermekte olup, RSV ile hemen hemen aynı zamanlarda ya da biraz daha geç başlamaktadır (6).

Klinik Bulgular

Bronşiyolit tanısı, genellikle RSV enfeksiyonlarının sık görüldüğü kış ve ilkbahar aylarında, öykü ve fizik muayene bulguları ile konulabilmektedir. Rutin viral testler önerilmektedir (2). Bordley ve ark. (7) bronşiyolit tanımlamasındaki yaklaşımlar ile ilgili sistemik meta-analizde; hastaların klinik tanımlanmasının 60 çalışmada "bronşiyolit ile uyumlu belirti ve bulguları olan infantlar" diye yapıldığını göstermişlerdir. RSV bronşiyolitinde, ilk bulgular burun akıntısı, öksürük ve hafif ateş gibi üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde başlar. Bir iki gün içerisinde bunu hışıltılı solunum, öksürük, solunum sayısında artış ve göğüste retraksiyonlar izler. Hışıltı en belirgin bulgudur. Huzursuzluk, beslenme güçlüğü ve kusma gözlemlenebilir. Fizik muayenede solunum sayısı artmıştır, taşikardi vardır. Vücut ısısı normal olabileceği gibi yüksek ateş de görülebilir. Konjunktivit, otit ve farenjit de bazı hastalarda eşlik edebilir. Dinlemekle akciğerlerde ekspiryumda uzama, sibilan ronkus ve raller duyulabilir. Ağır vakalarda siyanoz ve apne görülebilir. Karaciğer kosta kenarını genel-

likle geçer, bu bulgu akciğerlerdeki aşırı havalanmaya ya da kalp yetmezliğine bağlı olabilir (1-2).

HPMV küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının %3-12'sinden sorumlu bulunmuştur (6,8). Klinik bulgular ve hastalık seyri RSV ile benzerlik göstermekte ancak nazofarenkste daha az belirgin inflamatuvar değişikliklere neden olmaktadır (6,9). HPMV'nin tek sistemik bulgusu ateş olup, alt solunum yolu dışındaki sistemlerde bulguya rastlanmamaktadır. İlk enfeksiyonun klinik seyri ağırdır (10). RSV ve HPMV birlikte olduğunda daha ciddi enfeksiyona neden olmaktadır (5).

Tanı

Bronşiyolit şüphesi ile başvuran bir çocukta ilk bakılacak parametre oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonudur (1). Beyaz küre sayısı normal ya da lenfosit hakimiyetinde hafif yüksek olabilir. Radyolojik olarak her iki akciğerde havalanma fazlalığı, (kostaların paralel hale gelmesi, diyaframda düzleşme, mediasten ve kalp alanında küçülme, yan grafide retrosternal aralıkta artış), peribronşiyal infiltrasyonlar ve atelektaziler görülebilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlara bağlı yama tarzında konsolidasyon görülebilir (1-2).

RSV enfeksiyonu için hızlı testlerin kullanılmasının uygun-suz antibiyotik kullanımını engellediği gösterilmiştir (11). Bu örnekler için nazofarengeal örneklerin tercih edilmesi önerilmektedir. Hızlı antijen testlerinin sensitivitesi %80-90'dır (7). RSV enfeksiyonunu hızlı testler ile tanımlamanın, hastaların belirlenmesi ve izolasyonu için de yarar sağlayacağı düşünülmüş, ancak RSV saptanan olguların izolasyonu konusunda kesin bir fikir birliğine varılmamıştır.

Klinik Seyir ve Prognoz

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için hastanın genel durumunu, dakikadaki solunum ve nabız sayısını ve retraksiyon varlığını dikkate alan bir sınıflandırma kullanılır. Sınıflandırma için hastanın oksijen satürasyonu ve oksijen satürasyonunu %93'ün üzerinde tutabilmek için gerekli oksijen yüzdesi (FiO2) düzeyi de kaydedilir (1,2,12). Üç aydan küçük bebeklerin, 34 haftadan küçük doğan ve 1 yaşın altında olan prematüre bebeklerin, hastalık şiddeti orta-ağır olarak değerlendirilen hastaların hastaneye sevk edilmeleri önerilmektedir. Toksik görünümü olan, oral alımı yeterli olmayan, ağır bronşiyolit olarak değerlendirilen, altta yatan kardiyopulmoner hastalık, immün yetersizliği olan olguların, 35 haftadan küçük doğan bebeklerin ve 3 aydan küçük bebeklerin hastaneye yatırılarak takip ve tedavi edilmeleri önerilmektedir (1-2).

Genellikle hastalık hafif veya orta şiddette geçirilir. Hastalık semptomları iki üç gün içinde giderek artar, yedi gün içerisinde azalır, öksürük haftalarca devam edebilir. Akut bronşiyolitte en sık komplikasyonlardan biri otitis media'dır (%16-50) (8,13). Özellikle solunum sıkıntısı olan küçük bebeklerde kulak muayenesinin yeterli yapılamayışı bu

komplikasyonun sıklığının daha da yüksek olabileceğini düşündürmektedir (1). Akut bronşiyolit komplikasyonları; solunum yetmezliği, hipoksi ve hiperkapniye bağlı santral sinir sistemi bulguları, uygunsuz ADH salınımı, miyokardit, ensefalopati, elektrolit imbalansı, konvülsiyon ve bronşiyolit obliteranstır (1,2). Apne, bronşiyolitli olgularda sık karşılaşılan komplikasyonlardan biri olup, hastaneye başvuran olguların %8'inde, yoğun bakım ünitesinde takip edilen olguların %20'sinde tanımlanmıştır (14,15).

RSV enfeksiyonları sonrası akut bronşiyolit normal seyirden farklı olarak 1-2 haftadan uzun süreyle hışıltı sürebilir. Akut bronşiyolit sonrası havayolu hiperreaktivitesinin %60'lara varan oranlarda olduğu bildirilmiştir. Havayolu hiperreaktivitesi gelişmesinde risk faktörleri; ailede astım ve/veya allerji öyküsü, bronşiyolit ilk epizodunun uzun ve şiddetli olması, yüksek titrede RSV spesifik IgE saptanması, çocuğun solunum yollarının doğuştan dar olması ve pasif sigara içiciliği şeklinde sıralanabilir. Üçten fazla bronşiyolit atağı geçiren çocuklarda ailede atopi ve/veya allerji öyküsü varsa hasta astım yönünden değerlendirilmelidir (4). Epidemiyolojik çalışmalar, ailede atopi öyküsü olmadığı halde tekrarlayan bronşiyolit öyküsü olan çocuklarda astım görüldüğünü göstermiştir.

Bronşiyolit ile ilişkili mortalite nadir olup ABD'inde 100.000 canlı doğumda 2 olarak bildirilmiştir. Ölüm nedenleri olarak; apne, dekompanse solunumsal asidoz ve ciddi dehidrasyon sayılabilir. Mortalite ile ilişkili risk faktörleri arasında; düşük doğum ağırlığı, 5. dakika Apgar skorunun düşük olması, anne yaşının küçük olması, evlilik dışı çocuk sahibi olma ve gebelikte sigara içilmesi gösterilmiştir (16).

Tedavi

Akut bronşiyolit tedavi yaklaşımları ülkeler arasında hatta aynı ülke içerisindeki merkezler arasında bile farklılıklar göstermektedir. Kanıta dayalı, randomize kontrollü çalışmalar sonucunda oluşturulmuş uzlaşma sonuçları bulunmamaktadır. Bronkodilatatörler akut bronşiyolit tedavisinde en sık kullanılan ilaç grubu olmakla birlikte; Cochrane derlemesinde, bronkodilatatörlerin klinik skorlama üzerine olumlu etkisinin olduğu söylenmiş, ancak çalışma grubundaki bazı hastaların tekrarlayan hışıltısı olan bebekler olması nedeni ile gerçek sonuçları yansıtmadığı, bronkodilatatör tedavinin oksijen saturasyonunu düzeltme, hastaneye yatışı engelleme ve hastaneden çıkmayı kolaylaştırmada iyileştirici etkisinin olmadığı gösterilmiştir (17). İnhalasyon rasemik epinefrinin kısa süreli iyileştirici etkisinin olduğu, acil poliklinikten daha çabuk taburculuğa yol açtığı, ancak daha sonraki klinik skor, oksijenizasyon, hastaneye yatış ihtiyacı, hastanede yatış süresi, relaps oranı üzerine üstünlüğü olmadığı gösterildiğinden rutin kullanımı önerilmemektedir (18). Ülkemizde rasemik epinefrin bulunmamaktadır, yerine nebulizatör ile adrenalin (L-epinefrin) verilebilir ancak taşikardi, aritmi ve hipertansiyona yol açabileceğinden kullanımı genellikle önerilmemektedir (4). Akut bronşiyolit tedavisinde sistemik veya

inhale kortikosteroidlerin kısa ve uzun dönemli sonuçlar üzerine iyileştirici etkisinin olmadığı saptanmıştır. RSV'e bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu olup mekanik ventilasyon ihtiyacı olan çocuklarda yapılan randomize kontrollü bir çalışmada deksametazon kullanımının klinik seyir üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (1,19). İnhalasyon ribavirin tedavisinin, RSV bronşiyolitli entübe infantlarda ventilatörde kalış süresini kısalttığı, ancak mortalite üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (20). Özel bir nebulizatör ile verilen inhale ribavirin ülkemizde bulunmamaktadır. İnhalasyon ribavirinin kullanımıyla ilgili olarak güvenlik ve maliyet ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Akut bronşiyolit tedavisinde temel prensip oksijenizasyon ve hidrasyonun sağlanmasıdır. Oksijen saturasyonunun %93'ün üzerinde tutulması önerilmektedir. Nemlendirilmiş oksijen nazal kanülle (maksimum akım hızı 2 L/dakika) ya da maske ile (minimum akım hızı 4 L/dakika) verilebilir. Toler edilebilir sürece beslenmeye -özellikle anne sütü- devam edilmesi önerilmektedir. Aspirasyon riski olan durumlarda intarevöz hidrasyon sağlanmalı, bulgular ortadan kalkmaz oral beslenmeye başlanmalıdır (1,2,4). Akut bronşiyolit tedavisinde antibiyotikler rutin olarak önerilmemekte olup, sekonder bakteriyel enfeksiyonu düşündüren olgularda (toksik görünüm, yüksek ateş, lökositoz, sola kayma, radyolojik incelemede konsolidasyon varlığı) verilmesi önerilmektedir. Buhar tedavisi, öksürük şurupları ve göğüs fizyoterapisinin de tedavide etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak akut bronşiyolit tedavisinde yaklaşımın hastanın klinik özelliklerine göre düzenlenmesi ve hastalık şiddetine göre değerlendirilmesi önerilmektedir. Hafif bronşiyolitli olgularda tedavi evde uygulanabilir. Aileye hastaneye başvuru gerektirecek koşullar hakkında bilgi verilmesi, başta anne sütü olmak üzere beslenmeye devam edilmesi önerilmektedir. Antibiyotik, antihistaminik, buhar tedavisi, oral dekonjestanlar ve nazal vazokonstriktörlerin tedavide etkisi yoktur. Salbutamol süspansiyonun iyileştirici etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Orta dereceli bronşiyolit olgularında hastaneye yatış gerekebilir. Oksijen desteği verilir, monitörizasyon sağlanır, oral alamayacak durumda olan hastalara IV sıvı desteği başlanır. Hasta komplikasyonlar açısından izlenir, hışıltısı varsa inhale salbutamol veya epinefrin denenebilir. Tedavi yanıtına göre hastaneye yatış ya da evde takip önerilebilir. Ağır bronşiyolitli olguların yoğun bakım ünitelerinde takibi önerilir. İnhalasyon salbutamol, inhale epinefrin ve sistemik prednizolon denenebilir. Sürfaktan tedavisi hastanın klinik bulguları ile değerlendirilmelidir. Mekanik ventilatör ihtiyacı olan ağır bronşiyolitli olgularda sürfaktan replasmanı ile ventilatör ve yoğun bakımda kalış süresini kısaltmıştır (2,4).

Akut bronşiyolit tedavisinde yapılan çalışmalarda inhale NO, A vitamini, eritropoetin, intravenöz immunoglobulin, rekombinant human DNase, montelukast, klaritromisin, Heliol (helyum oksijen karışımı) tedavilerinin klinik etkinliği ile ilgili somut veri yoktur. Bunlar dışında özellikle RSV enfeksiyonları için hastalık bulgularının başlangıç döneminde etkili olabilecek yeni antiviral ilaçlar için çalışmalar devam

etmektedir. SiRNA alanında yapılan çalışmalarda özellikle RSV NS1, P, N, ve L genlerine karşı ajanlar ile ilgili preklinik çalışmalar devam etmektedir (21,22).

Korunma

Kapalı ortamlarda sigara içiminin engellenmesi, el yıkama ve maske kullanılması aile bireyleri ve hastane çalışanlarının uyması gerekli önemli korunma koşullarıdır. RSV enfeksiyonlarından korunmada en önemli gelişme palivizumab (human, monoklonal) tedavisinin uygulamaya geçmesidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda seçilmiş vakalarda palivizumab profilaksisinin maliyet-etkin olduğu bildirilmiştir (1). Joffe ve ark. (23) 32. gestasyon haftasında veya daha öncesinde doğan, uzun süre oksijen tedavisine ihtiyaç duyan, Ekim-Kasım aylarında taburcu edilen hastalarda palivizumab profilaksisinin RSV enfeksiyonuna bağlı hastaneye başvuru sıklığında azalma sağladığı ve maliyet-etkin olduğunu göstermişlerdir. Konjenital kalp hastalığı en sık karşılaşılan konjenital malformasyonlardan olup, palivizumab profilaksisinin konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda RSV enfeksiyonlarına bağlı hastaneye yatışlarında %45 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (24). Amerikan Pediatri Akademisi ciddi konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde palivizumab profilaksisi önermektedir (1,2).

Motavizumab, yüksek risk grubunda RSV enfeksiyonlarından korunmada kullanılması planlanan yeni kuşak, human monoklonal antikorudur. Motavizumab, RSV'nin hücreler arasında invazyonundan sorumlu RSV füzyon (F) proteinin A antijenik bölgesindeki epitopa yönelik olarak geliştirilmiştir. Motavizumab, palivizumab'dan yapısal olarak 13 amino asit farklı olup, in vitro olarak 20 kat daha potent olduğu ve daha düşük dozlarda bile etkisinin devam ettiği gösterilmiştir. Motavizumab ile yapılan Faz 3 klinik çalışmalarında RSV'ye bağlı hastaneye yatış sayısında ve RSV ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarında palivizumaba üstün olduğu gösterilmiştir (25).

RSV bronşiyolitine bağlı ciddi klinik tablolar, hastalığın risk grubunu oluşturan; düşük gestasyon haftasında ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların uzun süreli mekanik ventilasyon desteğinde yaşam süresinin uzaması, benzer şekilde ciddi konjenital kalp hastalıklarının prognozundaki gelişmeler, potansiyel RSV aşısı gerekliliğini göstermektedir. RSV genomunda anahtar rol oynayan bazı noktaların modifikasyonu (örneğin NS 1 delesyonu) yakın gelecekteki aşı aday molekülleri arasında yer almaktadır. Ancak yakın gelecekte takvime girebilecek bir RSV aşısı bulunmamaktadır (1).

Kaynaklar

1. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368: 312-22.
2. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-93.
3. Stang P, Brandenburg N, Carter B. The economic burden of respiratory syncytial virus-associated bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 95-6.

4. Cokugras H, Karadağ B, Dağlı E, Tanac R, Tanir G. Türk Toraks Derneği Akut Bronşiyolit Tanı ve Tedavi Rehberi. 2002.
5. Semple MG, Cowell A, Dove W, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005; 191: 382-6.
6. Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350: 443-450.
7. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 119-26.
8. Boivin G, De Serres G, Côté S, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 634-40.
9. Laham FR, Israele V, Casellas JM, et al. Differential production of inflammatory cytokines in primary infection with human metapneumovirus and with other common respiratory viruses of infancy. *J Infect Dis* 2004; 189: 2047-56.
10. Bosis S, Esposito S, Niesters HG, Crovari P, Osterhaus AD, Principi N. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005; 75: 101-4.
11. Christakis DA, Cowan CA, Garrison MM, Molteni R, Marcuse E, Zerr DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2005; 115: 878-84.
12. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid Based Child Health* 2006; 1: 939-47.
13. Kafetzis DA, Astra H, Tsoia M, Liapi G, Mathioudakis J, Kallergi K. Otitis and respiratory distress episodes following a respiratory syncytial virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1006-10.
14. Vogel AM, Lennon DR, Harding JE, et al. Variations in bronchiolitis management between five New Zealand hospitals: can we do better? *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 40-5.
15. Kho N, Kerrigan JF, Tong T, Browne R, Knilans J. Respiratory syncytial virus infection and neurologic abnormalities: retrospective cohort study. *J Child Neurol*. 2004; 19: 859-64.
16. Holman RC, Shay DK, Curns AT, Lingappa JR, Anderson LJ. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 483-90.
17. Kellner JD, Ohlsson A, Gadomski AM, Wang EE. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001266.
18. Hartling L, Wiebe N, Russell K, Patel H, Klassen TP. A meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the efficacy of epinephrine for the treatment of acute viral bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 957-64.
19. Patel H, Platt R, Lozano JM, Wang EE. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004878.
20. Ventre K, Haroon M, Davison C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005150.
21. Zhang W, Yang H, Kong X, et al. Inhibition of respiratory syncytial virus infection with intranasal siRNA nanoparticles targeting the viral NS1 gene. *Nat Med* 2005; 11: 56-62.
22. Bitko V, Musiyenko A, Shulyayeva O, Barik S. Inhibition of respiratory viruses by nasally administered siRNA. *Nat Med*. 2005; 11: 50-5.
23. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104 (3 Pt 1): 419-27.
24. Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2004; 114: 1606-11.
25. Weisman LE. Motavizumab, a second-generation humanized mAb for the prevention of respiratory syncytial virus infection in high-risk populations. *Curr Opin Mol Ther*. 2009; 11: 208-18.

Çocuklarda Dirençli Gram Pozitif Enfeksiyonlar (MRSA, VISA, VRSA) ve Tedavisi

Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Positive Infections (MRSA, VISA, VRSA) in Children

Mustafa Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Özet

Staphylococcus aureus bakteremi, enfektif endokardit, osteomyelit, artrit, selülit ve pnömoni gibi ciddi ve hayatı tehdit eden enfeksiyonlarda hem hastane hem toplum kaynaklı olanların en önemli nedenlerinden biridir. Metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) oksasilin minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) >4 mcg/mL olarak tanımlanır ve bütün dünyada hem toplum kaynaklı hem de sağlık bakımı ilişkili enfeksiyonlarda giderek artan oranda görülür. Çocuklarda özellikle hayatı tehdit eden invazif MRSA enfeksiyonlarında vankomisin seçilecek tedavidir. Toplum kaynaklı MRSA suşlarının bir bölümü klindamisin ve trimetoprim-sulphametoksazol (TMP-SMX) duyarlıdır. MRSA kolonizasyon ve enfeksiyon prevalansının yüksek (>%10) olduğu ve klindamisin direnç prevalansının düşük olduğu (<%10) klindamisin ampirik tedavide kullanılabilir. Vankomisin orta düzeyde duyarlı olduğu *S. aureus* (VISA) vankomisin MIC düzeyi 4-8 mg/ml ve vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) MIC düzeyi >16 mg/ml olarak tanımlanır. VISA suşları linezolid, kloramfenikol, gentamisin, rifampisin, TMP-SMX ve tetrasikline değişen derecelerde duyarlılık gösterebilir. VISA ve VRSA suşları genellikle linezolid, quinopristin/dalfopristin ve daptomisine duyarlı bulunmuştur ancak çocuklardaki quinopristin/dalfopristin ve daptomisin konusundaki klinik deneyim kısıtlıdır.

(Çocuk Enf Derg 2009; 3: (Özel Sayı 1): 65-9)

Anahtar kelimeler: Dirençli gram pozitif enfeksiyonlar, tedavi, MRSA, VISA, VRSA

Summary

Staphylococcus aureus is a leading cause of both community and hospital acquired severe and life threatening infections such as bacteremia, infective endocarditis, osteomyelitis, arthritis, cellulitis, and pneumonia. Methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) is defined as oxacillin minimum inhibitory concentration (MIC) >4 mcg/mL, and has increased in prevalence worldwide as both a healthcare-associated and a community-associated pathogen. Vancomycin is the treatment of choice for all invasive MRSA infections especially in life threatening ones in children. A number of community associated MRSA isolates remain susceptible to clindamycin and trimethoprim/sulphametoxazole (TMP-SMX). In communities the prevalence of MRSA colonization and infection is high (>10 percent) and the prevalence of clindamycin resistance is low (<10 percent) clindamycin may be used for empiric therapy.

Vancomycin intermediate *S. aureus* (VISA) is defined as a vancomycin MIC 4 to 8 mcg/mL and vancomycin resistant *S. aureus* (VRSA) MIC >16 mcg/mL. VISA strains have variable susceptibility patterns to linezolid, chloramphenicol, gentamycin, rifampin, TMP-SMX and tetracycline. VISA and VRSA isolates have usually been found susceptible to linezolid, quinopristin/dalfopristin and daptomycin. However clinical experience of quinopristin/dalfopristin and daptomycin in children are limited. (*J Pediatr Inf 2009; 3: (Suppl 1): 65-9*)

Key words: Resistant gram positive infections, therapy, MRSA, VISA, VRSA

Geliş Tarihi: 01.04.2009

Kabul Tarihi: 25.04.099

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Mustafa
Hacımustafaoğlu
Uludağ Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı,
Görükle, Bursa, Türkiye
Tel: +90 224 442 88 75
Fax: +90 224 442 87 49
E-mail:
mkemal@uludag.edu.tr

Staphylococcus aureus'larda Direnç Durumuna Genel Bakış:

S. aureus da metisilin resistansı MIC \geq 4 mcg/mL olarak tanımlanır. Oksasilin ve metisilin dirençli suşlar bütün betalaktamlara dirençlidir (Ceftobiprole hariç). Amerikan Toraks Derneği

(ATS), erişkinlerde ventilatör ilişkili pnömoni (VIP) de vankomisin eşit konsantrasyonlarının 15-20 mcg/mL olmasını önerir. Bu durum özellikle vankomisin MIC düzeyi büyük bir mcg/mL olan suşlar için daha önemlidir.

Toplum kaynaklı (TK) *S. aureus* enfeksiyonlarında son yıllarda metisilin dirençli *S. aureus*

(MRSA) oranı giderek artmakta buna bağlı olarak ampirik tedavi yaklaşımları da değişebilmektedir. ABD de bir çalışmada 2004 yılından sonra toplum kaynaklı *S. aureus* suşlarının %75 in fazlasında MRSA saptanmıştır (1,2). *S. aureus* makrolid rezistansı iki farklı yolla gelişir. Birincisi, Mef A geni tarafından kodlanan atın pomması mekanizması; ABD'de en sık direnç tipi olup makrolitlere (14,15 karbon üyeli) direnç gösterir, bu direnç mekanizmasında klindamisin veya streptogramin B'ye direnç gözlenmez. İkinci direnç mekanizması erm geni ile kodlanan hedef ribozomal RNA değişimi yolu ile olur. Bu direnç mekanizması esas olarak hastane kaynaklı (HK) MRSA enfeksiyonlarında görülür. Fakat TK MRSA enfeksiyonlarının %5-30 kadarında karşımıza çıkabilir. Bu tip dirençte makrolit linkozamit (klindamisin gibi) ve streptogramin B direnci vardır (MLS fenotipi) MSL (B) fenotipi ya yapısal (constitutively) şeklinde (eritromisin ve klindamisin baştan olan direnç) veya indüklenebilir direnç şeklinde olabilir. Bu indüklenebilir dirençte suşlar invitro olarak makrolide dirençli ama klindamisine duyarlı görülebilir. Ancak hastaya makrolit veya klindamisin verilmesiyle süreç içerisinde klindamisin direnci indüklenir. Makrolit direnci klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında saptanabilir (1-3). Makrolit eflüks direnci (mef geni ilişkili direnç) eritromisin diskinin etrafında tam inhibisyon zonu gösterir. Yapısal MLS (B) direnci eritromisin ve klindamisine tam direnç gösterir. İndüklenebilir MLS (B) fenotip direnci eritromisine tam direnç zonu gösterir ama klindamisin disk zonu etrafında bulunt (iki disk arasında; D zonu) bir inhibisyon zonu gösterir. İndüklenebilir MLS (B) direnci klindamisine dirençli olarak kabul edilmelidir (2,4).

MRSA'larda klindamisine yukarıda belirtildiği üzere tedavi sırasında direnç gelişebilir (makrolit-linkozamit-streptogramin B; MLS direnci) MLS direnci gösteren MRSA suşları çoğu standart kültür yöntemlerinde eritromisine dirençli klindamisine duyarlı görülebilir. Fakat bu durum D testi kullanarak gösterilebilir. Suşun D zonu pozitif ise klindamisin vermemek gerekir. Bu durum özellikle antibiyotiklerin yeterince temas edemediği bölge enfeksiyonu ve çok sayıda bakterinin bulunduğu enfeksiyonlar için daha önemlidir (5).

S. aureus'larda son yıllarda vankomisin intermediate (VISA) ve vankomisin dirençli (VRSA) suşlar gelişmeye başlamıştır. VISA ve VRSA ile ilişkili *S. aureus* vankomisin direnci ve duyarlılığı 2006 yılında klinik ve laboratuvar standartları enstitüsü tarafından değiştirilmiştir (6,7). Buna göre vankomisin duyarlı *S. aureus*; ≤ 2 mcg/mL (önceki kriter ≤ 4 mcg/mL), vankomisin intermediyet *S. aureus* (VISA); 4-8 mcg/mL (önceki 8-16 mcg/mL), vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA) ≥ 16 mcg/mL (önceki 32 mcg/mL) olarak belirlenmektedir. Vankomisin intermediyet ve dirençli *S. aureus*'lar aynı zamanda glikopeptit orta düzeyde duyarlı veya dirençli *S. aureus* olarak kabul edilir (GISA veya VISA) (8,9).

Riskli ve zor tedavi edilme riski olan olgularda uzun süreli vankomisin kullanmak VISA için risk faktörü olarak kabul edilir. Özellikle vankomisin tedavisi altında kateter veya benzeri enfekte materyaller olduğunda VISA riskini azaltmak için enfekte materyalleri çıkarmak özellikle önemlidir. MRSA tedavisinde bu yapılmadan, özellikle uzamış kültür pozitiflikleri devam ediyorsa vankomisin kullanmaya devam edilmesi VISA ve VRSA gelişimini uyarır.

Çocuklardaki VISA enfeksiyonlarında optimal tedavi henüz tanımlanmamıştır. Seçilecek antibiyotikler invitro duyarlılık testlerine göre verilir. VISA suşları değişken duyarlılık özelliği gösterebilir; linezolid kloramfenikol, gentamisin, rifampisin, TMP-SMX, tetrasiklin duyarlı olabilir (10). VISA suşları daptomisine veya quinupristin-dalfopristine duyarlı olabilir. Ancak çocuklardaki klinik deneyim kısıtlıdır (11,12). VRSA suşları da genellikle linezolid quinupristin-dalfopristin ve daptomisine duyarlı bulunmuştur. VRSA'lar bunlar dışında kültür antibiyogramda başka ajanlara da duyarlı çıkabilir ve tedavide bu ajanların eklenmesi veya verilmesi dikkate alınabilir.

İnvazif MRSA, VISA ve VRSA Tedavi Yaklaşımı

Vankomisin

MRSA enfeksiyonlarının tedavisinde vankomisin seçilecek ajandır. Vankomisin hücre duvar sentezini inhibe eden glikopeptid bir antibiyotiktir. Vankomisine alerjik olan veya tolere edemeyen hastalara diğer alternatifler (linezolid, quinopiristin/dalfopristin veya daptomisin, hayati risk olmayan enfeksiyonlarda eğer duyarlı ise TMP-SMX, klindamisin de verilebilir) verilebilir. Gereken durumlarda gentamisin veya rifampisin ile kombine tedavi verilebilir.

Vankomisin, 72 saatten uzun süre verildiğinde serum konsantrasyonunun izlenmesi önerilir. Hayati tehdit eden invazif enfeksiyonlarda (sepsis, MSS enfeksiyonları, endokardit gibi) veya VISA suşlarında bir veya daha fazla kombine ajanla (gentamisin, rifampisin gibi) kombine verilebilir. Vankomisin MRSA da seçilecek ajan olmasına rağmen MSSA da betalaktamlardan daha az aktiftir. Bu nedenle kültür sonuçları MSSA'yı gösterdiği takdirde duyarlı bir betalaktam verilmesi uygundur (13-15).

Klindamisin

Klindamisin toplum kaynaklı duyarlı MRSA enfeksiyonlarında (pnömoni, septikardit, osteomyelit gibi) tedavi verilebilir. Oral emilimi iyidir, bu nedenle gereken durumlarda tedavi ağızdan tamamlanabilir. Klindamisin hayati tehdit etmeyen toplum kaynaklı *S. aureus* enfeksiyonlarında başlangıç ampirik tedavi seçeneği olarak da verilebilir (toplumda MRSA kolonizasyon ve enfeksiyon oranı %10 unun üzerinde ve klindamisin rezistansı %10 unun altında olduğu sürece). Klindamisin; toplumda yüksek oranda (>%10) indüklenebilir klindamisin direnci saptandığı durumlarda tedavi başarısızlığı riski nedeni ile ampirik

tedavide verilmemelidir. Klindamisin ayrıca çok suşlar dirençli olduğu için riskli HK-MRSA enfeksiyonlarında da verilmemelidir (16-20).

TMP-SMX

TMP-SMX ciddi MRSA enfeksiyonlarında çocuklarda ancak duyarlı ise ve seçilmiş vakalarda verilebilir. Ancak TMP-SMX hayatı tehdit eden MRSA enfeksiyonlarında seçilmemelidir. Randomize ve ciddi *S. aureus* enfeksiyonlarını değerlendirildiği bir çalışmada TMP-SMX vankomisininden daha az oranda bakteriyolojik kür sağlamıştır (%86 ya %98) (21).

Linezolid

Linezolid bir oksazolidinon grubu antibiyotiktir, ribozomal 50S başlangıç kompleksine etki ederek bakteriyel protein sentezini bozar. Bağlanma yeri makrolitlerden farklıdır. *S. aureus* karşı bakteriyostatiktir. MRSA için MIC değeri 4 mg/mL dir. Erişkinlerde yapılmış randomize bir çalışmada ciddi MRSA enfeksiyonlarında vankomisine benzer etkinlikte bulunmuştur (22). Çocuklardaki dozu erişkinlerden farklılık gösterebilir. Farmokinetik bir çalışmada çocuklarda (1-12 yaş, ortalama 3 yaş) 10 mg/kg 12 saatte bir iv veya oral doz sonrası, pik ve eşit konsantrasyonlar 9.5 ve 0.8 mcg/mL bulunmuştur (23). Bu dozlar (pik düzeyler) erişkinlerden (pik düzeyler; 18-20 mcg/mL aynı dozlarda) daha düşük bulunmuştur. Linezolid kleriensi ≤ 11 yaşta ≥ 12 yaşa göre daha hızlıdır. Bu nedenle ≤ 12 yaşta günde üç kez 10 mg/kg/doz, ≥ 12 yaşta günde iki kez 10 mg/kg/doz verilir. Linezolid çocuklarda vankomisin kadar etkili bulunmuş ve daha iyi tolere edilmiştir (24).

Linezolid çoğu *S. aureus* suşları için bakteriyostatiktir. Çocuklarda özellikle MRSA tarafından oluşturulan HK pnömoni ve komplike deri enfeksiyonları kullanım için FDA endikasyonu vardır (24,25). Linezolid kullanımı, bebek ve çocuklardaki vankomisin dirençli veya vankomisinin verilemediği MRSA gibi gram pozitif enfeksiyonların (vankomisin dirençli Enterokok, MRSA, VISA, VRSA, MRSE, PRP ye bağlı ciddi enfeksiyonlar) tedavisinde de FDA tarafından onaylıdır (26). <34 hafta prematürelere ilk bir hafta 10 mg/kg/doz, günde 2 kez, birinci haftadan sonra 10 mg/kg/doz, günde 3 kez verilmesi önerilir (27). Linezolid oral emilimi iyidir (biyoyararlanımı %100), proteine bağlanma oranı yüksek değildir (%31), 2 saatten önce plazma pik seviyesine ulaşır, t_{1/2} si 4-6 saattir. MSS (plazma düzeyinin %70'i) dahil dokulara dağılımı iyidir (28). Ciddi MRSA ve VRE enfeksiyonlarında linezolidin klinik etkinliği %73.3, mikrobiyolojik kür oranı %82.4 olarak bulunmuştur (29,30). Linezolid çocuklardaki ciddi ve duyarlı MRSA enfeksiyonlarında vankomisine alternatiftir. Gereken durumlarda (VISA gibi) gentamisin veya rifampisin ile kombine edilebilir. Gereken durumlarda ardışık tedavi şeklinde tedavi oral olarak tamamlanabilir (17). 12

yaşın altındaki 321 MRSA'lı hastanede yatan ciddi enfeksiyonlu çocukta yapılan randomize bir çalışmada (gram pozitif pnömoni, bakterimi veya komplike deri enfeksiyonu olan) linezolid ve vankomisin verilmiştir. Linezolid ve vankomisin için klinik kür oranı benzer ve sırasıyla %79 ve %74 bulunmuştur (24). Çocuklardaki bir başka çalışmada MRSA larda klinik kür sırasıyla %94 ve %90 bakteriyolojik kür %88 ve %90 saptanmıştır (31). Yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada linezolid iyi tolere edilmiş ve resistan gram pozitif enfeksiyonlarda vankomisin kadar etkili bulunmuştur (32). Linezolidin yan etkileri bulantı kusma döküntü trombostepeni daha az sıklıkla da optik nörit nöropati ve metabolik asidoz bildirilmiştir. Tedavi süresi 2 haftayı geçen durumlarda tam kan sayımı durumu değerlendirilmelidir (10).

Çocuklardaki başlıca yan etkiler, ishal, kusma, baş ağrısı, transaminaz yüksekliği ve döküntü (%6-10), daha nadir olarak reverzibl trombositopeni (genellikle tedavinin 2.haftasından sonra), reverzibl kemik iliği supresyonu olabilir (33,34). Çocuklarda trombositopeni komplikasyonu erişkinlerden daha azdır ancak linezolid verilen çocuklarda haftalık tam kan sayımı yapılmalıdır. Linezolid monoamin oksidaz inhibitörü olması nedeniyle bazı adrenerjik ilaçların etkileri artabilir (linezolid alan çocuklarda fenilpropanolamin ve psödoefedrin verilmemeli veya dikkatle verilmeli veya doz azaltılması uygundur) (35). Linezolid ülkemizde mevcuttur (Zyvoxid; 600 mg 10 tablet, ve 600 mg/ 300 mL iv). Parenteral uygulama; 30-120 dakika iv perfüzyonla verilir. Ülkemizde oral süspansiyon (100 mg/5 mL) formu yoktur.

Quinupristin-dalfopristin

Quinupristin-dalfopristin bir streptogramin antibiyotiktir. Vankomisin resistan enterekokal enfeksiyonlar ve erişkinlerdeki MSSA tarafından oluşturulan komplike deri enfeksiyonlarında FDA onaylıdır. MRSA ve VISA'ya aktivitesi vardır. Nadiren MRSA rezistansı bildirilmiştir (36). Betalaktamlar ile sinerji, vankomisin ile aditif etki gösterir (37,38). Çocuklarda ciddi MRSA Enfeksiyonlarında vankomisine alternatif olabilir. Çocuklardaki VISA enfeksiyonlarında gentamisin veya rifampisinle kombine edilebilir. Quinupristin-dalfopristinin çocuklardaki kullanımı konusundaki bilgiler azdır (13,39). Santral venöz yolla verilir. Yan etkileri arasında hiperürisemi miyalji artralji, bulantı, kusma sayılabilir.

Daptomisin

Siklik bir lipopeptit antibiyotiktir. Bakteri hücre duvarı depolarizasyonu ile bakterisidal etki gösterir. Akciğer surfaktanı tarafından inhibe edildiği için akciğer enfeksiyonlarında verilmez (40,41). 18 yaş üzerinde FDA onayı vardır. Bir retrospektif çalışmada 16 çocukta invazif gram pozitif bakteriyel enfeksiyon da (vankomisin, klindamisin, rifam-

pisin, aminoglikozit, linezolid gibi ilaçların en az ikisinin kombinasyonuna yanıt vermeyen disemine *S. aureus* enfeksiyonu ve persistan bakteriyemisi olan olgularda) daptomisin değerlendirilebilen 7 olgunun 6 sında bakteriyoloji kür oluşturmuştur (11). Bu çalışmada ≥ 4 gün devam eden persistan bakteriyemi daptomisin tedavisi için endike kabul edilmiştir.

Kaynaklar

- Kaplan SL, Hulten KG, Gonzalez BE, et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1785-91.
- Kaplan SK, Section Editor Edwards MS, Torchia MM. Treatment of *Staphylococcus aureus* bacteremia in children. www.uptodate.com (Last literature review version 17.1: Jan 2009 This topic last updated: July 31, 2008).
- Szczesiul JM, Shermock KM, Murtaza UI, Siberry GK. No decrease in clindamycin susceptibility despite increased use of clindamycin for pediatric community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 852-4.
- Fiebelkorn KR, Crawford SA, McElmeel ML, Jorgensen JH. Practical disk diffusion method for detection of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4740-4.
- Panagea S, Perry JD, Gould FK. Should clindamycin be used as treatment of patients with infections caused by erythromycin-resistant staphylococci? *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 581-2.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)/National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth informational supplement. NCCLS document M100-S16. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA 2006.
- Tenover FC, Moellering RC Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1208-15.
- Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 135-6.
- Update: *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 813-5.
- Kaplan SK, Section Editor Edwards MS, Torchia MM. treatment of invasive methicillin resistant *staphylococcus aureus* infection in children. www.uptodate.com (Last literature review version 17.1: Jan 2009 This topic last updated: February 3, 2009). Accessed on 04.04.2009.
- Ardura MI, Mejias A, Katz KS, et al. Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1128-32.
- Jevitt LA, Smith AJ, Williams PP, et al. In vitro activities of daptomycin, linezolid, and quinupristin-dalfopristin against a challenge panel of staphylococci and enterococci, including vancomycin-intermediate staphylococcus aureus and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Microb Drug Resist* 2003; 9: 389-93.
- American Academy of Pediatrics. *Staphylococcal infections*. In: Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed, Pickering, LK (Ed), American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL 2006. p.598.
- Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998; 339: 520-32.
- Gonzalez C, Rubio M, Romero-Vivas J, et al. Bacteremic pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: A comparison of disease caused by methicillin-resistant and methicillin-susceptible organisms. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1171-7.
- Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD, et al. Clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 530-4.
- Kaplan SL. Treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 457-8.
- Hulten KG, Kaplan SL, Gonzalez BE, et al. Three-year surveillance of community onset health care-associated staphylococcus aureus infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 349-53.
- Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing inducible clindamycin resistance in vitro. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1257-60.
- Zaoutis TE, Toltzis P, Chu J, et al. Clinical and molecular epidemiology of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections among children with risk factors for health care-associated infection: 2001-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 343-8.
- Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med* 1992; 117: 390-8.
- Stevens DL, Herr D, Lampiris H, et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1481-90.
- Kaplan SL, Patterson L, Edwards KM, et al. Linezolid for the treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized children. Linezolid Pediatric Pneumonia Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 488-94.
- Kaplan SL, Deville JG, Yogev R, et al. Linezolid versus vancomycin for treatment of resistant Gram-positive infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 677-86.
- Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 135-42.
- Tan TQ. Update on the use of linezolid. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 955-6.
- Jungbluth GL, Welshman IR, Hopkins NK. Linezolid pharmacokinetics in pediatric patients: an overview. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 153-7.
- Narang M, Gomber S, Linezolid. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 1129-32.
- Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 2001; 358: 1975-82.
- Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 159-68.
- Kaplan SL, Afghani B, Lopez P, et al. Linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 178-85.
- Deville JG, Adler S, Azimi PH, et al. Linezolid versus vancomycin in the treatment of known or suspected resistant gram-positive infections in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 158-63.
- Saiman L, Goldfareb J, Kaplan SA, Wible K, Edege-Padbury B, Naberhuis-Stehouwer S, Bruss JB. Safety and tolerability of linezolid in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 193-200.
- Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, et al. Haematological effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2723-6.

35. Çelebi S. Linezolid. Çocuk Enf Derg 2007; 1: 68-9.
36. Werner G, Cuny C, Schmitz FJ, Witte W. Methicillin-resistant, quinupristin-dalfopristin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced sensitivity to glycopeptides. J Clin Microbiol 2001; 39: 3586-90.
37. Eliopoulos GM. Quinupristin-dalfopristin and linezolid: evidence and opinion. Clin Infect Dis 2003; 36: 473-81.
38. Vouillamoz J, Entenza JM, Feger C, et al. Quinupristin-dalfopristin combined with beta-lactams for treatment of experimental endocarditis due to *Staphylococcus aureus* constitutively resistant to macrolide-lincosamide-streptogramin B antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 1789-95.
39. Loeffler AM, Drew RH, Perfect JR, et al. Safety and efficacy of quinupristin/dalfopristin for treatment of invasive Gram-positive infections in pediatric patients. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 950-6.
40. Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. Clin Infect Dis 2004; 38: 994-1000.
41. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh AD, et al. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. J Infect Dis 2005; 191: 2149-52.

Çocuklarda Dirençli Gram Negatif Bakteri Enfeksiyonları ve Tedavisi

Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections in Children

Necdet Kuyucu

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin, Türkiye

Özet

Gerek toplum gerekse hastane kökenli enfeksiyonların değişen epidemiyolojisi ile birlikte mikrobiyal direnç paternlerinin de hızla değiştiği gözlenmektedir. Antimikrobiyal dirençteki gittikçe artan bu korkutucu sorun antibiyotik tedavisinin optimal düzeyde nasıl yapılacağı konusunda dikkatlerin toplanmasına yol açmıştır. Son zamanlardaki epidemiyolojik çalışmalar *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, ve *Acinetobacter spp.* gibi gram negatif bakterilerin sebep olduğu nosokomial enfeksiyonlar da artış olduğunu göstermektedir. Bu organizmalara karşı optimal tedavi başlangıçta ampirik antibiyotik seçimi ile başlar. Sürveyans verileri, hastane ve ünite antibiogram sonuçları bu konuda yol göstericidir. Bu makalede çocuklarda sıkça rastlanan hastane kökenli bazı gram negatif bakteri enfeksiyonlarının direnç paternleri ve tedavi yaklaşımları bu perspektif ile kısaca ele alınacaktır. (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 70-4)

Anahtar kelimeler: Çok ilaca dirençli gram-negatif bakteriler, antimikrobiyal tedavi, nosokomial enfeksiyonlar, pediatrik enfeksiyonlar

Summary

With the changing epidemiology of either community-acquired or nosocomial infections, microbial resistance patterns have been rapidly changing. The increasingly daunting problem of antimicrobial resistance has led to an intense focus on optimization of antibiotic therapy. Recent epidemiological studies suggest an increase in nosocomial infections caused by gram-negative bacteria, particularly *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter spp.* Optimization of therapy against these organisms starts with the initial empirical antibiotic choice. Surveillance data and hospital or unit antibiograms may inform this decision. Several nosocomial pediatric infectious diseases that some gram-negative bacteria will be reviewed briefly in this article with regard to microbial resistance patterns and treatment approaches.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 70-4)

Key words: Multi-drug resistance gram negative bacteria, antimicrobial treatment, nosocomial infections, pediatric infections

Antimikrobiyal direnç son birkaç dekattır tüm dünyada hastanede yatan hastalarda anlamlı derecede artmıştır. Bu trendi önleme çabalarına rağmen birçok antimikrobiyal ajana direnç artmaya devam etmiştir ve yeni direnç mekanizmaları ortaya çıkmıştır. Son 15-20 yıldır hemen hemen tüm antimikrobiyal ajanlara dirençli gram pozitif bakterilerdeki direnç (MRSA, VRE, VRSA gibi) iyi bilinmektedir. Gram pozitif bakterilere bağlı enfeksiyonlara karşın hastanelerde, özellikle kritik hastalarda yüksek oranda morbidite ve mortaliteye yol açan gram negatif bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonlar da ilgi çekmeye başlamıştır (1). Günümüzde çok ilaca dirençli (ÇİD) gram negatif bakteriler, erişkin hastalar kadar hastanede yatan

çocukları da tehdit eden çok önemli bir sorundur. Bu sorun hastanede yatan çocuklarda mortalitenin artmasına sebep olabildiği gibi ilave mali yüke de neden olmaktadır.

Antibiyotik direnci evrimin ve bakteri genetiğinin doğal bir ifadesi olmasına rağmen çeşitli faktörler kalıtsal bakteri potansiyelinin artmasına ve yayılmasına katkıda bulunur. Direnç gelişiminin en önemli nedenlerinden birisi antibiyotiklerin aşırı ve uygunsuz kullanımınıdır. Gram pozitif bakterilerle ilgili son zamanlarda yapılan bir çalışmada hastanelerde vankomisin'in %60'nın rehberlere uygun olarak kullanılmadığını göstermiştir (2). Bu nedenle vankomisin intermediate ve dirençli *S. aureus* suşlarının son zamanlarda

Geliş Tarihi: 16.04.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Necdet Kuyucu
Mersin Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı
Mersin, Türkiye
Tel: +90 324 337 43 00
E-mail:
nkuyucu@yahoo.com

artışı sürpriz değildir. Diğer faktörler olarak enfeksiyon kontrol önlemlerine yeterince uyulmaması, yoğun bakımda bulunma, altta yatan hastalığın ağırlığı, hastanede geçen gün sayısı, hastanede daha önceden ÇİD bakteri kolonizasyonu ve hastaya uygulanan invazif girişimler sayılabilir (3).

Gram negatif bakteriler hastanede ve toplumda kazanılmış enfeksiyonların en önemli nedenlerindedir. Çocuklarda sıklıkla karşılaşılan gram negatif nosokomial etkenler *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia* ve *Enterobacter* türleri), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* türleri, *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Burkholderia cepacia* dir. Bu organizmaların sebep olduğu enfeksiyonların birçoğu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ve çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda meydana gelir. Malignite, immünsüpresif hastalıklar, yanık, prematürite gibi altta yatan hastalıklar, intravasküler ve/veya santral sinir sistemi kateteri, mekanik ventilasyon ve üriner kateterizasyon bu organizma enfeksiyonlarının gelişmesi için başlıca risk faktörleridir (3).

Dirençli Enterobacteriaceae Enfeksiyonları ve Tedavisi

Başta *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* türleri ve *Proteus mirabilis* olmak üzere *Enterobacteriaceae* hastane enfeksiyonlarının önemli üyeleri arasındadır. Ülkemizde 21 hastane verilerine göre hastane enfeksiyonlarından *E. coli*'nin %7-25.9, *Klebsiella* türlerinin %0-20, *Enterobacter* türlerinin %2.1-24 ve diğer *Enterobacteriaceae* üyelerinin %2.5-23 oranlarında sorumlu olduğu saptanmıştır (4). Tüm dünyada 2000'li yılların başına kadar 3. jenerasyon dirençli *Enterobacteriaceae* türlerinde artış bildirilirken, alınan önlemler sonucunda bu tarihlerden bu yana dirençli türlerde az da olsa azalmanın olduğu bildirilmektedir. European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) 2001- 2004 arasında 3. jenerasyon sefalosporin dirençli *E. coli*'nin %1.5'den %2.9 çıktığını dökümanete etmiştir (5). Benzer şekilde Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection Program Avrupa'da 1997-2004 arasında seftazidim ve sefepim duyarlı *E. coli* ve sefepim duyarlı *Klebsiella* türlerinin azaldığını göstermiştir (6). *Enterobacteriaceae* nasokomiyal enfeksiyonların %30'nun etkeni olup üriner sistem enfeksiyonlarının %46'sının (özellikle *E. coli*), pnömonilerin %30'unun, cerrahi alan enfeksiyonlarının %24'ünün, kan dolaşımı enfeksiyonlarının (sepsis ve özellikle yenidoğanlarda menenjit) %18'inin sorumlusu olarak bildirilmektedir (7).

Gram-negatif bakteriler öncelikle salgıladıkları beta-laktamaz'lar aracılığı ile antibiyotiklere direnç geliştirirler. Beta-laktamaz'lar dört sınıfa ayrılır (A-D). A-C sınıfı beta-laktamazlar aminoasit ve nükleotid dizilimleri bazında tanımlanırken D sınıfı beta-laktamaz'lar oksasillidin-hidrolize

eden enzim (OXA) içeriklerine göre tanımlanırlar. A sınıfı enzimler *Enterobacteriaceae* grubu gram negatif bakteriler de yaygın olarak bulunur. Çok önemli A sınıfı enzimler TEM-1 ve SHV-1 dir ve özellikle penisilinleri hidrolize ederler. TEM-1 *E. coli*'den kaynaklanan plazmid aracılıklı bir beta-laktamaz iken SHV-1 *K. pneumoniae*'dan orjin alan plazmid aracılıklı veya kromozomal kaynaklı bir beta-laktamazdır (8). C sınıfı beta laktamaz, beta laktamazlara dirençli sefoksitin ve imipenem gibi antibiyotikleri hidrolize edebilen ve betalaktamaz inhibitörleri (klavulanik asit, sulbaktam gibi) ile inaktive edilemeyen kromozomal metallo-beta laktamazdır. Çok iyi bilinen C sınıfı enzim indüklenebilir kromozomal AmpC enzimidir. Bu enzim *Enterobacter*, *Serratia* ve *Citrobacter*'in bazı türlerinde ve indol pozitif *Proteus*'da tespit edilmiştir(9). D sınıfı enzime örnek ise *E. coli*'lerde bulunan OXA-1 verilebilir. 1983'de, TEM, SHV ve OXA enzimlerinin aktif yerlerindeki nokta mutasyonları sonucu ortaya çıkan, plazmid tarafından kodlanan *K. pneumoniae* ve *Serratia marcescens* de yaygın olan bir grup genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) tanımlandı. GSBL oksimino yan zincire sahip (seftazidim, seftriakson, sefotaksim gibi) geniş spektrumlu sefalosporinleri ve oksimino monobaktam antibiyotikleri (aztreonam) hidrolize ederler. Ancak bu enzimler beta-laktamaz inhibitörlerine karşı duyarlıdır. Ayrıca imipenem ve meropenem gibi karbapenemlere de hassastır. GSBL salgılayan gram negatiflerin sıklığı son yıllarda iyice artış göstermeye başlamıştır. Biedenbach et al. genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan *Klebsiella* türlerinin <1 yaş çocuklarda %41.7, 1-12 yaş çocuklarda %31.3 bildirmektedir (10). GSBL salgılayan bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde beta-laktam+ beta-laktamaz inhibitörleri ve karbapenemler kullanılabileceği gibi 4. jenerasyon sefalosporinlerde (sefepim) kullanılabılır. Ancak yüksek inokulum (>10⁶ organizma/mL) olduğunda etkinliği azalabilir. İndüklenebilir Amp-C üreten organizma enfeksiyonların da tedavi sorun oluşturur. Çünkü bu organizmalar başlangıçta duyarlı olsa bile beta-laktam antibiyotiklerle karşılaştıklarında enzimi bol miktarda üretmeye başlar ve tedavi sırasında direnç gelişir (özellikle Amp-C tip 1 beta laktamaz üreten *Enterobacter* türlerinde). GSBL üreten organizmalarla karşılaştırıldığında indüklenebilir Amp-C üreten bakteriler sefamisinlere ve beta-laktamaz inhibitörlerine in vitro duyarlılık göstermezler. Ayrıca diğer sınıf antimikrobiyal ajanlara da sıklıkla dirençlidirler. Bu bakterilere karşı sefepim 3. jenerasyon sefalosporinlere göre enzimi daha az indüklemesine rağmen afinitesi azdır. Sefepime ilave olarak karbapenemler, kinolonlar ve aminoglikozidler genellikle etkilidirler. Antibiyotik direnci prevalansının yüksek olması ve tedavi esnasında hızla direnç gelişebilmesi nedeniyle birçok eksper Amp-C üreten organizmaların tedavisinde etkili iki ajanın birlikte kullanılmasını önermektedir (3).

Karbapenemler gram negatif bakterin sebep olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla son çare olarak

kullanılırlar. *Enterobacteriaceae* karbapenem direnci genellikle nadirdir. Ancak beta-laktamaz üretimi ile birlikte dış membran protein eksikliği sonucu direnç gelişebilir. KPC olarak adlandırılan yeni tip bir beta laktamaz bazı *Enterobacteriaceae* yaygın olarak bulunmaya başlamıştır. Bazı *Enterobacteriaceae* ise metallo beta laktamazlar (MBLs) üretmektedir. Hem KPCs hem de MBLs karbapenemler dahil tüm beta-laktam antibiyotiklere direnç gelişimine yol açar. Bu durumda polimiksinler veya tigesiklin tek tedavi seçeneğidir (11).

Çok İlaça Dirençli *Pseudomonas aeruginosa* Enfeksiyonları ve Tedavisi

Günümüzde *P. aeruginosa* nosokomiyal bakteriyemisinin, invazif aletlerle ilişkili enfeksiyonların, mekanik ventilasyon ilişkili pnömoninin, yanıklı hastalarda gelişen enfeksiyonların, immün yetmezliği olan veya olmayan hastalardaki cerrahi enfeksiyonların ve nötropenik hastalardaki öldürücü bakteriyemi veya sepsisin en önemli nedeni olan oldukça virülan bir mikroorganizmadır. Tüm dünyada ÇİD nosokomiyal klonların ortaya çıkması *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının kaygı verici prognozuna anlamlı ölçüde katkıda bulunmuştur. ÇİD suşların sebep olduğu enfeksiyonlarda mortalite oranının üç kat, sekonder bakteriyemi oranının dokuz kat daha fazla olacağı, hastanede yatma süresinin iki kat artacağı ve önemli ölçüde maliyetin artacağı bildirilmektedir(12).

Hali hazırda mevcut antipsödomonal antibiyotikler tikarsilin/klavulanat, seftazidim, aztreonam, sefepim, imipenem, meropenem, piperasilin-tazobaktam, aminoglikozidler ve siprofloksasin dir. *P. aeruginosa* genomunun büyüklüğü ve değişkenliğinden dolayı çeşitli direnç mekanizmaları aynı zamanda bulunabilir ve değişik antipsödomonal ajana karşı kros-rezistans gelişimine neden olabilir (13). Spesifik olarak penisilinazlar, sefalosporinazlar ve karbapenemazlar beta-laktamlara karşı çok sık görülen direnç mekanizmalarıdır. Metallo-beta-laktamazlar (C sınıfı beta-laktamaz, sayıları 36) karbapenemler dahil aztreonam hariç tüm beta-laktamları hidrolize edebilirler. Çeşitli efflux pompası ve bakteri hücre duvarında porin kanallarının azalması florokinolonlar direncine de yol açabilen diğer önemli direnç mekanizmalarıdır. Diğer taraftan beş plazmidin aracılık ettiği asetilazlar ve adenilazlar ve ribozomal metilasyon aminoglikozidleri modifiye ederek aktivitelerini nötralize edebilirler (14).

P. aeruginosa suşlarının çeşitli antibiyotiklere karşı gösterdiği direnç tüm dünyada gittikçe artmaktadır. ABD’de NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance) verilerine göre izolatların %33’ü siprofloksasine, %22’i imipeneme ve %30’u seftazidime dirençli olduğu bildirilmekte (15). 1990’dan 1999’a Avrupa’da yoğun bakım ünitelerinden toplanan suşlardaki direnç oranlarında benzer hatta daha kötü olduğu bildirilmekte (aminoglikozid direnci %37-70, seftazidim direnci %57, piperasilin-

tazobaktam direnci %53, siprofloksasin direnci %56 ve imipenem direnci %52) (16). İçerisinde Türkiye verilerinin de olduğu MYSTIC çalışma sonuçları da 2000-2006 yıllarında tüm dünyada sık kullanılan antipsödomonal ilaçlara karşı oranlar değişmekle birlikte, benzer oranlarda direncin arttığını göstermektedir (17).

P. aeruginosa enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılacak antibiyotikler sınırlı sayıdadır. Antipsödomonal penisilinler (tikarsilin, piperasilin) veya bunların beta-laktamaz kombinasyonları tikarsilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam); seftazidim ve sefaperazon gibi 3. jenerasyon sefalosporinler; sefepim, aztreonam, karbapenemler (imipenem, meropenem), siprofloksasin ve aminoglikozidler (gentamisin, tobramisin, amikasin) antipsödomonal etkinlikleri olan antibiyotiklerdir. Aminoglikozidler diğer antibiyotiklerle birlikte kullanılmalıdır, tek başlarına tedavide yerleri yoktur. Rifampin standart tedaviye dirençli *P. aeruginosa* bakteriyemilerinde diğer antipsödomonal antibiyotiklerle birlikte kullanılabilirliğini destekleyen çalışmalar vardır (18).

Ciddi *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında en çok tartışılan konulardan birisi antipsödomonal bir antibiyotiğin tek başına mı yoksa aminoglikozidlerle birlikte kombine mi kullanılacağıdır. Birisinde 64, diğerinde 17 çalışmanın değerlendirildiği iki meta analiz sonucuna göre kombine tedavinin mortalite üzerine bakteriyemili grup hariç bir katkı sağlamadığı bulunmuştur (19,20). Böyle olmakla birlikte bu konuda yeterli sayıda iyi planlanmış karşılaştırılmalı çalışmaların azlığı nedeniyle tartışmalar devam etmektedir.

Ventilatör ilişkili pnömoni veya bakteriyemi gibi *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotik dozunun verilebilecek maksimum dozda ve daha sık aralıklarla verilmesi önerilmekte. Beta-laktam antibiyotikler zamana bağlı antimikrobiyal aktivite gösterdiklerinden devamlı infüzyon şeklinde verilmesinin, karbapenemler gibi 24 saat stabil olmayan antibiyotiklerin ise en azından 3-4 saat infüzyonla uygulanmasının daha yararlı olabileceği bildirilmektedir.

Çok ilaca dirençli *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında son çare olarak kolistin ve polimiksin B kullanılabilir. Kolistin intravenöz, intramusküler veya FDA onaylamamakla birlikte özellikle pnömoni vakalarında inhalasyon yolu ile kullanılabilir (21,22).

Çok İlaça Dirençli *Acinetobacter* Enfeksiyonları ve Tedavisi

Acinetobacter genusu 30’dan fazla genomik türü olan ve 17’sinin ismi tanımlanmış gram negatif bakteri grubudur. *A. baumannii* (gen sp 2) insanlar da primer hastalık yapan türdür. *Acinetobacter* gen sp 3 ve 13TU da insanlar için patojeniktir, ancak insanlarda şimdilik daha seyrek rastlanmaktadır. Bu üç tür genetik olarak birbiri ile yakından ilişkilidir ve gerçekte rutin fenotipik metotlarla ayırt edilemediğinden *A. baumannii* terimi bu üç türü ifade eder (23).

A. baumannii toprak ve gıdalar (meyve-sebze, et ve balık) gibi çeşitli çevresel kaynaklarda bulunur ve sağlıklı insanlarda nadiren düşük yoğunlukta ve kısa süreli kolonize olur. *A. baumannii* enfeksiyonlarına tipik olarak, özellikle altta yatan immün süpresyon, önemli travma, yanık, invazif girişimler (kateter dahil) mekanik ventilasyon gibi kritik hastalığı olan ve uzun süredir hastanede yatan ve daha önce antibiyotik almış hastalarda enfeksiyonlara sebep olur (24). Başlıca sebep olduğu enfeksiyonlar pnömoni (%6.5), bakteriemi (%2.4), cerrahi yara yeri enfeksiyonu (%2.1), deri ve yumuşak doku enfeksiyonu ve idrar yolu enfeksiyonudur (%1.6). Ayrıca ventrikülo-peritoneal şanti olanlarda menenjitte veya peritoneal dializi olanlarda da peritonite yol açabilir. Altta yatan kronik akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği veya diabetes mellitus gibi hastalıkları olan, özellikle ileri yaştaki kişilerde toplumsal kazanılmış pnömoniye de neden olabilir (23).

Acinetobacter türlerinde farklı antibiyotik sınıflarına (beta-laktam, aminoglikozidler, florokinolonlar ve tetrasiklinler) karşı hızla direnç gelişebilir. ÇİD suşlar 1980'den bu yana progressif olarak artarak nosokomiyal enfeksiyonların daha sık nedeni olmaya başlamıştır. ÇİD suşların neden olduğu birçok salgın bildirilmiştir. Bazı merkezlerde panrezistans suşların ortaya çıktığı bildirilmektedir (25). ABD'de NNIS sisteminin verilerine göre 1986-2003 yıllarında seftazidim (%24-67), amikasin (%3-20) ve imipenem (%0-20) dirençli suşlarda artış olduğu bildirilmiştir (26). İçerisinde Türkiye'nin de bulunduğu dünyada 100'den fazla merkezin katıldığı MYSTIC çalışmasının 2005'de sunulan raporunda seftazidim direnci %34, siprofloksasin direnci %40, tobramisinin direnci %8, karbapenem direnci %8-14, sefepim ve gentamisin direnci ise %28-40 olarak bildirilmiştir (27). Türkiye'de bir üniversite hastanesinde 1996-2000 yıllarında seftazidim direncinin %38'den %81'e, ampisilin-sulbaktam direncinin %35'den %73'e çıktığı bildirilmiştir (28).

Acinetobacter birçok hastanede başlangıçta bütünüyle imipeneme duyarlı iken 3. jenerasyon sefalosporinlerin, aztreonam ve imipenemin yaygın kullanımı sonucu şimdilerde dünyanın hemen hemen her yerinde karbapenem dirençli suşlar ortaya çıkmaya başlamıştır ve bazı yerlerde direnç oranları %50-60 oranlarına yükselmiştir (29). Karbapenem dirençli *Acinetobacter* salgınlarını kontrol etmek güçtür ve hastaneler arasında yayılmaya eğilimlidir.

Acinetobacter birden fazla direnç mekanizması ile değişik antibiyotiklere karşı direnç geliştirirler. Antibiyotik değiştirici enzimler aracılığıyla beta-laktamlara, karbapenemlere ve aminoglikozidlere; dış membran porin ekspresyonunu azaltarak ve penisilin bağlayıcı protein değiştirerek beta-laktamlara ve karbapenemlere; effluks pompası aracılığıyla yine beta-laktamlara, kinolonlara ve aminoglikozidlere; DNA gyrase ve topoisomerase IV mutasyonları ile kinolonlara direnç geliştirebilirler (30). Koromozomal kaynaklı AmpC sefalosporinaz en sık karşılaşılan direnç mekanizmasıdır. *A. baumannii* plazmidler

aracılığıyla TEM, SHV, CTX-M, Per ve VEB tipleri beta-laktamazları kazanırlar. İmipenemi serin karbapenemazlar (OXA tipleri) ve metallo-beta laktamazlar (IMP, VIM ve SIM tipleri) ile hidrolize edebilirler. *Acinetobacter* türleri birden fazla antibiyotik direnç genine bir arada sahip olabilir ve ÇİD veya panrezistans suşlar ortaya çıkabilir (31).

Acinetobacter izolatlarının antibiyotik duyarlılığı çok değişkendir. Bu nedenle mikrobiyoloji laboratuvarından gelen duyarlılık sonuçlarına göre veya hastanedeki daha önce elde edilmiş *Acinetobacter* duyarlılık sonuçlarına göre antibiyotik seçimi yapılmamalıdır. Bununla birlikte duyarlılığın zaman içinde değişebileceği ve ÇİD izolatların gelişebileceği de unutulmamalıdır. Duyarlı suşların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde karbapenemler ilk seçilecek antibiyotiklerden birisidir. Böyle de olsa tedavi esnasında karbapenem, özellikle meropenem direnci gelişebilir (32). Karbapenemlerin sık ve yaygın kullanımı OXA beta laktamazların bir kaçına sahip suşların seleksiyonuna yol açarak *Acinetobacter* türlerinde karbapenem direncinin gelişimine neden olabilir. Karbapenem dirençli suşların %90'dan fazlasına ampisilin-sulbaktam in vitro etkilidir. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler ampisilin-sulbaktamın etkisinin imipenem etkinliği ile karşılaştırılabilir olduğunu göstermektedir. Yine de tek başına ampisilin-sulbaktam kullanımında dikkatli olunmalıdır, çünkü hızla direnç gelişebilir (33). Tigesiklin karbapenem ve polimiksin dirençli suşlarda dahil *Acinetobacter* izolatlarına karşı in vitro etkilidir. Ancak klinik deneyim özellikle çocuklarla ilgili azdır ve tigesiklinin klinik kullanımının artması ile birlikte duyarlılığın azaldığını gösteren veriler çıkmaya başlamıştır (34). Doksisiklin ve minosiklin gibi diğer tetrasiklinler özellikle kritik hastalarda ve ÇİD *Acinetobacter* pnömonilerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (35).

Kolistin ÇİD *Acinetobacter* enfeksiyonlarının tedavisinde gerek erişkinlerde gerekse çocuklarda etkili olduğunu gösteren çalışmaların sayısı gittikçe artmakta (36).

Kaynaklar

1. LautEnbach E, Polk RE. Resistant gram-negative bacilli: A neglected healthcare crisis? Am J Health-Syst Pharm. 2007; 64 (Suppl14): 3-21
2. CDC Issues in Healthcare Settings. Antimicrobial Resistance: A growing threat to public health. June 1999.
3. Ang JY, Ezike E, Asmar BI. Antibacterial Resistance. Indian J Pediatr 2004; 71: 229-39.
4. Wilke A, Gündeş SG: Türkiye'de infeksiyon kontrol programları ve uygulamaları. Aktüel Tıp Dergisi 2001; 6: 1-6.
5. EARSS Annual Report Prepared by the EARSS Management Group, Members of the Advisory Board, and National Representatives of EARSS, Bilthoven, The Netherlands, September, 2005.
6. Goossens H, Grabein B. Prevalence and antimicrobial susceptibility data for extended-spectrum h-lactamase- and Amp-C-producing Enterobacteriaceae from the MYSTIC Program in Europe and the United States (1997-2004). Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 53: 257-64.

7. Firdevs A. Gram-negatif bakterilerin hastane enfeksiyonlarındaki rolü ve epidemiyolojisi. Ulusoy S, Iblebicioğlu H, Arman D (editörler). Önemli ve sorunlu gram-negatif bakteri enfeksiyonları. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2004; 183-206.
8. Burns JL. Mechanisms of bacterial resistance. *Pediatr Clin of North America* 1995; 42: 479-507.
9. Thomson KS. Controversies about extended-spectrum and AmpC beta-lactamases. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 333-6.
10. Biedenbach DJ, Moet GJ, Jones RN. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 50: 59-69.
11. Rahal JJ. The role of carbapenems in initial therapy for serious Gram-negative infections. *Critical Care* 2008; 12: 1-7.
12. Kipnis E, Sawa T, Wiener-Kronish J. Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis. *Med Mal Infect* 2006; 36: 78-91.
13. Wood DE. Comparative genomic analysis of *Pseudomonas aeruginosa* virulence. *Trends Microbiol* 2004; 12: 437-9.
14. McGowan JE. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006; 119: 29-36.
15. Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1992 through June, 2003, issued August 2003. Available at: www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/nnis/2003NNISReport_AJIC.PDF. Accessed August 28, 2007.
16. Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 17-32.
17. Turner PJ. Meropenem and imipenem activity against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the MYSTIC Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56: 341-4.
18. Korvick JA, Peacock JE Jr, Muder RR, et al. Addition of rifampin to combination antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: prospective trial using the Zelen protocol. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 620-5.
19. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328: 668-72.
20. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in gram-negative bacteremia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 519-27.
21. Furtado GH, d'Azevedo PA, Santos AF, et al. Intravenous polymyxin B for the treatment of nosocomial pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 315-9.
22. Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1162-7.
23. Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 751-62.
24. Rodriguez-Bano J, Cisneros JM, Fernandez-Cuenca F, et al. Clinical features and epidemiology of *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in Spanish hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 819-24.
25. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43 Suppl 2: 43-48.
26. Gaynes R, Edwards JR. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 848-54.
27. Rhomberg PR, Jones RN. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57: 207-15.
28. Tatman-Otkun M, Gurcan S, Ozer B, Shokrylanbaran N. Annual trends in antibiotic resistance of nosocomial *Acinetobacter baumannii* strains and the effect of synergistic antibiotic combinations. *New Microbiol* 2004; 27: 212-28.
29. Peleg AY, Franklin C, Bell JM, Spelman DW. Emergence of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* recovered from blood cultures in Australia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 759-61.
30. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2006; 43 Suppl 2: 49.
31. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. *Clin Infect Dis* 2006; 43 Suppl 2: 43-7.
32. Nunez ML, Martinez-Toldos MC, Bru M, et al. Appearance of resistance to meropenem during the treatment of a patient with meningitis by *Acinetobacter*. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 421-9.
33. Jellison TK, McKinnon PS, Rybak MJ. Epidemiology, resistance, and outcomes of *Acinetobacter baumannii* bacteremia treated with imipenem-cilastatin or ampicillin-sulbactam. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 142-6.
34. Henwood CJ, Gatward T, Warner M, et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Acinetobacter* in the UK, and in vitro evaluation of tigecycline (GAR-936). *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 479-83.
35. Wood GC, Hanes SD, Boucher BA, et al. Tetracyclines for treating multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2072-6.
36. Falagas ME, Sideri G, Vouloumanou EK, Papadatos JH, Kafetzis DA. Intravenous colistimethate (colistin) use in critically ill children without cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28: 123-7.

Odağı Bilinmeyen Akut Ateşli Çocuğa Yaklaşım

Approach to Acute Febrile Child without a Focus

Mehmet Turgut

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği Şefliği, Adana, Türkiye

Özet

Ateşli bebek ve çocuklarda yapılan birçok araştırmanın amacı gizli bakteriyemi için risk faktörlerinin ve ateş odağının belirlenmesi ve tedavisine yöneliktir. Bu amaçla hastaların öykü, fizik muayene ve laboratuvar testleri dikkatle incelenip tedaviye ihtiyaçlarının olup olmadığı belirlenir. Genellikle 2 aydan küçük çocukların hastaneye yatırılarak, 36 aydan büyükler ayaktan takip edilerek, 2 - 36 ay arası hastalar ise gerekli değerlendirmeden sonra durumlarına uygun tedaviler başlanmalıdır. Ancak bütün bunlara rağmen nedeni belirlenemeyen ateşli çocuğa empirik antibiyotik başlanması hala tartışmalıdır.

(Çocuk Enf Derg 2009; 3: (Özel Sayı 1): 75-80)

Anahtar kelimeler: Ateş, gizli bakteriyemi, odaksız ateş

Summary

The aim of most trials about febrile infants and children without a focus is to describe the risk factors and to determine the focus of fever and therapy. Thus, patient's clinical history, laboratory tests and physical examination are carefully obtained to determine whether they need treatment or not. In general infants <2 months of age should be hospitalized, infants >36 months of age should be follow up in outpatient clinic. Infant between 2-36 months of age should be treated according to the appropriate clinical evaluation. However, empiric antibiotic treatment in febrile children without a focus is still a debate.

(J Pediatr Inf 2009; 3: (Suppl 1): 75-80)

Key words: Fever, occult bacteremia, fever without a focus

Giriş

Ateş vücudun enfeksiyon, neoplazi, immün reaksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklar gibi çeşitli durumlara karşı verdiği nonspesifik ve karmaşık yanıtının bir parçasıdır. Çocukların 2/3'si 2 yaşına gelmeden önce doktora başvurur ve bunun en önemli nedenlerinden biri ateştir. Ancak ateş nedeniyle doktora getirilen çocukların %20'sinde öykü ve fizik muayene ile belirgin bir enfeksiyon kaynağına rastlanmaz (1-3).

Kısa süren (≤ 1 hafta); öykü, fizik muayene ve laboratuvar sonuçları ile odağı yeterli bir şekilde açıklanamayan ateşe Odağı bilinmeyen ateş (OBA) veya diğer adıyla lokalize bulguları olmayan ateş adı verilir (1-5).

Bunların % 3-5'inden bakteriler, kalan kısmından ise virüsler sorumludur. Sıklıkla OBA içerisinde incelenen gizli (occult) bakteriyemi (GB); ateş dışında sağlıklı görünen ve belirgin bir

enfeksiyon odağı saptanamayan çocuğun kanında patojen bakterinin gösterilmesi durumudur. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) terimi ise; 3 haftadan fazla süren ≥ 38.8 C ateş, veya hastanede yatarak yapılan araştırmalara rağmen en az 8 gündür nedeni saptanamayan ateştir. Literatürde NBA'in yarısından fazlasının (%52,3) nedeninin enfeksiyonlar olduğu, bunu sırasıyla kollojen-vasküler ve inflamatuvar hastalıkların (%11,5) takip ettiği bildirilmiştir (1-4,6-10).

OBA NBA'den farklı olarak;1-Daha acil değerlendirilmesi gerekir.2-Antibiyotiklere iyi yanıt verir.3-Olguların çoğu ayaktan tedavi edilebilir (1-3,11).

Büyük bilgi yığınlarını özetlemeyi ve bilgilerin kolay kullanılmasını amaçlayan birçok klavuzda 0-36 ay arası hastalarda OBA'in yönetimi anlatılmaktadır (2,3,6,7,10,11).

OBA'de hastalar geleneksel olarak yaş gruplarına göre; ≤ 3 ay, 3 ay-3 yaş ve >36 ay olarak üç guruba ayrılmaktadır. Ancak, ≤ 3 ay olmasına

Geliş Tarihi: 24.04.09
Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi
Correspondence Address
Dr. Mehmet Turgut
Adana Numune Eğitim
ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Kliniği Şefliği,
Adana, Türkiye
Tel: +90 322 226 03 31/1307
E-mail:
dmehmetturgut@yahoo.com

karşın yenidoğanlar ayrı bir kategoride değerlendirilir (1-3,6). Yaşa, ilişkili hastalığa veya immün yetmezlik durumuna göre iyi tanımlanmış yüksek riskli hasta grubundaki çocuklar daha yoğun değerlendirilmelidir. Buna rağmen bu hastaların yönetiminde birçok soru akla gelmektedir. Örn; bu çocukların ateşleri viral bir etkenle mi yoksa bakteriyel bir etkenle mi oluşmaktadır? Klinik bulgular ve laboratuvar bulguları ile bu ayırım yapılabilir mi? Ateşin varlığı ve derecesi hastalığın yerini belirlemede yardımcı mı? Odağı belirlemek için çok sayıda test yapılmasına karşın sonucu çıkmadan hangi hastalara antibiyotik tedavisi verilmeli? Sorularının yanıtları aranmalı ve belirsiz durumlarda etkenin tanımlanması yapılamaz ise dahi gereken antimikrobiyal tedaviye hemen başlanmalıdır (1-3).

Bu yazımızda da 0-36 ay arası çocuklardaki OBA'de etkenler, bu etkenlere bağlı hastalıklar ve bu hastalara yaklaşım, tablolar ve yaklaşım şemaları (Şekil-1) kullanılarak anlatılmıştır.

3 aydan küçük çocuklar;

Önceden sağlıklı full-term süt çocuklarının %10-15'inde görülen ciddi bakteriyel enfeksiyonların çoğu sadece rektal ısının $\geq 38^{\circ}\text{C}$ olması şeklinde kendini gösterebilir. Buna karşın ateş çoğu zaman benign seyirlidir ve enfeksiyon hastalığının şiddetinin bir göstergesi olmayıp supportif ve/veya antimikrobiyal tedaviye iyi yanıt verir (1-3,11).

Bu yaş gurubundaki infantlar doğum kanalının da getirdiği riskler nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlar açısından daha riskli durumdadır. Üç aydan küçük ateşli süt çocukları'nın %5'inde bakteriyemi görülür.

Bakteriyemiden sorumlu organizmalar ise; Grup B streptokoklar ve *Listeria monocytogenes* (geç başlangıçlı neonatal sepsis ve menenjit etkeni olarak) ile toplum kökenli patojenlerden olan; *Salmonella (enteritis)*, *E. coli* [idrara yolu enfeksiyonu; (İYE)]; özellikle piyelonefrit, *N. meningitidis*, *S. aureus* ve *S. pneumoniae* (osteoartriküler enfeksiyon)dir. Piyelonefrit; sünnetsiz erkek çocuklarda ve üriner sistem anomalisi bulunan çocuklarda daha siktir.

Bu yaşta görülen diğer potansiyel bakteriyel hastalıklar; otitis media, pnömoni, omfolit, mastit ile diğer cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarıdır.

Üç aydan küçük infantlardaki viral etkenler ise; sıklıkla perinatal kazanılan Herpes simpleks, RSV, İnfluenza-A ve Enterovirüslerdir. Bakteriyel enfeksiyonların aksine viral enfeksiyonlar sezon ile değişiklik gösterir; RSV ve influenza-A virüs enfeksiyonlarına kışın, *Enterovirüs* enfeksiyonlarına ise sıklıkla yazın ve sonbaharda rastlanır Tablo-1 (1-3,11,12).

Genel durumları iyi görünen (non-toksik) hastalarda Tablo-2'de toksisite için negatif gösterge olarak kabul edilen Rochester kriterleri dikkate alınarak değerlendirme yapılır. %95 güvenilirlik olarak kabul bu kriterler kullanıldığında negatif prediktif değerler ciddi bakteriyel enfeksiyon için; %98, bakteriyemi için; %99 dur.

Rochester kriterleri <3 ay infantların düşük yada yüksek riskli olup olmadıklarını değerlendirmede kullanılan

kriterlerdir. Bu yaş gurubundaki hastaların toksisite kriterleri ise Tablo-3 sunulmuştur.

Bir infantın ciddi bir bakteriyel enfeksiyon açısından düşük-riskli olarak değerlendirilmesi için bu kriterlerin hepsinin mevcut olması gerekir, bir ya da daha fazlası farklı ise infant yüksek riskli olarak kabul edilir.

Önceleri Rochester kriterlerine dahil edilmemiş olan gaita incelenmesi, sonradan Modifiye Rochester kriterleri adı altında yeniden düzenlenmiştir. Bu kriterlere tam olarak uyan <3 ay infantlarda ciddi bakteriyel enfeksiyon riskinin sadece %1,4 kadar olduğu bildirilmiştir.

Ayrıca Rochester kriterleri dışında kalan önemli parametrelerden biride CRP dir. CRP'in $\leq 5\text{mg/dl}$ olmasının bakteriyel enfeksiyonu dışlama da en az BK ve mutlak nötrofil sayısı kadar değerli olduğu bildirilmiştir. Hatta CRP'in $\leq 5\text{ mg/dl}$ olduğunda planlanmış LP'in dahi ertelenebileceği ifade edilmiştir (1-3,13).

Yenidoğanlar sepsis olarak değerlendirilmeli ve hastaneye yatırılarak kültür sonuçları çıkana kadar parenteral antibiyotik verilmelidir. Sepsis değerlendirmesi amacıyla; tam kan sayımı (CBC), periferik yayma (PY), C-reaktif protein (CRP), prokalsitonin ve Eritrosit sedimentasyon Hızı (ESH) için kan örnekleri, tam idrar tahlili, kan ve idrar kültürleri alınmalı, Lumbal ponksiyon (LP) yapılarak beyin omurilik sıvısından (BOS) hücre, şeker, protein bakılmalı, kültürü. Ayrıca hastalara mutlaka akciğer grafisi çekilmelidir (1-3,12).

Yenidoğan döneminde antibiyotik olarak; Ampisilin+ Gentamicin veya 3. kuşak sefalosporin (seftriakson veya sefotaksim) başlanmalıdır. Gereğinde (BOS anormalliyi veya yüksek oranda penisilin resistans *S. pneumoniae* olması) tedaviye 15 mg/kg/doz 6 saatte bir vankomisin eklenmesi düşünülmelidir (1-3,11).

Hasta görünümlü (toksik) <3 ay ateşli infantlar, non-toksik olsa dahi İYE saptanan <3 ay hastalar hemen hospitalize edilmeli ve tam bir sepsis değerlendirmesi için örnekler alınıp parenteral antibiyotik (seftriakson; $50-75\text{mg/kg/doz/gün}$) tedavisi başlanmalı veya geç neonatal devre gibi kabul edilerek bu dönemde kullanılan yenidoğanlardaki tedavi protokolü uygulanmalıdır

Normal BOS bulguları var ise; seftriakson (50 mg/kg/doz , günde tek doz), BOS ta pleositoz varsa ($75-100\text{ mg/kg/doz/gün}$ 1-2 doza bölerek) veya sefotaksim (50 mg/kg/doz/6 saatte bir)+ ampisilin (50 mg/kg/doz/6 saatte bir) verilmelidir (1-4,9,13).

Bu tedavi infantlardaki sepsis, İYE ve enterite yol açan bakterilere karşı da etkilidir.

Üç aydan küçük OBA'li hastaların yönetimi ise; Şekil-1'de sunulmuştur.

3 aydan büyük çocuklar;

3 ay-3 yaş arası guruptaki OBA'i çocukların yaklaşık %30'unda enfeksiyonun lokalizasyonu ile ilgili hiçbir bulguya rastlanmayabilir. Bu hastalarda OB insidansının %3-12 arasında değiştiği rapor edilmiştir. Aşılama ise *H. influenzae* tip b ve 2002 yılından sonra pnömokoklara bağlı OB insidansının azaldığı bildirilmiştir (1-3,11).

Tablo 1. Yaşa Göre Farklılık Gösteren Enfeksiyon Etkenleri

Antibiyotikler ve Dozları			
Bakteriyel Etkenler			
≤1 Ay	1-3 Ay	3-36 Ay	>36 Ay
Sıklıkla	Sıklıkla	Sıklıkla	Sıklıkla
<i>Group B hemolytic streptococcus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>E.coli- K1 ve diğer</i> <i>Gr(-)enterik bact.</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Listeia Monositogenes</i>	<i>Group B hemolytic streptococcus</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Group A Beta hemolytic streptococcus</i>	
Daha az sıklıkla	Daha az sıklıkla	Daha az sıklıkla	Daha az sıklıkla
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Salmonella türleri (spp.)</i>	<i>Salmonella türleri</i>	<i>Salmonella türleri</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> Tip-B	<i>Listeia Monositogenes</i>	<i>E. Coli</i>	<i>E. Coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>E. Coli-K1</i>	<i>Klebsiella türleri</i>	<i>Klebsiella türleri</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Klebsiella</i>		
<i>Salmonella türleri (spp.)</i>			
Viral ve Atipik Etkenler			
Herpes simpleks	Herpes simpleks	Herpes simpleks	Herpes simpleks
C. pneumoniae	RSV	Enterovirüs	Enterovirüs
	İnfluenza-A	Parainfluenza	Parainfluenza
	Enterovirüs	İnfluenza-A	İnfluenza
	CMV	CMV	CMV
	Adenovirüs	Adenovirüs	Adenovirüs
	Parainfluenza	RSV	RSV
	C. pneumoniae	M. pneumoniae	M. pneumoniae
		C. pneumoniae	C. pneumoniae

Ülkemizde de önceki yıllarda uygulamaya girmiş olan *H. influenzae* tip b aşısına ilaveten 2008 sonunda 7 valanlı pnömokok aşısı yapılmaya başlanmıştır. Bu nedenle ülkemizde de önümüzdeki yıllarda pnömokoklara bağlı gelişmesi muhtemel OB'li hasta sayısının düşeceği göz ardı edilmemelidir. OBA'deki OB'de görülen etken %90 sıklıkla *S. pneumoniae* dir. Fakat kültürlerde *Salmonella*, ve *N. meningitidis* gibi etkenlerde üreyebilir. Bazı çocuklarda OB geçici bir hastalık olmak yerine ciddi lokalize bir enfeksiyonun belirtisi olabilir.

Tedavi edilmediği takdirde OBA spontan, sekelsiz iyileşebilir. Ya da sıklıkla devam edip; İYE, menenjit, septisemi, pnömoni, sellülit, perikardit, enterit veya fokal enfeksiyonlara (otitis media, septik artrit, osteomyelit ve sellülit) ilerleyebilir. Sekel tamamen konağa ve etkene bağlı olarak değişebilir (1-4,10,11).

3-36 ay arasında çocuklarda; $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ateş, $\text{BK} \geq 15.000/\text{mm}^3$, mutlak nötrofil sayısının yada genç çomakların sayısında artış ile birlikte ESH, CRP ve prokalsitonin değerlerindeki artışların OB riskini arttırdığı bildirilmiştir. Ancak klinik ile birlikte değerlendirmeye dahil edilen hiç-

bir laboratuvar testi OB'yi değerlendirmek için tek başına yeterli değildir. Sosyoekonomik durum, ırk, cinsiyet, yaş (3-36 ay arası) OB riskini etkilememektedir (1-3,11,12).

Sıklıkla 3-36 ay arası akut ateşli çocuklardaki hastalık durumunu değerlendirmek için 1980'ler de ateşli hastaları tamamen kliniğe dayalı 6 kritere (ağlama, sosyal cevap, genel durum değişikliği, renk ve hidrasyon ile sosyal uyarıya yanıt gibi) göre değerlendiren, objektif bir skorlama sistemi olan Yale İzlem skalası geliştirilmiştir (Tablo-4). Yale gözlem skalası öykü ve fizik muayene ile birleştirildiğinde ağır hastalık tanısı için %92'lik bir sensitiviteye sahiptir (1-4,11,14,15).

4-8 haftalık çocuklar skalada belirtilen sosyal tepkiler, henüz sahip olmadıkları için skala bu yaş için kullanışlı değildir. Fakat; ≥ 8 hafta çocuklarda yapılan değerlendirmeler sonucunda, ciddi hastalık insidansının; skor ≤ 10 iken; %2,7, 11-15 iken; %26 ve ≥ 16 iken; %92,3 olduğu bildirilmiştir.

OBA'li hastaların yönetimi Şekil-1'de klinik takip klavuzunda ayrıntılı olarak sunulmuştur. Burada görüleceği gibi toksik görünen 3-36 ay arası OBA'lı çocukların değerlendir-

me ve takipleri sırasında, enfeksiyonun odağı saptanamıyor ise hastaneye yatırılmalıdır. Kan, idrar, BOS örnekleri alınarak, hızlıca antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır (1-4,11,15).

Klinik takip klavuzları dikkate alındığında $<39^{\circ}\text{C}$ ateş olan, fakat toksik görünmeyen 3-36 ay arası çocuklarda tanısal laboratuvar testleri yapılmadan ayaktan antibiyoterapi önerilmektedir. Toksik görünümde olmayan fakat rektal ateşi $\geq 39^{\circ}\text{C}$ olan hastalarda ise; iki yol önerilmektedir;

Tablo 2. Rochester Kriterleri (Modifiye) (13)

1-Genel görünüm iyi, sepsis izlenimi yok.
2-Daha önceden sağlıklıdır.
A-Term doğmuştur ve normal bir perinatal devre geçirmiştir.
B-Perinatal devrede antibiyotik almamıştır.
C-Nedeni belli olmayan hiperbilirubinemi için tedavi görmemiş
D-Hastaneye yatış öyküsü yoktur.
E-Hastanede annesinden daha fazla kalmamıştır
F-Kronik yada altta yatan bir hastalığı yok
3-Fizik muayene
A- Sağlıklı görünümde
B- Deri, yumuşak doku, kemik, eklem, kulak enfeksiyonu bulgusu yok.
4-Laboratuvar
A- BK:5000-15000/mm ³
B- Band sayısı (Çomak) $<1500/\text{mm}^3$ veya çomak/Nötrofil oranının; $<0,2$ olması
C- İdrarda <10 BK/ her alanda (40'lık) ve mikroorganizma görülmemesi
D- BOS incelemesinde; <8 BK/ her alanda (40'lık) ve mikroorganizma görülmemesi (negatif Gram boyama)
E- İshal varsa <5 BK/ her alanda (40'lık)
F- Akciğer grafisi'nin negatif olması (Bazı uzmanlar burada dahil ederler)

dir; 1-Kan kültürü alınması ve ampirik antimikrobiyal tedavi başlanması (seftriakson 50-75 mg/kg/gün tek doş şeklinde, max. doz; 1 g) 2-Beyaz küre sayısına bakılmalı, BK $>15000/\text{mm}^3$ ise, kan kültürü alınmalı ve antimikrobiyal tedavi [(seftriakson 50-75 mg/kg/gün/tek doz şeklinde, max. doz;1 g), (oral sefuroksim:15 mg/kg/gün), (amoksisilin; 50 mg/kg/doz x 4)] başlanmalı. Bu klavuzda önerilmeyen fakat uygulanan üçüncü bir yol ise; seçilen hastalarda kan kültürü alınıp, antimikrobiyal tedavi başlamadan 24 saat sonra kontrole çağırılmaktır (1-4,11,15). Hangi yöntem seçilirse seçilsin aileleri çocukların kötüleşmesi halinde veya yeni bir belirti (örn; döküntü gibi) çıkması halinde hemen hastaneye başvurmaları söylenmelidir (1-4,11,15).

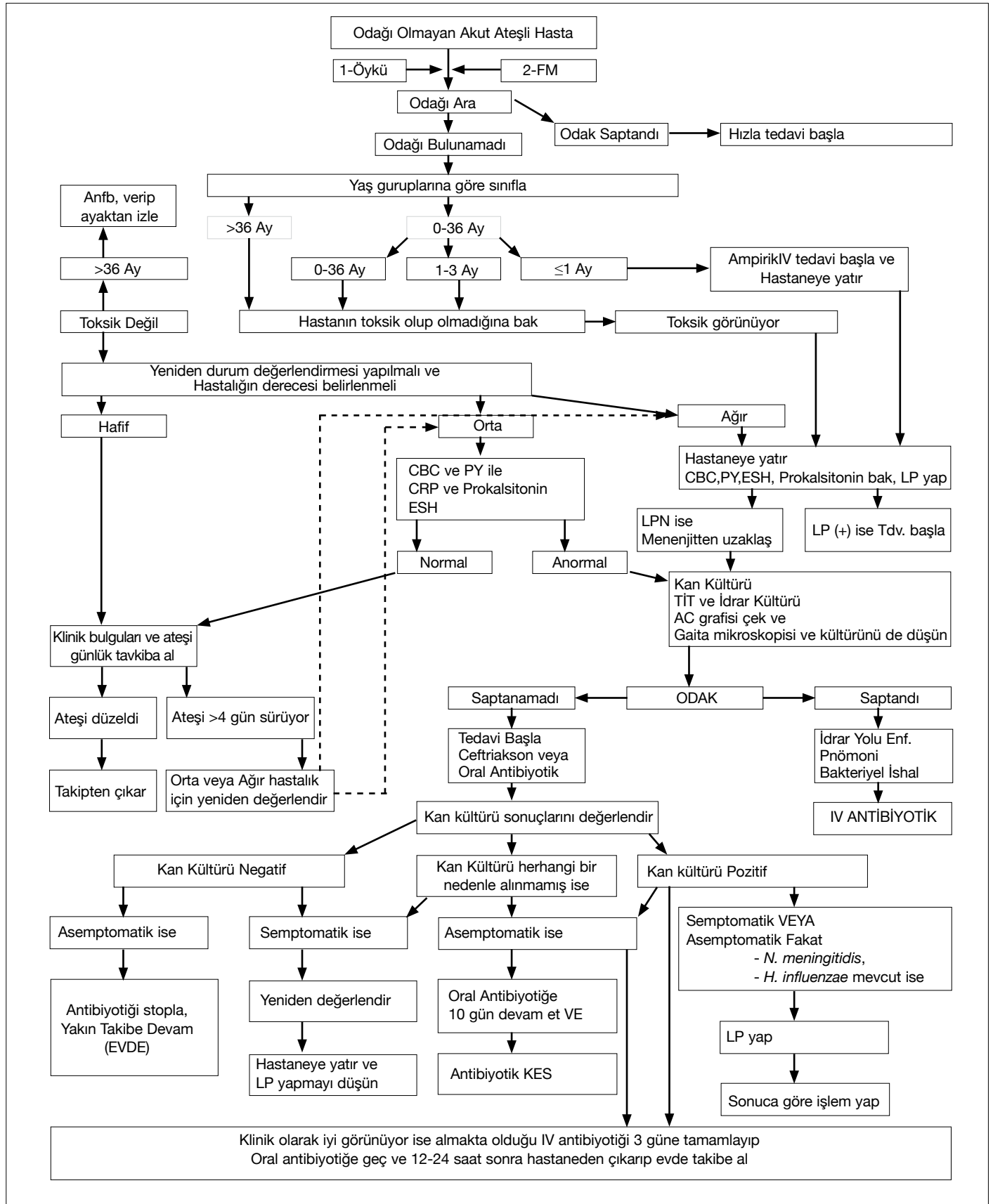
Hasta tekrar geldiğinde görünüşü iyi ancak ateş $<39^{\circ}\text{C}$ ve ilk muayenede antimikrobiyal tedavi başlanmamışsa ikinci kan kültürü alınmalı ve 7-10 gün süreyle antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Eğer çocuk kötü görünüyorsa, odak tespit edilememiş ve ateşi $\geq 39^{\circ}\text{C}$ ise alınmış olan kan kültüründe de pnömokok, N. meningitidis ya da Hib bakterisi

Tablo 3. 28-90 gün arası akut ateşli çocuklardaki kötü görünüm (toksikite) kriterleri

Anormal öykü
<ul style="list-style-type: none"> ■ Hızlı solunum ■ Hışırtı ■ Hırıltı ■ Hareket ettirince ağlama ■ Konvulziyon
Anormal fizik muayene
<ul style="list-style-type: none"> ■ Burun kanadı ■ İnterkostal çekilme ■ Solunum sesi azalma ■ Dolgun fontanel ■ Kerning bulgusu

Tablo 4. Akut Hastalık Durum Değerlendirme Ölçeği (Yale İzlem Skalası) (14)

Antibiyotikler ve Dozları			
Bakteriyel Etkenler			
Değerlendirme Kriterleri	1 (Normal)	3 (Hafif-Orta derecede bozulma)	5 (Ağır Derecede bozulma)
Ağlamanın kalitesi	Normal tonda güçlü ağlıyor, Sakin, mutlu, ağlamıyor	Sızlanıyor veya katılıyor Hıçkırıyor	Zayıf, inlemeli veya yüksek tonda ağlıyor
Aile uyarısına rekasyonu (Tepkisi)	Kısa ağlama var veya Sakin, mutlu ve ağlamıyor	Ağlıyor kesiliyor sonra tekrar ağlıyor	Devamlı ağlıyor ve Aşırı sert yanıt veriyor.
Genel durumda değişiklik	Çabuk uyandırılabilir	Zor uyandırılıyor	Uyanıp uykuya dalıyor, Uyandırılmıyor
Renk	Pembe	Ekstremiteler soluk veya Akrosiyanoz	Soluk, siyanotik, kül rengi almalı
Hidrasyon	Deri ve gözler normal, mukozalar nemli	Deri ve gözler normal, Mukozalar hafif kuru	Gözler normal, Mukoz membran kuru, deri hamur gibi turgor bozuk
Sosyal uyarılara yanıtı	Dikkatli gülümsüyor	Kısa süreli gülümsüyor ve dikkatli	Gülmüyor, endişeli , ifadesiz



Şekil 3. Odağı Bilinmeyen Akut Ateşli çocuğa Yaklaşım Şeması

lerinden bir üremiş ise menenjit açısından da değerlendirme (LP) yapılmalı, kan kültürü tekrar edilmeli, hastaneye yatırılmalı ve uygun antimikrobiyal tedavi başlanmalıdır. Eğer hastanın kan kültüründe üreme yok ve acil serviste genel görünüşü kötü değil (vital bulguları yaşına göre normal, kan basıncı normal, bilinci yerinde, davranışları normal) ise ayaktan seftriakson tedavisi ile gönderilebilir. Eğer hastada lokalize enfeksiyon tespit edilir ise enfeksiyona göre tedavi vermek doğru olacaktır (1-4,9,11).

Kaynaklar

1. Willams GK, Jaffe DM. Fever without foci. In: Kleigmen RM, Greenbaum LA and Lye PS. (eds). Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy. 2th. edition. Wisconsin; Elsevier Saunders; 2004; p. 682-8.
2. Powell K.R. Fever without localizing signs in infants and children. In: Rudolph AM, Kamei RK and Overby KJ. (eds). Rudolph's Fundamentals of pediatrics. 3th. edition. Philadelphia; MCGraw-Hill; 2002; p.312-8.
3. Powell K.R, Fever without a focus. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB. And Stanton BF. (eds). Textbook of pediatrics. 18th. edition. Philadelphia; WB Saunders Company; 2007; p. 1087-9.
4. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. Ann Emerg Med. Dec 2000; 36: 602-14.
5. <http://emedicine.medscape.com/article>
6. Bulloch B. Fever without focus in the older infants. Evidence Basic pediatrics 2004; 267-75.
7. Ishimine P. Fever without source in children 0 to 36 months of age. Pediatr Clin North Am. Apr 2006; 53: 167-94.
8. Lacour AG, Zamora SA, Gervaix A. A score identifying serious bacterial infections in children with fever without source. Pediatr Infect Dis J. Jul 2008; 27: 654-6.
9. Massin MM, Montesanti J, Lepage P. Management of fever without source in young children presenting to an emergency room. Acta Paediatr. Nov 2006; 95: 1446-50.
10. Nozicka CA. Evaluation of the febrile infant younger than 3 months of age with no source of infection. Am J Emerg Med. Mar 1995; 13: 215-8.
11. Berman S. Fever without a focus. In: Berman S. Pediatrics decision making. 2th. edition. Philadelphia; B.C. Decker inc; 1991; p.6-9.
12. Andreola B, Bressan S, Callegaro S, Liverani A, Plebani M, Da Dalt L. Procalcitonin and C-reactive protein as diagnostic markers of severe bacterial infections in febrile infants and children in the emergency department. Pediatr Infect Dis J. Aug 2007; 26: 672-7.

Çocuklarda Nedeni Bilinmeyen Ateş

Fever of Unknown Origine in Children

Fadıl Vardar, Dilek Yılmaz Çiftdoğan

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

Özet

Ateş çocuklarda sık görülen bir yakınmadır. Nedensiz ateş klinisyenler için her zaman güçlük yaratır. Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ilk olarak 1961 yılında Petersdorf and Beeson tarafından tanımlanmıştır. NBA nedenleri arasında enfeksiyonlar, maligniteler, otoimmün hastalıklar ve diğer nedenler yer alır. Enfeksiyon hastalıkları, çocukluk çağında NBA'nın en sık nedenidir. Ancak, bazı olgularda ileri incelemelere rağmen NBA'nın nedeni olan tanı bulunmaz. Burada çocuklarda NBA etiyojisi ve NBA'lı çocuğa yaklaşım tartışılmıştır.

(*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 81-5)

Anahtar kelimeler: Nedeni bilinmeyen ateş

Summary

Fever is a common presenting complaint in children. Fever without a discernible cause is always difficult for clinicians. Fever of unknown origin (FUO) was defined in 1961 by Petersdorf and Beeson. FUO are caused by infections, neoplasms, autoimmune diseases, and numerous miscellaneous diseases. Infectious diseases are the most common cause of FUO in children. However, in many cases, a definitive diagnosis of FUO is never established despite exhaustive studies. The etiologies of FUO in children and an approach to children with FUO are reviewed here.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 81-5)

Key words: Fever of unknown origin

Ateş, çocukluk çağında en sık görülen yakınmalar arasında yer alır. Pediatri polikliniklerinin yaklaşık üçte birinde başvuru yakınmasıdır. Hekimler bir an önce ateşin nedenini belirlemeye ve nedene yönelik tedavi ya da ileri incelemelere başlamak isterler. Ancak, bazı olgularda yapılan incelemelere rağmen ateşin nedeni saptanamaz. Ateşin nedeninin bulunamaması gerek aileler, gerekse de sağlık çalışanları üzerinde endişe yaratır.

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA), ilk olarak 1961 yılında Petersdorf ve Beeson tarafından; 3 haftadan uzun süre ya da 7 günden uzun sürede inceleme ile nedenin saptanamadığı, 38,3°C'nin üzerindeki ateş olarak tanımlanmıştır (1). İlk olarak 1961 yılında tanımlanmış olsa da, gerçekte Alt ve Baker 1930 yılında nedeni bilinmeyen ateşli hastalardan söz etmişlerdir. 1961 yılında yapılan tanımlamada kullanılan kriterler özellikle immün yetmezliği olan, nötropenik hastalar için uygun değildi. Bu nedenle 1991 yılında Durack ve Street klasik NBA yanında nozokomiyal, nötropenik ve immün yetmezliklerdeki NBA tanımlamalarını yapmışlardır (2).

- 1. Klasik NBA:** İmmunolojik olarak sağlam olan hastalarda, en az haftada iki kez, 38,3°C ve daha yüksek olan ateşin, araştırılmaksızın 3 haftadan daha uzun süreli olması, hastane ortamında 1 haftalık (en az 3 gün) incelemeler sonucunda hastalık nedeni ortaya konulamayan ateş tipi.
- 2. Nozokomiyal NBA:** Hastaneye yatışında enfeksiyonu olmayan, 3 günlük yatış süresi sonunda 38,3°C ve üzerinde ateşi olan, iki günlük kültür sonuçları negatif olan ateş tipi.
- 3. Nötropenik NBA:** Periferik kanda total nötrofil sayısının 500/mm³'ün altında olan hastalarda ateşin 38,3°C ve üzerinde bulunması ve iki günlük kültür sonuçlarının negatif olması ile birlikte 3 günlük sürede tanı konulamamış ateş tipi.
- 4. İmmün Yetmezliklerde NBA:** HIV varlığı doğrulanmış hastalarda; hastanede 3 günden fazla, ayaktan hastalarda 4 haftadan uzun süren 38,3°C ve üzerinde ateşin olması durumudur.

Geliş Tarihi: 22.04.2009
Kabul Tarihi: 26.04.2009

Yazışma Adresi
Correspondence Address
Dr. Fadıl Vardar
Ege Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye
Tel: +90 232 390 10 28
E-mail:
fadil.vardar@ege.edu.tr

NBA'li hastaların klinik değerlendirilmesinde en önemli endişe; tanının gecikmesi, tedavinin başarısız olabileceğidir. En çok tartışılan, tanı ve tedaviyi en çok etkileyen nedenler; kanser ve bakteriyel enfeksiyonlardır. Buna karşın NBA'li hastaların büyük bir çoğunluğunda tanı konulmadan ve uzun etkili ilaçlar kullanılmadan hastalık düzelir. Bu yüzden birçok hasta 6 hafta ateşli izlenmeden daha yoğun tanınasal girişimler (değerlendirmeler) ertelenebilir.

Etiyoloji

Enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz birçok neden çocukluk çağında NBA'ya yol açabilir. Ancak sanılanın aksine NBA'nın nedeni ender görülen hastalıklar değil, genellikle sık görülen bir hastalığın tipik olmayan bulguları ile ortaya çıkar. NBA'nın etiyolojik nedenleri 4 alt grupta değerlendirilebilir; 1- Enfeksiyon, 2- Otoimmün hastalıklar, 3-Malignite, 4-Diğer nedenler.

Çocukluk çağında NBA etiyolojisinde yer alan hastalıklar, değişik çalışmalarda farklı oranlarda verilmekteyse de, NBA etiyolojisinde en önemli neden enfeksiyon hastalıklarıdır. Yapılan çalışmalarda enfeksiyon hastalıkları,

NBA'nın yaklaşık olarak %40 ile 60'ında etken olarak belirlenmiştir. Kollajen-otoimmün hastalıklar ve malignite diğer nedenler arasında yer alır. Ancak tüm incelemelere rağmen yaklaşık olarak %5 ile %40 oranında tanı konulamamaktadır (3-9). Tablo 1'de literatürdeki çocukluk çağı NBA tanılı olgu serileri ve bu serilerdeki etiyolojik veriler gösterilmiştir. Tablo 2'de NBA'e neden olan enfeksiyon hastalıkları, Tablo 3'de ise NBA'e neden olan enfeksiyon dışı nedenler görülmektedir

Yukarıdaki çalışmaların verileri incelendiğinde NBA'nın enfeksiyöz nedenleri arasında ilk sırada EBV, CMV, viremler, idrar yolu enfeksiyonlarının geldiği görülmektedir. Ancak ülkemizde yapılan çalışmalara bakılacak olursa; Çiftçi E. ve ark.'nın 1995-2002 yılları arasında yaptıkları, 102 NBA tanılı olgunun değerlendirildiği çalışmada NBA'ya neden olan en sık enfeksiyöz nedenler arasında ilk sırayı enterik ateş alırken, ardından bruselloz gelmekte idi (10). Hastanemizde 1996-2001 yılları arasında NBA tanılı olguların değerlendirildiği çalışmada solunum yolu enfeksiyonları, enfeksiyöz nedenler arasında ilk sırada yer almaktaydı (9). Yine hastanemizde 2003-2008 tarihleri arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde yatırılan

Tablo 1. Literatürdeki çocukluk çağı NBA tanılı olgu serileri

	Brewis ve ark. (3)	McClung ve ark. (4)	Pizzo ve ark. (5)	Lohr & Hendley (6)	Jacobs & Schutz (7)	Pasic ve ark. (8)	Çoğulu ve ark. (9)
Çalışma yılı	1965	1972	1975	1977	1998	2006	2003
Olgu sayısı	165	99	100	54	146	185	80
Tanı							
Enfeksiyon	63 (38%)	29 (28%)	52 (52%)	18 (33%)	64 (44%)	70(%37.8)	47 (%58)
Kollajen hast.	9 (5%)	11 (11%)	20 (20%)	8 (15%)	9 (6%)	24(%12.9)	5 (%6.2)
Malignite	3 (2%)	8 (8%)	6 (6%)	7 (13%)	4 (3%)	12 (%6.4)	2 (%2.5)
Diğer	18 (11%)	16 (16%)	10 (10%)	8 (15%)	5 (3%)	15 (%8.1)	16 (%20.8)
Tanısız	9 (5%)	11 (11%)	12 (12%)	10 (19%)	62 (42%)	40(%29)	10(%12.5)

Tablo 2. NBA'ya neden olan enfeksiyon hastalıkları

Bakteriyel	Viral	Klamidyal	Riketsiyal	Fungal	Paraziter
Bakteriyel endokardit	CMV	Lenfogranüloma venorum	Q ateşi	Blastomikoz	Malarya
Bartonella henselae	Hepatit Virüsleri	Psittikoz	Kayalık dağlar ateşi	Histoplasmosis	Toksoplazmosis
Bruselloz	EBV				V. larva migrans
Osteomyelit					
Pelvik abse					
Perinefrik abse					
Salmonelloz					
Sinüzit					
Subdiyafragmatik abse					
Tüberküloz					
Tularemia					

Tablo 3. NBA'ya neden olan enfeksiyon dışı nedenler

Kollajen doku hastalıkları	Juvenil İdiopatik Artrit Sistemik Lupus Eritematozus Akut Romatizmal Ateş Juvenil Dermatomiyozit Behçet Hastalığı
Malignite	Lenfoma Lösemi Hodgkin Hastalığı Nöroblastoma Wilms tümörü
Granüloamatöz hastalıklar	Crohn Hastalığı Granüloamatöz Hepatit Sarkoidoz
Familiyal-herediter hastalıklar	Ailevi Akdeniz Ateşi Familiyal disotonomi Hipertrigliseridemi Fabry hastalığı nhidrotik ektodermal displazi
Hipersensitivite hastalıkları	İlaç ateşi Serum hastalığı Hipersensitivite pnömonisi Pankreatit
Sınıflandırılmayanlar	Zehirlenmeler Hipotalamik-santral ateş Diabetes insipidus Periodik ateş Kawasaki hastalığı Kronik hepatit İnflamatuvar barsak hastalığı Tromboflebit Tirotoksikoz Pulmoner emboli

rak izlenen 92 klasik NBA tanılı olguların verileri incelen-
diğinde enfeksiyöz nedenler arasında ilk sırayı brusello-
zun aldığı, ardından tüberküloz ve EBV enfeksiyonunun
geldiği görülmüştür. Sonuç olarak NBA etiyojisindeki
enfeksiyon hastalıklarının sıklığı bölgesel farklılıklar gös-
termektedir.

Nedeni Bilinmeyen Ateşi Olan Çocuğun Değerlendirilmesi

İyi ve detaylı bir anamnez alınması ile başlar. Hastanın
yaşı, ateşinin özellikleri, hastada daha önceden immün
yetmezlik gibi bir hastalığın olup olmadığı, çevrede ben-
zer hastalık olan diğer bireylerin varlığı ve bu hastalarla
çocuğun teması, deri döküntüleri, göz bulguları, eklem

tutuluma ait bulgular, ürogenital ve gastrointestinal sis-
teme ait bulgular ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır.

Öykü ve Anamnez: Anamnezde, hayvanlarla temas
öyküsü varsa, zoonotik enfeksiyonlar açısından yol gös-
tericidir. Toksoplazmoz, bruselloz, kedi tırmığı hastalığı,
psittakoz bu grup hastalıklardandır. Özellikle bruselloz
çoğu kez ateş, terleme, titreme ve artralji-miyalji gibi spe-
sifik olmayan sistemik semptomlarla karşımıza çıkan ve
bu nedenle ancak hastalıktan kuşkulananarak gerekli ince-
lemeler istenirse tanı alabilen bir hastalıktır. Hastada pika
öyküsü alınıyorsa viseral larva migrans veya toksoplaz-
moz akla gelmelidir. Hastanın yaşadığı bölge; (ailevi
Akdeniz ateşi) veya bazı hastalıkların endemik olduğu
bölgelere seyahat durumu (Malarya, histoplazmoz) tanı
için önemli ipuçları olabilir. Hastanın daha önceden bili-
nen bir hastalığının varlığı veya sekonder immün yetmez-
lik gelişmesine yol açabilecek malign hastalığının bilinme-
si tanı için yardımcı olabilir. Hastanın kullandığı ilaçların
sorgulanması etiyojik yaklaşım için önemli olabilir.
İlaçlara (sıklıkla; atropin, amfoterisin B, asparaginaz, bar-
bitüratlar, bleomisin, metildopa, sefalosporinler, fenitoin,
prokainamid, kinidin, salisilatlar, interferon, sulfonamidler)
bağlı ateş yüksekliği olabileceği akılda tutulmalıdır. Ateş
yüksekliği ile beraber karın ağrısının olması durumunda
ailevi Akdeniz ateşi ve poliarteritis nodosa araştırılmalıdır.
Genellikle Epstein-Barr virüs, enterovirüs, hepatit B virü-
sü gibi viral veya tifo, Lyme hastalığı gibi bakteriyel enfek-
siyonlarda uzun süreli ateşten sonra döküntü ortaya çık-
tığı bilinmelidir. Bu nedenle hasta izleminde sık sık dökün-
tü aranmalıdır. Ateş yüksekliği ile beraber kilo kaybı
ishalle beraberse inflamatuvar barsak hastalığı, titreme,
terleme ile beraberse bruselloz, leptospiroz, tüberküloz-
dan kuşkulanımalıdır. Çocukluk çağında nedeni bilinme-
yen uzamış ateşe sebep olabilecek periyodik ateş yük-
sekliklerinin olduğu son senelerde bildirilmektedir. Bunlar
arasında, ailevi Akdeniz ateşi, hiperimmunglobulin D
sendromu, PFAPA sendromu örnek olarak verilebilir
(4,10,11).

Fizik Bakı: NBA' i olan birçok hastada organ bulguları, ilk
görüşme sırasında alınan anamnez ve ilk fizik bakıda saptan-
amayabilir. Tekrarlanan bakılar, yeni ipuçları ve yeni ortaya
çıkan bulguları görebilmek için sık aralıklarla yapılmalıdır.

Genel durumu iyi olmayan hastalar hastaneye yatırılıp
incelenmeli ve tedavisine erkenden başlanmalıdır. Ateş
yüksekliği yanında büyüme geriliği varsa kronik bir hasta-
lık (kistik fibroz gibi) söz konusu olabilir. Ateş titreme ile
yükselese; sepsis, bruselloz, malarya, piyelonefrit, endo-
kardit, fokal bir abse düşünülmelidir. Ateşle birlikte deride
peteşi olması bakteriyemi ve menenjit gibi yaşamı tehdit
eden enfeksiyonların olabileceğini göstermesi bakımın-
dan çok önemlidir. Ateşle birlikte rölatif bradikardi sap-
tanması durumunda tifo, malarya, leptospiroz, santral
kaynaklı ateş ve ilaç ateşi akla gelmelidir. Ateşin yanında
terlemenin olmaması durumunda ektodermal displazi,

famlyal disotonomi, diabetes mellitus, atropin entoksikasyonu olabileceği hatırlanmalıdır. Kaslarda, kemiklerde veya eklemlerde duyarlılık varsa osteomyelit, kollajen doku hastalıkları, lösemi, kemik metastazlı neoplaziler, Kawasaki hastalığı, leptospiroz, tularemi, mikoplazma ve arbovirüs enfeksiyonları için araştırma yapmak gerekir. Göz bulguları NBA etiolojisinde çok sayıda hastalık için ipucu olabilir. Palpebral konjunktivit; kızamık, koksaki virüs enfeksiyonları, tüberküloz, enfeksiyöz mononükleoz, kedi tırmağı hastalığı. Bulbar konjunktivit; Kawasaki hastalığını düşündürür. Üveit; sarkoidoz, romatoid artrit, sistemik lupus eritematoz, Kawasaki hastalığı ve vasülitler. Korioretinitte ise toksoplazmoz, sitomegalovirüs ve sifiliz akla gelebilir.

Fizik bakıda oral kandidiyoz görülürse immün sistem defekti, aftöz stomatitte lupus, vaskülit sendromları, enflamatuvar barsak hastalıkları bulgusu olabilir. Farenks hiperemikse; enfeksiyöz mononükleoz, sitomegalovirüs enfeksiyonu, toksoplazmoz, salmonelloz, Kawasaki hastalığı düşünülmelidir. Hasta lokalize lenfadenomegali lokal bir hastalık; jeneralize adenomegali ise maliynite veya enflamatuvar nedenler gibi sistemik hastalık belirtileri olabilir. Kaslarda, kemiklerde veya eklemlerde duyarlılık varsa osteomyelit, kollajen doku hastalıkları, lösemi, kemik metastazlı neoplaziler, Kawasaki, trişinoz akla gelmelidir. Kalp oskültasyonunda üfürüm duyulması kapak hastalığı, enfektif endokardit bulgusu olabilir. Karında kitlenin varlığı apse olabileceğini, rektal tuşude benzer şekilde kitle ve ağrı saptanması derin pelvik apse-osteomyelit düşündürmelidir (11,12).

Laboratuvar İncelemeleri: NBA'li çocukla ilk karşılaştığında, anamnez ve fizik bakı sonuçları değerlendirilirken yapılacak laboratuvar incelemeleri; hastanın aciliyeti ve hastalığının durumuna göre öncelikleri programlanmalıdır (Tablo 4). Tüm tetkiklerin aynı dönemde yapılmaya çalışılması fazla belki de gereksiz para ve zaman harcanmasına neden olacaktır.

Bundan sonra ayaktan izlenecek hastada klinik değerlendirme; tekrarlanan fizik bakılar yanında aşağıdaki protokol uygulanmalıdır (Tablo 5).

İlk değerlendirme aşamasından sonra ateş nedeni bulunamayan hastalar hospitalize edilerek aşağıdaki protokol uygulanmalıdır (Tablo 6).

Yukarıdaki protokollarda yazılı tetkiklerden sonra yinelenen değerlendirmelerle nedeni bilinmeyen uzamış ateşli hastalar; son yıllarda tanı olanaklarının artmasına rağmen tanısız kalabilmektedir. Nedeni bilinmeyen ateşli hastanın ayırıcı tanısında; enfeksiyonla açıklanamayan tekrarlamalar yanında ailede benzer olguların olması durumunda tekrarlayıcı ateş sendromları düşünülmelidir.

Sonuç olarak, NBA'li hasta ile uğraşan hekim sabırlı olmalıdır. Son etiolojik tanı kalıncaya kadar tekrarlanan en iyi testlerin, öykü ve fizik muayene ile dikkatli klinik değerlendirme olduğu unutulmamalıdır.

Tablo 4. NBA'li Çocukta Başlangıç Tetkikleri (13)

- Tam kan sayımı, periferik yayma (Enfeksiyon ve lösemi)
- Eritrosit Sedimentasyon hızı veya CRP (Tüm sebepler)
- İdrar tetkiki ve kültür (Enfeksiyon)
- Akciğer grafisi (Enfeksiyon ve Maliynite)
- Tüberkülin deri testi (Tüberküloz)
- Antinükleer antikor, romatoid faktör, C3 (Otoimmünite)
- LDH, ürik asit (Lösemi ve lenfoma)

Tablo 5. Ayaktan hastalarda yapılacak tetkikler (13)

- Tam kan sayımı (tekrar)
- ESR (tekrar)
- İdrar tetkiki ve kültür (tekrar)
- Kan kültürü
- EBV, CMV, toksoplazma, hepatit A-B-C serolojisi
- ASO
- Bartonella henselae serolojisi
- Akciğer grafisi
- HIV antikor (risk faktörü varsa)
- Günde iki kez ateş ölçümü (Evde ailesi tarafından)

Tablo 6. Yatan hastalarda yapılacak tetkikler (13)

- Kan kültürü tekrarları
- Lomber ponksiyon
- Sinüs grafisi
- İridosiklit açısından oftalmolojik muayene
- Karaciğer enzimleri
- Serolojik testler: CMV
Toksoplazma
Hepatit A,B,C
Tularemi (endemik bölgelerde)
Brusella
Lyme hastalığı (endemik bölgelerde)
Leptospira
Salmonella

Tablo 7. Yatan hastalarda yapılan diğer ileri incelemeler (13)

- Abdominal ultrasonografi
- Abdominal bilgisayarlı tomografi
- Gallium veya İndium scanning
- Üst GiS X-ray serileri(daha büyük çocukta herhangi bir abdominal semptom varsa)
- Kemik iliğı (aspirasyon, biyopsi ve kültür)
- Teknesyum kemik sintigrafisi

Kaynaklar

1. Petersdorf RG, Beeson PB. Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine* 1961; 40: 1-30.
2. Durack DT, Street AC. Fever of unknown origin-re-examined and redefined. *Curr Clin Top Infect Dis* 1991; 11: 35-51.
3. Brewis EG. Undiagnosed fever. *Br Med J* 1965; 107: 9.
4. McClung JH. Prolonged fever of unknown origin in children. *Am J Dis Child* 1972; 124: 544-50.
5. Pizzo PA, Lovejoy FH, Smight DH. Prolonged fever in children: review of 100 cases. *Pediatrics* 1975; 55: 468-73.
6. Lohr JA, Hendley JO. Prolonged fever of unknown origin: a record of experience with 54 childhood patients. *Clin Pediatr* 1977; 16: 768-73.
7. Jacobs RF, Schutz GE. *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 80-4.
8. Pasic S, Minic A, Djuric P, Micic D, Kuzmanovic M, Sarjanovic L, Markovic M. Fever of unknown origin in 185 paediatric patients: a single-centre experience. *Acta Paediatr* 2006; 95: 463-6.
9. Cogulu O, Koturoglu G, Kurugol Z, Ozkinay F, Vardar F, Ozkinay C. Evaluation of 80 children with prolonged fever. *Pediatr Int* 2003; 45: 564-9.
10. Çiftçi E, İnce E, Doğru U. Pyrexia of unknown origin in children: a review of 102 patients from Turkey. *Ann Trop Paediatr* 2003; 23: 259-63.
11. Arslan N, Büyükgebiz B. Nedeni bilinmeyen ateş. Ateşli Çocuğa Yaklaşım. Ed. Özkan H, Soylu A. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Kurulu Yayınları- 2 2002: 92-102.
12. Vardar F. Çocuklarda nedeni bilinmeyen ateşe yaklaşım. I. Ege Dahili Tıp Günleri Özet Kitabı s. 151-153. 25-27 Nisan 2002, Atatürk Kültür Merkezi, İzmir.
13. Steele RW. Fever of unknown origin. *Rudolph's Pediatrics* 21st Edit. Eds. Rudolph CD, Rudolph AM. McGraw-Hill Comp. NewYork. 2002: 893-4.

Ülkemizde Yeni Ortaya Çıkan Bir Enfeksiyon Hastalığı: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

An Emerging Infectious Disease in Turkey: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Ergin Çiftçi

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

Özet

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Bunyaviridae ailesinden Nairovirüslerin neden olduğu, insanlarda yüksek mortaliteye neden olabilen bir hastalıktır. KKKA virüsü, insanlara kene ısırması ile veya enfekte hayvan ya da insanların kan, vücut sıvıları veya diğer enfekte dokularının direkt teması yoluyla bulaşmaktadır. Hastalığın klinik bulguları; ateş, kanama ve kas ağrısı ile karakterizedir. Laboratuvar olarak; karaciğer enzimleri, laktat dehidrogenaz, kreatinin fosfokinaz düzeylerinin yükselmesi ve kanama testlerinin uzaması dikkat çekmektedir. Hastalığın erken tanısı ve destekleyici tedavisi çok önemlidir. Tedavi de ribavirin kullanımının yararlı bulunduğu çalışmalar olmakla birlikte, bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Hastalığın ortaya çıktığı 2002 yılından 2008 yılı sonuna kadar 3135 vaka görülmüş, bunlardan 155'i kaybedilmiştir. Ülkemizde hastalığı kontrol çabaları sürmektedir. (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 86-9)

Anhtar kelimeler: Kırım Kongo kanamalı ateşi, kene, ribavirin

Summary

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) caused by Nairoviruses, member of Bunyaviridae family, has a high risk of mortality in humans. CCHF virus spreads through tick bite, or direct exposure to infected animal or human blood, body fluids or other infected tissues. Clinical features of the illness are fever, bleeding and myalgia. Laboratory findings include elevated levels of liver transaminases, lactate dehydrogenase, creatinine phosphokinase and prolongation of bleeding tests. Early diagnosis and supportive treatment is important. There are some study reports showing useful effects of ribavirin; however there is no consensus on that matter. CCHF has been seen in Turkey since 2002. 3135 cases and 155 deaths have been reported until the end of 2008. Efforts are now under way to control the CCHF outbreak in Turkey.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 86-9)

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, ticks, ribavirin

Giriş

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Bunyaviridae ailesinden Nairovirüslerin neden olduğu, keneler yoluyla bulaşan, insanlarda ciddi seyir gösterip yüksek mortaliteye neden olabilen bir hastalıktır (1-5). Hastalık 2002 yılından itibaren ülkemizde de görülmeye başlamış, ölümlere neden olmuştur.

Epidemiyoloji

Hastalık ilk olarak 1944 yılında Kırım'da görev yapan 200 Sovyet askerinde görülmüş ve "Kırım kanamalı ateşi" olarak adlandırılmıştır.

Ardından 1956 yılında Belçika Kongosu'nda görülen hastalığın, Kırım kanamalı ateşi ile aynı hastalık olduğu 1969 yılında anlaşılmış ve o günden itibaren de hastalık "Kırım Kongo kanamalı ateşi" adıyla anılmaya başlanmıştır (1-5).

Hastalık tanımlandıktan sonra vakalar çoğunlukla Sovyetler Birliği ve Bulgaristan'dan bildirilmekteydi (1,2).

Çin'in kuzeybatısında 1965 yılında mortalitesi %80 olan bir salgın tanımlanmış, sonraki 30 yılda Çin'de 260 KKKA vakası bildirilmiş ve %21 mortalite ile sonuçlanmıştır. Pakistan'da büyük KKKA salgınları olmuş, 1976-2000 yılları arasında görülen 101 KKKA vakasından %40'ı kaybedilmiştir. Suudi Arabistan'da 1989-1990 yılları

Geliş Tarihi: 20.04.09
Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi
Correspondence Address
Dr. Ergin Çiftçi
Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı,
06100 Dikimevi,
Ankara, Türkiye
Faks: +90 312 319 1440
E-mail:
erginciftci@doctor.com

arasında mezbaha işçileri arasında 40 vaka tanımlanmış ve bunların %30'u ölmüştür. KKKA, Yunanistan ve Romanya dışında Balkan Yarımadası'nda endemiktir. Bulgaristan'da 1997-2003 yılları arasında 124 KKKA vakası bildirilmiş ve bunların 24'ü kaybedilmiştir (1-5).

Hastalık ülkemizde ilk olarak Tokat, Amasya ve Sivas illerinde 2002 yılının Mayıs, Haziran ve Temmuz aylarında görülmeye başlamıştır. Bu dönemde Tokat ilinden yapılan 50 vaka bildiriminden 6'sı ölümle sonuçlanmıştır (6,7).

Yine Tokat ilinde 2003 yılı bahar aylarında aynı klinik tablo ile seyreden vakaların bildirilmesi üzerine hastalardan ve bölgedeki hayvanlardan alınan serumlar; 2002 de toplananlarla birlikte Fransa'da bu konu ile özelleşmiş laboratuvara gönderilmiş ve hastalığın KKKA olduğu sonucuna ulaşılmıştır (7). Ülkemizde geçen zaman içinde hastalık kontrol altına alınamamış, vaka ve ölüm sayısı giderek artmıştır (Tablo 1). Tanı konulamayan hastalar olduğu da dikkate alınır, endemik bir bölgede olduğumuz anlaşılmaktadır.

KKKA Virüsü

KKKA, Bunyaviridae ailesinden Nairovirus cinsinde yer alan 100 nm büyüklüğünde kılıflı bir RNA virüsüdür. Bunyaviridae ailesi içinde Nairovirüslerin dışında Hantavirüs, Orthobunyovirüs, Phlebovirüs ve Tospovirüs türleri bulunmaktadır (1-5,8).

KKKA virüsü nispeten dayanıksızdır, konakçı dışında yaşayamaz, ultraviyole ile hızla ölür. Kanda 40°C'de 10 gün yaşayabilir. Virüs 56°C'de 30 dakikada inaktive olur. Antiseptiklerden %1 hipoklorit ve %2 gluteraldehite, antivallerden ribavirine duyarlıdır (1-5).

Virüs, doğada kene-vertebrali-kene döngüsü içinde dolaşır. Hayvanları enfekte etse de hastalık oluşturmamaktadır. *Hyalomma* genusundan kenelerle özellikle de *H. marginatum marginatum* tarafından taşınmaktadır. Bu nedenle keneler hakkında kısa bir bilgi vermek yararlı olacaktır (1-5,8).

Keneler: Keneler zorunlu kan emici eklem bacaklılar olup, dünyanın her bölgesinde gözlenmektedir. Vücutları tek bir parçadan oluşmaktadır. Vücutlarının ön taraflarında ağız organelleri bulunmaktadır. Ağız organellerinin

Tablo 1. Kırım-Kongo kanamalı ateşi vaka ve ölümlerinin yıllara göre dağılımı (Türkiye, 2002-2008)

Yıllar	Vaka Sayısı	Ölüm
2002-2003	150	6
2004	249	13
2005	266	13
2006	438	27
2007	717	33
2008	1315	63
Toplam	3135	155

arkasında dişilerde vücudun önünde ve üst kısmında scutum adı verilen okul önlüğü yakası şeklinde kitinli bir organ vardır. Erkeklerde bu oluşum dorsalde tüm vücudu kaplar; buna conscutum denir. Bu nedenle erkekler kan emdiğinde vücutlarında değişiklik olmaz. Buna karşılık dişiler kan emip doyunca normal büyüklüğünün 10 katına kadar genişleyebilmektedir (1-5,8).

Dişi kenelerde ovaryum ile barsak irtibat halindedir. Bazı keneler kan emerken parazitleri sindirim sisteminden ovaryumlarına geçirirler. Bu parazitler ovaryumdan yumurtaya geçerek, yumurtadan çıkan larvaları enfekte ederler. Bu larvalar kan emerken parazitleri de hayvanlara taşırlar (transovarial geçiş) (1-5,8).

Kenelerin larvalarından nimf ve erişkin formlarına da virüslerin geçtiği bildirilmiştir (transstadial geçiş) (1-5,8).

Günümüzde KKKA hastalığının başlıca vektörlerinin *H. marginatum marginatum*, *H. marginatum rufipes* ve *H. anatolicum anatolicum* olduğu kabul edilmektedir (1-5,8).

H. marginatum; Güney Avrupa, Kuzey Afrika, Anadolu, Kafkaslar ve Eski Sovyet Cumhuriyetlerini içine alan geniş bir yayılış alanına sahiptir. Bu keneler Şubat ile Aralık ayları arasında hayvanlar üzerinde görülebilse de, erişkinler Mart-Ağustos, larva ve nimfler ise Haziran-Kasım dönemlerinde aktif olarak kan emmektedirler (1-5,8,9).

Bulaşma yolları

Virüs birçok evcil ve yabani hayvana kenelerin ısırması ile bulaşmakta ancak hastalık belirtisiz seyretmektedir. Bu nedenle yabani kemirici hayvanlar, sığır, koyun, keçi gibi çiftlik hayvanları, tilki, kurt, çakal gibi yabani hayvanlar ve keneler hastalığın doğadaki rezervuarlarıdır. İnsanlara virüsün bulaşması viremik hayvanların kan veya diğer enfekte dokularına direkt temas veya kene tarafından ısırılma ile olur. İnsandan insana bulaşma mümkündür ve ciddi hastane salgınları bildirilmiştir. Hastane personeline bulaşma, enfekte kanlar, solunum, sindirim yolu çıkartılması ile olabilmektedir (1-5).

Patogenez

Hastalığın patogenezini tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte endotel enfeksiyonunun en önemli basamak olduğu düşünülmektedir. Doğrudan endotel hücrelerinde çoğalma veya mononükleer hücrelerden salınan sitokin, kemokin ve diğer mediatörlerin etkisiyle endotel aktivasyonu ve bariyer fonksiyonunda bozulma gerçekleşir (1-5,10).

Histopatolojik incelemelerde; karaciğerde hemorajik nekroz, hepatoselüler nekroz, Kupfer hücre hiperplazisi, mononükleer hücre infiltrasyonu, dalakta lenfosit tüketimi, akciğerde kanama ve ödem ile birçok organda kanama ve hücresel nekroz tespit edilmiştir (1-5).

Klinik özellikler

KKKA enfeksiyonunun tipik seyri dört dönemden oluşur. Bu dönemler; kuluçka, kanama öncesi, kanama ve iyileşme dönemleridir (1-5).

Etkenin bulaşması ile hastalık gelişmesi arasında geçen süre kuluçka dönemi olarak adlandırılır. Bu süre; kene ile ısırılma sonucu bulaşlarda 1-3 gün, en fazla 9 gün; enfekte kan, ifrazat veya diğer dokulara doğrudan temas sonucu olan bulaşlarda 5-6 gün, en fazla 13 gün olabilmektedir (1-5).

Kanama öncesi dönem, 1-7 gün sürmektedir. Sıklıkla gribal enfeksiyonu taklit eden klinik bulgular vardır. Üşüme ve titremeye yükselen ateş, kas ve eklem ağrısı, halsizlik, iştahsızlık en sık görülen bulgulardır. Bazen bu dönemde ishal, bulantı, kusma, karın ve boğaz ağrısı ve konjunktivit de görülebilir (1-5).

Kanama dönemi, hastalığın 3-5. günlerinde başlar. Kanama bulguları peteşilerden büyük hematomlara kadar değişebilir. En sık kanamalar; burun, gastrointestinal sistem, idrar yolları, vajina ve solunum yollarından olmaktadır. İç organlara ait kanama bulguları saptanabilir (1-5).

İyileşme dönemi hastalığın görülmesinden 10-20 gün sonra başlar. Ateş, 9-20. günler arasında düşer. Tam iyileşme 4 hafta veya daha uzun sürebilir (1-5).

Tanı

Hastalığın tanısında en önemli nokta bu hastalığın akla gelmesidir. Ateş, kas ağrısı, kanama gibi klinik belirtiler ile başvuran hastalarda, kene ısırması, endemik bölgeden gelme ve hayvancılıkla uğraşma öyküsü varsa hastalıktan şüphelenilmelidir. Basit laboratuvar testlerinde; trombositopeni, lökopeni, AST, ALT, CPK, LDH yükseklikleri, fibrinojen düşüklüğü ve fibrin yıkım ürünlerinde artış saptanabilir (1-5).

Serolojik tanı, hastalığın başlangıcından 7 gün sonra ELISA ve IFA yöntemleriyle IgM ve IgG antikorlarının saptanmasıyla konulabilir. Yeni bir enfeksiyon, tek bir örnekte IgM antikorlarının saptanması ya da çift örnekte serumda dört kat titre artışı ile tanımlanır (1-5,11,12).

Virüs izolasyonu, hastalığın ilk beş gününde yapılabilir. Virüs izolasyonu için, hücre kültürleri kullanılmaktadır. Ancak hücre kültürlerinin duyarlılığı azdır (1-5).

Son zamanlarda hastalığın hızlı tanısında PCR gibi moleküler yöntemlerde kullanılmaktadır. Bu yöntem hızlı ve duyarlı bir yöntemdir (13).

Tedavi

Tedavinin temelini destek tedavisi oluşturmaktadır. Gerektiğinde trombosit, taze donmuş plazma, eritrosit destekleri yapılmalı, sıvı-elektrolit dengesi dikkatlice takip edilmeli, monitörizasyon yapılarak hasta mekanik ventilasyon ve dializ endikasyonları açısından yakından izlenmelidir (1-5).

Hastalığın spesifik bir tedavisi bulunmamakla birlikte antiviral ilaçlardan ribavirin kullanımı ile ilgili bildiriler bulunmaktadır. Ribavirinin mortaliteyi azalttığı ve yaşam

süresini uzattığını bildiren bazı yayınlar mevcuttur. Bu konuda kesin öneride bulunmaya yetecek kadar veri olmasına karşın hastalığın ciddiyeti göz önüne alındığında destek tedavisinin yanında ribavirin verilmesi gerektiğini düşünüyoruz (1-5,14,15). Ribavirinin oral ve intravenöz şekilleri bulunmakta birlikte ülkemizde intravenöz şekili henüz bulunmamaktadır.

Ribavirin tedavisi için önerilen süre 10 gündür. Ribavirin erişkinde 2 g yükleme dozunu takiben 4x1 g 4 gün, daha sonra da 4x0.5 g 6 gün süre ile kullanılmaktadır. Çocuklarda ise 30 mg/kg yükleme dozunu takiben 6 saat arayla 15 mg/kg 4 gün, sonra da 6 saat arayla 7 mg/kg 6 gün verilebilir. Embriyotoksik ve teratojenik etkileri bulunması nedeniyle ribavirinin gebelerde kullanımı kontrendikedir. Ancak gerekli görülmesi durumunda erişkin dozlarında verilebilir (1-5).

İyileşmiş hastalardan elde edilen immün plazma naklinin uygulanması yararlı bulunmuştur. Fakat bu konuda yeterli veri yoktur (16).

Korunma ve kontrol

KKKA'de korunma ve kontrol önlemlerinin alınması çok önemli ve gereklidir. Hastalık keneler yoluyla bulaştığı için korunmada kene mücadelesi önemlidir. Öncelikle konakçılar kenelerden uzak tutulmalı ve kenelerin kan emmesi engellenmelidir. Hayvan barınakları, su kenarları, otlak ve meralar, çalı- çırpı bulunan yerler ve ormanlar gibi kenelerin bulunduğu alanlardan kaçınılmalı, eğer bu tür ortamlarda bulunulması gerekiyorsa; lastik çizme giyilmeli ve pantolon paçaları çorap içine alınmalıdır. Vücut belli aralıklarla kene yönünden kontrol edilmeli, vücuda yapışmamış olanlar dikkatlice toplanmalı, yapışan keneler ise ezilmeden ve kenenin ağız kısmı koparılmadan bir pensle çivi çıkarır gibi sağa sola oynatılarak alınmalıdır (1-5).

Gerek insanları, gerekse hayvanları kene saldırılarından korumak için böcek kaçıran maddeler cilde sürülerek ya da elbiselere emdirilerek kullanılabilir (1-5).

Hastaların hastaneye yatırılması ile artan hastane enfeksiyonu riski için gerekli önlemler alınmalıdır. Sağlık çalışanlarının korunması da önem taşımaktadır. Hastanın kan ve vücut sıvıları ile temastan kaçınılmalıdır. Bu tür bir temas olmuşsa temas eden en az 14 gün hastalığın belirtileri yönünden yakından izlenmelidir. KKKA'lı bir hastaya yapılan uygulama sırasında yanlışlıkla iğne batarsa, iğnenin battığı yere %70'lik alkol 20-30 saniye uygulanır, sonra sabunlu su ile yıkanır. Hızlı akan su altında 20-30 saniye tutulur (1-5).

Kene ısırması ya da hasta ile temas sonrası ribavirin profilaksisi kullanan merkezler olmakla birlikte bu uygulama rutine girmemiştir (1-5).

Hastalıktan korunmada henüz etkin ve güvenilir bir aşı bulunmamaktadır. Hastalığı geçirenlerin kanından elde edilen immünglobulin ile pasif koruma yapmayı amaçlayan çalışmalar sürmektedir.

Kaynaklar

1. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 203-14.
2. Whitehouse CA. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Antivir Res* 2004; 64: 145-60.
3. Ergün H, Çiftçi E. Kırım Kongo kanamalı ateşi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007; 3: 23-6.
4. Çiftçi E. Kırım Kongo kanamalı ateşi. *Güncel Pediatri* 2008; 6 (Özel sayı 1): 66-8.
5. Kara A. Kırım Kongo kanamalı ateşi. *Turk Ped Arş* 2008; 43: 108-18.
6. Gozalan A, Akin L, Rolain JM et al. Epidemiological evaluation of a possible outbreak in and nearby Tokat province. *Mikrobiyol Bul* 2004; 38: 33-44.
7. The Ministry of Health of Turkey, The reports of Communicable Diseases Department (Turkish), Ankara, 2005.
8. Tanır G, Özgelen Ş, Tuygun N. Kenelerin biyolojik özellikleri, kene ile bulaşan hastalıklar ve Türkiye'deki epidemiyolojik veriler. *Çocuk Enf Derg* 2008; 3: 117-23.
9. Karti SS, Odabasi Z, Korten V, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis* 2004; 19: 1379-84.
10. Peters CJ, Zaki SR. Role of the endothelium in viral hemorrhagic fevers. *Crit Care Med* 2002; 30: S268-73.
11. Shepherd AJ, Swanepoel R, Leman PA. Antibody response in Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Rev Infect Dis* 1989; 11: S801-6.
12. Burt FJ, Leman PA, Abbott JC, Swanepoel R. Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Epidemiol Infect* 1994; 113: 551-62.
13. Drosten C, Kummerer BM, Schmitz H, Gunther S. Molecular diagnostics of viral hemorrhagic fevers. *Antiviral Res* 2003; 57: 61-87.
14. Tignor GH, Hanham CA. Ribavirin efficacy in an in vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection. *Antiviral Res* 1993; 22: 309-25.
15. Fisher-Hoch SP, Khan JA, Rehman S, Mirza S, Khurshid, Mc Cormick JB. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever treated with oral Ribavirin. *Lancet* 1995; 396: 472-5.
16. Vassilenko SM, Vassiley TL, Bozadjiev LG, Bineva IL, Kazarov GZ. Specific intravenous immunoglobulin for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Lancet* 1990; 31: 791-2.

Preseptal ve Orbital Sellülit

Preseptal and Orbital Cellulitis

Ülker Doğru

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Preseptal ve orbital sellülit çocuklarda sık görülen ve acil tedavi gerektiren enfeksiyonlardır. Sıklıkla yakın üst solunum yolu enfeksiyonunun yayılımı sonucudur. Preseptal sellülit orbital sellülitte daha az şiddetli bir durumdur ve medikal tedavi edilir. Orbital sellülitin ise yüksek morbiditesi vardır. Agressif tedavi ve hatta cerrahi girişimi gerektirir.

(*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 90-3)

Anahtar kelimeler: Preseptal sellülit, orbital sellülit

Summary

Preseptal and orbital cellulitis are frequently seen in children and they need treatment promptly. Preseptal cellulitis tends to be a less severe disease than orbital cellulitis and usually managed medically. Orbital cellulitis has a higher morbidity, requires aggressive treatment and may require surgical intervention.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 90-3)

Key words: Preseptal cellulitis, orbital cellulitis

Preseptal ve orbital sellülit gözün adneksal ve orbital dokularının bakteriyel major enfeksiyonudur. Her yaşta görülürse de çocuk yaş guruplarında en sıktır. Uygun şekilde tedavi edilmezse orbitanın ön kısmında yani preseptal olarak başlayan enfeksiyon postseptal tutulmaya, subperiostal abse, orbital abse, kavernoöz sinus trombozu, intrakranial enfeksiyonlar, görme kaybı hatta ölüme yol açabilir. Bu nedenle hızlı tanı ve tedavisi gerekli bir durumdur.

Orbital Enfeksiyonlarda Patogenez

Periorbital inflamasyon yerine ve şiddetine göre sınıflandırılır. Anatomik belirleyici orbital septumdur. Orbital septum orbital kenarın periostundan üst göz kapağındaki levator aponözoya ve alt göz kapağındaki tarsal plağın alt köşesine vertikal olarak uzanan fasia tabakasıdır. Bu septum sinir ve vasküler yapılarla penetre olmasına rağmen enfeksiyöz ajanların öndeki arkadaki orbitaya geçişini yavaşlatan bir bariyer görevi yapmaktadır (1). Septum önündeki dokuların enfeksiyonu olan periorbital veya preseptal sellülit konjunktiva, göz kapağı ve komşu dokulardaki lokalize enfeksiyondan (konjunktivit, horde-

lüm, dakrioadenit, dakriosistit), travmadan, nazofaringeal patojenlerin hematogen yayılımından veya akut sinüzitin inflamatuvar ödeminin belirtisi olarak gelişir (1-3).

Septumun arkasındaki kısmın yani orbitanın enfeksiyonu ise akut sinüzite bağlı orbital sellülit, orbita apsesi, subperiostal apse, kavernoöz sinus trombozu, hematogen yayılıma veya travmatik inokulasyona bağlı endoftalmik şeklinde olabilir (1-3).

Orbitayı, maksiller ve etmoid sinüsleri ve periorbital dokuları drene eden venler anastomoz yapan valvsiz ağ oluşturur. Bu venöz sistem enfeksiyonun bir anatomik yerden diğerine yayılmasına ve kavernoöz sinüs tutulmasına olanak sağlar. Orbitanın tavanı frontal kemiğin zemini ve orbitanın zemini maksiller sinüsün çatısıdır. Orbitanın iç duvarı frontal maksiller proses, maksiller kemik, etmoid kemiğin lamina papracea ve sfenoid kemiğin küçük bir parçasından oluşur. Orbitanın iç duvarı incedir, çok sayıda kan damarları, sinirler ve diğer defektlerle perforatedir. Bu durum enfeksiyöz materyelin etmoidal hava hücreleri ve orbitanın iç tarafındaki subperiorbital aralıkla kolay geçişini sağlar. Paranasal sinüs mukozasının enfeksiyonu kemik

Geliş Tarihi: 14.04.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Ülker Doğru
Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı
Dikimevi, Ankara Türkiye
Faks: +90 312 319 14 40
E-mail:
ulkerdogru@yahoo.com

ve orbita içine yayılabilir. Kemikte subperiostal apse ve osteite sebep olur. Enfeksiyon etmoid ve frontal kemiklerdeki arterin geçiş yerlerinden de yayılabilir (2).

Preseptal Sellülit

Göz kapağının eritem ve ödemiyle belirgin olan preseptal sellülit göz kapağı, yüz ve saçlı derideki delici bir yaralanma veya böcek ısırması gibi lokal deri travması sonrası sekonder bakteriyel enfeksiyon veya impetigo sonucu görülebilir. *S. aureus* veya A gurubu streptokoklar bu durumda sıklıkla etkindir (2). Polimikrobial olabilir ve anaerob bakteriler etken olabilir. Göz kapağında şişlik ve hassasiyet vardır (1).

Preseptal sellülit bakteremi ile birlikte de görülebilir. Bu durum sıklıkla 18 aydan küçük bebeklerde ve geçirilen viral bir üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra nazofaringeal yerleşen organizmaların kan yayımı ile meydana gelir. Sorumlu organizmalar *S. aureus*, *S. epidermidis*, A gurubu streptokoklar, *H. influenzae* ve anaeroblardır. Aşılama öncesi *H. influenzae* tip b (Hib) kan kültüründen ensik izole edilen organizma iken Hib ilişkili sellülit aşı uygulanan ülkelerde çok azalmıştır. Bu ajan özellikle hastaların %2-3 ünde santral sinir sistemine yayılım gösterebildiğinden önemlidir. *S. pneumoniae* pediatrik yaş grubunda preseptal sellülitin başta gelen nedenidir (1,4).

Adenovirus çocuklarda preseptal sellülitin sık bir etkenidir ve bakteriyel enfeksiyonları taklideder. Göz kapağında şişlik belirgindir fakat eritem minimaldir ve konjunktivit birlikte değildir (1).

Klinik olarak akut başlayan yüksek ateş ile birlikte hızlı gelişen göz kapağında morumsu kızamık şişlik saptanır. Muayenede proptosis yoktur. Göz hareketleri normaldir. Pupil reaksiyonları normaldir. Görme test edilmelidir. Motilite azlığı ve görmenin bozulması orbita yayılımını düşündürür. Pupiller defekt varlığı optik sinir baskısına işaret eder. Göz küresinin itilmeye direnç göstermesi ve proptosis orbital tutulmayı düşündürmelidir. Okuler fundusun optik sinirin şişliği veya venöz dolgunluğu bakımından incelenmesi gereklidir (1,2).

Laboratuvar: Bakteriyolojik tanı kan kültürü ile edilir. Dikkatli olarak doku aspirasyonu yapılırsa pozitif kültür elde edilebilir. Paranasal sinüs grafileri klinik olarak belirgin sinüzit olmaksızın geçirilen solunum yolu enfeksiyonuna bağlı olarak anormal bulunabilir. Nadir olarak bakteremi sinuslerdeki subperiostal pnömokokal enfeksiyondan da olabilir (2).

Preseptal sellülitin diğer bir nedeni paranasal sinüzit komplikasyonu olarak gelişen inflamatuvar ödemdir. Üst ve alt göz kapağını drene eden oftalmik venler etmoid sinüs yakınından geçtiğinden göz kapağının venöz drenajı bozulmaktadır. Çoğunlukla 2 yaşından büyük çocuklarda görülür ve viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen başlangıçta sabahları belirgin olup sonra birkaç saatte kaybolan gözkapağı şişmesi ile kendini gösterir

Daha sonraları şişlik devamlı hal alır. Hafif ateş, göz kapağında kızarıklık ve ağrı olabilir. Göz hareketleri normaldir. Sinüs grafisinde etmoidit veya pansinüzit görünümü vardır. Bazen tedaviye rağmen enfeksiyon orbital enfeksiyon biçimine ilerleyebilmektedir. Kan kültüründe üreme yoktur, etken ancak maksiller sinüs aspirasyonu yapılırsa gösterilebilir (2).

Preseptal sellülitlerde bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntüleme yapıp yapılmama kararı muayene bulgularına göre yapılır. Göz hareketlerinde ağrı, afferent pupillar defekt, ekstraokuler hareketlerde sınırlılık ve retropulsion da direnç varsa mutlaka yapılmalıdır. Muayenenin güç yapıldığı tüm çocuklarda gereklidir. Orbitanın ve sinüslerin ince aksial ve koronal kesitleri alınmalıdır. BT de orbital tutulma için Modifiye Chandler evrelendirilmesi kullanılmaktadır. Preseptal sellülitte gözkapağı ve preseptal yumuşak dokuların şişliği saptanır. Orbital inflamasyon bulgusu yoktur (5).

BT'de orbital tutulma evrelendirilmesi

(Modifiye Chandler klasifikasyonu)

Evre I: İnflamatuvar ödem (preseptal sellülit)

Evre II: Subperiostal flegmon ve abse

Evre III: Orbital sellülit

Evre IV: Orbital abse

Evre V: Oftalmik ven ve kavernoöz sinus trombozu

Lökositöz görülebilirse de lökosit sayısı preseptal sellüliti orbital sellülitten ayırmada yardımcı olmamaktadır.

Ayırıcı tanı: Ayırıcı tanıda bakteriyel ve viral konjunktivit, dakriyoadenit ve dakriyosistit, kontakt dermatit, herpes simpleks ve herpes zoster, rabdomiyosarkom, retinoblastom, orbital psödotümör (idyopatik orbital inflamasyon) düşünülmelidir.

Tedavi: Tedavi medikaldir. Bakteriyel preseptal sellülitli 1 yaşından küçük çocuklar hastaneye yatırılmalıdır. Başlangıç antibiyotik tedavisi ampirik, altta yatan üst solunum yolu enfeksiyonu ve sinüzit etkenlerine (*S. pneumoniae*, tiplendirilemeyen *H. influenzae*, *M. catharrhalis*) yönelik olmalıdır. Fokal travma varsa tedavi *S. aureus*'u da kapsamalıdır. Büyük çocuklardaki hafif olgularda amoksisillin-klavulonik asid veya 1. jen. sefalosporin veya i.m seftriakson ile ayaktan tedavi uygundur. Tedaviye 48-72 saatte yanıt yoksa intravenöz tedavi uygulanmalıdır. Küçük çocuklarda ve şiddetli olgularda hastanede yakın gözlem ve i.v tedavi gereklidir. İkinci veya üçüncü kuşak sefalosporinler veya penisilinaz dirençli penisillinler kullanılır. Anaeroblar veya *S. aureus* düşünülüyorsa klindamisin + sefalosporin kullanılmalıdır. Penisilin alerjisi olanlarda kloramfenikol kullanılabilir. 24-48 saatte klinik düzelme olmazsa orbital olay veya dirençli organizma düşünülmelidir. Sepsis bulguları ve lokal progresyon bakımından dikkatli izlem gereklidir. Klinik düzelmeden ve i.v 48-72 saatlik tedavi sonrası 24 saat oral tedavi ile izlem yapılmalı, iyileşme sürerse ayaktan tedaviye geçilmelidir. Tedavi oral antibiyotik ile 14 güne tamamlanmalıdır. Gözkapağında abse varsa drene edilmelidir (2).

Orbital Sellülit

Orbital sellülit, orbital septumun arkasında kalan yumuşak dokuların enfeksiyonudur ve ciddi komplikasyonlara sebep olabilir. Görme kaybına bile yol açabileceğinden hızlı tanı ve tedavisi gereklidir. Çocuklarda daha sıktır. Sinüzitin daha sık görüldüğü kış aylarında fazladır (1).

Periorbital yapıardan (paranasal sinüsler, yüz, lakrimal kese) enfeksiyonun yayılması ile, travma veya cerrahi sonucu orbitaya direkt inokulasyonla, hematojen yayım sonucu (bakteremi) gelişebilir. Olguların çoğu etmoid sinüzit sonucu gelişmektedir. Dental enfeksiyon ve dental cerrahi sonucu da gelişebilir (1).

Etyolojide bakteriyel etkenlerden Streptokok türleri, *S. aureus*, *H. influenzae* tip b, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Eikenella*, Enterokoklar rol oynayabilir. 16 yaştan büyüklerde aerobik ve anaerobik bakterilerle polimikrobial enfeksiyonlar olabilir. Fungal etkenlerden mukor ve aspergillus türleri immunosupresse hastada etken olarak düşünülmelidir. Çocuklarda erişkinlere göre sıktır. Görülme yaşı ortalama 7 yaş, 10 ay-18 yaş arasında değişir (3). Viral üst solunum yolu enfeksiyonundan birkaç gün sonra gelişen ani başlangıçlı gözde şiddetli ağrı, eritem ve şişme ateş, baş ağrısı, toksisite belirtileri ile birlikte. Proptosis (göz küresinin öne ve aşağı yer değiştirmesi) orbital enfeksiyonu düşündürmelidir. Hastaya sistemik ve oftalmolojik muayene dikkatle yapılmalıdır. Fizik muayenede göz kapağında ödem, kemozis, görmede azalma, göz hareketlerinde ağrı, oftalmopleji, prostrasyon, intraokuler basınç artması, orbital ağrı ve hassasiyet (erken belirti), göz kapaklarında koyu kırmızı renk değişikliği vardır. Pupiller optik sinir disfonksiyonu bakımından muayene edilmelidir. Hastanın ateşi yüksektir. Sepsis ve menenjit bakımından klinik değerlendirme gereklidir.

İmmunosupreselerde mortalitesi yüksek olan *Mukormikoz* hızlı başlangıçlı, orbital apeks sendromu (kranial sinir ve orbital sempatik tutulması), tromboze arterit, iskemik nekroz ile seyredebilir. *Aspergilloz* yavaş gelişir (aylar-yıllar), kronik proptozis, görmede azalma, kronik fibrozis, granulomatoz lezyon oluşturur.

Orbital enfeksiyonda subperiostal apse sıklıkla oluşur. Adolesanda frontal sinüzit ve osteit, küçük çocuklarda etmoidit ve etmoid osteid komplikasyonudur. Abse olmadan da kemikten direkt orbita duvarına yayım olabilir (2).

Laboratuvar. Laboratuvar bulgusu olarak kan sayımında lökositoz, sola kayma vardır. Kan kültürü ve burundan gelen, sinüslerden alınan materyelden gram boyası, kültür yapılmalıdır. Orbitadan igne aspirasyonu kontrendikedir.

Görüntüleme incelemelerinde kontrastlı yüksek rezolusyonlu BT (aksiyal ve koronal) çekilmelidir. Aksiyal kesitte peridural ve parankimal apseleri saptamada prortal ince kesit alınması önerilmektedir. Koronal görüntü subperiostal apseleri saptamada yararlıdır (2). Subperiostal abseyi saptamak bakımından damar içi kontrastlı BT önerilmektedir (3). Manyetik rezonans görüntüleme orbital apse ve kavernoöz sinus hastalığını saptamada gereklidir (2).

Ayırıcı tanı: Ayırıcı tanıda kavernoöz sinüs trombozu ile karışabilir. Kavernoöz sinüs trombozu paranasal sinüzit komplikasyonudur. Orbital sellülitte birlikte olabilir. Orbital sellülit yoksa proptozise uygunluk göstermeyen göz hareketlerinde azalma, retinal ven dilatasyonu ve bilinç değişikliği görülür. Hızlı büyüyen nekrotik retinoblastom, sarkoidoz, Burkitt lenfoma, histiositoz, lösemi, metastatik karsinom, endokrin orbitopati ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Komplikasyonlar: Komplikasyonlar orbital ve intrakranial olabilir. Orbita ile beyin arasında anatomik ilişki vardır ve enfeksiyon kolaylıkla beyne yayılabilir. Orbital venöz sistem fasial venöz pleksus ve kranial venöz sistemle valvsiz venlerle anastomoz yapmaktadır (1). Subperiostal veya orbital abse, kalıcı görme kaybı (kornea hasarı, intraokuler doku hasarı, sekonder glokom, optik nörit, santral retinal arter tıkanıklığı) orbital komplikasyonlardır. İntrakranial komplikasyonlar: menenjit, kavernoöz sinüs trombozu, apse (intrakranial, epidural, subdural) olabilir.

Tedavi: Tedavi medikal ve cerrahidir. Oftalmolojik ve otolaringolojik konsültasyonlarla hasta değerlendirilmelidir. Kültürler alındıktan sonra hızla damar içi antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Hasta afebril olana kadar hastaneye yatırılmalı ve i.v geniş spektrumlu antibiyotikler ile göz normal görünene kadar tedavi edilmeli bunu izleyerek oral tedavi ile tedavi süresi 3 haftaya tamamlanmalıdır. Antibiyotik tedavisi ampiriktir ve sinüzitten sorumlu olabilen aerobik ve anaerobik bakterilere ve *S. aureus*'a yönelik olmalıdır. Sefotaksim (150 mg/kg/g, 8 saat ara ile) gibi 3. kuşak bir sefalosporin klindamisin (40 mg/kg/g, 6 saat arayla) veya metronidazol (30-35 mg/kg/g, 8-12 saat ara ile) ile birlikte kullanılabilir (1,2). Tedavide ampisilinsulbaktam (200 mg/kg/g, 6 saat ara ile) ile iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (6,7). Fungal enfeksiyonda antifungal tedavi ve cerrahi debridman gereklidir. 48-72 saatte antibiyotiğe yanıt yoksa orbital abse bakımından BT ile hasta değerlendirilmelidir. Hastanede yatan hastanın günde iki kez görme muayenesi yatak başında yapılmalı, pupiller değişiklik, santral sinir sistemi bulguları dikkatle izlenmelidir. Görmede azalma, optik sinir etkilenmesini gösteren pupiller değişiklik, tedaviye rağmen proptoziste artma ve 48-72. saatte BT de apsede küçülme olmamışsa cerrahi tedavi endikasyonu vardır. Subperiostal apselerin acil drenajı gerekli olmakla birlikte bazı olgularda yüksek doz damar içi ampisilin-sulbaktam (200-400 mg/kg/g, 4-6 doza bölerek) ile izlemeden sonra drenaja karar verilebilmekte ve abse drenaj zamanına hastanın özelliklerine göre karar verilebilmektedir (3,8,9). Komplike olmayan orbital sellülitte hastanede yatış süresi 10-14 gündür. Hastaneden çıkış sonrası oral tedaviye 7-10 gün devam edilmelidir. Nazal dekonjestanlar 7-10 gün kullanılabilir (1). İki yaş ve altındakilerde sinüzite sekonder orbital komplikasyonlar konservatif tedaviye iyi yanıt verir ve cerrahi girişim çoğunlukla gerekmez (10).

Kaynaklar

1. Coats DK, Carothers TS, Brady-McCreery K, Paysse EA. Ocular Infectious Diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, et al. eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004; p790-2.
2. Wald E R. Periorbital ve orbital infections. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG(eds).Pediatric Infectious Diseases, 3th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2003; 508-13.
3. Olitsky SE, Hug D, Smith LP.Orbital infections. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, (Eds).Nelson Textbook of Pediatrics.18. ed. Saunders 2007; 2611-2.
4. Donahue SP, Schwartz G. Preseptal and orbital cellulitis in childhood. A changing microbiologic spectrum. Ophthalmology.1998; 105: 1902-6.
5. Ho CF, Huang YC, Wang CJ et al. Clinical analysis of computed tomography-staged orbital cellulitis in children.J Microbiol Immunol Infect.2007; 40: 518-24.
6. Çiftçi E, Oygur PD, İnce E, Doğru Ü. Periorbital ve orbital sellülitin ampisilin-sulbaktam ile tedavisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2002; 55: 265-70.
7. Devrim I, Kanra G, Kara A et al. Preseptal and orbital cellulitis: 15-year experience with sulbactam-ampicillin treatment. Turk J Pediatr 2008; 50: 214-18.
8. Starkey CR, Steele RW. Medical management of orbital cellulitis. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 1002-5.
9. Caversaccio M, Heimgartner S, Aebi C. Orbital complications of acute pediatric rhinosinusitis:medical treatment versus surgery and analysis of the computer tomogram. Laryngorhinootologie 2005; 84: 817-21.
10. Eviatar E, Gavriel H, Pitaro K et al. Conservative treatment in rhinosinusitis orbital complications in children aged 2 years and younger. Rhinology 2008; 46: 334-7.

Çocuklarda Derin Boyun Enfeksiyonları (Peritonsiller, Retrofaringeal ve Parafaringeal Apseler)

Deep Neck Infections in Children (Peritonsillar, Retropharyngeal, and Parapharyngeal Abscesses)

Nurşen Belet

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Özet

Derin boyun enfeksiyonları derin servikal faysa ile çevrili boşluklarda sellülitten başlayarak flegmon ve apse gelişimi ile sonlanan enfeksiyonlardır. Derin boyun apseleri peritonsiller, retrofaringeal ve parafaringeal apseleri içerir. Çocuklarda genellikle üst solunum yolu enfeksiyonları sonucudur. Derin boyun apseleri aerob ve anaerob bakterilerin birlikte oluşturduğu polimikrobiyal enfeksiyonlardır. Bu bölgedeki enfeksiyonlar hızla ve kolayca boyunun diğer alanlarına yayılabilir ve boyunda bulunan larinks, büyük damarlar, kraniyal sinirler gibi vital yapılarda hasar oluşturarak hayati tehlike oluşturan komplikasyonlara neden olabilir. Başlıca patolojik olay o bölgede bulunan lenf bezlerinin akut lenfadeniti, takiben süpürasyondur. Derin boyun enfeksiyonlarında başlıca semptomlar boyunda ağrı, boyun hareketlerinde kısıtlılık, ateş, boyunda kitle veya şişlik, disfaji ve iştahsızlıktır. Derin boyun enfeksiyonlarının tanısında tercih edilen görüntüleme metodu kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT). Fakat BT'nin apseyi sellülit veya flegmondan ayırımındaki sınırlıklar sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle hastaların tedavi kararlarında BT bulgularının klinik belirtiler ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Genellikle komplikasyonsuz derin boyun apse olgularında başlangıçta iv antibiyotik tedavisinin başlanması, 24-48 saatte düzelme olmazsa cerrahi tedavi uygulanması önerilmektedir. Çocuklarda morbidite ve mortalitesi yüksek olan bu enfeksiyonların anatomisinin, nedenlerinin, klinik özelliklerinin, tanı ve tedavisinin bilinmesi önemlidir.

(*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 94-100)

Anahtar kelimeler: Derin boyun enfeksiyonları, peritonsillar apse, retrofaringeal apse, parafaringeal apse

Summary

Deep neck infections are those that start as cellulitis and phlegmon and progress to abscess formation in the spaces surrounded by deep cervical fascia. Deep neck abscesses include peritonsillar, retropharyngeal and parapharyngeal abscesses. They usually occur as a result of upper airway infections in children. Deep neck abscesses are polymicrobial infections caused by aerobic and anaerobic bacteria together. Infections in that region extend rapidly and easily to other regions of neck and can cause life threatening complications by causing injury to the vital structures of neck such as larynx, great vessels and cranial nerves. The main pathology is the acute lymphadenitis followed by suppuration of the regional lymph nodes. The main symptoms in deep neck infections are pain in the neck, limited neck motion, fever, mass or swelling at neck, dysphagia and anorexia. The choice of imaging in diagnosis of deep neck infections is contrast enhanced computed tomography (CT). However, the limitations of CT in differentiation of abscess from cellulitis and phlegmon cause problem. Thus, it is recommended to evaluate the CT findings in association with clinical findings in decision of treatment. It is usually recommended to start with IV antibiotic therapy initially in uncomplicated deep neck abscess cases and to perform surgical drainage if there is no improvement in 24-48 hours. It is important to know the anatomy, causes, clinical findings, diagnosis and treatment of these infections with high morbidity and mortality in children.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 94-100)

Key words: Deep neck infections, peritonsillar abscess, retropharyngeal abscess, parapharyngeal abscess

Geliş Tarihi: 14.04.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Nurşen Belet

Ondokuz Mayıs Üniversitesi

Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı

ve Hastalıkları Anabilim Dalı,

55139, Samsun, Türkiye

Tel: +90 362 312 19 19

Faks: +90 362 457 60 41

E-mail:

nurbelet@yahoo.com

Derin boyun enfeksiyonu, derin servikal faysa ile çevrili boşluklarda oluşan enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar sellülitten başlayarak flegmon ve apse gelişimi ile sonuçlanırlar (1,2). Penisilinin keşfini takiben yaygın antibiyotik kullanımının

derin boyun enfeksiyonu insidansını belirgin azaltmasına rağmen, bu enfeksiyonlar hala önemli morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır.

Derin boyun apseleri peritonsiller, retrofaringeal ve parafaringeal apseleri içerir. Neden olan

bakteriler benzerdir. Bu enfeksiyonlar farklı belirti ve komplikasyonlara ve farklı yaş gruplarını etkilemeye eğilimlidirler (Tablo 1). Erken tanınmadığında ve uygun tedavi edilmediğinde hayati tehlike oluşturan komplikasyonlara neden olabilirler (2). Bu enfeksiyonların uygun tedavisi için anatomik, etiyolojik, klinik özellikler, tanı ve tedavi yöntemlerinin bilinmesi önemlidir.

Mikrobiyoloji

Derin boyun apseleri aerob ve anaerob bakterilerin birlikte oluşturduğu polimikrobiyal enfeksiyonlardır. Neden olan bakteriler konağın orofaringeal (peritonsiller ve parafaringeal apseler) veya nazofaringeal (retrofaringeal apse) florasını yansıttığı için, derin boyun apselerinin mikrobiyolojisi benzerdir. Peritonsiller, parafaringeal ve retrofaringeal apselerde izole edilen başlıca anaerobik organizmalar *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium* ve *Peptostreptococcus* türleri ve *Eikenella corrodens*'dir, aerobik organizmalar grup *Astreptokoklar*, *Staphylococcus aureus* ve *Haemophilus influenzae*'dir. *Streptococcus pyogenes* olguların yalnızca 1/3'ünden izole edilirken, kültür için uygun teknikler kullanıldığında apselerin çoğundan anaerobik organizmalar izole edilebilir. Derin boyun apselerinin 2/3'ünden fazlası beta-laktamaz üreten organizmalar içerir (2,3). *E. corrodens* çocuklarda ve iv ilaç bağımlılarında sıklıkla izole edilen patojendir ve klindamisin ve metranidazole dirençlidir (4). *Fusobacterium necrophorum* akciğerlerde metastatik apse ile birlikte juguler venin septik tromboflebitine neden olur. Ayrıca metisilin-

dirençli *S. aureus* iv ilaç bağımlıları, immunsuprese hastalar, bebekler ve küçük çocuklarda toplum kaynaklı derin boyun enfeksiyonlarında artan sıklıkla görülmektedir ve nekrotizan fasiit ve descendan mediastinite neden olmaktadır (4-7). Nadiren *Mycobacterium tuberculosis*, atipik mikobakteriler, *Bartonella henselae*, *Streptococcus milleri*, *Salmonella* türleri veya *Coccidioides immitis* izole edilir (1,8-10).

Etiyolojik ajanın saptanmasında cerrahi drenaj veya iğne aspirasyonu ile alınan örnekler önemlidir. Orofaringeal flora ile kontamine olabildikleri için, boğaz sürüntüsü veya drenajdan sonra alınan sürüntü kültürleri uygun değildir. Alınan örnekler hem aerobik hem de anaerobik organizmaların üremesini sağlayacak uygun ortama ekilmelidir (1-3).

Peritonsiller Apse

Anatomik olarak palatin tonsiller önde palatoglossal ark ve arkada palatafaringeal ark arasındaki çukurda bulunurlar. Her bir tonsil kapsülle çevrilidir ve peritonsiller apseler palatin tonsil ve onun kapsülü arasındaki alanda oluşur (11-13).

Peritonsiller apse en sık görülen derin boyun enfeksiyonudur. Genellikle derin boyun boşluğu olarak düşünülmez, fakat peritonsiller boşluk anatomik olarak çeşitli derin boşluklar ile komşudur ve peritonsiller enfeksiyonlar, parafaringeal ve retrofaringeal boşluklara yayılabilir (13).

Genellikle adölesan öncesi dönem, adölesanlar ve genç erişkinlerde oluşmasına rağmen, herhangi bir yaşta oluşabilir. Sıklıkla streptokokkal ve viral enfeksiyonları taki-

Tablo 1. Peritonsiller, Retrofaringeal ve Lateral Faringeal Apselerin Klinik Özellikleri (2)

Hastalık	Hasta Yaşı	İnfeksiyon kaynağı	Yerleşim	Klinik Bulgular	Uzanim Yeri ve Komplikasyonları	Tedavi
Peritonsiller apse	Adölesanlar, yetişkinler	Tonsillit	Tonsiller boşluk	Tonsiller dolgunluk, uylanın deviasyonu, boğuk ses, ağız geniş açamama	Rüptür ve aspirasyon; pterigomaksiller boşluğa yayılım	Antibiyotik tedavisi ^a ve cerrahi drenaj ^b
Retrofaringeal apse	İnfansi döneminden 14 yaşa kadar	Farenjit, faringeal travma, dental infeksiyon	Posterior farinks ve prevertebral fasya arasında	Boyunda hiperekstansiyon, tükürüğün yutulmaması, hırıltılı solunum	Rüptür ve aspirasyon; posterior mediastene, lateral faringeal boşluğa yayılım	Antibiyotik tedavisi ^a , cerrahi drenaj ^b , havayolu monitorizasyonu
Parafaringeal apse	5-12 yaş arası büyük çocuklar, 13-19 yaş arası adölesanlar, genç yetişkinler	Tonsillit, otitis media, mastoidit, parotit, dental manipulasyon	Anterior ve posterior faringomaksiller boşluk tonsil veya tonsiller	Anterior kompartmanda: parotis alanında şişme, trismus, akciğere uzak yayılım; fossanın prolapsusu; posterior kompartmanda: septisemi, hafif ağrı veya trismus	Karotid erozyon; septisemi; hava yolu obstrüksiyonu; intrakranial bölgelere, mediastene yayılım	Antibiyotik tedavisi ^a , cerrahi drenaj ^b , havayolu monitorizasyonu

^aApse öncesi evre için

^bApse evresi için, antibiyotik tedavisine ek olarak

ben gelişir, bazen Epstein-Barr virusa bağlı gelişen enfeksiyöz mononükleozun komplikasyonudur (2, 11-13).

Peritonsiller apse akut eksudatif tonsillit olarak başlayan, sellülit ile ilerleyen ve sonuçta apse oluşan sürecin son noktasıdır. Peritonsiller apselerin etiolojisi tamamen bilinmemektedir, tonsillerin üst ucunda yerleşmiş olan Weber's muköz bezlerinden enfeksiyonun yayıldığı düşünülmektedir. Weber's bezleri tonsiller alandaki debrisin temizlenmesi ve tonsiller kript içinde tutulan besin parçalarının sindirilmesinde rol oynarlar. Bu bezlerin inflamasyonunu sellülit ve takiben apse gelişimiyle sonuçlanır. Peritonsiller apseler en sık tonsilin üst ucunda, Weber's bezlerinin lokalizasyonunda oluşurlar. Peritonsiller apseler unilateraldir, fakat %10'u bilateraldir, bu olgularda tanı zordur (3,11,12).

Klinik Belirtiler: Peritonsiller apseli hastalar ateş, kırıklık, halsizlik, boğaz ağrısı, disfaji veya otalji ile başvururlar ve toksik görünümündürler. Boğaz ağrısı etkilenen bölgede daha şiddetlidir ve sıklıkla aynı tarafta kulağa yansır. Yutmanın oldukça ağrılı olması nedeniyle tükürük yutamama veya ağızdan salya akması oluşur. Hastalar sıklıkla boğuk sesle konuşurlar. Fizik muayenede genellikle mastikatör kaslardaki inflamasyon ve spazma bağlı oluşan ağrı nedeniyle trismus bulunur. İpsilateral belirgin hassas servikal lenfadenitis palpe edilebilir. Orofarinksin muayenesinde tonsil etrafındaki yumuşak damak hiperemik ve şiş, tonsil ve uvulanın karşı tarafa doğru itilmiş olduğu görülür. Parmakla dikkatli bir şekilde yapılan muayenede tonsillerin palpasyonu fluktuasyonu gösterebilir (1,2,13).

İlerlemiş hastalığı olanlarda, klasik tanısız özellikler (1) trismus; (2) palatin tonsilin üst ucunun dolgunluğu veya belirgin şişliği ve (3) uvulanın karşı tonsile itilmesidir. Bunlar arasında uvulanın hastaliksiz tarafa doğru itilmesi en az görülen bulgudur (2). Peritonsiller apseli çocukları içeren bir çalışmada, en sık bulunan yakınmalar sırasıyla, belirgin boğaz ağrısı veya boyun ağrısı, odinofaji/ disfaji, ateş, oral alımda azalma ve dehidratasyon idi. Fizik incelemede %94 servikal lenfadenopati, yarısında uvulada itilme ve 1/3 olguda boğuk ses ve trismus vardı. Çocukların %41'inde tonsillit/farenjit öyküsü ve %7'sinde daha önce peritonsiller apse öyküsü mevcuttu (14).

Tanı: Peritonsiller apse tanısı sıklıkla anamnez ve fizik inceleme ile konur. Tanıda şüphe olduğunda, iğne aspirasyonu ile pü aspirasyonu veya radyolojik testler tanıya yardımcı olabilir. Alınan püde gram boyama, kültür ve duyarlılık testleri yapılır. Transkutanöz veya intraoral ultrasonografi (US) apseyi göstermede ve peritonsiller apsenin peritonsiller sellülit ayırt etmede yardımcı olabilir. Peritonsiller boşluk dışına enfeksiyon yayılımı, muayeneye koopere olmayan çocuklar (özellikle beş yaş altı çocuklar), trismus veya komplikasyonlardan şüphelenildiğinde BT veya Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gerekebilir. BT peritonsiller sellülit ve apse ayırımını ve komşu boşluklara enfeksiyonun yayılımını gösterebilir. MRG yumuşak dokuyu BT'den daha iyi tanımlar. Ayrıca

internal juguler ven trombozu veya karotid kılıf içine apse erozyonu gibi komplikasyonları saptamada BT'ye üstündür (1,2,11-13).

Komplikasyonlar: Peritonsiller apse cerrahi drenajla tedavi edilmediğinde, üst havayolu obstrüksiyonu, solunum sıkıntısı veya aspirasyon pnömonisine yol açabilir. Enfeksiyon lokal olarak juguler ven tromboflebiti, diğer derin boyun bölgelere yayılım, mediastinit veya servikal vertebra osteomyelitine neden olabilir (1,2,11-13).

Tedavi: Peritonsiller apse tedavisi apse drenajı, antibiyotikler ve destek tedavisi olarak hidrasyon ve ağrı kontrolünü içerir. Ampirik antibiyotik tedavisi grup A streptokoklar ve oral anaeroblara etkili olmalıdır. Başlangıçta genellikle iv ampisilin-sulbaktam veya klindamisin verilir. Tek başına antibiyotik tedavisi, peritonsiller sellülit veya flegmonlu hastalarda yeterli olabilir (2,11,12).

Peritonsiller apse drenajında başlıca işlemler, iğne aspirasyonu, insizyon ve drenaj ve acil tonsillektomidir. Peritonsiller apsenin tedavisi zaman içinde rutin acil tonsillektomiden insizyon ve drenaj veya iğne aspirasyonuna değişmiştir. Acil tonsillektominin iğne aspirasyonu veya insizyon ve drenajdan daha etkili olduğu gösterilmemiştir. İğne aspirasyonu yıllardır erişkinlerde başarılı bir tedavi modelidir, fakat çocuklarda koopere olan büyük çocukta veya sedatize olan küçük çocukta uygulanabilir. İğne aspirasyonunu, insizyon ve drenajla karşılaştıran çeşitli çalışmalar sonuçlarda anlamlı istatistiksel fark bulmamışlardır (15).

Rutin olarak yapılmamasına rağmen, acil tonsillektomi, tonsillektomi endikasyonu olan hastalarda (uyku apnesi olanlar, rekürren tonsillit öyküsü, rekürren veya iyileşmeyen peritonsiller apse) düşünülmelidir. Peritonsiller apseli hastaların %30'una yakın kısmı tonsillektomi endikasyonlarına sahiptir (15). Operasyon acil veya apse iyileştikten 3-6 ay sonra yapılır. Tonsillektomi sonrası korkulan başlıca komplikasyon hemorajidir. Çocuk ve erişkinleri içeren geniş bir seride, peritonsiller apse nedeniyle acil tonsillektomi yapılanlar ve kronik veya rekürren tonsillit nedeniyle elektif koşullarda tonsillektomi yapılanlar arasında operasyon sonrası kanama insidansının farklı olmadığı bildirilmiştir (16). Peritonsiller apseli hastaların çoğu aspirasyon veya insizyon ve drenaj sonrası 24-36 saat gözlenip ayaktan takip edilebilir. Genel olarak ikincil peritonsiller apse gelişim riski yaklaşık %10-15'dir (11,12,15).

Retrofaringeal Apse

Retrofaringeal boşluk kafa tabanından ikinci torasik vertebra seviyesinde üst mediastene uzanan potansiyel bir boşluktur. Bu boşluk posterior olarak prevertebral fasya, anterosüperior olarak bukkofaringeal fasya ve anteroinferior olarak özofagusu çevreleyen fasya arasında uzanır ve sağ ve sol olarak ikiye ayrılır. Her bir tarafta aşağıya doğru uzanan iki lenf nodu zinciri bulunur. Retrofaringeal boşlukta oluşan enfeksiyon unilateral posterior farinks şişliğine neden olur. Bu bölgedeki lenf nod-

ları burun, sinuslar ve farinksten drenaj aldıkları için, üst solunum yolu enfeksiyonları çocuklarda retrofaringeal hastalığın en sık nedenidir (13,17).

Retrofaringeal apseler, çocuklarda peritonsiller enfeksiyondan sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (4,5,17-20). Retrofaringeal apse başlıca küçük ve erkek çocuklarda görülmektedir. Bu bölgedeki lenf bezleri yaşla geriledikleri için başlıca erken çocukluk döneminde, ortalama 4 yaşta görülürler. Erkek çocuklardaki apse eğiliminin nedeni ise bilinmemektedir (21). Büyük çocuklarda ve erişkinlerde retrofaringeal enfeksiyon sıklıkla penetran posterior farinks travmalarından sonra veya komşu parafaringeal boşluk enfeksiyonunun yayılımı sonucu görülür. Bunun dışında vertebral osteomyelitin öne yayılımı, travmatik endoskopi komplikasyonu, diş apseleri veya diş işlemlerinin komplikasyonu veya tıbbi veya cerrahi travma sonrası da oluşabilir (1,2,13).

Klinik Belirtiler: Ateşli, servikal lenfadenopatisi olan veya olmayan, boyun hareketlerinde kısıtlılık, tortikolis, retrokolis veya boyunda kitlesi olan okul öncesi çocukta retrofaringeal apsedan şüphelenilmelidir. Bebek veya küçük çocuklarda ateş, boğaz ağrısı, oral alımda isteksizlik, odinofaji, seste değişiklik (boğuk ses) veya hırıltılı bir ses saptanabilir (2,4,6,13,19,21,22). Ateş %16 olguda yoktur. Bulgular ilerleyerek stridor ve ağızdan salya akmasına neden olabilir. Retrofaringeal enfeksiyonların ilerlemesi yavaştır ve çocukların görünümü toksik değildir. Sıklıkla çocuğun boynunun bir tarafında hassas şişlik vardır. Klasik olarak çocukta tortikolis ve boyun hareketlerinde kısıtlılık vardır ve intraoral muayene yapmak oldukça güçtür. Farinksin arka duvarının ön tarafa doğru çıkıntı yapması klasik bir bulgudur, fakat bebekler ve küçük çocukların %50'sinden azında bulunur. Kooperasyon kurulan çocukta deneyimli bir doktor arka farinksteki fluktuasyonu palpe edebilir (1,2,13,22).

Çoğunluğunu retrofaringeal enfeksiyonlu çocukların oluşturduğu çalışmalarda başvuru esnasında başlıca semptom ve bulgular ateş, ağızdan salya akması, azalmış oral alım, odinofaji, boğaz ağrısı, boyunda şişlik ve ağrı, boyun hareketlerinde kısıtlılık, tortikolis, seste değişiklik ve trismus olarak bildirilmiştir (5,14,24,21).

Tanı: Tanıda öykü, fizik muayene, laboratuvar ve tanısal görüntüleme önemli ipuçları sağlar. Öncelikle havayolunun değerlendirilmesi önemlidir ve solunum sıkıntısı olan veya yaklaşmakta olan havayolu obstrüksiyonu bulguları olan hastada acil ve agresif davranılmalıdır. Solunum sıkıntısı olmadığında, enfeksiyon kaynağını ortaya çıkarmak için dikkatli anamnez alınmalıdır, yakında geçirilmiş enfeksiyon, diş çürükleri veya müdahaleler, baş ve boyuna travma sorgulanmalıdır.

Başlangıçtaki laboratuvar çalışmaları hemogram, serum glukoz ve elektrolitler, akut faz reaktanları, kan kültürü ve antibiyotik başlanmadan önce mümkünse aspirat kültürüdür.

Tanısal görüntülemede lateral boyun grafileri retrofaringeal apse tanısında kullanılmaktadır. Düz radyogram-

da, C2'nin önünden arka faringeal duvarın yumuşak dokusuna kadar olan retrofaringeal alanın normal çapı 3-6 mm'dir (bir vertebral cismin yarısı). Vertebranın önünden arka faringeal duvarda hava sütununa kadar olan mesafenin artması (C2'de >7mm), servikal lordoz kaybı, yumuşak dokuda havanın bulunması veya anaerobik enfeksiyonu gösteren hava-sıvı seviyeleri apse tanısında yardımcı olabilir. Birçok merkezde yanlış-negatif oranları %33 olduğundan nadiren kullanılır (1,2,13,22).

Göğüs radyogramı genellikle beraberinde olası bir mediasten veya akciğer enfeksiyonunu göstermek için çekilmelidir (2).

Kontrastlı BT derin boyun enfeksiyonlarının değerlendirilmesinde tercih edilen radyolojik incelemedir. Kontrastlı BT inceleme, enfeksiyonun nedenini ve yerini, şiddetini ve komşuluk ilişkilerini tanımlamada, sellülit ve apse ayırımında, apse sayısını ve boyutunu ortaya koymada, eşlik eden lenf bezlerinin varlığını saptamada, olası komplikasyonları değerlendirmede ve takipte oldukça önemlidir. Ayrıca cerrahi girişim endikasyonunu ve biçimini belirlemede de kılavuz rol oynar. Bilgisayarlı tomografide lezyonun santralinin hipodens olması, çevresel kontrastlanma göstermesi, içerikte hava-sıvı düzeyi bulunması ve subkütanöz hava varlığı apse lehinedir. Fakat BT, derin boyun enfeksiyonlarının tanısı ve tedavisi için tam bilgi vermesine rağmen, yanlış-negatif ve yanlış-pozitif sonuçlar nedeniyle apsedan sellülit ayırmada bazı sınırlılıklara sahiptir (1,2,13,17,19,21,23). Cerrahi bulgularla karşılaştırıldığında, kontrastlı BT'lerin %8-25'inde apsenin yanlış-negatif veya yanlış-pozitif sonuçları bildirilmektedir (20,24). Retrofaringeal ve lateral faringeal apseli 80 çocuğu içeren bir çalışmada BT'nin sellülit apsedan ayırt etmede duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %68, %56, %71 ve %53 bildirilmiştir (17). Literatürde en büyük retrofaringeal apseli çocukları (73 çocuk) içeren çalışmada ise, iki BT bulgusunun (çevresel kontrastlanma ve apse duvarındaki düzensizlik) apseyi tanımlamada değeri analiz edilmiş, çevresel kontrastlanmanın duyarlılığı %89, özgüllüğü %0, apse duvarındaki düzensizliğin duyarlılığı %64, özgüllüğü %82, pozitif prediktif değeri %94 bulunmuştur (21). Bu nedenle, kontrastlı BT bulgularının klinik muayene ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir.

Ultrasonografi drene edilebilir apseyi sellülitte ayırt etmede kontrastlı BT'den daha duyarlıdır. Fakat yorumu güçtür, kullanıcının tecrübesine bağlıdır, daha derindeki lezyonları gösteremeyebilir ve cerrahi yaklaşım planlanmasında gerekli anatomik bilgiyi vermez.

Manyetik Rezonans Görüntüleme yumuşak dokuları değerlendirmedeki üstünlüğü ve özellikle internal juguler ven trombozu ve karotid arter anevrizma veya rüptürü gibi vasküler komplikasyonların değerlendirmesinde yararlıdır. Ancak pahalı olması, kemik dokularda daha az bilgi vermesi, bazen flegmon ile apseyi iyi ayıramaması, her yerde bulunmaması ve incelemenin uzun sürmesi,

özellikle solunum problemi olan hastalarda harekete bağlı artefaktların sınırlandırıcılığı ve sedatize edilen hastalarda havayolu obstrüksiyon olasılığını artabilmesi nedeniyle daha az kullanılmaktadır (13,19).

Komplikasyonlar: Retrofaringeal apse rüptüre olup aspirasyon pnömonisi veya asfiksiye yol açabilir. Enfeksiyon parafaringeal boşluğa, karotis kılıfa veya mediastene yayılabilir (1,2,13). Literatürde derin boyun enfeksiyonlarında bildirilen komplikasyon oranları %12.85-25.5 arasındadır (25). Özellikle mediastinit vakalarının %40-50'si mortalite ile birlikte. Çoğunluğunu retrofaringeal enfeksiyonlu çocukların oluşturduğu çalışmada komplikasyon ve mortalite oranları sırasıyla %10.3 ve %1.5, başlıca komplikasyonlar rekürrens, mediastinal yayılım, bakteriyemi ve süpüratif tiroiditis olarak bildirilmiş ve retrofaringeal boşluk enfeksiyonlarında komplikasyonların daha sık olduğu belirtilmiştir (5). Yine başlıca retrofaringeal enfeksiyonlu çocukların oluşturduğu bir çalışmada 36 ayın altındaki çocuklarda hastaneye başvuruda havayolu obstrüksiyon bulgularının büyük çocuklara göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (18).

Tedavi: Retrofaringeal enfeksiyon şüpheli tüm hastalara acil medikal veya cerrahi girişim veya her ikisi birlikte gerekebilir. Hastalar başvurduklarında havayolu açıklığı sağlanmalı, damar yolu açılmalı ve havayolu obstrüksiyonu açısından sürekli izlenmelidir. Havayolu obstrüksiyon riski yüksek olduğunda veya komplikasyon varlığında hemen cerrahi drenaj uygulanmalıdır. Özellikle sedasyon uygulanan hastalarda, havayolu obstrüksiyon bulguları olmasa bile görüntüleme işlemi esnasında yakın takip, eğer havayolu obstrüksiyon bulguları varsa görüntüleme işleminden önce entübasyon önerilmektedir (2,13,22).

Derin boyun enfeksiyonlu her hastaya, kültür ve duyarlılık sonuçları çıkana kadar ampirik iv antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ampirik tedavide β -laktamaz inhibitörleri (amoksisilin veya tikarsilin klavulanik asit, ampisilinsulbaktam) veya β -laktamaz-dirençli antibiyotikler (sefoksitin, sefuroksim, imipenem veya meropenem) anaeroplara etkili ilaçla birlikte (klindamisin veya metranidazol) önerilir. Vankomisin MRSA'ya bağlı enfeksiyon riski yüksek olan hastalarda ampirik tedavide düşünülmelidir (2,3,13,22).

Apse tedavisi cerrahi drenaj olarak düşünülmesine rağmen, parenteral antibiyotik tedavisi ile apselerin başarılı şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir. Hastada havayolu obstrüksiyon bulguları veya komplikasyon gelişmedikçe, genellikle başlangıçta iv antibiyotik tedavisi başlanması ve 24-48 saatte antibiyotik tedavisi ile düzelmeyenlere cerrahi tedavi önerilmektedir. Özellikle yalnız antibiyotik tedavisi uygulanan hastalarda takipte 48-72 saat sonra kontrol BT önerilmektedir. Sellülit veya flegmon dönemindeki enfeksiyonlar yalnızca antibiyotik tedavisi ile tedavi edilebilir (5,17-21,24).

Retrofaringeal apselerde genellikle transoral girişim önerilmektedir (21). Bunların dışında görüntüleme eşliğinde iğne aspirasyonu ve kateter yerleşimi gibi mini-

mal invazif teknikler kullanılmaktadır. Minimal invazif teknikler havayolu komplikasyonları olmayan, iyi sınırlı, uniloküle apselerde son zamanlarda US veya BT eşliğinde kullanılmaktadır ve genel başarı oranı %87 olarak bildirilmektedir (13,26,27).

Parafaringeal (Lateral Faringeal) Apse

Parafaringeal boşluk, kafa tabanından hyoid kemiğe kadar uzanan tersine dönmüş bir piramit şeklindedir. Lateral faringeal boşluk mastoid kemiğin stiloid proçesi ile iki bölüme ayrılır. Prestiloid kompartıman önde yer alır ve internal maksiller arter, maksiller sinir ve adipoz doku içerir. Poststiloid kompartıman arkada bulunur ve karotis kılıfın nörovasküler yapılarını (karotis arter, internal juguler ven, servikal sempatik zincir ve IX, X, XI, XII kraniyal sinirler) içerir (1,2,13,17).

Parafaringeal apse, peritonsiller ve retrofaringeal apsedan daha az görülür. Lateral faringeal alan enfeksiyonu, süpüratif lokal tonsillofarenjit, retrofaringeal apse, mastoidit, parotit veya diş apsесinin yayılımı sonucu oluşabilir (1,2).

Sickel ve ark. parafaringeal boşluk enfeksiyonlarının tanımında, enfeksiyon ve apse terimlerinin ayrımının yapılmasını, prestiloid bölgedeki enfeksiyonların parafaringeal apse veya derin boyun apsесi, poststiloid bölgedeki enfeksiyonların posterior parafaringeal enfeksiyon veya parafaringeal lenfadenitis olarak tanımlanmasını önermişlerdir. Posterior parafaringeal enfeksiyonlarda başlıca patolojik olayın bu bölgede bulunan lenf bezlerinin akut lenfadeniti olduğunu, bu lenf bezlerinin nazofarinks ve orta kulağı drene ettiklerini ve bu bölgedeki enfeksiyonların çocuklarda sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Posterior faringeal bölgedeki enfeksiyonun lenf bezinin kapsülü içinde sınırlı olduğunu ve daha benign seyirli olduğunu, fakat anterior bölgedeki enfeksiyonların parafaringeal yağ içinde bulunduğunu, diğer anatomik yapılar içine hızla yayılabileceğini ve ağır komplikasyonlara neden olabileceğini belirtmişlerdir (28).

Klinik Belirtiler: Klinik belirtiler ve komplikasyonlar parafaringeal boşluk tutulum yerine göre değişir. Ön bölüm enfeksiyonlarında mandibula köşesinin altında hassas şişlik, bu bölgede endürasyon ve eritem ve trismus bulunur. Hastaların çoğu ateşli ve hasta görünümüdür, ciddi odinofaji ve boyun ağrısı bulunur. Tonsil ve faringeal duvar mediale yer değiştirir. Tonsilin büyüklüğünün normal olması ve inflamasyon bulgularının nispeten daha az olması peritonsiller apsedan ayrımı sağlar. Tortikolis ve servikal lenfadenit sıklıkla bulunur. Ön kompartıman sendromunun klasik triadı (1) tonsiller ve tonsiller fossa prolapsusu, (2) trismus ve (3) parotis bölgesi veya lateral boynun veya her ikisinin şişliğidir. Arka bölümdeki enfeksiyonu klinik olarak tanımlamak güçtür, minimal ağrı, trismus ve sepsis bulgularıyla karakterizedir. Başlangıçta sınırları belirsiz, hassas, servikal kitle palpe

edilebilir (1,2,13). Parafaringeal apseleri hastalarda boğaz ağrısı, orofaringeal asimetri ve boyunda ağırlı kitle varlığının parafaringeal apse için patognomonik olduğu bildirilmiştir (29). Parafaringeal apseleri çocuklarda ateş, boyunda şişlik, boğaz ağrısı, faringeal duvarın mediale yer değiştirmesi, trismus ve tortikolis başlıca semptomlar idi (30).

Komplikasyonlar: Parafaringeal enfeksiyonların komplikasyonları solunum sıkıntısı, laringeal ödem, hava-yolu obstrüksiyonu, sepsis, pnömoni, internal juguler venin septik trombozu (Lemierre hastalığı), süpüratif intrakraniyal komplikasyonlar (menenjit, beyin apsesi, kavernöz ve lateral sinüs trombozu) ve karotid arter erozyonudur. Karotid arter kılıfı içine erozyon hayatı tehdit eden hemoraji veya tromboza neden olabilir. Enfeksiyonun karotid kılıf boyunca aşağıya yayılımı veya arkaya retrofaringeal boşluğa yayılımı mediastinite neden olabilir (1,2,13,30).

Tanı ve Tedavi: Parafaringeal boşluk enfeksiyonlarında apsenin varlığını, yayılımını, bu bölgedeki vital yapıları ve komplikasyonları tanımlayabilmek için BT veya MRG gereklidir.

Genel olarak parafaringeal enfeksiyon tedavisi retrofaringeal enfeksiyonlar ile aynıdır. Derin boyun apselerinin tedavisinde literatürde farklı görüşler vardır. Bazı çalışmalar şiddetle medikal tedaviyi, bazıları ise başlıca cerrahi tedaviyi önermektedir. Son yıllarda, agresif yaklaşım yerine iv antibiyotik tedavisi ile birlikte daha konservatif yaklaşım önerilmektedir. Genellikle komplikasyon gelişmemiş derin boyun apsesi ile başvuran hastalarda iv antibiyotik tedavisi başlanması, 24-48 saat içinde yanıt alınmadığında cerrahi tedavi uygulanması önerilmektedir. Sichel ve ark. arka parafaringeal bölüm enfeksiyonlarının başlangıçta 48 saatlik iv antibiyotiklere iyi yanıt verdiğini ve konservatif olarak tedavi edilebileceğini, ön bölüm enfeksiyonların ise karotid boşluk dahil diğer derin boyun boşluklarına hızla yayılması nedeniyle, hemen cerrahi drenaj gerektiğini bildirmişlerdir (5,13,17-20,24).

Parafaringeal boşluğun cerrahisi geleneksel olarak eksternal servikal yaklaşımla yapılır. Son zamanlarda, ön bölüm enfeksiyonlarında daha az invazif olan transoral drenaj uygulanmaktadır (13).

Derin boyun enfeksiyonlu 12 çocuğu bildirdiğimiz çalışmamızda en sık yakınmalar ateş ve boyunda şişlik, başvuru esnasındaki bulgular boğazda inflamasyon bulgusu (%83), servikal lenfadenopati (%75), boyunda şişlik (%50), boyun hareketlerinde kısıtlılık (%42), tonsil/uvulada itilme (%42) ve tortikolis (%25) idi. Hastalarımızın klinik ve radyolojik bulgularına göre 3'ünde peritonsillar apse, 3'ünde retrofaringeal ve parafaringeal apse, 2'sinde parafaringeal sellülit ve 4'ünde parafaringeal apse mevcuttu. Parafaringeal enfeksiyon en sık görülen derin boyun enfeksiyon tipi idi (%75). Peritonsillar apseleri 2 hastaya ve retrofaringeal ve parafaringeal apseleri 1 hastaya cerrahi drenaj uygulandı. Retrofaringeal ve parafaringeal apseleri hastada cerrahi işlem esnasında püy gelmedi. On hasta yalnızca

(%83) antibiyotik tedavisi ile düzeldi. Ampisilin-sulbaktam tek başına veya klindamisin ile birlikte en sık verilen antibiyotik tedavisi idi. Hastaların uzun dönem izlemlerinde relaps veya rekürrens görülmedi. Çocuklarda derin boyun enfeksiyonlarında, radyolojik olarak saptanan apselerin acil drenaj gerektirmediğini, başlangıçta antibiyotik tedavisinin uygulanmasını, hızlı klinik düzelme olmazsa cerrahi tedavinin gerekli olduğunu düşünüyoruz (31).

Kaynaklar

1. Goldstein NA, Hammerschlag MR. Peritonsillar, retropharyngeal, and parapharyngeal abscess. In: Feigin RD, Demmler GJ, Cherry JD, Kaplan SL, editors. Textbook of Pediatric Infectious Disease. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p: 178-85.
2. Schwartz RH. Infections related to the upper and middle airways. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG editors. Pediatric Infectious Diseases. 3rd ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2008; p: 213-7.
3. Brook I. Microbiology and management of peritonsillar, retropharyngeal, and parapharyngeal abscesses. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 1545-50.
4. Coticchia J, Gethick G, Yun R, Arnold JF. Age-, site-, and time-specific differences in pediatric deep neck abscesses. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004;130: 201-7.
5. Tan P-T, Chang L-Y, Huang Y-C, Chiu C-H, Wang C-R, Lin T-Y. Deep neck infections in children. J Microbiol Immunol Infect 2001; 34: 287-92.
6. Cmejrek RC, Coticchia J, Arnold J. Presentation, diagnosis, and management of deep-neck abscesses in infants. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128: 1361-4.
7. Naidu SI, Donepudi SK, Stocks RMS, Buckingham SC, Thompson JW. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a pathogen in deep neck abscesses: a pediatric case series. Inter J Pediatr Otorhinolaryngol 2005; 69: 1367-71.
8. Hirai T, Kimura S, Mori N. Head and neck infections caused by Streptococcus milleri group: an analysis of 17 cases. Auris Nasus Larynx 2005; 32: 55-8.
9. Su F-H, Chen P-T, Chiu Y-C, Chen J-W. Salmonella retropharyngeal abscess in a child: case report and literature review. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 833-6.
10. Yeh SH, Zangwill KM, Hall B, McPhaul L, Keller M. Parapharyngeal abscess due to cat-scratch disease. CID 2000;30:599-601.
11. Galioto NJ. Peritonsillar abscess. Am Fam Physician 2008; 77: 199-202.
12. Steyer TE. Peritonsillar abscess: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2002; 65: 93-6.
13. Vieira F, Allen SM, Stocks RMS, Thompson JW. Deep neck infection. Otolaryngol Clin N Am 2008; 41: 459-83.
14. Schraff S, McGinn JD, Derkay CS. Peritonsillar abscess in children: a 10-year review of diagnosis and management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2001; 57: 213-8.
15. Herzon FS. Peritonsillar abscess: incidence, current management practices, and a proposal for treatment guidelines. Laryngoscope 1995; 105: 1-17.
16. Windfuhr JP, Chen Y-S. Immediate abscess tonsillectomy - a safe procedure? Auris Nasus Larynx 2001; 28: 323-7.
17. Vural Ç, Güngör A, Comerci S. Accuracy of computerized tomography in deep neck infections in the pediatric population. Am J Otolaryngol 2003; 24: 143-8.
18. Flanary VA, Conley SF. Pediatric deep space neck infections: the Medical College of Wisconsin experience. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1997; 38: 263-1.

19. Meyer AC, Kimbrough TG, Finkelstein M, Sidman J. Symptom duration and CT findings in pediatric deep neck infection. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140: 183-6.
20. McClay JE, Murray AD, Booth T. Intravenous antibiotic therapy for deep neck abscesses defined by computed tomography. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 1207-12.
21. Kirse DJ, Roberson DW. Surgical management of retropharyngeal space infections in children. *Laryngoscope* 2001; 111: 1413-22.
22. Osborn TM, Assael LA, Bell RB. Deep space neck infection: principles of surgical management. *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 2008; 20: 353-65.
23. Crespo AN, Chone CT, Fonseca AS, Montenegro MC, Pereira R, Miloni JA. Clinical versus computed tomography evaluation in the diagnosis and management of deep neck infection. *Sao Paulo Med J* 2004; 22: 259-63.
24. Smith II JL, Hsu JM, Chang J. Predicting deep neck space abscess using computed tomography. *Am J Otolaryngol Head Neck Med Surg* 2006; 27: 244-7.
25. Suebara AB, Gonçalres AJ, Alcadipani AMC, Kavabata NK, Menezes MB. Deep neck infection-analysis of 80 cases. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008; 74: 253-9.
26. Yeow K-M, Liao C-T, Hao S-P. US-guided needle aspiration and catheter drainage as an alternative to open surgical drainage for uniloculated neck abscesses. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 589-94.
27. Poe LB, Petro GR, Matta Isaac. Percutaneous CT-guided aspiration of deep neck abscesses. *AJNR* 1996; 17: 1359-63.
28. Sickel J-Y, Attal P, Hoewald E, Eliashar R. Redefining parapharyngeal space infections. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115: 117-23.
29. Page C, Biet A, Zaatar R, Strunski V. Parapharyngeal abscess: diagnosis and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 681-6.
30. Sichel J-Y, Gomori JM, Saah D, Elidan J. Parapharyngeal abscess in children: the role of CT for diagnosis and treatment. *Inter J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 35: 213-22.
31. Belet N, Tapısız A, Uçar Y, Çiftçi E, Fitöz S, İnce E, Doğru Ü. Çocuklarda derin boyun enfeksiyonları. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi* 2007; 1: 58-62.

Çocuklarda Osteomyelit ve Septik Artritler

Osteomyelitis and Septic Arthritis in Children

Hakan Atalar

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Osteomyelit ve septik artritte bağlı ölümler penisilin tedavisi bulunana kadar oldukça yüksek oranda iken günümüzde ise bu enfeksiyonlara bağlı sakatlıklar önemli bir sağlık problemidir. Erken tanıyı takiben verilen uygun tedavi kemik eklem enfeksiyonlarına bağlı sakatlığı azaltmada veya önlemede en etkili yöntemdir. Özellikle ülkemizde uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı olarak hastalığın kliniği maskelenmektedir. Bu tarz olgularda, doğru tanıyı koyabilmek için öncelikle böyle bir hastalığın varlığından şüphelenmek gerekir. Ayırıcı tanıda toksit sinovit, inflamatuvar artritler, travma ve tümörler özellikle de Ewing sarkomu akla gelecek ilk hastalıklardır. Tanı aşamasında etken organizmanın gösterilmesi esas amaç iken bazı olgularda bu mümkün olmamaktadır. Bu gibi durumlarda hastanın klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları birlikte değerlendirilerek vakit kaybetmeden tedaviye başlanmalıdır. Bu enfeksiyonların tedavisinde cerrahi uygulamalar önemli yer kaplamakla birlikte erken başlanan antibiyotik tedavisi bazı olgularda cerrahi gereksinimini ortadan kaldırır. (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 101-4)

Anahtar kelimeler: Osteomyelit, septik artrit

Summary

Osteomyelitis and septic arthritis, before the discovery of penicillin, were associated with a high mortality; at present, however, the disability related to these infections is an important health problem. Early diagnosis followed by appropriate treatment is the best method for preventing or reducing disability related to osteomyelitis and septic arthritis. Particularly in this country, the inappropriate use of antibiotics can mask these diseases. In cases such as these, correct diagnosis first requires clinical suspicion for them. In the differential diagnosis, the first diseases to be considered include toxic synovitis, inflammatory arthritides, trauma, and tumors, particularly Ewing sarcoma. While demonstration of the responsible organism is a basic goal during diagnosis, this is not possible in some cases. In such situations, based on the patient's clinical, laboratory and radiologic findings, therapy should be started immediately. In the treatment of these infections, surgical procedures have an important place, but early antibiotic therapy can make these unnecessary in some cases.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 101-4)

Key words: Osteomyelitis, septic arthritis

Osteomyelit kemiğin ve kemik iliğinin, septik artrit ise eklem iltihabıdır. Akut hematojen osteomyelit (AHO) ve septik artrit sıklıkla 10 yaş altında, erkeklerde ve alt ekstremitede görülür (1). Septik artrit 3 yaş civarında en sık görülürken, osteomyelitin %50'si beş yaş altında %25'i ise bir yaş altında görülür. Akut hematojen osteomyelit yaklaşık 5000 çocuktan bir tanesinde meydana gelirken, septik artrit 10 000 çocuktan bir tanesinde görülür (2).

Fizyopatoloji

AHO sıklıkla uzun kemiklerin metafizinde ortaya çıkar. Metafizial damarlar fizis hattına

yakın bölgede genişleyip venöz sinüzoidleri oluşturur. Bu sırada akım çok yavaşlar, bu bölgede fagositler de azdır ve bakteri proliferasyonu kolaylaşır. Oluşan iltihap, periost altına ulaşarak, çocukta kemiğe daha gevşek tutunan periostu kaldırır ve kemiğin beslenmesi bozulur. Bu ölü kemik ve çevresindeki reaktif granülasyon dokusuna sekestrum adı verilir. Zamanla subperiosteal yeni kemik meydana gelerek sekestrum canlı ve sklerotik kemik ile çevrelenir. Buna involucrum adı verilir. Küçük çocuklarda femur proksimali ve femur başı sekonder kemikleşme merkezi gelişene kadar tek vasküler kaynaktan beslenir. Fizis plağının gelişmesi ile metafiz ile

Geliş Tarihi: 24.04.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Hakan Atalar
Alparslan Türkeş Caddesi
No: 57 06510, Emeak
Ankara, Türkiye

Tel: +90 312 203 55 55

Faks: +90 312 215 36 14

E-mail:

atalarhakan@yahoo.com

epifizin kanla beslenmesi ayrı ayrı kaynaklardan meydana gelir. Bununla birlikte femur proksimal metafizi, radius proksimal metafizi, distal tibia ve fibula metafizi ve humerus proksimal metafizi eklem kapsülü tarafından örtüldükleri için bu bölgelerde meydana gelen osteomyelite bağlı olarak eklem de etkilenip septik artrit tablosu meydana gelebilir. Septik artrit gelişmesinde sinovial dokunun vasküler yapıdan zengin olması ve bazal membranının olmayışı önemli rol oynar (2).

Travmanın osteomyelit gelişmesini kolaylaştırabileceği öne sürülmüştür (3). Osteomyelitte organizmanın cevabı olarak, interlökinler, tümör nekrotizan faktör ve PGE2 salınır. Bunlardan PGE2 kemik rezorpsiyonunu uyarır. İlginç olarak *Staphylococcus aureus*'un kendisi de PGE2 salgılayarak kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunur.

Etken patojenin varlığının histolojik olarak veya kültürle ispatlanması kesin osteomyelit tanısını koydurmakla birlikte etken mikroorganizmayı izole etmek zordur. Bu sebeple klinik ve radyolojik bulgulara dayanılarak tanıyı koyup tedavi başlamak günümüzde kabul gören bir yaklaşımdır. Aşağıdaki kriterlerin ikisinin varlığında osteomyelit tanısı koyulabilir (4): [1] Kemikten püye aspire edilmesi, [2] kemik ya da kan kültüründe üreme olması, [3] ağrı, şişlik, ısı artışı, eklem hareket kısıtlılığı gibi klinik bulgular olması ve [4] Radyolojik bulgular.

Eklem enfeksiyonları da hematogen yolla, metafizden komşuluk yoluyla ya da dışarıdan travmatik penetrasyonla meydana gelebilir. Çocukluk çağında görülen bakteriyemi sırasında eklem sinoviyası etkilenir (1). Septik artritte etken patojeni izole etmek osteomyelite göre daha zordur (4). Çocuk kemik eklem enfeksiyonlarında en sık sorumlu etken *S. aureus*'dur. Bunun haricinde yenidoğan döneminde streptokoklar, gram negatif organizmalar (5,6), küçük çocuklarda *Haemophilus influenzae*, büyük çocuklarda *Salmonella* ve *Pseudomonas aeruginosa*, adolesanlarda ise *Neisseria gonorrhoeae*, *S. aureus* haricinde görülen diğer etken mikroorganizmalardır. Yenidoğan enfeksiyonlarının önemli bir özelliği yaklaşık %50 oranında birden fazla bölgede görülebilmesidir (1). *N. gonorrhoeae* septik artitleri de yaklaşık %50 oranında birden çok eklemde meydana gelir (2).

Kemik Eklem Enfeksiyonu Olan Hastanın Kliniği

Kemik eklem enfeksiyonu olan çocuklarda ateş, halsizlik, iştahsızlık, terleme gibi sistemik bulgular yanında, ağrı, hareket kısıtlılığı, antalgik yürüyüş, şişlik, kızarıklık, ısı artışı gibi lokal belirti ve bulgular görülür. Özellikle küçük çocuklarda etkilenen ekstremitenin hareketsizliği ile karakterize psödoparalizi denen tablo karşımıza çıkar. Kalçanın septik artritinde eklem içi volümü artırmak için kalça hafif fleksiyon, dış rotasyon ve abduksiyon pozisyonundadır (7). Çocuklarda yakında geçirilmiş enfeksiyon veya travma öyküsü olabilir ve kullanılan antibiyotikler

hastanın kliniğini maskeleyebilir. Erken doğmuş ve kateter uygulanmış çocuklar neonatal dönemde osteomyelit gelişmesi açısından risk gurubunu oluşturur (1). Özellikle yenidoğanlarda birden fazla odaklı kemik eklem enfeksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır.

Tanı Yöntemleri

Kan tetkikleri ve direkt grafiler kolaylıkla uygulanabilen tanıya yardımcı yöntemlerdir. Kan sayımında polimorfonükleer lokosit hakimiyetinin olduğu lökositoz görülür. Yenidoğanlarda bu durum görülmeyebilir. Sedimentasyon ve CRP yüksekliği diğer bulgulardır. Sedimentasyon ve CRP tetkikleri ile tedavinin monitörizasyonu yapılabilir. Sedimentasyon ilk iki gün içinde yükselir ve tedavi başlangıcından 3-5 gün sonra en üst değerlere ulaşır. CRP 6 saat içinde yükselir, 48 saatte en üst değere ulaşır ve uygun tedaviden sonra 1 haftada normale döner (2). Bu bulguların normal olması kemik eklem enfeksiyonu varlığını ekarte ettirmez (1).

Osteomyelitin başlangıcında direkt grafide kemik normal olarak görülür. Uygun dozda çekilen grafilerde yumuşak doku ödemi görülebilir. Birinci haftadan sonra metafiz destrüksiyonu ve sekestrem, 2 haftadan sonra periost reaksiyonu ve involukrum izlenir. Septik artritin erken döneminde eklem içi sıvının artmasına bağlı olarak eklem mesafesinde artış gözlenebilir.

Kemik eklem enfeksiyonları bakteriyemi ile birlikte olabildiğinden yaklaşık %50 oranında kan kültüründe ve daha yüksek oranda kemik kültüründe üreme saptanabilir (8), fakat üreme olmaması osteomyelit varlığını ekarte ettirmez.

Kemik sintigrafisinden özellikle kemik eklem enfeksiyonu odağının belirlenmesinde yararlanılabilir. Septik artritte kapsülle çevrili alanda tutulum olurken, osteomyelitte kapsül dışına uzanan tutulum olur (9). Özellikle antibiyotik kullanımı durumunda yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir.

Ultrasonografi ile periost altında veya kapsül içi meydana gelen efüzyonlar gösterilebilir.

Manyetik rezonans yöntemi kemik eklem ve yumuşak dokudaki değişiklikler değerlendirilip şüpheli durumlarda tanı koyma işlemi kolaylaştırılabilir. Cerrahi planlanacaksa patolojinin yayılımı değerlendirilebilir. Küçük çocuklarda sedasyon gerektirmesi işlemin dezavantajdır.

Polimeraz zincir reaksiyon tekniği ile de bakteri belirlenip erken tedavi uygulanabilir (2).

Ayırıcı Tanı

Bazı durumlarda septik artrit ve osteomyelit birlikte görülür ve bunların ayırımını yapmak zor olabilir. Bu gibi durumlarda ayırım yapmaya çalışmadan acil tedaviyi planlamak daha uygundur.

Kemik eklem enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında çocuklarda topallamaya sebep olan tüm sebepleri düşünmek

gerekir. Bunlar; toksit sinovit, akut romatizmal ateş, romatizmal hastalıklar, postenfeksiyöz reaktif artritler, orak hücreli hastalığın kemiksel krizi, diskitis, çocuk tibiasının toddler kırığı, diskoid menisküs ve osteokondritis dissekans gibi eklem patolojileri, Ewing sarkoma, osteosarkoma gibi kemik tümörleri ve lösemi gibi kan hastalıkları düşünülmelidir. Bu hastalıkları birbirinden ayırabilmek için anamnezde travma varlığı, olayın başlangıç zamanı ve klinik tablonun değişkenliği, eşlik eden patolojiler, dikkatlice sorgulanmalıdır. Bazen eklem üzerinde gelişen bir sellüliti septik artritlen ayırmak zor olabilir. Bu durumda septik artrit şüphesi ile ponksiyon yapmak yüzeysel bir enfeksiyonu eklem bulaştırmak gibi bir yanı sıra sebep olabilir. Direkt grafilerde sekestrumun görülebilmesi osteomyelit için neredeyse patognomoniktir. Bununla birlikte osteomyelitte görülen kemik destrüksiyonu ve periost reaksiyonu gibi radyolojik bulgular özellikle Ewing sarkomunda ve osteosarkomda görülebilir. Ewing sarkomunda ateş, halsizlik gibi sistemik semptomların ve ısı artışı kızarıklık gibi bulguların görülebilmesi osteomyelit ile ayırıcı tanısında bazen zorluklara neden olabilmektedir. Şüpheli durumlarda ayırıcı tanı için biyopsi yapmaktan çekinmemeli ya da cerrahi yapılmış ise kültüre ek olara patolojik inceleme de yapılmalıdır.

Toksik sinovit (geçici sinovit) daha çok erkeklerde ve 4-10 yaşları arasında görülür ve çocukluk çağında sık olarak karşımıza çıkan kalça ağrısı sebeplerindedir (10). Klinik tablo septik artritteki kadar ağır değildir. Sedimentasyon ve CRP değerlerinde de hafif yükseklik olabilir. Hastalık kendi kendini sınırlar ve 2-3 gün içinde klinik iyileşme gözlenir. Basamama, ateş, 12.000 üzerinde lökosit sayısı, sedimentasyon 40 mm/saat üzerinde olması durumuna göre klinik ve laboratuvar bulgularına göre septik artrit ve toksik sinovit ayrımı yapılabilir. Bu dört bulgu aynı hastada varsa %99.6 oranında, üç bulgu varsa %93.1, iki bulgu varsa %40 sadece biri varsa %3 oranında septik artrit olduğu bildirilmiştir (11).

Akut romatizmal ateş kemik eklem enfeksiyonları ile karışabilir. Jones kriterleri ile tanı koyulabilir. Major kriterler; kardit, gezici poliartirit, korea, eritema marginatum, subkutan nodüller iken, minör kriterler; ateş, artralji, sedimentasyon ve CRP yüksekliği, geçirilmiş streptokok enfeksiyonu, EKG de PR mesafesinin uzaması olup iki major kriter veya bir major iki minör kriter varlığında tanı koyulur (12).

Juvenil romatoid artritte bir veya daha fazla eklem en az 6 hafta süren kronik artritli söz konusudur. Paukiartiküler formda 4 ve daha az eklem tutulur. Daha çok kızlarda ve 2-4 yaş arasında ortaya çıkar En sık diz tutulumu olurken kalça nadiren tutulur. Poliartiküler formda beşten fazla eklem etkilenir. Sistemik semptomlar ve karaciğer dalak büyüklüğü olabilir. Temporomandibular eklem, servikal omurga, el eklemleri etkilenebilir (10). Septik artritlen farklı olarak juvenil romatoid artritte başlangıç ani değildir, hafif sistemik semptomlar vardır, hasta ağrılı da olsa

basabilir ve eklem sıvısındaki lökosit sayısı genellikle 50.000/mm³'ün altındadır (7).

Günümüzde az görülmele birlikte poliomyelitde de ateş halsizlik gibi sistemik bulgularla birlikte ekstremitelerde ağrılı kas spazmları ve hareketsizlik görülür. Radyolojik bulguların olmaması osteomyelit tanısından uzaklaştırır.

Yenidoğan döneminde brakial pleksus lezyonları, humerus proksimal bölgesinin kemik eklem enfeksiyonları ile karıştırılabilir (13).

Küçük çocuklarda görülen infantil kortikal hiperostozis de ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıklardandır (14). Bu hastalık beş aylıktan önce başlar, periosteal yeni kemik oluşumu vardır ve sıklıkla mandibula tutulur (1).

Orak hücreli anemi krizindeki hastanın klinik laboratuvar ve radyolojik bulguları osteomyelit ile karışır. Krize yönelik uygun tedavi verildiği halde cevap alınamayan hastalarda örnek alınıp kemik enfeksiyonuna yönelik tedavi başlanmalıdır (1).

Tedavi

Kemik eklem enfeksiyonlarının erken tanısı ile zamanında uygulanan tedavi meydana gelebilecek sakatlıkları önlemede çok etkilidir. Tanının doğrulanması amacı ile enfeksiyondan şüphelenilen bölgeden aspirasyon yapılmalıdır. Özellikle septik artritlen tanısında altın standart olarak kabul edilen yöntem aspirasyondur (2). Aspirasyonla püvy veya bulanık görünümü eklem sıvısı elde edilebilir. Elde edilen mayinin gram boyaması ve hücre sayımı yapılmalı, ayrıca da kültüre gönderilmelidir. Hücre sayımında mm³ de 40.000-50.000 üzerinde hücre olması büyük oranda septik artrit destekler (15-16). Bununla birlikte juvenil romatoid artrit hastalarında da mm³ de 50.000 üzerinde hücre görülebilir (16). Septik artritli hastaların %50-75 inde Gram boyama ile bakteri saptanabilir (8).

Tedavide büyük oranda cerrahi ve antibiyotik tedavisi kombine olarak kullanılmaktadır. Septik artritte genel kabul edilen tedavi eklem acil cerrahi debritlemesini takiben antibiyotik tedavisi olmakla birlikte (17-20), erken olgularda eklem aspirasyonu ve antibiyotik tedavisi de uygun tedavi yöntemi olarak tercih edilebilir (21,22). Semptomların dört günden uzun süredir mevcut olduğu hastalarda cerrahi ilk tedavi olarak seçilmelidir (21). Literatürde sadece medikal tedavi ile tedavi edilmiş olgular da bildirilmiştir (23). Cerrahi tedavi haricinde uygulanan tedavilere 2-3 gün içinde yanıt alınmazsa cerrahi tedavi düşünülmelidir (1).

Akut hematojen osteomyelitte tedaviye başlamadan önce mümkünse etkeni izole etmek amacı ile aspirasyon uygulanmalı veya kan kültürleri alınmalıdır. Şikayetlerinin başlangıcından itibaren ilk iki gün içinde başvuran hastalarda sadece antibiyotik tedavisi ile oldukça başarılı sonuçlar elde edilebilirken (24), daha geç gelen hastalarda, antibiyotik tedavisine cevap alınamayanlarda ve abse

meydana gelmiş ise cerrahi tedaviyi takiben uygulanan antibiyotik tedavisi uygun tedavi yöntemidir. Antibiyotik tedavisi için tavsiye edilen süre altı haftadır (24).

Subakut Osteomyelit

Genelde yetesiz tedavi edilmiş akut osteomyelitin sekeli olarak karşımıza çıkar ya da düşük virülanlı etkenlerle meydana gelir. Lezyon kemiğin herhangi bir bölgesinde görülebilir ve radyolojik olarak kemik tümörlerini taklit eder. Cerrahi olarak tedavi edilmelidir.

Kronik Osteomyelit

Akut osteomyelitin ilerlemesi ile meydana gelir akut hematogen osteomyelit olgularının yaklaşık %20'si kronik hale gelir (2). En karakteristik klinik bulgusu fistüldür. Patolojik olarak enfekte ve cansız kemik odağı mevcuttur. Tedavide bu odağın cerrahi olarak temizlenmesi ve fistül kenarlarının eksize edilmesi önemlidir. Hiperbarik oksijen tedavisi bu tip hastalarda cerrahi tedaviye yardımcı veya alternatif bir yöntemdir (25).

Kronik Multifokal Osteomyelit

Zaman zaman tekrarlayan ağırlı kemik lezyonları ile kendini gösteren inflamatuvar bir hastalık olup kendi kendini sınırlar. Kemik lezyonları bilateral olup genellikle simetrik (7). Kemik ve kan kültürleri negatiftir (1). Hafif sedimantasyon yüksekliği ile seyredir. Radyolojik olarak medial klavikula, distal femur ve distal tibiada multipl litik metafiziyel lezyonlar görülür (28). Antibiyotik ve cerrahi tedavisine cevap alınmaz.

Komplikasyonlar

Patolojik kırık, kemik deformiteleri, büyüme duraklaması veya aşırı büyüme, osteonekroz, fistül yolunda yassı hücreli kanser gelişmesi (26) ve kemik sarkomları (27) kemik ve eklem komplikasyonları arasında sayılabilir.

Kaynaklar

- Tachdjian MO. Bone and joint infections. In: Herrin JA, editor. Tachdjian's pediatric orthopaedics. 3rd ed. Philadelphia: Saunders WB; 2002; P. 1841-77.
- Cayce IV KO, Galloway MT. Infection. In: Fischgrund JS editor. Orthopaedic knowledge update 9. Rosemont; American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2008; P. 241-57.
- Morrissy RT, Haynes DW. Acute hematogenous osteomyelitis: a model with trauma as an etiology. J Pediatr Orthop 1989; 9: 447-56.
- Peltola H, Vahvanen V. A comparative study of osteomyelitis and purulent arthritis with special reference to aetiology and recovery. Infection 1984; 12: 75-9.
- Frederiksen B, Christiansen P, Knudsen FU. Acute osteomyelitis and septic arthritis in the neonate, risk factors and outcome. Eur J Pediatr 1993; 152: 577-80.
- Wong M, Isaacs D, Howman-Giles R, Uren R. Clinical and diagnostic features of osteomyelitis occurring in the first three months of life. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 1047-53.
- Patzakis MJ, Zalavras C. Infection. In: Vaccaro AR editor. Orthopaedic knowledge update 8. Rosemont; American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2005; P. 217-28.
- Gandhi M. Septic arthritis & disseminated gonococcal infection. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH editors. Current Rheumatology diagnosis & treatment. The McGraw-Hill Companies; 2004; P. 359-71.
- Tuson CE, Hoffman EB, Mann MD. Isotope bone scanning for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. J Bone Joint Surg Br 1994; 76: 306-10.
- Tachdjian MO. Arthritis. In: Herrin JA, editor. Tachdjian's pediatric orthopaedics. 3rd ed. Philadelphia: Saunders WB; 2002; P. 1811-40.
- Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm. J Bone Joint Surg Am 1999; 81: 1662-70.
- Jaggi P, Shulman ST. Rheumatic fever. In: Imboden JB, Hellmann DB, Stone JH editors. Current Rheumatology diagnosis & treatment. The McGraw-Hill Companies; 2004; P. 405-8.
- Solebo JO, Keane MR, Obaro RO, Browne LM. Osteomyelitis of head of humerus presenting as Erbs palsy in a neonate. Eur J Pediatr 2004; 163: 262.
- Finsterbush A, Hussein N. Infantile cortical hyperostosis with unusual clinical manifestations. Clin Orthop Relat Res 1979; 276-9.
- Kunnamo I, Pelkonen P. Routine analysis of synovial fluid cells is of value in the differential diagnosis of arthritis in children. J Rheumatol 1986; 13: 1076-80.
- Baldassare AR, Chang F, Zuckner J. Markedly raised synovial fluid leucocyte counts not associated with infectious arthritis in children. Ann Rheum Dis 1978; 37: 404-9.
- Bennett OM, Namnyak SS. Acute septic arthritis of the hip joint in infancy and childhood. Clin Orthop Relat Res 1992; 281: 123-32.
- Fink CW, Nelson JD. Septic arthritis and osteomyelitis in children. Clin Rheum Dis 1986; 12: 423-35.
- El-Sayed AM. Treatment of early septic arthritis of the hip in children: comparison of results of open arthrotomy versus arthroscopic drainage. J Child Orthop 2008; 2: 229-37.
- Nade S. Acute septic arthritis in infancy and childhood. J Bone Joint Surg Br 1983; 65: 234-41.
- Wilson NI, Di Paola M. Acute septic arthritis in infancy and childhood. 10 years' experience. J Bone Joint Surg Br 1986; 68: 584-7.
- Herndon WA, Knauer S, Sullivan JA, Gross RH. Management of septic arthritis in children. J Pediatr Orthop 1986; 6: 576-8.
- Chen CH, Lee ZL, Yang WE, Lin TY, Shih CH. Acute septic arthritis of the hip in children-clinical analyses of 31 cases. Changgeng Yi Xue Za Zhi 1993; 16: 239-45.
- Cole WG, Dalziel RE, Leitzl S. Treatment of acute osteomyelitis in childhood. J Bone Joint Surg Br 1982; 64: 218-23.
- Ahmed R, Severson MA, Traynelis VC. Role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of bacterial spinal osteomyelitis. J Neurosurg Spine 2009; 10: 16-20.
- Bauer T, David T, Rimareix F, Lortat-Jacob A. Marjolin's ulcer in chronic osteomyelitis: seven cases and a review of the literature. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 2007; 93: 63-71.
- Unni KK, Dahlin DC. Premalignant tumors and conditions of bone. Am J Surg Pathol 1979; 3: 47-60.
- Brinker MR, Miller MD. Basic sciences: orthopaedic infections and microbiology. In: Miller MD, editor. Review of Orthopaedics. 4th ed. Philadelphia: Saunderson WB; 2004; P. 100-11.

Küf Mantarlarının Sebep Olduğu İnvazif Enfeksiyonlar

Invasive Infections Caused By Molds

Metehan Özen
Antalya, Türkiye

Özet

Küf mantarları doğada çok yaygın olarak bulunmaktadır. Meyvelerin çürümmesine sebep olan bu bitkisel patojenler, insanoğlunun yaşam döngüsüne hayvansal ve insansal patojenlerden daha fazla etki göstermektedirler. Küf mantarlarının sporları çoğunlukla inhalasyon yoluyla alınmaktadır çünkü bu sporlar hafif kütleli, kurumaya karşı dayanıklı ve rahatlıkla yayılmaktadırlar. *Aspergillus* konidyalarına maruz kalan kişinin balgamından haftalar sonra bile *Aspergillus* izole edilebilir. Küf mantarlarıyla gelişen invazif hastalıklar, immünkompromize hastalarda hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Çocuklar arasında en riskli gruplar; kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu, lösemi, kortikosteroid veya bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alanlar, kronik granümatöz hastalık ve ciddi kombine bağışıklık yetersizlik sendromu bulunmaktadır. Klinik bulgular oldukça heterojendir ve pek çok organ sistemini içerebilmektedir. Sadece klinik bulgulardan yola çıkarak tanı koymak sıkıntı yaratmaktadır. Son yıllarda fungal antijenleri veya fungal DNA moleküllerini tespit eden duyarlı testler geliştirilmektedir.

(*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 105-7)

Anahtar kelimeler: Küf mantarları, *Aspergillus* enfeksiyonları, zigomikoz

Summary

The molds are ubiquitous in nature. They have a wider impact on humans as plant pathogens causing fruit decay than as human and animal pathogens. The mold spores are frequently isolated from the air because spores are light weighted, resistant to desiccation and easily dispersed. The *Aspergillus* can be recovered from sputum for several days after exposure to a cloud of its conidia. Invasive disease by molds is a serious life threatening complication in immunocompromised children. The commonest risk groups are children with acquired immunodeficiency syndrome, leukaemia, corticosteroid and other immunosuppressive therapy, chronic granulomatous disease and severe combined immunodeficiency. The clinical manifestations are heterogeneous and many organ systems can be involved. Diagnosis based on the clinical presentation alone is cumbersome. Innovative and sensitive laboratory test systems which detect fungal antigens or DNA in clinical specimens have been recently developed.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 105-7)

Key words: Molds, *Aspergillus* infections, zygomycosis

Küf mantarları dünyamızda çok yaygın olarak bulunmaktadır. Özellikle toprakta, gübrede, çürümüş sebze ve meyvelerin üzerinde yer almaktadırlar. Hatta bazı türleri sağlıklı insanların solunum ve gastrointestinal sistemlerinde %2 oranında saprofitik olarak yaşamını sürdürmektedir. Havada bulunan sporları nemli ve besinli ortamda çoğalarak küf yapmayı sağlarlar. Çevredeki atıkları çürüterek doğaya katkıda bulunurlar, sütü ekşitirler, ekmek yapımında da maya olarak kullanılırlar. Ayrıca küf mantarları sayesinde antibiyotikler (penisilin) icat edilip milyonlarca insanın hayatı kurtarılmıştır. Ancak

bağışıklık sisteminin baskılanması durumunda yeryüzünde beraber yaşadığımız bu mantarlar hayatı tehdit eden ciddi enfeksiyonlara yol açmaktadırlar.

Çeşitli kanserler ve tedavileri sonucu oluşan immün yetersizliklerde, diabetes mellitus, protein enerji malnutrisyonu ve diğer bazı kronik hastalıklarda sporlar inhalasyonla veya cilt ve mukozalardan vücuda girerek değişik klinik şekillerde hastalığa yol açmaktadır. İmmün yetersizliği olan hastalarda genellikle diseminasyon veya pulmoner formları görülürken, diyabetik hastalarda sıklıkla rino-orbito-serebral formlar, malnutrisyon olan

Geliş Tarihi: 19.04.09
Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi
Correspondence Address
Dr. Metehan Özen
Antalya, Türkiye
Gsm: +90 532 283 07 21
E-mail:
metehanoz@yahoo.com

hastalarda ise gastrointestinal form daha sık görülebilmektedir. Yaygın hastalık ise daha çok ileri derecede bağışıklığı baskılanmış hastalarda, primer bir odaktan ilerlemeyle meydana gelmektedir (1). Erken tanı ve agresif tedavi ölümcül seyreden bu hastalıklarda yaşam şansını artırabilir.

Doğada yaygın olarak bulunan küf mantarları, en çok üst solunum yollarından inhalasyon yoluyla bulaşmaktadır. Mikroorganizmanın bulaşması konidyalı yoluyla gerçekleşmekte ve hacimleri oldukça küçük olduğu için (2-3 µm) kolaylıkla alt solunum yollarına giriş yapabilmektedir. Ayrıca travma, yanık, çeşitli kateterler aracılığıyla ve nadiren kontamine gıdalarla vücuda girmekte, hazırlayıcı faktörlerin varlığında giriş yeri ile ilgili enfeksiyonlara yol açmaktadır. Daha çok inhalasyon yoluyla alınan mantarlarla oluşan enfeksiyon, paranazal sinüslerden başlar, damak, yüz, göz ve buruna doğru yayılır (2).

Küf mantarları ile oluşan fırsatçı enfeksiyonlardan ikisi sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.

1. *Aspergillus* Enfeksiyonları

İnvazif aspergilloz hastalığı, bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda hayatı tehdit eden enfeksiyonlara yol açmaktadır. Sık görüldüğü hasta grupları arasında kanser tedavisi alan vakalar, kazanılmış veya doğuştan gelen immün yetersizlik sendromu olanlar ve ayrıca yoğun bakımda uzun süre kalan yenidoğanlar ön planda yer almaktadır. Özellikle uzun süre granülozitopeni ile seyreden hasta grupları (bağışıklık sistemini baskılayıcı kemoterapi alanlar, organ nakli hastaları ve kemik iliği nakli hastaları) ile kantitatif veya kalitatif bağışıklık sistemi hastalığı olan (kronik granülomatöz hastalık ve ciddi kombine immün yetersizlik sendromu) vakalar yüksek risk altındadır (3). Hiperkortizolizm ile seyreden Cushing sendromu veya diabetes mellitus vakaları da diğer riskli hasta gruplarıdır. Özellikle hastanelerde gerçekleştirilen yapı-onarım çalışmalarına maruz kalan vakalarda daha sık görüldüğü bilinmektedir (4).

Aspergillus türleri, 900 den fazla türü olan, tüm dünyada çürüyen materyal üzerinde sık ve yaygın olarak bulunan saprofitik mantar ailesidir. İnsanlardaki enfeksiyonların %90'ından fazlasından *Aspergillus fumigatus* sorumludur iken, invazif hastalıkların %10'undan *Aspergillus flavus*, %2 kadarından da *Aspergillus niger* ve *Aspergillus terreus* sorumludur.

Aspergillus enfeksiyonları insanlarda çok farklı şekillerde karşımıza çıkmaktadır (5); 1. İnvazif hastalık, 2. İnvazif olmayan hastalık, 3. Aşırı duyarlılık sendromu. Hastalık, bireyin bağışıklık durumunun etkisiyle, solunum sisteminin etkilendiği bölge ve miçel kolonizasyonu veya invazyonunun boyutları doğrultusunda sınıflandırılmaktadır. Miçel kolonizasyonu veya invazyonu olmayan hastalarda alerjik hastalık (alerjik sinüzit, astım) *Aspergillus* konidyalı veya antijenlerine tekrarlayan maruziyet sonucunda gelişir. Buna karşın, alerjik bronkopulmoner aspergilloz

(ABPA), aspergilloma ve invazif aspergilloz (IA) sendromlarında vücutta miçel kolonizasyonu veya invazyonu mevcuttur. İnvazif olmayan aspergilloz bağışıklık sistemi normal bireylerde görülürken, invazif aspergilloz çoğunlukla immünkompromize hastalarda karşımıza çıkmaktadır. İnvazif olmayan form genellikle ABPA, aspergilloma ve alerjik sinüzit şeklinde klinik bulgu verirken, invazif form pulmoner, serebral ve oküler şekillerde yaygın organ tutulumu ile görülmektedir (6).

Kütanöz aspergilloz vakalarının çoğu hayattayken anlaşılma ile beraber, invazif aspergilloz (IA) hastalarının çoğu otopsi ile tanı almaktadır (7). İnvazif aspergilloz vakalarının erken tanısı ve antifungal tedavinin takibi halen çok sıkıntı yaratmaktadır çünkü vakaların pek çoğu tipik enflamatuvar bulguları sağlayacak bağışıklık sistemine sahip değildir. Hastalığa veya kemoterapiye bağlı olarak tam görev yapamayan lenfositler sistem yüzünden antikor üretimi düşük veya eksik olmaktadır. Örneğin hastalığın erken seyrinde radyografiler hastalığın teşhisinde çoğunlukla yardımcı olamamaktadır. Ayrıca pek çok vakada hastalığın tanısını koymada faydalı olacak invazif tanı yöntemleri vakanın klinik durumu yüzünden yapılamamaktadır. Bu yüzden vakaların önemli kısmında antifungal tedaviye ampirik olarak başlanmak zorunda kalınmaktadır.

Her ne kadar tanı amaçlı olarak kullanılacak pek çok yeni metotlar son on yılda önerilmekte ise de, pek çoğu henüz rutin kullanıma girecek veya tedavi takibinde kullanılacak şekilde dünya genelinde tam olarak standardize edilememektedir. Özellikle son yıllarda geliştirilen pek çok DNA amplifikasyon metodu umut verici sonuçlar bildirmektedir. Ancak halen ateşi veya klinik durumu düzelmeyen ve risk faktörü yüksek olan pek çok vaka empirik olarak antifungal tedavi almaktadır. Yakın gelecekte invazif aspergilloz vakalarının daha erken dönemde tanı alacağı ve etkili şekilde tedavi edileceği ümit edilmektedir.

Aspergillus enfeksiyonlarına bağlı mortalitenin azaltılmasında belki de en önemli basamaklardan biri ve ilki çevresel önlemler olarak korunmaktır. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocukları *Aspergillus* konidyalılarının inhalasyonundan korumak için ilk basamak bitki ve çiçeklerin odadan uzaklaştırılması, kabuklu yemiş ve baharat gibi kontaminasyon riski yüksek gıdaların yenmemesi şeklinde çevresel maruziyetlerin önlenmesidir. Etkili hava filtrelerinin (HEPA) bağışıklık sistemi baskılanmış hasta odalarında kullanımı da riski belirgin olarak azaltmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastaları yapı-onarım faaliyetleri olan ünitelerden mümkün olduğunca uzak tutmak, eğer bu durum kaçınılmazsa hastaların bulunduğu alanlar plastik kaplama veya başka uygun yöntemler ile yalıtılarak toz ve kontamine havanın girişini en aza indirmek gereklidir (8).

2. Zigomikoz Enfeksiyonları

Zigomiset sınıfı mantarların oluşturduğu ve eskiden fikomikoz veya mukormikoz olarak adlandırılan bir grup enfeksiyon için günümüzde zigomikoz terimi kullanılmak-

tadır (9). Aslında mukormikoz kelimesi de halen kullanılmaktadır ve bazı vakalarda daha yararlı olmaktadır. Ancak zigomikoz enfeksiyonlarına sadece *Mucorales* takımındaki mantarlar değil aynı zamanda *Entomophthorales* takımı da yol açmaktadır. *Entomophthorales* takımı mantarlar çoğunlukla sağlıklı insanlarda enfeksiyona yol açtığı için immüno-kompromize hastalarda karşılaştığımız klasik mukormikoz vakalarından daha farklı tablolar görülmektedir. Ancak son yıllarda bu iki grup mantarın oluşturduğu klinik tablolar arasındaki farklılıklar azaldığı ve bazen birbiriyle karıştığı için artık zigomikoz terimi önerilmektedir.

Zigomiset sınıfında bulunan 2 takım mantarda yüzlerce cins mantar bulunmaktadır ve pek çoğunun insanlarda enfeksiyona yol açtığı bildirilmektedir. Doğada yaygın bulunan bu mantarlar hayvanlardan çok bitki ve meyvelerin çürümesinde görev almaktadır. Sağlıklı insanların solunum ve gastrointestinal sistemlerinde %2 oranında saprofitik olarak bulunurlar. *Mucorales* takımındaki mantarlar sık kullanılan laboratuvar besiyerlerinde çabucak büyüme-lerine karşın sikloheksimid ile inhibe olmaktadır. Septalarının olmaması ve hiflerinin dik açılarla dallanması sebebiyle *Aspergillus* türlerinden kolaylıkla ayrılmalarına rağmen kendi içlerinde zorlukla isimlendirilmektedirler.

Bağışıklık sisteminde yetersizlik olan vakalarda genellikle dissemine veya pulmoner formları görülürken diyabetik hastalarda sıklıkla rino-orbito-serebral hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Mukormikoz hastalığı çoğunlukla sporların inhalasyonu ile ortaya çıktığı için olguların % 75'inde rinoserebral form olarak görülmektedir. Nadiren deriden inokülasyon yoluyla da karşımıza çıkmaktadır. İnsandan insana geçiş henüz bildirilmemiştir. Asıl risk faktörünün lökosit sayısının düşüklüğü olduğu bilinmektedir çünkü granülositler inhale edilen sporların germine olmasını engellemektedir. Zigomikoz enfeksiyonlarının AIDS vakalarında nadiren görülmesinin sebebi bu hastalığın daha çok lenfositler sistemi bozmasından kaynaklandığı için olduğu düşünülmektedir.

Diyabetik ketoasidozda, uzun süre geniş spektrumlu antibakteriyel ilaç veya kortikosteroid tedavisi alanlarda ve özellikle uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık görülen bu form, son derece hızlı ilerleyen, ölümcül, fırsatçı bir mantar enfeksiyonudur. Diyabetik ketoasidoz, asidozla seyreden üremi ve sepsis, malnütrisyon, desferoksamin tedavisi, ciddi yanık ve kortikosteroid kullanımının hastalığın gelişimi için zemin hazırladığı kabul edilmektedir (10). Diyabetik hastalarda transferrinin demir bağlama kapasitesi azaldığı için mantarların demiri kullanmasının kolaylaştığı ve daha çabuk üredikleri ileri sürülmüştür. Hiperglisemi ve asidotik ortam mantarların

üremesine uygun zemin hazırlar. Düşük serum pH'sı nötrofillerin fagositik ve kemotaktik işlevlerini bozarak enfeksiyonu kolaylaştırır. Vasküler invazyonun iskemiyi, dolayısıyla asidozu arttırarak bir kısır döngüye yol açtığı düşünülmektedir.

Daha önce de belirtildiği gibi immüno-kompromize vakalarda ölümle sonuçlanan ciddi enfeksiyonlara yol zigomikoz hastalığının prognozu son yıllarda anlamlı derecede düzelmiştir. Ancak halen pek çok vakaya geç tanı koyulmakta olduğu için yüksek oranlarda kaybedilmektedir. Bu nedenle risk grubundaki hastaları zigomikoz enfeksiyonlarından korumak öncelikli hedef olmalıdır. Diyabetik hastaların düzenli kontrol altında tutulması en önemli adım olmalıdır. Organ nakli hastalarına mümkün olduğunca daha az bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi uygulamak önemlidir. En önemlisi ise riskli vakaların hastanede ve günlük hayatlarında tamirat işlerinden, çürüten bitkilerden ve steril olmayan yara bakımı malzemelerinin kullanımından uzak tutmak gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Sugar AM: Agents of mucormycosis and related species, In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Disease, 5th ed. Churchill Livingstone, New York 2000; p. 2685-95.
2. Parkyn T, McNinch AW, Riordan T, Mott M. Zygomycosis in relapsed acute leukaemia, J Infect 2000; 41: 265-8.
3. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: a 34-year experience. Clin Infect Dis 1999; 29: 1210-9.
4. Groll AH, Walmsley S, Devi S, King S, Schneider R, Richardson S, Ford-Jones L. Invasive Aspergillus infections in a pediatric hospital: a ten-year review. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 673-82.
5. Blum MD, Wiedermann BL. Aspergillus infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2004: 2550-60.
6. Aktürk B, Çelebi S, Hacimustafaoglu M. Aspergilloz. Güncel Pediatri 2007; 5: 62-9.
7. Lin S, Schranz J, Teutsch S. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. Clin Infect Dis 2001; 32: 358-66.
8. Hajjeh RA, Warnock DW. Aspergillus species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003; 1213-20.
9. Wiedermann BL. Zygomycosis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003; p.1222-5.
10. Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM. Zygomycosis. Infect Dis Clin North Am 2002; 16: 895-914.

Çocuklarda *Candida* ve *Candida* Dışı Maya Enfeksiyonları

Infections in Children due to Candida and non-Candidal Yeasts

Ahmet Soysal

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

İnvazif fungal enfeksiyonlar yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip enfeksiyonlardır. En sık olarak *Candida* türleri invazif mantar enfeksiyonlarına neden olurken son dönemlerde *Candida* dışı mayalara bağlı enfeksiyonlarda artış gözlenmeye başlamıştır. Özellikle *Trichosporon*, *Geotrichum capitatum*, ve *Rhodotorula* türü mayalar invazif mantar enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış, solid organ veya kemik iliği nakli olmuş, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan, uzun süreli hastane yatışı olan ve yoğun bakım ünitesinde yatan çocuklarda invazif mantar enfeksiyonu gelişme riski daha yüksektir. Risk faktörü olan hastalarda invazif mantar enfeksiyonlarının erken tanı ve tedavisi çok önemli olmasına rağmen erken tanıda güçlükler mevcuttur. (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 108-11)

Anahtar kelimeler: İnvazif mantar enfeksiyonları, invazif *Candida* enfeksiyonları, invazif *Candida* dışı maya enfeksiyonları

Summary

Invasive fungal infections (IFIs) have historically been associated with high morbidity and mortality. Although *Candida* species have been the most common cause of IFI, recently there has been an increase in the incidence of infections produced by non-candidal yeasts. Infections by *Candida* species, especially candidemia, are currently one of the most common causes of nosocomial infection over the world. In addition to *Candida* and *Cryptococcus*, other species such as *Trichosporon*, *Geotrichum capitatum*, and *Rhodotorula* can cause invasive mycosis. Those infections especially seen in children with immunodeficiencies, solid organ transplantation, bone marrow transplantation, receiving broad spectrum antibiotics, prolonged hospital stay and hospitalized in intensive care units. Diagnosis and treatment of invasive fungal infections is important but difficult. (*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 108-11)

Key words: Invasive fungal infections, invasive *Candida* infections, invasive non-candidal yeasts infections

Giriş

Candida türleri hayatı tehdit etmeyen lokal mukokütanöz enfeksiyonların yanı sıra her hangi bir organı tutabilen invazif enfeksiyonlara da neden olabilir. İnsanlarda invazif mantar hastalıklarının en sık nedeni *Candida* türlerine bağlı enfeksiyonlardır. Tüm invazif mantar enfeksiyonlarının %70-90'nı *Candida* türlerine bağlı olarak gelişmektedir (1). *Candida* türleri tüm dünyada yaygın olarak bulunur. Yuvarlağımsı veya oval, tomurcuklanarak üreyen (blastospor), 2-5 µm büyüklüğünde, yalancı ve bazen de gerçek hif oluşturan organizmalardır. *Candida* türleri

Deuteromycetes (Fungi imperfecti) olarak sınıflandırılır. Daha önceleri Monilya ve Oidium adları altında gruplandırılmışlardır. *Candida* normal koşullarda ağız, bağırsak, vajen ve deri florasında bulunan mikroorganizmalardır. Günümüze dek 150'den fazla *Candida* türü tanımlanmıştır (2). Bunlardan çok az bir kısmı patojenik suşlardır. *Candida* türleri içinde insanlarda hastalığa en sık neden olan tip *Candida albicans*'dir. Aynı zamanda *Candida* türleri içinde en virülen olanı *C. albicans*'dir. Bunun yanında son yıllarda *C. albicans* dışı suşlara bağlı enfeksiyonlarda artış gözlenmektedir. Bu suşlar içinde en sık enfeksiyon yapanlar, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanae* gelmektedir.

Geliş Tarihi: 22.04.2009
Kabul Tarihi: 25.04.2009

Yazışma Adresi
Correspondence Address
Dr. Ahmet Soysal
Marmara Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Bilim Dalı
İstanbul, Türkiye
E-mail:
ahsoysal@yahoo.com

İnvazif *Candida* Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Son yıllarda *Candida*'ya bağlı invazif enfeksiyonlarda belirgin olarak artış gözlenmektedir. Özellikle bağırsıklık sistemi baskılanmış, kemik iliği nakli, solid organ nakli, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan, ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda daha sık olarak görülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde kandidemi nozokomiyal enfeksiyon etkenleri içinde 4. sırada yer almaktadır. Nozokomiyal kandidemi insidensi 10000 hasta başvurusunda 4.6 olgudur ve nozokomiyal kandidemiye bağlı mortalite %39 gibi yüksek oranlarda rapor edilmektedir (2). Ülkemizde Uludağ Üniversitesinde yapılan bir çalışmada çocuk yaş grubunda nozokomiyal kandidemi insidensi 1000 hasta yatışında 5.1 olarak rapor edilmiştir (3). Yapılan bu çalışmada kan kültürlerinde üreyen *Candida* suşları içinde %40 oranı ile en sık olarak *C. albicans* izole edilirken bunu %21 oranı ile *C. parapsilosis*, %16 oranı ile *C. tropicalis*, %7 oranı ile *C. glabrata* izlemiştir. Yine ülkemizde İnönü Üniversitesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YYBÜ) yapılan bir çalışmada kandidemiye neden olan suşlar içinde ilk sırada *C. albicans*'ın (%40) yer aldığını bunu *C. parapsilosis*'in izlediği bulunmuştur (4). Yine ülkemizde Marmara Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlıklı ve YYBÜ yatan bebeklerde kandida kolonizasyon oranı %48.5 olarak bulunurken en sık kolonize eden *Candida* suşunun *C. albicans* olduğu bulunmuştur (5). Aynı çalışmada kolonize eden *Candida* suşları içinde ikinci sırada *C. parapsilosis* ve üçüncü sırada ise *C. tropicalis* bulunmuştur. Kolonize olan hastalar prospektif izlendiğinde tüm olguların %6.2'sinde kandidemi geliştiği tespit edilmiştir. Yapılan bu çalışmada kandidemi gelişen olgulardaki suşlar ile kolonize eden suşların benzer oldukları da bulunmuştur.

İnvazif *Candida* Enfeksiyonları İçin Risk Faktörleri

İnvazif kandida enfeksiyonlarının gelişmesi için öncelikle hastanın *Candida* suşları ile kolonize olması gerekmektedir. Genellikle *Candida* kolonizasyonu ve sonrasında *Candida* enfeksiyonu gelişmesi için risk faktörleri incelendiğinde iki grup altında toplanabilir (6). Bunlardan ilki konağa ait faktörler diğeri ise çevresel faktörlerdir (Tablo 1).

İnvazif *Candida* Enfeksiyonlarında Tanı

İnvazif *Candida* enfeksiyonların kesin tanısı organizmanın kan, beyin-omurilik sıvısı, plevral sıvı gibi steril dokularda üretilmesi veya doku örneklerinin histopatolojik incelemesinde gösterilmesi ile konulur. Fakat invazif *Candida* enfeksiyonlarında etkenin kan kültüründe üretilmesi ancak olguların %50'sinde mümkün olmaktadır. Bu yüzden invazif enfeksiyon tanısında immünolojik bazı

Tablo 1. Candida kolonizasyonu ve invazif Candida Enfeksiyonu İçin Risk Faktörleri

A) Çevresel Faktörler
Endotrakeal entübasyon
Santral venöz veya arteriyel kateter
İdrar kateteri
Parenteral beslenme
Uzun süreli yoğun bakım ünitesinde yatış
Geniş-spektrumlu antibiyotik kullanımı
Bakteriyel enfeksiyonlar
Steroid kullanımı
Kan transfüzyonları
Diyaliz
Cerrahi ameliyatlara
B) Konağa ait risk faktörleri
İmmün yetmezlikler
Nötropeni
Malignansiler
Kemik iliği nakli
Cerrahi operasyonlar
Alta yatan ciddi hastalıklar
Preterm doğum
Konjenital anomaliler
Candida türleri ile kolonizasyon

testlerden de faydalanılmaktadır. *Candida*'ya karşı serumda antikor bakılması düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu için günümüzde kullanılmamaktadır. Bunun yanında *Candida* antijen testleri geliştirilmiş olup bunların içinde en sık kullanılanı *Candida* hücre duvarının ana bileşeni olan mannan antijeni ve anti-mannan antikorunu aynı anda tespit eden testlerdir. Bu tip testlerin duyarlılığı %80 özgüllüğü ise %93 olarak rapor edilmiştir (7). Bunun yanında mantar metabolitlerini belirleyen bazı testler tanısal amaçlı kullanılabilir. Patojenik *Candida* suşlarının büyük kısmı tarafından (*C. krusei* ve *C. glabrata* hariç) üretilen D-Arabinol serum düzeyinin invazif *Candida* enfeksiyonu olan bireylerde *Candida* ile kolonize olan veya sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu test invazif *Candida* enfeksiyonu tanısında ve tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir (8,9).

İnvazif *Candida* Enfeksiyonlarında Tedavi

İnvazif *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu (IDSA) 2009 yılı kılavuzu önerileri tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 3'de ise *Candida* suşlarının anti-fungal ajanlara karşı duyarlılıkları karşılaştırılmıştır.

Tablo 2. IDSA 2009 Kandidemi Tedavi Kılavuzu Önerileri Özeti (10)

Klinik	Primer tedavi	Alternatif tedavi
Nötropenik olmayan hasta (erişkin) kandidemi	Flukonazol	Lipid formülasyon amphoteresin B
Nötropenik hasta kandidemi	Ekinokandinler veya lipid formülasyon amphoteresin B	Flukonazol veya Vorikonazol
Neonatal kandidemi	Amphoteresin B-deoksikolat veya flukonazol	Lipid formülasyon amphoteresin B

Tablo 3. Antifungal ajanlar ve kandida suşlarının duyarlılıkları (10)

Suşlar	Flu	İtr	Vori	Posa	Flusi	Amp	Ekin
<i>C. albicans</i>	H	H	H	H	H	H	H
<i>C. tropicalis</i>	H	H	H	H	H	H	H
<i>C. parapsilosis</i>	H	H	H	H	H	H	H-D
<i>C. glabrata</i>	H-DB, D	H-BD, D	H-BD, D	H-BD, D	H	H, I	H
<i>C. krusei</i>	D	H-BD, D	H	H	I, D	H, I	H
<i>C. lusitanae</i>	H	S	S	S	S	H, D	H

Flu; flukonazol, İtr; itraconazol, Vori; vorikonazol; Posa; posakonazol, Flusi; flusitozin, Amp; amphoteresin, Ekin; ekinokandins; H; duyarlı, D; dirençli, I; intermediet duyarlı, H-DB; duyarlı-doza-bağımlı

Tablo 4. İnsanlara Candida ve Cryptococcus dışında invazif enfeksiyon yapan mayalar (11)

Trichosporon <i>T. asahii (T. beigeli)</i> <i>T. inkin</i> <i>T. mucoides</i>
Saccharomyces <i>S. cerevisiae</i> <i>S. boulardii</i>
Rhodotorula <i>R. mucilaginosa (rubra)</i> <i>R. glutinis</i>
Malassezia <i>M. furfur</i> <i>M. pachydermatis</i>
Blastoschizomyces capitatus (<i>Geotrichum capitatum, Trichosporon capitatum</i>)
Sporobolomyces <i>S. salmonicolor</i> <i>S. holsaticus</i>

Tablo 5. İnsanlarda Candida ve Cryptococcus dışında invazif maya enfeksiyonları için risk faktörleri (11)

Hematolojik kanserler
Solid organ nakli
Nötropeni
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Steroid tedavisi
İntravenöz lipid kullanımı
Kemik iliği nakli
Kronik aktif hepatit
Santral venöz kateter

Tablo 6. İCandida dışı mayalara bağlı invazif enfeksiyonların tedavisi (11)

Maya Türü	Antimikrobiyal Tedavi
<i>Trichosporon</i>	Flukonazol, Vorikonazol, İtraconazol
<i>Saccharomyces</i>	Amphoteresin B, 5-flusitozin, ketokonazol vs
<i>Rhodotorula</i>	Amphoteresin B + 5-flusitozin
<i>Malassezia</i>	Flukonazol, Vorikonazol, Amphoteresin B
<i>Blastoschizomyces</i>	Amphoteresin B
<i>Sporobolomyces</i>	Amphoteresin B, ketokonazol vs

Candida Dışı Maya Enfeksiyonları

Mayalar doğada toprakta, bitkilerde, memelilerde, balıklarda, ve böceklerde bulunabilir. Bu yüzden insanlar mayalara günlük hayatta sık olarak maruz kalırlar. Konak bağışıklık sisteminin durumu ve mayanın virülansına bağlı

olarak mayalar insanlarda geçici olarak kolonize olabilirler veya kalıcı olarak lokalize veya invazif hastalıklara yol açabilirler. Mayalar genellikle düşük virülanslı mikroorganizmalar oldukları için insanlarda genellikle invazif enfeksiyonlara neden olmazlar yalnız bağışıklık sistemi baskılanmış olan bireylerde ise mayalar invazif enfeksiyonlara

yol açabilir. *Candida* ve *Cryptococcus* haricinde insanlarda invazif enfeksiyon yapan mayalar tablo 4'de sunulmuştur (11).

Trichosporon enfeksiyonu için risk faktörleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 5'de ise *Candida* dışı maya enfeksiyonlarında önerilen tedavi seçenekleri özetlenmiştir.

Kaynaklar

1. Lamagni TL, Evans BG, Shigematsu M, et al. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990 -9). *Epidemiol Infect* 2001; 126: 397-414.
2. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309-17.
3. Celebi S, Hacımustafaoğlu M, Ozdemir Ö, Özkaya G. Nosocomial candidemia in children: a result of a 9-year study. *Mycoses* 2007; 51: 248-57.
4. Kuzucu C, Durmaz R, Otlu B, Aktaş E, Gulcan H, Cizmeci Z. Species distribution, antifungal susceptibility and clonal relatedness of *Candida* isolates from patients in neonatal and pediatric intensive care units at a medical center in Turkey. *New Microbiologica* 2008; 31: 401-8.
5. Cerikcioğlu N, İlki A, Bilgen H, Özek E, Metin F, Kalaça S. The relationship between candidemia and candidal colonization and virulence factors of the colonizing strains in preterm infants. *Turk J Pediatr* 2004; 46: 245-50.
6. Filioti J, Spiroglou K, Roilides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. *Intens Care Med* 2007; 33: 1272-83.
7. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, Mathieu D, Fruit J, Poulain D. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1510-7.
8. Walsh TJ, Merz WG, Lee JW, et al. Diagnosis and therapeutic monitoring of invasive candidiasis by rapid enzymatic detection of serum d-arabinitol. *Am J Med* 1995; 99: 164-72.
9. Yeo SF, Huie S, Sofair A, Campbell S, Durante A, Wong B. Measurement of serum d-arabinitol/creatinine ratios for initial diagnosis and for predicting outcomes in a selected, population-based sample of patients with *Candida* fungemia. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3894-9.
10. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 503-35.
11. Vazquez JA. Infection due to non-candidal yeasts. In: Hospenthal, Duane R.; Rinaldi, Michael G. (Eds.) *Diagnosis and Treatment of Human Mycoses*. Totowa, NJ; Humana Press Inc., 2008; P163-79.

İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisi

Treatment of Invasive Fungal Infections

Ayper Somer

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

İnvazif mantar enfeksiyonları özellikle immün süprese hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mortalite ve morbidite artışına yanıt olarak yeni ve daha etkili antifungal ajanlar geliştirilmiştir. Bu yazıda, yeni antifungal ajanların gündeme girmesi ile değişime uğrayan güncel antifungal tedavi yaklaşımları gözden geçirilecektir (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: (Özel Sayı 1): 112-5)

Anahtar kelimeler: İnvazif mantar enfeksiyonu, antifungal tedavi

Summary

Invasive fungal infections are important cause of morbidity and mortality especially in immunocompromised children. In response to the increased incidence and high mortality, novel antifungal agents have been developed. In this review, the efficacy of antifungal drugs and the change of the antifungal therapy were evaluated.

(*J Pediatr Inf* 2009; 3: (Suppl 1): 112-5)

Key words: Invasive fungal infections, antifungal therapy

İnvazif mantar enfeksiyonları özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir ve sıklığı giderek artmaktadır (1-5). Bu enfeksiyonların erken ve doğru tanısı, antifungal tedavinin zamanında başlanması ve gereksiz antifungal tedaviden kaçınılması açısından önemlidir. Ayrıca doğru ve erken tanı ile ampirik antifungal kullanımı azaltılarak antifungal direncin de önüne geçilebilir.

İnvazif mantar enfeksiyonlarının tedavisinde uzun yıllar, altın standart ilaç olan amfoterisin B (AmB) kullanılmıştır. Dahasonraları 5-fluorositozin, itraconazol ve flukonazol seçenekleri eklenmiştir. Ancak son yıllarda hem kullanılan ilaçların sayısında hem de tedavi protokollerinde büyük değişiklikler olmuştur. Klasik ilaçların yeni formülasyonlarının (lipozomal AmB, lipid bazlı AmB gibi) yanı sıra tamamen yeni grup ilaçlar ile tedavi yaklaşımları da değişmiştir. Ayrıca kombinasyon antifungal tedavileri ve konağın immün yanıtını düzeltmeye yönelik tedaviler (sitotoksin tedavileri vb) de gündeme gelmiştir (5-7).

Fungal enfeksiyonlarının tedavisinde başlıca 4 grup ilaç kullanılmaktadır: Poliye grubu anti-

fungal ilaçlar (AmB); Azol deriveleri (İmidazoller ve triazololler); Nükleik asit sentez inhibitörleri (5-fluorositozin); Hücre duvarına etkili ajanlar (Ekinokandinler).

Poliye grubu antifungal ajanlar (AmB)

Poliye grubu ilaçlardan en eskisi AmB deoksikolat olup invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisinde onaylanmış standart ilaçtır ve yeni antifungal ajanların etkinlikleri ve güvenilirlikleri bu ilaçla karşılaştırılır (8). Fungal membranda buluna ergosterole bağlanarak membran permeabilitesini artırır ve önemli katyonların kaybı sonucu hücre ölümü gerçekleşir (5,9). İnvazif mantar enfeksiyonlarında önerilen tedavi dozu 1-1.5 mg/kg/gündür. AmB'nin etki spektrumu *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* türleri, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ve *Paracoccidioides brasiliensis* gibi geniş bir etken yelpazesini kapsar (5). Fungal ergosterolün yanı sıra normal insan hücre membranlarında bulunan kolesterol ile de etkileşime girdiğinden akut ve kronik toksisite siktir. Vakaların %80'inde infüzyona bağlı toksisite veya nefrotoksiste gelişmektedir (6). Bu yan etkileri azalt-

Geliş Tarihi: 20.04.09
Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi
Correspondence Address
Dr. Ayper Somer
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı,
Pediatrik Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik
İmmünoloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
E-mail:
aypersomer@hotmail.com

mak amacı ile ilacın lipid bazlı 3 farklı formülasyonu geliştirilmiştir: lipozomal AmB, AmB lipid kompleks ve AmB koloidal dispersiyon (10). Bu preparatlar konvansiyonel AmB'ye oranla daha az nefrotoksiktir, infüzyona bağlı reaksiyonlar daha nadirdir ve daha yüksek dozlara ulaşabilmektedir. AmB lipid kompleks; 5 mg/kg/gün, AmB koloidal dispersiyon; 3-5 mg/kg/gün, liposomal AmB; 1-5 mg/kg/gün dozlarında kullanılmaktadır.

Azol derivelere (İmidazoller ve triazol)

Ergosterol sentezini inhibe ederler. İlk triazol preparatlarından flukonazol etkisini sitokrom P-450 sistemine bağlı bir enzimi etkileyerek ergosterol sentezini bozar ve biriken steroller hücre fonksiyonlarını bozarak hücrenin ölümüne yol açarlar (5). Flukonazolün etki spektrumu AmB'ye benzer. En önemli farklılık ise *Aspergillus* grubu mantarlara etkili olmamasıdır. *Candida* türleri arasında *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* kazanılmış direnç, *C. krusei* ise primer direnç gösterir. Yan etkileri hafif transaminaz yüksekliği ve gastrointestinal bulgularıdır (6,11).

İtrakonazol: *Aspergillus* türleri, *B. dermatitidis*, *Candida* türleri, *C. immitis*, *C. neoformans*, *H. capsulatum* ve benzeri mantarlara karşı etkilidir. Ancak biyoyararlanımı düzensiz olduğundan invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanımı sınırlıdır (6,12).

Vorikonazol: 2. kuşak yeni azol preparatlarından olup etki spektrumu en geniş olan azol grubu antifungaldir. *Candida* suşlarına karşı fungostatik, *Aspergillus*'a karşı ise fungisidal etkinlik gösterir (13). Antifungal sitokrom P-450 sistemini inhibe ederek ergosterol biyosentezini durdurur (14). Oral kullanımında emilimi iyidir ve plazmada en yüksek seviyeye 2 saatte ulaşır. Plazma proteinlerine %65 oranında bağlanır ve yarı ömrü 6 saattir. Serebrospinal sıvıya geçişi iyidir. Çocuklarda önerilen doz 4-6 mg/kg/doz günde 2 kezdir. Vorikonazol kanıtlanmış *Aspergillus* enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenektir. Son rehberlerde diğer kullanım alanları da onaylanmıştır (6,15). Olguların %10-15'inde transaminaz yüksekliği ve geçici görme bozuklukları ve %5'inde deri döküntüsü gelişebilir (6,11,13).

Posakonazol: 2.kuşak azollerden olup itrakonazolün hidrosile edilmiş şeklidir. Oral formu vardır ve etkinliği vorikonazolle aynıdır. Ayrıca nadir invazif mantar enfeksiyonu etkenleri olan *Zygomycetes* ve *Fusarium* türlerine de etkilidir. Flukonazole göre *Candida* etkinliği 8 kat fazladır. Çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır (6,11,16).

Nükleik asit sentez inhibitörleri (5-fluorositozin)

Mantar hücre duvarında 5-fluorosile dönüşerek mantar hücreindeki urasilin yerine geçerek DNA ve protein sentezini inhibe eder. Küf mantarlarına etkisi çok sınırlıdır, maya mantarlarına ise tek başına kullanıldığında direnç gelişimi sıklıdır. Tedavide AmB ile birlikte kullanılmalıdır (2).

Hücre duvarına etkili ajanlar (Ekinokandinler)

Bu ilaçlardan pediatrikte tek onaylı ilaç olan *kaspofungin* sadece mantar hücre duvarında yer alan 1,3-β-glukan sentaz enzimini inhibe ederek fungisidal etki gösterir (17).

Karaciğerden metabolize edilir ve yarılanma ömrü 9-10 saattir. Oral biyoyararlanımı düşük olduğundan İV verilmelidir (18). 2001'de FDA tarafından diğer tedavilere yanıtız veya tolere edemeyen invazif aspergilloz vakalarında, 2003 yılında ise invazif kandida enfeksiyonları ve kandidemide kullanımı onaylanmıştır (19-22). Diğer ekinokandinlerden *mikafungin* ve *anidulafungin* de benzer etkinliğe sahip yeni ajanlardır (6).

Son yıllarda çocukluk çağına sık rastlanan invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisini ilgilendiren iki önemli rehber yayınlanmıştır. Bu rehberlerden ilki ECIL-2007 rehberi olup European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) tarafından hazırlanmıştır (23). Diğer rehber ise Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA: Infectious Diseases Society of America) 2008 yılında yayınlanan rehberidir (24). Burada her iki rehberin invazif mantar enfeksiyonlarının tedavisi ile ilgili önerileri özetlenmektedir.

İnvazif *Aspergillus* Enfeksiyonlarında Tedavi

Aspergillus doğada yaygın olarak bulunan bir küf mantarı olup geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımını ve daha etkili immün süpressif tedavilerin sonucunda önemli bir enfeksiyon etkeni olmuştur (1-3). Tedavi edilmeyen vakalarda mortalite %100 iken amfoterisin B tedavisi alan vakalarda bu oran %34'e inmiştir (22). Major organ tutulumunda veya dissemine vakalarda mortalite %20-100 arasındadır. MSS tutulumu olan, disseminasyon gösteren veya valvüler enfeksiyonlarda tedavi yanıtları çok azdır (1,3).

İnvazif aspergilloz tedavisinde altın standart ilaç AmB iken son rehberlerde bu özellik değişime uğramıştır. ECIL-2007 rehberinde invazif pulmoner aspergillozun primer tedavisinde vorikonazol (ilk gün 2x6 mg/kg, sonra 2x4 mg/kg IV) AI düzeyinde; lipozomal amfoterisin B (L-AmB) (3-5 mg/kg) BI; ABLC (5 mg/kg) BII; kaspofungin CIII; itrakonazol CIII; ABCD DI; konvansiyonel amfoterisin B DII ve kombinasyon tedavisi DIII olarak sınıflandırılmıştır. İnvazif pulmoner aspergilloz kurtarma tedavisinde ise kaspofungin, posakonazol ve vorikonazol BII, lipozomal amfoterisin B ve ABLC BIII, itrakonazol ise CIII kanıt düzeyindedir (23). IDSA 2008 rehberinde ise sınıflama daha geniş tutulmuş ve tek tek her organın invazif aspergillozu için ayrı değerlendirme yapılmıştır. Buna göre Pulmoner aspergillozun primer tedavisinde önerilen ajan vorikonazoldür. Alternatif olarak L-AmB, ABLC, kaspofungin, mikafungin, posakonazol ve itrakonazol yer almaktadır. Genel olarak primer sinüs aspergillozu, trakeobronşiyal aspergilloz, subakut invazif pulmoner aspergilloz, merkezi sinir sistemi aspergillozu, kalbin *Aspergillus* enfeksiyonu, osteomyelit, septik artrit, göz enfeksiyonu gibi diğer formlarda da primer ve alternatif antifungal seçenekleri aynıdır.

Aspergillus sinüziti, serebral miçetoma, infekte prostetik valv, lokalize pulmoner enfeksiyon varlığı, tek kaviter

lezyondan persistan hemoptizi, perikardiyal enfeksiyon gibi durumlarda cerrahi olarak infekte dokuların eksizyonu başarı sağlayabilir (24).

ECIL-2007 rehberinin lösemik hastalarda antifungal profilaksi başlığı altında şunlar yer almaktadır: Allojenik kök hücre naklinde flukonazol (400 mg günde tek doz IV/oral) ve posakonazol (200 mg günde 3 kez oral) AI kanıt düzeyinde yer alırken; itraconazol (200 mg IV, takiben 200 mg günde iki kez oral) BI kanıt düzeyinde; mikafungin (50 mg günde tek doz IV) ve poliyenler (IV) CI kanıt düzeyinde bulunmaktadır. Akut lösemi için indüksiyon tedavisi alanlarda ise sadece posakonazol AI kanıt düzeyindedir. Flukonazol, itraconazol ve poliyenler CI kanıt düzeyinde yer almaktadır (23).

Ampirik antifungal tedavisi için öneriler başlığı altında ise lipozomal amfoterisin B A kanıt düzeyinde bulunmaktadır. Kaspofungin AI, vorikonazol B1, itraconazol B1, diğer lipid bazlı amfoterisin B preparatları B2; flukonazol ise C düzeyinde yer almaktadır (23).

İnvazif *Candida* Enfeksiyonlarında Tedavi

Doğada bulunan 150 tür *Candida*'dan sadece 10'u insanlarda hastalık yapabilmektedir. Yeni azol ve ekino-kandinlerin *Candida*'ya karşı etkinliği mükemmel olmasına rağmen invaziv *Candida* enfeksiyonlarında mortalite hala yüksek devam etmektedir (5).

ECIL-2007 rehberine göre invazif kandida enfeksiyonlarının tedavisinde tür tayini yapılmadan önce ve tüm hastalar baz alındığında kaspofungin, mikafungin, anidulafungin, lipozomal amfoterisin B AI düzeyinde yer almaktadır. Flukonazol AI düzeyinde yer almakla birlikte ağır hastalığı olanlarda veya daha önce azol profilaksisi kullananlarda önerilmez. Benzer şekilde AI grubunda yer alan vorikonazol da daha önce azol profilaksisi alanlarda kullanılmamalıdır. Diğer lipid bazlı amfoterisin B'ler ise All düzeyinde bulunmaktadır. Hematoloji hastalarında ise Flukonazol BIII kanıt düzeyinde iken diğer ajanlar BII seviyesine inmektedir (23).

İnvazif kandida vakalarında tür tayini yapıldıktan sonra antifungal ajanların kanıt düzeyleri de farklılık göstermektedir. Buna göre *C. albicans* etken olarak saptandığında tüm hastalar için mikafungin, anidulafungin, kaspofungin, lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B deoksikolat, flukonazol ve vorikonazol AI kanıt düzeyinde yer alırken diğer lipid bazlı amfoterisin B preparatları All düzeyinde bulunmaktadır. Hematoloji hastalarında ise Amfoterisin B deoksikolat, flukonazol ve vorikonazol CIII düzeyine inerken diğerleri BII kanıt düzeyinde kalmaktadır.

Tür tayini sonucu *C. glabrata* olarak saptandığında tüm hastalarda mikafungin, anidulafungin, kaspofungin, lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B deoksikolat BI düzeyinde iken diğer lipid bazlı amfoterisin B preparatları BII, vorikonazol ve flukonazol ise CIII düzeyinde yer almak-

tadır. Hematoloji hastalarında ise mikafungin, anidulafungin, kaspofungin, lipozomal amfoterisin B ve diğer lipid bazlı amfoterisin B preparatları BII düzeyinde iken, amfoterisin B deoksikolat ve vorikonazol CIII, flukonazol ise DIII düzeyinde yer almaktadır.

Etken *C. krusei* ise tüm hastalarda mikafungin, anidulafungin, kaspofungin, lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B deoksikolat ve vorikonazol BI, diğer lipid amfoterisin B'ler BII ve flukonazol EIII düzeyinde yer almaktadır. Hematoloji hastalarında ise mikafungin, anidulafungin, kaspofungin, lipozomal amfoterisin B ve diğer lipid amfoterisin B'ler BII, amfoterisin B deoksikolat ve vorikonazol CIII, flukonazol ise EIII düzeyindedir (23).

IDSA rehberinde ise kandidiazis tedavisi 2004 yılında revize edilmiştir. Buna göre çocuklarda kandidemide ilk seçenek AmB veya flukonazol tedavisi iken alternatif olarak kaspofungin kullanılabilir. Nötropeni varlığında ise AmB dozu artırılmalı veya L-AmB kullanılmalıdır. Kronik dissemine kandidiyazis, dissemine kutanöz kandidiyazis ve endokardit vakalarında yine yüksek doz AmB veya L-AmB primer tedavi iken alternatif olarak flukonazol veya kaspofungin önerilmektedir (25).

Kaynaklar

1. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, et al. Trends in postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect Dis* 1996; 33: 23-32.
2. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization. *New drugs, new trends. Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1083-8.
3. Blum MD, Wiedermann BL. Aspergillus infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2004: 2550-60.
4. Martino R, Subira M. Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol* 2002; 81: 233-43.
5. Meis JFM, Verweij PE. Current management of fungal infections. *Drugs* 2001; 61: 13-25.
6. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl 3): 157-87.
7. Groll A, Piscitelliew SC, Walsh TJ. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol* 1998; 44: 343-500.
8. Warnock DW. Amphotericin B: an introduction. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 27-38.
9. Brajtsburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G. Amphotericin B: current understanding of mechanism of action. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 183-8.
10. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 603-18.
11. Walsh TJ, Viviani MA, Arathoon E, et al. New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Med Mycol* 2000; 38: 335-47.
12. Slain D, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Intravenous itraconazole. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 720-9.
13. Ernst EJ. Investigational antifungal agents. *Pharmacotherapy* 2001; 21(8 Pt 2):165S-74S.

14. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1032-43.
15. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Eng J Med* 2002; 347: 408-15.
16. Uchida K, Yokota N, Yamaguchi H. In vitro activity of posaconazole against various pathogenic fungi. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18: 167-72.
17. Graybill JR. The echinocandins, first novel class of antifungals in two decades: Will they live up to their promise? *Int J Clin Pract* 2001; 55: 633-8.
18. Arathoon E. Clinical efficacy of echinocandin antifungals. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 685-91.
19. Sable CA, Nguyen BYT, Chodakewitz JA, et al. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 25-30.
20. Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1108-11.
21. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy. *N Eng J Med* 2005; 352: 410-4.
22. Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycoses in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 663-78.
23. Meunier F, Lukan C. The First European Conference in Leukemia-ECIL 1: a current perspective. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2112-17.
24. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
25. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89.

Gastrointestinal Enfeksiyon Etkenleri ve Neden Oldukları Klinik Tablolar

Infectious Gastroenteritis: Etiologic Agents and Clinical Assessment

Ayşe Palanduz

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Gastroenteritler bütün dünyada çocuklar için önde gelen morbidite ve mortalite nedenleridir. Yaşa ve bölgeye göre değişmekle beraber en sık görülen etken rotavirus'tür. Rotavirus ağır ishalden sorumludur. Hastalığın ağırlığı dehidratasyon, elektrolit bozukluğu ve metabolik asidozla ilişkilidir. Bu nedenle klinik değerlendirme dehidratasyonun belirlenmesi ile başlar. Özel durumlar dışında gastroenteritli çocuklarda etkeni saptamaya yönelik mikrobiyolojik incelemelerin yapılması gerekli değildir.

(Çocuk Enf Derg 2009; 3: (Özel Sayı 1): 116-8)

Anahtar kelimeler: Gastroenterit, ishal

Summary

Gastroenteritis is the leading cause of morbidity and mortality in children worldwide. The most common cause is Rotavirus, although it varies by age and region. Rotavirus is responsible for severe diarrhea. The severity of disease is related to dehydration, electrolyte disturbance and metabolic acidosis. Thus clinical evaluation begins with the assessment of dehydration. Mikrobiological investigations should not be routinely performed to verify the etiology in children with gastroenteritis.

(J Pediatr Inf 2009; 3: (Suppl 1): 116-8)

Key words: Gastroenteritis, diarrhea

İshalli hastalıklar bütün dünyada sağlık kurumlarına başvurunun en sık nedenlerindenidir. Yılda yaklaşık 2-3 milyar olgunun gastroenterite yakalandığı kabul edilmektedir. Dünya genelinde 5 yaş altındaki çocukların yılda ortalama 3.2 kez ishal oldukları bildirilmiştir. Avrupa'da 3 yaş altındaki çocuklarda ishal insidansı yılda çocuk başına 0.5 ile 1.9 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı ölüm nedenleri arasında da ön sırada yer alır. Her yıl 5 yaş altındaki her 1000 çocuktan 4.9'unun ishal nedeniyle kaybedildiği ileri sürülmüştür (1-3).

Etkenler

Çocukların akut gastroenteritlerinde etkenler 3 ana grupta toplanabilir: bakteriler, virüsler ve parazitler. Olguların önemli bir kısmında etken belirlenememekle beraber en sık görülen etkenlerin virüsler olduğu bildirilmektedir (Tablo 1) (4-9). Ülkemizde yapılan çalışmalarda akut gast-

roenteritli çocuklarda rotavirus saptanma oranları %20-57 arasında ve adenovirus saptanma oranları %4.6-23.1 arasındadır. (10-14). Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde en sık görülen gastroenterit etkenlerinin 1 yaş altında rotavirus, norovirus, adenovirus ve Salmonella; 1-4 yaş arasında rotavirus, norovirus, adenovirus ve Salmonella, Campylobacter ve Yersinia; 5 yaş üzerinde Campylobacter, Salmonella ve rotavirus olduğu rapor edilmiştir (3).

Klinik Bulgular

Akut gastroenterit dışkı kıvamının yumuşaması ve/veya sıklığının artması (günde 3 veya daha fazla) olarak tanımlanır. Ateş veya kusma eşlik edebilir. İshal genel olarak 7 günden daha kısa sürer ve 14 günü aşmaz. Klinik bulguların ağırlığı dehidratasyon ve elektrolit bozukluklarıyla ilişkilidir; hastanın yaşından çok etkene bağlıdır (3). Kötü beslenmiş çocuklarda komplikasyon riski daha yüksektir (4,15).

Geliş Tarihi: 20.04.09

Kabul Tarihi: 25.04.09

Yazışma Adresi

Correspondence Address

Dr. Ayşe Palanduz
İstanbul Üniversitesi,
İstanbul Tıp Fakültesi Aile
Hekimliği Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

Gsm: +90 532 253 84 25

E-mail:

apalanduz@yahoo.com

Tablo 1. Çocuklarda akut gastroenteritlerin etkenleri (3,4)

	Sıklık (%)	Etken
Virüsler	30-70	Rotavirus
		Norovirusler
		Enterik adenovirusler
		Calicivirusler
		Astrovirusler
		Enterovirusler
Bakteriler	10-20	<i>Campylobacter jejuni</i>
		<i>Salmonella</i>
		<i>Escherichia coli</i> (Enteropatojenik, Enteroaggregativ, Shiga toksin üreten, Enterotoksijenik, Enteroinvaziv)
		<i>Shigella</i>
		<i>Yersinia enterocolitica</i>
		<i>Vibrio cholera</i>
Protozoa	2-10	<i>Cryptosporidium</i>
		<i>Giardia lamblia</i>
		<i>Entamoeba histolytica</i>
Helmintler	1	<i>Strongyloides stercoralis</i>

Rotavirus gastroenteriti: Çocukluk çağıında ağır gastroenterite neden olan etkenlerin başında yer alır. Enfeksiyon her yaş grubunda görülse de 2 yaş altındaki çocuklar en çok etkilenir. Kış aylarında daha sık görülür. Ateş ve günde 2 defadan fazla kusma en önemli belirtidir. Bu nedenle dehidratasyon ağırlaşır. Belirtiler 2-8 gün kadar sürer (16).

Salmonella gastroenteriti: 12-72 saatlik kuluçka döneminden sonra ani başlayan ishal, ateş, karın ağrısı ve karında duyarlılıkla karakterizedir. Dışkı suludur, lökosit ve nadiren kan içerir. Kanda lökosit sayısı genellikle normaldir. Belirtiler 3-5 gün içinde düzelse de bakterilerin dışkı ile atılımı birkaç hafta sürebilir.

Shigellosis: Genellikle 4 yaş altındaki çocuklarda yaz sonu, sonbahar başında görülür. 12-72 saatlik kuluçka dönemini izleyerek ateş, bulantı, kusma, kramp şeklinde karın ağrıları başlar. Sık ve az miktarda yapılan dışkı kan ve mukus içerir. *Shigella* toksininin nörotoksik etkisiyle ateşli nöbet görülebilir.

Escherichia coli'ye bağlı gastroenteritler: 5 ayrı grupta toplanabilen *E. coli*'ler farklı klinik tablolara neden olurlar:

Shiga toksin içeren *E. coli* (STEC): Bulantı, kusma, şiddetli karın ağrıları ve sulu ishale başlar. Kanlı ishal ve hemorajik kolit gelişebilir. Olguların yaklaşık %10'unda hemolitik üremik sendroma neden olur.

Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC): Süt çocukları ve küçük çocuklar daha fazla etkilenir. Kan ve mukus içermeyen sulu ishale yol açar. Yolcu ishallerinden de sorumludur.

Enteroinvaziv E. coli (EIEC): Dışkıda kan ve mukusun bulunduğu dizanteri tablosuna veya sulu ishale neden olur. Süt çocuklarında sık görülmez.

Enteropatojenik E. coli (EPEC): Özellikle süt çocuklarında görülür. Genellikle kan ve mukus içermeyen yeşil renkli, sık ve az miktarda dışkılama belirgindir.

Enteroaggregativ E. coli (EAEC): Küçük çocuklarda akut veya kronik ishale neden olabilir. Dışkıda kan bulunabilir.

Giardia lamblia'ya bağlı gastroenterit: Farklı şekillerde ortaya çıkabilir: Belirtisiz seyredebilir. Ani başlayan sulu, kötü kokulu ishal, bulantı, kusma, karında şişkinlik ve iştahsızlığa neden olabilir. Dışkıda kan ve mukus yoktur. Bazı hastalarda ise aylar süren ve artıp azalmalarla seyreden karın ağrısı, karında şişlik, kronik ishal ve emilim bozukluğuna neden olabilir.

Entamoeba histolytica'ya bağlı gastroenterit: Belirtisiz seyredebilir; giderek artan kolik şeklinde karın ağrısı ve bağırsak hareketlerinde artmaya neden olabilir (intestinal amibiazis); ya da ateş, dehidratasyon, elektrolit bozukluğu gibi bulguların eşlik ettiği, kanlı ve mukuslu ishale seyreden amipli dizanteriye neden olabilir.

Değerlendirme

İshalli bir çocuk getirildiğinde yapılması gereken öncelikle dehidratasyonu olup olmadığının belirlenmesidir (17). Bu amaçla vücut ağırlığında kayıp olup olmadığı saptanır, yaşamsal bulgular ve bilinç durumu değerlendirilir. Bundan sonra ayrıntılı öykü ve geniş fizik muayeneye sıra gelir. İshalin süresi, dışkının sıklığı, rengi, miktarı, kan ve mukus içerip içermediği sorgulanır.

Ayrıntılı fizik muayenede özellikle dikkat edilmesi gereken noktalar ateş, genel görünüm, cilt rengi, turgor, tonus, malnütrüsyon belirtileri, kapiller doluş zamanı, karında hassasiyet ve bağırsak sesleridir.

Laboratuvar İncelemeleri

Kusmaları ve dehidratasyonu olan çocuklarda serum elektrolitlerinin belirlenmesi gerekir.

Gastroenteritli hastanın dışkı örneği ishal etkeni hakkında kabaca fikir verebilir. Mukus ve kan içermeyen sulu dışkı enterotoksin, virüs veya protozoa'ya bağlı olabilir. Dışkı kan veya mukus içeriyorsa sitotoksin içeren bir bakteri, mukozal inflamasyona neden olan enteroinvaziv bir bakteri, veya *E. histolytica* gibi bir parazit düşünülmelidir. *E. histolytica* enfeksiyonunda kan dışkının dış yüzündedir. Eğer dışkı çok kötü kokuyorsa *Salmonella* ve *Giardia* akla gelmelidir. Enterotoksin (kolera toksini veya Shiga toksin) veya virüslere bağlı ishallerde dışkı kokusu fazla değildir (15).

Dışkı örneğinin mikroskopik incelemesi ishalin etkeni hakkında yol gösterebilir. Dışkıda lökosit varlığı kolitin göstergesidir; invaziv veya sitotoksin üreten bakteriler (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *invaziv E. coli*, *STEC*, *C. difficile*, *Y. enterocolitica*) düşünülmelidir.

Sitotoksinle ilişkili ve invaziv bakteriyel ishallerde dışkıda polimorfonükleer lökositler bulunur, *S. typhi* enfeksiyonunda ise mononükleer hücre görülür. Virüslere, enterotoksin üreten bakterilere veya parazitlere bağlı ishallerde genellikle dışkıda lökosit görülmez (15).

Dışkının rutin olarak parazit ve yumurtaları için incelenmesi gerekli değildir. Ancak yüksek riskli bölgede yaşıyorsa, salgın söz konusu ise, ishal 1 haftadan uzun sürmüşse, dışkı kültüründe diğer enteropatojenler üremediye veya hastanın bağışıklığı baskılanmışsa bu yönden de incelenmelidir. *G. lamblia* trofozoitleri ve kistleri doğrudan dışkı yaymasında görülebilir. Kist ve trofozoitlerin atılımı aralıklı olduğu için taze dışkı örneğinin 3 kez incelenmesi, yoğunlaştırma yöntemlerinin kullanılması tanı konulmasını kolaylaştırır. ELISA ile antijen tayini daha duyarlıdır. *E. histolytica* taze dışkı örneği veya bağırsak duvar sürüntüsünün mikroskopik incelemesiyle tespit edilir. Ancak şekli nonpatojen olan *E. dispar*'dan farksız olduğundan ayırt etmek üzere monoklonal antikör enzim immunoassey veya polimeraz zincir reaksiyonu kullanılabilir (15).

Dışkı kültürü ile etkeni saptama olasılığı yüksek değildir. Ayrıca sonuçlar 2-3 gün sonra çıkar ki bu sırada genellikle hasta düzelmiş olur. Bu nedenle ishali olan her çocukta dışkı kültürü yapmak gereksizdir. Ancak salgınlarda toplum sağlığı açısından etkeni saptamak amacıyla, çok küçük çocuklarda, bağışıklığı baskılanmış hastalarda, uzun süren ishallerde, kanlı ishale ve inflamatuvar bağırsak hastalığının ayırıcı tanısında dışkı kültürü yapılmalıdır (3).

Dışkıda rotavirus antijenleri lateks aglütinasyon kitleri ile hızlı ve kolayca saptanabilir. Bunun dışında viral gastroenteritlerin özgül tanısı için elektron mikroskopisi, EIA, jel elektroforezi, virüs kültürü, PCR, RT-PCR gibi yöntemler vardır ancak maliyetleri nedeniyle kullanımları sınırlıdır (15).

Sonuç olarak gastrointestinal enfeksiyonlar çocukluk çağında sık görülür. Ateş ve kusmanın eklenmesiyle ortaya çıkabilecek dehidratasyon klinik tablonun ağırlığından sorumludur. Dışkıda lökosit aranması dışında mikrobiyolojik incelemelerin rutin olarak uygulanması gerekli değildir.

Kaynaklar

1. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. Bull World Health Organ 2003; 81: 197-204.
2. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C; Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep 2003; 52(RR-16): 1-16.
3. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; European Society for Paediatric Infectious Diseases. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46 Suppl 2: S81-122.
4. Elliott EJ. Acute gastroenteritis in children. BMJ 2007; 334: 35-40.
5. Giaquinto C, Callegaro S, Andreola B, et al. Prospective study of the burden of acute gastroenteritis and rotavirus gastroenteritis in children less than 5 years of age, in Padova, Italy. Infection 2008; 36: 351-7.
6. Abu-Elamreen FH, Abed AA, Sharif FA. Viral, bacterial and parasitic etiology of pediatric diarrhea in Gaza, Palestine. Med Princ Pract 2008; 17: 296-301.
7. Clark B, McKendrick M. A review of viral gastroenteritis. Curr Opin Infect Dis 2004; 17: 461-9.
8. Malek MA, Curns AT, Holman RC, et al. Diarrhea- and rotavirus-associated hospitalizations among children less than 5 years of age: United States, 1997 and 2000. Pediatrics. 2006; 117: 1887-92.
9. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. Emerg Infect Dis 2003; 9: 565-72.
10. Akıncı N, Erener Ercan N, et al. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Adenovirus ve Rotavirus. Çocuk Enf Derg 2007; 1: 98-101.
11. Çiçek C, Karataş T, Bilgiç A, Koturoğlu G, Kurugöl Z. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Prevalansı. Çocuk Dergisi 2006; 6: 269-72.
12. Nazik N, İlkaç M, Öngen B. Çocukluk yaş grubu gastroenteritlerinde rotavirus sıklığının araştırılması. ANKEM Derg 2006; 20: 233-5.
13. Biçer S, Şahin GT, Koncay B, et al. Çocuk acil servisinde saptanan rotavirüs gastroenteriti olgularının sıklığı. Çocuk Enf Derg 2008; 2: 96-9.
14. Gül M, Garipardıç M, Çıragil P, Aral M, Karabiber H, Güler İ. 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs tip 40/41 araştırılması. ANKEM Derg 2005; 19: 64-7.
15. Pickering LK, Cleary TG. Approach to the patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5th edition. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 610-45.
16. Wildi-Runge S, Allemann S, Schaad UB, Heininger U. A 4-year study on clinical characteristics of children hospitalized with rotavirus gastroenteritis. Eur J Pediatr 2009; Feb 11 [Epub ahead of print].
17. Aydın A, Arslan N, Bim G, et al. Akut gastroenteritli olguların başvuru sırasındaki bulgularının ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 20: 1-5.

6. ULUSAL ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ
SÖZEL BİLDİRİLER

SB-01

Bursa'da Çocuklarda Rotavirus Epidemiyolojisi Çok Merkezli, Prospektif Bir Çalışma

Mustafa Hacimustafaoğlu¹, Solmaz Çelebi¹, Mehmet Ağın¹, Güven Özkaya²

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Bioistatistik Anabilim Dalı, Bursa

AMAÇ: Prospektif ve çok merkezli bu çalışmada, Bursa il merkezinde rotavirus gastroenteritlerinin (RVAGE) yaş gruplarına göre dağılımı insidansı, epidemiyolojik özellikleri, yatan ve ayaktan olgular dikkate alınarak değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Akut gastroenterit (AGE) olan 0-15 yaş arası çocuklar çalışmaya alındı. Bir yıl süresince bütün yatan akut gastroenteritli çocuklar ile ayaktan izlenen akut gastroenterit olan çocuklar yaklaşık 1/15 randomizasyon ile çalışmaya alındı. Rotavirus antijeni taze dışkıda Biomerieux Firmasının kaset kiti yöntemi ile çalışıldı

BULGULAR: Bir yılda dört çocuk hastanesinde 542 199 poliklinik başvurusunun %1.1 i AGE, %0.35 i RVAGE idi. 0-15 yaş grubu AGE insidansı %1.7 çocuk/yıl saptandı. RVAGE insidansı <1 yaşta %2.8, <2 yaşta; %2.5, <5 yaşta; %1.5, 5-14 yaş grubunda ise; %0.14 çocuk/yıl olarak hesaplandı. RVAGE ile polikliniğe başvuran olgularda yatış oranları; <1 yaşta %22.5, <2 yaşta; %27, <5 yaşta; %20, 5-14 yaşta; %12.5 olarak hesaplandı. RVAGE, ayaktan tüm AGE lerin %21'ini oluşturdu. AGE ile ilgili yatışlar tüm yatışların %5.7 (1293/22655) sini RVAGE ise tüm yatışların % 1.6 sını (368/22655) ını oluşturdu. Tüm AGE yatışlarının %28.5 RVAGE oluşturdu. RVAGE bağlı hastaneye yatış insidansı, <1 yaşta; 629/100 000, <2 yaşta; 553/100 000, <5 yaşta; 293/100 000 ve 6-15 yaşta; 17/100 000 çocuk/yıl olarak saptandı. Hem yatan hem de ayaktan izlenen RVAGE ler erkeklerde daha yüksek (%60) saptandı. Yatan olgularda RV pozitifliği ayaktan izlenen AGE lere göre daha yüksek saptandı (%28.5 a karşı %21). RVAGE yatan olguların %86 sı, ayaktan izlenenlerde %76 sı 5 yaş altındaydı. Ayaktan izlenen olgularda, bir yılda yaklaşık %5 inde rekürren RVAGE saptandı. Rekürren RV-AGE olan olguların %80 i <3 yaşında idi. Hiçbir olguda mortalite saptanmadı.

SONUÇ: Bulgularımız, Bursa da RVAGE epidemiyolojisinin gelişmiş ülkeler ve Avrupa ülkeleri ile benzer olduğunu gösterdi.

SB-02

Bakteriyemi ve Kandidemi: Rotavirüs Gastroenteritinin Önemli ve Gözardı Edilen Bir Komplikasyonu

Ergin Çiftçi¹, Anıl Tapısız¹, Halil Özdemir¹, Haluk Gürüz², Tanil Kendirli³, Erdal İnce¹, Ülker Doğru¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ²Mikrobiyoloji Laboratuvarı, ³Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

GİRİŞ: Rotavirüsler, tüm dünyada çocukluk çağı gastroenteritinin en önemli etkenidir. Rotavirüs gastroenteriti insidansındaki yüksekliğe rağmen, hastalığın seyri sırasında enterik organizmalarla oluşan sekonder bakteriyemi nadir olarak bildirilen bir komplikasyondur. Ağır rotavirüs gastroenteriti sırasında enterik patojenlerle olan bakteriyemi insidansı daha önceden kesin olarak belirlenmemiştir.

AMAÇ: Ağır rotavirüs gastroenteriti tanısı ile hastaneye yatırılan hastalardaki bakteriyemi insidansını belirlemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2007-Aralık 2008 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümüne akut gastroenterit tanısı ile başvuran hastalar incelendi. Rotavirüs gastroenteriti tanısı dışkıda rotavirüs antijen tayini ile konuldu. Ağır rotavirüs gastroenteritli olgular hastaneye yatırılarak kan kültürleri alındı.

BULGULAR: Çalışma süresince 11 658 hasta akut gastroenterit tanısı ile hastaneye başvurdu. Rotavirüs antijen testi 961 (%8.2) hastaya uygulandı ve 289 hasta (%30) rotavirüs gastroenteriti tanısı aldı. Bu hastalardan 106'sı (%36.7) ağır rotavirüs gastroenteriti nedeni ile hastaneye yatırıldı. Ağır rotavirüs gastroenteritli hastalardan 4'ünde (%3.8) kan kültüründe üreme oldu. (*Klebsiella pneumoniae* [1 hasta], *Escherichia coli* [1 hasta], *Pseudomonas aeruginosa* ve *Candida albicans* [1 hasta], ve *Candida albicans* [1 hasta]).

SONUÇ: Bakteriyemi ve kandidemi rotavirüs gastroenteritinin önemli ve gözardı edilen bir komplikasyonudur.

SB-03

Akut Kanlı İshal ile Başvuran Amebiasis Olgularında Metronidazol Tedavisi ile Metronidazol-Saccharomyces boulardii Kombinasyonu Etkinliğinin Karşılaştırılması: Açık Etiketli, Randomize, Prospektif Çalışma

Ener Çağrı Dinleyici¹, Makbule Eren², Zeynel Abidin Yargıç¹, Nihal Doğan³, Yvan Vandenas⁴

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Pediyatrik Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bilim Dalı, ³Parazitoloji Bilim Dalı, Eskişehir; ⁴Universitair Ziekenhuis Brussel Kinderen, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium

AMAÇ: Bu çalışmada intestinal amebiasise bağlı akut kanlı ishal nedeni ile başvuran çocuklarda tek başına metronidazol tedavisi ile metronidazol ile *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) kombinasyonunun klinik etkinliğinin değerlendirilmesi planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Açık-etiketli, prospektif, randomize çalışmaya, akut kanlı ishal, ateş, karın ağrısı olan, gayta parazitolojik incelemesinde eritrositler içerisinde amip trofozoitleri bulunan 50 çocuk alındı. 25 çocuğa 30 mg/kg/gün metronidazol 7 gün süre ile, 25 çocuğa ise aynı dozda metronidazol ile birlikte liyolifize *S. boulardii* (250 mg, günde 2 kez) 7 gün süre ile verildi. Çalışma grubundaki tüm çocuklar 2., 3., 5., 10. ve 30. günlerde değerlendirildi.

SONUÇLAR: Başvuru anında çalışma grupları arasında demografik ve klinik özellikler yönünden fark saptanmadı. Kanlı ishal süresinin metronidazol-S. *boulardii* grubunda, tek başına metronidazol alan gruba göre istatistiksel olarak daha kısa olduğu saptandı (42.2±17.4, 72.0±28.5 saat, p<0.001). Benzer şekilde, ishal süresinin metronidazol-S. *boulardii* grubunda belirgin olarak kısaldığı saptandı (46.1±18.2, 73.9±32.4 saat; p=0.001). 3. gün yapılan değerlendirmede metronidazol-S. *boulardii* grubundaki çocukların %12'de kanlı ishal devam ederken, tek başına metronidazol alan gruptaki çocukların %44'de kanlı ishal devam ediyordu. 5. gün yapılan değerlendirmede metronidazol-S. *boulardii* grubundaki tüm çocuklarda gayta incelemesinde amip kistlerinin kaybolduğu, tek başına metronidazol tedavisi alan gruptaki 6 çocukta ise gayta incelemesinde amip kistlerinin devam ettiği saptandı (p<0.05). 10. günde her iki gruptaki çocuklarda klinik ve parazitolojik değerlendirme normaldi. 1. ay yapılan değerlendirmede tek başına metronidazol alan bir çocukta, klinik bulgu olmaksızın gaytada amip kistleri saptandı.

TARTIŞMA: İntestinal amebiasise bağlı akut kanlı ishal tablosundaki çocuklarda metronidazol tedavisine *S. boulardii* eklenmesinin kanlı ishal süresinin kısalttığı ve gaytadan amip kistlerinin klirensi hızlandırdığı saptandı.

SB-04

Boğmaca: Süregiden Çocukluk Çağı Enfeksiyon Hastalığı

Muazzez Deniz Sucuoğlu¹, Anıl Tapısız², Halil Özdemir², Tanıl Kendirli³, Ergin Çiftçi², Erdal İnce², Ülker Doğru²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ³Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

GİRİŞ: Boğmaca, *Bordetella pertussis* tarafından oluşturulan, özellikle çocukluk çağında ağır seyreden akut, bulaşıcı bir solunum yolu enfeksiyonudur.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda 2000-2008 yılları arasında boğmaca ön tanısı ile yatırılarak izlenen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Araştırma döneminde toplam 43 hasta izlendi. Hastaların 21'i kız, 22'si erkekti. Ortalama yaşları 5.1 aydı (21 gün-7 yaş). Hastaların başvuru öncesi semptom süresi ortalama 11.5 gündü. Hastaların %32.5'inde ailede hasta dışında öksüren en az bir birey daha bulunuyordu. Hastaların %55.8'ine henüz DBT aşısı yapılmamıştı. Laboratuvar bulgularından beyaz küre ortalaması: 14 602/mm³ (6 300-62 500/mm³), Hb: 11.2 g/dL, Plt: 406 500/mm³ (236 000-1 000 000/mm³), ESH: 11.5 mm/s, CRP: 0.32 mg/dL bulundu. Hastaların akciğer dinleme bulguları normaldi. Hastaların alınan boğmaca kültürlerinde %16.2 hastada *B. pertussis* üretildi. Dokuz hasta yoğun bakımda izlem gerektirdi, bir hastaya mekanik ventilasyon uygulanı. Komplikasyonlar atelektazi (3 hasta), apne (2 hasta), aspirasyon pnömonisi (1 hasta), umbilikal herni (1 hasta) olarak gerçekleşti. Hastalardan 37'si klaritromisin, 6'sı eritromisin tedavisi aldı. Hastalar ortalama 9.7 gün (2 gün-37 gün) hastanede yatırıldı. İki hastanın ikinci kez hastaneye yatırılması gerekti. Kaybedilen hasta olmadı.

SONUÇ: Ülkemizde uygulanan aşılama programına karşın boğmaca önemli bir hastalık olarak görülmeye devam etmektedir. Hastaneye yatırılan çocukların büyük çoğunluğu aşılaması tamamlanamayan küçük bebeklerdir. Ergenlerin ve genç erişkinlerin aşılanması vaka sayısının azaltılmasında etkili olabilecektir.

SB-05

İzmir'de Boğmaca Seroprevalansı

Zafer Kurugöl¹, Ebru Türkoğlu¹, Güldane Koturoğlu¹, Tijen Özacar²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

AMAÇ: Boğmaca aşısının uygulanmaya başlaması ile birlikte hastalığın mortalite ve morbiditesinde azalma olmasına karşın, son yıllarda ergen ve erişkinlerde boğmaca sıklığında belirgin artış bildirilmektedir. Bu nedenle, gelişmiş ülkelerde okul öncesi çocuklara ve ergenlere boğmaca aşısı pekiştirme dozları uygulanması gündeme gelmiştir. Bu çalışmada, pekiştirme dozlarının gerekli olup olmadığını ve gerekli ise hangi yaşta uygulanmasının en uygun olacağını saptamak için, İzmir ilinde yaş-spesifik boğmaca seroprevalansının saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Tüm İzmir'i temsil edecek şekilde 30 küme örnekleme yöntemi ile kent ve kırsaldan seçilen 840 kişi çalışmaya alındı. Bir anket formu doldurularak katılımcıların demografik bilgileri ve enfeksiyon öyküleri öğrenildi. Boğmaca aşılama durumu, aşı kartları ve kayıtlar incelenerek saptandı. 810 kişinin serum örneklerinde mikro-enzim immunoassay yöntemi ile Bordetella pertussis IgG çalışıldı.

BULGULAR: Serum örnekleri değerlendirilen 810 kişinin %39.5'i seropozitif, %60.5'i seronegatif. Boğmaca yaş spesifik seroprevalansı (seropozitivite oranları) Tablo 1'de özetlendi. En düşük seropozitivite, 3-4 ve 5-6 yaş grubunda saptandı. Seropozitiflik oranlarının 10-14 yaş grubundan itibaren ergen ve erişkinlerde anlamlı olarak yüksek saptanması dikkat çekiciydi. Son aşılama-sından sonra en az 10 yıl geçmiş olan bu yaş gruplarında saptanan yüksek seropozitiflik geçirilmiş enfeksiyona bağlandı

Tablo 1. Yaş spesifik boğmaca seroprevalansı

Yaş grupları	0-2	3-4	5-6	7-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-59	≥60
Seropozitivite (%)	23.6	14.5	19.5	25	46.9	41.5	50.6	56	57.1	50

SONUÇ: İzmir'de 10-14 yaş grubundan itibaren ergen ve erişkinlerde boğmaca enfeksiyonunda artış vardır. Ergen ve erişkinleri boğmaca enfeksiyonu riskinden korumak için, rutin aşılama programına erişkin tip aselüler boğmaca aşısı pekiştirme dozlarının eklenmesi düşünülmelidir.

SB-06

Çocukluk Çağı Toplum Kökenli Pnömonilerinde Parenteral Sulbaktam/Ampisilin Tedavisi: 9 Yıllık Deneyim

Anıl Tapısız, Halil Özdemir, Ergin Çiftçi, Erdal İnce, Ülker Doğru

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Çocukluk çağında ortaya çıkan pnömonilerin tedavisi, etkenlerin çok sayıda olması ve en ileri tanı yöntemlerinin kullanıldığı araştırma çalışmalarında bile ancak %50'sinin tanımlanabilmesi nedeni ile halen tartışılmakta olan bir konudur. Toplum kökenli pnömoni (TKP) tanısı ile hastaneye yatırılan ve bakteriyel pnömoni düşünülen hastalara ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır.

AMAÇ: TKP tanısı ile hastaneye yatırılan hastalarda ampirik sulbaktam/ampisilin tedavisinin etkinliğinin belirlenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2000-2008 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları servisine TKP tanısı ile yatırılan, klinik ve laboratuvar bulguları ile bakteriyel pnömoni düşünülerek intravenöz sulbaktam/ampisilin tedavisi başlanan hastalar klinik kayıtlarından retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi başarısızlığı, tedavi süresince klinik düzelme olamaması ya da klinik durumda kötüleşme nedeni ile antibiyotik değişikliğine gerek duyulması olarak kabul edildi.

BULGULAR: Çalışmada toplam 501 hasta değerlendirildi. Yaş ortalamaları 37.0 ± 42.1 ay (1-204); 277'si (%55.29) erkek, 224'ü (%44.71) kızdı. Ortalama beyaz küre sayıları $15387 \pm 7482/\text{mm}^3$ (1800-45000), CRP düzeyleri 8.96 ± 10.13 mg/dL (0.01-42.3) idi. 35 (%6.98) hastada plevral efüzyon olup, 16'sı ampiyem özelliğindedi. Toplam 31 (%6.18) hastada sulbaktam/ampisilin tedavisine yanıt alınmadığından daha geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine geçildi. Plevral efüzyonu olan 35 hastanın 9'unda (%25.71) tedavi değiştirilirken, 26 (%74.28) hastanın sulbaktam/ampisilin ile düzeldiği görüldü. 53 (%10.57) hastaya ise tipik-atipik pnömoni ayrımı yapılamadığından sulbaktam/ampisilin ile birlikte klaritromisin tedavisi verildi. Geri kalan 417 (%83.23) hasta tek başına ampirik sulbaktam/ampisilin tedavisi ile düzeldi. Sadece 13 (%2.59) hastada [*Streptococcus pneumoniae* (n= 7), *Haemophilus influenzae* tip b (n= 3), *Staphylococcus aureus* (n= 3)] etken saptanabildi. Dört (%0.79) hastada döküntü, 15 (%2.99) hastada ishal yan etkisi gelişti. Hiçbir hastada tedavi değişikliğini gerektirecek ciddi yan etki gözlenmedi. Multilobler pnömonisi olan 1 (%0.19) hasta tedavi değişikliğine rağmen kaybedildi.

SONUÇ: TKP tanısı ile hastaneye yatırılan çocuklarda intravenöz ampisilin/sulbaktam tedavisi etkin, güvenilir ve iyi tolere edilen bir seçenektir.

SB-07

Çocuklarda Linezolid Kullanımı: 44 Olgunun Değerlendirmesi

Ayper Somer¹, Dicle Şener¹, Bahar Çalışkan¹, Nuran Salman¹, Ayşegül Ünüvar², Gülyüz Öztürk², Sema Anak²

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, ¹Pediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, ²Pediyatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

AMAÇ: Linezolid başta Vankomisine dirençli *Enterococcus* (VRE) ve Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) olmak üzere gram-pozitif bakterilere etkili yeni bir antibiyotiktir. Bu çalışmada linezolid tedavisi alan pediatrik vakaların etkinlik ve güvenilirlik açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2006-2008 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanelerinde yatmakta olan ve linezolid tedavisi verilmesi gereken olguların özellikleri, tedavi yanıtları ve yan etkiler retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Çalışma süresi içinde yaşları 7 ay-17 yıl (6.5±4.9 yıl) arasında değişen toplam 44 olgu (25 erkek, 19 kız) linezolid tedavisi almıştı. Bu hastaların en sık altta yatan hastalıkları 13 olguda malign hastalıklar, 8 olguda transplantasyon, 6 vakada immün yetersizlik idi. Linezolid alma indikasyonları ise 24 olguda VRE, 6 olguda kan akımı, 5 olguda pnömoni, 3 olguda kemik-eklem enfeksiyonu, ikişer olguda tüberküloz, komplike deri ve yumuşak doku ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonu idi. Linezolid VRE olguları dışında sadece bir olguda primer tedavi olarak başlanmıştı. Diğer olgularda ise glikopeptid tedavisine yanıtızlık veya alerjik reaksiyon linezolide geçiş nedeni idi. Ortalama linezolid tedavi süresi 17 gün olup olguların %86'sında tedavi başarılı oldu. Yedi olguda tedavi kesilmesini gerektirmeyen karaciğer enzim artışı, döküntü ve trombositopeni gibi yan etkiler gelişti. Yedi yaşındaki bir kemik iliği nakil hastası linezolid tedavisinin 3. günü kaybedildi. En yüksek tedavi başarısı VRE enfeksiyonu (%100) ve kan akımı enfeksiyonlarında elde edildi.

SONUÇ: Linezolid tedavisinin çocukluk çağının komplike gram-pozitif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde etkili ve güvenli bir seçenektir. Endikasyonu olan olgularda ve özellikle VRE enfeksiyonlarında kullanımı düşünülmelidir.

SB-08

Çocuklarda Nedeni Bilinmeyen Ateş Etiyolojisinde Bruselloz

Dilek Yılmaz Çiftdoğan, Nuri Bayram, Fadil Vardar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ: Nedeni bilinmeyen ateş nedenleri yaşlara, sosyoekonomik ve toplumsal faktörlere göre değişiklik gösterse de, enfeksiyon hastalıkları NBA nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Bu çalışmada, klasik NBA kriterlerine uyan 92 çocuğun retrospektif olarak değerlendirilmesi ve özellikle bölgemizdeki çocukluk çağı NBA nedeni olan enfeksiyöz nedenlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2003-2008 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları kliniğinde yatırılarak izlenen 92 klasik NBA tanımına uyan olgunun dosyası tek hekim tarafından incelendi. Tüm olguların ayrıntılı anamnezleri, laboratuvar ve radyolojik incelemeleri ile fizik muayene bulguları değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan olguların ortalama yaşı 5.1±3.6 yıl olup, 52'si erkek (%56.5) ve 40'ı kız (%43.5) idi. Olgulardan 77'sine (%83.7) tanı konulurken, 15 (%16.3) olguya tanı konulamadı. Olguların 58'inde (%63.0) enfeksiyon hastalıkları (14 olguda bruselloz, 12 olguda tüberküloz, 9 olguda Epstein-Barr virus enfeksiyonu, 7 olguda salmonelloz, 7 olguda mastoidit, 4 olguda osteomyelit, 4 olguda pyelonefrit, 1 olguda endokardit), 3 olguda (%3.3) otoimmün hastalıklar, 3 olguda (%3.3) neoplazi ve 13 olguda (%14.1) diğer nedenler tespit edildi.

TARTIŞMA: Gerek ülkemizde, gerekse farklı ülkelerde yapılmış çalışmalarda enfeksiyöz nedenler NBA etiyolojisinde ilk sırayı almaktadır. Ancak enfeksiyöz nedenler de bölgesel farklılıklar gösterir. Yurt dışı serilerinde Epstein-Barr virus, CMV gibi viral ajanlar ilk sırada yer alırken, ülkemizdeki verilerde salmonelloz, tüberküloz ve ardından bruselloz yer almaktadır. Çalışmamızda da çocukluk çağında NBA nedenleri arasında enfeksiyon hastalıkları ilk sırayı aldı. Enfeksiyon hastalıkları arasında ilk sırayı ise bruselloz aldı. Bruselloz yurt dışında bildirilen serilerde nadir görülen bir enfeksiyon hastalığı iken, ülkemizde endemik bir hastalıktır. Sonuç olarak; bölgemizde çocukluk çağında NBA etiyolojisinde sıklıkla enfeksiyon hastalıkları ilk sırada yer almaktadır. Enfeksiyöz nedenler bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte bölgemiz için bruselloz ilk düşünülecek etkenler arasında yer almalıdır.

SB-09

Çocukluk Çağında Mannoz Bağlayıcı Lektin Gen Polimorfizminin Bruselloza Yatkınlıktaki Rolü

Nuri Bayram¹, Ferda Özkinay², Fadıl Vardar¹, Gülçin İtirlı², Hüseyin Onay², Dilek Yılmaz Çiftdoğan¹, Cihangir Özkinay²
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ²Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir

GİRİŞ: Bruselloz tüm dünyada yaygın görülen bakteriyel zoonozdur. *Brucella* türleri hücre içi etki gösteren bakteriler olup, lipopolisakkarit ve virülans ile ilişkili çeşitli protein yapıları sayesinde hücre içinde canlılıklarını sürdürebilmektedirler. Son çalışmalarda, bruselloza duyarlılıkta çevresel faktörler kadar genetik faktörlerin de önemi gösterilmiştir. Bu genetik faktörlerden mannoz bağlayan lektin (MBL) hayvan modellerinde çalışılmıştır.

AMAÇ: Çalışmamızda çocukluk yaş grubunda MBL geni kodon 54 polimorfizmi ile bruselloz gelişmesi ve brusellozun çeşitli klinik bulguları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya bruselloz tanısı almış 43 çocuk hasta ve 106 sağlıklı çocuk kontrol alınmıştır. MBL genotip frekanslarının karşılaştırılmasında chi-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalamaları 8.10±4.4 yıldır (2.5-15.2 yıl). Her iki grubun cinsiyetleri ve yaş ortalamaları birbirleri ile benzer özellikteydi. Bruselloz hastaları ile kontrol grubundaki MBL geni kodon 54 polimorfizmi sıklıkları karşılaştırıldığında; 19 (%44.2) hastada AA genotipi, 22 (%51.1) hastada AB genotipi ve 2 (%4.6) hastada BB genotipi bulundu. Kontrol grubunda ise BB genotipine rastlanmazken, AA genotipi 82 (%77.4) kişide ve AB genotipi 24 (%22.6) kişide saptandı. Hasta grubunda varyant allel (AB / BB) görülme sıklığı kontrol grubuna göre daha fazla gözlemlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0.0001, OR=4.316, 95% 2.030-9.177). Ancak, hastaların yakınmaları, laboratuvar değerleri ve hastalık şiddeti ile AB ya da BB allel görülme sıklığı arasında ilişki saptanmadı.

SONUÇ: Çocuklarda MBL kodon 54 polimorfizmi (AB ya da BB) olması bruselloze yatkınlığı arttırmaktadır.

SB-10

Tüberkülozlu Hastalarımızın Klinik ve Tanısal Özellikleri ve Tüberkülozla Mücadeledeki Yerimiz

Sibel Bozabalı, Özgür Olukman, Şükrü Cangar, Gürol Yendur

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

AMAÇ: Çalışmamızda temaslı, latent ve aktif tüberküloz tanılı hastaların epidemiyolojik, klinik, radyolojik, mikrobiyolojik özelliklerinin saptanması, tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve tüberkülozla mücadeledeki yerimizin saptanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemiz İntaniye Polikliniğinde Mayıs 2006-Mayıs 2007 tarihleri arasında temaslı, latent ve aktif evre tüberküloz tanısıyla takip edilen 420 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların evrelemesi anamnez, PPD testi, fizik muayene, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular göz önünde bulundurularak yapıldı.

BULGULAR: 20 hastamız (%4,8) temaslı, 322 hastamız (%76,7) latent enfeksiyon, 76 hastamız (%18,1) aktif hastalık evresinde idi. Latent enfeksiyonu olanların %42'inde, aktif hastalığı olanların %55'inde indeks vaka tespit edildi. Yakın komşuların latent enfeksiyona sebep olma oranı (%16,4) annelerinkinden yüksek, kardeşlerinkine ise yakın değerlerde tespit edilmiş olup aile dışı kişilere yapılan tarama oranının (%8,8) düşük olması, taramalar sırasında indeks vakaların atlanabileceğini düşündürdü. BCG aşılama oranı %91 düzeyinde olup tüberküloz aşılmasına verilen önemin yıllar içinde arttığı tespit edildi. BCG skar sayısı artıkça aktif hastalık gelişme oranı düşük bulundu. Akciğer parankiminde tutulum %71, ekstrapulmoner tutulum ise %29 olarak tespit edildi. Yıllar içinde ekstrapulmoner tutulumun azalmasının BCG aşılama düzeyinin artışına bağlı olduğu düşünüldü. *M. tuberculosis* üretilen 7 olgunun 5'inde ilaç direnci tespit edildi. 420 olgunun sadece 3'üne bağlı oldukları VSD tarafından doğrudan gözetimli tedavi (DGT) uygulanmaktaydı. Ülkemizde tüberküloz hastalarında tedavinin DGT şeklinde uygulanmaya çalışıldığı düşünüldüğünde çocuk hastalardaki bu oran dikkat çekici ölçüde düşük bulundu. Olgularımızın %38,8 hem hastanemiz hem de VSD'den takip edilip muayene, tetkik ve tedavileri yapılmaktayken %41,7 VSD'leri sadece ilaç temini için kullanıyordu. %6'ı ise VSD'ne hiç başvurmamıştı.

SONUÇ: Önemli bir birey ve halk sağlığı sorunu olan tüberküloz ile mücadelede, tüberküloz tanılı hastaların takip ve tedavisini yapan, toplum taramalarını üstlenen özel merkezlerin donanımlarının artırılması ve tüberkülozlu olguların tek merkezden takip ve tedavilerinin yapılması etkin bir yöntem gibi görülmektedir.

SB-11

Çocuk ve Adolesanlarda Suçiçeği Öyküsünün Güvenilirliği

Güldane Koturoğlu¹, Zafer Kurugöl¹, Ebru Türkoğlu¹, Tijen Özacar²

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

AMAÇ: Suçiçeği, aşı ile önlenilebilir bir enfeksiyon hastalığıdır. Avrupa Varisella Çalışma Grubu 1 - 13 yaş arasındaki tüm çocuklara suçiçeği aşısını önermektedir. Ayrıca, suçiçeği geçirme öyküsü olmayan veya şüpheli öyküsü olan tüm genç erişkinlere de, öncesinde serolojik inceleme yapılmaksızın, suçiçeği aşısı önerilir. Bu çalışma ile ailelerden alınan suçiçeği öyküsünün güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu prospektif seroepidemiolojik çalışma Mart 2007 yılında İzmir'de yapıldı. Yaşları 1-70 yaş arasında değişen 660 olgu çalışmaya alındı. Tüm olgulara sosyodemografik özellikleri ve suçiçeği öyküsünü içeren bir anket uygulandı. Suçiçeği anti-VZV IgG antikor düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Öykü güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla olgular 1-13 yaş ve 13 yaş üzeri olanlar olmak üzere iki grupta incelendi.

BULGULAR: Serolojik inceleme 620 olguya yapıldı ve 451 (%72.7)'inde anti-VZV antikorları pozitif saptandı. Olguların 300'ünde suçiçeği öyküsü, 204'ünde şüpheli suçiçeği geçirme öyküsü vardı. Suçiçeği öyküsü pozitif olan 300 olgunun %87'sinde anti-VZV antikorları pozitif iken %13'ünde negatif idi (sensitivite:%75.3, spesifite:%75.8, PPV:%87.3, NPV:%58.0). Bir-onüç yaş grubunda 141 (%49.5) çocukta suçiçeği öyküsü varken, seropozitivite %53.0 olarak saptandı (sensitivite:%78.8, spesifite: %83.6, PPV: %84.4, NPV:%77.8). Onüç yaştan büyüklerin ise 159'unda (%48.6) suçiçeği öyküsü vardı, seropozitivite oranı %90.8 idi (sensitivite:%48.4, spesifite:%46.6, PPV: %89.9, NPV: %8.33). Eğitim süresi 5 yılın üzerinde olanlarda suçiçeği geçirme öyküsünün güvenilirliği (sensitivite:%92.5, spesifite:%58.3, PPV:%92.5, NPV:%11.1), 5 yılın altında olanlara göre (sensitivite:%52.1, spesifite:%36.4, PPV:%90.1, NPV:%6.3) yüksekti.

SONUÇ: Çalışmamızda 13 yaş altındaki olgularda suçiçeği öyküsünün güvenilir olduğu ancak 13 yaş sonrası güvenilirliğin azalmış olduğu saptanmıştır. Eğitim düzeyi ve anne eğitim düzeyi düşük olanlarda suçiçeği öyküsünün güvenilirliği daha düşüktü.

SB-12

Servikal Lenfadenopati ile Başvuran Olguların Değerlendirilmesi

Deniz Çakır¹, Yahya Gül², Mehmet Ağın², Solmaz Çelebi¹, Mustafa Hacımustafaoğlu¹

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

AMAÇ: Servikal lenfadenopati (LAP) çocukluk döneminde sık görülmektedir. Lenfadenopati %80 benign, reaktif ve enfeksiyöz bir nedene bağlıdır. Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne servikal lenfadenopati tanısı ile sevk edilen hastaların etyolojisinin aydınlatılması amacıyla ileriye dönük olarak planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik inceleme sonuçları, tedaviye yanıtları ve tanıları irdelendi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 84 hastanın 47'si (%56) erkek, 37'si (%44) kız olup yaş ortalaması 8.39±4.15 yıl (1-17) idi. En sık başvuru nedeni %77.5 boyunda şişlik, %8.4 ateş idi. Yedi hastanın (%8.4) ise rutin muayene sırasında lenfadenopatisi saptanmıştı. Hastaların %69'unda tek taraflı servikal LAP, %15.4'ünde bilateral servikal LAP, %9.5'ünde ise yaygın LAP saptandı. Etiyolojiye yönelik olarak hastaların fizik bakışı yapıldıktan sonra hastalardan tam kan sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı, tüberkülin deri testi, akciğer grafisi ve endikasyona göre viral seroloji istendi. Yirmibeş (%29.7) hastadan boyun ultrasonografisi istendi. Yapılan tetkiklerde etiyoloji saptanamayan 11 (%13) hastada servikal lenf nodu eksizyonel biyopsisi yapıldı. Hastaların %33'ü servikal lenfadenit, %29.7'si enfeksiyöz mononükleoz, %17.8'i tüberküloz lenfadenit, %2.3'ü bruselloz, %2.3'ü immun yetmezlik, %2.3'ü malignite tanısı aldı. Bir hasta kedi tırmığı hastalığı, 1 hasta brankial yarı kisti, 1 hasta ise subkutan yağ nekrozu tanısı aldı. Enfeksiyon nedenli lenfadenopatilerin hepsinde medikal tedavi ile gerileme saptandı.

SONUÇ: Servikal lenfadenopati çocuklarda çoğunlukla enfeksiyöz nedene bağlı olmakla birlikte etyolojisinde malignite ve nadir nedenler de düşünülmelidir.

SB-13**Kist Hidatikli Olguların Değerlendirilmesi**Deniz Çakır¹, Mehmet Ağın², Solmaz Çelebi¹, Mustafa Hacımustafaoğlu¹*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ¹Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa*

AMAÇ: Kist hidatik hastalığı bölgemiz ve ülkemiz için halen yaygın bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. Bu çalışmada Ocak 2000 ve Aralık 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı tarafından düzenli olarak takip edilen kist hidatikli hastaların tıbbi kayıtları incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2000-2008 yılları arasında kist hidatik hastalığı tespit edilen 41 hastanın demografik, klinik, laboratuvar verileri ve uygulanan tedavileri geriye dönük olarak değerlendirildi.

BULGULAR: Çalışmaya alınan 41 hastanın %51'i kız, %49'u erkek olup yaş ortalaması 11.50 ±3.14 yıl (5.7-16.3) olarak saptandı. En sık başvuru nedeni %41.8 öksürük ve göğüs ağrısı, %29 karın ağrısı ve karında dolgunluk hissi, %14.6 vücutta döküntü ve kızamıklık idi. 3 (%7.3) hastanın hiçbir şikayeti yoktu. Hastaların %46.3'ünde akciğer solunum seslerinde azalma, %7.3'ünde ürtikeryal döküntü, %4.8'inde hepatomegali, %2.4'ünde hepatosplenomegali saptandı. Hastaların %36.6'sında sadece akciğer tutulumu, %34.2'sinde sadece karaciğer tutulumu, %17.2'sinde karaciğer ve akciğer tutulumu %4.8'inde sadece dalak tutulumu saptandı. Bir (%2.4) hastada dalak ve karaciğer, 1(%2.4) hastada beyin, 1(%2.4) hastada kalp ve beyin tutulumu birlikte saptandı. Hastaların ilk başvuru anında yapılan ekinokok indirekt hemaglutinasyon testi (titresi >1/32) 32 (%78) hastada pozitif, 9 (%22) hastada negatif saptandı. Tüm hastalara medikal tedavi olarak albendazol 15 mg/kg/gün iki dozda 28 günlük kürler halinde verildi. Ortalama kür ayısı 7.31±5.75 (3-27) idi. Hastaların %70.8'ine medikal ve cerrahi tedavi, %12.2'sine medikal ve girişimsel radyolojik tedavi, %9'una sadece medikal tedavi, %3'üne medikal, cerrahi ve girişimsel radyolojik tedavi uygulandı. Kist hidatik nedeniyle takip edilen hastaların tamamında iyileşme saptandı. İzlemede hastaların hiçbirinde nüks saptanmadı.

SONUÇ: Kist hidatik hastalığında standart bir tedavi yoktur. Tedavi her hastanın özellikleri göz önüne alınarak yapılmalıdır.

SB-14**Kawasaki Hastalığı Tanısı ile İzlenen Hastalarımızın Değerlendirilmesi**Halil Özdemir¹, Anıl Tapısız¹, Ergin Çiftçi¹, Erdal İnce¹, Ercan Tutar², Semra Atalay², Ülker Doğru¹*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ²Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Ankara*

AMAÇ: Kawasaki hastalığı (KH), etiyojisi tam olarak bilinmeyen infant ve erken çocukluk döneminde görülen bir vaskülitir. Tedavi edilmeyen hastalarda %15-25 oranında koroner tromboz ve miyokard infarktüsü ile ölüme neden olan ve koroner arter anomalisi gelişme riski nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Bu çalışmada son 15 yıl içinde takip ettiğimiz KH'lı olgularımızın klinik ve laboratuvar özellikleri ile tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ile Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dallarında Ocak 1994-Mart 2009 tarihleri arasında KH tanısı ile yatırılıp tedavi edilen 23 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Hastaların ortanca yaşı 24 ay (6.5 ay-11 yıl) ve erkek/kız oranı 1.55 idi. Başvuru sırasında tüm hastalarda ateş yakınması olup, ateş süresi 2-19 gün (ortanca: 6 gün) arasındaydı. Hastaların tanısı klasik kriterlere göre konuldu, fakat bu kriterleri tam olarak karşılamayan olgular ise inkomplet form olarak kabul edildi. İnkomplet olanlar hastaların %30'unu (7/23) oluşturuyordu. Tanı kriterlerine ek olarak 8 hastada steril piyüri, 7 hastada karaciğer enzimlerinde yükseklik, 3 hastada sarılık ve 1'er hastada safra kesesi hidropsu ve aseptik menenjit görüldü. Sekiz hastada (%34.8) kardiyak tutulum saptandı. Altı hastada sol koroner arterde dilatasyon, 1 hastada sol koroner arterde anevrizma ve 1 hastada hem sol hem de sağ koroner arterde anevrizma tespit edildi. On sekiz hasta intravenöz immünglobulin (IVIG) ve asetil salisilik asit, 2 hasta yalnız asetil salisilik asit, 2 hasta yalnız IVIG ve 1 hasta IVIG, asetilsalisilik asit ve warfarin aldı. İzlemede kardiyak tutulumu olan hastalardan 2 tanesinin bulguları düzemedi, fakat kaybedilen hasta olmadı.

SONUÇ: KH'da klasik tanı bulguları yanında değişik klinik belirtiler bulunabilir. Erken dönemde tedavi, multisistemik ve ciddi komplikasyonları olan bu hastalığın seyrini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle odağı belli olmayan ateşle başvuran çocuklarda tanı akla getirilmelidir.

SB-15

Orta Karadeniz Bölgesi'nde Kırım Kongo Kanamalı Ateşli 25 Çocuk Hasta

Ayşe Top¹, Nurşen Belet², Gülnar Şensoy²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun

AMAÇ: Orta Karadeniz bölgesinde Kırım Kongo kanamalı ateş'li (KKKA) çocukların laboratuvar ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Mayıs 2008-Eylül 2008 arasında kene ısırığı öyküsüyle başvuran 68 hastadan kanında KKKA virusu için ELISA ile IgM veya PCR'ı pozitif olan 25 hastanın klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Toplam 25 hastanın 12'si kız (%48), 13'ü erkek (%52), ortalama yaşı 10,5±5 yaş (9 ay-17 yaş) idi. Hastalarımızın çoğunluğu (12, %48) Samsun'dan ve bunların çoğu kırsal kesimden (19, %76) geliyordu. En çok başvuru Temmuz ayında (9, %36) idi. Hastaların tümünde kene ısırığı öyküsü vardı. Kene ısırığından sonra ortalama başvuru süresi 5.3±2.8 gün (2-15 gün) idi. Başlıca semptomlar ateş (25, %100), kusma (9, %36) baş ağrısı (8, %32), bulantı (6, %24), kanama (6, %24), karın ağrısı (4, %16), ishal (4, %16) idi. Takipte 1 hastada karın ağrısı, 6 hastada kanama (1 GİS, 1 hematüri, 2 burun kanaması, 1 akciğer kanaması, 1 dişeti) gelişti. Başvuruda 20 hastada ALT yüksekliği (%80), 14 hastada trombositopeni (%56), 11 hastada lökopeni (%44), 11 hastada AST yüksekliği (%44), 9 hastada CPK yüksekliği (%36), 7 hastada PT yüksekliği (%28), 6 hastada lökositoz (%24), 6 hastada PTT yüksekliği (%24) saptandı. 7 hastaya trombosit, taze donmuş plazma desteği verildi. Ribavirin tedavisi alan 14 hastanın 3'ünde bradikardi, birinde aritmi gelişti (%28.5). Ortalama hospitalizasyon süresi 9.2±3.4 gün (3-14 gün) idi. Mortalite gözlenmedi.

SONUÇ: Çalışmamızın sonuçlarına göre KKKA çocuklarda selim seyirlidir. Ülkemizde ribavirin kullanımına bağlı yan etki bildirilmemesine rağmen, hastalarımızın %28.5'unda kardiyak yan etkiler gözlenmiştir. Ribavirin alan hastaların kardiyak yan etkiler açısından yakın takibi uygundur.

SB-16

Konjenital İmmün Yetmezlikli Hastalarda CMV Enfeksiyonu Tanısında CMV Antijenemi Testi: Sekiz Olgunun SunumuAhmet Soysal¹, Canan Kuzdan¹, Emel Şenay¹, Işıl Barlan², Mustafa Bakır¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ²Çocuk Allerji ve İmmunoloji Bilim Dalı, İstanbul**GİRİŞ:** Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu bağışıklık sistemi sağlam çocuklarda genellikle asemptomatiktir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ise pnömoni, kolit ve retinite neden olur ve mortalitesi yüksektir.**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu sunumda MÜTF'de Şubat 2007 ile Kasım 2008 tarihleri arasında tedavi edilen konjenital immün yetmezlikli 8 hastada gelişen CMV enfeksiyonu tanısında CMV antijenemi (pp65) testinin yeri ve hastalığın tedavisi tartışılmıştır.**BULGULAR:** Olguların özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.**Tablo 1.** Yaş spesifik boğmaca seroprevalansı

HASTA	YAŞ	CİNSİYET	TANI	ORGAN TUTULUMU	CMV Antijenemi	CMV PCR	TEDAVİ	SONUÇ
1	7 yaş	E	CVID	GIS+EKLEM	10 pozitif hücre 200000 lökosit	<1000 kopya/ml	Ganziklovir (23 gün)+IVIG	ŞİFA
2	8 aylık	E	SCID	Akciğer	11 pozitif hücre 200000 lökosit	Negatif	Ganziklovir (19 gün)+IVIG	ŞİFA
3	6 aylık	K	SCID	Akciğer	250 pozitif hücre 200000 lökosit	73600 kopya/ml	Ganziklovir+ IVIG	Eksitus
4	6 aylık	K	MCH II Eksikliği	Akciğer, göz	Negatif	421 kopya/ml	Ganziklovir (14 gün)+IVIG	ŞİFA
5	3 yaş	E	Hemolitik Anemi	Akciğer	8 pozitif hücre 200000 lökosit	Negatif	Ganziklovir+ IVIG	Eksitus
6	10 yaş	K	CVID	Akciğer	2 pozitif hücre 200000 lökosit	1659052 kopya/ml	Ganziklovir (21 gün)+IVIG	ŞİFA
7	12 ay	K	SCID	Akciğer	168 pozitif hücre 200000 lökosit	294787 kopya/ml	Ganziklovir (21 gün)+IVIG	ŞİFA
8	8 ay	E	SCID	Akciğer	>200 pozitif hücre 200000 lökosit	4249321 kopya/ml tedavi)+IVIG	Ganziklovir (29 gün+ idame	ŞİFA

TARTIŞMA: CMV antijenemi, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda CMV tanısında pre-emptif tedavi başlanması için önemli yer tutmaktadır. Tanıda altın standart virüs kültürüdür. CMV PCR, 2 hastada negatif bulunmasına rağmen antijenemi pozitif saptandı ve tedavi sonunda CMV antijenemi negatifleşti. Bu sunumda tanı güçlüğü çekilen olgularda CMV antijenemi testinin tanıda önemli yer tutabileceği gösterilmiştir.

SB-17

Çocukluk Çağı İnvaziv Aspergillus Enfeksiyonları

Hüseyin Ergün¹, Anıl Tapısız², Halil Özdemir², Ayşe Sayılı³, Tuğba Belgemen³, Elif Ünal İnce³, Derya Özyörük⁴, Funda Erol⁵, Ergin Çiftçi², Erdal İnce², Talia İleri³, Handan Dinçarslan⁴, Haluk Güriz⁷, Mehmet Ertem³, Nurdan Taçyıldız⁴, Emel Ünal⁴, Figen Doğu⁵, Derya Aysev⁷, Zümürüt Uysal³, Fatoş Yalçinkaya⁶, Mesiha Ekim⁶, Aydan İkinciogulları⁵, Gülsan Yavuz⁴, Ülker Doğru²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ³Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, ⁴Çocuk Onkoloji Bilim Dalı, ⁵Çocuk İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı, ⁶Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, ⁷Çocuk Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

GİRİŞ: Aspergillus türleri doğada yaygın olarak bulunmasına karşın, ancak bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ciddi enfeksiyon yapabilen mikroorganizmalardır. İnvaziv pulmoner aspergilloz, aspergillus enfeksiyonlarının en sık rastlanan formudur. Tanı mantarın kültürde üretilmesi, dokuda tipik hif yapısının gösterilmesi, radyolojik yöntemler veya serolojik testler ile konulabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ocak 2000-Mart 2009 tarihleri arasında invaziv aspergillus enfeksiyonu tanısı ile izlenen hastalarımızın dosya bilgileri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Bu süre içinde hastanemizde tanı alan 34 hastadan 28'inin verilerine ulaşılabildiği görülmüştür. Bu hastaların yaş ortalaması; 9.6 yaş, erkek/kız oranı ise 1.3 idi. 13 hasta akut myeloid lösemi, 6 hasta akut lenfoblastik lösemi, 3 hasta kronik granüloamatöz hastalık, 2 hasta bifenotipik lösemi, 1'er hastada aplastik anemi, sistemik lupus eritematozus, hemofagositik lenfositosis, burkitt lenfoma tanıları ile izlenmekteydi. Hastaların 21 tanesi'nde enfeksiyon yeri akciğerken, 3 hastada spinal tutulum, 1'er hastada kateter, karaciğer, trakeobronşial ve sinoorbital aspergillus enfeksiyonları görüldü. En sık klinik bulgu antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateşi (%96). Hastalardan 10 tanesinin fizik muayenesi normal saptanırken, en sık karşılaşılan patolojik fizik muayene bulguları krepan rallerin duyulması ve solunum seslerinin az alınması idi. Hastaların 12 tanesinin direkt akciğer grafilerinde patolojik bulgu saptanmazken, 12 hastada da pnömonik infiltrasyon gözlemlendi. Akciğer tomografisinde 18 hastada nodüler konsolidasyon, 13 hastada buzlu cam halosu ve 6 hastada da kaviteasyon tesbit edildi. Galaktomannan düzeyi takip edilen 8 hastanın 5'inde titrede yükselme saptandı. Yedi hastada *A. fumigatus*, 3 hastada *A. niger*, 2 hasta da *A. flavus* üremesi oldu. Tedavide en çok tercih edilen ilaç Amfoterisin B oldu. Hastaların 16 tanesi verilen tedavi ile iyileşirken, 11 hasta Aspergillus enfeksiyonu nedeni ile kaybedildi. Mortalite oranı; %40 olarak tesbit edildi.

SONUÇ: Aspergillus, bağışıklık sisteminde sorun olan hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olabilen bir mikroorganizmadır. Nötropeni, nötrofil fonksiyon bozukluğu, steroid kullanımı ve kemoterapi alma en önemli risk faktörleridir. En sık görülen form akciğer enfeksiyonudur. Hastalarda en sık görülen bulgu ateştir. Bilgisayarlı tomografi ve serolojik testler tanıda çok önemlidir. Birincil hastalığı remisyona girmeyen ve nötropeniden çıkamayan hastalarda mortalite oranları yüksektir.

6. ULUSAL ÇOCUK ENFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ
POSTER BİLDİRİLER

PB-01

Ev İçi Temas Sonrası Gelişen Merkezi Sinir Sistemi Tutulumu ile Birlikte Miliyer Tüberkülozlu 2 Aylık Olgu Sunumu

Elif Erdem Özcan¹, Bahar Çalışkan², Ayper Somer², Ensar Yekeler³, Nuran Salman¹

¹*İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü*, ²*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı*, ³*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Radiyagnostik Anabilim Dalı, İstanbul*

GİRİŞ: Tüberküloz önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalık olmasına karşın, ülkemizde ve tüm dünyada sorun olmaya devam etmektedir. Çocuklar tüberküloz basili, başta yakın çevreleri olmak üzere basil çıkaran erişkinlerden alırlar. Tüberküloz insidansı yüksek ülkelerde, tüberküloz menenjit sıklıkla çocukluk çağında ve primer pulmoner enfeksiyon- dan üç ile altı ay sonra görülmektedir. Özellikle sütçocuklarında tüberkülozun MSS tutulumu hızla gelişen hidrosefaliye neden olabilmektedir.

OLGU: 2 aylık kız hasta, 1 aydır devam eden öksürük ve balgam yakınması ile başvurdu. Babasında aktif tüberküloz olma- sı nedeni ile Verem Savaş Dispanserine başvuran hastanın PPD'si 6 mm saptanmış ve izoniazid profilaksisi başlanmıştı. Fizik muayenesinde solunum seslerinde bilateral kabalık dışında özellik saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit: 35.400/µL (%56 nötrofil, %38 lenfosit), Hb: 9.2 g/dL, Hct: %28.1, trombosit: 459,000/µL, CRP: 148 mg/L, sedimentasyon: 5mm/s saptandı. Akciğer grafisinde yaygın miliyer görünümü olan hastanın toraks BT'si miliyer tüberküloz ile uyumlu bulun- du. BOS incelemesinde glukoz: 40 mg/dL, protein: 35 g/L saptandı. Direkt bakıda 55 hücre (%80 nötrofil, %20 lenfosit) mevcuttu. Tüberküloz menenjit ön tanısı ile izoniazid+rifampisin+pirazinamid+streptomisin tedavisi başlandı. Açlık mide suyu ve BOS'da ARB negatif saptandı. Kranial BT'si normal idi. Tedavinin 1. ayında çekilen kranial MR'ında sağ serebral hemisferde, ponsda, bilateral serebellar hemisferlerde yaygın tüberkülozla uyumlu yaygın lezyonlar saptandı. Nörolojik bulgusu olmayan hasta Enfeksiyon ve Nöroloji Bilim Dalı polikliniklerinden ayaktan izlenmektedir.

SONUÇ: Bu olguda erken başlangıç ve yaygın MSS tutulumu olmasına rağmen hidrosefali gelişmemesi erken tanı ve etkin tedavinin önemini göstermektedir.

PB-02

Üriner Tüberküloz

Fatih Fakirullahoğlu, Nurşen Belet, Gülnar Şensoy

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

GİRİŞ: Üriner tüberküloz inkübasyon döneminin uzun olması nedeniyle çocuklarda nadir görülür. Burada sağ yan ağrısı, dizüri, ikincil idrar kaçırma nedeniyle başvuran ve takibinde üriner tüberküloz tanısı alan olgu sunulmuştur.

OLGU: Sekiz yaşında kız hasta ateş, sağ yan ağrısı, idrar kaçırma ve dizüri şikayeti ile pediatrik nefroloji bölümüne başvur- du. Öyküsünde hastanın 2 yaşında işeme eğitimini tamamlamasına rağmen, son iki yıldır gündüzleri idrar kaçırdığı öğrenil- di. İdrar direk bakısında bol lökosit saptanan hastaya oral sefuroksim tedavisi verildi. İdrar kültüründe üreme olmadı. Şikayetleri devam eden hastanın renal ultrasonografide (USG) sağ renal toplayıcı sistemde grade 2 ektazi ve sağda mesa- ne posteriorunda ureter distal ucunda taş tespit edilmesi üzerine üroloji tarafından ureterolitotomi yapıldı. Taşa rastlanmadı, sağ ureterovezikal bölgedeki fibrotik alandan biyopsi alındı. Biyopsi miks tipte iltihabi hücre infiltrasyonu ile karakterize granülasyon dokusu olarak yorumlandı, PAS ve EZN ile spesifik etken saptanmadı. Yakınmaları geçmeyen hastadan bir ay sonra sistoskopi ile mesane duvarından biyopsi alındı. Histopatolojik inceleme aktif sistit tablosuna granülom yapıları ve köpüksü histiositler eşlik ediyor şeklinde rapor edildi. Kontrol üriner USG normaldi. İzlemede PPD'si pozitif bulunan hasta- nın 3 kez alınan sabah idrarında ARB pozitif saptandı. Üriner tüberküloz tanısı ile hastaya izoniazid, rifampisin, morfozina- mid tedavisi başlandı. Tüberküloz kültüründe üreme olmadı. Tedavinin 15. gününde idrarda basil atılımı kayboldu. Üriner semptomlarında düzelme gözlenen hastanın tedavisi 12 aya tamamlanarak kesildi.

SONUÇ: Sağ yan ağrısı, dizüri, ikincil idrar kaçırma yakınmaları ile başvuran ve steril piyüri, üriner sistem obstrüksiyon bulgu- ları olan, takibinde üriner tüberküloz tanısı alan olguyu nadir görülmesi ve ayırıcı tanıda düşünülmesi gerektiği için sunduk.

PB-03**İstanbul İli'nde Visseral Leishmania Enfeksiyonu: Olgu Sunumu**

Deniz Kulak Gedik¹, Bahar Çalışkan¹, Ayper Somer¹, Sema Anak², Derun Torlak¹, Nuran Salman¹, Selma Kalkandelen¹
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, ¹Pediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ²Pediyatrik Hematoloji, Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Leishmania, tropik ve subtropik ülkelerde sık görülen, ülkemizde de Akdeniz ve Ege bölgelerinde endemik olan paraziter bir hastalıktır. Rezervuar konağı köpekler ve küçük kemiriciler, vektörü ise dişi Phlebotominae sineğidir. Visseral tipinin etkenleri *L. infantum* veya *L. donovani* olup vakaların %80'i 5 yaş altında görülmektedir. Vektörle promastigot formunda aktarılıp, amastigot haline dönen parazit retikuloendotelial sisteme girerek, dalak, karaciğer, kemik iliği ve lenf nodlarına yayılır. Ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, kilo kaybı, pansitopeni, hipergamaglobulinemi başlıca bulgulardır.

OLGU: İstanbul'da yaşayan 9 aylık erkek hasta, 20 gündür düşmeyen yüksek ateş, iştahsızlık şikayetiyle başvurdu. Üst solunum yolu enfeksiyonu olarak takip edilirken pansitopeni gelişmesiyle hastanemize sevk edilen olgunun, 5 aylıkken Zonguldak'ı ziyaret ettiği öğrenildi. Fizik bakışında vücut ısısının 38.6°C olması, karaciğerin kot altı 2 cm, dalağın 3 cm ele gelmesi; laboratuvar bulgularında pansitopeni (lökosit: 6600/mm³, mutlak nötrofil sayısı: 1060/mm³, Hb: 7.6 g/dL, Hct: %21.2, trombosit: 86000/mm³), AST: 134 U/L ALT: 88 U/L, LDH: 927 U/L, sedimentasyon: 90 mm/s, CRP: 129 mg/L olması dışında patolojik bulgu yoktu. Kemik iliği aspirasyonunda Wright boyasıyla hücre içi ve dışında amastigotlar ve sekonder hemafagositoz görülerek visseral Leishmania tanısı konuldu. Tedavide 5 değerlikli antimion bileşiği meglumin antimonat İl Sağlık Müdürlüğü'nden sağlanıncaya kadar 2 gün 3 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B verildi. Meglumin 75 mg/kg/gün İM tedavisi ile 2. gün ateşi düştü ve 4 haftalık tedavinin ardından pansitopenisi düzelen, karaciğer enzimleri ve akut faz reaktanları normalleşen ve hepatosplenomegalisi gerileyen hasta ayaktan izlem için taburcu edildi.

SONUÇ: Olgu, çocuklar için ölümcül olabilecek visseral Leishmania enfeksiyonunun ülkemizde düşmeyen ateş ve pansitopeni ayırıcı tanısında düşünülmesinin gerektiği ve endemik olmamasına rağmen İstanbul İli'nde de görülebileceğini vurgulamak amacı ile sunuldu.

PB-04**Kutanöz Şarbonlu Bir Olgu**

Duygu Gümüş¹, Hasan Tezer², Tülin Revide Şaylı², Özgül Tunç¹

Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara

GİRİŞ: Şarbon; Bacillus anthracis adında sporlu, gram (+) bakteri tarafından meydana getirilen, zoonotik bir hastalıktır. Deri, akciğer ve gastrointestinal sistem major tutulan organlardır. En sık deri şarbonu görülür. Çocukluk çağında nadir görülen bir hastalık olduğundan akılda tutulması amacıyla sunulmasına karar verildi.

OLGU: Kasapta çalışan 15 yaşındaki erkek hastanın, 4 gün önce yanığında sivilce şeklinde yara çıktığı ve mahalinde hastaya selülit tanısıyla üç gün oral antibiyotik tedavisinin verildiği, ancak yüzündeki şişlik artıp yara şeklini alınca sevk edildiği öğrenildi. Fizik incelemesinde genel durumu iyi, ateşi 38,8°C idi. Sağ yüz bölgesinde, gözde ve dudakta ödemi mevcuttu. Sağ yanakta 3x3 cm boyutunda, üzerinde bal rengi akıntısı olan siyah nekrotik lezyonu mevcuttu. Beyaz küre 17.500/mm³ ve C-reaktif protein 17,4 mg/dl idi. Şarbon ön tanısıyla intravenöz siprofloksasin ve steroid tedavisi başlandı. Yaradan direkt mikroskopik inceleme için yayma ve kültür örnekleri alındı. Yaymada bakteri görülmedi ve kültürde üreme olmadı. Tedavinin 10. gününde ödemi kayboldu, yarası küçüldü ve ateşleri düştü. Hasta siprofloksasin tedavisini 50 gün daha ayaktan kullanmak üzere taburcu edildi.

SONUÇ: Şarbon erken tanı ve tedavinin önemli olduğu, nadir görülen zoonotik bir hastalıktır. Tedavi edilmeyen vakaların %10-20'si mortal seyretmektedir. Erken tanı ve tedavi ile bu oran %1'in altına inmektedir. Bacillus anthracis'in biyolojik silah olarak kullanılabilmesi diğer önemli özelliklerindedir. Tanısı açısından yayma ve kültür çok önemli olmasına rağmen, bunların negatifliği taniyi ekarte ettirmemektedir. Klinik olarak şarbon tanısı konulduğunda tedavi hemen başlanmalıdır. Şarbon açısından riskli bölgelerde yaşayan ve kasap gibi riskli mesleklerde uğraşanlarda yüz ve ellerde gelişen lezyonlarda şarbon akılda tutulmalıdır.

PB-05

Kriptik Tonsillit ve Servikal Lenfadenopati ile Başvuran İki Orofaringeal Tularemi Olgusu

Eser Aynacı, Nurşen Belet, Meral Özfindık, Gülnar Şensoy

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

GİRİŞ: Tularemi Francisella tularensis'e bağlı zoonotik bir hastalıktır ve epidemiyolojik veriler olmadığında tanısı zordur. Burada tonsillofarenjit, servikal lenfadenopati ile başvuran orofaringeal tularemili iki olgu sunulmuştur.

OLGU 1: On üç yaşında kız hasta, 20 gündür olan boyunda şişlik, boğaz ağrısı, ateş yakınmaları ile başvurdu. Kriptik tonsillit tanısıyla 10 gün parenteral ampisilin-sulbaktam, takiben başka bir merkezde 10 gün i.v seftriakson ve ampisilin-sulbaktam tedavisi almıştı. Muayenesinde ateş: 38°C, orofarinks hiperemik, tonsiller hipertrofik ve eksuda ile kaplıydı. Boyunun solunda üst servikal bölgede 7x7 cm büyüklüğünde paket yapmış lenfadenopatiler, sağda ön servikal bölgede en büyüğü 2x2 cm olan multipl ve palpasyonla hassas lenfadenopatileri mevcuttu. BK: 7100/mm³, ESR: 100 mm/s, CRP: 22 mg/L idi. Serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal idi. Hastanın babasının avcılık yapması ve pınar suyu tüketme öyküsü nedeniyle, tularemi serolojisi gönderildi. Mikroaglutinasyon yöntemi ile antikor titresini 1/1280 geldi. Streptomisin 1 g/gün IM başlandı, 5. gün servikal lenf bezlerinde küçülme olan hastanın tedavisi 14 güne tamamlandı.

OLGU 2: On beş yaşında erkek hasta, iki hafta önce başlayan boyunda şişlik, boğaz ağrısı ile başvurdu. Yaklaşık on gündür çeşitli antibiyotikler almıştı (sefuroksim aksetil, iv ampisilin-sulbaktam). Muayenesinde orofarinks hiperemik, sağ tonsil üzerinde kriptler ve sağ üst servikal bölgede 8x3 cm lenfadenopatileri mevcuttu. BK: 13.400/mm³, ESR: 70 mm/s, CRP: 57 mg/L, EBV, CMV, tokzoplazma serolojisi negatif, PPD: 9 mm, P-A akciğer grafisi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Tularemi serolojisi gönderilen hastanın antikor titresini 1/640 geldi ve 1 g/gün IM streptomisin tedavisi başlandı.

SONUÇ: Tonsillofarenjit ve servikal lenfadenopatiyle başvuran ve beta-laktam antibiyotiklere yanıt vermeyen hastalarda ayırıcı tanıda tularemi düşünülmalıdır.

PB-06

Enfeksiyon Ayırıcı Tanısında Zor Bir Problem: Sweet Sendromu

Sema Nilay Abseyi¹, Anıl Tapısız², Halil Özdemir², Özlem Can Kara¹, Ömer Çiftçi¹, Müsemma Karabel⁶, Ergin Çiftçi², Suat Fitöz³, Aylin Okçu Heper⁴, Bengü Nisa Akay⁵, Erdal İnce², Ülker Doğru²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ³Radyodiagnostik Anabilim Dalı, ⁴Patoloji Anabilim Dalı, ⁵Dermatoloji Anabilim Dalı; ⁶Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Sweet sendromu (akut febril nötrofilik dermatoz); ateş, nötrofili, ağrılı eritematöz cilt lezyonları ve histopatolojik olarak diffüz nötrofilik infiltrasyon ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Çeşitli organ tutulumları gösteren bu hastalıkta pulmoner tutulum oldukça nadir görülmektedir. Tedavide sistemik kortikosteroid altın standart olarak kabul edilmektedir. Biz pulmoner tutulum ile seyreden Sweet sendromlu bir olguyu sunacağız.

OLGU: On beş yaşında erkek hasta, ateş ve her iki bacakta olan, ağrılı, eritematöz nodüller ve büllöz cilt lezyonları ile başvurdu. Başvuruda 40°C ateşi olan hasta toksik septik görünümdeydi. Her iki bacak ve uylukta endüre zemin üzerinde hemorajik büllöz lezyonları mevcuttu. Hastanın laboratuvar tetkiklerine bakıldığında belirgin akut faz reaktan yüksekliği (BK: 31400/mm³ ESR: 84 mm/s CRP: 32 mg/dL) saptandı. Akciğer grafisinde sağda nodüller infiltrasyon gözlemlendi. Toraks BT'de bilateral konsolidasyon alanları ve nodüler infiltrasyonlar saptandı. Hastaya pnömoni, sepsis, ektima gagrenozum ön tanılarıyla vankomisin ve meropenem tedavisi başlandı. Ancak kan ve yara yeri kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın kollajen vasküler hastalıklar ve immün yetmezlik açısından yapılan tetkikleri normal olarak saptandı. Hastada Sweet sendromu düşünülerek cilt biyopsisi yapıldı. Cilt biyopsi bulguları Sweet sendromu ile uyumlu bulundu. İlk 3 gün izleminde ateşi 40°C'ye kadar yükselen ve bacaklarda nekrotik doku kaybına neden olan lezyonları gelişen hastaya tanı konulduktan sonra tedavi olarak 50 mg/gün prednizolon başlandı. Bu tedavi ile ateşi düşen hastanın akut faz reaktanları gerileyerek normale döndü (BK: 15800/mm³ ESR: 18 mm/s CRP: 0.04 mg/dL) Cilt lezyonlarında iyileşme gözlemlendi. Çekilen kontrol Toraks BT'de lezyonlarda belirgin gerileme olduğu görüldü. Hasta oral kortikosteroid tedavisi ile kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

SONUÇ: Ateş ve papüler, nodüller veya büllöz atipik cilt lezyonları ile başvuran hastalarda Sweet sendromu da akıldan tutulmalıdır.

PB-07**Uzamış Yüksek Ateş Nedeniyle İzlenen Bir Olguda EBV ile İlişkili Total Saç Dökülmesi: Telogen Effluvium**

Yasin Bulut, Selda Mohan, Nuh Yılmaz, Serdar Altınöz, Aysel Öztürk

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

GİRİŞ: Sağlıklı bir insanda saçların %85-90'ı anajen fazda (büyüme fazı) iken %10-15'i telogen fazdadır (dinlenme fazı). Yani saçların bir kısmı dökülürken bir kısmı yenilenir. Bu olağan saç siklusu esnasında günde ortalama 50-100 saç teli dökülür. Bazen dış etkenlere (enfeksiyon, yüksek ateş, hormonal değişiklikler, hipotiroidi, hipertiroidi, stres, ilaçlar, çinko eksikliği vb.) bağlı olarak dinlenme fazına giren saç oranı artar. Böylece telogen effluvium olarak adlandırılan ve uzun bir süre boyunca saçın yaygın bir şekilde inceliş döküldüğü dönem başlar. Kızlarda daha fazla görülen bu durum, primer olaydan 4-6 hafta sonra başlar ve 4-9 ay içinde kendiliğinden düzelir.

OLGU: Kliniğimize 15 gün süren yüksek ateş sonrasında saç dökülmesi yakınmasıyla başvuran, muayenesinde viral üst solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte non skatrisyel alopesi saptanan, EBV serolojisi pozitif bulunan ve tanıdan 9 ay sonra saçları tamamen düzelen bir olgu ilginç olması ve genel pediatri pratiğinde sık rastlanmaması nedeniyle sunuldu.

PB-08**Ateş ve Döküntü Birlikteliğinin Nadir Nedeni: Bir Riketsiyöz Olgusu**

Olca Yasa, Müferret Ergüven, Sinem Karaca Atakan, Şükran Emmungil

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği, İstanbul

GİRİŞ: Çocuklarda enfeksiyöz nedenli döküntülü hastalıkların en sık etkeni viruslar, daha nadir bakteri ve parazitlerdir. Son 20 yılda ülkemizde özellikle yaz aylarında erişkinlerde Benekli Humma grubundan Riketsiyozların (Marsilya Humması) giderek arttığı bildirilmektedir. Kliniğimizde Riketsiyoz tanısı alan bir olguyu, uzayan ateş ve döküntülü hastalarda riketsiyozun düşünülmesi gerektiğini vurgulamak için sunduk.

OLGU: 1 haftadır ateş ve 5 gündür döküntüsü nedeniyle yatırılan 12 yaşındaki erkek hastanın öyküsünde yakın zamanda kırsal bir yerde yaşadığı ve hayvanlarla teması olduğu öğrenildi. Genel durum orta, ateş 38,5°C, daha çok el ve ayak tabanı, kol ve bacaklarda makülopapüler, daha sonra vaskülite benzer görünüme dönüşen döküntüler vardı. Karaciğer 2 cm dalak 4 cm idi. Sağ kasıkta 4-5 mm krutlanmış bir lezyon mevcuttu. Hemoglobin 12 g/dL, lökosit sayısı 8900/mm³, trombosit sayısı 136000/mm³, yaymada PNL hakimiyeti, eritrosit sedimentasyon hızı 35 mm/s, CRP: 11.8 mg/dL (N:0.8), AST: 98 U/L ALT: 55 U/L idi. Hepatit markerları, HIV, Toxoplazma, EBV VCA IgM, Rubella IgM, CMV IgM negatif bulundu. Hemokültür, idrar kültürü ve boğaz kültüründe üreme olmadı. Bakteriyel sepsis ön tanısı ile seftriakson başlandı, ateş devamında teikoplanin eklendi. İkinci hafta ateş ve döküntü sürdüğü için ileri tetkiklere geçildi. Mycoplasma pneumoniae IgM (-), Parvovirus B 19 IgM (-), Brucella agglutinasyon testi Rose Bengal (-), Monotest (tam heterofil antikor) (-), Salmonella tüp agglutinasyonu (gruber widal) (-), Borrelia burgdorferi (lyme) IgM (-), Leptospira karanlık alan mikroskopisinde bakteri görülmedi. ANA (-), RF<20.0 anlamlı bulunmadı. EKO normal olarak değerlendirildi. Kalın damla negatif, Kırım Kongo kanamalı ateşi PCR negatif bulundu. Weil Felix Agg testi sonucu OX2 1/80 (+), OX19 1/320 (+), OXK 1/160 (+) olarak bulundu. Marsilya Humması tanısıyla Doksisisiklin verilen hastanın ateşi 2. gün düştü, döküntüleri düzeldi. 10 günlük tedavi sonrası kontrolde serolojinin düşerek normale döndüğü saptandı.

SONUÇ: Ateş ve vaskülite benzeri döküntülü hastalarda kırsal kesimde hayvanlarla temas öyküsünün sorgulanması ve vücutta kene ısırığının yerinin araştırılmasının riketsiyöz tanısı için önemli olduğunu vurgulamak istedik.

PB-09

Sellülit Bulgusu ile Başvuran Akut Lenfoblastik Lösemi Olgusu

Olca Yasa, Müferret Ergüven, Sinem Karaca Atakan, Çetin Timur

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatri Kliniği, İstanbul

GİRİŞ: ALL çocukluk çağında en sık görülen kanser türüdür. Başvuru semptomları çok çeşitlilik gösterir. Kliniğimize sellülit bulgularıyla başvuran ve tetkikleri sonucunda ALL tanısı alan hasta antibiyotik tedavisine cevap vermeyen olgularda lösemninin deri bulgusununda hatırlanması için sunulmuştur.

OLGU: Yedi aya kadar herhangi bir sağlık problemi olmayan sekiz aylık kız hasta bir ay önce sağ temporal bölgede başlayan kızarıklık ve şişlik şikayetiyle başvurduğu çeşitli sağlık merkezlerinde dermatit tanısıyla steroidli pomadlar kullanmış. Şikayetleri gerilemeyen hastanın iki gün önce sağ fascial paralizi başlayınca kliniğimize başvurdu. Genel durumu orta, huzursuz, ajiteydi. Ateş 36.8°C (R) ölçüldü. Sağ temporal bölgede 5x5 cm boyutlarında yüzeyi parlak, kırmızı, sellülit ile uyumlu lezyon bulunmaktaydı. Aynı tarafta periferik fasial paralizi de eşlik etmekteydi. Diğer sistem bulguları doğaldı. Hemoglobün 11 g/dL, lökosit sayısı 15800/mm³, trombosit sayısı 178000/mm³, kan biyokimyası normaldi. Eritrosit sedimentasyon hızı 16 mm/s, CRP: Negatif bulundu. Hastaya ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (seftriakson+teikoplanin) başlandı. Fasial paralizi için yapılan KBB muayenesi ve kranial CT görüntülemesi normaldi. Nöroloji ile konsülte edilerek periferik fasial paralizi için steroid tedavisi başlandı. Bir haftalık tedavi sonrası şikayetleri düzelen hasta taburcu edildi. 10 gün sonra hasta aynı deri bulgusuyla tekrar başvurdu, aynı tarafta en büyüğü 2x2 cm boyutlarında servikal lenfadenopati mevcuttu. Yapılan periferik yaymasında atipik hücreler ve kemik iliği aspirasyon incelemesinde çok sayıda blast görülmesi üzerine hasta ALL düşünülerek Hematoloji-Onkoloji servisine devredildi.

SONUÇ: Bu olgu ile sellülit benzeri deri bulgusu ile başvuran olgularda lösemninin deri bulgusunun da olabileceğini, lökosit formülünün önemini vurgulamak istedik.

PB-10

Mollaret Menenjitli Bir Olgu Sunumu

Etem Pişkin, Güneş Yarımay

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı, Zonguldak

GİRİŞ: Mollaret menenjit; semptomların iki ile beş gün içinde tamamen düzeldiği, üç ve daha fazla tekrarlayan benign aseptik menenjitte karakterizedir. Akut başlangıçlı şiddetli baş ağrısı, ateş, meningismus bulguları klinik özelliklerini oluşturmaktadır.

OLGU: 7 yaşında kız hasta ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma şikayetleriyle acil servisimize başvurdu. Fizik muayenesinde ateş ve ense sertliği dışında patolojik bulgu saptanmadı. Klinik ve BOS bulgularıyla bakteriyel menenjit düşünülerek hastaya seftriakson ve vankomisin tedavisi başlandı. 48 saat içinde semptom ve bulguların tamamen düzeldiği görüldü. Hasta ilk başvurusundan 5, 6 ve 12 ay sonra benzer şikayetlerle acil servisimize başvurdu ve BOS bulguları ilkinde benzer şekilde bakteriyel menenjitte uyumluydu. Birinci ve ikinci ataklarında menenjit için antibiyotik tedavisi verilen hasta, üçüncü ve dördüncü ataklarında ilaçsız takip edildi. En geç iki gün içinde sekelsiz tamamen düzeldiği görüldü. BOS kültürlerinde üreme olmayan hastanın BOS'ta HSV tip 1, HSV tip 2 PCR'ları negatif geldi. Tekrarlayan menenjit açısından araştırılan hastanın hücresel ve humoral immuniteye yönelik yapılan tetkikleri, beyin, kulak, spinal MR görüntülemesi ve izotopik sisternogramı normal bulundu. Hasta, kliniğinin tedavisiz çok çabuk düzelmeye, kontrol lumbar ponksiyon tetkiklerinin tamamen normal olması ve BOS kültürlerinde üreme olmaması nedeniyle Mollaret menenjitli düşünülerek takibe alındı.

SONUÇ: Mollaret menenjitli tekrarlayan aseptik menenjitli olan her hastada düşünülmesi gereken nadir bir durumdur. Bu durumun erken fark edilmesi tanısal amaçlı birçok pahalı tetkikin tekrarlanmasını önleyecektir.

PB-11**Yaygın Gangrenle Seyreden Meningokoksemi Olgusu**Gülsüm Türkcan¹, Halil Özdemir², Anıl Tapısız², Tanıl Kendirli³, Ergin Çiftçi², Erdal İnce², Ülker Doğru²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ³Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara**GİRİŞ:** *Neisseria meningitidis* yalnız insanda enfeksiyon etkeni olan gram negatif diplokoktur. Nazofarenkste asemptomatik kolonizasyon yapabileceği gibi mukoza invazyonu yaparak meningokoksemi ve menenjitte neden olabilir. Kalabalık ortamda yaşamak önemli bir risk faktörüdür. Purpura fulminans ise meningokoksemi seyrinde protein C eksikliğine bağlı olarak görülebilen deri altı kanama ve gangrenlerle karakterize hastalıktır. Biz burada 6 aylık meningokoksemi olgusunu sunacağız.**OLGU:** Altı aylık kız hasta 1 haftadır olan öksürük, 1 gün önce başlayan ateş, kusma ve ishal yakınmasıyla başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde 39°C ateş ve hafif dereceli dehidratasyon dışında özellik yoktu. Hidrasyon başlanan hastanın yapılan laboratuvar tetkikleri Hb: 10.8 g/dL, BK: 4900/mm³, Trombosit: 164 000/mm³, ESH: 8 mm/s, CRP: 0.22 mg/dL ile normal sınırlar içinde bulundu. Hastanın başvurudan 8 saat sonra gövdede 2 adet purpurik döküntüsü ortaya çıktı. Eş zamanlı olarak apatik görünüm, periferik dolaşım bozukluğu gelişen hastada meningokoksemi düşünülerek hızla seftriakson ve septik şok tedavisi başlanarak yoğun bakım ünitesine alındı. Hastanın laboratuvar değerleri hızla bozuldu; Hb: 7 g/dL, BK: 2300/mm³, Trombosit: 48 000/mm³, CRP: 2.78 mg/dL, PT: 28.1 sn, aPTT: 95.5 sn, INR: 2.3, Fibrinojen: 64 mg/dL, D-dimer: 4228 ng/ml. Eritrosit, trombosit ve taze donmuş plazma destekleri verildi. Hastanın alınan kan kültüründe *Neisseria meningitidis* serogrup B üretilti. Gövdeden başlayan purpurik döküntüler tüm vücuda yayılırken 3 ekstremitede gangren gelişti. Verilen yoğun inotrop desteklere (dopamin, dobutamin, adrenalin, milrinon, levosimendan) rağmen multiorgan yetmezliği gelişen hasta döküntülerin ortaya çıkmasından 58 saat sonra kaybedildi. Postmortem yapılan lomber ponksiyonda BOS'da hücre saptanmadı.**SONUÇ:** Meningokoksemi uygun destek ve antibiyotik tedavisine rağmen purpura fulminans ile ölümcül seyredebilir.**PB-12*****Acinetobacter baumannii* Menenjit: 3 Olgunun Sunumu**Hilda Mokhtari¹, Anıl Tapısız², Halil Özdemir², Ergin Çiftçi², Erdal İnce², Ülker Doğru²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara**GİRİŞ:** *Acinetobacter baumannii*, önemi giderek artan bir nozokomiyal enfeksiyon etkenidir. Çok sayıda antibiyotiğe dirençli oluşu *A. baumannii* enfeksiyonlarının tedavisini güçleştirmektedir. Burada santral sinir sistemi operasyonu sonrası *A. baumannii* menenjit gelişen 3 hasta sunulmaktadır.**OLGU 1:** 3 yaşında kız hastanın koroid pleksus papillomu eksizyonu ve sağ ventrikül eksternal drenajı sonrası 7. günde ateşi yükseldi. BOS incelemesinde lökosit: 400 mm³, eritrosit: 10/mm³, protein: 60 mg/dL, glukoz: 12 mg/dL, Gram boyamada gram negatif kokobasil saptandı. Hastaya meropenem başlandı. BOS kültüründe *A. baumannii* üredi. Hastanın tedavisine ampisilin-sulbaktam (IV), rifampin (PO) ve amikasin (IV) eklendi. Hastanın ateşinin düşmemesi ve tekrarlanan BOS kültürlerinde *A. baumannii* üremesi üzerine kolistin (IV ve IT) başlandı. Tedavinin 14. gününde meropenem, amikasin ve rifampin kesildi ve ampisilin-sulbaktam (IV) ve kolistin (IV ve IT) tedavisi 45 güne tamamlandı ve hasta başarıyla tedavi edildi.**Olgu 2:** 14 yaşında kız hastanın medulloblastom operasyonu sonrası 3. günde ateşi yükseldi. BOS incelemesinde lökosit: 120 mm³, eritrosit: 10/mm³, protein: 114 mg/dL, glukoz: 14 mg/dL, gram boyama: negatif saptandı. Hastaya meropenem ve vankomisin başlandı. BOS kültüründe *A. baumannii* üredi. Bunun üzerine vankomisin kesilerek ampisilin-sulbaktam (IV) rifampin (PO) tedaviye eklendi. Tedavi süresi 4 haftaya tamamlanan hasta başarıyla tedavi edildi.**OLGU 3:** 14 aylık erkek hastanın konjenital hidrosefali nedeniyle ventriküloperitoneal şant revizyon operasyonu sonrası 2. günde ateşi yükseldi. BOS bulguları bakteriyel menenjitte uyumlu bulunan hastaya meropenem ve vankomisin başlandı. BOS kültüründe *A. baumannii* üredi ve vankomisin kesilerek tedaviye kolistin (IV) eklendi. Hasta, 45 gün süreyle meropenem ve kolistin ile başarıyla tedavi edildi.

Hastaların üçü de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahisi'nde opere edildiler. İzole edilen 3 mikroorganizmanın da ampisilin-sulbaktam, netilmisin, amikasin ve kolistine duyarlı oldukları saptandı.

SONUÇ: *A. baumannii*, menenjitte de neden olabilen önemli bir nozokomiyal enfeksiyon etkenidir. Etken olduğu enfeksiyonların tedavisi antibiyotik duyarlılığına bakılarak planlanmalıdır. Kolistin ve ampisilin-sulbaktam potansiyel olarak etkili antibiyotiklerdir.

PB-13

Konjenital Ensefalosel Nedeniyle Gelişen Tekrarlayan Menenjit Olgusu

Gonca Bektaş, Nevin Hatipoğlu, Özden Türel Kurama, Çiğdem Yılmaz Aydoğmuş, Selvinaz Horoz, Ebru Yücesoy, Gülseren Arslan, Hüsem Hatipoğlu, Rengin Şiraneci

İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul

AMAÇ: Konjenital kranial anomalilerin tekrarlayan menenjitlerin nedeni olabileceğinin gösterilmesidir.

OLGU: 2.5 yaşındaki kız hasta ateş, kusma ve baş ağrısı şikayetleriyle başvurdu. Nöromotor gelişimi yaşına uygun olan hastanın, şuuru açıktı, ense sertliği vardı ve meningeal irritasyon bulguları pozitif. Tam kan sayımında lökosit 16740/mm³ ve C-reaktif proteini 211 mg/L olarak bulundu. Lomber ponksiyonu yapıldı ve beyin omurilik sıvısının (BOS) basıncı artmış, görünümü bulanık olarak izlendi. Mikroskopisinde lökosit 480/mm³ (%80 nötrofil), protein 261 mg/dL, glukoz 4 mg/dL ölçüldü. Dış merkezde antibiyotik tedavisi almış olan hastanın kan ve BOS kültürleri alınıp, seftriakson tedavisi başlandı. Kültürlerinde üreme olmayan hastanın 14 günlük tedavi sonrası kliniği düzeldi ve BOS incelemesi normal bulundu. İki hafta sonra tekrar menenjit kliniği ile başvuran hastanın BOS basıncı artmış ve görünümü bulanıktı; mikroskopisinde mebzül lökosit (%100 nötrofil), protein 101 mg/dL, glukozu 28 mg/dL olarak bulundu. İkinci kez yakın zamanda tekrarlayan menenjiti olan hastada immün yetersizlik düşünülerek vankomisin ve meropenem tedavisi başlandı. Hastanın total immün globulin (Ig) G, IgA, IgM, nitroblue tetrazolium boya testi ve lenfosit profili çalışıldı, normal bulundu. Major primer immün yetersizlik tanılarından uzaklaşıldı. BOS kültüründe *Streptococcus pneumoniae* üredi. Daha önceden kafa travması geçirme öyküsü bulunmayan hastanın ayrıntılı muayenesinde, oksipital bölgede skalp içinde bir mm çaplı sinüsten saç demeti çıktığı görüldü. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde bu bölgede oksipital sefolesel tespit edildi. Hastanın bu defekte ve herniye olan serebellar lob bölgesinin deri yüzeyiyle temasının rekürren menenjit nedeni olduğu düşünüldü. Hasta operasyon sonrası halen komplikasyonsuz olarak takip edilmektedir.

SONUÇ: Tekrarlayan menenjitlerde konjenital yapısal anomalilerin gösterilmesinde ayrıntılı fizik muayenenin ve radyolojik görüntülemenin önemi vurgulandı.

PB-14

Menenjit Tanısı ile İzlenen Hastalarımızın Değerlendirilmesi

Halil Özdemir, Anıl Tapısız, Ergin Çiftçi, Erdal İnce, Ülker Doğru

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Menenjitler, çocukluk çağında ölüm veya sekellere yol açması nedeniyle günümüzde hala önemli enfeksiyonlar arasında yerini korumaktadır. Bu çalışmada son 9 yıl içinde takip ettiğimiz menenjitli olgularımızın klinik ve laboratuvar özellikleri ile tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda 2000-2008 yılları arasında menenjit tanısı ile yatırılıp tedavi edilen 125 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Hastaların ortanca yaşı 72 ay (1 ay-16 yıl) ve erkek/kız oranı 2.1 idi. Başvuru sırasındaki en sık yakınmalar ateş (%90.2), kusma (%69.1) ve baş ağrısı (%62.6) olarak tespit edildi. Fizik incelemede hastaların %69.9'unda ense sertliği, %51.2'sinde Kernig belirtisi ve %43.1'inde Brudzinsky belirtisi pozitif. Hastaların %57.6'sında aseptik menenjit, %40.8'sinde bakteriyel menenjit ve %1.6'sında tüberküloz menenjiti saptandı. Aseptik menenjitli 72 hastanın 30 tanesinin (%41.7) kabakulak virüsüne bağlı olduğu tespit edildi. Elli bir bakteriyel menenjitli hastanın 11 tanesinde *S. pneumoniae*, 5 tanesinde *N. meningitidis*, 4 tanesinde *H. influenzae* tip b, 3 tanesinde *A. baumannii*, 2 tanesinde koagülaz negatif *Staphylococcus*, ve 1'er hastada ise grup B *Streptococcus*, MRSE, ve *S. aureus* izole edilirken, 23 hastada etken saptanamadı. Hastaların median hastanede yatış süresi 6 gün (1-56 gün) idi. Bakteriyel ve tüberküloz menenjitli olguların 16 tanesinde (%30.2) komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonların 5 tanesinde hidrosefali, 3 tanesinde subdural efüzyon, 3 tanesinde subdural ampiyem, 1'er tanesinde ise pakimenenjit, beyin absesi, ventrikülit, işitme bozukluğu ve hidrosefali-epilepsi geliştiği gözlemlendi. Hiçbir hasta kaybedilmedi.

SONUÇLAR: Bu çalışmanın sağladığı klinik ve laboratuvar verileri ile ülkemizdeki menenjitli çocukların izlemine katkı sunacağı düşünülmektedir.

PB-15**Noma Neonatorum Mu? Ektima Gangrenozum Mu?: Olgu Sunumu**

Melike Keser¹, Ömer Çimen¹, Hatice Toy², Serkan Mutlu¹, Ayşe Yasemin Çelik¹

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Patoloji Anabilim Dalı, Konya

GİRİŞ: Ektima gangrenozum ve noma neonatorum etyolojilerinde *Pseudomonas aeruginosa*'nın rol oynadığı iki farklı klinik durumdur. Etkiledikleri yaş grubu ve tutulum yerleri farklılık gösterir. Burada noma neonatoruma kliniği ile gelen bir sütçocuğu sunulmuştur.

OLGU: 16 aylık kız hasta ateş, karında şişlik, anal bölgede apse şikayetleriyle başvurdu. Hikayesinde 20 gün önce soğuk algınlığı semptomlarının başladığı, 7 gündür ateşi sebebiyle sefazolin İM başlandığı, son iki gündür ise karında şişlik, anal bölgede akıntı ve apsenin geliştiği öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. FM'de genel durum orta, ajiteydi. Üst kesici dişler hizasında gingiva hipertrofik, ödemli, mat renkte olup yer yer hemorajikti. Hepatosplenomegalisi vardı. Anal bölge ödemli, erode, şiş, kızarıklık yumuşak doku enflamasyonu ile uyumlu görünümde olup lezyon anüsten içeriye doğru devam ediyordu. Lökosit 15.200/mm³, Hb 7 g/dL, trombosit 338.000/mm³di. PY'sinde %80 lenfosit, %8 parçalı, % 12 monosit, nötrofillerde toksik granülasyon ve miyeloid öncülleri; kemik iliğinde miyeloid seride matürasyon arresti izlendi. Kan ve yara yeri kültürleri alınarak piperasilin-tazobaktam, amikasin, metranidazol başlandı. Oral alımı kesildi, TPN eklendi. Viral serolojisi negatifti. Gingival biyopside eksuda ve fibrin, PAS boyamayla bol miktarda lif ve spor izlendi. İmmün taramada IgG: 215 mg/dL, IgA: 34.1 mg/dL, IgM: 28.7 mg/dL, IgE: 17 IU/L, izohemaglutininin titresi 1/4 (+), periferik kan lenfosit alt grupları normal, kemotaksisi hafif defektifti. Hastada fizyolojik hipogamaglobülinemi düşünülerek IVIG verildi. Kolostomi planlandı, öncesinde G-CSF ile nötrofil sayısı artırıldı. Gingival lezyonları gerileyen hastanın kan kültüründe *Staphylococcus gallinarum*, hem gingiva hem de anal bölge yara yerinde ise *Pseudomonas aeruginosa* üredi. Teikoplanin eklendi. Kolostomi sonrası antibiyotik tedavisi ve günlük yara bakımı ile gingival ve anal bölge enfeksiyonu iyileşti.

PB-16**Sağlıklı Bir İnfantta *Pseudomonas* Sepsisi: Ektima Gangrenozumlu Bir Olgu**

Yasin Bulut, Hurşit Apa, Tuğrul Özcan, Hasan Ağin, Nuh Yılmaz, Tülay Kavaklı, Ceyhun Dizdarer

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

GİRİŞ: *Pseudomonas aeruginosa* sepsisi sıklıkla kronik hasta ve bozuk savunma mekanizmasına sahip hastalarda ortaya çıkar. Bu hastalarda *Pseudomonas* sepsisi mortalite sıklığı %40-75 arasındadır. Daha öncesinde sağlıklı olan bir çocukta gelişen *Pseudomonas* sepsisi, altta yatan bir problemin habercisi olabilir. Yaygın olmamakla birlikte ektima gangrenozum gibi dermatolojik bulgular *Pseudomonas* enfeksiyonunun ilk bulgusu olabilir ya da enfeksiyonun seyri sırasında ortaya çıkabilir.

OLGU: Biz daha öncesinde sağlıklı olan ateş, döküntü ve halsizlik nedeniyle başvuran, bakteriyemi-sepsis ön tanısı ile yatırılan, cilt ve kan kültürlerinde *P. aeruginosa* üreyen, immün yetmezlik saptanamayan altı aylık bir erkek hastayı sunarak, *P. aeruginosa* sepsisinin nadir de olsa sağlıklı çocuklarda görülebildiğini ayrıca *Pseudomonas* sepsisine ektima gangrenozumun eşlik edebildiğini belirtmek istedik.

SONUÇ: Ektima gangrenozum, *Pseudomonas* sepsisinde başlangıçta veya enfeksiyonun ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilir. Bu nedenle enfeksiyonun ciddiyetine göre bir aminoglikozit ve/veya bir anti-pseudomonal betalaktam, tedaviye yanıtı göre de kinolon grubu bir antibiyotik eklemek uygun olur. Ayrıca öncesinde sağlıklı olduğu bilinen çocuklarda da *Pseudomonas* enfeksiyonu görülebilir. Diğer enfeksiyon nedenleri ve komplikasyonlarını ortaya çıkartmak için detaylı araştırma gereklidir.

PB-17

Primer Talamik Apse: Olgu Sunumu

Abdülhamit Tüten¹, Ömer Kılıç¹, Elif Söbü¹, Yıldız Camcıoğlu¹, Necla Akçakaya¹, Haluk Çokuğraş¹, Ali Kafadar², Hüseyin Biçeroğlu²

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Enfeksiyon-İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı, ²Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Beyin apsesi ciddi nörolojik bozuklukla ortaya çıkan, cerrahi drenaj ve yüksek doz antibiyotik tedavisi gerektiren bir patolojidir. Çoğunlukla da vücudun herhangi bir yerindeki enfeksiyon odağına sekonder gelişir. Olguların %10'unda kafatası kırığı, intrakranial cerrahi girişim, kurşun yaralanması gibi olaylar sorumludur. Hematojen kaynaklı beyin apseleri sıklıkla orta serebral arterin beslediği alanlara, nadiren bazal gangliyon ve talamus gibi derin bölgelere yerleşir. Talamik apse beyin apselerinin %1.3 ile 6'sını oluşturur. Konjenital kalp hastalığı varlığında batın, toraks, sinüs ve orta kulak enfeksiyonlarından metastaz yoluyla gelişir. Altta yatan herhangi bir patoloji veya enfeksiyon odağı olmadan gelişen talamus yerleşimli apse, son derece nadir olması nedeniyle sunulmuştur.

OLGU: Beş yaşındaki kız hasta sol kol ve bacakta güçsüzlük şikayetiyle getirildi. Muayenesinde bilinci açık, sol kol ve bacakta kas gücü 4/5, diğer sistem muayeneleri ise doğaldı. Bir hafta önce üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle amoksisilin-klavulanik asit kullandığı öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit 14700/mm³ (%50 nötrofil, %40 lenfosit, %10 monosit), Hb 11,2 g/dl, hematokrit %34, trombosit 303000/mm³, CRP 3 mg/L bulundu. Kranyal magnetik rezonans (MR) görüntülemesinde solda lentiform nukleusu da içine alan, 4x3 cm boyutunda, çepersel kontrast tutan, çevresinde ödeme neden olan talamik apse saptandı. Stereotaksik olarak apse materyali boşaltıldıktan sonra ampirik olarak seftriakson ve metronidazol başlandı. Apse materyalinde *Peptostreptococcus* spp. üredi. Metastatik apse odağı açısından yapılan batın ultrasonografisi ve toraks BT'si normal bulundu. Predispozan faktör açısından yapılan ekokardiyografi ve immün sistem taraması normal (IgG: 795, IgA: 83, IgM: 156, IgE: 18) bulundu. Kontrol kranyal MR görüntülemesinde hemorajik karakterde sekel lezyon izlendi. Hastanın iki aylık izleminde komplikasyon yaşanmadı.

PB-18

Spinal Epidural Apse: Olgu Sunumu

Melike Keser¹, Metin Şen¹, Halil İbrahim Küçük¹, Erdal Kalkan², Yahya Paksoy³

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, ³Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

GİRİŞ: Spinal epidural apse nadir görülen bir enfeksiyondur. Çocuklarda sıklıkla hematojen yayılım sonucu gelişir. *Staphylococcus aureus* en sık etkindir. Bel ağrısı, ateş, kas güçsüzlüğünün izlediği radiküler ağrılar, mesane ve barsak disfonksiyonu, alt ekstremitelerde paralizisi başvuru sebebidir. Erken tanı konulup tedavi edilmezse ciddi nörolojik hasar ve hatta ölüme yol açabilir. Burada menenjit ön tanısı ile servise yatırılan, takipte spinal epidural apse tanısı alan olguyu sunmayı uygun bulduk.

OLGU: Bir hafta önce bisikletten düşen 5 yaşındaki erkek hasta sağ ayağı üzerine basamama, sağ kalçada ağrı, ateş, huzursuzluk şikayetleriyle başvurdu. Düz grafisiyle Ortopedi tarafından ikinci kez normal değerlendirildi. Hastanın muayenesinde ense sertliği, sağ ayakta güçsüzlük saptandı. Beyin tomografisi normal değerlendirilince LP yapıldı, BOS sıvısının yoğunluğu sebebiyle çok az numune alınabildi, BOS biyokimyası yoğunluktan çalışılmadı, gram pozitif kok görüldü. Menenjit ön tanısıyla servise yatırılarak seftriakson ve vankomisin başlandı. BOS kültüründe *S. aureus* üredi. Klinik takibin 2. günü kontrol BOS, yine yoğun ve pürülandı. Çocuğun genel durumunun çok iyi olması ancak aşırı ajite olması, sağ bacak hareketinin kısıtlı olması, şiddetli sırt ağrısının olması ve alınan sıvıda beklenmeyen *S. aureus* üremesi üzerine spinal, paravertebral apseyi ekarte etmek için spinal MR çekildi. T10'dan başlayan, posterior paravertebral bölgeye yayılan sakrospinal kanala kadar uzanan epidural apse görüldü. Posterior vertebral girişimiyle L2 laminektomi ve apse drenajı yapıldı. Kliniği hızla düzeldi. Vankomisin tedavisi 8 haftaya tamamlandı, kontrol spinal MR normal bulundu.

PB-19**Primer Psoas Apsesi**Sercan Kafadar¹, Nurşen Belet², Gülnar Şensoy²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun

GİRİŞ: Psoas absesi çocuklarda nadirdir. Organizmaların hematojen yayılımı sonucu primer veya komşu yapılarda enfeksiyonun yayılımına bağlı sekonder olabilir. Geleneksel olarak cerrahi drenaj veya bilgisayarlı tomografi eşliğinde perkütan drenajla tedavi edilir. Burada yalnız antibiyotikle tedavi edilen primer psaoas apseli bir olgu sunulmuştur.

OLGU: 11 yaşında kız hasta, bir hafta önce başlayan sağ kalça ağrısı, ateş yüksekliği ve yürürken zorlanma yakınması ile başvurdu. Ateş: 38°C, sağ kalçada ağrı, hassasiyet ve hareket kısıtlılığı mevcuttu. Sağ kalça fleksiyonda, dış rotasyonda ve adduksiyon pozisyonunda duruyordu. BK: 13.600/mm³, CRP: 279 mg/L, ESR: 125 mm/s idi. Batın ultrasonografisinde (USG) sağ iliopsoas kası posterior kesiminde kas içerisinde 4.5x1.5 cm boyutlarında iliopsoas absesi tespit edildi ve hastaya sefotaksim, teikoplanin tedavisi başlandı. Cerrahi drenaj önerilmeyen hastanın kan kültüründe *Staphylococcus aureus* üremesi üzerine sefotaksim tedavisi kesilerek teikoplanin tedavisine devam edildi. Takipte 5. gün ateşi düştü, 10. gün yürümeye başladı. Yatışının 6. gününde çekilen batın USG' sinde abse boyutunda küçülme, 22. günde ise absenin kaybolduğu saptandı. Oral siprofloksasin tedavisi ile 28. günde taburcu olan hastanın hafif topallaması mevcuttu. Takipte 39. gün yürümesi normal olan hastanın tedavisi sonlandırıldı.

SONUÇ: Klinik durumu stabil olan çocuklarda psaoas apse olgularında yalnızca antibiyotik tedavisinin yeterli olabileceğini düşünüyörüz.

PB-20***Streptococcus pyogenes*'e Bağlı Tekrarlayan Nekrotizan Fasiit: Olgu Sunumu**

Canan Kuzdan, Ahmet Soysal, Utku Demirel, Mustafa Bakır

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Nekrotizan fasiit cilt ve cilt altı dokularının ilerleyici enfeksiyonudur. Nekrotizan fasiitin mortalitesi tedaviye rağmen yüksektir. Tekrarlayan nekrotizan fasiit ise çok nadir olarak tanımlanmıştır. Bu sunumda iki yıl ara ile aynı çocukta *Streptococcus pyogenes*'e bağlı olarak gelişen nekrotizan fasiit olgusu tartışılmıştır.

OLGU: Anhidrotik ektodermal displazi ve herediter sensoryal nöropati (tip IV) tanılılarıyla takip edilen 11 yaşında kız hasta, 2 yıl önce ilk kez sol dizde ve sol bacakta şişlik ve ateş şikayeti ile başvurdu. Hastanın alınan yumuşak doku örneğinde *Streptococcus pyogenes* üremesi saptandı. Ampisilin, klindamisin ve geniş cerrahi debridman ile başarılı bir şekilde tedavi edilen hasta taburcu edildi. İki yıl sonra tekrar ateş ve sağ bacakta şişlik, morarma ve renk değişikliği ile başvuran hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta, şuur açık ve ateş mevcuttu, sağ dizinde ve diz altında ciddi ödem, effüzyon, hiperemi, ekimoz ve ısı artışı mevcuttu. Hastanın diz ekleminden yapılan aspirasyon sıvısında ve kan kültüründe *Streptococcus pyogenes* üremesi saptandı. Nekrotizan fasiit tanısıyla intravenöz klindamisin ve ampisilin tedavisi başlandı. İzleminde hipotansiyonu gelişen hastanın tedavisine intravenöz immunglobulin eklendi ve hasta aynı zamanda hiperbarik oksijen tedavisine alındı. Antibiyotik tedavisine, geniş cerrahi debridman ve hiperbarik oksijen tedavisine rağmen hastanın deri, cilt altı, kas ve kemik dokusunda ilerleyici nekroz gelişti. Bu tedavilere klinik yanıt alınamayan hastanın sağ bacağına femur proksimalinden amputasyon yapıldı ve sonrasında hasta taburcu edildi.

SONUÇ: Bu olgu nekrotizan fasiitin tekrarlayabileceğini, erken tanı ve tedaviye rağmen morbitide ve mortalitesinin yüksek olduğunu hatırlatmaktadır.

PB-21

Komplike Orbital Sellülit: Olgu Sunumu

Melike Keser¹, Ömer Çimen¹, Serkan Mutlu¹, Ayşe Yasemin Çelik¹, Hamdi Arbağ², Nazmi Zengin³

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

GİRİŞ: Orbital sellülit orbital septumun arkasında kalan yumuşak dokuların enfeksiyonudur. Büyük çocuklardaki en sık neden enfekte paranazal sinüslerden yayılımdır.

OLGU: 13 yaşında kız hasta baş ağrısı, sol gözde şişlik ve ağrı şikayetleriyle başvurdu. Hikayesinde 1 haftadır baş ağrının olduğu, sinüzit tanısıyla tedavisi alırken son iki gündür sol gözünde ağrı ve şişliğinin geliştiği öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu. FM'de sol göz kapağı belirgin ödemli, sol gözü tamamen kapalı olmakla birlikte hafif proptotik görünümde, sol göz hareketleri hafif kısıtlı ve minimal ağrılı; görme keskinliği sağda normaldi, solda değerlendirilemedi. Yoğun postnazal pürülan akıntısı mevcuttu. Lökosit 7.600/mm³, Hb: 11,6 g/dL, Plt: 265.000/mm³, Sedim: 27 mm/s, CRP: 45.7 mg/dL, periferik yaymada %76 parçalı, %14 lenfosit %10 çomak, toksik granülasyonu vardı. Orbital sellülitte yönelik seftriakson, vankomisin, metranidazol başlandı. Orbita BT'de orbital yayılım gösteren, orbita medial rektus kasını laterale iten komplikasyonlu ethmoid sinüzit izlendi. Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi ile alınan doku örneklerinde lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ile karakterize iltihabi granülasyon dokusu izlendi. Semptomlarında gerilemedi, proptozisi giderek arttı ve diplopi gelişti. Post-op 3. günde çekilen kontrol paranazal sinüs BT'de sol etmoid sinüslerde sıvı kolleksiyonunun ve mukozal kalınlaşmanın devam ettiği, sol etmoid sinüzitten köken alarak sol orbitaya doğru subperiosteal apse geliştiği izlendi. Orbita MR'ında sol orbitada sinüzit komplikasyonu olarak gelişmiş subperiosteal apse görünümü ve apse kolleksiyonunun orbita posterior apeksinde optik sinire yaklaşmakta olduğu izlendi, orbital apse drenajı yapıldı. Antibiyotik tedavisine devam edilen hastanın şişliği ve proptozisi geriledi. Kan ve apse drenaj mayi kültürlerinde üremesi olmadı. Şiddetli karın ağrısı gelişmesi üzerine çekilen batın USG'de safra kesesi taşı ve akut apandisit saptandı, apendektomi yapıldı. Tedavisi 3 haftaya tamamlanarak taburcu edildi.

PB-22

Suçiçeği Enfeksiyonunun Komplikasyonları

Onur Çandır¹, Nurşen Belet², Anıl Tapısız², Halil Özdemir², Ergin Çiftçi², Erdal İnce², Ülker Doğru²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Suçiçeği çocukluk çağında sık görülen ve sıklıkla hafif seyirli bir hastalıktır. İmmün sistemi baskılı çocuklarda hastalığın ağırlık derecesi ve komplike olma olasılığı daha yüksektir. Fakat daha önceden herhangi bir hastalığı olmayan immün sistemi sağlam çocuklarda da hastalık ağır seyredebilir ve ölümcül komplikasyonlara yol açabilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, ensefalit, serebellar ataksi, pnömoni, trombositopeni, pansitopeni, hepatit, dissemine suçiçeği ve hepatit suçiçeğine bağlı sık görülen komplikasyonlardır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Suçiçeği komplikasyonu sebebi ile hastanemiz Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları servisine 2000-2009 yılları arasında yatırılarak tedavi gören hastaların dosyalarındaki bilgilerin incelenmesi ile suçiçeğine bağlı komplikasyonların sıklığı değerlendirilmiştir. Çalışmaya immün yetmezliği olan çocuklar alınmamıştır.

BULGULAR: Çalışma süresinde yaşları 6 ay ile 16 yaş arasında değişen 64 hasta kliniğimizde yatarak izlenmiştir. Hastaların 28'inin (%43.7) immün sistemi baskılandığı için çalışmaya alınmamıştır. Çalışmada 36 hastanın bulguları değerlendirilmiştir, bu hastaların 29'u (%80.5) önceden bir sağlık sorunu olmayan çocuklardır, 7 (%19.4) hastada ise önceden var olan kronik hastalık mevcuttu. 36 hastanın 26'sında komplikasyon görüldü. Klinik olarak pnömoni 8 (%30.7), sellülit 7 (%26.9), dissemine suçiçeği enfeksiyonu 2 (%7.6), ensefalit 1 (%3.8), lenfadenit 1 (%3.8), tromboflebit 1 (%3.8), pnömoni-ampiyem 1 (%3.8), akciğer apsesi 1 (%3.8), invazif streptokok enfeksiyonu 1 (%3.8), streptokoksik toksik şok sendromu 1(%3.8), septik artrit 1 (%3,8) ve hemolitik anemi 1 (%3.8) hastada saptandı. Laboratuvar olarak hepatit 13 (%50), trombositopeni 5 (%19.23), hemolitik anemi 1 (%3.8) ve DIC 1 (%3.8) hastada tespit edildi. Dissemine suçiçeği nedeniyle 1 hasta kaybedildi.

SONUÇ: Suçiçeği enfeksiyonu nadir de olsa önceden sağlıklı hastalarda çeşitli komplikasyonlara neden olabilir, yine nadir de olsa ölüme yol açabilir. Bizim hasta grubumuzda önceden sağlıklı olan bir hasta kaybedilmiş ve en sık olarak solunum yolu ve yumuşak doku enfeksiyonları görülmüştür. Suçiçeğine yönelik etkin bir aşı vardır ancak aşı henüz rutin kullanımda değildir. Aşının kullanımı ile suçiçeğine bağlı komplikasyonların ve ölüm olaylarının önüne geçmek mümkün olacaktır.

PB-23**Gelişmekte Olan Ülkelerde Suçiçeği Aşısı Gerekli mi?**

Zahide Yalaki, Ayça Öztürk, M. Ayşin Taşar, Yıldız Dallar

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, Ankara

GİRİŞ: Herpes zoster (HZ), dorsal kök ganglionunda latent olarak kalan VZV'nin reaktivasyonu sonucunda gelişen, bir veya birkaç dermatomu tutan veziküler döküntü ile karakterize bir hastalıktır. Sıklıkla ileri yaşlarda görülür, çocukluk çağında nadirdir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Hastanemiz Çocuk Polikliniğine Ocak-Aralık 2008 yılları arasında döküntü şikayeti ile başvuran ve yapılan fizik muayene sonunda HZ tanısı alan yaşları 12 ay-15 yaş arasında değişen 14 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların daha önceden suçiçeği geçirme öyküleri, suçiçeği aşısı olup olmadıkları, mevcut kronik hastalık, immün yetmezlik, immün supresif ilaç kullanımı, travma, operasyon, radyasyon öyküleri, stres varlığı sorgulandı. Döküntülerinin dermatomal dağılımı belirlendi.

BULGULAR: Herpes zoster tanısı alan 14 hastanın 10'u kız, 4'ü erkekti. Onbir hastada torakal dermatom, 1 hastada lomber, 2 hastada trigeminal tutulum mevcuttu. Trigeminal dermatom tutulumu olan hastalarda göz tutulumu saptanmadı. Hastaların hiçbirine sistemik antiviral tedavi verilmedi, sadece lokal tedavi verildi. Hastaların hiçbirinde komplikasyon gelişmedi.

SONUÇ: HZ, immünsupresyonu bulunmayan sağlıklı çocuklarda da görülebilmektedir ve bu çocuklarda hastalık iyi seyirlidir. Bu çalışmada HZ gelişiminde kolaylaştırıcı etmen olarak stresin önemli bir faktör olabileceği saptandı. Suçiçeği aşılması erken yaşta HZ gelişimini önlemektedir. Özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde suçiçeği enfeksiyonu sık görülmekte ve buna bağlı olarak HZ daha sık, daha küçük yaşlarda görülmektedir. Bu nedenle suçiçeği aşısının gelişmekte olan ülkelerde rutin aşı programına eklenmesi ile çocukluk çağında HZ görülme sıklığında azalma olabileceğini düşünmekteyiz.

PB-24**Kene Isırığı ile Başvuran Olguların Değerlendirilmesi**Solmaz Çelebi¹, Mustafa Hacımustafaoğlu¹, Nurcan Bulur², Meryem Çetin², Deniz Çakır¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ²Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

AMAÇ: Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA), viral hemorajik ateş sendromları arasında yer alan, esas olarak kene ile insanlara bulaşan hastalıktır. Ülkemiz kenelerin yaşamaları için coğrafi açıdan uygun bir yapıya sahiptir. Bu çalışma kliniğimize kene ısırığı nedeniyle başvuran olguların değerlendirmesi amacıyla planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Acil Polikliniğine Nisan-Eylül 2008 tarihlerinde (6 aylık dönemde) kene ısırığı ile başvuran 315 hasta, prospektif olarak Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinden izleme alındı. Olgulardan çıkarılan keneler Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesine tip tayini için gönderildi.

BULGULAR: Olguların 192'si (%60) erkek, 123'ü (%40) kız olup yaş ortalaması 79.5±50.2 ay (5-216) idi. Çocukların öykülerinden kene ısırığının %58.7'sinin bahçede, %22.9'unun piknik alanında ve %18.4'ünün ev içinde olduğu öğrenildi. Kene ısırık bölgesi dağılımı; ekstremiteler %32, gövde %19, baş %18, genital bölge %17 ve boyun %14 olarak saptandı. Kenelerin %64'ü penset, %31'i kenematik ve %5'i punch biyopsisi ile çıkarıldı. Çıkarılan kene sayısı 1 ile 7 arasında değişmekte olup ortalama 1.05±0.4 idi. Başvuru yakınması olarak 1 olguda ateş yüksekliği ve 5 olguda ürtikeryal döküntü vardı. Olguların başvuruda fizik muayenelerinde ısırık yerinde kızarıklık (%3.1), üst solunum yolu enfeksiyon bulguları (%3.1), ürtikeryal döküntü (3.1) ve ateş yüksekliği (%0.3) oranında saptandı. Ateş yüksekliği ile başvuran olgunun KKKA öntanısı ile yatışı yapıldı, yapılan PCR ve ELISA testlerinde KKKA etkeni tesbit edilmedi. Profilaktik tedavi olarak klaritromisin olguların %65'ine, eritromisin %30'una ve doksisisiklin %5'ine başlandı. Başvuruda 3 olguda karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptandı, izlemde normal değerlere indiği gözlemlendi. Takibe alınan olguların klinik ve laboratuvar bulgularında patoloji saptanmadı.

SONUÇ: Kenelerin bulunduğu alanlardan çocukların uzak tutulması ile bulaş önenebilir. Kene ısırığında evde müdahale edilmeden en kısa sürede sağlık kuruluşuna başvurulması ve bu olguların yakın izlemi uygun olacaktır.

PB-25

Kırım Kongo Kanamalı Ateşi Ön Tanısı ile İzlenen Hastalar

Hüseyin Ergün¹, Anıl Tapısız², Ergin Çiftçi², Erdal İnce², Ülker Doğru²

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara

GİRİŞ: Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA), Bunyaviridae ailesinden Nairovirüslerin neden olduğu, insanlarda yüksek mortaliteye neden olabilen bir hastalıktır. Hastalığın klinik bulguları; ateş, kanama ve kas ağrısı ile karakterizedir. Laboratuvar olarak; karaciğer enzimleri, laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin fosfokinaz (CPK) düzeylerinin yükselmesi ve kanama testlerinin uzaması dikkat çekmektedir. Hastalığın erken tanısı ve destekleyici tedavisi çok önemlidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Haziran 2006-Ağustos 2008 tarihleri arasında KKKA ön tanısı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde yatırılarak izlenen hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: KKKA ön tanısı ile 9 hasta hastaneye yatırıldı. Hastaların yaş ortalaması 6.8 yaştı (2-13 yaş). Hastaların hepsinde kene ısırma öyküsü vardı. Kene ısırması ile klinik bulguların başlaması arasındaki geçen süre ortalama 3.5 gündü (1-7gün). Başvuru yakınmaları 6 hastada ateş, 4 hastada bulantı-kusma, 2 hastada döküntü, 1 hastada da burun kanamasıydı. Laboratuvar olarak; 6 hastada lökopeni, 5 hastada trombositopeni, 3 hastada CRP yüksekliği, 4 hastada kanama testlerinde uzama saptandı. Dört hastanın karaciğer enzimleri, 2 hastanın CPK, 2 hastanın da LDH değerleri normalden yüksek bulundu. Hastaların tamamına destekleyici tedavi verilirken, 8 hastada da ribavirin tedavisi kullanıldı. Keneleri çıkarılıp laboratuvara gönderilen 4 hastanın 3'ünde kenelerin Hyalomma marginatum marginatum türünden olduğu öğrenildi. Bir hastada hem serolojik olarak hem de PCR ile, 1 hastada serolojik olarak ve 1 hastada da PCR ile KKKA tanısı doğrulandı. Hastalar tedaviye yanıt vererek 4-13 günlük hastane yatışı sonunda taburcu edildi.

SONUÇ: Ülkemizde 2002 yılından beri KKKA vakaları bildirilmektedir. Bu bildiriye de klinik ve laboratuvar bulguları KKKA'ni düşündürülen özellikle de yakın zamanda kene ısırması ya da endemik bölgelerde bulunma öyküsü olan hastaların hastaneye yatırılarak yakın izleminin önemli olduğu vurgulanmak istenmiştir.

PB-26

Ensefalit Tanısı ile İzlenen Hastalarımızın Değerlendirilmesi

Halil Özdemir¹, Anıl Tapısız¹, Ergin Çiftçi¹, Erdal İnce¹, Tanıl Kendirli², Suat Fitöz³, Serap Tıraş Teber⁴, Gülhis Deda⁴, Ülker Doğru¹

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ²Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, ³Radyodiagnostik Anabilim Dalı, ⁴Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ: Ensefalit, daha çok çocuklar ve genç erişkinlerde görülen ve küçük çocuklarda daha şiddetli seyreden bir hastalıktır. Bu çalışmada son 9 yıl içinde takip ettiğimiz ensefalitli olgularımızın etiyolojik ajanlar, klinik tablo ve prognoz yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Çocuk Nörolojisi Bilim Dallarını ile Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2000-2008 yılları arasında ensefalit tanısı ile yatırılıp tedavi edilen 26 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi.

BULGULAR: Hastaların ortanca yaşı 90 ay (5 ay-15 yıl) ve erkek/kız oranı 1.88 idi. Başvuru sırasındaki en sık yakınmalar ateş (%85), bilinç değişiklikleri (%77), konvülsiyon (%62), başağrısı (%58) ve kusma (%54) olarak tespit edildi. Fizik incelemede hastaların %42'sinde ense sertliği, %31'inde Kernig belirtisi ve %38'inde Brudzinsky belirtisi pozitif. Hastalarda saptanan etkenler; kabakulak virüsü (4 hasta), kızamıkçık virüsü (4 hasta), Epstein Barr virüsü (3 hasta), HSV tip 1 (2 hasta), sitomegalovirüs (1 hasta), kızamık virüsü (1 hasta) ve enterovirüs (1 hasta) idi. On hastada ise etken saptanamadı. Üç hasta akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) olarak değerlendirildi. Hastaların 17 tanesinin (%65) kranial MRG'si çekildi; normal bulgular (7 hasta), sağ medial temporal lob-parahipokampal lokalizasyonu kortikal-subkortikal bölgeyi ilgilendiren, T2AG'lerde ödem ile uyumlu hiperintens sinyal değişiklikleri (2 hasta), bilateral posterior talamusta T2AG'lerde simetrik hiperintens sinyal değişiklikliği (2 hasta), simetrik olarak talamus, bazal ganglionlar, serebeller pediküller ve beyin sapı posterior kesimlerde T2AG'lerde simetrik hiperintens sinyal değişiklikliği (2 hasta), medulla, pons ve mezensefalonda hiperintens alanlar (2 hasta), korpus kallozumda, temporal ve oksipital hornlar çevresinde periventriküler beyaz cevherde intensite artışı (1 hasta) ve sağ presantral gyrusta hiperintens nodüler görünüm (1 hasta) saptandı. Hastaların 18 tanesine (%69) IV asiklovir verildi. Hastaların median hastanede yatış süresi 8 gün (4-33 gün) idi. Hastaların 9 tanesinde (%35) komplikasyon gelişti; uygunsuz ADH sendromu (2 hasta), epilepsi (2 hasta), hidrosefali (1 hasta), davranış bozukluğu (1 hasta), "Alice Harikalar Diyarında" sendromu (1 hasta) herniasyon (1 hasta) ve silik santral fasial paralizi-silik sol hemiparezi (1 hasta) görüldü. Enterovirüs ensefaliti geçiren 1 hasta (%3.8) ise kaybedildi.

SONUÇ: Bu çalışmanın sağladığı verilerin ülkemizdeki ensefalitli çocukların izlemine katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

PB-27**Akut Meningoensefalit Tablosu ile Başvuran Bir Griscelli Sendromu Olgusu**

Olca Yasa, Sema Saltık, Müferret Ergüven, Mehriban Karadoğan, İbrahim Turan

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul

GİRİŞ: Griscelli sendromu otozomal resesif geçişli nadir bir hastalık olup, açık ten rengi, gümüş grisi saçlar, tekrarlayan ateş atakları ve enfeksiyonlarla karakterizedir. Sendromda ayrıca değişik derecelerde immün yetersizlik ve geniş bir spektrum içerisinde nörolojik bozukluklar görülebilir.

OLGU: Gözlerde kayma, dengesizlik şikayetleriyle başvuran 4 yaşındaki kız hastanın öyküsünden, şikayetlerinin iki ay önce başladığı, o dönemde ateş şikayeti de olan hastanın yapılan tetkiklerinde pansitopeni, hepatosplenomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hiperbilirubinemi ve plörezi saptandığı öğrenildi. Hastamız 3. dereceden akraba anne-babanın ilk çocuğu idi. Genel sistem muayenesinde gümüş grisi saç ve kaşlar, gözlerde parsiyel nöbet, ağır motor gerilik ve ataksisi olduğu görüldü. Ateşi 37°C (aksiller), diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde; Hb: 12.8 g/dL, hct: 38.8%, lökosit: 5800/mm³, trombosit: 233000/mm³, Sedimentasyon: 17 mm/s, C reaktif protein: negatif, serum ferritin: 305.7 ng/dL, serum fibrinojen: 424.1 mg/dL bulundu. Serum biyokimyası normaldi. İmmunoglobulin düzeyleri yaşa göre normal değerlerdeydi. Beyin omurilik sıvı incelemesinde hücre 75/mm³ (%90 lenfosit), 2/mm³ eritrosit, protein: 123 mg/dl, glikoz: 42 mg/dl, SKŞ: 78 mg/dl idi. BOS kültürü sterildi. Serumda viral serolojik belirteçleri negatifti. Kranial MR'ında infratentorial, supratentorial yaygın pial subaraknoidal sinyal artışı ile karakterize leptomeningeal tutulum ve sekonder gelişmiş hafif derecede triventriküler hidrosefali değişiklikleri saptandı.

Meningoensefalite yönelik seftriakson ve asiklovir tedavisi başlanan hastada fenotipik özellikleri ve nörolojik tutulumu ile Griscelli sendromu düşünüldü. Taniya yönelik olarak bakılan saç telinin ışık mikroskopik görüntüsünde saç gövdesi boyunca pigment kümeleri saptandı. Genetik inceleme için saç ve kan örneği Paris'teki özel bir laboratuvara gönderildi. Antiepileptik ve destek tedavileri ile konvülsiyonları kontrol altına alınan ve şuuru açılıp nörolojik bulguları düzelen hasta oral metilprednison ve siklosporin tedavisi ile taburcu edildi ve kemik iliği transplantasyonu için uygun merkezlere yönlendirildi.

PB-28**Hiper IgE Sendromlu Olguda JC Virus Enfeksiyonuna Bağlı Progresif Multifokal Lökoensefalopati**

Ayşe Metin, Aydan Değerliyurt, Saliha Kopan, Yavuz Köker, Hasan Tezer, Nilgün Çakar

Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

GİRİŞ: Poliyomaviruslardan JC virus, Papovaviridae ailesine mensup, küçük (45 nm), zarfsız, çift sarmal sirküler DNA virusudur. Virusun reaktivasyonu sadece immünosupresif tedavi alan hastalarda gösterilmiştir. Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML) de JC virusun neden olduğu fatal demiyelinizan bir hastalık olup sadece immünkompromize bireylerde ortaya çıkar. Biz burada BOS ve serum JC virus PCR analizi ile etyolojisi ispat edilen bir PML tablosunda prezante olan bir konjenital immün yetmezlik (OR-Hiper IgE Sendromu) olgusunu sunacağız. Bu olgu literatürde JC virusa bağlı PML gösteren ilk HIES olacaktır.

OLGU: Beş yaşında erkek çocuk yürüyememe, konuşma kaybı, ekstremitelerde titreme ve kasılma ile getirildi. Yenidoğan döneminden beri yaygın kaşıntılı dermatit, besin alerjileri nedeniyle steroid ve pimekrolimuslu kremler kullanmıştı. Erken bebeklikten itibaren sık akciğer enfeksiyonları geçirmişti. 2 yaşına kadar mental motor gelişimi normal olan hastanın son 6 ay içinde hızla ilerleyen motor gerilemesi görme, iştme, konuşma ve ciddi spastisite ile sonuçlanmıştı. Soy geçmişinde akrabalık, kardeş ölümleri ve HIES tanısı alan bir kardeş vardı. Fizik incelemede genel durum kötü, bilinç açık, koopere, oriente olmayan hasta ayakta duramıyor, yürüyemiyor, konuşmıyor, huzursuz, devamlı ağlıyordu. Cilt kuru, tüm vücudunda atopik lezyonlar ve likenifikasyon vardı. Nörolojik muayenede ekstremitelerde kaslarında spastisite nedeniyle tüm hareketler kısıtlı, DTR 3+ hiperaktif, Babinski ve klonus +, ekstremitelerde myoklonik titremeler vardı. BOS ve serumda JCV-PCR pozitifliği ve 6 ay ara ile çekilen 2 MRI'da beyaz cevherde progresyon gösteren intansiteler ile konan PML radyolojik tanısı, klinik ve laboratuvar bulguları ile tipik olan HIES ve kronik anti atopik topikal tedavi zemininde geliştiğini düşündürdü.

PB-29

Primer Serebral Kist Hidatik: Olgu Sunumu

Ömer Kılıç¹, Yıldız Camcıoğlu¹, Necla Akçakaya¹, Haluk Çokuğraş¹, F. Ataseven¹, R. Dashti², B. Abuzayed²
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Enfeksiyon-İmmünoloji-Allerji Bilim Dalı, ²Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: *Echinococcus granulosus*'un neden olduğu kist hidatik daha çok karaciğer (%50-70) ve akciğere (%20-30), daha az sıklıkta beyin, kalp ve kemik gibi diğer organlara (%10) yerleşir. Serebral kist hidatik oldukça nadir olup olguların %0.9-4'ünü oluşturur. Olguların %50-75'i pediyatrik yaş grubunda görülür. Kistler genellikle tek, supratentoryal ve intraparakimildir. Kistler genellikle orta serebral arterin beslediği alanlarda yerleşim gösterir. Ülkemiz gibi hidatik hastalığın endemik olduğu bölgelerde fokal nörolojik belirtiler ile gelen hastaların ayırıcı tanısında serebral hidatik hastalık düşünülmelidir. Fokal nörolojik bulgular ile başvuran ve serebral kist hidatik saptanan 5 yaşındaki kız çocuğu, hastalığın önemini vurgulamak için sunulmuştur.

OLGU: 5 yaşında kız hasta on gündür devam eden halsizlik, uyuklama ve son üç gündür beri olan çift görme, sol gözde içe kayma, dengesiz yürüme şikayeti ile getirildi. Fizik muayenesinde bilinci açık, alt ekstremitelerde bilateral tendon refleksleri artmış, kas gücü 3/5 idi. Sol gözde içe kayma, çift görme ve bilateral papilödem vardı. Rutin laboratuvar testleri normaldi. Beyin tomografisinde sağ frontotemporal bölgede 10x10x9 cm çapında kistik lezyon tesbit edildi. Akciğer tomografisi, batin ultrasonografisi ve ekokardiyografisi normaldi. Kist hidatik için hemaglütinasyon testi negatif bulundu. Ameliyata alınan hastadan içi sıvı dolu, içerisinde küçük beyaz taneciklerin olduğu şeffaf duvarlı kist eksize edildi. Alınan materyalin histopatolojik incelemesi kist hidatik ile uyumlu bulundu. Vücudun diğer bölgesinde hidatik kist saptanmayan hastaya çocukluk çağında ender rastlanan primer serebral kist hidatik tanısı konuldu. Albendazol (15 mg/kg/gün, 2 dozda) tedavisi başlandı. Operasyondan iki gün sonra sol gözdeki içe kayma, on gün sonra kas gücü ve yürümesi normale döndü. Beş aylık izleminde herhangi bir sorun gözlenmedi.

PB-30

Refrakter Kawasaki Hastalığı: Olgu Sunumu

Melike Keser¹, Şerife Karaçal¹, Derya Çimen², Hasibe Uygun¹

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Konya

GİRİŞ: Kawasaki hastalığı daha çok beş yaş altı çocukları etkileyen akut, kendi kendini sınırlayan ve nedeni bilinmeyen bir vaskülitir. Tanı konur konmaz intravenöz immünglobülin ve aspirin tedavisi başlanmalıdır. Hastaların çoğu tedaviye 48 saat içinde yanıt verirken, %5-10 kadarı ise yanıt vermez. Bu hastaların tedavisi konusunda fikir birliği yoktur.

OLGU: 7 yaşında kız hasta beş gündür düşmeyen ateş, boynun sağ tarafında şişlik, ciltte döküntü, gözlerde kızarıklık yakınmaları ile başvurdu. FM'de ateş 38,5°C, dudaklarda kızarıklık ve çatlamlar, çilek dil görünümü, ağız içi mukoza ve dilde kızarıklık, aft, bilateral bulber konjonktivit, sağ ön servikal bölgede 2x2 cm LAP, yaygın eritamatöz döküntü, el-ayak sırtlarında ödem gözlemlendi. BK: 19.900/mm³, Htc: %35.2, Plt: 304.000/mm³, sedim: 44 mm/s, CRP: 84 mg/L idi. EKO'sunda koroner arter tutulumu saptanmadı, eser MY vardı. 2 g/kg/doz IVIG (12 saatlik infüzyon) verildi ve 80 mg/kg/gün dört dozda aspirin başlandı. IVIG tedavisi sonrasında 48. saatte ateşi hala devam eden hastaya ikinci doz IVIG uygulandı. Hastanın yatışının yedinci gününde çilek dil, bulber konjonktivit, cilt döküntüleri düzeldi, lenfadenopatisi geriledi, trombositoz gelişti. FM'sinde MKO'ta 1-2/6 üfürüm ortaya çıkan hastanın kontrol EKO incelemesi normaldi. Hastanın kan, idrar, boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Ancak takibinin sekizinci gününde hala ateşi devam eden hastaya 30 mg/kg/gün üç gün metilprednizolon verilmesi planlandı. Steroid tedavisinin ilk gününde hastanın ateşi düştü. Takibimizde ateşi olmayan ve klinik bulguları tamamen düzelen hasta antitrombotik dozda aspirin tedavisiyle taburcu edildi. Kontrolde el ve ayaklarda soyulmalar izlendi. Tedavinin 6 ve 8. haftalarındaki EKO incelemeleri normaldi. Sekizinci haftanın sonunda akut faz reaktanları normal olan hastanın aspirin tedavisi kesildi.

PB-31**Osteoartiküler Brusellozlu Üç Olgu**Nurşen Belet¹, Nurel Inan Aydemir¹, Gülnar Şensoy¹, Mustafa Bekir Selçuk²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, ²Radyoloji Anabilim Dalı, Samsun**GİRİŞ:** Bruselloz ülkemizde endemik olan zoonotik bir hastalıktır. Burada bruselloza bağlı kalça ve sakroiliak eklem tutulumları olan üç olgu sunulmuştur.**OLGU 1:** 19 aylık, erkek hasta, bir aydır düşmeyen ateş, sol bacak üzerine basamama ile başvurdu. Aile hayvancılıkla uğraşıyordu. Muayenesinde ateş, sol kalça eklemde hiperemi, şişlik, hareket kısıtlılığı vardı. BK: 8730/mm³, ESR: 38 mm/s, CRP: 27mg/L idi. Brusella serum aglütinasyon titresi (SAT): 1/80 idi, kan kültüründe *Brucella mellitensis* üredi. Kalça MRG'si septik artrit ile uyumluydu. TMP/SMX, rifampisin, streptomisin tedavisinin 5. gününde kalça eklem hareketleri her yöne serbestti ve ateşi düşmüştü.**OLGU 2:** 13 yaşında erkek hasta, sol kalça ağrısı, sol ayağının üzerine basamama ile başvurdu. Aile hayvancılıkla uğraşıyordu. Muayenesinde bilateral sakroiliak bölge ve kalça palpasyonla ağrılı ve hareket kısıtlılığı vardı. BK: 5330/mm³, CRP: 48,6 mg/L, ESR: 62mm/s, SAT: 1/640 idi. Kalça MRG'ında bilateral sakroiliak eklemde iliak tarafında diffüz ödem saptandı. Doksisisiklin, streptomisin, rifampisin tedavisinin 12. gününde eklem hareketlerinde kısıtlılık kayboldu, yürüyerek taburcu oldu.**OLGU 3:** 16 yaşında erkek hasta, bir aydır olan sol kalça eklemde ağrı, ateş, yürüyememe ile başvurdu. Çobanlık yapan hastanın sol kalça eklemde ağrı, hassasiyet, hareket kısıtlılığı mevcuttu. BK: 5210/mm³, ESR: 62mm/s, CRP: 34 mg/L, SAT: 1/160 idi. Kalça MRG'ında sol femur başında düzensizlik ve eklem boşluğunda sıvı artışı saptandı. Doksisisiklin, rifampisin, streptomisin tedavisinin 11. gününde sol bacakta hafif aksama dışında yakınması yoktu. Tedavinin 4. haftasında tekrar ağrı, yürüyememe, ateş ve terleme ile başvurdu. Alınan SAT: 1/320 idi. Tekrarlanan kalça MRG'ı sol kalça aritiri olarak yorumlandı ve kalça eklemine drenaj uygulandı. Eklem ağrısı, hareket kısıtlılığı kayboldu. Taburcu edildiğinde aksayarak yürüyordu.**SONUÇ:** Üç olgu nedeniyle eklem yakınmaları ile başvuran çocuklarda brusellozun düşünülmesi gerektiği vurgulanmıştır.**PB-32****Haemophilus influenzae Tip b Aşılması Yapılan Çocuklarda İnvaziv Haemophilus influenzae Enfeksiyonları**Çağlar Ödek¹, Anıl Tapısız², Ergin Çiftçi², Figen Doğu³, Haluk Güriz⁴, Erdal İnce², Ülker Doğru²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,³Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı, ⁴Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara**GİRİŞ:** *Haemophilus influenzae* türleri bakteriyemi ve menenjit gibi invaziv enfeksiyonların önde gelen etkenlerindedir. *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) aşılması sonrasında invaziv Hib enfeksiyonlarının sıklığında düşüş gözlenmiştir. Ancak aşılanmış çocuklarda invaziv *H. influenzae* enfeksiyonları görülebilmektedir.**OLGU 1:** 18 aylık erkek hasta ateş, huzursuzluk, kusma yakınmalarıyla başvurdu. Dört gündür otitis media tanısıyla amoksisilin-klavulonik asit almaktaydı. Hasta değerlendirildiğinde uykuya meyilliydi, ense sertliği vardı. Laboratuvar incelemelerinde BK: 13 100/mm³, ESH: 104 mm/saat, CRP: 15.2 mg/dL idi. Lomber ponksiyonda BOS hücre sayısı: 430 lökosit/mm³, glukoz: 42 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 117 mg/dL), protein: 31.5 mg/dL idi. İlk başvuruda alınan kan kültüründe Hib üredi. BOS kültüründe üreme olmadı. Hib menenjitisi tanısıyla 2 gün deksametazon ve 10 gün seftriakson tedavisi verildi. Üç doz Hib aşılmasına karşın invaziv enfeksiyon gelişmesi nedeniyle immün yetmezlik açısından tarandı ve serum IgG ve IgA düzeylerinin düşük olduğu görüldü. Hasta süt çocukluğunun geçici hipogamaglobulinemisi tanısıyla izleme alındı.**OLGU 2:** 18 aylık kız hasta ateş, huzursuzluk yakınmalarıyla başvurdu. Muayenesinde enfeksiyon odağı yoktu, laboratuvar incelemelerinde BK: 18 000/mm³, ESH: 80 mm/s, CRP: 7.9 mg/dL idi. İM seftriakson tedavisi başlanan hastanın kan kültüründe *H. influenzae* tip a üredi. Tedavisinin 3. gününde mastoidit tablosu gelişti. Miringotomi yapıldı ve seftriakson tedavisi 10 güne tamamlanıp oral amoksisilin-klavulonik asit ile devam edildi. Öz geçmişi sorgulandığında 3 doz Hib aşısının yapılmış olduğu öğrenildi.**SONUÇ:** Bu iki olguyla Hib aşılması yapılan çocuklarda da invaziv *H. influenzae* enfeksiyonlarının görülebileceğinin önemini vurgulamak istedik.

PB-33

Stafilokoksik Haşlanmış Deri Sendromu: Üç Olgunun Sunumu

Murat Tanyıldız¹, Halil Özdemir², Anıl Tapısız², Nilüfer Galip¹, Ergin Çiftçi², Tanıl Kendirli³, Erdal İnce², Ülker Doğru²
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ³Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara

GİRİŞ: Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu (SHDS), *Staphylococcus aureus* tarafından salgılanan eksofoliyatif toksinler aracılığıyla oluşan eritem ve sonrasında epidermin yüzeyel katmanlarının yaygın ayrılması ile karakterize epidermolitik bir hastalıktır. Burada SHDS tanısı ile izlediğimiz üç hasta sunulmaktadır.

OLGU 1: 10 aylık kız hasta, üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ardından boyun bölgesinden başlayıp tüm vücuda yayılan ve büllöz karakter kazanıp soyulmaya başlayan lezyon yakınması ile başvurdu. Hasta SHDS tanısıyla YBÜ'ne yatırıldı. Taşikardisi dışında vital bulguları stabildi. Sırtta daha belirgin olmak üzere tüm vücutta yaygın eritemli ve soyulan cilt lezyonları mevcuttu. Nikolski fenomeni pozitif. Orofarinks hiperemik ve tonsillerde kripler vardı. BK: 8200/mm³, ESH: 12 mm/s ve CRP: 0.73 mg/dL idi. Lokal bakım tedavisi yanında hastaya sefoperazon-sulbaktam ve teikoplanin başlandı. Boğaz kültüründe normal boğaz florası elemanları üredi. Yatışının 4. günü cilt lezyonları geriledi. Teikoplanin ve sefoperazon-sulbaktam tedavileri kesilerek oral ampisilin-sulbaktam ve lokal bakım tedavileri ile taburcu edildi.

OLGU 2: 24 aylık kız hastanın başvurudan yaklaşık 2 hafta önce sol boyun bölgesinde sivilce şeklinde cilt lezyonu çıkmış ve kaşınmasıyla cilt bütünlüğü bozulmuş. Sonra 38.5°C ateş ile birlikte önce ağız çevresinde olmak üzere koltuk altı, üst gövde ve bez bölgesinde hiperemik lezyonları çıkmış. SHDS ön tanılarıyla servisimize yatırılan hastanın başvurusunda genel durumu iyi ve vital bulguları stabildi. Boyunda, üst gövdede, bez bölgesinde ve ağız çevresinde basmakla solan eritematöz maküler lezyonlar vardı. Orofarinks hiperemik ve tonsillerde kripleri vardı. Akut faz reaktanlarından BK: 14900/mm³, ESH: 22 mm/s ve CRP: 0.44 mg/dl idi. IV ampisilin-sulbaktam başlandı. İzlemde kızarıklık olan bölgelerde deskuamasyon gözlemlendi. Boğaz kültüründe *S. aureus* üredi. Genel durumu düzelen hasta oral amoksisilin-klavulanik asid tedavisiyle taburcu edildi.

OLGU 3: Üç buçuk aylık erkek hasta solukluk, kusma ve iştahsızlık yakınması ile başvurdu. Fizik incelemesinde fiziksel gelişme geriliği, taşikardi, takipne, yaygın gode bırakan ödem ve hepatomegali saptandı. Tam kan sayımında Hb: 7.5 g/dL, BK: 13100/mm³, Plt: 287000/mm³ idi. Kan biyokimyasında total protein: 2.4 g/dL, albumin: 1.0 g/dL, AST: 47 U/L, ALT: 30 U/L ve GGT: 158 U/L idi. Akut faz reaktanlarından CRP: 3.7 mg/dL ve ESH: 10mm/s idi. İdrar incelemesinde lökositüri vardı. Hasta İYE ve malnütrisyon ön tanılarıyla yatırıldı. Ertesi gün ateş ve genel durum bozukluğu nedeniyle hastanın sepsis olabileceği düşünülerek YBÜ'ne alındı, ampirik olarak teikoplanin ve sefotaksimden oluşan antibiyotik tedavisi ile destek tedavileri başlandı. Kan ve idrar kültüründe ESBL (+) *E. coli* ürettiği için antibiyotik tedavisi meropenem olarak değiştirildi. Tedavi ile genel durumu ve laboratuvar bulguları düzelen hastada meropenem tedavisinin 5. gününde ağız çevresinde ve ekstremitelerinin fleksör yüzlerinden başlayan, eritemli zeminde büllöz lezyonlar ortaya çıktı. Lezyonlar kısa zamanda tüm vücuda yayıldı. Nikolsky bulgusu pozitif. Bu bulgularla birlikte sarılık giderek belirginleşti, aşırı derecede huzursuzluk ve kanama testlerinde bozulma ortaya çıktı. Tedaviye teikoplanin ve lipozomal amfoterisin B eklendi. Deri bakımı için topikal gümüş sulfadiazin ve fusidik asit kullanıldı. Hastaya yapılan cilt biyopsisi SHDS ile uyumlu olarak saptandı. Deri lezyonları 1. haftadan sonra iyileşmeye başladı ve tamamen düzeldi.

SONUÇ: SHDS, stafilokokların eksofoliyatif toksinine bağlı olarak ortaya çıkan, sıklıkla süt çocuğu ve 5 yaş altı çocuklarda görülen, deride yaygın büller ve soyulmayla karakterize klinik tablodur. Hastalığın kesin tanısı bizim olgumuzda olduğu gibi cilt biyopsisiyle konulmaktadır. Tedavide antibiyotik tedavisinin yanı sıra sıvı-elektrolit dengesinin korunması ve sekonder enfeksiyonlardan koruma amacıyla lokal bakım kurallarına dikkat edilmesi büyük önem taşımaktadır.

PB-34

Acinetobacter baumannii: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Önemli Bir Enfeksiyon Etkeni

Hüseyin Ergün¹, Tanıl Kendirli², Anıl Tapısız³, Halil Özdemir³, Ergin Çiftçi³, Erdal İnce³, Haluk Güriz⁴, Ülker Doğru³
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi, ³Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ⁴Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Ankara

GİRİŞ: *Acinetobacter baumannii*, gram negatif, non fermentatif bir mikroorganizmadır. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması, entübasyon, santral venöz kateter yerleştirilmesi gibi yabancı cisim kullanımını gerektiren işlemlerin sık yapılması gibi nedenler ile yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan nozokomiyal enfeksiyon etkenlerindedir. Antibiyotiklere yüksek oranda direnç bulunması, yoğun bakımda yatış süresini, maliyeti ve mortalite oranlarını artırıyor olmaları ciddi sorun oluşturmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2008-Şubat 2009 tarihleri arasında izlenen hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmış, *A. baumannii* üremesi olan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Araştırma süresi içinde ünitemizde yatarak tedavi gören 236 hastadan 15'inde *A. baumannii* üremesi oldu. Hastaların yaş ortalaması: 4.6 (2 ay-16 yaş) idi. Bu hastalardan 9'u ventilatör ilişkili pnömoni, 4'ü sepsis tanısı ile tedavi edilirken, 2 hastadaki üreme kolonizasyon olarak kabul edildi. Beş hastada *Acinetobacter* dışında diğer mikroorganizmalarında ürediği gözlemlendi. Hastaların %40'ında primer ya da sekonder immün yetmezlik, %86'sında önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttu. Kolistinin bu mikroorganizmaya karşı en duyarlı antibiyotik olduğu görüldü. Hastalarımızda kolistin duyarlılığı %100 olarak tesbit edildi. Bu duyarlılık oranları sefoperazon-sulbaktam için %70, ampicilin-sulbaktam için %39, imipenem için ise %21 olarak bulundu. Enfeksiyon olarak kabul edilen 13 olgunun 8'inde tedaviye yanıt alınırken, ventilatör ilişkili pnömoni tanısı alan 9 hastadan 3'ü, sepsis nedeniyle izlenen 4 hastadan 2'si kaybedildi.

SONUÇ: *A. baumannii*, YBÜ'nde yatan hastalarda ciddi enfeksiyon yapabilen fırsatçı bir mikroorganizmadır. Antibiyotiklere karşı direnç gelişimi en önemli sorundur. Kolistin ve sulbaktam içeren antibiyotiklere duyarlılık yüksek olup tedavide tercih edilebilirler. Yoğun bakımda yatan hastalarda koruma önlemlerine dikkat edilmesi de büyük önem taşımaktadır.

PB-35

Mikoplazma Enfeksiyonuna Bağlı Gelişen Stevens-Johnson Sendromu: Olgu Sunumu

Deniz Kulak Gedik¹, Ayper Somer¹, Bahar Budan¹, Dicle Şener¹, Ömer Devecioğlu², Nuran Salman¹
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, ¹Pediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ²Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Stevens-Johnson sendromu akut, genelde kendini sınırlayan, ciddi, vezikülobüllöz, deri lezyonlarının yanı sıra en az 2 adet mukozal alanın tutulduğu bir hastalıktır. Patogenezi; dermis ve konjunktival stromada toksik metabolitlere karşı oluşan immün kompleksler birikmektedir. Herpes simpleks virüs, Streptokok, Adenovirüs, Mikoplazma gibi mikroorganizmalar, sulfonamid, antikonvülzanlar, salisilat, ampicilin gibi ilaçlar tetiklemektedir. Simetrik, eritematöz papüllerle başlayıp, zamanla ortada vezikül ve çevresinde halka oluşan hedef şeklindeki lezyona eritema multiforme minör denilmekte ve mukozal lezyonlar eklenince; Stevens-Johnson eş değeri olan eritema multiforme major oluşmaktadır. Destek tedavi ve ağır vakalarda sistemik kortikosteroid önerilmektedir.

OLGU: 5 yaş 3 aylık kız olgu, 10 gün önce başlayan yüksek ateş nedeniyle sefprozil; ateş devam edince fizik bakı, pozitif akut faz reaktanları ve akciğer grafisi ile alt lob pnömonisi saptanarak seftriakson tedavileri almış. Bu tedavinin birinci günü tüm vücudu saran palpabl purpurik döküntüleri nedeniyle yatırılarak teikoplanin, sefuroksim aksetil ve prednisolon tedavileri başlanmış. Ancak mukozal lezyonları da gelişince hastanemize gönderilen hastanın fizik bakışında; postnazal pürülan akıntı, orofarenks ve genital bölgede erode membranlı lezyonlar, gövdede daha yoğun, tüm vücutta palpabl, ortası daha koyu veziküler veya erode, etrafı halka tarzında soluk, hedef tarzı lezyonlar mevcuttu. Laboratuvar incelemelerinde akut faz reaktanları negatif idi ve akciğer grafisi bulguları düzelmişti. Dermatoloji konsültasyonu ile Stevens-Johnson sendromu düşünülerek aldığı antibiyotikler kesildi ve prednisolon 2 mg/kg/gün dozunda devam edildi. Mikoplazma birlikteliği sık olduğundan klaritromisin, lezyonları için skatrisan ve antiseptik pomadlar, seyrinde konjunktivit de geliştiğinden fusidik asit kullanıldı. Alınan biyopsi Stevens-Johnson ile uyumlu geldi ve Mikoplazma IgM pozitif saptandı. Tedavinin 5.günü tüm lezyonları düzelen hasta ayaktan izlem için taburcu edildi.

SONUÇ: Olgu Stevens-Johnson sendromunun tipik lezyonunu, Mikoplazma ile sık birlikteliğini ve tetikleyici faktörlerin uzaklaştırılmasının ilk tedavi olduğunu vurgulamak için sunuldu.

PB-36

Asemptomatik Konjenital Sitomegalovirus Enfeksiyonunda Valgansiklovir Tedavisinin İşitme Kaybı Üzerindeki Etkisi

Dilek Yılmaz Çiftdoğan, Süleyman Nuri Bayram, Fadıl Vardar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir

GİRİŞ: İntrauterin enfeksiyonlar içinde en sık görülen CMV enfeksiyonunun sadece %10-15'i semptomatiktir. Konjenital CMV enfeksiyonu, çocukluk çağında genetik olmayan sensörinöral işitme kayıplarının (SNİK) önemli bir nedenidir.

OLGU: Fimozis nedeniyle başvurdukları sağlık kuruluşunda transaminaz yüksekliği saptanan olgunun yapılan incelemelerinde CMV IgM ve IgG pozitifliği saptanması üzerine 38 günlük olgu kliniğimize yönlendirildi. Yenidoğan döneminde herhangi bir yakınma ve bulgusunun olmadığı öğrenilen olgunun vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi 50-75 persantil eğrileri arasında idi. Sistem muayeneleri olağan olan olgunun laboratuvar incelemesinde ALT: 198 IU/L, AST: 192 IU/L saptanırken, direk ve indirek bilirubin, GGT, glukoz, total protein ve albumin değerleri normal sınırlarda idi. Serolojik incelemede CMV IgM ve IgG pozitifliği olan olgunun CMV pp65 antijenemisi 44 hücre/200 000 hücre ve CMV DNA PCR 600 kopya/mL olarak belirlendi. Olgunun CMV IgG avitide indeksi %42, annesinin ise %44 olarak saptandı. Beyin bilgisayarlı tomografisi normal olan olgunun beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller odyometrisi (BERA)'nde sağda 35 dB işitme eşiği saptanırken, solda 55 dB işitme eşiği saptandı. Asemptomatik konjenital CMV enfeksiyonu düşünülen olguya ilk 10 gün gansiklovir (5 mg/kg/doz 2 dozda, İ.V.) ve devamında valgansiklovir (15 mg/kg/doz, 2 dozda, P.O.) tedavisi başlandı. Valgansiklovir tedavisinin 4. gününde olgu taburcu edildi. Valgansiklovir tedavisi 5 haftaya tamamlandı. Tedavi sonunda CMV pp65 antijenemisi saptanmayan olgunun 6. ayındaki BERA incelemesinde sağ kulaktaki işitme eşiği 35 dB, solda 40 dB saptanırken, 12. aydaki işitme eşik değerleri normal sınırlardaydı.

TARTIŞMA: Konjenital CMV enfeksiyonunda görülen SNİK ilerleyici karakterdedir. Semptomatik olgularda yenidoğan döneminde kullanılan gansiklovir tedavisi ile genellikle SNİK üzerinde olumlu sonuçlar elde edilmektedir. Ancak, SNİK'a neden olabilen asemptomatik grupta anti-viral tedavi halen tartışmalıdır. Konjenital CMV enfeksiyonu tedavisinde santral sinir sistemi tutulumu olan olgularda gansiklovir tedavisinin düşünülmesini önerilmektedir. Ancak bu tedavi ile olgu parenteral tedavi için hastaneye yatırılmakta ve yatış sürecinde hastane enfeksiyonu ve katater enfeksiyonu riski ortaya çıkmaktadır. Ancak, oral alımı sonrasında hızla vücutta gansiklovire metabolize edilen, gansiklovirin L-valyl esteri olan valgansiklovir hastane yatış süresini azaltıp, gelişebilecek bu riskleri azaltabilir. Olgumuz tedavisinin 14. gününde valgansiklovir tedavisi ile taburcu edildi. Olgumuzdaki işitme kaybı izleminde belirgin olarak geriledi ve 12. ayda işitme eşikleri normal sınırlarda saptandı.

SONUÇ: Asemptomatik konjenital CMV enfeksiyonu, çocukluk çağında SNİK'larının önemli bir nedenidir. Valgansiklovir tedavisi ile konjenital CMV enfeksiyonuna bağlı gelişen SNİK'nın gelişimi ya da ilerlemesi engellenebilir. Ancak, konjenital CMV enfeksiyon tedavisinde valgansiklovir kullanımı ile ilgili yapılacak geniş olgu sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

PB-37

A Grubu Beta Hemolitik Streptokokların Yeni Tanımlanan Marifeti: PANDAS

Yasin Bulut, Ayşe Kutlu, Nuh Yılmaz, Erhan Bayram, Serdar Altınöz, Aysel Öztürk

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

GİRİŞ: Streptokokkal enfeksiyonlara bağlı gelişen pediatrik otoimmün nöropsikiyatrik hastalıklar olarak da tanımlanan PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections) yeni saptanmış bir hastalıktır. PANDAS tıpkı romatizmal ateşin bir varyantı olan Sydenham kore'si gibi bir A grubu beta hemolitik streptokok (AGBHS) enfeksiyonun komplikasyonudur. PANDAS'lı çocuklarda AGBHS tonsillofarenjitini takiben günler-haftalar içerisinde şiddetli obsesif kompulsif hastalık ve/veya tik atakları gelişir. Bu nöropsikiyatrik atakların, serolojik yöntemler veya bakteri kültürleriyle AGBHS enfeksiyon ataklarıyla ilişkili olduklarının kanıtlanması tanı için şarttır. Şiddetli nöropsikiyatrik belirtileri olan olgularda, hastalığın patogenezinden sorumlu oto-immün süreci kesintiye uğratan, steroid, plazmaferez ve immunglobulin tedavisi gibi uygulamaların kullanılması önerilmektedir.

OLGU: Çocuk psikiyatrisi polikliniğine her iki el derisinin çatlamasına neden olacak kadar sık el yıkama, abartılı cinsel düşüncelerinin olması, öksürme tikleri nedeniyle başvuran 11 yaşındaki kız olgu obsesif kompulsif bozukluk ötanısı ile ilaç kullanımı açısından değerlendirilme üzere kliniğimize yönlendirildi. Sık üst solunum yolu enfeksiyonu da tarifleyen hastanın bakılan ASO değerinin yüksek bulunması üzerine PANDAS açısından değerlendirilmesi planlandı. Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü'nün (NİMH) PANDAS tanı kriterlerini karşılayan hastaya bu tanı kondu. Hasta çocuk psikiyatrisi ve Nöroloji polikliniklerince izlenmektedir.

PB-38**Lober Pnömoni Ayırıcı Tanısında Pulmoner Agenezi**

Duygu GümüŖ¹, İclal Ayrancı Sucaklı¹, Begüm Avcı¹, GülŖah Bayram Kabacam², Hasan Tezer³

Ankara DıŖkayı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve AraŖtırma Hastanesi, ¹Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, ²Radyoloji Birimi, ³Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara

GİRİŖ: Pulmoner agenezi; tek veya çift taraflı akciğerin yokluğudur. Diğer konjenital anomalilerinde eŖlik edebildiği nadir görölen bir anomalidir ve sıklıkla lobar pnömoniyle karıŖmaktadır. Bilateral pulmoner agenezi hayatla bađdaŖmadıđından tanı almadan hastalar kaybedilmektedir. Ancak unilaterale pulmoner agenezi varlığında tanı genellikle çocukluk çağında konur. Etyolojisinde belirgin bir neden bulunamamıŖtır. Ancak vitamin A ve folik asit eksikliği ya da salisilat kullanımının sorumlu olabileceği bildirilmektedir. Her iki cinsde aynı sıklıkta görülür ve sağ ya da sol akciğerde görülme oranı yaklaŖık olarak eŖittir. Tanısı genellikle çekilen direkt grafiler, BT, MR, bronkografi ve anjiyografi gibi deđiŖik radyolojik görüntöleme yöntemleriyle konulmaktadır.

OLGU: On iki yaŖındaki erkek hastanın, öyküsünde 10-15 gündür ateŖ Ŗikayeti olduğu, baŖvurduđu hastanede lobar pnömoni tanısı konularak antibiyotik tedavisi baŖlandıđı ve 8 günlük antibiyotik tedavisiyle klinik düzelme olmasına rağmen radyolojik düzelme olmaması nedeniyle hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi olan hastanın solunum sayısı 24/dakika idi. Sol akciğer sesleri dinlemekle alınmıyor ve sağ akciğerde dinlemekle krepitan ralleri mevcuttu. Tam kan sayımında beyaz küre 10.400/mm³ ve C reaktif proteini 0.7 mg/dL idi. PA akciğer grafisinde mediastenine sola yer deđiŖtirdiđi ve solda diffüz homojen opasite artıŖı olduğu göröldü. Radyolojik görüntünün klinik ile uyumlu olmaması nedeniyle çekilen toraks BT'de sol akciğerin izlenmediği göröldü. Mediastinal yapılar ve kalbin sola yer deđiŖtirdiđi izlenerek sol pulmoner agenezi tanısı kondu. Sağ akciğer kompansatris hipertrofikti ve sol hemitoraksa doğru uzanım göstermekteydi.

SONUÇ: Lobar pnömoninin ayırıcı tanısında; klinik ve laboratuvar bulgularının görüntöleme bulguları ile uyumlu olmadığı vakalarda, pulmoner agenezi gibi konjenital anomalilerin de akılda tutulması amacıyla bu vaka sunulmuŖtur.

PB-39**Akkiz Aplastik Anemili Çocuk Hastada Rinosporidiyozis**

Melike Keser¹, Ümran ÇalıŖkan², Can Acıpayam², Hüseyin Tokgöz², Hamdi Arbađ³, Hasan Esen⁴

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi, ¹Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ²Çocuk Hematoloji Bilim Dalı, ³Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ⁴Patoloji Anabilim Dalı, Konya

GİRİŖ: Rinosporidiyozis, *Rhinosporidium seeberi* tarafından oluŖturulan, sıklıkla nazal polipoid lezyonlarla kendini gösteren, selim seyirli bir hastalıktır. Cerrahi küretaj ve koterizasyon tedavide yeterlidir, ancak tekrarlayabilir, nadiren osteolitik lezyonlara yol açabilir. Güney Asya'da endemiktir ve yaŖ-cinsiyet ayrımı gözetmez. Türkiye'de daha önce dört eriŖkin vaka bildirilmiŖtir. Türkiye'de nadir görülmesi, immünbaskılanmıŖ hasta bildirim olmaması ve komplike seyirli olması sebebiyle rinosporidiyozis tanısı konulan akkiz aplastik anemili çocuk hastamızı sunmak istedik.

OLGU: Altı aydır akkiz aplastik anemi tanısıyla tedavi almasına rağmen remisyona girmeyen 11 yaŖında erkek hastada febril nötropeni geliŖti. Akciğerdeki nodüler lezyonları sebebiyle vorikonazol almakta olan hastaya meropenem, amikasin, metronidazol baŖlandı. Geçirilmiş sinüzit hikayesi, baŖ ağrısı ve burun tıkanıklığı olan hastanın paranazal sinüs BT'sinde sol nazal kaviteyi dolduran, anteriorda nazal septumu perfor ederek karŖı tarafa geçen yumuŖak doku kitlesi, diğer sinüslerde havalanma kaybı veya mukozal kalınlaŖma saptandı. Cerrahi olarak lezyon kürete edildi, doku kültüründe vankomisin dirençli *Enterococcus faecium* (VRE) üredi, tedaviye linezolid eklendi. Mantar kültüründe üreme olmadı. Patolojik incelemede ise mantar hifaları içeren fibrinli nekroze dokular; kenarında çok katlı yassı epitel izlenen fibröz bir dokuda bazılarının lümenlerinde mantar sporları izlenen kalın kasüllü yaklaŖık 200 nanometre çapında globüler kistler ve etraflarında lenfoplazmositer hücreler göröldü; rinosporidiyozis ile uyumlu bulundu. Takipte yüzde yaygın ödem, damakta nekroz geliŖti, damak ve sinüslerde geniŖ debritleme yapıldı, nüksü önlemek amacıyla elektrokoterizasyon uygulandı. Patolojisi yine rinosporidiyozis ile uyumluydu. Sinüs drenaj mayi kültüründe yine VRE üredi. Sepsis geliŖen hasta kaybedildi.

PB-40

Candida albicans'a Bağlı Ventrikülo-Peritoneal Şant Enfeksiyonunda Tedavi Başarısızlığı: Amfoterisin B'ye Karşı Artmış MİK Değeri?: Olgu Sunumu

Ahmet Soysal¹, Canan Kuzdan¹, Khaula Mounla¹, Nilgün Çerikçioğlu², Mustafa Bakır¹

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ²Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Son yıllarda mantarlara bağlı merkezi sinir sistemi (MSS) şant enfeksiyonlarında artış gözlenmektedir. Bu sunumda *Candida albicans*'a bağlı olarak gelişen şant enfeksiyonu amfoterisin B ile tedavi edilmekte iken MİK değerindeki artışa bağlı tedavi başarısızlığı ve olgunun vorikonazol ve 5 flusitozin kullanılarak başarıyla tedavisi tartışılmıştır.

OLGU: Hastanemize başvurusundan bir ay önce intraventriküler kanamaya ikincil hidrosefali nedeniyle ventriküloperitoneal şant takılan 3 aylık erkek hasta, ateş nedeniyle yatırıldığı başka bir merkezde şant enfeksiyonu düşünülerek geniş spektrumlu antibiyotik tedavi almaya başlamış ve şanti çıkarılarak eksternal ventriküler drenaj ile takip edilirken birden fazla beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinde *Candida albicans* üremesi saptanmıştır. Bunun üzerine tedavisi flukonazol ve kaspofungin olarak değiştirilmiştir. Daha sonraki izleminde *C. albicans* üremeleri devam etmesi ve amfoterisin B MİK <1 mcg/mL saptanması üzerine amfoterisin B deoksikolat tedavisine geçilmiştir, tedavinin 28. gününde de *C. albicans* üremesi saptanması üzerine hasta bölümümüze sevk edilmiştir. Hastanın tekrarlanan BOS kültürlerinde üretilen *C. albicans* için hazırlanan antifungal duyarlılık testinde, MİK değerleri flukunazol için 1 mcg/mL, amfoterisin B için 2 mcg/mL saptanmıştır. Bunun üzerine hastanın tedavisi vorikonazol ve 5 flusitozin olacak şekilde düzenlenmiş ve tekrarlanan BOS kültürlerinde üreme olmamıştır. Tedavi sonrasında hastaya yeni ventriküloperitoneal şant takılarak taburcu edilmiştir.

SONUÇ: *C. albicans* kökenlerinde amfoterisin B'ye karşı direnç nadir olarak görülür. Ancak amfoterisin B tedavisi altında klinik ve laboratuvar düzelme gözlenmeyen olgularda üretilen *C. albicans* kökenleri için antifungal duyarlılık testlerinin tekrarlanması ve MİK düzeyinde artış olup olmadığı ve tedavinin buna göre yeniden düzenlenmesi akılda tutulmalıdır.

PB-41

Rino-Orbital-Serebral Mukormikoz Tedavisinde Posakonazol Kullanımı: Olgu Sunumu

Canan Kuzdan¹, Beyza Poplata¹, Ahmet Soysal¹, Nilgün Çerikçioğlu², Mustafa Bakır¹

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, ²Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Mukormikozlar nadir ve ölümcül fırsatçı mantar enfeksiyonlarıdır. Sıklıkla immünsüpre hastalarda görülür. Bu sunumda otoimmün hepatite bağlı siroz gelişen bir hastada rino-orbital-serebral mukormikozun posakonazol ile tedavisi tartışılmıştır.

OLGU: 13 yaşında kız hasta otoimmün hepatit ön tanısı ile steroid tedavisi alırken sol gözde şişlik ve kızarıklık şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenesinde sol gözde proptozis, egzoftalmi, hiperemi ve karaciğer yetmezliği bulguları mevcuttu. Hastanın paranazal sinüs tomografisinin pansinüzit ile uyumlu saptanması üzerine alınan endoskopik sinüs drenaj örneğinin patolojik incelemesinde PAS (+) mantar hifleri görüldü ve *Aspergillus* ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastaya vorikonazol tedavisi başlandı. Tedavisinin 13. gününde çekilen kranyal ve orbital MRI incelemesinde başlangıçta çekilen MRI incelemesinden farklı olarak sol kavernöz sinüs asimetric geniş ve kavernöz sinüs içerisinde, temporal lob anterior medialinde abse formasyonu, sol retroorbital ve periorbital kontrast tutulumunda progresyon bildirildi. Cerrahi açıdan ameliyat edilemeyeceği kararı alınan hastanın tedavisine amfoterisin B eklendi. Hastanın patoloji preparatları mikrobiyoloji laboratuvarında tekrar incelendiğinde düzensiz, dallanan ve septasız hiflerin görülmesine bağlı olarak mukormikoz tanısı aldı ve hiperbarik oksijen tedavisine başlandı. Vorikonazol ve amfoterisin B tedavisi altında hastanın lezyonlarında progresyon devam ettiği için vorikonazol kesilerek tedaviye posakonazol eklendi. Bu tedavinin 23. günündeki MRI bulguları 1 ay önce çekilen MRI ile karşılaştırıldığında belirgin regresyon saptandı. Hasta amfoterisin B ve posakonazol tedavisi almaktadır ve kontrol görüntülemelerinde lezyonlarında regresyon devam etmektedir.

SONUÇ: Rino-orbital-serebral mukormikoz olgularında mortalite %25-62 olarak rapor edilmektedir. Ancak kavernöz sinüs tutulumu olan olgularda prognoz daha kötü olduğu bildirilmektedir. Cerrahi drenaj şansı bulunmayan mukormikozlu hastalarda antifungal tedavi ve hiperbarik oksijen ile medikal tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltabilir.

PB-42

Pozitron Emisyon Tomografisinin (PET) Klinik Uygulamada Kullanımı: 5 Olgu Sunumu

Elif Erdem Özcan¹, Bahar Çalışkan², Ayper Somer², Ayşegül Ünüvar³, Nuran Salman¹, Sema Anak³, Gülyüz Öztürk³
İstanbul Üniversitesi, ¹Çocuk Sağlığı Enstitüsü, ²İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, ³İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ: Son yıllarda fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaya başlanması klinik tanıda büyük avantajlar sağlanmıştır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) fonksiyonel görüntüleme için kullanılan en yeni yöntem olup, bilgisayarlı tomografi ile kombine edilen sistemlerde başarı oranının daha da arttığı gözlenmektedir. Bu yazıda enfeksiyon hastalıklarında ayırıcı tanıda PET tetkikinden yararlanan 5 olgu sunulmaktadır.

OLGU 1: 16 yaşında erkek hasta, 20 gündür devam eden ateş, artrit, sarılık yakınmaları ve pansitopeni, servikal, mediastinal lenfadenopati, splenomegali, dalakta hipodens lezyon bulguları ile başvurdu. Başka bir merkezde enfeksiyon, malignite ön tanıları yapılan kemik iliği aspirasyonu ve lenf bezi biyopsileri normaldi. PET incelemesinde aksiler, inguinal, supra ve infradiyafragmatik lenf bezlerinde, sağ akciğerde, karaciğer, dalak ve kemik iliğinde diffüz hipermetabolik, malignite ile uyumlu tutulumlar saptandı. Hipermetabolik görünümlü inguinal lenf bezinden biyopsi yapıldı ve anaplastik large cell lenfoma tanısı konuldu.

OLGU 2: 16 yaşında kız hasta, 2 aydır süregelen öksürük, yaygın vücut ağrısı, kilo kaybı yakınması ve kaşeksi, servikal, aksiler, inguinal lenfadenopati, lökositoz, CRP ve sedimentasyon yüksekliği, anemi, mediastende malignite veya tüberküloz lehine olabilecek lenfadenopati bulgusu ile başvurdu. PET'i çekilen hastada sağ supraklaviküler alandan tüm mediastine yayılan birleşme eğilimli lenfadenomegaliler ve iskelet sisteminde yaygın FDG tutulumu saptandı. Supraklaviküler lenf bezi biyopsisi ile hastaya T hücreli lenfoma tanısı konuldu.

OLGU 3: 20 aylık kız hasta, boyunda şişlik yakınması ve bilateral servikal multipl lenfadenopati bulgusu ile başvurdu. PET'de bilateral servikal istasyonlarda ve sol supraklaviküler bölgede malignite ile uyumlu yoğun FDG tutulumu saptandı. Sağ servikal lenf bezi biyopsisi ile prekürsör T hücreli lenfoma tanısı konuldu.

OLGU 4: 5 yaşında erkek hasta, düşmeyen ateş yakınması ve aksiler, servikal, inguinal lenfadenopati, anemi, lökositoz, sedimentasyon, CRP yüksekliği yakınmaları ile başvurdu. PET'inde servikal, aksiller ve karaciğer hilusunda hafif hipermetabolik lenfadenomegaliler ve buna eşlik eden hipermetabolik splenomegalinin sistemik enfeksiyon ya da lenfoproliferatif maligniteyi temsil edebileceği belirtildi. Sol aksiler bölgeden alınan lenf bezi biyopsisi reaktif değişiklikler ile uyumlu geldi. İzleminde sekonder makrofaj aktivasyon sendromu tablosu gelişen hasta kollagenoz tanısı ile tedavi edilmektedir.

OLGU 5: 12 yaşında erkek hasta halsizlik, karın ağrısı, kilo kaybı yakınmaları ve tüp takılmasını gerektiren sağ plevra efüzyonu bulgusu ile yatırıldı. Plevral sıvı sitolojik incelemesinde malign hücre görülmesi, toraks BT'sinde lenfadenopati saptanması ve batın USG'sinde peritonda maligniteyi düşündüren kalınlaşma saptanması üzerinde PET istendi. Bu sırada PPD: negatif, Quantiferon testi pozitif saptanınca antitüberküloz tedavi de başlatıldı. PET'de sağ plevra ve tüm peritonda ayrıca mediastinal, parasternal, supraklaviküler, paraaortik, peripankreatik lenf bezlerinde hipermetabolik tutulum saptandı. Batın içi lenf nodlarından biyopsi yapıldı ve granülomatöz enfeksiyon bulguları saptanması üzerine tüberküloz tanısı kesinleştirildi.

SONUÇ: Bu olgularda tanıya giderken çeşitli aşamalarda PET'e başvurulmuştur. PET incelemesinin malignite veya enfeksiyon ayırımını çok net yapamadığı, ancak PET ile biyopsi alınması gereken dokunun saptanmasının mümkün olduğu görülmüştür.

Bu şekilde ilk 3 olguda lenfoma tanısı doğrulanırken, son 2 olguda malignite dışı tanılar kesinleşmiştir. PET ayırıcı tanı açısından faydalı bilgiler vermekle birlikte kesin tanı için klinik, laboratuvar ve histolojik değerlendirme ile desteklenmesi gerekmektedir.

6. Ulusal Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi

Özel Sayı 1 İndeksi

Abseyi S.N.	133	Camcioğlu Y.	22, 139, 145	Doğu F.	129, 146
Abuzayed B.	145	Can Kara Ö.	133	Ekim M.	129
Acıpayam C.	150	Cangar Ş.	124	Emmungil Ş.	134
Ağın H.	138	Cengiz A.B.	35	Erdem Özcan E.	131, 152
Ağın M.	120, 125, 126	Çakar N.	144	Eren M.	121
Akay B.N.	133	Çakır D.	125, 126, 142	Ergün H.	129, 143, 148
Akçakaya N.	139, 145	Çalışkan B.	123, 131, 132, 152	Ergüven M.	134, 135, 144
Alhan E.	12	Çalışkan Ü.	150	Erol F.	129
Altınöz S.	134, 149	Çandır O.	141	Ertem M.	129,
Anak S.	123, 132, 152	Çelebi S.	8, 120, 125, 126, 142	Esen H.	150
Apa H.	138	Çelik A.Y.	138, 141	Fakirullahoğlu F.	131
Arbağ H.	141, 150	Çerikçioğlu N.	151	Fitöz S.	133, 143
Arsoy E.S.	54	Çetin M.	142	Galip N.	147
Arslan G.	137	Çiftçi E.	86, 120, 121, 122, 126, 129, 133, 136, 137, 141, 143, 146, 147, 148	Gül Y.	125
Atalar H.	101	Çiftçi Ö.	133	Gümüş D.	132, 150
Atalay S.	126	Çimen D.	145	Güriz H.	120, 129, 146, 148
Ataseven F.	145	Çimen Ö.	138, 141	Hacimustafaoğlu M.	65, 120, 125, 126, 142,
Avcı B.	150	Çokuğraş H.	139, 145	Hatipoğlu H.	137
Aynacı E.	133	Dallar Y.	142	Hatipoğlu N.	137
Ayrancı Sucaklı İ.	150	Dashti R.	145	Horoz S.	137
Aysev D.	129	Deda G.	143	İtirlı G.	124
Bakır M.	128, 140, 151	Değerliyurt A.	144	İnan Aydemir N.	146
Barlan I.	128	Demirel U.	140	İkinciogulları A.	129
Bayram E.	149	Devecioğlu Ö.	148	İleri T.	129
Bayram Kabacam G.	150	Dinçarslan H.	129	İnce E.	120, 121, 122, 126, 129, 133, 136, 137, 141, 143, 146, 147, 148
Bayram N.	123, 124	Dinleyici E.Ç.	61, 121	Kafadar A.	139
Bayram S.N.	149	Dizdarer C.	138	Kafadar S.	140
Bektaş G.	137	Doğan N.	121	Kalkan E.	139
Belet N.	94, 127, 131, 133, 140, 141, 146	Doğru Ü.	90, 120, 121, 122, 126, 129, 133, 136, 137, 141, 143, 146, 147, 148	Kalkandelen S.	132
Belgemen T.	129			Kara A.	25
Biçeroğlu H.	139			Karabel M.	133
Bozabalı S.	124			Karaca Atakan S.	134, 135
Budan B.	148			Karaçal Ş.	145
Bulur N.	142			Karadoğan M.	144
Bulut Y.	134, 138, 149			Kavaklı T.	138

Kendirli T.	120, 121, 136, 143, 147, 148	Öztürk A.	134, 142, 149,	Timur Ç.	135
Keser M.	138, 139, 141, 145, 150	Öztürk G.	123, 152	Tokgöz H.	150
Kılıç Ö.	139, 145	Özyörük D.	129	Top A.	127
Kopan S.	144	Paksoy Y.	139	Torlak D.	132
Koturoğlu G.	122, 125	Palanduz A.	116	Toy H.	138
Köker Y.	144	Pişkin E.	135	Tunç Ö.	132
Kulak Gedik D.	132, 148	Poplata B.	151	Turan İ.	144
Kurugöl Z.	1, 122, 125	Salman N.	123, 131, 132, 148, 152	Turgut M.	75
Kutlu A.	149	Saltık S.	144	Tutar E.	126
Kuyucu N.	70	Sayılı A.	129	Türel Kurama Ö.	137
Kuzdan C.	128, 140, 151	Selçuk M.B.	146	Türkcan G.	136
Küçük H.İ.	139	Somer A.	112, 123, 131, 132, 148, 152	Türkoğlu E.	122, 125
Metin A.	144	Soysal A.	108, 128, 140, 151	Tüten A .	139
Mohan S.	134	Söbü E.	139	Uygun H.	145
Mokhtari H.	136	Sucuoğlu M.D.	121	Uysal Z.	129
Mounla K.	151	Şaylı T.R.	132	Ünal E.	129
Mutlu S.	138, 141	Şen M.	139	Ünal İnce E.	129
Okçu Heper A.	133	Şenay E.	128	Ünüvar A.	123, 152
Olukman Ö.	124	Şener D.	123, 148	Vandenplas Y.	121
Onay H.	124	Şensoy G.	43, 127, 131, 133, 140, 146	Vardar F.	81, 123, 124, 149
Ödek Ç.	146	Şiraneci R.	137	Yalaki Z.	142
Öncel S.	39	Taçyıldız N.	129	Yalçinkaya F.	129
Özacar T.	122, 125	Tanır G.	48	Yargıç Z.A.	121
Özcan T.	138	Tanyıldız M.	147	Yarımay G.	135
Özdemir H.	120, 121, 122, 126, 129, 133, 136, 137, 141, 143, 147, 148	Tapısız A.	120, 121, 122, 126, 129, 133, 136, 137, 141, 143, 146, 147, 148,	Yasa O.	134, 135, 144
Özen M.	105	Taşar M.A.	142	Yavuz G.	17, 129
Özfindık M.	133	Tezer H.	132, 144, 150	Yendur G.	124
Özkaya G.	120	Tıraş Teber S.	143	Yekeler E.	131
Özkınay C.	124			Yılmaz Aydoğmuş Ç.	137
Özkınay F.	124			Yılmaz Çiftdoğan D.	81, 123, 124, 149
				Yılmaz N.	134, 138, 149
				Yücesoy E.	137
				Zengin N.	141

NOTLAR

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

NOTLAR

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

NOTLAR

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

NOTLAR

A series of horizontal dotted lines for writing notes.