

İMMUN YANITI BOZUK ÇOCUKLarda ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Nuran SALMAN

Antibiotic therapy in immunocompromised children.

Çocuklarda immun yanıt ya primer immun yetersizlik nedeni ile veya akiz olarak bozulur. Çeşitli hastalıkların seyrinde konak savunma sistemi baskılanabilmektedir. Immun yetersiz konak demekle ya hastanın altta yatan hastalığının ve/veya tedavisinin konağı infeksiyonlara aşırı duyarlı hale getirdiği hasta grubu anlaşılr. Bu durumda sağlıklı kişide virulansı düşük olan patojenler ciddi infeksiyonlara yol açar (Tablo 1).

Tablo 1. Konjenital immun yetmezlik ve görülen infeksiyonlar.

Yetmezlik görülen immun sistem	İnfekte eden organizmalar	Hastalık örnekleri
Fagositik hücreler	Pijojenik bakteri,	<i>Kronik granülomatöz hastalık</i>
Monosit/Makrofaj	Mantar	<i>S.aureus</i>
Granülosit		<i>Gram negatif çomak</i>
		Mantar
		<i>Aspleni</i>
		<i>S.pneumoniae</i>
Kompleman	Pijojenik bakteri	<i>C6, C67, C68 yetersizliği</i>
		<i>Neisseria spp.</i>
B lenfosit	Pijojenik bakteri, Viruslar, Protozoonlar	<i>X'e bağlı agammaglobulinemi</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>S.pyogenes</i> <i>H.influenzae</i> <i>P.aeruginosa</i> <i>Echovirus</i> <i>Giardia intestinalis</i>
T lenfosit	Oportunistik hücre içi organizmalar	<i>Di George</i> <i>P.carinii</i> <i>Sitomegalovirus</i> <i>Salmonella spp.</i>

Bu primer immun yetmezliklerin yanında sayısı son yıllarda hızla artan sekonder immun yetersizlikler de infeksiyona eğilimi artırır (Tablo 2) (9).

Tablo 2. Sekonder immun yetersizlikler.

İnfeksiyonlar

Viral (Konjenital rubella, HIV)

Bakteri (M.tuberculosis)

Mantar (Koksidioidomikoz)

Malign hastalıklar

Otoimmun hastalıklar

Protein-kaybettiren durumlar

Nefrotik sendrom

Protein kaybettiren enteropati

Diğer durumlar

Aspleni

Diabetes mellitus

Yanık

Malnutrisyon

Sarkoidoz

Üremi

Çoğu akiz immun yetersizliklerde immun sistemin birden fazla fonksiyonu bozulur. Örneğin kanserli hastada immunglobulin düzeyleri düşük olabilir, hücresel immunité bozulabilir. Bunun dışında nötropeni de başlı başına infeksiyona eğilimi artıran faktördür.

Sekonder immun yetersizliklerdeki infeksiyonların çoğunu bakteriyel infeksiyonlar oluşturmaktadır. 1950 ve 1960'lı yıllarda *S.aureus* en önemli patojenken 1960 sonrası *E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas* gibi Gram negatif mikroorganizmalar ön sıralarda yer almaya başlamıştır (12). Son yıllarda ise Gram negatif patojenler hala yerini korumakla beraber Gram pozitif koklar, özellikle koagülaz negatif stafilocoklar, ön plana çıkmaya başlamıştır (11). Yine son yıllarda alfa hemolitik streptokok, *Corynebacterium* CDC-JK ve çoğul dirençli bakteriler (*Serratia*, *Enterobacter* gibi) daha sıkça görülmeye başlanmıştır. Kanserli hastalarda 1988 öncesi ve sonrası saptanan mikroorganizmalar tablo 3'de gösterilmiştir (1).

Kemik iliği transplantasyonundan sonra ilk fazda Gram pozitif mikroorganizmalara bağlı bakteriyel infeksiyonlar, fungal (*Candida*, *Aspergillus*) ve *Herpes simplex* infeksiyonları ile beraber görülür.

Nötropeni dönemi geçip graft versus host hastalığı ve tedavisi olan dönemde ise hücresel immunitenin bozulmasına bağlı sitomegalovirus ve *P.carinii* gibi oportunistik infeksiyonlar gözlenir. Ortalama 100 gün sonra gelişen kronik graft versus host hastalığı döneminde *Varicella zoster* virusuna bağlı ve *S.pneumoniae* gibi kapsüllü organizmalara bağlı infeksiyonlar gözlenir (6, 11).

Tablo 3. Kanserli hastalarda saptanan bakteriyel infeksiyonların etiyolojisi.

1988'den önce	1988 ve sonrası
% 35 Gram pozitifler	% 74 Gram pozitifler (% 35'i koagülaz negatif stafilocoklar)
<i>S.aureus</i>	
<i>S.epidermidis</i>	
<i>S.pneumoniae</i>	
D grubu streptokoklar	
% 65 Gram negatifler	% 26 Gram negatifler
<i>E.coli</i>	
<i>P.aeruginosa</i>	
<i>Klebsiella</i>	
<i>Enterobacter</i>	
<i>Serratia</i>	
<i>Proteus</i>	

Çocukluk çağında AIDS'de, erişkin AIDS'den farklı olarak, oportunistik infeksiyon yerine rekurran bakteriyel infeksiyonlar daha sık gözlenir. Bu pediatrik AIDS'de B hücre bozukluğunun çok erken dönemde görülmemesine bağlıdır. Bakteriyel infeksiyon riski daha evvel bu bakterileri tanımama ve yeterli özgül antikor oluşturamama nedeni iledir (8).

Konjenital ve akiz immun yetersizliklerde bakteriyel infeksiyonların tedavisi:

a) Gram pozitif bakteriyel infeksiyonlar:

Stafilocok infeksiyonları, primer immun yetersizlikler arasında kronik granulomatoz hastalık ve hiper IgE sendromunda sık gözlenir (14). Tedavide metisilin, oksasilin, nafsillin gibi antistafilocoksik penisilinler kullanılmaktadır (15). Kanserli hastalarda ise stafilocok infeksiyonları kateter kullanımına bağlıdır (13). Bu infeksiyonların % 35'i koagülaz negatif stafilocoklara bağlıdır ve bunların % 38'i metisiline dirençli stafilocoklardır. Metisiline dirençli stafilocoklarda ise vankomisin kullanılır. Vankomisine direnç bildirilmemiştir (7).

b) Gram negatif bakteriyel infeksiyonlar:

Gram pozitif infeksiyonların artmasına karşın Gram negatif infeksiyonların daha ciddi seyretmesi önemli morbidite ve mortalite sorunlarına yol açmıştır. *P.aeruginosa*, *Klebsiella spp.* ve *E.coli* sepsisleri %10-20 gibi yüksek mortalite oranına neden olmaktadır (10). Gram pozitif infeksiyonlar için kültür ve antibiyogram sonuçlarının beklenmesi öngörülürken Gram negatif infeksiyonlar için ampirik tedaviye başlanması tavsiye edilmektedir.

Gram negatif infeksiyonların tedavisinde çoğunlukla birden fazla antibiyotik içeren kombinasyonlar kullanılmaktadır. Kombinasyon tedavisinin avantajları tablo 4'deki gibi özetlenebilir (3).

Tablo 4. Kombinasyon tedavisinin yararları.

-
1. Geniş spektrum sağlanması
 2. Sinerjizm
 3. Serum bakterisidal etkisinin artması
 4. Dirençli bakterilerin ortaya çıkışını önleme
-

Kombinasyon tedavisinin zararları ise toksisite, beta-laktamlara bağlı kemik iliği baskılanması ve allerjik reaksiyonlardır. Yeni beta-laktamlar kombinasyon ve monoterapide kullanılmıştır. Kombinasyonda 2. veya 3. jenerasyon sefalosporin ve/veya geniş spektrumlu penicilinler aminoglikozidlerle beraber en sık kullanılanlardır. Çoğu çalışmalarda sefazolin, sefuroksim, piperasillin, tikarsilin ve amikasin veya tobramisin kullanılmıştır. Başarı oranları % 60-70 arasındadır (10).

Son yıllarda kombinasyon tedavisinde çift beta-laktam (moksalaktam/piperasillin, sefoperazon/piperasillin gibi) antibiyotikler kullanılmaktadır. Sefoperazon/piperasillin kombinasyonu özellikle *Pseudomonas* için sinerjiktir (18). Bu kombinasyonlar bir aminoglikozid içeren (örneğin moksalaktam/amikasin) kombinasyonu ile karşılaşıldığında etkinlik yönünden fark bulunmamasına rağmen nefrotoksisite açısından aminoglikozid içeren kombinasyon aleyhine anlamlı bir fark saptanabilmektedir (16).

Monoterapi son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır, ancak seçilecek ajanların sınırlı olması sorun oluşturmaktadır. 3. jenerasyon sefalosporinlerin çok azı tüm Gram negatif patojenleri kapsamaktadır. Tablo 5'de 3. jenerasyon sefalosporinlerin aktivitelerinin karşılaştırılması görülmektedir (17).

c) Mikobakteriyel infeksiyonlar:

M.tuberculosis son yıllarda giderek artan sayıda AIDS olgularında infeksiyona neden olmuştur. Tüberkülozun akciğer ve ekstrapulmoner formlarında klasik tedavi (INH+rifampisin) başarılı olmakta, gerektiğinde streptomisin ve pirazinamid ilave edilebilmektedir.

Tablo 5. Bazı 3.jenerasyon sefalosporinlerin karşılaştırılması (18).

	Pseudomonas aeruginosa	Enterobacteriaceae	Aerobik Gram pozitif kok	Anaeroblar
Sefotaksim	+	++++	++++	++
Seftizoksim	+	++++	+++	++
Seftriakson	+	++++	++++	++
Seftazidim	++++	++++	+	+
Sefoperazon	+++	++	+++	++
Moksalaktam	++	++++	+	++++

M.avium ve *M.intracellulare* akciğer infeksiyonu, dissemine infeksiyon ve erime ("Wasting") sendromuna neden olur. Etkin bir tedavi bugüne dek sağlanamamıştır. Rifabutin (ansamycin), klofazimin, siprofloksasin, sikloserin, amikasin ve imipenem bu olgularda sıkça kullanılan antibiyotiklerdir (Tablo 6) (5).

Tablo 6. Immun yetmezliklerde gözlenen mikobakteriyel infeksiyonların tedavisi (5).

<i>M.tuberculosis</i>	: INH+rifampisin (Pirazinamid, streptomisin ilave edilir)
<i>M.avium-intracellulare</i>	: Rifabutin (ansamycin) Klofazimin Siprofloksasin Sikloserin Amikasin İmipenem

KAYNAKLAR

- 1- Akova M, Akalın E: Nötropenik hastalarda ateş, *Hacettepe Tip Fak Derg* 21: 71 (1988).
- 2- Albano E A, Pizzo P A: The evolving polulation of immunocompromised children, *Pediatr Infect Dis J* 7: 579 (1988).

- 3- Boogaerts M: Problems of infection treatment in immunocompromised patients, *Res Clin Forums* 10: 10 (1988).
- 4- Bruton D C: Agammaglobulinemia, *Pediatrics* 9: 722 (1952).
- 5- Center for Disease Control: Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with immunodeficiency virus infection, *Ann Intern Med* 106: 254 (1987).
- 6- Champlin R, Gale R P: Bone marrow transplantation for acute leukemia: Recent advances and comparison with alternative therapies, *Sem Hematol* 24: 55 (1987).
- 7- Decker M D, Edwards K M: Central venous catheter infections, *Pediatr Clin North Am* 35: 579 (1988).
- 8- Falloon J, Eddy J, Wiener L, Pizzo P A: Human immunodeficiency virus infection in children, *J Pediatr* 114: 11 (1989).
- 9- Graziano F M, Bell C L: The normal immune response and what can go wrong, *Med Clin North Am* 6: 439 (1985).
- 10- Klastersky J: Concept of empiric therapy with antibiotic combinations, *Am J Med* 80: 2 (1986).
- 11- Pizzo P A: Infectious complications in the child with cancer: II.Management of specific infectious organisms, *J Pediatr* 98: 513 (1981).
- 12- Pizzo P A, Ladisch S, Simon R: Increasing incidence of Gram-positive sepsis in cancer patients, *Med Pediatr Oncol* 5: 241 (1978).
- 13- Press OW, Ramsey P G, Larson E B: Hickman catheter infections in patients with malignancies, *Medicine* 63: 189 (1984).
- 14- Quie P G: The phagocytic system in host defense against microbial pathogens, *Acta Paediatr Jpn* 27: 495 (1985).
- 15- Sanford J P: *Guide to Antimicrobial Therapy 1989*, Antimicrobial Therapy Inc, West Bethesda (1989).
- 16- Winston D J, Baines R C, Ho W G, Young L S, Champlin R E, Gale R P: Moxalactam plus piperacillin versus moxalactam plus amikacin in febrile granulocytopenic patients, *Am J Med* 77: 442 (1984).
- 17- Winston D J, Ho W G, Champlin R E, Gale P R, Busittil R W: Ureidopenicillins, aztreonam, and thienamycin: efficacy as single drug therapy of severe sepsis and potential as components of combined therapy, *J Antimicrob Chemother* 17 (Suppl A): 55 (1986).
- 18- Winston D J, Ho W G, Perkins J, Bruckner D, Gale P R, Champlin R E: Double beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients: cefoperazone/piperacillin vs. moxalactam/piperacillin, Abstract 678, *Program and Abstracts of the 26th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New Orleans (1986).