

ÇOCUKLARDA PNÖMOKOK İNFEKSİYONLARI: EPİDEMİYOLOJİ VE KLİNİK

Ülker DOĞRU

Pnömonokok, çocuklarda invaziv bakteriyel infeksiyonların en sık nedenidir. Akut otitis media, pnömoni, menenjit, sinüzit ve primer odağı saptanamayan bakteriyemiye neden olan bir etkidir. Daha nadir olarak endokardit, septik artrit ve peritonit etkeni de olmaktadır.

Etiyoloji: *Streptococcus pneumoniae* lanset şeklinde, Gram pozitif diplokoklardır. Bazı koşullarda zincir oluşturabilir. Virulan izolatlarda kapsül varlığı gösterilebilir. Katı besiyerinde kapsüllü pnömonokoklar, karakteristik yuvarlak, parlak, 1 mm büyüklüğünde koloniler yaparlar. Kanlı besiyerinde alfa hemoliz oluştururlar. Doksan serotipi belirlenmiştir. Çocukluk çağı infeksiyonlarının çoğuna 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F ve 23 F neden olmaktadır. Serotip 6, 19 ve 23 çocuklardan bütün izole edilenlerin % 50 kadarını oluşturur (5,8,12).

Epidemiyoloji: Tüm dünyada pnömonokoklar genel olarak 5 yaşın altındaki çocuklarda yılda bir milyonun üzerinde ölüme yol açmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altındaki çocuk pnömonilerinin % 60-90'ının pnömonokoklara bağlı olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 500,000'den fazla pnömoni, 6 milyondan fazla otitis media ve 6000'den fazla menenjit pnömonokoklarla oluşmaktadır.

Pnömonokok infeksiyonları sıklığındaki mevsimsel değişiklikler iklime, toplumda viral infeksiyonların varlığına ve hava kirliliğine göre değişmekle birlikte, kışın başında ve ilk baharda daha fazla görülmektedir.

Pnömonokoklar birçok insanın nazofarenksinde kolonize olmuş durumdadır. Sağlıklı erişkinlerin % 5-10'unun ve sağlıklı çocukların % 20-40'ının nazofarenks kültüründe pnömonokok üretilir. Bebek ve kreşlerdeki küçük çocuklarda bu oran % 40-60'a kadar artabilir. Kolonizasyon oranı kış mevsiminin ortalarında en yüksek bulunur. Genellikle pnömonokokların ilk kolonizasyonu bebek 6 aylıkken olur ve ortalama 4 ay kadar sürer. Erişkinlerde kolonizasyon süresi daha kısadır ve sıklıkla 2-4 haftadır. Altı ay ile 4.5 yaş arasındaki çocukların % 91 kadarı bir zaman *S.pneumoniae*'yı taşır. Sıklıkla uzun bir zaman boyunca (45 gün-6 ay) sürekli aynı serotip taşınır. Belli bir serotipin taşıyıcılığı aynı serotipin daha sonra yeniden kazanılmasını önleyecek bağışıklık sağlamaz. Nazofarenksine yeni bir pnömonokok serotipi yerleşen küçük çocukların % 15'inde, yeni serotip edinildikten sonraki bir ay içinde hastalık gelişmektedir. Pnömonokok izolasyon oranı yaşamın ilk 2 yılında doruğa çıkar ve sonra yavaşça azalır. Viral üst solunum yolu infeksiyonları pnömonokok infeksiyonlarına yatkınlık oluşturabilir (5,8,11,12).

Pnömonokok menenjit insidansı 3-5 aylık bebeklerde, otitis media 6-12 aylarda, hospitalize edilen pnömonilerin insidansı ise 13-18 aylarda doruğa ulaşır. İki yaşından küçük çocuklarda polisakkarit kapsül antijenlerine karşı antikor oluşturma yeteneğinin az oluşu bu yaşlarda pnömonokok infeksiyonlarına duyarlılığın artmasına neden olur.

İnvaziv pnömonokok infeksiyonu kan, plevra sıvısı ve beyin omurilik sıvısı gibi steril yerlerde pnömonokok izolasyonu. Yenidoğan ve 2 yaşına kadar çocuklarda göreceli olarak siktir. Büyük çocuk ve genç erişkinlerde nadirdir, ancak 65 yaşın üstünde sıklık yine artmaktadır. Bir çalışmada sıklık bebeklerde 160/100,000 kişi iken genç erişkinlerde 5/100,000 kişi olarak bildirilmiştir. Çocuklarda otitis media ve invaziv infeksiyon viral infeksiyon sıklığı ve kalabalık yaşam nedeniyle mevsimsel değişiklik gösterebilir ve Eylül-Mayıs arasındaki dönemde daha siktir. İnfeksiyon damlacık yoluyla bulaşır ve genellikle sporadiktir.

Pnömonokok infeksiyonuna predispozisyon yaratan bazı durumlar vardır. Ekstrasellüler bir patojen olan pnömonokoklara karşı konakçı direncinde antikor ve kompleman gibi humoral faktörler ve fagositik hücreler önemli rol oynar. Konjenital veya edinsel defektif antikor oluşumu (agamaglobulinemi, lenfoma, HIV infeksiyonu), kompleman eksikliklerinden C3b oluşumunu ilgilendiren defektler (C1, C2, C3, C4 azlığı veya yokluğu), nötrofil sayı ve fonksiyonlarında azlık, pnömonokok bakterisinin defektif klirensine yol açan primer (konjenital aspleni) ve sekonder aspleni (splenektomi, orak hücre hastalığı) durumlarında pnömonokok infeksiyonları sık görülür. Ayrıca yorgunluk, stres, önce geçirilen viral infeksiyon, kreşte bulunma, ortamda sigara içilmesi infeksiyona eğilimi artırır. Doğumsal malformasyon, kafa kırığı veya nöroşirurjikal girişim sonrası beyin omurilik sıvısı sızması bulunan hastalarda pnömonokok menenjitleri gelişebilir (8,11,12).

İnkubasyon süresi infeksiyonun tipine göre değişir ve en kısa 1-3 gün dolayındadır.

Patogenez: Pnömonokoklar, hematojen yolla veya kolonize mukozal yüzeylerden direkt yayılma ile infekte edeceği yere ulaşır. Fagositik hücrelerden kaçan ve konakçı dokularında çoğalan bakteriler inflamatuvar yanıtı başlatır ve sitokinler aracılığı ile alternatif yolla komplemanı aktive eder. Pnömonokokların inflamatuvar cevabı kapsüller polisakkaritlerinden çok hücre duvarı komponentleri ile oluşturduğu üzerinde durulmaktadır. Bakteri kapsülü fagositozu engelleyen en önemli faktördür. Antikapsüller antikor yokluğunda bile hücre duvarı polisakkaritlerine karşı gelişen antikor ile klasik yol da aktive olur. Hastalık bu inflamasyon sonucudur ve şiddeti

inflamasyonun şiddetine bağlıdır. Bakterinin oluşturduğu pnömolizin, yüzey proteinler ve otolizin hastalığın patogenezinde rol oynayan diğer faktörlerdir. Pnömolizin respiratuar epitel hücreleri ve fagositik hücreler için sitotoksiktir. Otolizin ise komplemanı daha şiddetle aktive eden peptidoglikanın açığa çıkmasına sebep olarak hastalık gelişmesinde rol oynar (8,11,12).

Pnömokok ile karşılaşma sonucunda bakteri adherensi olmazsa hastalık olmaz. Adherens durumunda sekretuar IgA varlığında replikasyon görülmez. Bakteri replike olursa infeksiyon lokalize kalabilir veya lokal invazyon yapabilir. Lokal invazyon sonucunda subklinik tablo geliştiğinde hastalık olmaz ve antikor oluşması ile immunité gelişir. Kan akımı veya lenfatik yayılma olduğunda menenjit ve peritonit, septik artrit gibi diğer infeksiyonlar olur. Ayrıca sinüslara, östaki tüplerine, bronşlara ve akciğerlere bakteri yayılabilir. Antikor varsa bakteri temizlenir ve infeksiyon önlenir. Eğer bakteri bu şekilde temizlenemezse fagositoza direnç gösterir, replike olur; dokularda inflamasyon ve hasar oluşturarak bronşit, pnömoni, otit ve sinüzit yapar (8).

Klinik sendromlar: Bulgular ve semptomlar infeksiyonun yerine bağlıdır. Pnömokoklar nazofarengeal kolonizasyondan organizmanın direkt yayılımıyla orta kulak, sinüsler, trakea, bronşlar ve akciğerde infeksiyona sebep olur. Hematojen yayım sonucu olarak da santral sinir sistemi, kalp kapakları, kemikler, eklemler ve peritoneal kavite infeksiyonu yapabilir. Periton infeksiyonu nadir olarak Fallop tüplerinden yayılma ile olabilir. Plevral infeksiyon pnömoniden visseral plevraya yayılma ile veya hematojen olarak gelişebilir. Menenksler hematojen yolla veya dural defekt yoluyla infekte olabilir. Primer bakteriyemi olarak isimlendirilen bakteriyemide belirgin bir infeksiyon odağı saptanamaz ve bu tip bakteriyemi çocuklarda erişkinlere göre sıklıkla (11,12).

Otitis media: Orta kulak kültürü yapılan 6 ay-4 yaş arası otitis medialı hastalarda pnömokoklar ilk veya *Haemophilus influenzae*'dan sonra ikinci sıklıkta izole edilen bakteridir. Tüm çocukların yaklaşık % 80'i 3 yaşına gelene kadar en az bir otitis media atağı geçirir. Etiyolojik ajan izole edilen olguların % 40-50'sinde pnömokok saptanmaktadır. Serotiplerin çeşitliliği tekrarlayan ataklardan sorumludur. Erişkin otit olgularında da pnömokok en sık sorumlu ajandır. Önce respiratuar viral infeksiyon geçirilmesi otit gelişimini artırmaktadır. İnfeksiyonun yeni bir serotipin kolonizasyonunu izlediği gösterilmiştir. Serotip 6, 14, 19F ve 23F en sık kolonize olan ve infekte eden organizmalardır. Ayrıca bazı araştırmacılar pnömokoklarla oluşan ilk otit atağının daha sonraki otit ataklarına predispozisyon yarattığı görüşünü benimsemektedir (8,11,12).

Sinüzit: Sinüslerin akut infeksiyonu akut otitis media'daki aynı organizmalarla olur ve pnömokoklar en sık nedenidir. Allerji ve viral infeksiyonla meydana gelen mukoza konjesyonu zemin hazırlayan faktördür. Normalde hava ve sekresyonların serbestçe geçişine olanak sağlayan sinus açıklıklarının tıkanması bakteri proliferasyonu için ortam oluşturur.

Menenjit: Pnömokok menenjitleri erken tanı, etkili antibiyotik tedavisi ve yoğun destek tedavisine rağmen önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. *H.influenzae* tip b aşılmasından sonra pnömokoklar bebek ve çocuk menenjitlerinin en sık iki etkeni durumuna gelmiştir ve erişkinlerin bakteriyel menenjitlerin en sık nedenidir. Menenjit sinus veya orta kulaktan direkt yayılma ile olabilir veya bakteriyemi sonucudur. Kafa travması, beyin omurilik sıvısı sızıntısı veya dura bütünlüğünün bozulduğu durumlarda tekrarlayan menenjitlere yol açar. Otitis media ile olan olgularda da direkt yayılma dışında bakteriyemi sonucu da olabilir. Subaraknoid aralığa geçen pnömokoklar hücre duvarı ürünlerinin (peptidoglikan ve teikoik asid) inflamatuvar mediatörleri (C5a, tümör nekrozis faktör, interlökin 1, interlökin 6) açığa çıkarması ile menenjite sebep olurlar. Pnömokok menenjitinin diğer bakteriyel menenjitlerden klinik ve laboratuvar olarak ayırdedici bir özelliği yoktur. Beyin omurilik sıvısının Gram boyası, kültür ve immunolojik olarak bakteriyel antijenin saptanması tanıyı sağlamaktadır. Pnömokok menenjitlerinde fokal nörolojik bulgu diğer menenjitlere göre sıklıkla. Mortalite % 5-29, morbidite % 20-30 arasında değişmektedir.

Gizli bakteriyemi: Bir infeksiyon odağı olmaksızın bakteriyemi olması 3-36 ay arasındaki ateşli çocukların yaklaşık % 4 kadarında görülür. Gizli bakteriyemili çocukların % 85'inde etken pnömokoklardır. Gizli pnömokok bakteriyemisi kendiliğinden iyileşebileceği gibi tedavi edilmediğinde menenjit, pnömoni, sellülit veya septik artrit gibi lokalize infeksiyonlara yol açabilir. Pnömokok bakteriyemisinde mortalite % 1-7 olarak bildirilmektedir.

Pnömoni: Pnömokoklar, üst havayolu veya nazofarenksten akciğerin periferine aspire edilir. Bakterilerin alveollere erişmesini engelleyen koruyucu mekanizmaların yetersizliği durumunda alveollere erişen pnömokoklar çoğalır, komplemanı aktive eder ve vazoaktif maddelerin açığa çıkmasına sebep olur. Lökositler ve eksudatif sıvı alveollerde birikir. Kohn delikçikleri ile tutulmayan alanlara yayılır. Alveollerin mikroorganizma ve inflamatuvar eksuda ile dolması ile pnömoni meydana gelir. Genellikle bir veya daha çok lob veya lobların bir kısmı tutulur, bunun dışında kalan bronkopulmoner sistem tutulmadan kalır. Bununla birlikte yaygın hastalığı olan bebeklerde bu lobar pnömoni örneği sıklıkla bulunmaz ve daha küçük hava yolları çevresinde çok sayıda sınırlı konsolidasyon alanları saptanır. Kalıcı hasar enderdir.

Klinik: Büyük çocuklarda, pnömokok pnömonisi olan erişkinlerde saptanan üşüme ve titremeyi izleyen yüksek ateş, öksürük ve göğüs ağrısı gibi klasik belirtiler olabilirse de bebek ve küçük çocuklarda klinik patern önemli derecede değişiklik gösterebilir.

Bebeklerde pnömoninin başlangıcından önce burun tıkanıklığı, huzursuzluk ve iştahsızlıkla karakterize hafif bir üst solunum yolu infeksiyonu semptomları vardır. Birkaç gün süren bu bulgulardan sonra yüksek ateş ve solunum sıkıntısı gelişir. Bazen ilk bulgu kusma ve konvülsiyon olabilir. Burun kanatlarının solunuma katılması, retraksiyonlar, si-

yanoz, takipne ve taşikardi saptanır. Oskültasyon, etkilenen bölgede solunum seslerinde azalma, krepitan raller ve lokalize matite gösterebilir, fakat bu bulgular büyük çocuklardan çok azdır. Hava yutulması veya ileusa bağlı mide dilatasyonunu yansıtan abdominal distansiyon belirgin olabilir. Karaciğer sağ diyaframın aşağı doğru yer değiştirmesi veya eklenebilen konjestif kalp yetmezliği nedeniyle büyümüş olarak palpe edilebilir. Fontanel kabarıklığı ve ense sertliği menenjitme bağlı olarak görülebilir. Rezolüsyon sırasında raller belirgindir.

Çocuk ve adolesanlarda ise semptom ve bulgular erişkinlerdekine benzer. Kısa süreli hafif bir üst solunum yolu bulgularını izleyerek titreme ile yükselen ateş, kuru balgamsız öksürük, takipne ve huzursuzluk görülür. Baş ağrısı, karın ağrısı ve göğüs ağrısı olabilir. Retraksiyonlar bebeklere göre daha az belirgindir. Etkilenen bölgede matite, bronşiyal solunum sesi alınır, plevral frotman duyulabilir. Konsolidasyonun bulguları 2-3. gün farkedilir. Rezolüsyon olunca yaş raller duyulur ve öksürük prodüktif hal alır.

Radyografik bulgular: Her zaman klinik bulgulara uyum göstermeyebilir. Konsolidasyon fizik muayene bulguları belirginleşmeden saptanabilir. Lober konsolidasyon bebeklerde ve küçük çocuklarda büyük çocuklardaki kadar sık değildir. Radyolojik iyileşme klinik iyileşmeden birkaç hafta sonra olabilir.

Uygun mikrobiyolojik veriler olmadan pnömokok pnömonisini diğer pnömonilerden ayırdetmek imkansızdır.

Prognoz: Antibiyotik öncesi dönemde pnömoni mortalite oranı bebeklerde % 20-50, büyük çocuklarda % 3-5 arasında iken erken dönemde yeterli antibiyotik başlanması ile % 1'den aşağı inmiştir ve uzun süreli morbidite düşüktür.

Komplikasyonlar: Etkili antibiyotik tedavisi ile oldukça azalmıştır. Ampiyem gelişme sıklığı % 2'dir ve bebeklerde daha sık görülmektedir (6,8,10,11,12).

Diğer klinik tablolar: Pnömokoklar çok çeşitli enfeksiyöz durumlara neden olabilir. Spontan bakteriyel peritonit, intrauterin enfeksiyon (7), doğumda bulaşa bağlı yenidoğan enfeksiyonları (9), romatoid artrit komplikasyonu olarak veya normal ve prostetik eklemlerde spontan septik artrit, osteomyelit, sellülit, mastoidit, endokardit, perikardit, purpura

fulminans (2), piyomiyozit (3), epidural ve beyin abseleri bildirilmiştir. Özellikle kollagen doku hastalığı, HIV enfeksiyonu veya immun yetersizliği olan kişilerde yumuşak doku enfeksiyonlarına yol açabilir (4). Genç erişkinlerde alışılmadık pnömokok enfeksiyonu varlığında HIV testi yapılması önerilmektedir.

Genel laboratuvar bulguları: Pnömokok enfeksiyonu olan hastaların büyük kısmında lökosit sayısı 15,000-40,000/mm³'e yükselmiştir ve polimorf nükleer lökositler artmıştır. Lökosit sayısının 5,000/mm³'den az olması kötü prognoz belirtisidir. Sedimentasyon yüksekliği, hafif düzeyde bilirubin yükselmesi, laktat dehidrogenaz düzeyinde yükselme görülebilir (8,11,12).

Tanı: Enfeksiyon yeri veya kandan pnömokokların izolasyonu ile yapılır. Ancak, otitis media, pnömoni, septisemi veya menenjitli hastaların burun ve boğazlarından pnömokok üretilmesi pnömokokların hastalık etkeni olduğu anlamına gelmez.

Pnömoni, menenjit, artrit, osteomyelit, peritonit, perikardit veya gangrenöz deri lezyonu olan bütün çocuklardan kan kültürü alınmalıdır. Pnömokok pnömonisi olan çocukların yaklaşık % 30'unda bakteriyemi bulunur. Lokalize enfeksiyonu saptanamayan, ateşli, huzursuz, toksik görünümüne ve akut faz reaktanları yüksek 3-36 ay arası bebeklerden gizli bakteriyemi olasılığı düşünülerek kan kültürü alınmalıdır.

Pnömokoklar vücut sıvılarında Gram pozitif, lanset şeklinde diplokoklar olarak tanınır. Pnömokok antijenlerini kan, balgam, idrar ve beyin omurilik sıvısında belirleyen lateks aglutinasyon, konterimmünelektroforez ve radyoimmünoassay yöntemleri beyin omurilik sıvısında yapıldığında menenjitte hızlı tanı koymada yardımcıdır. Ancak serotiplerin çeşitliliği ve teknik güçlükler nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Ayrıca pnömokok bakteriyemisinde çok duyarlı değildir. Lokalize hastalığı olanlarda ise test genellikle negatiftir.

Kültür sonuçları negatif olan olgulardaki kan ve balgam örneklerinde *S.pneumoniae* DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak saptanması umut vericidir.

Epidemiyolojik araştırmalarda ve aşı çalışmalarında pnömokok serolojisi değerlidir, ancak bu konuda çalışmalar azdır (1,8,11,12).

KAYNAKLAR

- 1- Boersma WG, Löwenberg A, Holloway Y, et al: The role of antigen detection in pneumococcal carriers: A comparison between cultures and capsular antigen detection in upper respiratory tract secretions, *Scand J Infect Dis* 25:51 (1993).
- 2- Carpenter CT, Kaiser AB: Purpura fulminans in pneumococcal sepsis: Case report and review, *Scand J Infect Dis* 29:479 (1997).
- 3- Eilrtsen T, Dossing K: Pneumococcal pyomyositis secondary to pneumonia, *Scand J Infect Dis* 29:520 (1997).
- 4- Givner L B, Mason EO, Barson WJ, et al: Pneumococcal facial cellulitis in children, *Pediatrics* 106:61 (2000).
- 5- Gray BM, Converse GM III, Dillon HC: Epidemiologic studies of Streptococcus pneumonia in infants: Acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life, *J Infect Dis* 142:923 (1980).
- 6- Hardie W, Bokulic R, Garcia VF, et al: Pneumococcal pleural empyemas in children, *Clin Infect Dis* 22:1057 (1966).

- 7- Kremer JAM, Kruif JD, Nijhuis JG, et al: Fatal intrauterine infection associated with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *Pediatr Infect Dis J* 15:467 (1996).
- 8- Musher DM: *Streptococcus pneumoniae*, "Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th ed." kitabinda s. 2128, Churchill Livingstone Inc, London (2000).
- 9- Primhak RA, Tanner MS, Spencer RC: Pneumococcal infection in the newborn, *Arc Dis Child* 69:317 (1993).
- 10- Prober CG: Pneumonia, "Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed." kitabinda s. 761, W.B. Saunders Co., Philadelphia (2000).
- 11- Teele DW: Pneumococcal infections, "Feigin RD, Cherry JD (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Disease*, 4th ed." kitabinda s. 1129, W.B. Saunders Co., Philadelphia (1998).
- 12- Todd J: Pneumococcal infections, "Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed." kitabinda s. 799, W.B. Saunders Co., Philadelphia (2000).
- 13- Totapally BR, Walsh W T: Pneumococcal bacteremia in childhood, *Chest* 113:1207 (1998).