

ROTAVİRÜS İSHALİNDE ORAL İMMÜNOGLOBULİN TEDAVİSİ: İKİ OLGU SUNUMU

Demet TOPRAK, Ahmet SOYSAL, Özden TÜREL, Mustafa BAKIR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı
Tophanelioğlu Caddesi Altunizade İSTANBUL
0216-3273757
bakirm@superonline.com

ÖZET

İnfeksiyöz gastroenterit etkenlerinin başında rotavirüs yer almaktadır. Rotavirus enfeksiyonu genel olarak fekal-oral yolla bulaşır, ayrıca sık olarak nozokomiyal enfeksiyonlara da sebep olmaktadır. Destekleyici tedavi dışında özgün bir tedavisi bulunmamaktadır. Rotavirüs özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde ağır ishallere sebep olmaktadır. Bu hastalarda enteral olarak uygulanan insan serum immunoglobulini ile rotavirüs ishalinin düzelebildiği bildirilmiştir. Burada bağışıklık sistemi baskılanmış rotavirüse bağlı ağır ishali olan iki olguda başarıyla uygulanan oral serum immünglobulin tedavisi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Rotavirüs, oral serum immünglobulin

Oral Human Serum Immunoglobulin Treatment In Rotaviral Diarrhea: Two Case Reports

ABSTRACT

Rotavirus is one of the most frequent agents of infectious gastroenteritis. Rotavirus infection is usually spread through the fecal-oral route and represents one of the most common causes of nosocomial infections. No specific therapy is currently available except for supportive treatment. Rotavirus may cause devastating diarrhea in immunocompromised children. It has been previously reported that local treatment with enteral administration of human serum immunoglobulin may result in prompt recovery

of rotaviral diarrhea in immunodeficient patients. We present two cases of rotaviral diarrhea who were both immunodeficient and received oral human serum immunoglobulin.

Key words: Rotavirus, oral serum immunoglobulin

GİRİŞ

Rotavirüs çocukluk çağında en sık görülen bakteriyel dışı ishal nedenidir (1). İki yaşından küçük çocuklarda hastane yatışı gerektiren ishallerin yarısından fazlası rotavirüse bağlıdır (2). Tüm yaş gruplarında rotavirüs infeksiyonlarının tipik seyri 2-3 gün devam eden ateş ve kusma, sonrasında gelişen kan içermeyen sulu dışkılamadır. Özellikle kusma ile birlikte olduğunda rotavirüs infeksiyonları ciddi ve hayatı tehdit eden dehidratasyonlara sebep olabilmektedir. Velazquez ve ark. (3) 2 yaşına kadar tüm çocukların %96'sının primer rotavirüs infeksiyonu geçirdiğini, %70'inin bu yaşa kadar iki kez ve %10'unun 5 veya daha fazla rotavirüs infeksiyonu geçirdiğini bildirmişlerdir. Tüm dünyada ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde 2 yaş altındaki çocuklarda rotavirüs isheline bağlı ölümler, değişik tedavi biçimleri ve aşı çalışmalarını zorunlu kılmıştır.

Rotavirüs infeksiyonu en sık oral-fekal yolla bulaşmakla birlikte en sık nozokomiyal infeksiyon nedenlerinden de biridir (4). Rotavirüs ishali genel olarak kısa süreli ve kendini sınırladığı halde, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış olan çocuklarda daha uzun ve ciddi seyir gösterebilir. Yapılan çalışmalarla rotavirüs ishali sırasında verilen oral immünoglobulinin ishal süresini, semptomların ciddiyetini ve viral atılımı azalttığı gösterilmiştir (5).

Bu sunumda bağışıklık sistemi baskılanmış iki olguda rotavirüse bağlı ağır ishalin oral immünoglobulin ile tedavisi tartışılmıştır.

OLGU 1:

Nöroblastom tanısıyla tedavi altında takipli bir yaşındaki kız hasta, kemoterapi aldıktan 1 hafta sonra acil polikliniğe ateş ve ağır ishal şikayeti ile başvurdu. Nötropenik olan hastanın ishalle birlikte günde 4-6 litre sıvı kaybı öyküsü mevcut idi. Hastanın dışkısı kan ve mukus içermeyen sarı ve sulu nitelikte ve dışkılama sıklığı hastane yatışı sırasında günde 16-20 kez olmaktadır. Dışkı incelemesinde bir özellik saptanmayan hastanın dışkı direk bakısında lökosit ve eritrosit görülmedi ve dışkı kültüründe patojen bakteri üremedi. Enzim immünoassay (EIA) yöntemiyle dışkıda rotavirüs antijeni pozitif saptandı. Diğer etkenler açısından (adenovirüs, *Entamoeba histolytica*, Giardia, *Clostridium difficile*)

bakılan antijen testleri negatif bulundu. Yatışının ve destek tedavisinin üçüncü gününde günlük dışkılama sayısı 20'nin altına düşmeyen hastaya ağız yoluyla tek doz 300 mg/kg serum immünoglobulini (Octagam™, OCTAPHARMA Pharmazeutika Produktionsgens. M.b.H. Austria) %5 dektroz içerisinde 50 mg/ml konsantrasyonda uygulandı. Oral immünoglobulin uygulandıktan 24 saat sonra dramatik olarak günlük dışkılama sıklığı azalan hastanın 4. günde dışkı kıvamı normale döndü, dışkılama sayısı normale döndü.

OLGU 2:

Akut lenfositik lösemi tanısıyla tedavisi devam eden 2 yaşındaki erkek hasta ateş şikayeti ile acile başvurdu. Febril nötropeni tanısı alarak hastaneye yatırıldı ve intravenöz sefepim ve amikasin tedavisi başlanan hastanın tedavi sırasında giderek artış gösteren ciddi kan ve mukus içermeyen ishali olması nedeniyle yapılan tetkiklerde enzim immünoassay (EIA) yöntemiyle dışkıda rotavirüs antijeni pozitif saptandı. Dışkı kültüründe enterik patojen üremesi olmayan hastanın diğer etkenler açısından (adenovirüs, *Entamoeba histolytica*, Giardia, *Clostridium difficile*) bakılan antijen testleride negatif bulundu. Destekleyici tedavisinin 3. gününde dışkılama sayısı azalmayan ve günde 15'den fazla dışkılaması olan hastaya ağız yoluyla tek doz 300 mg/kg serum immünoglobulini (Octagam™, Pharmazeutika Produktionsgens. M.b.H. Austria) %5 dektroz içerisinde 50 mg/ml konsantrasyonda uygulandı. Tedavinin 4. gününde ishal miktarı günde 3'e kadar azalan hastanın, dışkı sıklık ve kıvamı 5. günde tamamıyla normale döndü.

Her iki hastada da hastanede 7 günlük takip süresince insan serum immünoglobulinine bağlı herhangi bir yan etki veya ishal tekrarı görülmedi.

TARTIŞMA

İmmün yetersizliği olan kişilerde viral etkenlere bağlı uzamış ve ağır ishaller morbidite ve mortaliteyi artırmakta ve bu da ishalin önlenmesi ve tedavisinde etkili yöntemlerin uygulanmasını zorunlu kılmaktadır. Özellikle immün yetersizliği olanlarda parenteral olarak uygulanan immunoglobulinin, sistemik disseminasyona engel olduğu, buna karşılık mukozal viral infeksiyonlarda önleyici ve tedavi edici rolü olmadığı gösterilmiştir (6). Rotavirüs infeksiyonlarında lokal immünitenin önemli bir yeri bulunmaktadır (5). Bu açıdan kolostrum ve anne sütündeki spesifik immünoglobulinlerin rotavirüse

karşı koruyucu etkinliği gösterilmiştir (7,8). Rotavirüs infeksiyonu geçiren düşük doğum ağırlıklı çocuklara oral immunoglobulin uygulanmasının da semptomları azalttığı gösterilmiştir (9).

Altta yatan immün yetersizliği olan hastalarda rotavirüs infeksiyonları sebat eden semptomlara sebep olabilmektedir (1). İmmün yetersizliği olan kişilerde rotavirüs infeksiyonuna bağlı semptomlar başladıktan sonra virüsün atılımının 9-21 gün arasında devam edebilir ve kronik infeksiyonlara sebep olabilir (10). Literatürde hücrel ve humoral immün yetersizlikte rotavirüsün dışkı ile atılımının 35 güne kadar devam ettiği gösterilmiştir (11). Bu grup hastalara oral immünoglobulin verildiğinde ise semptomların yanısıra, viral yayılım da azalacağından nozokomiyal infeksiyon riski de azalacaktır.

Oral yolla immünoglobulin uyguladığımız her iki hasta da kemoterapi almakta olan sekonder immün yetersizliği olan çocuklardı. Hastaların ishal ile sıvı kayıpları hayatı tehdit edici boyutlardayken, oral immünoglobulin tedavisi sonrası 24-48 saatlik süre içerisinde her iki hastamızın da ishali oldukça düzelme gösterdi. Bununla birlikte her iki hasta da hastanede yoğun bakım şartlarında takip edilmekte olduğu için bu açıdan da diğer hastalar için nozokomiyal rotavirüs gastroenteriti açısından risk oluşturmaktaydı. Oral immünoglobulin verilmesi ile birlikte hastaların ishallerinin azalması ile birlikte dışkı ile viral atılım da azaldığından diğer hastalarda nozokomiyal infeksiyon ihtimali de azaltılmış oldu.

HIV pozitifliği ve malinite nedeniyle takipli hastalarda rotavirüs isheline bağlı semptomların uzun süre sebat edebileceği, özellikle HIV'li hastaların rotavirüse bağlı kronik ishaller ile gelebileceği bildirilmektedir (1). Bu nedenle özellikle bu grup hastalarda da oral tek doz 300 mg/kg serum immunoglobulin uygulanarak virusun temzlenebileceği bildirilmiştir (12).

Guarino ve arkadaşları (5) tarafından 71 gastroenteritli bağışığı baskılanmamış çocuk hastalarda gerçekleştirilen randomize çift kör plasebo kontrollü çalışmada, oral immünoglobulin verilen 36 çocukta ishal süresi, viral atılım ve hastanede kalış süresinin immünoglobulin uygulanmayan 35 kontrol hastaya göre istatistiksel olarak anlamlı oranda kısaldığı gösterilmiştir. İmmünoglobulinin bu etkisini ise direkt antiviral etki ile gerçekleştirdiğini ileri sürmüşlerdir.

Oral yolla verilen immünoglobulinin gastrointestinal sistemde yıkıma uğradığı ileri sürülmüşse de (13), yapılan çalışmalarla oral yolla verilen immünoglobulinin inaktive olmadığı gösterilmiştir (14). İmmünoglobulinin radyoaktif olarak işaretlendiği bu çalışmada farmakokinetik analizlerle

immünoglobulinin sistemik dolaşıma anlamlı oranda katılmadığı ve uygulanan oral immünoglobulinin sadece lokal olarak mukozal yüzeyde etki gösterdiği belirtilmiştir. Oral immünoglobulin gastrointestinal sistemde rotavirüs antijenlerini bağlayarak viral gastroenterit tedavisinde terapötik ve profilaktik özellik gösterdiği rapor edilmektedir.

Ciddi ve uzamış rotavirüs infeksiyonu olan ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalara ve hatta ağır rotavirüs ishali olup metabolik durumu düzeltilemeyen sağlıklı hastalara da oral immünoglobulin verilerek hem semptomların süresi hem de viral atılım azaltılarak nozokomiyal gastroenterit sıklığı da azaltılabilir.

KAYNAKLAR

1. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 91-9.
2. Kapikian AZ. Viral gastroenteritis. *JAMA* 1993; 269: 627-30.
3. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *NEJM* 1996; 335: 1022-8.
4. Ford-Jones E, Mindorff C, Gold R, Petric M. The incidence of viral associated diarrhea after admission to a pediatric hospital. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 711-8.
5. Guarino A, Canani RB, Russo S, et al. Oral immunoglobulins for treatment of acute rotaviral gastroenteritis. *Pediatrics* 1994; 93: 12-6.
6. Johnson JP, Yolken RH, Goodman D, Winklestein JA. Prolonged excretion of group A Coxsackievirus in an infant with agammaglobulinemia. *J Infect Dis* 1982; 146: 712.
7. Ebina T, Sato A, Umezu K, et al. Prevention of rotavirus infection by oral administration of cow colostrum containing antihuman rotavirus antibody. *Med Microbiol Immunol* 1985; 174: 177-85.
8. Brussow H, Hilpert H, Walther I, Sidoti I, Mietens C, Bachmann P. Bovine milk immunoglobulins for passive immunity in infantile rotavirus gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 982-6.

9. Barnes GL, Hewson PH, McLellan JA, Kitchen WH, et al. A randomized trial of oral gammaglobulin in low birth weight infants infected with rotavirus. *Lancet* 1982; 1: 1371-3.
10. Kanfer EJ, Abrahamson G, Taylor J, Coleman JC, Samson DM. Severe rotavirus associated diarrhoea following bone marrow transplantation: treatment with oral immunoglobulin. *Bone marrow Transplantation* 1994; 14: 651-2.
11. Mori I, Matsumoto K, Sugimoto K et al. Prolonged shedding of rotavirus in a geriatric inpatient. *J Med Virol* 2002; 67: 613-5
12. Guarino A, Albano F, Canani RB, Bruzesse E. HIV, fatal rotavirus infection, and treatment options. *Lancet* 2002; 359: 74.
13. Bernhisel-Broadbent J, Yolken RH; Sampson HA. Allergenicity of orally administered immunoglobulin preparations in food-allergic children. *Pediatrics* 1991; 87: 208-14.
14. Losonsky GA, Johnson JP, Winkelstein JA, Yolken RH. Oral administration of human serum immunoglobulin in immunodeficient patients with viral gastroenteritis. *J Clin Invest* 1985; 76: 2362-7.