

## Dünya Literatüründen Özetler

### Abstracts from World Literature

Ateş Kara

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

#### Peramivir: Domuz Gribi için Yeni Parenteral Antiviral

*Çocuk Enfeksiyon Dergisi (Journal of Pediatric Infection)*'nin bu kısmında genelde, sizlerle, çocuk enfeksiyon ve enfeksiyon hastalıkları alanında son dönemlerde yayınlanan ve bizim klinik uygulamamızda önem taşıdığını düşündüğümüz çalışmalarını paylaştık. Ancak bu sefer, hem güncel öneminin çok fazla olması ve hem de parenteral kullanımı olan ve influenzaya karşı etkili olan ilk ilaç olması nedeni ile Amerika Gıda ve İlaç Dairesi tarafından 23 Ekim'de hızla onay verilen bir antiviral ilaç bilgilerini paylaşalım istiyoruz.

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), pandemik H1N1 (domuz) gribi vakalarında kullanımı için, üzerinde araştırmaların sonuçlanmak üzere olduğu peramivir isimli parenteral antiviral ajana, Amerika Birleşik Devletleri Federal Hükümeti tarafından ilan edilen olağan üstü sağlık koşulları hareket planı çerçevesinde, erken ve acil olarak kullanım onayı verdi (1).

Peramivir için, FDA tarafından verilen klinik kullanım onayında, yetişkinler ve çocuklarda belirli şartlar altında kullanılması önerilerek, bir bakıma kısıtlı kullanım izni çıkmış oldu. Peramivirin kullanılabilmesi hastalar (2);

1. Oral (pandemik-domuz- gribi için; oseltamivir, Tamiflu<sup>®</sup>) veya inhale (zanamivir, Relanza<sup>®</sup>) tedavisine yanıt vermeyen ve hastanede yatan hastalar,
2. İlaç kullanımı için parenteral yolun dışındaki yolların) oral veya inhaler, hastanın genel durumu veya diğer nedenlerle uygun olmadığı koşullarda,
3. Sadece yetişkinlere yönelik olarak bir diğer kullanım endikasyonunda; hastayı takip eden klinisyen tarafından yapılan değerlendirmede intravenöz tedavinin gerekli olduğuna karar verilmesi olarak belirtilmiştir.

Bugün için Amerika Birleşik Devletleri'nde 200 mg / 20 ml'lik (10 mg/ml) formlarda acil şartlar nedeni ile klinik kullanıma sunulmuş olan peramivirin mevsimsel influenza A veya B enfeksiyonları için veya hafif seyreden ve vakaların ayaktan takip edilebileceği vakalarda ve temas öncesi veya sonrası profilaksi amacı ile kullanılmayacağı da özellikle belirtilmektedir. Bu kadar ciddi kısıtlamalar yapılmış olması ilaç ile ilgili yan etki verilerinin bugün için kısıtlı olmasına dayanmaktadır. Bu nedenle de peramivir kullanılacak vakalarda istenmeyen etkilerin çok yakın izlemi ve bildirimini zorunlu olması şartı da getirilmiş durumdadır.

Yeni bir nöraminidaz inhibitörü olan peramivir ile ilgili faz 3 çalışmaları devam ederken başka bir influenzaya karşı etkili, intravenöz antiviral ajanın olmaması nedeni ile onay aldığını da tekrar belirtmekte fayda olduğu kanısındayım. Klinik kullanımda 600 mg / gün, günde tek doz olarak 5 veya 10 günlük tedavileri önerilmektedir. Faz II ve III çalışmaları sırasında tespit edilen istenmeyen etkiler; ishal, bulantı, kusma ve geri dönüşümlü nötropeni olarak bulunmuştur. Ancak yaygın klinik kullanımla birlikte başka veya daha ciddi istenmeyen etkilerinde ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Çalışmalarda tespit edilmemiş olmakla birlikte diğer nöraminidaz inhibitörlerinde görülen anafilaksi, ciddi cilt reaksiyonları veya nörolojik komplikasyonlarında ortaya çıkabileceği de tahmin edilmektedir.

Pediyatrik kullanımda önerilen pozoloji Tablo 1'de özetlenmiştir (3).

Tablo 1. Pediyatrik doz önerileri

Age	Doz (mg/kg)
Doğumdan 30. güne kadar	6 mg/kg
31 - 90 günlük	8 mg/kg
91 - 180 günlük	10 mg/kg
181 gün 5 yaş	12 mg/kg
6 yaş 17 yaş	10 mg/kg

Ülkemizde veya Avrupa'da bugün için klinik kullanıma sunulmamış olan peramivir ile ilgili bilgileri sizlerle paylaştıktan sonra FDA için kısıtlı olmakla birlikte onay almış olduğu için pandemik influenzanın klinik özellikleri nedeni ile (tablonun çok akut olması) pratik olara kullanılması pek mümkün görülmemekle birlikte Sağlık Bakanlığımız, İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü ve Eczacılar Birliği aracılığı ile endikasyon dışı ilaç ve acil durum kullanımı çerçevesinde peramivirin ülkemize getirilebileceğini de not etmekte fayda olabilir.

## Kaynaklar

1. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM187800.pdf> (Erişim 24 Ekim 2009).
2. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187813.htm>
3. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM187811.pdf> For more information, see <http://www.cdc.gov/h1n1flu/eua/> or call 1-800-CDC-INFO (1-800-232-4636).

## Tiomersal İçeren Aşı Uygulamaları Sonrasında Prematüre ve Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğanlarda Civa Seviyesi

*Pichichero ME, Gentile A, Giglio N, Alonso MM, Mentaberi MVF, Zeraba G, Clarkson T, Gotelli C, Gotelli M, Yan L, Trenor J. Mercury levels in premature and low birth weight newborn infants after receipt of thiomersal-containing vaccines J Pediatr 2009; 155: 495-9.*

Aşılardaki civa özellikle 2000 yıllarla birlikte tartışılmaya başlamış ve bu tartışmalar hala aktif olarak devam etmektedir. Bu tartışmaların sonucu olarak, bir dönemde aşılardan tamının civasız olması gerektiği ifade edilerek bu yönde çalışmalar yapılmıştır ancak bugün hala yeni geliştirilen veya değişiklik yapılan aşılarda civa içererek lisans almaktadır. Aşağıda daha detaylı tartışacağımız civa ve aşılarda ilgili iddialardan biriside özellikle prematüre bebeklerde birikim ile sorunlara neden olduğu şeklindedir. Bu çalışmada prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde civa düzeylerini inceleyerek birikimi incelemek amaçlanmıştır.

Bu amaçla, 32 hafta ve üzerinde ancak 37 haftadan erken doğan ve doğum ağırlığı 2000 gram veya üzerinde olup 3000 gramdan düşük olan toplam 72 bebekten aşı öncesinde, aşıdan 12 saat ile 30. günlerde total kan civa düzeyleri, atomik absorpsiyon yöntemi ile incelemiştir. Çalışmaya alınan bebeklerin ortalama ağırlığı 2, 4 ± 0, 3 kg olup en yüksek civa seviyesi aşılamadan 1 gün sonra tespit edilmiştir. Bununla birlikte gaitada en yüksek civa seviyesi ise aşıdan sonraki 5. gün gösterilmiştir. Çalışmaya

katılan bebeklerde, idrarda civa seviyesi ise tespit edilemeyen düzeydedir. Kan civa seviyesinin 30. günde bebeklerin tamamında normal seviyeye döndüğü ve ortalama civanın yarı ömrünün 6, 3 gün olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışma ile gösterilen intramusküler olarak prematüre bebeklere uygulanan etil civanın (tiomersal), yetişkinlerde oral olarak alınan metil civadan çok daha kısa yarı ömrünün olduğu ve hızla vücuttan uzaklaştırıldığıdır.

Bu noktada biraz da olsa tiomersal üzerinde duracak olursak; timerosal veya tiomersal, kimyasal adı ile sodyum etil-civa tiosalisilat, ağırlığının %49.6'sı oranında civa içeren bir organik maddedir. Aşıların içerisinde koruyucu – stabilizör olarak çok küçük miktarlarda 1930'lu yıllardan itibaren kullanılmaktadır.

Çevresel kirlenme ve aşırı karşılaşma sonucunda civa kronik toksisitesinin çevre sağlığı ile birlikte gündeme gelmesi ile birlikte aşıların içerisinde bulunan civanın toksik olabileceği tartışılmaya başlanmıştır. Ancak aşıların içerisinde bulunan bu kadar düşük miktarlardaki civanın toksik olduğunu gösteren bugüne kadar herhangi bir bulgu veya veri yoktur.

Timerosal vücutta etil civaya dönüşür, etil civanın metil civaya benzediği düşünülmektedir, ancak bu çalışmada prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde gösterildiği gibi daha hızlı olarak yıkılır ve atılır. Bu nedenle metil civadan daha az toksik özellik gösterir. Bugün için içerisinde timerosal bulunan aşıların çocuk sağlığı üzerinde olumsuz etkisi olduğunu gösteren bilimsel bir veri mevcut değildir. Ancak teorik olarak çok düşük doğum ağırlığına sahip olan prematüre bebeklerin timerosal içeren aşılar ile aşılama Amerika Birleşik Devletleri'ndeki limitler için belirlenen civa alt sınırının üstüne çıkılmasına neden olabileceği düşünülmüştür. Ancak gerçek yaşamda bu olasılığın gerçekleşmesi mümkün görünmemektedir. Rakamsal olarak değerlendirildiğinde, timerosal içeren altı dozluk bir aşı şeması uygulandığında bile, maksimum alınabilecek civa miktarı 200 µg'dır, dört aylık bir çocukta dahi bu miktar 3.2 µg/kg haftalık alım miktarına denk gelir ve bu miktar da Dünya Sağlık Örgütü limiti olan 3.3 µg/kg haftalık alım miktarının altında kalmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde aşı güvenliği üzerine yapılan çalışmalar ve izlemlerde timerosal içeren aşıların kullanımı ile ilgili olarak gelişimsel bozukluk, otizm ve timerosal kullanımı arasında herhangi bir ilişki de bulunmamıştır.

## Dünya Pnömoni Günü: 2 Kasım 2009

Pnömoni, dünya genelinde, diğer tüm hastalıklardan daha fazla çocuk ölümüne neden olmaktadır. Bu ifade dünyada ilk kez 2 Kasım 2009 tarihinin Dünya Pnömoni Günü olarak belirlendiğini duyuran Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'nin (CDC) haftalık yayın orga-

nındaki duyurunun başlangıcında yer alan ifade ancak şunu biliyoruz ki pnömoni gerçekten gelişmekte ve gelişmiş ülkelerde hem mortalitesi hem de morbiditesi ile çocukluk çağının en önemli klinik tablosu olmaya tüm olumlu gelişmelere rağmen devam etmektedir (1).

Her yıl 10 milyondan fazla çocuk beş yaşını doldurmadan kaybedilmekte ve bunların 2 milyonundan fazlasında pnömoni ölüm nedeni olmaktadır (2). *Streptococcus pneumoniae* (pnömokok) and *Haemophilus influenzae* tip b (Hib), 1 ay ile 5 yaş arasında gerçekleşen pnömoniyeye bağlı ölümlerin yaklaşık yarısından sorumludur (2,3). Her iki etkenin de neden olduğu pnömonilerin çok önemli bir kısmının aşı ile önlenilebilir olması belki de 2 Kasım'ın Dünya Pnömoni Günü olarak ilan edilmesinin altında yatan neden olduğu da söylenilebilir. Dünya genelinde Sağlık Bakanlıkları ve 40 dan fazla kuruluş, 2 Kasım'ın Dünya Pnömoni Günü olması ile bilinirliğin artması ve ilgi çekilmesi için çalışmıştır. UNICEF tarafından da koşulsuz olarak desteklenen Dünya Pnömoni Günü için bir de <http://worldpneumoniaday.org> adresinde elektronik sayfa oluşturulmuştur.

## Kaynaklar

1. MMWR 2009; 58: 1184.

World Health Organization. Pneumonia: the forgotten killer of children. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006. Erişim <http://www.unicef.org/publications/35626.html>. Erişim, 30.10.2009.

## Sünetli HIV Pozitif Erkeklerin Eşlerine HIV Geçişinde Sünetin Etkisi

*Wawer MJ, Makumbi F, Kigozi G, Serwadda D, Watya S, Nalugoda F, Buwembo D, Ssempija W, Kiwanuka N, Moulton LH, Sewankambo NK, Reynolds SJ, Quinn TC, Opendi P, Iga B, Ridzon R, Laeyendecker O, Gray RH. Circumcision in HIV-infected men and its effect on HIV transmission to female partners in Rakai, Uganda: a randomised controlled trial" Lancet 2009; 374: 229-37.*

Sünetli olmanın erkekler açısından, HIV pozitif kadın eşten HIV geçişini çok belirgin şekilde azalttığı istatistiksel olarak da gösterilmiş ve bugün için, Infectious Diseases Clinical North America'nın 2009 Haziran Ayı sayısında belirtildiği üzere kabul edilmiş klasik bir bilgi şekline de gelmiştir (1). Ancak HIV pozitif sünetli erkeklerin eşlerine, HIV geçişi üzerinde sünetin etkisi ile ilgili olarak farklı görüşler ve iddialar bulunmaktadır. Bizler açısından doğurgan çağdaki annelerin HIV almış olmaları bebeklerin HIV pozitif anneden doğum ve HIV alma riskleri bir diğer ifade şekli ile çocukluk çağı HIV pozitifliğinin

artışı yönünden önem taşımaktadır. Bu çalışmanın ortaya koyduğu bilgiler, daha önce Gray ve arkadaşları tarafından belirtilen HIV pozitif sünetli erkeklerin eşlerine daha az HIV geçişine neden olduklarına dair verilerinin karşılığı şeklindedir.

Çalışmaya sünetli olmayan, HIV pozitif 15-49 yaş arası, CD4 hücre sayısı mikrolitrede 350'nin üzerinde olan toplam 922 erkek dahil edilerek, bilgisayar tarafından rast gele olarak 474'ü hemen sünet edilmiş, kalanlar ise 24 ay sonra sünet edilerek (kontrol grubu oluşturacak şekilde) takip edilmişler. Çalışmaya alınan HIV pozitif erkeklerin HIV negatif eşlerinin de takibi yapılmış ve sünet yapılan grupta 93, kontrol grubu olarak kabul edilen grupta da 70 HIV negatif eş yer almış. Altıncı, 12. ve 24. aylarda yapılan kontrollerde eşlerin HIV almış olup olmadıkları kontrol edilmiş. Çalışma sırasında, sünetli grupta, 17 (%18) öncesinde HIV negatif olan eşe, kontrol grubunda yer alanlarında 8'inin (%12) öncesinde HIV negatif olan eşine HIV geçişi (p=0.36) olunca çalışma erken dönemde durdurularak sonlandırılmış.

Bu sonuçlar ile değerlendirildiğinde, 24 aylık toplam izlem süresi için, kümülatif risk sünet olan grupta %21.7 ve kontrol grubu olarak seçilen vakaların eşlerinde de %13.4 olarak tespit edilmiş ve risk sünet olan grubun eşleri için 1.49 kat, kontrol grubuna göre %95 güven aralığı ile 0.62'ye 3.57 olarak istatistiksel anlam taşıyacak oranda artmış bulunmuş (P=0.368).

Ancak çalışmanın detayları incelendiğinde ve alt grup analizi yapıldığında, sünet olan HIV pozitif erkeklerin, HIV negatif eşlerine HIV bulaştırmada, eğer sünet operasyonunu takip eden 5 gün içerisinde cinsel ilişkiye girdiler ise HIV geçişi %27.8, eğer sünetten sonraki ilk cinsel ilişkileri 5 günden daha uzun sürede ise bu oran yalnızca %9.5 olarak tespit edilmiş. Bu nedenle sünet olanlardaki yüksek geçiş oranında erken dönem yara iyileşmesi sırasındaki geçiş olasılığının etkisi olabileceği yazarlar tarafından da iddia edilmekte.

Genel olarak değerlendirilecek olursa, sünetli olmanın erkeklere, cinsel ilişki ile kadınlardan HIV geçişini azalttığı, ancak sünetli erkeklerden kadınlara geçişte de riski azalttığı daha önce yapılmış çalışmalar ile iddia edilebilir ancak ileri yaşlarda, HIV pozitifliği gösterildikten sonra sünet olmanın risk azaltıcı olup olmadığının hala tartışmalı olduğu görülmektedir.

## Kaynaklar

1. Vergidis PI, Falagas ME, Hamer DH. Meta-analytical studies on the epidemiology, prevention, and treatment of human immunodeficiency virus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2009; 23: 295-308.
2. Gray RH, Kiwanuka N, Quinn TC, et al. Male circumcision and HIV acquisition and transmission: cohort studies in Rakai, Uganda. Rakai Project Team. *AIDS* 2000; 14: 2371-81.

## Universal İnfluenza Aşılmasının Antibiyotik Reçetelenmesi Üzerine Etkisi

*Kwong JC, Maaten S, Upshur RE, Patrick DM, Marra F. The effect of universal influenza immunization on antibiotic prescriptions: an ecological study. Clin Infect Dis 2009; 49: 750-6.*

Literatür özetlerinin bu kısmında ele aldığımız bu makale, influenza aşısının 2000 yılından itibaren herkese ve ücretsiz olarak uygulandığı Kanada'nın Ontario bölgesinde, antibiyotik reçetelendirilmesini değerlendirmiştir.

İnfluenza aşısı bugün dünyada hiç bir ülkede herkese rutin olarak önerilmemekte ve genellikle gelişmiş olan ülkelerde ve ülkemizde de risk grubu olarak değerlendirilen kişilere önerilmekte ve ücretsiz olarak sunulmaktadır. Bu makale nedeni ile güncel pandemik influenzadan farklı olarak mevsimsel influenza aşısının önerildiği gruplar;

- 1) Yaş
  - a) 6 – 59 ay arası çocuklar,
  - b) 65 yaş ve üzeri yetişkinler
- 2) Bir önceki influenza sezonunda aşağıdaki nedenlerden ötürü hastane başvurusu gereken çocuk ve yetişkinler;
  - a) Solunum yolu hastalıkları (kistik fibrozis, astma, emfizem),
  - b) Kardiovasküler hastalıklar,
  - c) Metabolik hastalıklar (diabet),
  - d) Renal disfonksiyon,
  - e) Hemoglobulinopatiler,
  - f) İmmünsüpresyon,
  - g) Solunum fonksiyon bozukluğu, aspirasyon riski olanlar dahil olmak üzere,
- 3) 6 aydan 18 yaşına kadar olan ve uzun süreli aspirin tedavisi almakta olan çocuklar,
- 4) Gebeler,
- 5) Doktor, hemşire ve diğer sağlık personeli,
- 6) Bakım evlerinde kalanlar ve çalışanlar,
- 7) Yüksek riskli hastalar ile teması olabilecek diğer kişiler,

- 8) Yüksek riskli hastanın diğer aile bireyleri (çocuklar dahil),
- 9) İnflüenzanın yoğun olarak görüldüğü bölgeye seyahat edecek kişiler,
- 10) Hastalık riskini azaltmak ve aşı olmak isteyen herkes şeklinde sayılabilir.

Çalışmaya dönecek olursak Kanada'nın Ontario bölgesinde aşı isteyen herkese ve ücretsiz olarak önerilmekte ve hatta sağlık merkezleri ile birlikte, alışveriş merkezlerinde, eczanelerde ve okullarda influenza aşısı uygulanmaktadır.

Clinical Infectious Disease'in Eylül Ayında yayınlanan bu yazıda verilen bilgiler arasında 2000 yılından itibaren acil servis kullanımlarının ciddi bir şekilde azaldığı ve influenza'ya bağlı mortaliteninde belirgin şekilde düştüğü bilgisi verilmektedir. Ayrıca çalışmanın temel amacı olan antibiyotik kullanımı incelendiğinde; viral enfeksiyonlarda antibiyotik gerekli olmadığı bilinmesine rağmen önerildiği ve bu nedenle de influenza aşılmasının daha da önemli olduğu vurgulanmaktadır. Çalışmada bölgesel veriler incelendiğinde influenza ile ilişkili antimikrobiyal ajan reçetelenmesinde %64'lük bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Aslında bu azalmada, 2000 yıllardan itibaren akılcı antimikrobiyal ajan kullanımı bilgilendirilme çalışmalarının da etkili olduğu ilk etapta düşünülebilir ancak araştırmacılar aynı dönem içerisinde Kanada'nın diğer bölgelerinde benzer bir azalmanın olmadığını da göstererek bu azalmanın universal influenza aşısı uygulaması ile ilişkili olduğunu iddia ediyorlar. Ayrıca %64 olarak verilen antimikrobiyal ajan reçetelenmesinde azalmanın rakamsal olarak 144.000 reçeteye denk geldiğini de belirtecek olursak aslında hem gereksiz antibiyotik kullanımının azaltılarak olası direnç gelişiminin engellenmesi hem de ekonomik açıdan faydası ile influenza aşısı önerilerinin genişletilebileceğini söyleyebiliriz.