

*Olgu sunumu-Case report*

<http://dx.doi.org/10.7197/1305-0028.2039>

## Salmonella ishali olan immün yetmezlikli bir olguda oral immünoglobulin tedavisi

### *Oral human serum immunoglobulin treatment in an immunocompromised patient with Salmonella diarrhea*

**Fatma Duksal, Utku Aygüneş\*, Fatih Bolat, Mehmet Burhan Oflaz, Ömer Cevit**

Pediatri Kliniği (Dr. U. Aygüneş), Sivas Numune Hastanesi, TR-58040 Sivas, Pediatri Anabilim Dalı (Dr. F. Duksal, Yrd. Doç. Dr. F. Bolat, Yrd. Doç. Dr. M. B. Oflaz, Prof. Dr. Ö. Cevit), Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, TR-58140 Sivas

#### **Özet**

Enfeksiyon ilişkili gastroenteritte en sık tanımlanan patojen virüslerden sonra salmonelladır. Salmonella'ya bağlı enfeksiyonlarda akut faz reaktanlarında artış ve ateş daha fazla görülmektedir. Salmonella enteropatogenik gram negatif basil olup lokalize enfeksiyondan sistemik enfeksiyona kadar değişen enfeksiyonlara yol açabilmektedir. En sık görülen şekli kendini sınırlayan komplike olmayan gastroenterittir. Rotavirüs ishali de Salmonella ishali gibi genel olarak kendini sınırladığı halde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda daha uzun ve ciddi seyredebilir. Daha çok rotavirüs ishallerinde yapılan çalışmalarda, verilen oral immünoglobulinin ishal süresini, semptomların şiddetini ve viral atılımı azalttığı gösterilmiştir. Salmonella ishalinde oral immünoglobulin verildiğini gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Bu sunumda bağışıklık sistemi baskılanmış bir olguda Salmonella'ya bağlı ağır ishalin oral immünoglobulin ile tedavisi tartışılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** İshal, Salmonella enfeksiyonları, oral immünoglobulin

#### **Abstract**

The most frequently identified pathogen, after viral pathogens, associated with infectious gastroenteritis is Salmonella. Increase in acute-phase reactants and fever are more frequently seen due to Salmonella infection. Salmonella, which is an enteropathogenic gram-negative bacilli causes infections ranging from localized to systemic infection. The most common form of Salmonella infection is uncomplicated self-limited gastroenteritis. In general, although rotavirus diarrhea like Salmonella diarrhea is limited by itself, it may cause a long and severe diarrhea in immunosuppressed patients. In the studies which have been done more with rotavirus diarrhea, it was seen that, oral immunoglobulin reduced the severity of symptoms and of viral excretion. We did not find a study showing given oral immunoglobulin in Salmonella diarrhea. In this presentation it is discussed oral immunoglobulin treatment in an immunosuppressed patient who had severe diarrhea due to Salmonella infection.

**Keywords:** Diarrhea, Salmonella infections, oral immunoglobulin

**Geliş tarihi/Received:** 09 Mart 2013; **Kabul tarihi/Accepted:** 26 Ağustos 2013

#### **\*İletişim adresi:**

Dr. Utku Aygüneş, Pediatri Kliniği, Sivas Numune Hastanesi, TR-58040 Sivas. E-posta: utkuayg@gmail.com

#### **Giriş**

Enfeksiyon ilişkili gastroenteritte en sık tanımlanan patojen rotavirüs, norovirüs, adenovirüs gibi virüslerden sonra Salmonella'dır [1]. Salmonella insan sağlığını etkileyen önemli bakteriyel etkenlerden olup gıda kaynaklı enfeksiyonlarda rol oynayan serotipler büyük önem taşımaktadır [2]. Salmonella'ya bağlı enfeksiyonlarda akut faz

reaktanlarında artış ve ateş daha fazla görülmektedir [1]. Salmonella enteropatojenik gram negatif basil olup lokalize enfeksiyondan sistemik enfeksiyona kadar değişen enfeksiyonlara yol açabilmektedir [3, 4]. Bunlar sık görülen Salmonella gastroenteritinden (ishal, kramp tarzında karın ağrısı, ateş) hayatı tehdit edici ciddi antibiyotik tedavisi gerektiren enterik ateşe kadar değişebilir. Fokal enfeksiyonlar ve asemptomatik taşıyıcılar oluşabilir. En sık görülen şekli kendini sınırlayan komplike olmayan gastroenterittir [5]. Dünya genelinde yılda 1,3 milyar insanı etkilemekte olup [6], halen özellikle gelişen ülkeler için bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir. İnsidansı toplumun sahip olduğu bazı sosyo-ekonomik parametrelerle yakından ilişkilidir [7]. Salmonella enfeksiyonları, dünya genelinde bir dağılıma sahiptir. Dünyada her yıl Salmonella'ya bağlı 16 milyon tifoid ateş, 1,3 milyon gastroenterit ve 3 milyon ölüm gerçekleşmektedir [8]. Ülkemizden bildirilen çalışmalarda en sık izole edilen suşlar Salmonella serotip Typhimurium ve Salmonella serotip Enteridis'tir. Çoğunlukla kendini sınırlayan enfeksiyonlara yol açan non-tifoidal Salmonella suşları, bağışıklık sistemi tam gelişmemiş veya baskılanmış çocuklarda, bakteriyemi ve çeşitli ekstraintestinal organ tutulumları gibi daha ağır klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir [7]. Rotavirüs ishali de Salmonella ishali gibi genel olarak kendini sınırladığı halde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda daha uzun ve ciddi seyredebilir. Daha çok rotavirüs ishallerinde yapılan çalışmalarda, verilen oral immünoglobulinin ishal süresini, semptomların şiddetini ve viral atılımı azalttığı gösterilmiştir [9, 10].

Salmonella ishali oral immünoglobulin verildiğini gösteren bir çalışmaya rastlamadık. Bu sunumda bağışıklık sistemi baskılanmış bir olguda Salmonella'ya bağlı ağır ishali oral immünoglobulin ile tedavisi tartışılmıştır.

### **Olgu sunumu**

İki buçuk yaşında erkek hasta acil servise 39°C'ye varan ateş, ishal ve kusma şikayetleriyle başvurmuştur. Hasta ağır kombine immün yetmezlik nedeniyle 2 ayıktan beri takibimizde olup 3 haftada bir 400 mg/kg dozunda intravenöz immünoglobulin (IVIG) almaktadır. Hasta ayrıca kemik iliği transplantasyonu yapılması için başka bir merkezde takip altındadır. Aile hikayesinde ağır kombine immün yetmezlik nedeniyle kardeş ölüm öyküsü vardır. Geldiğinde fizik muayene bulgularında genel durum orta, bilinç açık, turgor tonus azalmış, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem doğal, karaciğer 3 cm palpabl, dalak büyüklüğü yoktu. Hastanın dışkısı kötü kokulu, mukuslu, kan içermeyen sarı-yeşil nitelikte ve dışkılama sıklığı hastane yatışı sırasında günde 15-20 kez olmaktadır. Dışkı incelemesinde lökosit mevcut olup, dışkı kültüründe Salmonella üremiştir. Diğer etkenler açısından (Rotavirüs, Adenovirüs, Entamoeba histolytica, Giardia, Clostridium difficile) bakılan antijen testleri negatif bulunmuştur. Laboratuvar tetkiklerinde hiponatremi ve hipopotasemisi mevcuttu. Hastaya dışkı kültür antibiyogramına göre uyumlu antibiyotik tedavisi, elektrolit ve sıvı defisit tedavisi başladıktan sonra genel durumunda düzelme ya da dışkılama sayısı ve miktarında azalma olmadı. Antibiyotik, destek ve sıvı tedavisinin 5'inci gününde dışkılama sayısı günde 15-20'nin altına düşmeyen hastaya aileden izin alınarak ağız yoluyla tek doz 300 mg/kg serum immünoglobulin (Flebogamma Grifols U.S) %5 dektroz içerisinde 50 mg/mL konsantrasyonda uygulandı. Oral immünoglobulin uygulandıktan 24-48 saat sonra günlük dışkılama sıklığı hızla azalarak ikiye düşen hastanın 4'üncü günde dışkı kıvamı ve dışkılama sayısı normale döndü. Oral immünoglobulin uygulanmasının 5'inci gününde bakılan dışkı kültürü de negatifti. Hastada herhangi bir yan etki görülmedi.

### **Tartışma**

Primer immün yetmezlikler, immün sistemin bir ya da daha fazla bileşeninin eksik ya da işlev göremez olduğu bir grup genetik hastalıktır [11]. Ağır kombine immün yetmezlik nadir görülen konjenital bir hastalık olup insidansı 1/50 000-100 000'dir. Bozulmuş T ve B hücre fonksiyonları sonucu hayatın ilk yılında tekrarlayan ağır enfeksiyonlar (ishal,

pnömoni, otit, sepsis, kutanöz enfeksiyonlar) ile karakterizedir [12-14]. Bağışıklığı baskılanmış bu tür hastalarda akut ya da kronik ishal sık görülen bir komplikasyondur. Kısa sürede etkin tedavi vermek mortalite, morbidite ve bulaşıcılığın önlenmesi açısından önemlidir [14].

Salmonella enfeksiyonunda hücrel immünite önemli bir rol oynamaktadır. Kazanılmış immün yetmezliği olan hastalarda, HIV enfeksiyonu olan hastalarda, bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi alanlarda, lenfoproliferatif ve organ transplantasyonlu hastalarda bağışıklık sistemi normal olan hastalara göre uygun antibiyotik tedavisine rağmen, Salmonella enfeksiyonuna bağlı ağır ishal, kolit, bakteriyemi, yaygın enfeksiyon tablosu ve relaps daha sık görülmektedir [15, 16]. Bu bulgu, hücrel immünitenin Salmonella invazyonuna karşı önemli olduğunu göstermektedir [17].

Salmonella enfeksiyonunun prognozu bakteri yükü ve konak faktörlerine bağlıdır. Konak, invaziv Salmonella enfeksiyonuna karşı yeterli miktarda immün cevap oluşturmaktadır [18]. Barsaktaki sekretuar immün globulin A (sIgA), patojenik mikroorganizmaların invazyon ve kolonizasyonuna karşı mukozal yüzeyleri korumakta temel rol oynar [19, 20]. Fare çalışmalarında sIgA'nın invaziv Salmonella enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir [21]. Salmonella enteritis kümes hayvanlarının ince barsaklarında kolonize olarak bulunmaktadır. Kümes hayvanlarında yapılan bir çalışmada Salmonella enteritise özgü yolk immünoglobulin hayvanların yemlerine katılmış ve koruyucu etkisi gözlenmiştir. Bu çalışmada immünoglobulin verilen grupta Salmonella enteritisin çekumda kolonizasyonunun ve dışkıda atılımının azaldığı gösterilmiştir [22]. Ayrıca tifolu hasta ve sağlıklı insanlarda oral tifo aşısı sonrası Salmonella'ya karşı spesifik IgA antikoru ile birlikte kanda IgA, IgG, IgM ve hücrel immünite saptanmıştır [23, 24]. Bunlar Salmonella enfeksiyonunda immünitenin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Bağışıklığı baskılanmamış normal çocuklarda ağır rotavirüs ishalinde 300 mg/kg dozunda immünoglobulin verildikten sonra daha çabuk iyileşme tespit edilmiş ve hastalarda herhangi bir yan etki olmadan hastaneden daha çabuk taburcu edilmiştir [10]. Aynı tedavi ağır rotavirüs ishali olan AIDS hastalarına da uygulanmış ve benzer etkiler görülmüştür [25]. Yine aynı şekilde gastroenteriti olan 71 çocukta yapılan çalışmada immünoglobulin alan grupta klinik durumda düzelme ve ishal sayısında azalma almayanlara göre daha hızlı olmuştur [10]. Başka bir çalışmada bağışıklığı baskılanmış olan 2 çocuk hastada ağır rotavirüs ishalinde 300 mg/kg serum immünoglobulinini (%5 dektroz içerisinde 50 mg/mL konsantrasyonda) uygulandıktan sonra hastaların kliniğinde düzelme ve dışkılama sayısında belirgin azalma gözlenmiştir [9].

Hastamız primer immün yetmezlik olup, oral immünoglobulin uygulanmadan önce ishal ve kusma nedeniyle ciddi derecede sıvı kaybı mevcuttu ve hasta düşkün görünümdeydi. Oral immünoglobulin uygulanması sonrası 24-48 saatlik süre içinde hastanın ishal sayısı ikiye düştü ve dışkı kültürü normale döndü. Sonrasında hastanın genel durumunda ve oral alımında belirgin düzelme oldu. Tedavi sonrasında hastada herhangi bir yan etki görülmedi.

Sonuç olarak; bağışıklığı baskılanmış hastalarda ağır Salmonella ishalinde oral immünoglobulin verilmesi bakteri yükünü ve böylece Salmonella'nın dışkıda atılımını azaltarak semptomların süresini azaltabilir. Fakat oral immünoglobulinin etkinliğini görmek için daha fazla vaka sayısı olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu makale poster olarak 1-4 Kasım 2011 tarihinde Antalya'da gerçekleştirilen "Türkiye Ulusal Allerji ve Klinik İmmünoloji Derneği Kongresi"nde sunulmuştur.

## Kaynaklar

1. Weigering V, Kaiser J, Tapped D, Weissbuch B, Morbach H, Girschick HJ. Gastroenteritis in childhood: A retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int J Infect Dis* 2011; 15: 401-7.
2. Erol I. Zoonotic importance of salmonella infections. *Turkiye Klinikleri J Vet Sci* 2010; 1: 105-13.
3. Kaistha N, Gupta V, Sidhu S, Chander J. Salmonella-salmonellosis-rare presentations of a common pathogen. *Asian Pac J Trop Med* 2011; 4: 417-20.
4. Akcelik M, Akkoc N. Molecular mechanisms of salmonella pathogenicity: Review. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2010; 30: 312-22.
5. Casadesus J. Salmonella: From basic science to clinical issues. *Future microbiol* 2011; 6: 133-5.
6. McGhie EJ, Brawn LC, Hume PJ, Humphreys D, Koronakis V. Salmonella takes control-driven manipulation of the host. *Curr Opin Microbiol* 2009; 12: 117-24.
7. Ozen M, Celiloglu C. (Salmonella infections in childhood). *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007; 3: 12-7.
8. Sireli UT. (An overview and regulations about salmonella infections). *Turkiye Klinikleri J Vet Sci* 2010; 1: 114-20.
9. Toprak D, Soysal A, Türel O, Bakır M. (Oral human serum immunoglobulin in rotavirüs diarrhea: Two case reports). *Cocuk Enf Derg* 2007; 1: 115-7.
10. Guarino A, Canani RB, Russo S, Albano F, Canani MB, Ruggeri FM, Donelli G, Rubino A. Oral immunoglobulins for treatment of acute rotaviral gastroenteritis. *Pediatrics* 1994; 93: 12-6.
11. Makay M, Olmez D, Unsal E, Anal O. Common variable immunodeficiency mimicking systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: Differential diagnosis. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009; 29: 775-7.
12. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: Reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2010; 28: 6609-12.
13. Buckley HR. Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 747-57.
14. Trevino M, Prieto E, Penalver D, Aguilera A, Garcia-Zarate A, Garcia-Riestra C, Regueiro BJ. Diarrhea caused by adenovirus and astrovirus in hospitalized immunodeficient patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 7-10.
15. Jacobs JL, Gold JW, Murray HW, Roberts RB, Armstrong D. Salmonella infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102: 186-8.
16. Gotuzzo E, Frisancho O, Sanchez J, Liendo G, Carrillo C, Black RE, Morris JG Jr. Association between the acquired immunodeficiency syndrome and infection with salmonella typhi or salmonella paratyphi in an endemic typhoid area. *Arch Intern Med* 1991; 151: 381-2.
17. Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L, Samra Z, Konigsberger H, Drucker M, Agmon V, Ashkenazi S, Weinberger M. Nontyphoid salmonella bacteremia: Age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome. *Clin. Infect. Dis* 1999; 28: 822-7.
18. Coon C, Beagley KW, Bao S. The role of granulocyte macrophage-colony stimulating factor in gastrointestinal immunity to salmonellosis. *Scand J Immunol* 2009; 70: 106-15.
19. Brandtzaeg, P. Role of secretory antibodies in the defence against infections. *Int. J. Med. Microbiol* 2003; 293: 3-15.
20. Martinoli C, Chiavelli A, Rescigno M. Entry route of salmonella typhimurium directs the type of induced immune response. *Immunity* 2007;

- 27: 975-84.
21. Michetti P, Mahan MJ, Slauch JM, Mekalanos JJ, Neutra MR. Monoclonal secretory immunoglobulin A protects mice against oral challenge with the invasive pathogen salmonella typhimurium. *Infect Immun* 1992; 60: 1786-92.
  22. Rahimi S, Shiraz ZM, Salehi TZ, Torshizi MAK, Grimes JL. Prevention of salmonella infection in poultry by specific egg-derived antibody. *Int. J. Poult Sci.* 2007; 6: 230-5.
  23. Kantele A, Arvilommi H, Jokinen I. Specific immunoglobulin-secreting human blood cells after peroral vaccination against Salmonella typhi. *J. Infect. Dis* 1986; 153: 1126-31.
  24. Cancellieri V, Fara GM. Demonstration of specific IgA in human feces after immunization with live Ty21a salmonella typhi vaccine. *J. Infect. Dis* 1985; 151: 482-4.
  25. Guarino A, Albano F, Canani RB, Bruzzese E. HIV, fatal rotavirus infection, and treatment options. *The Lancet* 2002; 359: 74.