

Yenidoğanda psödomonas glossitinin tedavisinde topikal granülosit-makrofaj-koloni stimülan faktör kullanımı

Canan Aygün¹, Evren Semizel², Semra Çağlar Çetinkaya³

Murat Yurdakök⁴, Gülsevin Tekinalp⁴

Ondokuz Mayıs Üniversitesi ¹Pediyatri Yardımcı Doçenti, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi ²Pediyatri Uzmanı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ³Pediyatri Uzmanı, ⁴Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Aygün C, Semizel E, Çetinkaya S, Yurdakök M, Tekinalp G. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara Turkey). Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in the treatment of neonatal glossitis due to pseudomonas infection. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 281-283.

Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor (GM-CSF) not only influences the proliferation and differentiation of stem cells but also regulates other cells mediating inflammatory reactions and immune response. Accordingly, rhGM-CSF mouthwashes have been used for some years for the treatment of oral glossitis caused by radio- or chemotherapy. Based on these data we used topical rhGM-CSF in addition to parenteral antibiotic treatment in a preterm infant with glossitis due to Pseudomonas aeruginosa. We observed a quick healing of the tongue without any side effects.

Key words: granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor, glossitis, newborn.

ÖZET: Granülosit-makrofaj-koloni stimülan faktör (GM-CSF) yalnızca kök hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını etkilemekle kalmaz, aynı zamanda enflamatuvar reaksiyonları ve immün yanıtı etkileyen hücrelerin çalışmalarını da düzenler. Bu nedenle GM-CSF ile ağız yıkama kemoterapi ve radyoterapi hastalarında glossit tedavisinde kullanılmaktadır. Bu verilerin ışığında Pseudomonas aeruginosa'ya bağlı glossiti olan bir yenidoğanda parenteral antibiyotik tedavisine ek olarak topikal rhGM-CSF kullandık. Herhangi bir yan etki gözlenmeksizin bebeğin dilinde hızla iyileşme olduğunu izledik.

Anahtar kelimeler: granülosit-makrofaj-koloni stimülan faktör, glossit, yenidoğan.

Prematüre bebekler hem bağışıklık sistemlerindeki yetersizlik hem de yenidoğan yoğun bakım üniteleri'nde yapılmakta olan invaziv girişimlere bağlı olarak, nozokomial enfeksiyonlara karşı artmış risk altındadır. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde Pseudomonas aeruginosa gibi fırsatçı mikroorganizmalarla enfeksiyon sıklığı artmaktadır. Pseudomonas enfeksiyonlarında deri, deri altı doku, mukozalar, kemik, kulak, göz, idrar yolları, kalp kapakçıkları, akciğerler veya meninksler tutulabilir. Parenteral antibiyotik tedavisine hemen başlansa bile, psödomonas enfeksiyonlarının tedavisi zordur¹. Mukozal lezyonların tedavisi konusunda izlenecek yollar konusunda ise fikir birliği yoktur. Ünitimizde Pseudomonas aeruginosa'ya bağlı glossiti olan bir bebekte, parenteral

antibiyotik tedavisine ek olarak topikal rhGM-CSF granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör kullandık. Herhangi bir yan etki gözlenmeksizin bebeğin dilinde hızla iyileşme olduğunu izledik.

Vaka Takdimi

Hastanemizde doğmuş, otuz bir haftalık, 1500 gr ağırlığındaki erkek bebek solunum sıkıntısı nedeniyle yatırıldı. Sorunsuz geçen bir gebelik sonrasında, durdurulamayan eylem nedeniyle sezaryenle doğurtulmuştu ve erken membran ruptürü öyküsü yoktu. Fizik muayenesinde prematürel ve solunum sıkıntısı dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Respiratuvar distres sendromu (RDS) tanısıyla bir doz eksojen surfaktan aldı; damar yoluyla ampisilin ve

netilmisin tedavisine başlandı. O sırada uygulanan servis protokolü doğrultusunda santral ven kateterinden 25 mg/ml dozunda vankomisin koyuldu. Hayatının beşinci gününde dilinde, eritematöz zemin üzerinde 0.1 cm kalınlığında beyaz-sarı bir membran olduğu izlendi (Şekil 1). Bu membranı ayırmaya yönelik çabalar kanamayla sonuçlanmaktaydı. Lökosit sayısı $8100/\text{mm}^3$ olup periferik kan yaymasında immatür:matür oranı 0.18 idi ve polimorfonükleer lökositlerin egemen olduğu görülmüyordu. Antibiyotik tedavisine bağlı olarak gelişmiş oral kandida enfeksiyonu olduğu düşünülerek flukonazol 6 mg/kg/gün dozunda tedaviye eklendi. Derin trakeal aspirat kültürü ve dil üzerinden alınan kültürlerde *P. aeruginosa* üredi ve antibiyotik tedavisi seftazidim ve amikasin olarak değiştirildi. Kan kültüründe bakteri veya mantar üremesi olmadı. Antibiyotik ve 400 mg/kg/gün dozunda verilen intravenöz immünglobüline ek olarak ağızdaki lezyonların topikal tedavisi için rhGM-CSF (Molgramostim, Leucomax; Novartis) başlandı. rhGM-CSF solüsyonu 10 µg/ml rhGM-CSF içerecek şekilde 25 ml steril su kullanılarak hazırlandı, 4°C'de saklandı ve günde altı kere, steril bir pamuklu çubuk yardımıyla dile uygulandı². Tedavinin üçüncü gününde dili kaplayan yalancı membran ayrılmaya başladı ve beşinci günde görünmez oldu. Dildeki lezyonun düzelmesiyle birlikte topikal rhGM-CSF tedavisi sonlandırıldı. Altıncı günde dil tamamiyle normaldi (Şekil 2). Topikal rhGM-CSF tedavisine bağlı olarak gelişebilecek sorunlar açısından günlük kan sayımı ve periferik kan yayması izlemi yapıldı; anormal bir bulguya rastlanmadı. Parenteral antibiyotik tedavisi on güne tamamlanan bebeğe ağız

lezyonları düzelir düzelmez oral beslenme başlandı ve bebek 24. gününde sekelsiz olarak taburcu edildi.

Tartışma

GM-CSF yalnızca kök hücrelerin çoğalma ve farklılaşmasını düzenlemekle kalmaz, akut ve kronik enflamasyon ve immün yanıtta rol oynayan diğer başka hücreleri de etkiler³. GM-CSF'in insan endotel hücrelerinin migrasyon ve çoğalmasını etkilediği⁴, insan derisinde in vivo olarak rejeneratif epitelyal büyümeyi aktive ettiği ve keratinosit proliferasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir^{5,6}. Lokal GM-CSF uygulamasının kronik bacak ülserleri, Kaposi sarkomu, yanık yaraları ve deri greftlerinde yara iyileşmesini hızlandırdığı saptanmıştır⁷. Son yıllarda radyoterapi ve kemoterapi sonrasında gelişen mukozit tedavisinde GM-CSF ile ağız çalkalamanın yararlı olduğu bildirilmiştir^{2,8,9}. Ağızdaki ülserasyonlardaki iyileşmenin GM-CSF'in yara iyileşmesini hızlandırıcı etkisi yoluyla olduğu düşünülmektedir⁹. GM-CSF bu etkisini ağız mukoza hücrelerini direkt etkileyip hücre büyüme ve çoğalmasını artırarak ya da bu bölgedeki nötrofilleri aktive ederek gerçekleştiriyor olabilir². GM-CSF'le ağız çalkalamanın mukozit tedavisindeki yararını gösteren çalışmalarda, hastamızda da izlendiği gibi, nötrofil veya monosit sayılarında artışa rastlanmamıştır. Bu da GM-CSF'in etkisini, sistemik emilimden çok lokal etkiyle yaptığını desteklemektedir^{2,8,9}.

Hastamız literatürde psödomonas glossitinin tedavisinde antibiyotiklere ek olarak rhGM-CSF kullanılan ilk bebektir. Yenidoğan yoğun bakım



Şekil 1. Pseudomonas aeruginosa'ya bağlı glossit.



Şekil 2. Topikal rhGM-CSF ve antibiyotik tedavisinden altı gün sonra dilin durumu.

ünitelerinde nozokomial enfeksiyonlara sık rastlandığından, hekimler ağır oral lezyonları olan bebeklerle karşılaşmaktadır. Bu lezyonlar hem bebeği invaziv enfeksiyonlar açısından risk altına sokmakta hem de beslenmede zorluklara neden olmaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde erken enteral beslenmenin nozokomial enfeksiyonları azaltmadaki önemi iyi bilinmektedir¹⁰. Bebeklerin ağız lezyonları ne kadar çabuk tedavi edilirse enteral beslenmeye o kadar kolay geçilebilir. Topikal RhGM-CSF yenidoğanlarda bu durumda kullanılabilir bir ajan olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rahman S, Hameed A, Roghani MT, Ullah Z. Multidrug resistant neonatal sepsis in Peshawar, Pakistan. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F52-54.
2. Ezzeldin MI, Al-Mulhim FA. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced oral mucositis in non-neutropenic cancer patients. *Med Oncol* 1997; 14: 47-51.
3. Masucci G. New clinical applications of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Med Oncol* 1996; 13: 149-154.
4. Bussalino F, Wang JM, Defilippi P, et al. Granulocyte and granulocyte macrophage colony-stimulating factors induce human endothelial cells to migrate and proliferate. *Nature* 1998; 337: 471-473.
5. Braunstein S, Kaplan G, Gottlieb AB, et al. GM-CSF activates regenerative epidermal growth and stimulates keratinocyte proliferation in human skin in vivo. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 601-604.
6. Ilum N, Karlsmark T, Svejgaard E, Ullman S, Yssing M. Ulcerated hemangioma successfully treated with interferon alfa-2b and topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Dermatology* 1995; 19: 315-317.
7. Jyung RW, Wu L, Pierce GF, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor: differential action on incisional wound healing. *Surgery* 1994; 15: 325-334.
8. Roviroso A, Ferre J, Biete A. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mouthwashes heal oral ulcers during head and neck radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1998; 41:747-754.
9. Karthaus M, Rosenthal G, Huebner G, et al. Effect of topical oral G-CSF on oral mucositis: a randomised placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 781-785.
10. Heird WC. The importance of early nutritional management of low-birthweight infants. *Ped Rev* 1999; 20: e43-44.