

Kistik Fibroziste Atipik Kolonizasyon

Rabia Gönül Sezer¹, İlke Özahi İpek¹, Abdulkadir Bozaykut², Lale Pulat Seren¹,
Cem Paketçi¹, İlhan Asya Tanju³

1 Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği,
Uzman Doktor

2 Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği,
Klinik Şefi, Doçent Doktor

3 Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Pediatri Kliniği, Uzman Doktor

Adres: Dr. Rabia Gönül Sezer. Tepegöz sok. Burhanettin Bey apt. No: 28/10. 34730
Çiftehavuzlar Göztepe-İstanbul

Tel: 02163910680-1433 Cep: 0533 544 83 13 E-mail: rabiagonul@hotmail.com

ÖZET

Giriş: Kronik bakteriyel hava yolu kolonizasyonları kistik fibrozis hastalarındaki mortalite ve morbiditenin ana sebeplerindendir.

Olgu Sunumu: Kistik fibrozis tanısı konulan 4 aylık erkek hastanın birer hafta ara ile alınan derin trakeal aspirasyon kültürlerinde *Enterobacteria*, *Metisilline* hassas *Staphylococcus aerius* ve 2 kez *E.coli* üremesi saptandı. Hastaya sırasıyla gentamisin, sefuroksim aksetil ve sefoperazon tedavileri verildi. Hastadaki bu üremeler atipik kolonizasyon olarak değerlendirildi.

Sonuç: Enfeksiyon tedavisi gereken kistik fibrozis hastalarına antibiyotik tedavisi planlanırken yeni bildirilen kolonizasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel ajanlar, kistik fibrozis, bakteri

ABSTRACT:

Atypical Colonization in Cystic Fibrosis

Objective: Chronic bacterial colonization is the leading cause of morbidity and mortality in patients with cystic fibrosis.

Case Report: Deep tracheal aspiration cultures of a 4-months old boy with cystic fibrosis revealed *Enterobacteria*, *Metisillin Sensitive Staphylococcus aerius* and *E.coli* with 1 week intervals. He was treated with gentamicin, sefuroxime axetil, cefoperazone respectively. All these results were taken as atypical colonizations in our patient.

Conclusion: Antibiotic treatment targeting these new colonizations, in addition to the primary colonizing pathogens, may improve the management of infective exacerbations of cystic fibrosis.

Key Words: Antibacterial agents, cystic fibrosis, bacteria

GİRİŞ

Kistik fibrozis (KF) başta solunum ve gastrointestinal sistemi etkileyen yüksek morbidite ve mortalite ile karakterize otozomal resesif geçişli kalıtsal bir hastalıktır(1). Kronik bakteriyel hava yolu kolonizasyonları KF hastalarındaki mortalite ve morbiditenin ana sebeplerindendir. Klasik olarak *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aerius* gibi birkaç ana patojen sorumlu tutulsa da, son yıllardaki mikrobiyolojik incelemeler zorunlu anaerob mikroorganizmalarının da bulunduğu polimikrobiyal kolonilerin havayollarında kolonize olduğunu göstermiştir(2). Bu yazıda kültür sonuçlarında atipik kolonizasyon bulunan bir kistik fibrozis olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Dört aylık erkek hasta yaklaşık 2 aydır devam eden öksürük, iştahsızlık, kilo alamama şikayetleri nedeniyle Çocuk Acil Polikliniğimize getirildi. Öyküsünden daha önce 3-4 kez öksürük şikayeti ile hastaneye başvurduğu ve ayaktan antibiyotik ve bronkodilatör tedavileri verildiği öğrenildi. Miadında sezeryan ile 2600 gr doğan hasta, aralarında 1. derece akrabalık bulunan anne ve babanın ilk çocuğuydu. Soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde, ateş 36,6°C, nabız 140/dk, solunum sayısı 65/dk, ağırlık 5100 gr (3-10p), boy 56 cm (3p), baş çevresi 38,5 cm (3-10p), SO₂ % 98 bulundu. Hastanın solunum seslerinde ekspiryum uzunluğu, kreptan ralleri mevcuttu, subkostal ve interkostal çekilmesi vardı. Dispne sebebiyle

hastaneye yatışı yapılan hastanın laboratuvar testlerinde hiponatremi, hipokloremi, metabolik alkaloz tespit edildi. Tam kan sayımında; BK: 12400/mm³, % 36 nötrofil, % 54 lenfosit, Hgb: 11,3 gr/dl, PLT: 484000/mm³, kan gazında; pH: 7,59, pCO₂: 40,4, pO₂: 109, CRP: 0,32 mg/dl, Na: 125 mEq/L, K: 3,9 mEq/L, Cl: 90 mEq/L idi. Akciğer radyogram incelemesinde havalanma artışı izlendi. Tam idrar tetkiki ve diğer biyokimyasal incelemelerinde patoloji saptanmadı. Hastaya i.v. sıvı, bronkodilatör tedavileri başlandı. Dispne ve elektrolit bozukluğu için yakın takip yapıldı. Ter testi üç kez tekrarlanan hastanın terde Cl sonucu sırasıyla 96, 45, 83 mEq/L bulundu. Tedavinin 48. saatinden itibaren hiponatremisi ve dispnesi düzelen hastanın sıvı tedavisi kesildi, oral alımı arttı. Hastaya klinik, laboratuvar, radyolojik bulgular eşlinde kistik fibrozis tanısı konuldu. Birer hafta ara ile alınan derin trakeal aspirasyon kültürlerinde üreyen mikroorganizmalar ve antibiyogram sonuçları **Tablo I**'de gösterilmiştir.

Tablo I: Hastadan birer hafta ara ile alınan derin trakeal aspirasyon kültür ve antibiyogram sonuçları

	Enterobacteria-MSSA		E.coli (1)	E.coli (2)
	1.hafta	2.hafta	3.hafta	4.hafta
Ampisillin	D	D	D	D
Cephazolin	D	H	D	D
Ceftakson	D	H	D	D
Ciprofloxacın	H	H	H	H
Gentamisin	H	H	D	D
İmipenem	D	H	H	H
Sefaperazon/sulbaktam	H	H	H	H
Amoksisilin/klavulanat	D	H	H	H
Trimetoprim sulfametaksazol	D	H	H	-
Eritromisin	-	H	-	-
Penisilin G	-	D	-	-
Vankomisin	-	H	-	-
Teikoplanin	-	H	-	-

D: Dirençli

H: Hassas

MSSA: Metisillin duyarlı S. aerius

Hastaya sırasıyla gentamisin, ampirik olarak sefuroksim aksetil ve sefoperazon tedavileri verildi. Alınan 4. kültürde ikinci kez E.coli üremesi üzerine hasta çocuk göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edildi. Klinik bulgusu olmayan

hastadaki bu üremeler atipik kolonizasyon olarak değerlendirildi, enfeksiyon markerları negatif olan hasta, antibiyotik tedavisi kesilerek ayaktan çocuk göğüs hastalıkları ve gastroenteroloji bölümlerince de takip edilmek üzere taburcu edildi. Derin trakeal aspirat örnekleri, laringoskop yardımıyla ucunda steril aspirasyon sondası bulunan 20 ml'lik steril kaplar (Muco-SafeTM Mucus Extractors, Unomedical, Denmark) kullanılarak alındı. Trakeadan alınan sekresyonlar, kabın orijinal kapağı ile kapatılarak kültür için hemen laboratuvara gönderildi. Hastanın ailesine işlem hakkında gerekli bilgiler verildi ve 'bilgilendirilmiş olur' alındı.

TARTIŞMA

Progresif akciğer hasarının en önemli nedeni bakteriyel kolonizasyondur, ilk yıllarda mukosilyer tabakaya sınırlıyken giderek parankim de etkilenmekte ve yoğun tedavilere rağmen kalıcı olmaktadır(1). Kistik fibrozis hastalarında son yıllarda klasik patojenler yanında yeni bildirilen çok sayıda mantar, aerobik ve anaerobik bakteri kolonizasyonları literatür eşliğinde tartışılmıştır. P. aeruginosa KF hastalarında akciğer fonksiyonlarında kayıba sebep olan ana patojendir. P. Aeruginosa'dan çok daha hızlı enfeksiyon geliştiren gram (-) organizma Burkholderia cepacia için çok çeşitli antibiyotik tedavileri kullanılmış olsa da, kronik kolonizasyon geliştikten sonra her 2 organizmanın da eradikasyonu oldukça zor ve nadirdir(3). Antibiyotik kullanımı sonrası direnç geliştiren vakalarda bildirilmiştir, örneğin; balgamlarında linezolidde hassas MRSA üreyen 2 KF hastasında 1-2 ay süreyle oral linezolid kullanımı sonrası linezolidde dirençli MRSA saptanmış ve bu direncin gelişiminde subterapotik dozlarda kullanılan linezolidin etkisi olduğu söylenmiştir(4).

On KF vakasından bronkoalveolar lavaj yapıp çalışılan kültür sonuçlarında saptanan aerobik bakteriler S.aerius, Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xylosoxidans, Streptococcus spp., Rothia spp. iken , anaerobik bakteriler Prevotella, Veillonella, Propionibacterium, Atopobium ailelerindendi. Bu bakteriler, KF'lu hastalardaki inflamasyon

ve enfeksiyondan sorumlu olduğundan, antibiyotik tedavileri düzenlerken hem aerobik hem de anaerobik bakterileri kaplayacak şekilde antibiyotik tedavisinin planlanması gerekmektedir(5). *Candida albicans* balgam kültürlerinde sık izole edilmesine rağmen, sıklıkla kolonizasyon olduğu düşünülerek patojenik potansiyeli az sorgulanmıştır. Onbir yıl boyunca 89 KF hastasından alınan 3916 balgam örneği incelenmiş ve *C.albicans* ile kolonizasyonun 49,4% sıklığında olduğu bulunmuştur. Hastane tedavisi gerektiren hecmeleri arttırması, vücut kitle indeksi ve FEV₁'de azalmayı hızlandırması bu kolonizasyonun klinik önemini göstermiştir(6). *Geosmithia argillacea* adlı mantarın KF hastalarının havayolunda kolonizasyonunun saptanması yeni bir patojen mi ortaya çıkıyor tartışmasına sebep olmuştur. Kistik fibrozis hastalığının seyrini etkilememişse de, immun yetmezlikli hastalarda klinik önemi bilinmemektedir(7). *Aspergillus* da KF hastalarını etkileyebilen bir saprofitir. Alerjik bronkopulmoner aspergilloz, aspergilloma, invaziv pulmoner aspergilloz şeklinde akciğer tutulumu yapabilir. Son dönem KF hastalarında kullanılan yoğun tedaviler *Aspergillus* kolonizasyonunun bu invazif sendromlara dönüşmesini arttırmaktadır(8). Literatürde daha önce bildirilmemiş ve atipik patojen olarak yayınlanan vakalardan birinde ise *Exophiala dermatitidis* balgamda üretilmiş ve klinik olarak bozulmaya sebep olmuştur(9). Onaltı hastanın balgam kültürlerinin incelendiği Kanada'dan bildirilen bir çalışmada, 20 farklı *Prevotella* species üretilmiş ve havayolu hastalığının şiddetine etkisi olabileceği öne sürülmüştür(2).

Gram pozitif basil olan *Nocardia* immun supresif hastalarda akciğer enfeksiyonuna sebep olmaktadır. Kistik fibrozis hastalarında özellikle de oral kortikosteroid kullanımı yoksa *Nocardia* pek az gözüktür. *N.asteroides* ve daha nadiren *N.farcinica* vakaları bildirilmiştir, akciğer bulguları bozulan hastalarda nadir görülen patojenlerle beraber akılda tutulmalıdır(10,11). İnsan havayolları sürekli olarak solunan havadaki ve aspire edilen bakterilere maruz kalmaktadır. Sağlıklı bireylerde intrapulmoner havayolları steril kalmaktadır. Havayollarının apikal yüzeylerindeki elektrolit konsantrasyonunun, bakterisidal aktiviteyi etkilediği iddia edilmiş ve havayollarındaki NaCl

konsantrasyonu arttıkça, *E. coli*'ye karşı bakterisidal aktivitenin azaldığı gösterilmiştir(12). Hastamızdaki *E. Coli* kolonizasyonunun havayolu salgılarındaki azalmış bakterisidal aktiviteye bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hastamızda üreyen patojenler KF'lu hastalarda daha önce bildirilmemiştir. Yayınlardaki farklılıklar hastane floralarının farklı oluşu, antibiyotik kullanma alışkanlıklarındaki değişiklikleri, hastaların yaşam süresi uzadıkça geniş spektrumlu antibiyotiklere maruziyetlerinin artmasına bağlanmıştır. Klinik bozulma gösteren, enfeksiyon tedavisi gereken KF hastalarına antibiyotik tedavisi planlanırken yeni bildirilen kolonizasyonlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1- Çetin İ. Kistik fibroziste solunum sistemi belirtileri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2002;23(2):150-6.
- 2- Field TR, Sibley CD, Parkins MD, Rabin HR, Surette MG. *The genus Prevotella in cystic fibrosis airways. Anaerobe* 2010;20. [Epub ahead of print]
- 3- George AM, Jones PM, Middleton PG. *Cystic fibrosis infections: treatment strategies and prospects. FEMS Microbiol Lett* 2009;300(2):153-64.
- 4- Hill RL, Kearns AM, Nash J et al. *Linezolid-resistant ST36 methicillin-resistant Staphylococcus aureus associated with prolonged linezolid treatment in two paediatric cystic fibrosis patients. J Antimicrob Chemother* 2010;65(3):442-5.
- 5- Tunney MM, Field TR, Moriarty TF et al. *Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(9):995-1001.
- 6- Chotirmall SH, O'Donoghue E, Bennett K, Gunaratnam C, O'Neill SJ, McElvaney NG. *Sputum Candida Albicans presages FEV1 decline and hospitalized exacerbations in cystic fibrosis. Chest* 2010. [Epub ahead of print]
- 7- Giraud S, Pihet M, Razafimandimby B et al. *Geosmithia argillacea : an emerging pathogen in cystic fibrosis patients ? J Clin Microbiol* 2010. [Epub ahead of print]

8-Hatziagorou E, Walsh TJ, Tsanakas JN, Roilides E. *Aspergillus and the paediatric lung. Paediatr Respir Rev* 2009;10(4):178-85.

9-Griffard EA, Guajardo JR, Cooperstock MS, Scoville CL. *Isolation of Exophiala dermatitidis from pigmented sputum in a cystic fibrosis patient. Pediatr Pulmonol* 2010;45(5):508-10.

10-Bittar F, Stremler N, Audié JP et al. *Nocardia farcinica lung infection in a patient with cystic fibrosis: a case report. J Med Case Reports* 2010;8(4):84.

11-Beucher J, Belleguic C, Brinchault G, Deneuille E, Donnio PY, Roussey M. *Nocardia farcinica infection in a patient with cystic fibrosis. Rev Mal Respir* 2010;27(1):76-9.

12-Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. *Cystic Fibrosis Airway Epithelia*

Fail to Kill Bacteria Because of Abnormal Airway Surface Fluid. Cell 1996;85(2):229-36.