Klinik İpuçları / *Clinical Clues*

DOI: 10.5578/ced.202119810 • *J Pediatr Inf 2021;15(2):121-123*

Kistik Fibrozisli Bir Çocukta Akut Akciğer Atağının Yönetiminde Balgam Kültürleri ve Klinik Yorumlanması

Sputum Cultures and Clinical Interpretation in the Management of Acute Pulmonary Attacks in a Child with Cystic Fibrosis

Fatma Dilşad Aksoy(İD), Mustafa Hacımustafaoğlu(İD)

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Sorular: *Birbiriyle ilişkili olan sorular aşağıdaki şekilde özetlenmiştir ve yanıtlar ortak verilmiştir.*

1) Kistik fibrozisli bir çocukta balgam kültürü alamadığımızda boğaz kültürü alarak ona göre davranmamız doğru olur mu?

2) Ateşsiz akut akciğer atağı düşünülen kistik fibrozisli bir çocukta balgam kültürü çıkana kadar tedaviyi bekletmek uygun olur mu?

3) Tedavi sırasında/bitiminde kontrol balgam kültürü almak gerekir mi, alınacaksa ne zaman almak gerekir?

4) Tedavi bitimine doğru alınan balgam kültürü verilen tedaviye dirençli gelirse tedaviyi nasıl yönetmek gerekir?

Makale atıfı: Aksoy FD, Hacımustafaoğlu M. Kistik fibrozisli bir çocukta akut akciğer atağının yönetiminde balgam kültürleri ve klinik yorumlanması. J Pediatr Inf 2021;15(2):121-123.

Yanıtlar (Dr. Fatma Dilşad Aksoy, Dr. Mustafa Hacımustafaoğlu)

Giriş ve genel bilgi: Kistik fibroziste (KF) akciğer enfeksiyonu ataklarının tedavi yaklaşımında neredeyse tüm kılavuzlar, solunum sekresyonlarının (balgam) kültüründe üreyen bakterilere yönelik olarak uygun antibiyotik tedavisini önermektedir. KF hastaları aynı bakteriyi solunum yollarında genellikle uzun süre taşırlar. Kistik Fibrozis Vakfı'nın kılavuzlarında, hastaların rutin klinik ziyaretleri sırasında ortalama üç ayda bir balgam veya boğaz sürüntü kültürlerinin yapılması önerilir. Bu kültürler, yakın zamanda bir akciğer enfeksiyon atağı sırasında alınan kültür sonuçlarıyla göreceli olarak uyumludur. Hemen hemen tüm kılavuzlar, akut akciğer atağı tedavisinde, hastanın yakın zamandaki solunum yolu/salgı kültürlerinde üreyen patojenik bakterilere karşı etkinliği olan antibiyotiklerin seçilmesini önermektedir. Bu nedenle solunum salgılarında üreyen bakteriler, son ataktan bu yana değişmediyse daha önce başarılı olan aynı antibiyotik tedavisini uygulamak mantıklıdır. Atak başlangıcında seçilen antibiyotik tedavisi, sadece klinik yanıt yetersizse değiştirilir; bunun için de yeni kültür sonuçları dikkate alınır. Bir akut atağın başlamasından önceki birkaç hafta içinde rutin bir kültür yapılmadıysa genellikle atak sırasında alınan kültür ve sonucuna göre davranmak uygun olur.

KF pulmoner alevlenmeleri tedavi ederken geleneksel yaklaşım; antibiyotik seçiminde kültür antibiyogram sonuçlarına göre tedavi vermek şeklindedir. Geleneksel olarak kültür antibiyogram sonuçlarının klinik başarı ile doğrudan uyumlu

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Mustafa Hacımustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı,
Bursa-Türkiye

E-mail: mkemal@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi: 26.05.2021 **Kabul Tarihi:** 20.06.2021 **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 26.07.2021

©Telif Hakkı 2021 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

olması beklenir. Ancak artan kanıtlar, özellikle *Pseudomonas aeruginosa* için antibiogram duyarlılık testine dayalı olarak antibiyotik seçmenin sonuçları anlamlı iyileştirmeyebileceğini göstermiştir. Bu durum, bazı KF merkezlerinin *P. aeruginosa* için rutin antibiyotik duyarlılık testi sıklığını üç ayda birden yılda bire düşürmesine yol açmıştır.

Akciğer ataklarında verilen antibiyotiklere klinik yanıtın, antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarıyla uyumlu olup olmadığını değerlendirmek için planlanan bir meta-analizde değerlendirilen 13 çalışmadan 11'i balgam kültüründeki antibiyotik duyarlılık sonuçlarının klinik yanıtı öngördüğünü gösterememiştir. Ancak bu sistematik derlemede ele alınan çalışmaların çoğu, *P. aeruginosa* ile enfekte olmuş hastaları değerlendirmiştir. Diğer KF bakterileri için antibiyotik duyarlılık testinin değerini değerlendirmek için gereken veriler, anlamlı bir yorum yapmak için yetersizdir. Bu nedenle yeni literatür kanıtları elde edilene kadar, *Pseudomonas* dışı bakteriler için, antibiyotik seçiminde duyarlılık testi sonuçlarını kullanmak uygun olacaktır.

KF'de özellikle *Pseudomonas* için antibiyotik duyarlılık testi sonuçları ve klinik başarı uyumunun mükemmel olmamasının da; bazı nedenleri vardır:

a) Antibiyotik duyarlılık testi sonuçlarının tekrarlandığı çalışmalarda, aynı morfotip aynı laboratuvarda bile birden çok kez test edildiğinde veya tek bir izolat birden fazla laboratuvar tarafından test edildiğinde önemli farklılıklar bulunmuştur.

b) Aynı hastanın farklı hava yolu segmentlerinden elde edilen aynı bakteri türleri, antibiyotik direnç profilleri dahil olmak üzere farklı fenotiplere sahip olabilir. Ayrıca KF'li hastaların hava yolları ortamı (koyu mukus tabakası gibi) biyofilm oluşturan bakterilerin ortamına benzer ve bu nedenle antibiyotiklerin enfekte dokuya penetrasyonu ve klinik olarak tedavi başarıları beklenenden daha düşük olabilir.

c) Klinik mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından kullanılan kültür koşulları, KF hastaların in vivo hava yolu ortamıyla bire bir aynı değildir. Bakteriler, bir ortamda belirli bir antibiyotiğe duyarlı olabilirken diğerinde duyarlı olmayabilir.

d) Mikrobiyom çalışmaları, KF'li hastanın hava yolunda bulunan bakteri çeşitliliğinin kültür teknikleriyle tanımlanabilenden çok daha geniş olduğunu göstermiştir. Daha önce tanınmayan bakterilerin pulmoner alevlenmelerdeki rolü, ve standart kültürlerle tanımlanan bakterilere yönelik antibiyotiklere verdikleri yanıt düzeyi bilinmemektedir.

KF akut akciğer ataklarında birden fazla bakterinin üremesi beklenmeyen bir durum değildir. KF kılavuzları, solunum sekresyonlarından kültürlenen her patojenik bakteriyi kapsayacak şekilde en az bir antibiyotik ve *P. aeruginosa* enfeksiyonları için ikili antibiyotik önermektedir. Aslında uzun yıllardır standart bir uygulama olmasına rağmen *Pseudomonas* için de ikili antibiyotik verilmesini destekleyen kanıtlar eksiktir ve artıları ve eksileri hakkında önemli tartışmalar vardır. Ancak KF kılavuzları, *Pseudomonas* dışındaki *Achromobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia* gibi diğer gram-negatif organizmalar için ikili antibiyotik uygulamasını önermemektedir.

KF'li bir hastanın akciğer atak tedavisini planlarken elde mevcut kültür ve antibiyogram olmaması durumunda akut akciğer enfeksiyonu atağına yol açan en muhtemel etkenler (*Pseudomonas* başta olmak üzere) düşünülmelidir ve tedavide bunlara yönelik akılcı seçilmiş antibiyotikler dikkate alınmalıdır. Retrospektif çalışmalar, birçok hastanın bu akılcı ampirik tedaviyle klinik olarak iyileşeceğini göstermektedir. Dahası, *P. aeruginosa*'nın duyarlılık testi sonuçları dirençli gelse bile, verilen antibiyotiklerle klinik başarı sağlandıysa, klinisyenlerin laboratuvarın dirençli olarak bildirdiği antipsödomonal antibiyotikleri seçmekte/devam etmekte tereddüt etmemesi gerektiğini göstermektedir. Böylece bir hasta antibiyotiklerin başlamasını takiben klinik olarak iyileşiyorsa, tedavinin başlangıcında elde edilen bir numuneden bildirilen direnç modeline bakılmaksızın tedaviye devam edilmesi önerilir. Pediatrik hastalarda 6451 pulmoner alevlenmenin retrospektif değerlendirildiği bir çalışmada tedavi sırasında antibiyotik değişiminin, yeni kültür antibiyogram testleri yapıldığında daha sık olduğunu ancak klinik gidişe olumlu etkisi olduğuna dair kanıt bulunmadığı bildirilmiştir. Bir hasta tedaviye başladıktan sonra yaklaşık beş gün içinde klinik iyileşme göstermezse antibiyotik tedavisinin değiştirilmesi uygundur. Bu çerçevede hastanın klinik yanıtı yetersizse tekrar etraflı değerlendirilmesi olmalı, antibiyotik duyarlılık sonuçları ve muhtemel diğer etkenler de dikkate alınarak yeni tedavi planı yapılmalıdır.

Sonuç olarak yukardaki genel bilgiler ışığında, sorular kısaca aşağıdaki gibi yanıtlanabilir.

1) Kistik fibrozisli bir çocukta balgam kültürü alamadığımızda boğaz kültürü alarak ona göre davranmamız doğru olur mu? Öncelikle tercih edilen balgam kültürünü almaktır. Ancak özellikle küçük çocuklarda bu mümkün olmayabilir. Bu durumda dikkatlice alınmış bir boğaz kültürü de aynı işi görebilir. Bazı durumlarda indüklenmiş balgam (nebulize SF veya hipertonik salin sonrası) alınması tercih edilebilir. Ancak bu işlem sırasında başka hastalara dirençli etkenlerin bulaşmasını engellemek için temas ve damlacık izolasyon önlemlerine titizlikle dikkat etmek önemlidir.

2) Ateşi olmayan bir kistik fibrozlı çocukta balgam kültürü çıkana kadar tedaviyi bekletmek uygun olur mu? KF hastalarının akut akciğer ataklarında ateş genellikle beklenmez. Akut atak düşünülen bir hastada tedavinin hemen başlanması gerekir. Bunun için yeni alınacak balgam kültürü sonucu beklenmez. Yakın zamanda alınmış bir balgam kültürü varsa üreyen etken ve antibiyogram duyarlığı dikkate alınarak

tedavi başlanır. Yakın zamanda alınmış bir kültür yoksa ampirik olarak ve *Pseudomonas*'ı mutlaka içermek üzere, tercihen ikili bir antibiyotik tedavisi başlanır. Bu durumda, takipte yatış sırasında alınmış kültür sonuçları değerlendirilir. Hastanın optimal bir klinik yanıtı varsa başlanmış olan ampirik tedavi devam ettirilir.

3) Tedavi sırasında/bitiminde kontrol balgam kültürü almak gerekir mi, alınacaksa ne zaman alınması gerekir? Tedaviye uygun klinik yanıt alınması durumunda tedaviyi değerlendirmek için kontrol balgam kültürü alınmasına gerek yoktur. Tedaviye beş gün içinde yeterli klinik yanıt yoksa, balgam kültürü alınarak tedavi değişikliği yapılabilir. Tedaviye klinik yanıt yoksa *Pseudomonas* dışı bakterilerin varlığı ve tedavisi açısından da değerlendirme yapılmalıdır.

4) Tedavi bitimine doğru alınan balgam kültürü, verilen tedaviye dirençli gelirse tedaviyi nasıl yönetmek gerekir? KF'li bir hastada, farklı solunum yolu bölgelerinden yapılan kültürlerlerde, farklı direnç özellikleri gösteren bakteriler üreyebilir veya farklı zamnlardaki aynı bölge kültürlerinde farklı direnç özellikleri gösteren bakteriler üreyebilir. Ayrıca üreyen etken ve antibiyotik duyarlığı her zaman klinik ile koşut olmayabilir. Bu nedenle KF'li bir hastada verilen tedaviye optimal klinik yanıt varsa kontrol balgam kültürüne gerek yoktur. Eğer kültür alındı ve başlanan tedaviye dirençli bir etken ürediyse bile, klinik yanıt alınan bir hastada tedaviyi devam ettirmek uygun olacaktır.

Kaynaklar

1. *Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:802-8.* ***[CrossRef]***
2. *Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Høiby N, Smythet A, et al. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J 2000;16:749-67.* ***[CrossRef]***
3. *Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical practice guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis. Pediatrics 2016;137:1-26.* ***[CrossRef]***
4. *Antibiotic treatment for cystic fibrosis. In: Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 3rd ed. 2009.* ***[CrossRef]***
5. *Saiman L, Siegel J. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control Participants. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. Am J Infect Control 2003;31:7-17.* ***[CrossRef]***
6. *Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr 2009;155:S73-93.* ***[CrossRef]***
7. *Somayaji R, Parkins MD, Shah A, Martiniano SL, Tunney MM, Kahle JS, et al. Antimicrobial susceptibility testing (AST) and associated clinical outcomes in individuals with cystic fibrosis: a systematic review. J Cyst Fibros 2019;18:236-43.* ***[CrossRef]***
8. *Foweraker JE, Laughton CR, Brown DF, Bilton D. Phenotypic variability of pseudomonas aeruginosa in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. J Antimicrob Chemother 2005;55:921-7.* ***[CrossRef]***
9. *Jorth P, Staudinger BJ, Wu X, Hisert KB, Hayden H, Garudathri J, et al. Regional isolation drives bacterial diversification within cystic fibrosis lungs. Cell Host Microbe 2015;18:307-19.* ***[CrossRef]***
10. *Dales L, Ferris W, Vandemheen K, Aaron SD. Combination antibiotic susceptibility of biofilm-grown Burkholderia cepacia and Pseudomonas aeruginosa isolated from patients with pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009;28:1275-9.* ***[CrossRef]***
11. *Huang YJ, LiPuma JJ. The microbiome in cystic fibrosis. Clin Chest Med 2016;37:59-67.* ***[CrossRef]***
12. *Elphick HE, Scott A. Single versus combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2016;12:CD002007.* ***[CrossRef]***
13. *UpToDate. Simon RH. Cystic fibrosis: treatment of acute pulmonary exacerbations. Mallory GB, Edwards MS, Hoppin AG (eds). Available on: https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-of-acute-pulmonary-exacerbations (Accessed date: 3 May 2021).* ***[CrossRef]***
14. *Smith AL, Fiel SB, Mayer-Hamblett N, Ramsey B, Burns JL. Susceptibility testing of pseudomonas aeruginosa isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. Chest 2003;123:1495-502.* ***[CrossRef]***
15. *Stanojevic S, McDonald A, Waters V, MacDonald S, Horton E, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations treated with oral antibiotics on clinical outcomes in cystic fibrosis. Thorax 2017;72:327-32.* ***[CrossRef]***
16. *Cogen JD, Whitlock KB, Gibson RL, Hoffman LR, VanDevanter DR, et al. The use of antimicrobial susceptibility testing in pediatric cystic fibrosis pulmonary exacerbations. J Cyst Fibros 2019;18:851-6.* ***[CrossRef]***