

Kistik fibrozisli çocukta düzelmeyen öksürük nedeni olarak *Pseudomonas aeruginosa* pnömonisi: Olgu sunumu

Pseudomonas aeruginosa pneumonia as cause of persistent cough in a child with cystic fibrosis: a case report

Ruhuşen Kutlu¹, Sevgi Pekcan², Derya Işıklar Özberk³

Özet

Kistik fibrozis (KF), transmembran ileti regülör genindeki mutasyon sonucu oluşan ve otozomal resesif kalıtım gösteren bir hastalıktır. Kistik fibrozis transmembran regülör protein (KFTR) ter, sindirim sıvıları ve mukus bileşenlerinin düzenlenmesinde gereklidir. Hastalığın sıklığı beyaz ırkta 1/2500-1/3500 civarındadır. Kistik fibrozisin ülkemizdeki sıklığı ise bilinmemektedir. Kistik fibrozis çocukluk yaşlarında ortaya çıkan ve tüm ekzokrin bezlerin fonksiyon bozukluğu ile seyreden kalıtsal bir hastalıktır. Temel bozukluk ter, tükürük, solunum sistemi, kalın barsak, ürogenital sistem ve pankreas ekzokrin bezlerinden anormal sekresyonların oluşumudur. Önde gelen klinik belirtiler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pankreas yetersizliğine ait bulgulardır. *Pseudomonas aeruginosa* KF hastalarında kolonizasyona, kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlara neden olan bir bakteridir. Bu yazıda kalıcı öksürüğünün sebebi olarak, *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonuna bağlı kronik akciğer enfeksiyonunun akut alevlenmesi tespit edilen kistik fibrozis tanısı almış 10 yaşında bir kız çocuğu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Kistik fibrozis, öksürük, *Pseudomonas aeruginosa*, gelişme geriliği.

Summary

Cystic fibrosis (CF) is a disease which is caused by a mutation in the transmembrane conductance regulator gene, and displays autosomal recessive heredity. Cystic fibrosis trans-membrane regulator protein (CFTR) is required to regulate the components of sweat, digestive fluids, and mucus. The prevalence of the disease is estimated as 1/2500-1/3500 in the white race. But the frequency of CF is not known for our country. Cystic fibrosis occurring in childhood, is a hereditary disease that proceeds with the dysfunction of all exocrine glands. The characteristic feature of the disease is the production of abnormal secretions in sweat, salivary, tracheobronchial, colon, urogenital system and pancreatic exocrine glands. The significant clinical signs of cystic fibrosis are chronic obstructive pulmonary disease and pancreatic insufficiency symptoms. *Pseudomonas aeruginosa* may lead to colonization, chronic and recurrent infections in patients with CF. In this article, a 10-year-old girl with CF having persistent cough related to acute exacerbation of chronic lung infection due to *Pseudomonas aeruginosa* colonization, has been presented.

Key words: Cystic fibrosis, cough, *Pseudomonas aeruginosa*, growth retardation.

Kistik fibrozis (KF), kistik fibrozis transmembran regülör proteini (KFTR) genindeki mutasyon sonucu oluşur ve otozomal resesif kalıtım gösteren beyaz ırkın en sık rastlanan ölümcül hastalığıdır.^[1-4] Temel bozukluk ter ve tükürük bezleri, trakeobronşiyal ağaç, kalın barsak ve pankreasa ait ekzokrin glandlardan anormal sekresyonların oluşumudur. Kistik fibrozisli kişilerin %85'inde, pankreatik fonksiyon yetersizliği sonucu steatoreye sebep olan yağ ve protein malabsorpsiyonu oluşur. Bu durum yağda çözünen vitamin yetersizlikleri, kalori açığı, büyüme ve gelişme geriliği, rektal prolapsus gibi belirtilere yol açar. Hastalar çoğun-

lukla tekrarlayan veya düzelmeyen akciğer enfeksiyonu, kronik öksürük, tekrarlayan bronşit atakları ve malnutrisyon tabloları ile getirilmektedir.^[3]

Yukarıda sayılan klinik bulgulara ek olarak, üç ayrı dönemde pilokarbin elektroforez yöntemiyle terde klor konsantrasyonunun 60 mEq/l üzerinde ölçülmesi, KF tanısını kesin olarak koydurur. Güvenilir sonuçlar elde edilebilmesi için bu ölçüm iyi bir laboratuvar deneyimli bir teknisyen tarafından yapılmalıdır.^[5] Terde elektrolit içeriğindeki artışa rağmen, ter kanalından elektrolitlerin yetersiz reabsorpsiyonu söz konusudur. Elektrolit kaybı özellikle küçük çocuklarda önemli tuz kaybına yol açabilir.^[6,7]

¹⁾ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Doç. Dr., Konya

²⁾ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümü, Doç. Dr., Konya

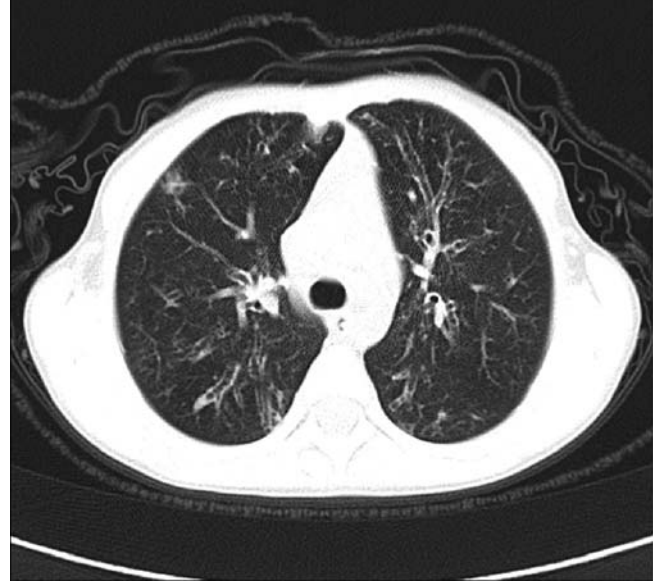
³⁾ Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Arş. Gör. Dr., Konya

Olgu Sunumu

10 yaşında kız hasta öksürük ve balgam çıkarma şikayetleri ile çocuk acil servisine başvurdu. Hastanın çocukluğundan beri devam eden balgamlı öksürüğü olduğu, öksürük ve balgam şikayetlerinin ara ara arttığı öğrenildi. Son 10 gündür balgamının rengi koyulaşmış, miktarı artmış, iştahsızlık ve ateş eklenmişti. Ateşi 39 °C'ye kadar yükselmişti. Hikayesinden 6 aylıkken kilo alamama ve kusma şikayetiyle müracaat ettiği merkezde kistik fibrozis tanısı konulduğu ve halen Çocuk Göğüs Hastalıkları bölümünde takip edildiği öğrenildi. Soy geçmişinde anne ve babası arasında ikinci dereceden akrabalık mevcuttu. Genetik mutasyon analizi sonucunda, KFTR geninde N 303 K bölgesinde homozigot mutasyon izlendiği; yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisinde akciğer parankim alanlarında, bilateral üst loblarda daha belirgin olan kistik ve tübüler bronşiektaziler, aynı zamanda peribronşial kalınlaşmalar, parankim alanlarında yaygın, özellikle üst loblarda daha belirgin olan mukus tıkaçları ile uyumlu nodüler dansite artışları görüldüğü rapor edilmişti (Resim 1). Balgam kültüründe *Pseudomonas aeruginosa*'nın aynı yıl içerisinde üç defa ürediği ve kronik kolonizasyon kabul edilip kronik psödomonas tedavi protokolüne uygun olarak 300 mg inhale tobramisin (TOBİİ) 6 aylık üç kür tedavi şeklinde 28 gün kullanıp 28 gün ara verilerek kullanıldığı öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durum orta, kaşektik, boy 130 cm (%11.75) (10 persentil), kilo 23 kg (%1.76) (3 persentil), TA 100/60 mmHg idi. Solunum sayısı 45/dk, vücut sıcaklığı 36.7 °C, solunum sisteminde dinlemekle sağda daha belirgin olmak üzere bilateral tüm akciğer alanlarında yaygın kaba raller vardı. Oksijen saturasyonu %86, kalp taşikardik ve çomak parmak (Resim 2) mevcut idi. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar bulgularına bakıldığında; beyaz küresi 16600/mm³, hemoglobin 11.8 g/dl, gaitada yağ negatif idi. Serum elektrolitleri; sodyum (Na) 138 mmol/L, potasyum (K) 4.2 mmol/L, klor (Cl) 100 mmol/L, CRP 72 mg/dl ve sedimantasyon 45 mm/saat bulundu. PA akciğer grafisinde, sağ orta ve alt zonda daha belirgin olmak üzere bilateral lineer, yer yer retiküler ve nodüler infiltrasyon mevcuttu (Resim 3). Aktivasyon kriterleri olan oksijen saturasyonunda azalma, balgamda artma, solunum fonksiyon testinde FEV değerinde azalma, sedimantasyon hızında ve vücut ısısında artma, dinleme bulgularının değişmesi, akciğer grafisinde yeni infiltrasyonu olması nedeniyle kronik kolonizasyon zemininde aktive akciğer enfeksiyonu olarak kabul edildi.^[5]

Hasta Çocuk Göğüs Hastalıkları Bölümüne yatırıldı ve psödomonas antibiyotik tedavisine başlandı. Tedavi öncesi balgam kültürü tekrar alındı ve sonuç beklenmeden, önceki kültür sonuçlarının duyarlılığı göz önüne alı-



Resim 1. Toraks BT. Akciğerlerde perihiler yaygın kistik bronşiektaziler.



Resim 2. Olguda mevcut çomak parmak görünümü.



Resim 3. PA akciğer grafisi. Sağ orta ve alt zonda belirgin, bilateral retikülnodüler infiltrasyon.

arak sefaperazon/sulbaktam IV olarak başlandı. Yatışında yeni aktivasyonu olması nedeniyle takipte görülebilen komplikasyonlar açısından alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA) için IgE, aspergillus spesifik IgE, aspergillus cilt testi, eozinofil sayımı, balgamda mantar kültürü, mikobakteriyel enfeksiyon açısından PPD ve tüberküloz kültürü ve kistik fibrozis ilişkili diyabet açısından açlık/tokluk kan şekeri, HbA1c, glukoz tolerans testleri yapıldı. IgE 62.6 IU/ml, eozinofil %0.071 (0.5-6) idi; aspergillus prick testi negatif, PPD testi, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c, insülin ve OGTT değerleri normaldi.

Tedavisinde sefoperazon/sulbaktam 2x450mg, oral tuz 3x1 gr, pankreatin 5000/kg 3 ana öğün ve 3 ara öğün beslenmenin hemen öncesinde olacak şekilde, asetilsistein, yağda eriyen vitaminler olan E vitamini 200 Ü/gün, A vitamini 10.000 Ü/gün, dornase alpha inhaler 2.5 ml/gün uygulandı. Göğüs fizyoterapisi düzenli uygulanıp düzenli vücut ağırlığı takibi yapıldı. Hastanın tedavisinin 5. günü ateşi düştü; tedavisi 14 güne tamamlandı. Tedavi sonrası beyaz küresi, sedimantasyonu ve CRP'si normale dönen hastanın iştahı arttı. İki günde bir yapılan ağırlık takibinde 2 kg alıp 25 kg'e ulaştığı gözlemlendi. Hasta takibinde de kronik *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu olması nedeniyle inhaler tobramisin tedavisine devam edilmesi planlandı. Hastaya grip aşısı yapıldı ve yaygın bronşektazi ve ağır büyüme geriliği nedeniyle evde eğitim raporu çıkarıldı. Kilo alımı hep az olan hastaya gastrotomi açılması önerildi. Aile kabul etmedi. Hasta inhaler dornaze alfa, pankreatin enzim tedavisi, yağda eriyen vitamin desteği, tuz ve enteral gıda desteği ile taburcu edilip takibe çağrıldı.

Tartışma

Kistik fibrozis birden çok sistemi tutan bir hastalık olması nedeniyle çok değişik klinik belirti ve bulgularla kendini gösterir. Çocukluk ve adolesan döneminde yineleyen hırıltı atakları, düzelmeyen ya da yineleyen akciğer enfeksiyonları, pürülan balgam çıkarma, nazal polipozis, kronik ve inatçı sinüzit, astım, parmaklarda çomaklaşma, hemoptizi, biliyer siroz, mekonyum ileusu eşdeğeri bulgular, diabetes mellitus, gecikmiş puberte ve infertilite, KF'yi kuvvetle düşündüren bulgular arasındadır.^[1,5,6] Bizim olgumuzda da, solunum sisteminde dinlemekle sağda daha belirgin olmak üzere, bilateral tüm akciğer alanlarında yaygın kaba raller vardı. Oksijen saturasyonu %86, kalp taşikardik ve çomak parmak mevcut idi.

Önde gelen klinik belirtiler kronik obstrüktif akciğer hastalığına ait bulgular (hemen bütün vakalarda değişik derecelerde bulunur) ve pankreatik yetersizliktir (hastaların %80-90'ında mevcuttur). Ölümün en yaygın sebebi tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlardır.^[4] Ayrıca bu has-

talarda alerjik bronkopulmoner displazi (ABPD) ve kistik fibrozise bağlı diabetes mellitus gelişimi de akılda tutulmalıdır. Bizim hastamızda HbA1c ve kan şekeri düzeyi sınırdan idi ve takibe alındı. ABPD için bakılan aspergillus spesifik IgE, IgE ve eozinofil düzeyi normal bulundu. Akciğer grafisinde yeni infiltrasyon olması nedeniyle kronik kolonizasyon zemininde aktive olmuş akciğer enfeksiyonu olarak değerlendirildi.

Solunum sistemi tedavisinde; enfeksiyonların uygun antimikrobiyal ajanlarla tedavisi, havayolu klirensinin artırılması, havayolu obstrüksiyonunu geciktirmek amacıyla konağın inflamatuvar yanıtının anti-inflamatuvar ilaçlarla tedavisi yer almaktadır.^[8] Kistik fibrozisli hastaların solunum yollarında kolonizasyona ve kronik akciğer enfeksiyonlarına yol açan belli başlı mikroorganizmaların başında *Pseudomonas aeruginosa* gelmektedir. KF'li hastalarda havayollarında en sık rastlanan mikroorganizmalar; *Pseudomonas aeruginosa* (%60.9), *Staphylococcus aureus* (%40.7), *Haemophilus influenzae* (%15.4) ve *Stenotrophomonas (Pseudomonas) maltophilia'* dir (%5.1). Olgumuzun balgam kültüründe de *Pseudomonas aeruginosa* üremiştir. Psödomonas kolonizasyonu olan hastalarda profilaktik amaçla inhale antibiyotiklerin kullanımının, solunum fonksiyon testlerini iyileştirdiği ve hastaneye yatışı gerektiren alevlenme sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar vardır.^[9]

Bu hastalarda malnutrisyon görülmekte ve normal sindirimi sağlamak için pankreatik enzim replasmanı kullanılmaktadır. Enzim miktarı yeterli olmadığında, yağlı ve bol miktarda dışkılama sürer. Enzim miktarı fazla ise nadiren ishal ya da kabızlık ortaya çıkar.^[4]

Olgumuzda genetik mutasyon analizi sonucunda, KFTR geninde N 303 K bölgesinde homozigot mutasyon izlendi. Son yıllarda hastalığın tedavisinde yenilikler olmuştur. Mutant KFTR genini aktive edecek ilaçlarla ilgili çalışmalar araştırma aşamasındadır. Hastalığın genetik özellikleri aydınlatıldıkça gelecekte gen tedavisi mümkün olacaktır.^[10,11]

Sonuç olarak kronik solunum yolu hastalığına büyüme gelişme geriliği, malabsorpsiyon eşlik ediyorsa kistik fibrozis akla gelmeli ve ter testi uygulanmalıdır. Mekonyum ileusu, uzamış sarılık, hemolitik anemi, hiponatremi, hipokloremi, tekrarlayan akciğer enfeksiyonu, çomak parmak, diabetes mellitus, malabsorpsiyon, balgamda *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* üremesi, benzer kardeş şikayetleri ve akraba evliliği kistik fibrozisi hatırlatmalıdır.^[12,13]

Kistik fibrozis tanısının, bireylerin sağlık sistemi ile ilk temas noktası olan birinci basamakta konulabilmesi ve hastaların olabildiğince uzun ve sağlıklı yaşayabilmeleri için, şüphelenmeye yol açacak belirti ve bulguların, tanı yöntemleri ve takip prensiplerinin daha sık gündeme ge-

tirilmesi gerekir. Ülkemizde birinci basamakta aile sağlığı merkezlerine müracaat eden çocukların büyüme ve gelişimlerinin izlemi sırasında doktorların uyanık olması, erken tanı ve uygun tedavi ile bu hastaların yaşam kalitesini artırmak mümkün olacaktır.

Kaynaklar

1. Schram CA. Atypical cystic fibrosis: identification in the primary care setting. *Can Fam Physician* 2012;58:1341-5.
2. Kiper N. Kistik Fibrozis: Ülkemizdeki Durum. *Güncel Pediatri* 2007;5(Ek 1):18.
3. Tuğ E, Tuğ T. fibrozis ve moleküler-genetik yaklaşımlar. *Toraks Dergisi* 2003;4:198-204.
4. Cesur Y, Doğan M, Arıyüca S, et al. Hastaneye Başvuran malnutrisyonu ve/veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonu olan çocuklarda kistik fibrozis sıklığı araştırılması. *Selçuk Tıp Dergisi* 2010;26:138-41.
5. Kiper N, Yalçın E. Kistik fibrozis. *STED* 2003;12:131-3.
6. Saner G, Süoğlu Ö. Kistik fibrozis. In: Neyzi O, Ertuğrul T, editors. *Pediatri*. 2. Cilt, 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. p. 813-19.
7. Castellani C, Tamanini A, Mastella G. Protracted neonatal hypertrypsinogenemia, normal sweat chloride, and cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2000;82:481-2.
8. Noone PG, Knowles MR. Standart therapy of cystic fibrosis lung disease. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. *Cystic fibrosis*. New York: Lippincott-Raven; 1999. p. 145-73
9. Bozkurt-Güzel Ç, Gerçeker AA. Kistik fibrozun moleküler biyolojisi ve patogenezi. *Turkish Journal of Infection* 2006;20:73-8.
10. Hoffman LR, Ramsey BW. Cystic fibrosis therapeutics: the road ahead. *Chest* 2013;143:207-13.
11. Aliosmanoğlu Ç, Haskaloğlu ZŞ, Cevit Ö. Kistik fibrozisli bebekte düzelmeyen hışıltı nedeni olarak Sitomegalovirüs pnömonisi. *J Clin Exp Invest* 2011;2:236-8.
12. Pekcan S, Kiper N. Kronik öksürük. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:247-55.
13. Rock MJ, Sharp JK. Cystic fibrosis and CRMS screening: what the primary care pediatrician should know. *Pediatr Ann* 2010;39:759-68.

Geliş tarihi: 08.02.2013

Kabul tarihi: 24.04.2013

Çevrimiçi yayın tarihi: 02.08.2013

Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

İletişim adresi:

Doç. Dr. Ruhuşen Kutlu

Necmettin Erbakan Konya Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya

e-posta: ruhuse@yahoo.com