

# Primer Silier Diskinezi Hastalarının Klinik Bulgularının Değerlendirilmesi, Balgam ve Bronkoalveoler Lavaj Mikrobiyolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması: Tanımlayıcı Retrospektif Araştırma

## Evaluation of Clinical Findings of Primary Ciliary Dyskinesia Patients, Comparison of Sputum and Bronchoalveolar Lavage Microbiological Results: Descriptive Retrospective Research

İD Gökçen Dilşa TUĞCU<sup>a</sup>, İD Sanem ERYILMAZ POLAT<sup>a</sup>, İD Şule Selin AKYAN SOYDAŞ<sup>a</sup>, İD Ece OCAK<sup>a</sup>, İD Murat Yasin GENÇOĞLU<sup>a</sup>, İD Satı ÖZKAN TABAKÇI<sup>a</sup>, İD Salih UYTUN<sup>a</sup>, İD Güzin CİNEL<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Primer silier diskinezi (PSD) hastalarında balgam kültürü, basit ve noninvaziv olması nedeniyle en sık tercih edilen havayolu mikrobiyolojisi örnekleme yöntemidir. Bronkoalveoler lavaj (BAL) kültürü, alt solunum yolu mikrobiyolojisinin gösterilmesinde en güvenilir yöntem olmasına rağmen genel anestezi gerektirmesi ve invaziv olması nedeniyle rutinde tercih edilmemektedir. Bu çalışmanın amacı, PSD hastalarının klinik, radyolojik ve bronkoskopik verilerinin incelenmesi; bu hastalarda alt solunum yolu mikrobiyolojisinin balgam ve BAL örneklerinde korelasyonunun araştırılmasıdır. **Gereç ve Yöntemler:** Araştırma, retrospektif tanımlayıcı çalışma olarak planlanmıştır. Ocak 2013 ile Aralık 2020 tarihleri arasında PSD tanısı alan; 0-18 yaş arası hastaların demografik, klinik ve radyolojik verileri incelenmiştir. PSD nedeniyle izlemde iken tanısal fleksibl bronkoskopi (FB) yapıp, BAL ve FB tarihi ile en fazla 3 ay arasında alınmış ise balgam kültürü örnekleri karşılaştırılmıştır. **Bulgular:** Otuz üç hastanın yaş ortancası 7,64 (minimum 3,5-maksimum 16 yaş) idi. On dört (%42,4) hasta erkek, 19 (%57,6) hasta ise kız idi. İki (%6,06) hastanın balgam kültüründe Streptococcus pneumoniae üremesi raporlandı, diğer hastaların balgam kültüründe üreme olmadı. BAL mikrobiyolojisinde 18 (%54,55) örnekte üreme görüldü. Balgam ve BAL örneklerinin mikrobiyolojik sonuçları karşılaştırıldığında, BAL örneklerinde bakteri üremesinin istatistiksel olarak çok daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Hastaların yaşları ile solunum yolu mikrobiyolojisi (balgam ya da BAL) arasında; spirometri verileri (birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm ve zorlu vital kapasite yüzdeleri) ile solunum yolu mikrobiyolojisi (balgam ya da BAL) arasında korelasyon görülmedi. **Sonuç:** Balgam kültürü örneklerinin alt solunum yolu mikrobiyolojisini yansıtma oranı, BAL örneklerine göre belirgin düşüktür. Bu nedenle tedavi yanıtızlığı hâlinde BAL örneğinin muhtemel patojeni saptayarak tedaviye yön verebileceği bilinmelidir.

**ABSTRACT Objective:** Sputum culture is the most preferred sampling of airway microbiology in patients with primary ciliary dyskinesia (PCD) due to its simple and noninvasive nature. Although bronchoalveolar lavage (BAL) culture is the most reliable method for demonstrating lower respiratory tract microbiology; it is not routinely preferred by virtue of flexible bronchoscopy with general anesthesia recruitment. The aim of this study is to investigate clinical, radiological and bronchoscopic data of PCD patients and to explore the correlation of lower respiratory tract microbiology in sputum and BAL samples. **Material and Methods:** This study is made to be a retrospective and descriptive one. Demographic, clinical and radiological data of patients diagnosed with PCD aged 0-18 years between January 2013-December 2020 were analyzed. If diagnostic flexible bronchoscopy (FB) was performed during follow-up due to PSD, and if a sputum culture was taken from a maximum of 3 months with the date of BAL, results were studied. **Results:** The median age of 33 patients was 7.64 (minimum 3.5-maximum 16 years). Fourteen (42.4%) patients were male, 19 (57.6%) patients were female. Streptococcus pneumoniae growth was reported in the sputum cultures of 2 (6.06%) patients, and there was no growth in the sputum cultures of the other patients. BAL microbiology showed growth in 18 (54.55%) samples. Bacterial overgrowth in BAL samples was found to be statistically significantly higher than sputum samples ( $p<0.001$ ). There was no correlation between spirometry data (forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity percentages) and respiratory tract microbiology (sputum or BAL); and no correlation between age and respiratory tract microbiology (sputum or BAL). **Conclusion:** Sputum culture samples reflect lower respiratory tract microbiology significantly lower than BAL samples. For this reason, it should be known that in case of treatment failure, the BAL sample can determine the possible pathogen and guide the treatment.

**Anahtar Kelimeler:** Primer silier diskinezi; balgam; bronkoalveoler lavaj; fleksibl bronkoskopi

**Keywords:** Primary ciliary dyskinesia; sputum; bronchoalveolar lavage; flexible bronchoscopy

**Correspondence:** Gökçen Dilşa TUĞCU  
Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Hastanesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY  
**E-mail:** gokcendugcu@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics.

**Received:** 07 May 2021

**Received in revised form:** 17 Jun 2021

**Accepted:** 16 Aug 2021

**Available online:** 19 Aug 2021

2146-8990 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Primer silier diskinezi (PSD), nadir görülen, yenidoğan döneminden itibaren bulgu verebilen, genetik olarak heterojen, hareketli siliaları etkileyen bir hastalıktır. PSD’de, silier disfonksiyon nedeniyle mukosilier klirens bozulduğundan kronik sinopulmoner hastalıklar ve geri dönüşümsüz akciğer hasarı görülmektedir.<sup>1-5</sup> Silier disfonksiyon nedeniyle havayollarında yeterli mukosilier transport sağlanamayan mikroorganizmaların retansiyonu ile kronik inflamasyon ve enfeksiyon gelişmektedir.<sup>2,3</sup> PSD tanısı; klinik fenotip, silier yapısal ve fonksiyonel bozuklukların gösterilmesi ya da patojenik genetik mutasyonların gösterilmesi ile konulmaktadır.<sup>6,7</sup>

PSD hastalarından, rutin kontrollerde yılda 2-4 kere ve akut pulmoner alevlenmeler esnasında alınan balgam (indükte, ekspektore ya da orofaringeal sürüntü ile) örneklerinin tedaviye yön verebileceği düşünülmektedir.<sup>8,9</sup> PSD hastalarında alt havayollarından en sık izole edilen bakteriler; *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pneumoniae*’dır. Başta *Aspergillus* suşları olmak üzere mantarlar, *Pseudomonas aeruginosa* ve tüberküloz dışı mikobakteriler (TDM) erişkin dönemde patojen olabilmektedir.<sup>5,10</sup> Bronkoalveoler lavaj (BAL); balgam örneği veremeyen infant ve çocuklarda, uygun medikal tedavi ile düzelmeyen atelettazi, konsolidasyon vb. durumlarda en güvenilir alt havayolu örnekleme yöntemidir.<sup>11</sup> Balgam kültürü; basit ve noninvaziv olması nedeniyle PSD hastalarının rutin kontrollerinde en sık tercih edilen havayolu mikrobiyolojisi örnekleme-sidir; ancak üst havayolu bakterileri ile kontaminasyon riski mevcuttur.<sup>12-14</sup> BAL örnekleme-si; fleksibl bronkoskopi (FB) ile alınması, genel anestezi gerektirmesi nedeniyle rutinde tercih edilmemektedir. PSD hastalarından yakın zamanda alınan balgam kültürü ve BAL örneklerinin korelasyonu ve bu hastaların alt solunum yolu bakteriyel florasının değişimi hakkında az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmanın amacı; PSD hastalarının klinik, radyolojik, bronkoskopik ve mikrobiyolojik verilerinin incelenmesi ve bu hastalarda, alt solunum yolu mikrobiyolojisinin balgam ve BAL örneklerinde korelasyonunun araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezine Ocak 2013 ile Eylül 2019 tarihleri arasında ve Ankara Şehir Hastanesine Eylül 2019 ile Aralık 2020 tarihleri arasında başvurarak PSD tanısı alan 0-18 yaş arası hastaların; klinik, radyolojik ve FB bulguları incelenmiştir. Tüm hastalara ilgili uluslararası yönergelere göre klinik fenotip, “Primary Ciliary Dyskinesia Rule (PICADAR)” skorlaması, radyoloji, varsa genetik analiz ve/veya silier yapısal bozukluğun gösterilmesi ile tanı konulmuştur.<sup>15,16</sup> Tüm hastalara FB yapılmış olup, BAL kültürü alındığı tarih ile en fazla 3 ay içinde balgam kültürü (indükte veya ekspektore) verebilmiş hastalar çalışmaya alınmıştır. Akut pulmoner alevlenmesi olan [öksürük ve balgamda artış, ateş ve son 2 haftada tedavi değişikliği yapılmış olması, varsa son spirometri birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) yüzdesinin, bir önceki FEV1 yüzdesine göre %10’dan fazla düşmüş olması olarak tanımlı] ve örnek alınmasından 10 gün öncesine kadar ki sürede antibiyotik kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Spirometri, koopere olabilen 6 yaş üzerindeki PSD hastalarına rutin kontrolleri sırasında ve akut pulmoner alevlenme döneminde yapılmıştır. FB, bronşektazi ve atelettazi vb. radyolojik bulguları olan hastalarda tanısal olarak endobronşiyal patolojilerin ekartasyonu amacıyla yapılmıştır. FB endikasyonu konulduğunda, öncesinde hastalar ve ailelerinden aydınlatılmış onam alınmıştır. Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygun olarak yapılmıştır. Ankara Şehir Hastanesi 2 No.lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 5.5.2021 tarihinde E2-21-454 no.lu etik kurul onamı alınmıştır.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışma sonucu elde edilen veriler, sayı (n) yüzde (%) olarak ifade edilmiş olup; istatistik analizlerin yapılmasında SPSS 21.0 programı kullanılmıştır. Kategorik değişkenler, ki-kare veya Fisher exact testiyle yapılmış olup; sayısal değişkenler, 2’li grup kıyaslamalarında nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Ölçülen p değerinin 0,01’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Kliniğimizde takipte olan 70 PSD hastasından, çalışmamıza dâhil olma kriterlerini karşılayan 33 hasta mevcuttu. Hastalarımızın ilk başvuruda yaş ortancası 7,64 (minimum 3,5-maksimum 16) yaş idi. On dört (%42,4) hasta erkek, 19 (%57,6) hasta ise kız idi. Situs inversus totalis (Kartagener Sendromu) 1 (%3) ve heterotaksi (izole dekstrocardi) olan 1 (%3) hasta mevcuttu (Tablo 1). Hastaların PICADAR skorlaması ortalaması  $9,5 \pm 1,8$  olarak hesaplandı.<sup>16</sup> On (%30) hastaya nazal fırçalama ile alınan silia hücrelerinden yüksek hızlı videomikroskopi ile değerlendirme yapılmıştı. Yüksek hızlı videomikroskopide silia hareketleri 3 hastada normal, 4 hastada yavaştı. İki hastada silialar hareketsizdi. Bir hastada silia sayısı azdı, 2 hastada ise silia hareketleri ve sayısı normaldi. Genetik analizi sonuçlanan 2 (%6) hasta vardı (CCNO c.258\_262dupGGCC Homozigot ve CCDC 114 c.1391+5G>A Homozigot), diğer hastaların ise hâlen çalışılan genetik tetkikleri mevcuttu. Hiçbir hastanın nazal biyopsi elektron mikroskopi örnekleme yoktu.

Tüm hastalara, izlemleri esnasında bilgisayarlı toraks tomografisi çekilmişti. Hastaların 19'unda (%57,7) bilateral, 8'inde (%24,24) sağ orta lobda, 6'sında (%18,18) sol lingula ve sol alt lobda bronşektazi gösterildi. Her 2 akciğer alt lobda bronşektazisi olan bir hastanın ayrıca parankiminde mozaik perfüzyon görüldü. Eşlik eden vasküler anomali ve konjenital kalp hastalığı olan yoktu. Dört (%12,1) hasta astım nedeniyle tedavi almaktaydı. Bir (%3) hasta juvenil idiyopatik artrit için takipteydi ve etanercept kullanmaktaydı. Bir (%3) hastada ise kromozomal XYY/XY mozaizim mevcuttu. Hiçbir hasta, alerjik bronkopulmoner aspergillozis tanısı almamıştı (Tablo 1).

Spirometride yeterli koopere olabilen 27 (%81,8) hasta vardı. Hastaların ortalama FEV1 yüzdesi  $67 \pm 13,7$ ; zorlu vital kapasite [forced vital capacity (FVC)] yüzdesi ise  $71 \pm 12,1$  idi. Hastaların FB yapıldığında yaş ortancası 11,2 (minimum 3-maksimum 16,5) idi. Üç (%9) hastada sağ orta lob malazik idi, 1 (%3) hastada ise sağ orta lob dıştan bası (lenfadenopati) nedeniyle dardı. Yirmi dokuz (%87,9) hastanın FB'sinde trakeadan itibaren koyu

**TABLO 1:** Primer silier diskinezi hastalarının demografik, klinik ve radyolojik ve bronkoskopik bulguları.

	n=33	%
Kız/Erkek	19/14	57,6/42,4
Başvuru yaş ortancası (minimum-maksimum)	7,64 (3,5-16) yaş	
PICADAR skoru ortalaması	9,5±1,8	
Situs anomalisi	2*	6
Bronşektazi	33	100
Bilateral alt lob	19**	57,57
Sağ orta lob	8	24,24
Sol lingula ve sol alt lob	6	18,18
FEV1% (ortalama±SD) (n=27)	67±13,7	
FVC% (ortalama±SD) (n=27)	71±12,1	
FB yaş ortanca (minimum-maksimum)	11,2 (3-16,5) yaş	
FB bulgular		
Yoğun pürülan sekresyon	29	87,9
Bronkomalazi	3	9
Eşlik eden hastalıklar	6	18,8
Astım	4	12,1
Juvenil idiyopatik artrit	1	3
XYY/XY mozaizim	1	3

\*1 situs inversus totalis (Kartagener sendromu), 1 izole dekstrocardi; \*\*Bilateral alt loblarda bronşektazisi olan 1 hastada bilgisayarlı tomografide mozaik perfüzyon da eşlik ediyordu.

PICADAR: Primary CiliAry Dyskinesia Rule; FEV1: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümü; FVC: Zorlu vital kapasite; FB: Fleksibl bronkoskopi.

renkli yapışkan sekresyon olduğu görüldü (Tablo 1). İki (%6) hastada sadece sağ orta lobdan gelen koyu renkli pürülan sekresyon görüldü, 2 (%6) hastada ise sekresyonlar şeffaf ve seröz idi. BAL sitopatolojilerinde inflamasyon lehine nötrofil hücre hâkimiyeti mevcuttu.

Hastalardan, FB'den önce 3 ay içinde balgam örneği (indükte, ekspektore) olağan kontrolleri sırasında alınmıştı. Balgam ve BAL kültürleri arasında ortalama 24 (1-90) gün mevcuttu. Balgam ve BAL kültürleri arasında 7 günden az zaman farkı olan 6 (%18,1), 7-14 gün fark olan 4 (%12,1) hasta vardı, geri kalan 23 (%69,8) hastanın ise ilk 14 günden sonra sonra örnekleri alınmıştı. İki (%6) hastanın balgam kültüründe *S. pneumoniae* üremesi raporlandı, diğer hastaların balgam kültüründe üreme olmadı. BAL mikrobiyolojisinde 17 (%51,51) hastanın örneklerinde, 18 (%54,55) farklı bakteriyel üreme görüldü. Dokuz (%27,27) hastanın BAL örneğinde *S. pneumoniae*, 3 (%9,09) örnekte *H. influenzae*, 1 (%3,03) örnekte *S. aureus*, 1 (%3,03) örnekte hem *S. pneumoniae* hem de *H. influenzae*, 1 (%3,03) örnekte

*Candida albicans*, 1 (%3,03) örnekte *Arcanobacterium haemolyticum*, 1 (%3,03) örnekte *Klebsiella pneumoniae* görüldü. On beş (%45,45) hastanın BAL örneğinde ise üreme görülmedi (Tablo 2). Balgam kültüründe üreme olmayıp, BAL kültüründe üremesi olan 16 hastanın her 2 örneği arasında ortanca 17 (1-90) gün vardı.

BAL örneklerinden *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi (MTC) için asit rezistan bakteri aranması ve MTC polimeraz zincir reaksiyonu negatif sonuçlandı; MTC kültürde üreme görülmedi. BAL ve balgam örneklerinin hiçbirinde *Aspergillus* suşları, *P. aeruginosa* ve TDM görülmedi.

On altı (%48,5) hastanın hem balgam hem de BAL kültürlerinde bakteri görülmedi. Sekiz (%24,2) hastanın balgam kültüründe bakteri üremedi; ancak BAL örneklerinde *S. pneumoniae* üremesi saptandı, 1 (%3) hastada ise hem balgam hem de BAL örneklerinde *S. pneumoniae* üremesi görüldü. Üç (%9) balgam örneğinde bakteri üremedi; ancak BAL kültürlerinde *H. influenzae* üredi. Balgam kültüründe *S. pneumoniae* üreyen bir hastanın ise BAL kültüründe *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* üremesi gösterildi. *S.aureus*, *A. haemolyticum*, *K. pneumoniae* ve *C. albicans* üremeleri, balgam örneklerinde bakteri üremeyen hastaların BAL örneklerinde üretilmişti

(Tablo 2). Tüm hastalara, bu sonuçlar ile uygun anti-biyoterapi başlandı. Balgam ve BAL kültürleri alınması arasında geçen süre ile balgam ve BAL kültür üreme oranları arasında korelasyon görülmedi ( $p=0,763$ ).

Balgam ve BAL örnekleri mikrobiyolojisi karşılaştırıldığında BAL örneklerinde bakteri üremesinin balgam örneklerine göre istatistiksel olarak çok daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Hastaların yaşları ile solunum yolu mikrobiyolojisi (balgam ya da BAL) arasında; spirometri verileri (FEV1 ve FVC yüzdeleri) ile solunum yolu mikrobiyolojisi (balgam ya da BAL) arasında korelasyon görülmedi ( $p=0,791$   $r=0,11$ ;  $p=0,672$   $r=0,09$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, PSD hastalarının BAL örneklerinde (%54,5), balgam kültürlerine (%6) göre çok daha yüksek oranda bakteri izole edilebildiği görüldü. Emiralioglu ve ark.nın 2017 yılında 114 PSD hastası ile yaptığı retrospektif çalışmasında, aynı hastalardan birbirine yakın zamanlarda alınan balgam ve BAL örnekleri karşılaştırılmış ve balgam örneklerinde %47,4; BAL örneklerinde %63,2 bakteri üremesi görülmüştür.<sup>17</sup> Çalışmamız verileri ile uyumlu olarak BAL örneği bakteri üreme oranının, balgam örnekle-

**TABLO 2:** Primer silier diskinezi hastalarının balgam ve BAL örnekleri bakteri üremelerinin karşılaştırılması.

	Balgam kültürü n=33			BAL kültürü n=33	
	n	%		n	%
Üreme yok	31	93,93	Üreme yok	15	45,45
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	1*	3,03			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	1*	3,03			
	1*	3,03		1*	3,03*
	-	-		8	24,24
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	-	<i>Haemophilus influenzae</i>	3	9
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	-	-	<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	1	3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	3
<i>Candida albicans</i>	-	-	<i>Candida albicans</i>	1	3
Toplam üreme olmayan	31	93,93	Toplam üreme olmayan	15	45,45
Toplam üreme olan	2	6,07	Toplam üreme olan	18	54,55
p değeri					( $p<0,001$ )

\**S. pneumoniae*, 2 hastanın hem balgam hem de BAL kültüründe üredi. Bu hastaların 1'inde balgam kültüründe *S. pneumoniae* üremesi; ancak BAL kültüründe *S. pneumoniae* ve *H.influenzae* 2'li üremesi görülmüştü. Sekiz hastanın balgam kültüründe üreme görülmemiş; ancak BAL kültürlerinde *S. pneumoniae* üremesi görülmüştü.



rine göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup> An ve ark.nın 2018 yılında sağlıklı çocuklarda yaptığı çalışmasında; balgam, nazofaringeal ve orofaringeal sürüntü örneklerinin benzer mikrobiyolojik özelliklere sahip olduğu ve alt solunum yolu mikrobiyolojisini yansıtmada BAL kadar etkin olmadığı gösterilmiştir.<sup>18</sup> Kistik fibrozis hastası çocuklarda ise indükte veya ekspektore balgam örneklemesinin, orofaringeal ve nazofaringeal sürüntü örneklerinden daha yüksek oranda alt solunum yolu mikrobiyolojisini yansıttığı bilinmektedir.<sup>19,20</sup> Miao ve ark.nın, 2015 yılında kistik fibrozis dışı bronşektazi tanılı çocuklarda yaptığı literatür taramasında, aynı hastalarda yakın zamanda verilmiş balgam ve BAL örnekleri mikrobiyolojileri karşılaştırılmıştır.<sup>10</sup> Bu çalışmada, balgam ve BAL örnekleri mikrobiyolojileri arasında korelasyon olduğu; sadece *P. aeruginosa*'nın BAL'da daha yüksek oranda izole edilebildiği; diğer bakteriler için ise balgam örneklerinde daha yüksek oranda üreme olduğu saptanmıştır.<sup>10</sup> Sonuçlar, balgam örneklerinin orofaringeal flora ile temasına bağlanmıştır. PSD hastalarında alt solunum yolu florasının gösterilmesinde balgam örneklemesinin alınma şekli mikrobiyolojik sonuçları etkileyebilir. Bu nedenle etkin ve uygun yöntemlerle balgam örneği alınması ve gerektiğinde BAL örneği alınması, tedavi planının belirlenmesinde önem arz etmektedir.

Çalışmamızda, balgam kültüründe izole edilebilen bakteri oranı azdır. Bu sonuçlar, çalışmamızın retrospektif olması, tüm hastaların uygun ve etkin balgam örneği verememiş olması ve sık antibiyotik kullanımı ile ilgili olabilir. Li ve ark.nın 2005 yılında kistik fibrozis dışı bronşektaziler ile ilgili 136 hastalık bir çalışmada, 20 PSD hastasının balgam mikrobiyolojileri incelenmiştir.<sup>21</sup> İzole edilen bakteriler; *H. influenzae* (%47), *S. pneumoniae* (%32) ve *P. aeruginosa* (%16) olmuştur.<sup>21</sup> Davis ve ark. ise 118 PSD hastası çocukta yaptığı prospektif çalışmada, balgam örneklerinde en sık *S. aureus* (%19), *H. influenzae* (%22), *S. pneumoniae* (%14), *Moraxella catarrhalis* (%8) yer almıştır.<sup>9</sup>

Çalışmamızda, BAL ile en sık izole edilen mikroorganizma %27,7 ile *S. pneumoniae* ve %9 ile *H. influenzae* ve %3 ile *S. aureus* olmuştur. Miao ve ark.nın 2015 yılında kistik fibrozis dışı bronşektazi hastaları ile yaptığı çalışmada, BAL ve balgam

mikrobiyolojisi beraber incelendiğinde, en sık *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* ürediği görülmüştür.<sup>10</sup> Pizzutto ve ark., kistik fibrozis dışı bronşektazi tanısı almış, FB yapılan 56 hastanın BAL kültür üremelerini incelemiş; BAL örneklerinin 20'sinde (%35,71) bakteri üremesi görmüş; en sık izole edilen bakteriler ise *H. influenzae* (16, %80), *S. pneumoniae* (10, %50) ve *M. catarrhalis* (9, %45) olmuştur.<sup>22</sup> Çalışmamızda, balgam ve BAL mikrobiyolojisi sonuçları literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda, hiçbir hastadan TDM, *P. aeruginosa* ve *Aspergillus* suşları izole edilmemiştir. Yaş ile balgam; yaş ile BAL mikrobiyolojisi arasında korelasyon görülmemiştir. Chang ve ark.nın çalışmasında, BAL örneklerinde *Aspergillus* suşları dâhil mantar türleri üremesi daha yüksek oranlarda gösterilmiş, ancak bu sonuç başka çalışmalarda gösterilememiştir.<sup>23</sup> PSD hastalarında erişkin dönemde TDM ve *Aspergillus* suşları vb. mantar izolasyonlarının neredeyse kistik fibrozis hastaları kadar yüksek olduğu, ancak çocuklarda az görüldüğü bilinmektedir.<sup>9,11,24,25</sup> PSD hastası çocuklarda, *P. aeruginosa* kolonizasyon oranlarının yaklaşık %3 oranında olduğu ve *P. aeruginosa* izolasyonunda daha çok mukoid olmayan suşların ürediği gösterilmiştir.<sup>9,25,26</sup> Çalışmamız çocuk hastalarda yapılmış olduğundan balgam (ortanca yaş, 7,64), ve BAL (ortanca yaş, 11,2) örneklerinde *P. aeruginosa* üreme saptanmamış olabilir.

Bu çalışmada, spirometri yapabilen hastalarda hafif restriksiyon görüldü. Hastaların spirometrisi ile balgam ve BAL mikrobiyolojisi arasında korelasyon görülmedi. PSD hastalığında yaş ilerledikçe başta *P. aeruginosa* olmak üzere bakteriyel yükün artması ile akciğerde yapısal hasar artmakta ve spirometrik değerler de etkilenmektedir.<sup>25,27</sup> Spirometri, klinikte en sık kullanılan solunum fonksiyon testidir; ancak akciğer fonksiyonlarını küresel olarak gösterdiğinden küçük havayollarındaki etkilenmeyi erken dönemde verememektedir. Spirometride FEV1 düşüğünde ise akciğer hasarı çoktan geri dönüşümsüz evrede olabilir.<sup>28</sup> PSD hastalarının izleminde zaman içinde radyolojik bulgular belirginleşirken; spirometrisinin, çoğu hastada stabil kalabildiği gösterilmiştir.<sup>29</sup> Akciğer temizleme indeksi (ATİ), çoklu nefes yıkama yöntemi ile ventilasyon homojenite indeksini saptar. Küçük havayolu hasarını daha erken yaşlarda göster-

mek için birçok akciğer hastalığında kullanılmaktadır.<sup>30</sup> PSD hastalarında spirometri normal kalırken; ATİ radyolojik olarak gösterilen akciğer hasarı ile uyumlu olarak yükselmektedir.<sup>31,32</sup> Böylelikle PSD hastalarında solunum fonksiyon testleri ile solunum yolu mikrobiyolojisi korelasyonu için daha uygun veriler elde edilebilir.

PSD hastalarında, kronik inflamasyon nedeniyle akut alevlenme dönemi dışında bile sağlıklı hastalardan daha yüksek bakteriyel yük olduğu bilinmektedir.<sup>33,34</sup> BAL alınması, invaziv olmasına rağmen etkin balgam örneği alınamayan hastalarda ve üst solunum yolu florası ile kontaminasyon riskini en aza indirmede değerli bir yöntemdir. Balgam kültürlerinde üretilmiş olsa da BAL kültürlerinde *H. influenzae* ve *S. pneumoniae* üremesi daha sık olduğundan; PSD hastalarına konjuge ve polisakkarid pnömokok aşısı rapellerinin yapılması ve ülkemiz aşısı takvimine uyulması hakkında ailelerin bilgilendirilmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmanın ilk kısıtlılığı, retrospektif olması nedeniyle balgam ve BAL örneklerinin aynı tarihlerde alınamamış olmasıdır. Balgam ve BAL örnekleri alınma tarihleri arasında en fazla 3 ay mevcuttur, ancak bu süre zarfında alt solunum yolu mikrobiyolojisi çeşitli nedenlerle değişmiş olabilir. Aynı hastada, aynı gün ve yakın zamanlarda alınan balgam ve BAL örneklerindeki bakteri izolasyonları farklılık gösterebilir.<sup>10,34</sup> Çalışmamızda, BAL ve balgam kültürü alınması esnasında ve 10 gün öncesine kadar antibiyotik kullanan hastalar çalışmaya alınmamıştır; ancak hastalar, bu süreler dışında herhangi bir nedenle antibiyotik kullanmış olabilir. Çalışmamızın 2. kısıtlılığı, yalnızca konvansiyonel kültür yöntemlerinin kullanılmasıdır. Solunum yolu mikrobiyolojisinin ayrıntılı gösterilebilmesi için bakteri izolasyonunda daha hassas olan polimeraz zincir reaksiyonu sekanslama yöntemlerinin kullanılması uygun olabilir.<sup>35</sup> Çalışmamızın 3. kısıtlılığı, tüm hastaların radyolojik görüntülerinin bilgisayarlı tomografi skorlamasının yapılmamış olmasıdır. Literatürde, PSD hastalarının

bilgisayarlı tomografi skorları ile solunum fonksiyon testleri ve mikrobiyolojilerini araştıran yayınlarda, ATİ değerleri ile bilgisayarlı tomografi skorlarının korele olduğu gösterilmiştir.<sup>31,32,35</sup> PSD hastalarında akciğer fonksiyonlarının klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik veriler ile korelasyonu ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

PSD hastalarında balgam kültüründe her zaman patojen gösterilemeyebilir; bu nedenle tedavi yanıtızlığı hâlinde BAL örneğinin muhtemel patojeni saptayarak tedaviye yön verebileceği bilinmelidir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Güzin Cinel, Gökçen Dilşa Tuğcu; **Tasarım:** Güzin Cinel, Sanem Eryılmaz Polat, Gökçen Dilşa Tuğcu; **Denetleme/Danışmanlık:** Güzin Gökçen Dilşa Tuğcu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Gökçen Dilşa Tuğcu, Sanem Eryılmaz Polat, Şule Selin Akyan Soydaş, Ece Ocak, Murat Yasin Gençoğlu, Satı Özkan Tabakçı; **Analiz ve/veya Yorum:** Gökçen Dilşa Tuğcu, Güzin Cinel; **Kaynak Tararması:** Şule Selin Akyan Soydaş, Ece Ocak, Murat Yasin Gençoğlu, Salih Uytun, Satı Özkan Tabakçı, Gökçen Dilşa Tuğcu; **Makalenin Yazımı:** Gökçen Dilşa Tuğcu, Güzin Cinel; **Eleştirel İnceleme:** Güzin Cinel, Gökçen Dilşa Tuğcu; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Sanem Eryılmaz Polat, Salih Uytun, Ece Ocak, Satı Özkan Tabakçı; **Malzemeler:** Gökçen Dilşa Tuğcu, Sanem Eryılmaz Polat.

## KAYNAKLAR

1. Knowles MR, Daniels LA, Davis SD, Zariwala MA, Leigh MW. Primary ciliary dyskinesia. Recent advances in diagnostics, genetics, and characterization of clinical disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):913-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
2. Sagel SD, Davis SD, Campisi P, Dell SD. Update of respiratory tract disease in children with primary ciliary dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(5):438-43. [[PubMed](#)]
3. Fauroux B, Tamalet A, Clément A. Management of primary ciliary dyskinesia: the lower airways. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(2):55-7. [[Crossref](#)]
4. Lucas JS, Burgess A, Mitchison HM, Moya E, Williamson M, Hogg C; National PCD Service, UK. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child.* 2014;99(9):850-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
5. Werner C, Onnebrink JG, Omran H. Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. *Cilia.* 2015;4(1):2. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
6. Shapiro AJ, Davis SD, Polineni D, Manion M, Rosenfeld M, Dell SD, et al; American Thoracic Society Assembly on Pediatrics. Diagnosis of Primary Ciliary Dyskinesia. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(12):e24-39. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
7. Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe (Sheff).* 2017;13(3):166-78. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, et al; Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(2):115-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, Lee HS, Dell SD, Sagel SD, et al. Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(3):316-24. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
10. Miao XY, Ji XB, Lu HW, Yang JW, Xu JF. Distribution of major pathogens from sputum and bronchoalveolar lavage fluid in patients with noncystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review. *Chin Med J (Engl).* 2015;128(20):2792-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
11. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, Minnix SL, Carson JL, Hazucha M, et al. Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(4):459-67. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Nicolai T. The role of rigid and flexible bronchoscopy in children. *Paediatr Respir Rev.* 2011;12(3):190-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax.* 2010;65 Suppl 1:i1-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Maglione M, Bush A, Nielsen KG, Hogg C, Montella S, Marthin JK, et al. Multicenter analysis of body mass index, lung function, and sputum microbiology in primary ciliary dyskinesia. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(12):1243-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J.* 2009;34(6):1264-76. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, Hogg C, Carroll M, Evans HJ, et al. PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J.* 2016;47(4):1103-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Emiralioğlu N, Sancak B, Tuğcu GD, Sener B, Yalçın E, Doğru D et al. Comparison of bronchoalveolar lavage and sputum microbiology in patients with primary ciliary dyskinesia. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology.* 2017;30(1):14-7. [[Crossref](#)]
18. An SQ, Warris A, Turner S. Microbiome characteristics of induced sputum compared to bronchial fluid and upper airway samples. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(7):921-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Zampoli M, Pillay K, Carrara H, Zar HJ, Morrow B. Microbiological yield from induced sputum compared to oropharyngeal swab in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2016;15(5):605-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Mussaffi H, Fireman EM, Mei-Zahav M, Prais D, Blau H. Induced sputum in the very young: a new key to infection and inflammation. *Chest.* 2008;133(1):176-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Li AM, Sonnappa S, Lex C, Wong E, Zacharasiewicz A, Bush A, et al. Non-CF bronchiectasis: does knowing the aetiology lead to changes in management? *Eur Respir J.* 2005;26(1):8-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Pizzutto SJ, Grimwood K, Bauert P, Schutz KL, Yerkovich ST, Upham JW, et al. Bronchoscopy contributes to the clinical management of indigenous children newly diagnosed with bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(1):67-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Chang AB, Boyce NC, Masters IB, Torzillo PJ, Masel JP. Bronchoscopic findings in children with non-cystic fibrosis chronic suppurative lung disease. *Thorax.* 2002;57(11):935-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Edwards EA, Asher MI, Byrnes CA. Paediatric bronchiectasis in the twenty-first century: experience of a tertiary children's hospital in New Zealand. *J Paediatr Child Health.* 2003;39(2):111-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Piatti G, De Santi MM, Farolfi A, Zuccotti GV, D'Auria E, Patria MF, et al. Exacerbations and *Pseudomonas aeruginosa* colonization are associated with altered lung structure and function in primary ciliary dyskinesia. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):158. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, Skov M, Aanaes K, Hoiby N, et al. A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(12):1093.e1-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Cohen-Cymbberknob M, Weigert N, Gileles-Hillel A, Breuer O, Simanovsky N, Boon M, et al. Clinical impact of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with Primary Ciliary Dyskinesia. *Respir Med.* 2017;131:241-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Santamaria F, Montella S, Camera L, Palumbo C, Greco L, Boner AL. Lung structure abnormalities, but normal lung function in pediatric bronchiectasis. *Chest.* 2006;130(2):480-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Marthin JK, Petersen N, Skovgaard LT, Nielsen KG. Lung function in patients with primary ciliary dyskinesia: a cross-sectional and 3-decade longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(11):1262-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Fuchs SI, Eder J, Ellemunter H, Gappa M. Lung clearance index: normal values, repeatability, and reproducibility in healthy children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(12):1180-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Boon M, Vermeulen FL, Gysemans W, Proesmans M, Jorissen M, De Boeck K. Lung structure-function correlation in patients with primary ciliary dyskinesia. *Thorax.* 2015;70(4):339-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Nyilas S, Bauman G, Pusterla O, Sommer G, Singer F, Stranzinger E, et al. Structural and Functional Lung Impairment in Primary Ciliary Dyskinesia. Assessment with magnetic resonance imaging and multiple breath washout in comparison to spirometry. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(12):1434-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Rogers GB, Zain NM, Bruce KD, Burr LD, Chen AC, Rivett DW, et al. A novel microbiota stratification system predicts future exacerbations in bronchiectasis. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(4):496-503. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Ahmed B, Cox MJ, Cuthbertson L, James PL, Cookson WOC, Davies JC, et al. Comparison of the upper and lower airway microbiota in children with chronic lung diseases. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201156. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Kapur N, Grimwood K, Masters IB, Morris PS, Chang AB. Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(3):300-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]