

VENTİLATORLE İLİŞKİLİ PNÖMONİ TANISINDA DERİN TRAKEAL ASPIRAT VE BRONKOALVEOLER LAVAJ ÖRNEKLERİNİN KANTİTATİF KÜLTÜRLERİNİN SONUÇLARI VE KARŞILAŞTIRILMASI

Serkan KARACA, Kadri ÇIRAK, Hüseyin HALİLÇOLAR

İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İZMİR

ÖZET

Bu çalışmada hastanemiz yoğun bakım biriminde ortaya çıkan “ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP)” lerin mikrobiyolojik tanısında derin trakeal aspirasyon (DTA) ve bronkoalveoler lavaj (BAL) yöntemiyle alınan örneklerin kantitatif kültürlerinin karşılaştırılması amaçlandı. Klinik olarak VİP olduğu düşünülen 20 hastanın 19’una mikrobiyolojik olarak da VİP tanısı konuldu. Bu 19 hastanın 17’sinde hem DTA hem de BAL kültürü örneğinden aynı bakteri izole edildi. Diğer iki hastada ise yalnızca DTA örneğinden etken bakteri izole edildi. Bir hastanın ise BAL ve DTA örneği kültürlerinde üreme olmadı.

Çalışmamızda mikrobiyolojik olarak tanı konulan 19 VİP’li olgunun yedisinden (%36) polimikrobiyal etken izole edildi. Tek tip bakteri izole edilen 12 olgunun 11’inde (%91) Gram-negatif bakteriler etken idi. Gram-negatifler içinde 7 olgu ile (%63) Acinetobacter spp. en sık, 3 olgu ile (%25) Pseudomonas aeruginosa ikinci sıklıkta idi. Klinik olarak VİP düşünülen ve çalışmaya dahil edilen 20 olgudan 14’ü (%70) eksitus oldu ve bunların dokuzunda (%64) Acinetobacter spp. ve/veya Pseudomonas aeruginosa üretilmişti. Çalışmamız sonucunda her iki örneğin kantitatif kültürlerinin istatistiksel açıdan uyumlu olduğu bulundu (kappa uyum değeri=0.523). Kantitatif DTA kültürünün, invazif tanı yöntemlerine, özellikle bu yöntemlerin mümkün olmadığı birimlerde alternatif oluşturabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelime: ventilatör ilişkili pnömoni, derin trakeal aspirat, bronkoalveoler lavaj

SUMMARY

The Results and Comparison of Deep Tracheal Aspirate and Bronchioalveolar Lavage Specimen Quantitative Cultures at Ventilator Associated Pneumonia Diagnosis

In this study, deep tracheal aspiration and BAL specimen cultures for microbiological diagnosis of ventilator associated pneumonia in our intensive care unit were compared. Among 20 patients clinically suspected to have VAP, 19 were also microbiologically proven to have VAP. In 17 of the 19 patients, same bacterial isolate was obtained in both DTA and BAL specimen culture. In 2 patients etiologic agent was found in DTA specimen. BAL and DTA cultures of one patient was found to be sterile. Among 19 patients with VAP, 7 (36%) had polymicrobial etiologic agent. Among 12 patients with single etiologic agent, gram (-) bacteria were found in 11(91%) of them. Among Gram(-) bacteria acinetobacter were the mostly encountered organism with 7(36%) patients, Pseudomonas the second mostly encountered organism with 3(25%) patients. Among 20 patients clinically suspected to have VAP, 14 (70%) patients died. In cultures of the 9 (64%) of the 14 patients who died acinetobacter and/or pseudomonas were detected. In our study we found that both sample cultures were statistically significant. Quantitative DTA culture can be an alternative method for invasive procedures especially in units where these invasive procedures are not available.

Key words: BAL, deep tracheal aspirate, ventilator associated pneumonia

Yazışma adresi: Serkan KARACA. İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Yenışehir, İZMİR
Tel: (0232) 433 33 33

Alındığı tarih: 30. 06. 2004, kabul tarihi: 12. 12. 2004

GİRİŞ

Ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) yoğun bakım ünitelerinde entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda gelişir. Başka bir ifadeyle entübasyon ve mekanik ventilasyonun komplikasyonudur. VİP mortalite oranı % 24-71 olarak saptanmıştır. Bazı etkenlerin (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter türleri*) neden olduğu ve uygunsuz tedavi koşullarında mortalite % 91'e kadar ulaşabilmektedir^(1, 2). Bu nedenle erken tanı ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Entübe hastalarda, pulmoner infeksiyonun bakteriyolojik tanısı halen tartışmalı bir konudur. Günümüzde tanısız yaklaşım yöntemlerinin değişik duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle altın standart kabul edilen yöntem henüz yoktur. Tanıda geçerli altın standart olan histopatolojik verilerin uygulanım kısıtlılığı yeni arayışları gerekli kılmaktadır.

Bu çalışmada amacımız; hastanemiz yoğun bakım biriminde VİP tanısında invazif olmayan derin trakeal aspirat kültürleri ile invazif bir yöntem olan bronkoskopi ile alınan bronkoalveoler lavaj örneği kültürlerinin sonuçlarını sunmak ve bu iki yöntem arasında istatistiksel açıdan fark olup olmadığının ortaya konmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Mart-Kasım 2003 tarihleri arasında yoğun bakım ünitemizde yatan, en az 48 saattir entübe olan ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalar prospektif olarak VİP açısından değerlendirildi.

PA akciğer röntgenogramında açıklanamayan yeni ve yaygın infiltrasyonların yanında;

1. Ateş (aksiller bölgeden ölçümle 38°C),
2. Lökositoz (10000/µl) veya lökopeni (< 4000/µl),
3. Pürülan trakeobronşiyal sekresyon,
4. Arter kan gazlarında kötüleşme (PaO₂ /FiO₂'de %10'dan daha fazla azalma) bulgularından en az ikisi daha olan hastalar VİP kabul edilerek çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, altta yatan hastalığı ya da hastalıkları, yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, kaç gündür entübe olduğu, kaç gündür mekanik ventilatörde olduğu, akciğer röntgenogramında infiltrasyonun lokalizasyonu ve yaygınlığı kaydedildi.

Hastalardan hemokültür, aspirasyon yapılmadan geçen bir saatten sonra önce DTA ardından BAL ile örnekler alındı. DTA örnekleri, bir ucunda steril aspirasyon sondası bulunan 20 mL'lik steril kaplar (Uno sterile EO, Maersk medical) ile alındı. BAL örneği Pentax LH-15011 marka fiberoptik bronkoskopiyle elde edildi. Hastalara, bronkoskopiden 10 dakika öncesinden 30 dakika sonrasına kadar %100 FiO₂ ile mekanik ventilasyon uygulandı. Bronkoskopiden önce midazolam ile genel anestezi sağlandı. Tek taraflı infiltrasyonlarda örnek, inflame ya da pürülan görülen segmentten ancak inflamasyon ya da pürülan sekresyon saptanmadı ise alt ya da orta lobdan alındı. İki taraflı infiltrasyonlarda bilateral örnekleme yapıldı. İki kez 50'şer mL steril serum fizyolojik verilerle geri alınmaya çalışıldı. İlk 50 mL verildikten sonra aspire edilen miktar, bronşiyal yıkantı kabul edildiği için değerlendirme dışı bırakıldı.

Alınan DTA örneği ve BAL örneği mikrobiyoloji laboratuvarında 30-60 saniye vortekslenildi. Sonra 0.01 mL materyal EMB, koyun kanlı jeloz, çukolata agarı, sabourad dektroz agarı (SDA) besiyerlerine ekildi. Besiyerleri 35°C'de %5-7 CO₂'li ortamda inkübe edildi. Besiyerleri 48 saat (SDA besiyeri 5 gün) sonra incelendiğinde, üreme olmazsa, kültürün negatif olduğu kabul edildi. Kantitatif kültür değerlendirmesinde, üreyen her koloni, ml'de 100 koloniyi gösterdiği için BAL örneğinin kültüründe 100 koloni ve daha fazlası (yani 10⁴ cfu/mL), DTA kültüründe ise 1000 koloni ve daha fazlası (yani 10⁵ cfu/mL) kültür pozitiflik sınırı kabul edildi. DTA ve BAL örneklerinin kantitatif kültürlerinde pozitiflik sınırı ve üzerindeki sayılarda üreyen bakterileri karşılaştırmak amacıyla kappa uyum değeri hesaplandı.

BULGULAR

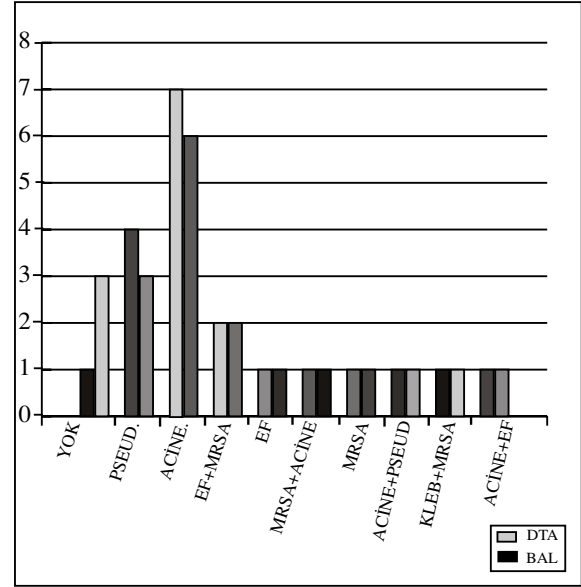
Klinik olarak VİP olduğu düşünülen ve çalışmaya alınan 20 olgunun yaş ortalaması 66.5 ±13.5 (39-95) yılı idi. Olguların 12'si erkek (%60) ve sekizi (%40) kadındı. Olguların, 18'i (%90) KOAH, biri (%5) organik fosfor intoksikasyonu (OFİ) ve biri amiyotrofik lateral skleroz (ALS) tanılı ile izlenmekte idi. Olguların 11'inde (%55) ek hastalık saptanmaz iken dokuz olguda (%45) ek hastalık mevcuttu (Tablo I).

Tablo I: Olguların ek hastalıklarının değerlendirilmesi ve oranları

Ek hastalık	Olgu Sayısı	%
Yok	11	55
DM+KBY	1	5
HT+KBY	1	5
DM	2	10
DM+KKY	1	5
GIS kanaması	1	5
DM+ Meme CA	1	5
KKY	1	5
HT	1	5
Total	20	100

On olguda (%50) yüksek ateş saptandı. Pürülan trakeokronşiyal sekresyon tüm olgularda mevcuttu. Olguların akciğer röntgenogramlarının incelemesinde 17 olguda (%85) sağ akciğerde ve üç olguda (%15) bilateral infiltrasyon izlendi. Hemogram bakışında ortalama lökosit değeri $17.610/ \text{mm}^3 \pm 9.070 \text{mm}^3$ (7.000-42.500) idi.

Olguların yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ortalama 19.4 ± 11.5 (6-46) gün ve mekanik ventilatörde kalış süresi ortalama 11.4 ± 4.6 (5-20) gün olarak hesaplandı. VİP gelişme süresi ortalama 6 ± 2.2 (3-10) gün olarak saptandı. Olguların tümüne DTA ve BAL yapıldı. Olgulardan DTA ve BAL ile elde edilen örneklerde üretilen mikroorganizmalar ve oranları şekil I'de verilmiştir.



Şekil I: Olguların DTA ve BAL kültür üreme sonuçları. Pseud:

Pseudomonas aeruginosa, Acine: Acinetobacter spp., Kleb: Klebsiella pneumoniae EF: Enterobacteriaceae spp., MRSA: Metisiline rezistans S.aureus

Klinik olarak VİP düşünülen 20 olgudan 19'unun tanısı mikrobiyolojik olarak da kanıtlandı. İki olguda DTA'da üreme mevcut iken bu olguların BAL kültürlerinde üreme saptanmadı. DTA ile BAL kantitatif kültür sonuçlarının karşılaştırılması tablo II'de sunulmuştur.

Tablo II: DTA ile BAL kantitatif kültür sonuçlarının karşılaştırılması

BAL	DTA										Total
	Üreme yok	Pseud.	Acine	EF+ MRSA	EF	MRSA	MRSA	Acine Pseud.	Kleb+ MRSA	Acine+ +EF	
Üreme yok	1 %100		1 %14.3		1 %100						3 %15
Pseud		3 %75									3 %15
Acine			6 %85.7								6 %30
EF+ MRSA				2 %100							2 %10
MRSA+ Acine					1 %100						1 %5
MRSA						1 %100					1 %5
Acine+ Pseud							1 %100				1 %5
Kleb+ MRSA								1 %100			1 %5
Acine+ EF									1 %100		1 %5
Pseud+ Acine										1 %100	1 %5
Total										1 %100	20 %100

Kappa uyum değeri= 0.523 Pseud: Pseudomonas aeruginosa, Acine: Acinetobacter spp., Kleb: Klebsiella pneumoniae EF: Enterobacteriaceae spp.,

MRSA: Metisiline rezistans S.aureus

Çalışmaya alınan 20 olgudan 17'sinde (%85) DTA ve BAL kültür sonuçlarında aynı mikroorganizmalar izlenmiş olup üç olguda (%15) farklı sonuçlar elde edilmiştir. Klinik olarak VİP olduğu düşünülen olguların tanısında DTA ve BAL örneklerinin kantitatif kültürlerinin istatistiksel açıdan uyumlu olduğu bulundu (Kappa uyum değeri 0.523). Olguların hemokültür sonuçları incelemesinde sadece bir olguda (%5) üreme saptandı. Olguların takiplerinde 14 olgu (%70) eksitus ile sonuçlanmış olup altı olgu (%30) klinik ve laboratuvar olarak düzelme izlendikten sonra eksterne edildi.

TARTIŞMA

Ventilatörle ilişkili pnömoninin mikrobiyolojik tanısı için invazif (bronkoskopik) tanı yöntemlerinin mutlaka kullanılması gerektiğini savunanlar olduğu gibi, DTA'ların kantitatif kültürlerinin yeterli olduğunu savunanlar da bulunmaktadır⁽³⁻⁶⁾. VİP tanısında, DTA'nın dezavantajı BAL'a göre duyarlılığının daha yüksek, özgüllüğünün ise düşük olmasıdır^(7,8). DTA örneklerinin kantitatif kültürünün yapılması ile bu dezavantajın ortadan kaldırılabilceği düşünülmektedir. El-Ebiary ve arkadaşları⁽³⁾ 102 olguluk serilerinde DTA'lar için kültür pozitiflik sınırını 10^5 cfu/mL olarak aldıklarında pnömoni-kontrol grupları arasında kantitatif DTA kültürünün duyarlılığını %80, özgüllüğünü %72 olarak saptamışlardır.

Yapay solunum uygulanan 18 travma hastasında kantitatif DTA ve BAL kültürünü karşılaştıran Sauaia ve arkadaşları⁽⁹⁾, klasik kültür pozitiflik sınırları kullanıldığında genel uyumun %89 olduğunu saptamış ve sonuçlar arasında belirgin fark olmadığını ($p=1.06$) ortaya koymuştur.

Klinik ve radyolojik olarak pnömoni olduğu düşünülen ve yapay solunum uygulanan 52 olguluk seride DTA'lar için kültür pozitiflik sınırı olarak 10^6 cfu/mL kullanılmış ve kappa uyum değeri 0.68 olarak bulunmuştur⁽⁴⁾. Çalışmamızda ise, olgu sayımız az olmakla birlikte, DTA ve BAL örneği kantitatif kültürlerinin VİP tanısının konulmasında uyumlu oldukları gösterildi (kappa uyum değeri=0.523).

VİP olgularının yaklaşık %40'ında birden fazla etken sorumludur, diğer bir ifade ile polimikrobiyaldir. Yoğun bakım ünitelerinde 1967-1997 yılları arasındaki çalışmalarda etkenlerin dağılımı benzerlik göstermektedir. Buna göre; S. aureus %17.4, P.aeruginosa %17.4,

Klebsiella pneumoniae ve Enterobacter spp. %18.1 ve H.influenzae %4.9 sıklığındadır⁽²⁾. Avrupa ülkelerinde 1417 yoğun bakım ünitesinde izlenen 10.000 hastada pnömoni sıklığınının %47 olduğu, etkenlerin sıralamasında Enterobacteriaceae spp. %34, S. aureus'un %30 ve P.aeruginosa'nın %19 sıklığında saptandığı belirtilmektedir⁽¹⁰⁾. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi yoğun bakım çalışmasında pnömoni sıklığınının %30 ve saptanan etkenlerin %73.9'unu Gram-negatif basillerin oluşturduğu saptanmıştır⁽¹¹⁾.

Bizim çalışmamızda mikrobiyolojik olarak tanı konulan 19 VİP'li olgunun yedisinden (%36) polimikrobiyal etken izole edildi. Tek tip bakteri izole edilen 12 olgunun 11'inde (%91) Gram-negatif bakteriler etken idi. Gram-negatifler içinde yedi olgu ile (%63) Acinetobacter spp. en sık, üç olgu ile (%25) Pseudomonas aeruginosa ikinci sıklıkta idi.

Sauaia ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada⁽⁹⁾, hastaların beşinde (%28) BAL işleminden iki saat sonra PaO₂/FiO₂ oranında %15'ten fazla bir düşüş ortaya çıkmış ve bu hastaların üçünde (%17) bu kötüleşme 24 saat sürmüştür. Çalışmanın sonucunda kantitatif DTA kültürünün BAL'a alternatif olabileceği ve BAL'ın oksijenasyonda belirgin bir düşüş ile ilişkili olduğu, travma hastalarındaki "kesin pnömoni" lerde BAL yapılmasının tanıya çok fazla bir ek yarar getirmediği ve BAL yapılacak hastaların "muhtemel pnömoni" düşünülenler ile kısıtlı olması gerektiği üzerinde durulmuştur. Bizim çalışmamızda BAL işleminden sonra böyle bir komplikasyon izlenmedi.

Amerikan Toraks Cemiyeti ve Türk Toraks Derneği çalışma grubunun önerilerine göre VİP'te başlangıç tedavisi empiriktir. Doğal olarak altta yatan hastalığın tipi ve derecesi, hastada mevcut risk faktörleri, hastanın önceden kullandığı antibiyotik tedavisi ve hastanın yatırıldığı yoğun bakım ünitesinin mikrobiyolojik özellikleri gibi veriler dikkate alınarak empirik tedavi düzenlenmelidir. Lokal bakteriyel direnç verileri dikkate alınmadan standart rehberlerin uygulanması durumunda %20 sıklığında uygunsuz tedavi riski bulunmaktadır^(12,13). Hastanemiz yoğun bakım ünitesinin mikrobiyolojik özellikleri, bu konuda daha önce bir çalışma yapılmaması nedeniyle bilinmemekte idi. Çalışmamızın, olgu sayısının az olmasına rağmen hastanemiz yoğun bakım ünitesinin mikrobiyolojik özelliklerinin belirlenmesi ve bunun ışığında empirik tedavinin seçimi konusunda yararlı olacağı kanısındayız.

VİP mortalite oranı %24-71 olarak bildirilmektedir. Bazı etkenlerin (*Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* türleri) neden olduğu ve uygunsuz tedavi koşullarında mortalite %91'e kadar ulaşabilmektedir (1, 2). Çalışmamızda *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. veya her iki ajanın izole edildiği toplam olgu sayısı 14 idi. Klinik olarak VİP düşünülen ve çalışmaya dahil edilen 20 olgudan 14'ü (%70) kaybedildi. Kaybedilen 14 hastanın 9'unda (%64) *Acinetobacter* spp. ve/ veya *Pseudomonas aeruginosa* üredi.

Sonuç olarak; son 10 yıldır VİP ile ilgili teorik bilgilerimizde belirin artışı karşın, tanıda altın standart kabul edilebilecek klinik, radyolojik, bakteriyolojik ve histolojik yöntemler henüz yoktur. Bununla birlikte bizim çalışmamız dahil pek çok çalışmada DTA ve BAL örneğinin kantitatif kültürünün VİP tanısı koymada hemen hemen benzer etkinlik ve verimlilikte olduğu gösterilmiştir.

Tanı konusunda hala tam bir görüş birliği olmadığı için ve ülkemizin koşulları da göz önüne alındığında rutinde kullanılması gereken tanısal yöntemin kantitatif derin trakeal aspirat kültürü olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Auble TE, Yealy DM, Fine MJ. Assessing prognosis and selecting an initial site of care for adults with community acquired pneumonia. *Inf Dis Clin N Amer* 1998;12:741-759.
2. Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:186-187.
3. El-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, ve ark. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1552-1557.
4. Marquette CH, Georges H, Wallet F, ve ark. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:138-144.
5. Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:565-569.
6. Chastre J, Fagon JY. Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:570-574.
7. Baselski V. Microbiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:331-357.
8. Griffin JJ, Meduri GU. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 1994;78:1091-1122.
9. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, ve ark. Diagnosing pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: endotracheal aspirate versus bronchoalveolar lavage. *J Trauma* 1993;35:512-517.
10. Torres A, El Ebiary M. Invasive diagnostic techniques for pneumonia: Procted specimen brush, bronchoalveolar lavage and lung biopsy. *Inf Dis Clin North Am* 1998;12:701-722.
11. Biberöglü K. Ventilatör ile ilişkili pnömoni. *Yoğun Bakım Dergisi* 2001;1:98-105.
12. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia: diagnosis, assesment of severity and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Res Dis* 1993;148:1418-1426.
13. Hastane kökenli pnömoni, tanı ve tedavi rehberi. *Toraks demeği pnömoniler tanı ve tedavi rehberi. Toraks Bülteni* 1998; (Ek 1):15-25.