

Hastane Kökenli Pnömonide Mikrobiyolojik Tanı

Dr. Gökhan AYGÜN*

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

Hastane kökenli pnömoni (HKP), hastane enfeksiyonları arasında sık rastlanan, bu arada yüksek oranda mortaliteyle seyreden ciddi bir hastalıktır (1-3). Mortalite yanında hastane günü ve maliyet yönünden de bu enfeksiyonlar çok önemli bir sorun konumundadır (3). Yapılan araştırmalarda 1000 hasta gününe ortalama 0.8 HKP saptanırken, yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde 1000 ventilatör günü başına 5-34 ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) tanısı konmaktadır (1). Hastanemizde 16 yataklı dahili-harici YBÜ'de VİP oranı iki ayrı dönemde sırasıyla 10.1 ve 7.1 olarak bulunmuştur. VİP oranı bir başka çalışmamızda %18.7 olarak belirlenmiştir (4). Mekanik ventilasyona bağlananlarda pnömoni riski diğerlerinden 6-21 kat yüksektir ve VİP gelişme riski her gün %1 artmaktadır (5).

HKP olgularında ilk sorun klinik tanının konulabilmesidir. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda gelişen akciğer tutulumu çok farklı nedenlerden kaynaklanabilir ve her zaman enfeksiyona işaret etmeyebilir. Bu grup hastalarda altta yatan bağışıklık sistemi kusuru göz önüne alınarak farklı yaklaşım modelleri uygulamak

ve farklı etkenleri araştırmak uygun olacaktır (6). HKP yaklaşımı konusunda en önemli sorunlardan bir diğeri VİP tanısıdır. Bu olgularda klinik tanı tam olarak konamamakta, birçok hastalık VİP ile karışabilmekte, hatta patolojik tanı ile ilgili ortak bir uzlaşma bile zaman zaman sağlanamamaktadır (7,8). Mikrobiyolojik örneklerden elde edilen üremelerin klinik anlamları başlı başına bir sorun olmaktadır (9). Genel olarak hastaneye yatıştan 48 saat ya da daha sonra gelişen ve hastane yatışında inkübasyon periyodunda olmayan pnömoni olguları nozokomiyal pnömoni olarak tanımlanır. İlk dört gün içinde gelişen olgular erken, beş gün ve daha sonra gelişen olgular geç HKP olarak tanımlanır. HKP olgularının erken ve geç olarak ayrımı etkenlerin belirlenmesi aşamasında önemlidir. Erken olgularda özellikle metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* gibi etkenler karşımıza çıkarken, geç olgularda genelde servisin florası ile ilişkili olarak gram-negatif çomaklar (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp.,...) ya da metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) etken olarak saptanmaktadır (3). Özellikle bağışıklık sistemi bozulmuş hastalarda mantarların (*Aspergillus* spp.) ve atipik etkenlerin (*Legionella pneumophila*, virüsler,...) karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır (3,6). İnfluenza virüs ve özellikle çocuklarda respiratuar sinsityal virüs (RSV) kış aylarında nozokomiyal pnömoni salgınları ile karşımıza çıkabilir (3). Hastanemizin ünitesinde en sık etkenler *Ac-*

netobacter baumannii (%38.7) ve *P. aeruginosa* (%13.5) olarak belirlenmiş, olguların %16.2'sinde ise polimikrobiyal etkenler saptanmıştır (4). Alkalın ve arkadaşları, farklı YBÜ'leri kapsayan çalışmalarında en sık iki etkeni *A. baumannii* ve *P. aeruginosa* olarak belirlemişlerdir (10). Anaeroplara nozokomiyal infeksiyonların en az üçte birinde genelde polimikrobiyal etkenler olarak saptanırken, VİP olgularında anaeroplara nadir etkenlerdendir (11,12). *Candida* cinsi mantarlar solunum sistemi örneklerinde sık rastlanmasına rağmen pnömoni etkeni olarak nadiren karşımıza çıkmaktadır. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile yapılabilmektedir (11,13).

Hasta entübe olduktan 48-72 saat sonra pnömoni gelişirse bu durumda VİP olarak tanımlanmaktadır. Son 90 gün içinde hastanede en az iki gün yatan hastalar, son 30 gün içinde intravenöz antibiyotik tedavisi ya da kemoterapi ya da yara bakımı/tedavisi alanlar, bakım ünitelerinde kalanlar ve hemodiyaliz hastalarında gelişen pnömonilere de hasta bakımı ile ilişkili pnömoniler ya da sağlık bakımı ile ilgili pnömoniler (SMİP) denilmektedir (3).

Erişkin hastalar için nozokomiyal pnömoni tanısında "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" son olarak aşağıdaki kriterleri tanımlamıştır (1,14'ten kısaltılarak).

1. Hastanın dinlemekle rallerinin ya da perküsyonla matitenin saptanması ve aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin olması;

a. Yeni başlayan balgam ya da balgamın karakterinde değişiklik olması,

b. Hemokültürde etken izolasyonu,

c. Transtrakeal aspirat, bronşiyal fırçalama ya da biyopsi örneklerinde etken üretmek.

2. Akciğer grafisinde yeni ya da ilerleyici infiltrat, konsolidasyon, kavitasyon ya da plevral efüzyon ile aşağıdaki bulgulardan herhangi birinin olması;

a. Yeni başlayan balgam ya da balgamın karakterinde değişiklik olması,

b. Hemokültürde etken izolasyonu,

c. Transtrakeal aspirat, bronşiyal fırçalama ya da biyopsi örneklerinde etken üretmek,

d. Solunum sekresyonlarında viral antijen saptamak ya da virüs izolasyonu,

e. Tanısal tek bir IgM pozitif sonuç ya da antikor titresinde dört kat artışı göstermek,

f. Pnömoni gösteren histolojik tanı.

Özellikle VİP tanısı konulmasında sıkıntı yaşanması nedeniyle çeşitli tanımlamalar ortaya atılmıştır. Bunlardan biri "Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)" tanımıdır. Bu tanım hastanın ateş, lökositoz, trakeal sekresyon miktarı ve pürülansı, oksijenasyon (PaO_2/FiO_2) ve akciğer grafisi ile trakeal aspirat kültür sonuçlarına göre 0-12 arasında puanlamaya göre tanıyı öngörür (1). Bu kriterler kullanılarak VİP olduğu düşünülen hastaların ayrıntılı tanı işlemleri sonucu ancak %42'si VİP olarak belirlenmiştir (15).

Bu kriterlerin değerlendirmesi sonunda son yıllarda tanıda farklı bir yaklaşım ön plana çıkmaktadır. Bu yaklaşım VİP için farklı tanı grupları geliştirmiştir (1,16'dan kısaltılarak):

Kesin pnömoni: Yeni, ilerleyici ya da persiste eden infiltrasyon ve pürülan trakeal sekresyonu olan bir hastada aşağıdakilerden herhangi birinin saptanması;

1. Radyolojik olarak (özellikle tomografi incelemesi ile) apse saptanması ve iğne aspirasyonu ile etken üretilmesi,

2. Açık akciğer biyopsisi ile ortaya konulan histolojik pnömoni tanısı konması ya da ölüm sonrası hemen yapılan postmortem inceleme sonrası apse formasyonu gösterilmesi, konsolidasyon alanında polimorfonükleer lökositler ve pozitif kantitatif kültür saptanması ($> 10^4$ mikroorganizma/gram doku).

Olası pnömoni: Kesin tanı kriterleri olmayan bir hastada klinik olarak şüphelenilen bir pnömoni olgusunda yeni, ilerleyici ya da persiste eden bir infiltrasyon ve pürülan sekresyon varlığında aşağıdakilerden herhangi birinin saptanması;

1. Üst solunum yolları ile kontamine olmayan bir örnekte [bronkoalveoler lavaj (BAL), korunmuş fırça yöntemi (KFY), korumalı BAL] anlamlı kantitatif üreme saptanması,

2. Başka bir kaynağı saptanmayan, bulguların başlamasından 48 saat önce ya da sonra kan kültüründe solunum sistemi örneğindeki bakteri ile aynı bakterinin üretilmesi,

3. Plevral girişim hikayesi olmayan hastada plevral sıvıda solunum sistemi örneğindeki bakteri ile aynı bakterinin üretilmesi,

4. Açık akciğer biyopsisi ile histolojik pnömoni tanısı konması ya da ölüm sonrası hemen yapılan postmortem inceleme sonrası apse formasyonu gösterilmesi, konsolidasyon alanında polimorfonükleer lökositler saptanması, fakat pozitif kantitatif kültür saptanmaması ($< 10^4$ mikroorganizma/gram doku).

Pnömoni dışlanması: Kesin pnömoni kriterleri olmayan bir olguda pnömoni yokluğu aşağıdaki bulgulardan herhangi biri ile dışlanabilir;

1. Postmortem üç gün içinde yapılan incelemede akciğer infeksiyonu yönünden histolojik kanıt bulunamaması,

2. Solunum örneklerinde anlamlı üreme saptanmadı ve alternatif bir tanı konulduysa,

3. Anlamlı üreme saptanmadığı ve sitolojik inceleme sonunda alternatif bir tanı konulduğu durumlarda (akciğer kanseri gibi) pnömoni tanısı dışlanabilir.

Tüm bu tanısal yaklaşımlar seçiciliği yüksek fakat özgül olmayan yaklaşım modelleridir ve tüm çalışmalarda referans yöntem konusunda ciddi sıkıntılar bulunmaktadır (17).

TANI YAKLAŞIMLARI

Tüm hastaların klinik olarak değerlendirilmesi, yoğun bakım gereksinimi ve olası etkenler yönünden incelenmesi ilk aşamayı oluşturur. Radyolojik inceleme hem tanıda hem komplikasyonların değerlendirilmesinde hem de komplikasyonların izlenmesinde çok önemli bilgiler sağlamaktadır. Radyolojik inceleme yanında ya-

pılacak temel incelemeler (hemogram, serum elektrolitleri, renal ve karaciğer fonksiyonları, arteryel oksijen saturasyonu ve kan gazları) tanıdan daha ziyade etken ve prognoz açısından daha önemli ipuçları sağlayacaktır (1,3).

Tüm pnömoni olgularında kan kültürü alınmalıdır. Fakat özellikle VIP olgularında kan kültüründe üremelerin olası başka kaynakları mutlaka göz önünde tutularak değerlendirilmelidir. Toksik bir klinik tabloda ya da fazla miktarda plevral sıvı saptanan olgularda torasentez mutlaka uygulanmalı ve örnek hızla değerlendirilmelidir (3).

VIP dışı pnömoni olgularında kaliteli bir balgam örneği, varsa plevra sıvısı örneği ve eş zamanlı kan kültürü örneği mutlaka alınmalıdır. Uygun balgam örneği uygun inceleme için temel adımdır. Eğer bir balgam örneğinde küçük büyüme alanında ($\times 100$) > 25 lökosit ve < 10 yassı epitel hücresi varsa bu örnek uygun bir örnektir. Balgam örneği konusunda hastanın bilgilendirilmesi ve klinikte alınan örneğin gözle değerlendirilerek laboratuvara gönderilmesi başarı şansını arttırabilir ve zaman kaybını engelleyebilir. Nötropenik olgularda < 10 yassı epitel olması, kıvamlı bir örnek olması ve saptanabilirse siliyalı hücrelerin saptanması örneğin uygun olduğunu gösterir. BAL HKP olgularında spesifik bir etken akla geldiğinde ya da tedaviye yanıtız pnömoni olgularında tercih edilmektedir (18,19). VIP olgularında ise tanı değeri ayrıca tartışılacaktır.

Bazen risk grupları etkenlerin tahmini konusunda faydalı bilgileri sağlayabilir. Risk grupları ve en olası etkenler tabloda gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. Nozokomiyal Pnömoni Risk Faktörleri ve Etkenler*.

Risk faktörleri	Olası etken
Aspirasyon olasılığı, geçirilmiş karın cerrahisi	Anaeroplara
Koma, kafa travması, grip hikayesi, damar içi ilaç kullanıcıları, diyabet, renal yetmezlik	<i>Staphylococcus aureus</i>
Uzun süre YBÜ yatışı, uzamış mekanik ventilasyon	MRSA
Yüksek doz steroid	<i>Legionella pneumophila</i>
Mekanik ventilasyon + önceden antibiyoterapi	<i>Acinetobacter</i> spp.
Mekanik ventilasyon + önceden antibiyoterapi, steroid tedavisi, malnütrisyon, yapısal akciğer hasarı, uzun süreli hastane yatışı	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Bağışıklık yetmezliği, uzamış nötropeni, steroid kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı	<i>Aspergillus</i>

* 20 no'lu kaynaktan değiştirilerek alınmıştır.
YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*.

Özellikle riskli hastalarda ya da çok ağır seyreden ve etken saptanamayan olgularda *Legionella* spp. pnömonisi akla gelmeli ve bu yönden tanısal incelemeler yapılmalıdır. En sık etken olarak *L. pneumophila* serotip 1 saptanırken, diğer serotipler ve diğer *Legionella*'lar nadiren etken olarak karşımıza çıkabilmektedir. Bu bakteri Gram yöntemiyle boyanmaz, tanıda floresan antikor tekniği ile boyamak kullanılabilirse de duyarlılık %33-70 arasında değişmektedir. Kültürü ancak özel besiyerleri kullanılarak ve üç-beş gün içinde sonuç vermektedir. Duyarlılık %80, özgüllük %100'dür. İdrarda antijen tayini (ELISA ya da immünokromotografik metotlar) son derece faydalı hızlı testlerdir. Duyarlılıkları %70-80, özgüllükleri %97-100 olarak belirlenmiştir. Sadece *L. pneumophila* serotip 1 saptanabiliyor olması önemli bir noktadır (21,22). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) bazı merkezlerde kullanılan bir tanı metodu konumundadır. Duyarlılığı %64-100 arasında, özgüllüğü %88-100 arasında bulunmuştur, boğaz sürüntüsünde bile tanı konabileceği belirtilmiş, fakat standardize edilmemiş bir yöntem durumundadır. Antikor tayini klinik tanıda çok fazla faydalı olamamaktadır (21-23). Tek bir nozokomiyal *L. pneumophila* olgusunun salgın bulgusu olarak değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

VİP tanısında kantitatif solunum sistemi örnekleri faydalıdır. Öncelikle hiçbir klinik bulgu olmadan örneklerin alınması ve izlenmesi uygun bir yaklaşım değildir (3). Özellikle son 72 saat içinde antibiyotik değişikliği yapılmamış ya da antibiyotik başlanmamış bir hastanın solunum sistemi örneğinde bakteri ürememesi pnömoni tanısını dışlamak için çok güvenilir bir bulgu olarak kabul edilmektedir (3,11).

Tüm örneklerin laboratuvarında incelenmesi aşamasında temel uyarılar mutlaka hatırlanmalıdır (3,18,19):

- Mümkünse örnekler antibiyotik kullanmadan önce alınmalıdır. Son 72 saatte antibiyotik başlanmış/değiştirilmiş olması pnömoninin varlığı ve etyolojisi açısından yapılacak mikrobiyolojik incelemelerin değerini azaltmaktadır. Antibiyotik kullanımı varlığında bu bilgi laboratuvara bildirilmelidir. Antibiyotik kullanımı (son 72 saatte yapılan değişiklik/antibiyoterapi varlığında) daha düşük eşik değerlerin anlamlı kabul edilmesi önerilmektedir (24).

- Özel incelemelerle tanısı mümkün olan etkenler düşünülyorsa (*Legionella*, sitomegalovi-

rüs, *Pneumocystis carinii/jiroveci*,...) mutlaka laboratuvara bildirilmelidir.

- Ülkemiz gibi tüberküloz olasılığının yüksek olduğu bir ülkede tüm solunum sistemi örneklerinde rutin olarak asite dirençli boyama faydalı olabilir.

- Kantitatif sayım sürecinde baskın olarak üreyen bakteri sayılarak sadece onun sayısı bildirilmelidir. Her koloni eşit sayıda görülüyorsa hepsinin toplamı ortak koloni sayısı olarak belirlenir. Hepsinin ayrıca koloni sayıları bildirilmelidir (19,25). Plazma koagülaz-negatif stafilokoklar (KNS)'ın ve difteroid çomakların sayımlarda gözardı edilmesini önerenler de vardır (25). Yapılan değerlendirmelerde enterokoklar ve plazma KNS'lerin pnömoni etkenleri arasında saptanma oranları son derece düşük bulunmuştur (enterokok %1.9, plazma KNS'ler %2.5) (26).

- Gram preparatının değerini araştıran bir çalışmada Gram boyamanın BAL örneklerinde %67 duyarlı ve %95 özgül, trakeal aspirat örneklerinde ise %89 duyarlı ve %62 özgül olduğu bulunmuştur. Olguların üçte birinde Gram boyama tanıda fayda sağlayamamıştır (27).

Endotrakeal Aspirat (ETA)

Tanı değerinin sınırlı olması ve tekniğin standartlarının belirlenmemiş olması gibi dezavantajları bulunmasına rağmen bu uygulama yöntemi YBÜ'lerde en sık kullanılan kolay, çabuk ve ucuz bir yöntemdir, günün her saatinde uygulanabilir, bronkoskop gerektirmez (28). Örneğin uygun olup olmadığı balgam gibi değerlendirilir. Büyük büyütme alanında 10'dan çok yassı epitel hücresi görülüyor ve bakteri saptanmıyorsa bu örnekten kültür yapılmaması ekonomik ve pratik bir yaklaşım olarak belirlenmiştir (29).

ETA örneklerinde, Gram boyama ile baskın mikroorganizmalar belirlenebilir ve ampirik tedavi konusunda yardımcı olabilir. Bir başka deyişle pnömoni tanısındaki değeri tartışılrsa da tanı konulduktan sonra tedavinin seçiminde son derece pratik ve değerli bir yaklaşımdır (3,11). Salata ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tanıda elastin fibrilleri, örnekteki lökosit ve bakteri yoğunluğu ile hücre içi mikroorganizmaların varlığının değerini araştırmışlar ve sonuçta her alanda bir-beş bakteri ya da daha yoğun bakteri varlığıyla elastin fibrillerin birarada saptanmasının VİP tanısında faydalı olabileceğini ortaya koymuşlardır (30).

Örneklere kantitatif kültür yapılmalıdır. Entübe hastaların hemen hepsi birkaç gün içinde kolonize olduğundan kalitatif kültür bir anlam taşımamaktadır. Genelde pürülan yapıdaki ETA örnekleri ekim öncesinde homojenize edilmelidir. Eşit hacimde %2 N-asetilsistein süspansiyonu ile karıştırılıp cam boncuklu tüpte vortekslenerek homojen hale getirilip dilüe edilerek kültür yapılabilir. Kültür için çukulatamsı agar, %5 koyun kanlı agar, Mc Conkey ya da Endo agar kullanılır. Koloni sayımını kolaylaştırmak amacıyla çukulatamsı agara 1/10 ve 1/100 oranında dilüe edilen örnekler de ekilir. Ekim sonrası çukulatamsı agar ve kanlı agar besiyerleri tercihan %5-10 karbondioksitli ortamda inkübe edilerek 24-48 saatte incelenerek değerlendirilir (19). Bir çalışmada anlamlı üreme olarak 10^6 koloni oluşturan birim (kob)/mL kabul edilerek yapılan incelemede ETA örnekleri KFY'ye göre daha duyarlı ve daha az özgül bulunmuştur (31).

Ortalama olarak %38-82 duyarlılık ve %72-85 özgülükte bildirilmektedir (32). Histolojik tanı ve kültürle kıyaslanarak yapılan çalışmalarda ETA örneklerinin duyarlılığının %74-88 ve özgülüğünün %0-27 arasında değiştiği saptanmıştır (33). Bugün yeni rehberlerde ETA tanı aşamasında geri plana itilmiş görünümündedir, fakat pnömoni tanısı sonrası etkenin tahmini ve tedavi planında önemli olduğu belirtilmektedir.

Bronkoalveoler Lavaj (BAL)

Bir fiberoptik bronkoskop ile ulaşılan subsegment alanı (yaklaşık 1 milyon alveol) steril

serum fizyolojikle (20-160 mL) yıkanır ve yıkama suyu geri alınarak örnek elde edilir. Bu yöntemde daha az serum fizyolojik kullanarak (20 mL) (mini BAL) veya yıkama sıvısının proksimale kaçarak kontamine olmasını engelleyen balon sistemleri kullanarak (korunmuş BAL) yapılan uygulamalar da sayılabilir. Çok geniş bir alanı tarayabilme imkanı sunması ve hızlı tanı koyma şansını yaratabilmesi avantajı bulunmaktadır. Kontaminasyon riskinin giderilememesi, maliyeti ve uygulamadaki teknik zorluklar nedeniyle geniş kullanım imkanı bulamamaktadır (34). Fakat asıl sorun klinik olarak sorunlu hasta grubunda uygulanamamasıdır (Tablo 2).

Genelde materyal olarak 100 mL kadar yıkama suyu elde edilir. Bu örnek laboratuvarında homojen hale getirilerek çalışılır. Bunun için 30-60 saniye vortekslemek çoğu kez yeterlidir. Buradan 0.01 mL besiyerine ekim yapılır. Ekimler %5 koyun kanlı agar, çukulatamsı agar ve Mc Conkey agara yapılır. Anaerop kültür isteniyorsa denebilir ama BAL anaerop çalışmalar için ideal bir örnek değildir (19,35). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), bronşiyolit, trakeobronşit olgularında BAL ile yanlış pozitif sonuç alınabilir, bu olgularda KFY tercih edilmelidir (25). Tüm BAL örneği santrifüjlenir (2500 rpm iki dakika) ve sediment yayılıp kurutularak boyanır. Örnekte siliyalı epitel hücrelerinin %1'den fazla olmaması tercih edilir (34). Gram, akridin oranj ya da May-Grünwald-Giemsa ile boyanabilirse de May-Grünwald-Giemsa yöntemi daha iyi sonuç vermektedir (36). Yaklaşık 100-300 hücre (nötro-

Tablo 2. BAL Uygulaması İçin Riskli Gruplar.

Yüksek risk	Orta risk
<ul style="list-style-type: none"> Aktif bronkospazmı olan Arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) < 70 mmHg ve inspire edilen fraksiyone oksijen konsantrasyonu (FiO_2) > %70 ise Pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) > 15 cmH_2O Yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü ya da stabil olmayan aritmi varsa Hipotansiyon vazopresör kullanımına rağmen 65 mmHg'nın üstüne çıkarılmıyorsa Trombosit sayısı < 20.000/mm^3 ise bronkoskopi uygulanamaz 	<ul style="list-style-type: none"> Kafa içi basıncı yükselmiş ise Protrombin zamanı kontrol değerinin 1.5 katından uzunsa PEEP > 10 cmH_2O ya da Aut-PEEP > 15 cmH_2O ise

fil, alveoler makrofaj) sayılarak hücre içi bakteri varlığı belirlenir. Ortalama hücrelerin %2-5'inden fazlasında belirlenen bakteri varlığı VİP tanısı koydurabilir. Bu yöntemin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %69 ± 20 ve %75 ± 28 bulunmuştur (37). Elastin fibrillerin bulunması duyarlılığı artırabilir; fakat fibrillerin görülmeyebileceği ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olgularında da elastin fibril görülebileceği hatırlanmalıdır (38). Yanlış sonuçlar varlığına karşın örneklerde sayılan hücrelerden %50'den azı nötrofil ise ve örnekler steril kalıyorsa bu verilerin VİP olasılığını dışlamada çok faydalı olduğu belirtilmiştir (39). Genel olarak bakıldığında BAL uygulamasının tanıda duyarlılığı %42-93 ve özgüllüğü %45-100 olarak saptanmıştır (37).

Korunmuş Fırça Yöntemi (KFY)

Bronkoskop ile inflamasyon alanına ulaşılarak ve bir fırça yardımıyla yaklaşık 0.01-0.001 mL kadar örnekle beraber fırça dışarı alınır. Bu örnek 1 mL dilüent içine alınarak vortekslenir ve bu süspansiyondan ekim yapılır. Buradan yapılan ekimde 10 ve üzerindeki bakteri kolonisi ($\geq 10^3$ kob/mL) anlamlı kabul edilir (3,25).

Kontaminasyon riski oldukça düşüktür. Çok küçük bir akciğer alanından çok az örnekle yapıldığından bazı sakıncaları vardır ve değerlendirme kriterleri yeterince net değildir. Teknik uygulamada fiberoptik bronkoskop kullanımı gerekli olduğundan buna ait kısıtlamalar aynen geçerlidir. Tekniğin zor, pahalı ve tecrübeli kişilere gereksinimi olması gibi sakıncaları da vardır ve mikroskopik incelemeye imkan verememesi, antibiyotik kullanımından çok etkilenmesi diğer sakıncaları olarak sayılabilir (1,3,40). Boyama için fırçanın steril bir lama sürülmesi ile faydalı bilgiler alınabileceği de önerilmiştir (35). Antibiyotik kullanımı KFY ile alınan örnekle tanı konulma olasılığını oldukça azaltır. Antibiyotik kullanımında duyarlılık yaklaşık %13 seviyesine düşmektedir. Ayrıca, kullanılan antibiyotikler alt solunum yollarındaki dirençli bakterilerin artışı ve yanlış pozitif sonuç olasılığını da artırır (25). KFY duyarlılığı %33-100, özgüllüğü %50-100 arasında değişen bir uygulamadır (35).

Diğer Yöntemler

Bronkopsuz koruyucu fırça ve bronkopsuz bronş lavajı uygulamaları özel kateterler kullanılarak radyolojik metotlarla desteklenip uygun bölgeden örnek almaya yarayacak metotlar

dır. Kullanım olanakları yeni çalışmalarla belirlenecektir (1,3,25,38).

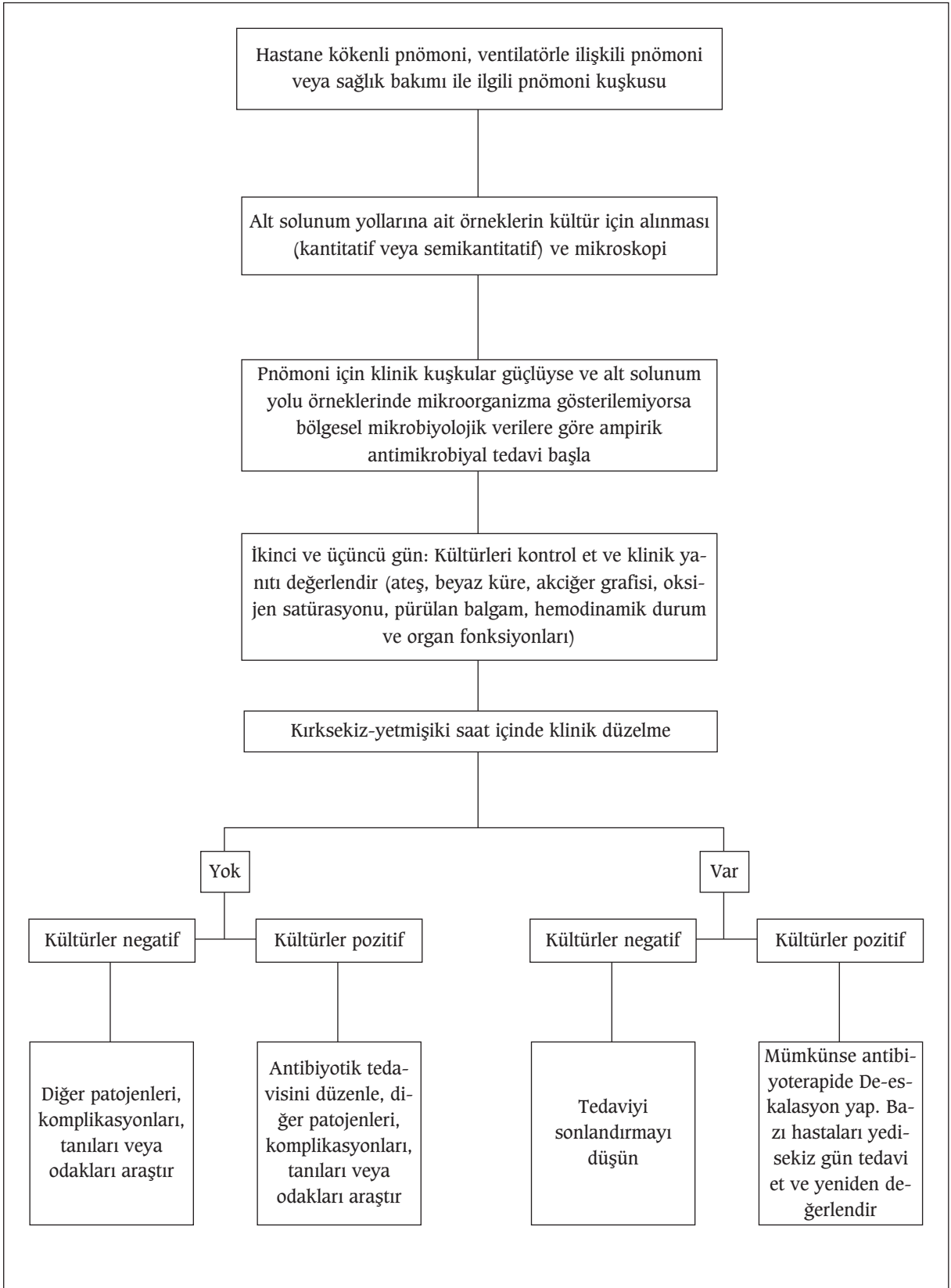
Histopatolojik metotlar: Genelde altın standart kabul edilir (3). Postmortem, hızlı hatta mümkünse yatağında otopsi önerilir. Dokudan yapılan kantitatif kültürde $\geq 10^4$ kob/g bakteri saptanması enfeksiyonu gösterir. Otopsi gecikirse değerlendirme zorlaşır. Uygun hasta grubunda klinik lezyondan yapılan biyopsiler de tanı sağlayabilir. Histopatolojik bulgularla tanı koymak ARDS, KOAH olgularında kolay olmamaktadır. Daha iyi tanımlanan histolojik tanı kriterlerine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (3,8,18,25).

Ayrıca, BAL örneklerinde endotoksin varlığının araştırılması çabuk bir şekilde gram-negatif pnömoni tanısı koydurabilir (25). Sistemik ya da BAL örneklerinde inflamatuvar yanıt [interlökinler (IL), özellikle IL-6 ve IL-8 ölçümü] ile tanı mümkün olmamaktayken, sistemik yanıt prognoz için fikir verici olabilir (41,42). Son yıllarda miyeloid seri hücrelerinde eksprese edilen solubl bir reseptör olan sTREM-1 molekülünün BAL örneğinde saptanmasının çok önemli bir tanisal test olduğu belirtilmektedir (43).

Örneklerin BAL ile alınması son yıllarda tüm rehberlerde önerilen metot olarak sunulmaktadır. Fakat bronkopskopinin rutin olarak ve hızlı uygulanmadığı ünitelerde kaliteli ETA örneklerinin Gram boyama ve kültür sonuçları birarada, hızla ve hasta başında değerlendirildiğinde faydalı sonuçlar verebilmektedir. Bronkoskop uygulamalarında bronkoskop uygulaması sürecinde sterilizasyon ve dezenfeksiyon işlemlerine son derece özen gösterilmesi gereklidir. Bronkoskop kaynaklı yalancı salgınlar önemli bir sınırlı kaynağı olabilir (44).

Bu konuda birçok rehber ve yaklaşım modeli önerilmekte, çeşitli rehberler gündeme getirilmekte ve sonrasında rehberler değişmekte ve eleştirilmektedir (45). Her ünite kendine uygun yaklaşımı belirlemeli, tüm kültür sonuçları kantitatif olarak belirtilmeli ve sonuçlar hasta başında yorumlanmalıdır (46).

Sonuç olarak nozokomiyal pnömoni ve özellikle VİP tanısı oldukça karmaşık bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sorunu en az hata ile çözebilmek için aktif bir süreç yaşanmalıdır. İyi bir ekip ile hastayı değerlendirmek ve iletişim sağlanacak bir laboratuvar ile uygun örnek/hızlı sonuç/gerekli yeni düzenlemeler ritmi ile ilerlemek gereklidir. Bu yaklaşımı gösteren bir örnek Şekil 1'de gösterilmiştir (3).



Şekil 1. Ventilatörle ilişkili pnömoniye yaklaşım.

KAYNAKLAR

1. Bergmans DCJJ, Bonten MJM. Nosocomial pneumonia. In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:311-39.
2. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. JAMA 1995;274:639-44.
3. American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
4. Dikmen Y, Aygün G, Öztürk R. Yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömonilerin değerlendirilmesi. KLİMİK Derg 2004;17:117-9.
5. CDC. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. MMWR 1997;46(RR -1):1-79.
6. Aygün G. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların pnömonilerinde laboratuvar yöntemlerinin akılcı kullanımı. ANKEM Derg 2005;19(Ek 2):33-44.
7. Parker JM. Ventilator-associated pneumonia. In: Gates RH (ed). Infectious Disease Secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc., 1998:279-82.
8. Corley DE, Kirtland SH, Winterbauer RH, et al. Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologists. Analysis of a gold standart. Chest 1997;112:458-65.
9. Bergen GA, Toney JF. Infection versus colonization in the critical care unit. Crit Care Clin 1998;14:71-90.
10. Akalın H, Özakin C, Kahveci F ve ark. Hastane kökenli pnömoniler. Flora 1999;4:253-7.
11. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, et al. International conference for the development of consensus on the diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia. Chest 2001;120:955-70.
12. Marik PE, Cereau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia. Chest 1999;115:178-83.
13. El-Ebiary M, Torres A, Fabergas N, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, nonneutropenic patients. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:583-90.
14. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, et al. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control 1988;16:128-40.
15. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. Chest 1994;106:221-35.
16. Pineton SK, Fagon JY, Leeper KV Jr. Patient selection for clinical investigation of ventilator associated pneumoniae: Criteria for evaluating diagnostic techniques. Chest 1992;102:553-6.
17. Şardan YÇ. Hastane kökenli pnömonilerde laboratuvar yöntemlerinin akılcı kullanımı. ANKEM Derg 2005;19(Ek 2):28-32.
18. Carrol KC. Laboratory diagnosis of lower respiratory tract infections: Controversy and conundrums. J Clin Microbiol 2002;40:3115-20.
19. York MK, Gilligan P. Lower respiratory tract cultures. In: Isenberg HD (ed). Clinical Microbiology Procedures Handbook. 2nd ed. Washington DC: ASM Press, 2004:3.11.2.1-15.
20. Fiel S. Guidelines and critical pathways for severe hospital-acquired pneumonia. Chest 2001;119:412-8.
21. Shelhamer JH, Gill VJ, Quinn TC, et al. The laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. Ann Intern Med 1996;124:585-99.
22. Waterer GW, Baselski V, Wunderink RG. *Legionella* and community-acquired pneumonia: A review of current diagnostic tests from a clinician's viewpoint. Am J Med 2001;110:41-8.
23. Ramirez JA, Ahkee S, Tolentino A, Miller RD, Summersgill JT. Diagnosis of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, or *Chlamydia pneumoniae* lower respiratory infection using the polymerase chain reaction on a single throat swab specimen. Diagn Microbiol Infect Dis 1996;24:7-14.
24. Gomes JCP, Pedreria WL Jr, Araujo EMPA, et al. Impact of BAL in the management of pneumonia with treatment failure. Positivity of BAL culture under antibiotic therapy. Chest 2000;118:1739-46.
25. Flanagan PG. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. J Hosp Infect 1999;41:87-99.
26. Napolitano LM. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: What's new in diagnosis and treatment. Am J Surgery 2003;186(Suppl 1):4-14.
27. Blot F, Raynard B, Chachaty E, Tancrede C, Anton S, Nitenberg G. Value of Gram stain examination of lower respiratory tract secretions for early diagnosis of nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1731-7.
28. Bergmans DC, Bonten MJ, De Leeuw PW, Stobberingh EE. Reproducibility of quantitative cultures of endotracheal aspirates from mechanically ventilated patients. J Clin Microbiol 1997;35:796-8.
29. Morris AJ, Tanner DC, Reller LB. Rejection criteria for endotracheal aspirat from adults. J Clin Microbiol 1993;31:1027-9.
30. Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care units patients. Am Rev Respir Dis 1987;135:426-32.
31. Marquette C, Georges H, Wallet F, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Am Rev Respir Dis 1993;148:138-44.
32. Cook D, Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Chest 2000;117:195-7.
33. Pedro GS. Are quantitative cultures useful in the diagnosis of hospital-acquired pneumonia? Chest 2001;119:385-90.

34. Gerbeaux P, Ledoray V, Boussuges A, Molenat F, Jean P, Sainty JM. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patient. Repeatability of the bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:76-80.
35. Toraks Derneği. Erişkinlerde hastane kökenli pnömoni tanısı ve tedavi rehberi 2002. *Toraks Dergisi* 2002;3(Ek 4):2-13.
36. De Brauwier E, Jacobs J, Nieman F, Bruggeman C, Drent M. Test characteristics of acridin orange, Gram and May-Grünwald-Giemsa stains for enumeration of intracellular organisms in bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* 1999;37:427-9.
37. Torres A, El-Ebiary M. Bronchoscopic BAL in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000;117:198-202.
38. Bowton DL. Nosocomial pneumonia in the ICU-Year 2000 and beyond. *Chest* 1999;115(Suppl):28-33.
39. Kirtland SH, Corley DE, Winterbauer RH, et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia. A comparison of histologic, microbiologic and clinical criteria. *Chest* 1997;112:445-57.
40. De Jaeger A, Litalien C, Lacroix J, Guertin MC, Infante-Rivard C. Protected specimen brush or bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial nosocomial pneumonia in ventilated adults: A meta analysis. *Crit Care Med* 1999;27:2548-60.
41. Monton C, Torres A, El-Ebiary M, Filella X, Xaubet A, de la Bellacasa JP. Cytokine expression in severe pneumonia: A bronchoalveolar lavage study. *Crit Care Med* 1999;27:1745-53.
42. Bonten M, Fron A, Gaillard C, et al. The systemic inflammatory response in the development of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1105-13.
43. Gibot S, Cravoisy A, Levy B, Bene MC, Faure G, Bollaert PE. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:451-8.
44. Yılmaz M, Aygün G, Erturan S ve ark. Bronkoskopi ile ilişkili bir "yalancı salgın" araştırması: Ben buradayım beni gör! *ANKEM Derg* 2005;19(Ek 1):5.
45. Mandell LA, Campbell GD. Nosocomial pneumonia guidelines. An international perspective. *Chest* 1998;113:188-93.
46. Aygün G, Dikmen Y, Öztürk R. Ventilatörle ilişkili pnömonide mikrobiyolojik tanısı. *Flora* 2001;6:81-7.

YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. Gökhan AYGÜN

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Cerrahpaşa-İSTANBUL

e-mail: gokhanaygun67@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 07.06.2005 Kabul Tarihi: 13.06.2005