

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tanısı

Serdar Uzel

Giriş

Endotrakeal intübasyon uygulanmış ya da trakeostomi tüpü konulmuş hastalarda görülen pnömonilere "ventilatörle ilişkili pnömoni (VIP)" adı verilir (1). İntübasyonun veya trakeostomi tüpü konulmasının üzerinden 48-72 saat geçtikten sonra gelişen pnömonilere geç ya da gerçek VIP denmesi konusunda görüş-birliği vardır (2,3). VIP, nozokomiyal infeksiyonların en sık karşılaşılanlarından biri olan pnömoninin yaklaşık % 70'ini oluşturmaktadır ve % 26-71 arasında değişen kaba ölüm hızına neden olmaktadır (1).

Klinik Tanı

VIP tanısı koyabilmek için 1972'de yapılan ilk tanımlamada, ateş, pürülan trakeobronşiyal sekresyon, lökositoz ile akciğer filminde yeni ve ilerleyici bir infiltratın birlikte bulunması "kesin pnömoni" olarak kabul edilmiştir (4). Son yıllarda arter kan gazlarında kötüleşme de bir kriter olarak kullanılmaya başlanmıştır (5). 1992'deki uluslararası uzlaşma konferansının, yapılacak çalışmalarda kullanılmak üzere yayınladığı nozokomiyal pnömoni kriterleri Tablo 1'de özetlenmiştir (6). Bazı araştırmacılar, bunlara ek olarak etken olduğu düşünülen mikroorganizmanın, kaliteli bir balgam örneğinin, yani küçük büyütmeyle ($\times 100$) her alanda 25'ten çok lökosit ve 10'dan az skuamöz epitel hücresi olan Gram preparatının incelenmesinde gösterilmesini veya kültüründe üretilmesini de bir kriter olarak kullanmaktadır.

Ateş ve akciğer filminde görülen bir infiltrat, sağlıklı ve önceden bir akciğer hastalığı olmadığı bilinen kişilerde pnömoniyi göstermektedir; ancak yapay solunum uygulanan hastalarda durum farklıdır. Bu hastalarda, ilaç reaksiyonu, pnömoni dışındaki diğer infeksiyonlar, kan transfüzyonu ve akciğer dışı inflamasyon ateşe; pulmoner hemoraji, kimyasal madde aspirasyonu, plevral epanşman, konjestif kalp yetmezliği ve tümörler infiltrata; pnömoninin yanı sıra ARDS'nin geç fibroproliferasyonu, atelektazi ve pulmoner emboli ise her ikisine de neden olabilir. Ayrıca kateter infeksiyonu, *Clostridium difficile* koliti, derin ven trombozu, peritonit, primer (kaynağı belirlenemeyen) bakteriyemi, sinüzit, üriner sistem infeksiyonu, intraabdominal infeksiyon ya da apse de bu hastalardaki ateşin nedeni olabilir (2,7). Yapılan bir çalışmada, VIP'in klinik manifestasyonlarını gösteren hastalarda, ateşin genellikle infeksiyon kaynaklı olduğu, bu infeksiyonlar içinde de en sık pnömoniyle karşılaşıldığı, ancak akciğer infiltratlarının yarısından çoğunun infeksiyon kaynaklı olmadığı saptanmıştır (7).

Mikrobiyolojik Tanı

VIP'in mikrobiyolojik tanısı, üzerinde çalışılmış ve halen çalışmakta olan başlıca üç yöntem ile alınan örneklerin değer-

Tablo 1. Nozokomiyal Pnömoni Tanı Kriterleri*

Tanı	Kriterler
Kesin pnömoni	Akciğer filminde veya bilgisayarlı tomografisinde kavitasyon kanıtı ve apsedan iğne aspirasyonunun kültür sonucu pozitifliği veya Histolojik olarak pnömoni ve gramında $\geq 10^4$ bakteri içeren doku kültürü
Muhtemel pnömoni	Akciğerin distalinden alınan korunmuş örneğin kantitatif kültür pozitifliği** veya Alt solunum yolu örneğindeki aynı patojenle kan kültürü pozitifliği veya Alt solunum yolu örneğindeki aynı patojenin plevra sıvısından da izole edilmesi veya Pnömoninin histolojik bulguları
Pnömoninin kesin olarak yokluğu	Örnekleme izleyen üç gün içinde yapılan otopside pnömoni olmaması veya Kesin olan alternatif tanı ve güvenilir kültür negatifliği veya Bir başka akciğer patolojisinin sitolojik olarak tanınması ve güvenilir kültür negatifliği
Pnömoninin muhtemel olarak yokluğu	Kesin olan alternatif tanı ve ateşin ya da akciğer grafisindeki infiltratın antibiyotik verilmeden düzelmesi veya Kesin olan başka bir tanı konmasına karşın ateş ve infiltratın persiste etmesi
Yalancı pozitif	Pnömoninin kesin ya da muhtemel olarak yokluğu kriterlerine uyan hastalarda güvenilir bir örnekte belirgin üreme
Yalancı negatif	Kesin ya da muhtemel pnömoni kriterlerine uyan hastalarda güvenilir bir örnekte belirgin olmayan üreme
Kuşkulu	Yukarıdakilere göre sınıflanamayan hasta

* Hastaların tümü akciğer filminde yeni veya ilerleyici infiltrat ve pürülan trakeal sekresyon kriterlerine uymaktadır.

** "Pozitif" tanımlanmamıştır, çünkü bu değer zamanla veri biriktikçe değişebilir. Günümüzdeki anlayışa göre KF için $\geq 10^3$ /ml, BAL için $\geq 10^4$ /ml'dir.

lendirilmesine dayanır: endotrakeal aspirasyon (ETA), bronkoalveoler lavaj (BAL), korunmuş fırça (KF).

ETA örneklerinin kalite kontrolünde, balgam için geçerli olan kriterler kullanılır. Ayrıca imersiyon objektifi ($\times 1000$ büyütme) ile her alanda bakteri görülmesinin ve potasyum hidrok-sid (KOH) preparatında elastin lifleri bulunmasının, infeksiyon ile korele olduğu gösterilmiştir. KOH preparatını hazırlamak için, ETA örneğinin pürülan bir bölümü lam üzerine konular, % 40'lık KOH'tan bir damla eklenir ve bir lamelle kapatılır. Küçük

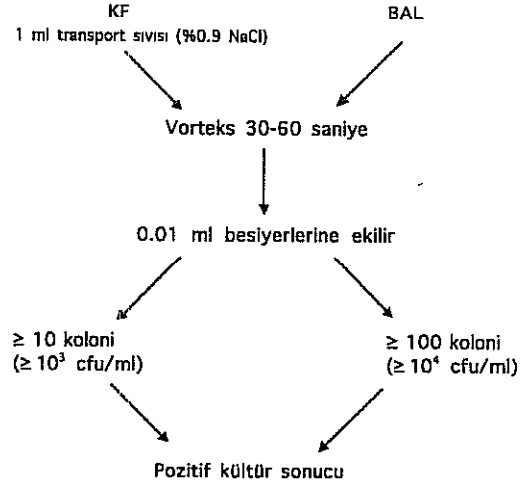
Tablo 2. VIP'in Mikrobiyolojik Tanısında Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması

	ETA	BAL	KF
Örnek alanı	Küçük	Büyük (Bir subsegment)	Küçük
Sekresyon miktarı	Değişken	>1 ml	0.01-0.001 ml
Kontaminasyon	Maksimal	Orta	Minimal
Tanı zamanı	Erken ve geç	Erken ve geç	Geç
Duyarlık	Yüksek	Orta-yüksek	Orta-yüksek
Özgüllük	Düşük	Orta-yüksek	Orta-yüksek

büyütmeye tüm alan incelendiğinde yumak yapmış elastin lifleri tanımlanabilir ve büyük büyümeyle (x400) karakteristik yarıklar görülebilir (8). Yapılan bir çalışma sonucunda, her küçük büyüme alanında 10'dan az yassı epitel hücresi görülmesinin ve imersiyon objektifi ile bakteri görülmemesinin ETA geri çevirme kriteri olarak kullanılması önerilmektedir (9).

ETA örnekleri koyun kanlı jelozu, çikolata jelozuna ve MacConkey (MAC) ya da EMB (eosin methylene blue) jelozuna ekilir ve 35°C'de % 5-7 CO₂'li ortamda inkübe edilir. Yirmi dört saat sonra incelendiğinde, eğer üreme yoksa MAC ya da EMB atılır, diğerleri aynı ortamda 24 saat daha inkübe edilir. Eğer yine üreme olmazsa, besiyerleri 4-7 gün daha oda ısısında bekletilir (10). Kantitatif kültür için, ETA örneğinin pürülan bir bölümünden (11) veya vortekste bir dakika çevrilerek elde edilen homojenizatından (12) birden fazla dilüsyonda (ya da yalnızca 0.01 ml) besiyerlerine ekilir; eğer yalnızca 0.01 ml ekildiyse, üreyen her koloni, ml'de 100 koloniyi gösterir ve ml'de 10⁵ koloni sayısı, kültür pozitiflik sınırı olarak kabul edilir. Yapılan bir çalışmada, BAL ve KF örneklerinin kültürleri kadar özgül olmasa da bronkoskopik (invazif) yöntemin kullanılması mümkün olmadığında kantitatif ETA örneği kültürünün kullanılacağı ortaya konulmuştur (12). Bir diğer çalışmada ise uzun süredir yapay solunum uygulanan hastalarda gelişen pnömonielerin tanısında ETA örneği kültürünün, KF örneği kültürü ile ko-rele olduğu gösterilmiştir (13).

BAL örneğini mikroskopik olarak değerlendirebilmek için, önce tüm örneğin santrifüje edilmesi ardından da sedimentinin sitosantrifüjasyonu gerekmektedir. Yüzde birden çok yassı ya da bronşiyal epitel hücresi olması geri çevirme kriteri olarak kullanılmaktadır. Özellikle intraselüler mikroorganizmaların in-



Şekil 1. BAL ve KF örnekleri için kantitatif kültür yaklaşımı.

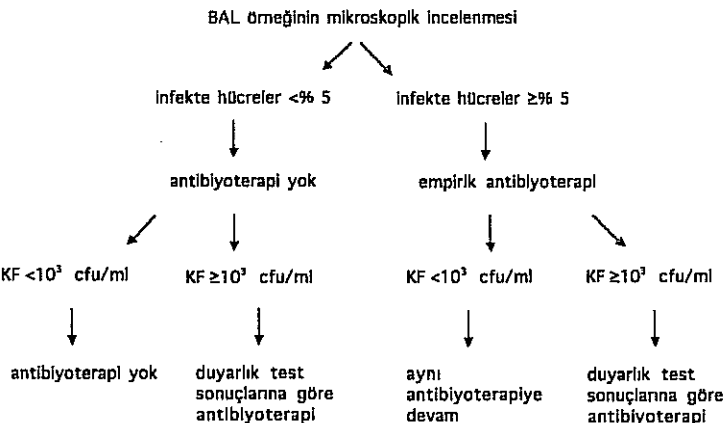
celenmesi için yapılan Gram preparatı çok önemlidir. KOH ile hazırlanan preparatlarda elastin liflerinin görülmesi, *Pseudomonas aeruginosa* dışındaki Gram-negatif çomak pnömoniilerinde değerli olabilir (14,15). BAL örneğinin Gram preparatında % 4'ün üzerinde intraselüler mikroorganizma görülmesini sınır olarak kabul eden bir çalışmada, bu incelemenin VIP'in erken ve kesin tanısına imkan tanıdığı, ancak BAL ve KF örneklerinin kantitatif kültürleri kadar duyarlı olmadığı saptanmıştır (16). KF örneğinin mikroskopik incelemesinin nasıl olması gerektiği konusunda ise henüz tam bir görüşbirliği bulunmamaktadır.

BAL ve KF örneklerinin kantitatif kültürlerinin nasıl yapılacağı Şekil 1'de basitçe gösterilmiştir (14). BAL ve KF örnekleri koyun kanlı jelozu, çikolata jelozuna, tiyoglikolatlı sıvı besiyerine ve MAC ya da EMB jelozuna ekilir ve 35°C'de % 5-7 CO₂'li ortamda inkübe edilir. Yirmi dört saat sonra incelendiğinde, eğer üreme yoksa MAC ya da EMB atılır, diğerleri aynı ortamda 24 saat daha inkübe edilir. Eğer yine üreme olmazsa, onlar da atılır ve kültür- negatif olarak kabul edilir (10,14).

ETA örneği kültürünün yalnızca negatifliği düşük, ancak yalnızca pozitifliği yüksektir; bu da gereksiz ya da uygunsuz antibiyotik kullanımına yol açmaktadır. BAL ve KF örneklerinin kültürlerinin ise yalnızca pozitifliği düşük, yalnızca negatifliği yüksektir. Bir BAL örneği pek çok incelemeye imkan tanırken KF yöntemi, kültür dışındaki diğer incelemeler için ek örnekler gereksinim gösterir; ancak KF örneğinin de kantitatif kültürünün doğruluğu istenen düzeydedir. VIP'in etyolojik tanısında kullanılan bu üç yöntemin karşılaştırılması Tablo 2'de özetlenmiştir (14,17).

VIP'in mikrobiyolojik tanısında invazif tanılma yöntemlerinin rutin olarak kullanılmaması gerekliliğinin savunulduğu bir makalede aşağıdaki altı soruya yanıt beklenmektedir (18):

1. Hangi invazif tanılma yöntemi tercih edilmelidir?
2. Bronkoskopik örnekleme yönlendirilmiş olarak mı yoksa körlemesine mi yapılmalıdır?
3. Pozitiflik sınırları ne olmalıdır ya da her hastane kendi sınırını mı belirlemelidir?
4. Yalancı negatif sonuçların sıklığı nedir; bu sonuçlara neden olan etkenler nedir?
5. Yalancı pozitif sonuçların sıklığı nedir?



Şekil 2. BAL örneğinin mikroskopisi ve KF örneğinin kantitatif kültürüne dayanan tedavi stratejisi.

6. Hastanın kliniğinden, invazif yöntemlerin sonuçlarına dayanarak antibiyotik kullanımının daha iyi prognoz getireceğine dair kanıt var mıdır?

Bu soruların tümünü tam olarak yanıtlamasa da Şekil 2'de önerilen ve BAL örneği mikroskopisi ile KF örneği kültürünün birlikte değerlendirilmesine dayanan protokol umut vericidir (19).

Kaynaklar

1. Tiruvilumala P, Johanson WG Jr. Infectious associated with endotracheal intubation and tracheostomy. In: Bisno AL, Waldvogel FA, eds. *Infections Associated with Indwelling Medical Devices*. 2nd ed. Washington: American Society for Microbiology, 1994; 135-54
2. Meduri GU. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 295-329
3. Dal Nogare AR. Nosocomial pneumonia in the medical and surgical patient: risk factors and primary management. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1081-90
4. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972; 77: 701-6
5. Langer M, Pifferi S, Peta M. Diagnosis of bacterial infection in the ICU: general principles. *Intensive Care Med* 1994; 20: S12-6
6. Pingleton SK, Fagon JY, Leeper KV. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992; 102 (Suppl 1): S553-6
7. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, et al. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumoniae. *Chest* 1994; 106: 221-35
8. Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated, intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 426-32
9. Morris AJ, Tanner DC, Reller LB. Rejection criteria for endotracheal aspirates from adults. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 1027-9
10. Anonymous. Processing and interpretation of lower respiratory tract specimens. In: Isenberg HD, ed. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1992; 1.15.1-8
11. Shirazi R. Uzun süreli yapay solunum uygulanan hastalarda nozokomiyal Gram-negatif çomak pnömonisi sıklığı. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 1992
12. El-Ebiary M, Torres A, Gonzalez J, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1552-7
13. Rumbak MJ, Bass RL. Tracheal aspirate correlates with protected specimen brush in long-term ventilated patients who have clinical pneumonia. *Chest* 1994; 106: 531-4
14. Baselski V. Microbiologic diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7: 331-57
15. Valles J, Rello J, Fernandez R, et al. Role of bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 549-58
16. Sole-Violan J, De Castro FR, Rey A, Martin-Gonzalez JC, Cabrera-Navarro P. Usefulness of microscopic examination of intracellular organisms in lavage fluid in ventilator-associated pneumoniae. *Chest* 1994; 106: 889-94
17. Griffin JJ, Meduri GU. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1091-122
18. 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: 565-9
19. 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: 570-4