
Fırsatçı pulmoner infeksiyon ön tanısıyla yapılan bronkoalveoler lavajın mikrobiyolojik sonuçları

Aylin GÜLCÜ¹, Can SEVİNÇ², Nuran ESEN³, Oğuz KILINÇ², Eyüp Sabri UÇAN², Oya İTİL², Arif Hikmet ÇIMRİN², Nuray KÖMÜS², Gülper ŞENER², Atilla AKKOÇLU², Zeynep GÜLAY³, Mine YÜCESOY³

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa,

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

³ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

ÖZET

Fırsatçı pulmoner infeksiyon ön tanısıyla yapılan bronkoalveoler lavajın mikrobiyolojik sonuçları

2001-2002 yıllarını kapsayan dönemde, fırsatçı pulmoner infeksiyon ön tanısı ile bronkoalveoler lavaj (BAL) yapılan, yaş ortalaması 51.4 ± 18.1 yıl olan, 33 (%53)'ü erkek, 29 (%47)'u kadın toplam 62 olgunun bakteriyolojik inceleme sonuçları değerlendirildi. Olguların 18 (%29)'ünde hematolojik malignite, 13 (%21)'ünde solid organ tümörü, 31 (%50)'ünde ise malign olmayan nedenlere bağlı immünsüpresyon söz konusu idi. Endoskopik olarak 11 (%18) olguda infeksiyon ile uyumlu bulgular, 2 (%3) olguda endobronşiyal lezyon, 2 (%3) olguda indirekt tümör bulguları saptanırken, 47 (%76) olguda ise fiberoptik bronkoskopik (FOB) bulgular normaldi. Aside dirençli basil (ARB) direkt bakısı 3 (%5) olguda pozitif bulundu. Dört (%6) olguda hem mikobakteriyel kültürde üreme hem de *Mycobacterium tuberculosis*-polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği saptandı. Gram boyalı incelemede 14 (%23) olguda infeksiyon ile uyumlu bulgular vardı. On (%16) olgunun bakteriyolojik kültüründe tek etken, 7 (%11)'sinde ise birden fazla etken olmak üzere toplam 17 (%27) olguda üreme olduğu belirlendi. Tümü hematolojik maligniteli 3 (%5) olgunun fungal kültürlerinde üreme saptandı. Sonuçta dört olguda mikobakteriyel, 17 olguda bakteriyel, üç olguda da fungal olmak üzere toplam 24 (%39) olguda mikrobiyolojik olarak infeksiyon etkenine ulaşılmış oldu.

Anahtar Kelimeler: BAL, fırsatçı pulmoner infeksiyon, immünsüpresyon.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Aylin GÜLCÜ, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MANİSA - TÜRKİY
e-mail: aylingulcu@yahoo.com

SUMMARY

Microbiological results of bronchoalveolar lavage that was performed for opportunistic pulmonary infections

Aylin GÜLCÜ¹, Can SEVİNÇ², Nuran ESEN³, Oğuz KILINÇ², Eyüp Sabri UÇAN², Oya İTİL², Arif Hikmet ÇİMRİN², Nuray KÖMÜS², Gülper ŞENER², Atila AKKOÇLU², Zeynep GÜLAY³, Mine YÜCESOY³

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey,

² Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey,

³ Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey.

Between 2001-2002; in 62 cases, 33 (53%) male, 29 (47%) female, mean age 51.4 ± 18.1 years) bronchoalveolar lavage (BAL) was performed for diagnosis of opportunistic pulmonary infection and specimens were evaluated for results of microbiological examinations. There was hematological malignancy in 18 (29%) and solid organ malignancy in 13 (21%) cases. Thirty-one (50%) cases were immunocompromised for reasons other than malignancy. By endoscopic evaluation endobronchial lesion was seen in 2 (3%) cases, indirect tumor signs were seen in 2 (3%) cases and signs of infection were seen in 11 (18%) cases. Fortyseven (76%) cases were endoscopically normal. Acid-fast bacilli (AFB) direct examination was positive in 3 (5%) cases. In 4 (6%) cases mycobacterial culture was positive, Mycobacterium tuberculosis-polymerase chain reaction (PCR) was also positive in these four cases. Examination of Gram-stained smears for bacteria was associated with infection in 14 (23%) cases. Bacteriologic cultures were positive for single potential pathogen in 10 (16%) cases, and for mixed pathogens in 7 (11%) cases for a total number of 17 (27%). Fungal cultures were positive in 3 (5%) cases all of which had hematological malignancy. As a result in 24 (39%) cases microbiological agent of infection is determined: in four mycobacteria, in 17 bacteria other than mycobacteria and in three fungi.

Key Words: BAL, opportunistic pulmonary infection, immunosuppression.

Günümüzde bağışıklığı baskılanmış hastaların sayısı artmıştır. Bu durum; solid organ ve kemik iliği transplantasyonu işlemlerinin artması, bağ dokusu hastalığı, değişik kanserler ve primer bağışıklık sistemi bozukluğu olan olguların uygulanan etkin tedavilerle yaşam sürelerinin uzaması ve insan immünyetmezlik virüsü (HIV) (pozitif) olgularının artışı ile ilişkilidir (1). Bağışıklığı baskılanmış hastalarda anormal akciğer grafisi bulguları infeksiyon, malignite, ilaçların toksik etkileri veya radyoterapi (RT) ile bağlantılı olabilir (1). Pulmoner infeksiyonlar; pulmoner infiltrasyonların sık rastlanılan bir sebebi olsa da, diğer infeksiyon dışı sebeplerden ayırıcı tanısı yapılmamıştır. Bağışıklığı baskılanmış olgulardaki pulmoner infiltrasyonların etyolojisinin açıklığa kavuşturulması için genellikle invaziv işlemler gerekmektedir (2). Transbronşiyal akciğer biyopsisi, transtorasik biyopsi ve açık akciğer biyopsisi ile %25-80 oranında kesin tanıya ulaşılabilmektedir.

Ancak bu işlemlerin her birinin morbiditesi vardır (3). Bu nedenle bağışıklığı baskılanmış hastalarda pulmoner infiltrasyonların etyolojisinin aydınlatılmasında bronkoalveoler lavaj (BAL) tercih edilen bir teknik olarak değerini korumaktadır.

Çalışmamızda, kliniğimiz tarafından izlenen bağışıklığı baskılanmış ve pulmoner infiltrasyonları olan hastalarda, fırsatçı pulmoner infeksiyon ön tanısıyla yaptığımız BAL işleminin mikrobiyolojik inceleme sonuçlarını değerlendirdik.

MATERYAL ve METOD

Ocak 2001-Aralık 2002 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izlenmekte olup, pulmoner infiltrasyon nedeniyle fırsatçı pulmoner infeksiyon düşünülerek fiberoptik bronkoskopi (FOB) ve BAL yaptığımız bağışıklığı baskılanmış hastaların kayıtları incelendi. Hastalar ayrıca bağışıklığı baskılayan durumlarına göre; hematolojik malignitesi olan 18 (%29-

grup 1) hasta, solid organ tümörü olan 13 (%21-grup 2) hasta ve diğer 31 (%50-grup 3) hasta (diabetes mellitus, kortikosteroid kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, alkolizm, malnütrisyon vb.) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Hastalara intravenöz (IV) midazolam ve atropin ile premedikasyonun ardından lidokain ile lokal anesteziyle FOB uygulandı. FOB bulgularından yoğun mukopürülan sekresyon, ödem, hiperemi varlığı; “enfeksiyon ile uyumlu bulgular” olarak değerlendirilirken, pililenme, mukozal düzensizlik ve dıştan bası “indirekt tümör bulguları” olarak kabul edildi. Tüm hastalara “sağ orta lob” veya orta lob uygun olmayanlarda “lingula”dan BAL yapıldı. BAL rutin olarak 20 mL’lik porsiyonlar halinde toplam 100 mL steril serum fizyolojik solüsyonu kullanılarak uygulandı. Elde edilen BAL sıvısı hastaların klinik özellikleri dikkate alınarak bakteriyel, fungal, mikobakteriyel yönden direkt mikroskopi ve kültür yöntemleriyle incelendi. Seçilmiş hastalarda *Mycobacterium tuberculosis* için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile moleküler inceleme ve sitolojik değerlendirme yapıldı. Gram boyası ile büyük büyütmede “birden fazla mikroorganizmanın varlığı veya %5’in üzerinde hücre içi (polimorfonükleer lökosit) bakteri görülmesi” enfeksiyon lehine kabul edildi. Ayrıca; bakteriyel, fungal veya mikobakteriyel kültürlerde anlamlı üremenin tespit edilmesi de enfeksiyon bulgusu olarak değerlendirildi. Sitolojik incelemede BAL sıvısında %5’in üzerinde nötrofil bulunması “nötrofilik alveolit”, %10’un üzerinde lenfosit bulunması “lenfositik alveolit” ve her ikisinin birarada bulunması “mikst alveolit” olarak kabul edildi. Olguların FOB uygulandığı sırada antibiyotik kullanma durumları not edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 33 (%53)’ü erkek, 29 (%47)’ü kadın toplam 62 olgunun yaş ortalaması 51.4 ± 18.1 yıl idi.

Endoskopik olarak 11 (%18) hastada enfeksiyon ile uyumlu bulgular, 2 (%3) hastada endobronşiyal lezyon, 2 (%3) hastada da indirekt tümör bulguları tespit edildi. Kırkyedi (%76) hastada ise normal bulgular izlendi.

BAL sıvısının Gram boyası ile direkt bakışında; 37 hastanın 14 (%37)’ünde enfeksiyon ile uyumlu bulgular vardı. Bakteriyel kültürü yapılan 58 hastanın 10 (%17)’ünde tek etkenle, 7 (%12) hastada ise birden fazla etkenle olmak üzere toplam 17 (%29) hastada üreme olduğu belirlendi. On hastanın birinde *Nocardia*, birinde *Klebsiella pneumoniae*, birinde *Acinetobacter*, ikisinde gram-negatif nonfermentatif basiller, beşinde ise *Pseudomonas aeruginosa* üredi. Üremeler kantitatif olarak değerlendirildiğinde anlamlı kabul edilen değer olan “10⁴ koloni/mL” düzeyinde üreme sadece dört olguda saptanmasına karşın, diğer üremeler (10³ ve 10² koloni/mL) de; üreyen mikroorganizmaların patojenitesi yüksek etkenler olması ve bu olgulardan BAL örneği alındığı sırada “antibiyotik kullanmakta olmaları” nedeniyle anlamlı olarak kabul edildi. Otuzdokuz hastanın 3 (%5)’ünün BAL fungal kültürlerinde üreme izlendi. Aside dirençli basil (ARB) direkt bakışı 3 (%5) hastada pozitif saptandı. Dört (%6) hastada ise kültürde *M. tuberculosis* üredi. Sonuçta olguların dördünde mikobakteriyel, 17 olguda bakteriyel, üç olguda da fungal olmak üzere toplam 24 (%39) olguda mikrobiyolojik olarak enfeksiyon etkenine ulaşılmış oldu. Hastaların bağışıklık baskılayan durumlarına göre saptanan etkenler Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo 1. İmmünesüpresyonun altta yatan nedenine göre etken mikroorganizmalar.

Altta yatan patoloji	Tüberküloz		Bakteri		Fungus		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Hematolojik malignite	0	0	3	17.7	3	100	6	24
Solid organ tümörü	0	0	5	29.4	0	0	5	20
Diğer	4	100	9	52.9	0	0	14	56
Toplam	4	100	17	100	3	100	25	100

Hastaların antibiyotik kullanımları ile Gram boyama ve kültürde infeksiyon saptanması arasındaki ilişkiye bakıldığında, antibiyotik kullanmakta olan 42 olgunun 20 (%48)'sinde infeksiyon kanıtı saptanırken, 22 (%52) hastada ise infeksiyon kanıtına rastlanmadı. Antibiyotik kullanmayan 20 olgunun ise 6 (%30)'sında infeksiyon tespit edilirken, 14 (%70) olguda infeksiyon kanıtına ulaşılamadı. Her iki grupta da infeksiyon kanıtı gözlenmeyen hasta sayısı saptananlardan daha fazlaydı.

BAL sıvıları sitolojik açıdan incelenen 43 hastanın 21 (%49)'inde alveolit saptanmazken, alveolit saptananlarda en sık nötrofilik alveolit görülmekteydi (%59). Alveolit tipi ile kültürle kanıtlanmış infeksiyon arasındaki ilişki incelendiğinde, kültür pozitif olanların %69'unda, negatif olanların ise %30'unda nötrofilik alveolit saptandı (Tablo 2). Sitolojik incelemede olguların hiç birinde malignite ile ilişkili bulgu veya özgün bir patolojiye işaret eden bulgu saptanmadı.

TARTIŞMA

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda ölümlerin %40'undan pnömoniler sorumludur (4). Etyolojik ajan olarak; *Pneumocystis carinii*, sitomegalovirüs, funguslar, *M. tuberculosis*, atipik mikobakteriler ve bakteriler sıkça karşımıza çıkmaktadır (5). Bu hastalarda pulmoner infiltratların en sık nedeni pulmoner infeksiyonlar olsa da; hemoraji, malign hastalık, ilaç reaksiyonları ve nonspesifik interstisyel pnömoni gibi diğer sebeplerden ayırt edilmeleri gereklidir (4). Spesifik bir tanıya ulaşmak için akciğer biyopsisi dahil çeşitli invaziv işlemler gerekebilir (6). Bu tanısal işlemlerden biri olan BAL'ın, bağışıklığı baskılanmış hastalardaki pulmoner infiltrasyonların etyoloji-

sini aydınlatmadaki yararlılığı birçok çalışma ile ortaya konmuştur (7-9).

Çalışmamızda BAL sıvısının incelenmesiyle 62 hastanın dördünde tüberküloz (Tbc), 17'sinde bakteri, üçünde de fungus olmak üzere toplam 24 (%39) hastada mikrobiyolojik olarak infeksiyon etkeni belirlenebilmiştir. Onyediy olgunun yedisinde karışık üreme olması kontaminasyon açısından kuşkulu olarak değerlendirilmiştir. Oral ve üst solunum yoluna ait florayla kontaminasyonun tam olarak ortadan kaldırılamaması BAL'ın sınırlayıcı özelliği olarak karşımıza çıksa da yararı gözardı edilemez (10). Pisani ve arkadaşlarının çalışmasında %58 oranında mikrobiyolojik olarak kanıtı ulaşılmış ve bu olguların %35'inde kolonizasyon olduğu, %21'inde ise kolonizasyon veya üremenin ayırt edilemediği belirtilmiştir (3). Değişik serilerde BAL ile tanıya ulaşma oranları %30-93 arasında bildirilmektedir (7,11-13).

Hastalarımızda antibiyotik kullanan ve kullanmayan gruplardan her ikisinde de, "kültürle kanıtlanmış infeksiyon saptanamayanların oranı" daha fazlaydı. Antibiyotik kullanımının FOB ile elde edilen kantitatif kültür sonuçlarını etkilediği belirtilmektedir (10). Meduri ve arkadaşlarının çalışmasında, öncesinde antibiyotik kullanımının, korunmuş BAL ve korunmuş fırça örneklerinin tanısal özgüllüğünü etkilemeden, duyarlılığını düşürdüğü belirtilmiştir (14). Bizim çalışmamızdaki sonuçları değerlendirdiğimizde de antibiyotik kullanımının mikrobiyolojik kanıt elde etmeyi etkilemiş olabileceği öngörülebilir. Bu da fırsatçı infeksiyon düşünülen olgularda kolay uygulanabilen ve hızlı ulaşılabilen bir yöntem olan BAL'ın antibiyotik kullanımına başlamadan önce yapılmasının etyolojiyi aydınlatmada daha yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 2. BAL incelemesi sonucu saptanan alveolit tipi ile infeksiyon varlığı arasındaki ilişki.

Alveolit tipi	İnfeksiyon var		İnfeksiyon yok		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Nötrofilik	9	69.2	4	30.8	13	100
Lenfositik	2	50	2	50	4	100
Mikst	1	20	4	80	5	100
Toplam	12	54.5	10	45.5	22	100

BAL: Bronkoalveoler lavaj.

Hasta grupları dikkate alındığında, sadece hematolojik malignitesi olan olgu grubunda fungal etkenlerin saptanması, bu hasta popülasyonunda daha yoğun bir immünsüpresyon olduğunu ve hematolojik maligniteli olgularda fırsatçı infeksiyon düşünüldüğünde, fungal kültürlerin de yapılması gerekliliğine işaret etmektedir.

BAL'da en sık olarak nötrofilik alveolit tespit edilmesi ve alveoliti olan hastaların yarısından fazlasında infeksiyonun da mevcut olması, nötrofilik alveoliti olan hastaların infeksiyon açısından daha dikkatli araştırılması gerektiği konusunda uyarıcı olabilir.

Sonuç olarak, fırsatçı pulmoner infeksiyon düşünülen hastalarda infeksiyon etkenine ulaşmada BAL katkısı yüksek, değerli bir tetkiktir. Antibiyotik kullanımı tanısız katkıyı sınırladığından, mümkünse antibiyotik tedavisi başlanmadan önce BAL örneği alınması daha uygun olacaktır. FOB ile BAL örneklemesinin bağışıklığı baskılanmış hastalarda hızlı uygulanabilen ve noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle öncelikli olarak tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Linder J, Vaughan WP, Armitage JO, et al. Cytopathology of opportunistic infection in bronchoalveolar lavage. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 421-8.
2. Meduri GU, Stover DE, Greeno RA, et al. Bilateral bronchoalveolar lavage in the diagnosis of opportunistic pulmonary infections. *Chest* 1991; 100: 1272-6.
3. Pisani RJ, Wright AJ. Clinical utility of bronchoalveolar lavage in immunocompromised hosts. *Mayo Clinic Proc* 1992; 67: 221-7.
4. Rosenow EC, Wilson WR, Cockerill FR. Pulmonary disease in the immunocompromised host. *Mayo Clinic Proc* 1985; 60: 473-87.
5. Jolis R, Castella J, Puzo C, et al. Diagnostic value of protected BAL in diagnosing pulmonary infections in immunocompromised patients. *Chest* 1996; 109: 601-7.
6. Robin ED, Burke CM. Lung biopsy in immunocompromised patients. *Chest* 1986; 89: 276-8.
7. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in the immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 1984; 101: 1-7.
8. Sternberg RI, Baughman RP, Dohn MN, et al. Utility of bronchoalveolar lavage in assessing pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients. *Am J Med* 1993; 95: 358-64.
9. Stover DE, White DA, Romano PA, et al. Diagnosis of pulmonary disease in acquired immune deficiency syndrome (AIDS): Role of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 659-62.
10. Cantral DE, Tape TG, Reed EC, et al. Quantitative culture of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of bacterial pneumonia. *Am J Med* 1993; 95: 601-7.
11. Young JA, Hopkin JM, Cuthbertson WP. Pulmonary infiltrates immunocompromised patients: Diagnosis by cytological examination of bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Pathol* 1984; 37: 390-7.
12. Martin WJ II, Smith TF, Sanderson DR, et al. Role of bronchoalveolar lavage in the assessment of opportunistic pulmonary infections: Utility and complications. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 549-57.
13. Kahn FW, Jones JM. Analysis of bronchoalveolar lavage specimens from immunocompromised patients with a protocol applicable in the microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1150-5.
14. Meduri GU, Beals DH, Majjub AG, et al. Protected bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 855-64.