

FEBRİL PNÖMONİK SENDROM DÜŞÜNÜLEN RENAL TRANSPLANT HASTALARINDA BRONKO ALVEOLAR LAVAJ BULGULARI

BRONCHO ALVEOLAR LAVAGE FINDINGS OF THE RENAL TRANSPLANT PATIENTS WITH FEBRILE PNEUMONIC SYNDROME

Dr. Sibel Ersan *, Dr. Funda Türkmen *, Dr. İdris Şahin *, Dr. Mustafa Aydın *,
Dr. M.İzzet Titiz **, Dr. Yıldız Özel *

*Haydarpaşa Numune Hastanesi İkinci Dahiliye ve Hemodiyaliz Kliniği

**Haydarpaşa Numune Hastanesi Transplantasyon Ünitesi-İSTANBUL

ÖZET

Ateş (37 °C aks iller) ve yeni gelişmiş akciğer infiltrasyonu ile başvuran 38 renal transplant hastasından nonspesifik tedaviye yanıt alınamayan 7 hastanın bronkoalveolar lavaj (BAL) bulguları incelendi.

Altı hastada klinik olarak en belirgin özellik dispne ve takipne idi. Ateş ortalama 38.6 °C, akciğer filmlerinde beş hastada unilateral lobar infiltrasyon, iki hastada diffüz nonspesifik infiltrasyon gözlemlendi. Hastaların dördünde ELISA yöntemi ile CMV IgM pozitif saptandı. Balgam kültürleri anlamlı bulunmadı.

Mikrobiyolojik ve histopatolojik tanı amacıyla yapılan fiberoptik bronkoskopi ve BAL, hastaların tamamında tanısaldı. Farklı patojenlere göre sonuçlar; üç hastada *Staphylococcus aureus*, iki hastada *Pseudomonas spp.*, bir hastada *Pneumocystis carinii*, bir hastada *Mycobacterium tuberculosis* idi.

Anahtar kelimeler: Febril pnömonik sendrom, renal transplantasyon, bronkoalveolar lavaj.

GİRİŞ

İmmunosupresif hastalarda pulmoner komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin başlıca sebeplerindendir. Bu hastalarda pulmoner hastalıkların ayırıcı tanısında infeksiyonlar, ilaç toksisiteleri, maligniteler ve nonspesifik pnömonitis akla gelen ilk nedenlerdir. Klinik bulguların genellikle spesifik olmaması nedeniyle de tanı için invaziv girişimlere ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılacak işlem; klinik durum, muhtemel tanı, girişimin tanısallığı ve komplikasyon oranı göz önünde bulundurularak seçilmelidir.

Bu çalışmada immunosupresif bir grubu oluşturan renal transplant hastalarında febril pnömonik sendromun

SUMMARY

Bronchoalveolar lavage (BAL) findings of seven renal transplant patients out of 38 who presented with newly occurred pulmonary infiltrates and fever (37 °C axillary), and did not respond to nonspecific therapy were studied.

The most predominant clinical features were dyspnea and tachypnea in six patients. Fever ranged from 38.2-39.5 °C (mean 38.6). We observed unilateral lobar infiltration in five patients, and diffuse nonspecific bilateral infiltrations in two patients on the chest X-rays. CMV IgM was positive in four patients by ELISA method. The sputum cultures were not significant.

Fiberoptic bronchoscopy with BAL performed for microbiologic and histopathologic diagnosis was conclusive in all cases. The diagnostic yield for different pathogens was *Staphylococcus aureus* in three patients, *Pneumocystis carinii* in one, *Pseudomonas spp.* in two, and *Mycobacterium tuberculosis* in one patient.

Key words: febrile pneumonic syndrome, renal transplantation, bronchoalveolar lavage.

etyolojik tanısında fiberoptik bronkoskopi ve BAL'in güvenilir, tanısallığı yüksek ve komplikasyon riski düşük bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.

MATERYAL VE METOD

1991-1996 yılları arasında yapılan (28 kadaverik, 61 canlı donörden) 89 renal transplant hastasından, ateş (>37 °C aksiller) ve yeni gelişmiş akciğer infiltrasyonu ile başvuran 38 hastanın nonspesifik tedaviye yanıt alınamayan yedisi çalışmaya alındı. Çalışma grubumuzun tümü canlı donörden transplante, dördü erkek, üçü kadın ve takip süreleri ortalama 20 (4-52) ay idi. Renal transplant alıcılarına **Tablo T** de gösterilen

^k XIII. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Tablo 1: Renal transplantasyonda uygulanan immunosupresyon protokolleri

	ATG (Mg/kg)	Azathioprine (Mg/kg)	Prednisolone (Mg/kg)	Cyclosporin-A (Mg/kg)
KADAVERİK				
İndüksiyon	2	15	2	-
idame		15	10-15	4
CANLI DONÖR				
İndüksiyon	-	1.5-2	2	8
idame	-	1.5	10-15	3.5-4

Tablo 2: Transplantasyonda ilk 6 ayda uygulanan kemoproflaksi protokolü

Sefriksan	2 gr/gün	ilk 24 saat
Aztreonam	2 gr/gün	ilk 24 saat
immunoglobulin	0.5 gr/kg/gün	ilk 48 saat
Flukanazol	100mg/gün	ilk 20 gün
Asiklovir	800 mg/gün	6 ay
İzoniazid	100mg/gün	6 ay
Trimed/Sulfa	160/800 mg/gün	6 ay
Nistatin	1500 Ü/gün	6 ay

immunosupresyon tedavi protokolleri uygulandı. Transplantasyon sonrası ilk altı ayda hastalara **Tablo 2**'de belirtilen kemoproflaksi uygulandı. Hastalara akciğer infeksiyonu yönünden fizik muayene, laboratuvar, serolojik ve radyolojik tetkikler ile birlikte bronkoskopi ve BAL yapıldı.

Fiberoptik bronkoskop transnazal veya transoral yolla uygulanarak her iki akciğer hava yollarında bir kaç kez 10 ml. serum fizyolojik verilmesi ve aspire edilmesi yoluyla en az 50 ml. lavaj sıvısı elde edilinceye kadar işleme devam edildi.

Bronkoalveolar lavaj sıvı örneklerine gram, Ziehl-Nielsen ve Metanamin gümüş boyalan, bakteri mantar ve mikobakteri kültürleri, Legionella için immunofloresan boyama yapıldı. Tüm örnekler histopatolojik olarak incelendi.

Pneumocystis carinii pnömonisi tanısı Metanamin gümüş boyama ile kistlerin görülmesiyle konuldu. Lavaj sıvısında 1000 CFU/ml ve üzeri üremeler infeksiyon olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar en sık takipne, dispne belirtileri ve ateş ile başvurdular. Klinik özellikler **Tablo 3**'de gösterilmektedir.

Kan gazları analizinde ortalama PaO₂ değeri 67.8

mmHg (53.5-81 mmHg) olup tüm hastalarda hipoksemi saptandı. Rutin tam kan sayımlarında üç hastada lökositoz (9000/mm³) gözlemlendi. Bakteriyolojik incelemeler yeterli balgam örneği alınamaması nedeniyle hastaların tümüne yapılamadı. Bir hastada balgam kültüründe üreme olmadan, lavaj sıvısında Ziehl-Nielsen boyama ile aside dirençli bakteri gözlemlendi. Hastaların akciğer filmlerinde saptanan infiltrasyon tipleri **Tablo 4**'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Semptom/bulgu ve görülme sıklıkları

Semptom/bulgu	Hasta sayısı
Ateş	8
Takipne	5
Dispne	5
Gece terlemesi	3
Öksürük	1
Balgam çıkarma	1

Tablo 4: Pulmoner infiltrasyon tipleri

İnfiltrasyon	Hasta sayısı
Lokalize konsolidasyon	5
Unilateral	5
Bilateral	-
Diffüz interstisyel	2
Unilateral	-
Bilateral	2
Kaviter lezyon	-

Hastaların dördünde serolojik olarak CMV IgM pozitifliği saptandı, ancak lavaj sıvısının sitolojik incelemesinde inklüzyon cisimcikleri gözlenmedi. CMV pnömonisi tanısı tipik sitopatik değişikliklerin görülmesi ile konuldu.

Bronkoalveolar lavaj sıvısında saptanan mikrobiyolojik etkenler **Tablo 5**'de gösterilmektedir.

Tablo 5: Lavaj sıvısının mikrobiyolojik sonuçları

Etken	Hasta sayısı
Staphylococcus aureus	3
Pseudomonas spp.	2
Mycobacterium tuberculosis	1
Pneumocystis carinii	1

TARTIŞMA

Böbrek transplantasyonu sonrası immunosupresyonun başlangıcından itibaren geçen süreye göre infeksiyondan sorumlu etkenleri tahmin etmek genellikle mümkündür. Erken transplantasyon sonrası dönem adı verilen ilk bir ayda hastane infeksiyonları, immunosupresif dönem adı verilen birinci ve altıncı ay arasında fırsatçı infeksiyonlar, geç transplantasyon sonrası dönem adı verilen altıncı ay sonrasında ise toplumdan edinilmiş infeksiyonlar ön plandadır (7).

Erken dönemdeki pnömoni karmaşık bir olaydır; postoperatif ateletazi, akut solunum yetmezliği sendromu, hemoraji, konjestif kalp yetmezliği ya da emboli ile ayırıcı tanı zordur. Klinik durum gözönüne alınarak empirik tedavi başlanır ve sonrasında ileri tetkikler yapılarak tedaviye yön verilir (5).

İmmunosupresif dönem pnömonilerinde tanı ve tedavi için hızlı, organize bir yaklaşım zorunludur. Anamnezle hastalığın ortaya çıkışı, gezi öyküsü, CMV serolojisi, hayvanla temas, kan ve kan ürünleri transfüzyonu ayrıntılı olarak öğrenilmelidir. CMV infeksiyonu net immunosupresyonu artırabileceği gibi sekonder infeksiyonlara da davetiye çıkarır.

Balgam örneğinin gram ve Ziehl-Nielsen boyaması, mantar, virus ve Legionella spp. için kültürlerin yapılması, hemokültür, Pneumocystis carinii için metanamin gümüş boyaması, arteriyel kan gazları ve akciğer grafileri ile tanıya yönelik çalışmalara başlanmalıdır. Empirik tedaviye klinik ve gram boyama dikkate alınarak başlanmalı, 24-48 saat içinde etken bulunamaz ise bronkoskopi yapılmalıdır (3,5,7).

Geç dönemde M.tuberculosis ve atipik mikobakteri infeksiyonları ortaya çıkabilir. Ayrıca bu dönemde toplumdan edinilmiş infeksiyonlar da söz konusudur.

Son yıllarda alveolar hücre örnekleme ve sekresyon eldesinde bronkoalveolar lavajın güvenli ve tanısal verimi yüksek bir metod olduğu savunulmaktadır (1,2,3). Laboratuvar bulguları ve radyolojik tetkikler, sorumlu etkenin belirlenmesinde yol gösterici olmakla birlikte immunosupresif hastalarda prezantasyon çok

değişken olabileceğinden invaziv girişimlerle direkt örnekleme ihtiyacı duyulmaktadır (8). Bronkoskopi eşliğinde korunmuş fırça tekniği ile alınan örnekte mililitrede 1000 bakteri olması infeksiyonu düşündürür (6). Bronkoalveolar lavaj sıvısından bakteri, fungus, aside dirençli basil kültürü yapılmalı, direkt floresan antikor tekniği ile Legionella antikorları aranmalı, P.carinii ve fungus aranması için metanamin gümüş ile boyama yapılmalıdır (5).

Bizim çalışma grubumuz etkeni belirlemediğimiz ve empirik tedaviye yanıt alamadığımız hastalardan oluşturuldu, ancak sadece bir olgu immunosupresif dönemde (dördüncü ayda) idi. Diğer altı olgunun tümü geç transplantasyon sonrası dönemde olup, ortalama takip süreleri 22.6 (7-52) ay idi. Hastaların dördünde (% 57) serolojik olarak CMV IgM pozitifliği saptandı, lavaj sıvılarının sitolojik incelemesinde inklüzyon cisimciklerine rastlanmadı. Bu hastalardan uygun balgam örneği alınamaması nedeniyle balgam kültürü yapılamadı. Lavaj sıvısının kültür ve diğer ajanlar için incelenmesinde; iki hastada S.aureus, bir hastada Pseudomonas spp. ve bir hastada P.carinii saptandı. Diğer 3 hastada (% 43) CMV IgM pozitifliği tespit edilmedi. Bu hastaların birinden balgam alınmadığı için kültür yapılamadı. Birinde üreme tespit edilmedi ve birinde Streptococcus pneumoniae üredi. Bronkoalveolar lavaj sıvılarının incelenmesinde bu hastalardan balgam alınamayan hastada S.aureus, kültürde üreme olmayan hastada M.tuberculosis ve S.pneumoniae üreyen hastada ise Pseudomonas spp. saptandı. Çalışma grubumuzun hasta sayısının genel bir sonuç bildirilmesi açısından yetersiz olmasına karşın CMV infeksiyonunun sekonder infeksiyonlara zemin hazırlaması konusunda literatürle uyumlu sonuç saptadığımız söylenebilir (4,7).

Bakteriyel patojenlerin belirlenmesinde bronkoalveolar lavaj, muhtemel orofaringeal kontaminasyonun ortadan kaldırılması yoluyla da etkin olmaktadır (1,8). Balgam kültürleri ve lavaj kültür sonuçları arasındaki uyumsuzluk bizim olgularımızın birinde (S.pneumoniae - Pseudomonas spp.) gözlenmiştir. Bu durum muhtemel orofaringeal kontaminasyonun bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Ateş, dispne ve takipne gibi klinik bulgular, kan gazları analizinde saptanan hipoksemi ve akciğer filmlerindeki infiltrasyonlar tanıyı desteklemektedirler. Ancak akciğer filmlerine göre sorumlu ajanı tayin etmek, özellikle immunosupresif hastalarda klinik ve laboratuvar bulguların değişkenliği nedeniyle daha da güç olmaktadır. Nitekim S.aureus saptanan üç hastanın ikisinde lobar unilateral infiltrasyon gözlenmiştir. M.tuberculosis saptanan hastada akciğer filminde

gözlenen nonspesifik diffüz infiltrasyonda bu güçlüğü yansıtmaktadır.

Sonuç olarak toplam yedi olgunun tamamında bronkoalveolar lavaj tanıda % 100 duyarlı ve % 100 özgül bulunmuştur. Bu oran farklı literatürlerde % 66-85 olarak bildirilmektedir(1,2). Bizim çalışma grubumuzun hasta sayısının az olması bu oranın yüksek çıkmasına neden olabilir. İşlem sonrası görülebilecek ateş ve minör kanamalar gibi komplikasyonlara bizim hastalarımızda rastlanmamıştır. Bronkoalveolar lavaj, pnömonik sendrom düşünülen trombositopenik renal transplant alıcılarında da, etiolojinin belirlenmesinde erken kullanılabilir bir seçenek olarak önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, et al. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med* 1984; 101:1-7.
2. Stover DE, White DA, Romano PA, et al. Diagnosis of pulmonary disease in acquired immune deficiency syndrome: Role of bronchoscopy and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:659-662.
3. Coleman DL, Dodek PM, Luce JM, et al. Diagnostic utility of fiberoptic bronchoscopy in patients with *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immune deficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:795-799.
4. Pennington JE, Feldman NT. Pulmonary infiltrates and fever with hematologic malignancy: assessment of transbronchial biopsy. *Am J Med*.1977;62 :581-7.
5. Uzel S, Özsüt H. Organ transplantasyonu sonrası görülen infeksiyonlar ve tedavileri. *Klimik Derg.* 1995;8:104-108.
6. Winterbauer RH, Hutchinson JF, Reinhardt GN, et al. The use of quantitative cultures and antibody coating of bacteria to diagnose bacterial pneumonia by fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:98-103.
7. Rubin RH, Wolfson JS, Cosimi AB et al. Infection in the renal transplant recipient *Am J Med* 1981;70:405-11
8. Matthay RA, Greene WH. Pulmonary infections in the immunocompromised patient. *Med Clin North Am* 1980;64:529-51.