



Kriptojenik Organize Pnömoni ve *Acinetobacter baumannii*'ye Bağlı Hastane Kökenli Pnömoni Olgusu

Funda ELMAS UYSAL*, Feza BACAĞOĞLU*, Bilgin ARDA**,
Şöhret AYDEMİR***, Ali VERAL****, Recep SAVAŞ*****

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

*** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

**** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,

***** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

Biz burada; kliniğimiz yoğun bakım ünitesine toplum kökenli pnömoni ve solunum yetmezliği ön tanısı ile yatırılan, transbronşiyal akciğer biyopsisi ile bronşiyolitits obliterans organize pnömoni (BOOP) tanısı konulan bir olguyu sunmak istiyoruz. Olgu, etyolojik faktör bulunamadığı için kriptojenik organize pnömoni (KOP) olarak kabul edildi ve sistemik

kortikosteroid tedavi başlandı. Ancak erken tanı ve tedaviye rağmen çok hızlı seyirli *Acinetobacter baumannii*'ye bağlı hastane kökenli pnömoni ile kaybedildi.

Anahtar Kelimeler: Bronşiyolitits obliterans organize pnömoni, Kriptojenik organize pnömoni, Hastane kökenli pnömoni, *Acinetobacter baumannii*.

A Case with Cryptogenic Organizing Pneumonia and Hospital Acquired Pneumonia by *Acinetobacter baumannii*

We here present a case who was considered to have community acquired pneumonia with respiratory failure initially but have been diagnosed as bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) with transbronchial lung biopsy in our intensive care unit. The patient was accepted as cryptogenic organizing pneumonia (COP) because of not finding an underlying etiologic factor and put on systemic corticoste-

roid treatment. Despite the early diagnosis and therapy, the case died because of rapidly progressive nosocomial pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*.

Key Words: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, Cryptogenic organizing pneumonitis, Hospital acquired pneumonia, *Acinetobacter baumannii*.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Feza BACAĞOĞLU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 35100 Bornova-İZMİR

e-mail: fezabacakoglu@yahoo.com / dr.feza@superonline.com

Makalenin Geliş Tarihi: 30.09.2005

Makalenin Kabul Tarihi: 24.04.2006

Kriptojenik organize pnömoni (KOP), bronşiyolitiss obliterans organize pnömoni (BOOP)'nin idiyopatik formudur. Karakteristik histopatolojik bulgusu, küçük hava yolları içinde yoğun granülasyon dokusunun varlığıdır. Patogenez, insidans ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. En sık 50-60 yaşlarında görülmekte olup, kadın ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir. Başlangıç klinik özellikleri, toplum kökenli pnömoni (TKP)'ye benzemektedir. Akciğer grafisi ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nde, özellikle alt zonlarda ve periferik yerleşimli olmak üzere, yama şeklinde konsolidasyon alanları, buzlu cam görünümü, küçük nodüler opasiteler, bronşiyal duvarlarda kalınlaşma ve dilatasyon saptanmaktadır. Bronkoalveoler lavaj (BAL) bulguları, hipersensitivite pnömonisine benzer. Tipik patolojik bulguları ile tanımlanan hastalığın ayırıcı tanısında, özellikle bakteriyel olmak üzere TKP, difüz alveoler hasar ve akut solunum sıkıntısı sendromu, hipersensitivite pnömonisi, akut ve kronik eozinofilik pnömoni ve diğer BOOP nedenleri akla getirilmelidir. Spontan iyileşme nadirdir. Tedavisi için, sistemik kortikosteroid tedavi (1-2 mg/kg/gün) başlanmalıdır. Hızlı ilerleme gösteren ciddi hastalıkta, ilk üç-beş gün yüksek doz (500-1000 mg/gün) parenteral kortikosteroid tedavi önerilir^[1-3].

Acinetobacter baumannii, nonfermentatif gram-negatif bakterilerdendir. Yoğun bakımlarda, özellikle invaziv işlem uygulanan olgularda, önde gelen hastane kökenli infeksiyon etkenlerindedir. Birçok antibiyotiğe doğal dirençlidir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, çoğul dirençli türlerin ortaya çıkmasına yol açar^[4,5].

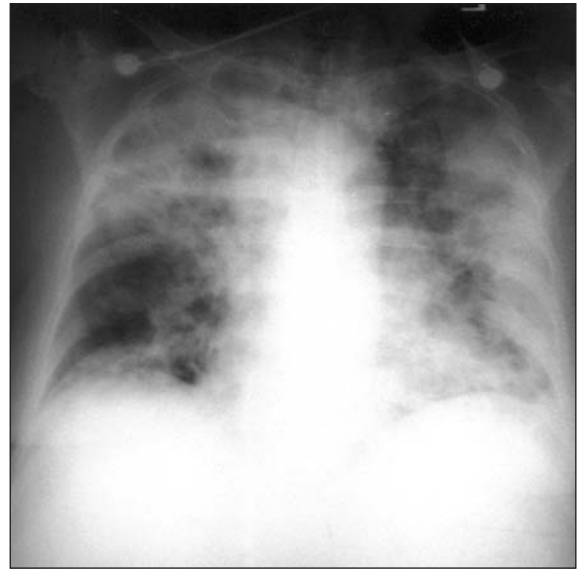
OLGU SUNUMU

Elliiki yaşındaki kadın olgunun sigara alışkanlığı olmayıp, dört ay önce anemi ve bronşit ön tanıları ile tetkik edilmiş. Yaklaşık bir hafta önce başlayan; öksürük, yeşil renkte balgam çıkarma, yüksek ateş yakınmaları ile başvurduğu Devlet Hastanesi'ne TKP ön tanısı ile yatırılmış. Fizik bakısında; batında asit, laboratuvar incelemelerinde; lökositoz, trombositopeni, kan şekeri yüksekliği, akciğer grafisinde konsolidasyon bulguları saptanarak, parenteral ikinci kuşak sefalosporin [sefuroksim aksetil; 3 x 750 mg, intravenöz (IV)] tedavisi başlanmış (Resim 1). Kırksekiz saat sonra; fizik bakısında hipotansiyon, taşikardi, hipoksemi bulguları saptanması ve radyolojik progresyon iz-



Resim 1. İlk başvurusunda çekilen akciğer grafisi. Sağ üst-orta zonda konsolide alan.

lenmesi üzerine yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne alınarak, antibiyotik tedavisi parenteral dördüncü kuşak sefalosporin (sefepim; 3 x 1 g, IV) ve parenteral florokinolon (levofloksasin; 500 mg, IV) kombinasyonu şeklinde değiştirilmiş (Resim 2). Yetmişiki saat sonra klinik ve radyolojik yanıt alınmayan hasta, üniversitemiz acil servisine sevk edilmiş. Acil serviste yapılan



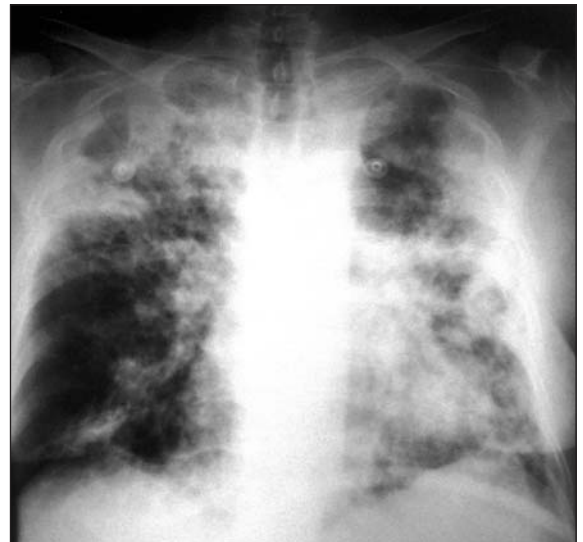
Resim 2. Devlet Hastanesi'nde yoğun bakıma alınmış akciğer grafisi. Sağ üst-orta, solda tüm zonlarda özellikle periferik yerleşimli konsolide alanlar.

gastroenteroloji konsültasyonunda, fizik bakıda traube kapalı ve minimal asit bulguları, batin ultrasonografide splenomegali, karaciğerde lobülasyon ve asit saptanarak öncelikle pnömoni-sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon düşünülmüş, ayrıntılı hepatit markerleri istenilmiş, klinik gidiş ve sonuçlarına göre kronik karaciğer hastalığı yönünden tetkiki önerilmiş. Enfeksiyon hastalıkları tarafından da konsülte edilen olgu, pnömoni, solunum yetmezliği, sepsis ön tanıları ile, kliniğimiz YBÜ'ye nakledildi. Olgunun yatışında patolojik bulunan fizik bakı ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiş, akciğer grafisi Resim

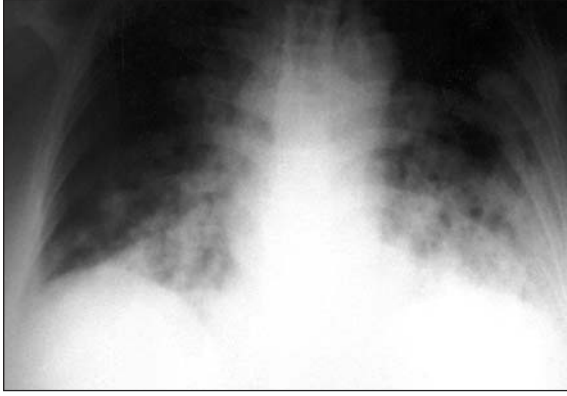
Tablo 1. Olgunun başvurusunda patolojik bulunan fizik bakı ve laboratuvar bulguları.

Fizik bakı	
Ateş (aksiller)	37.8°C
Kan basıncı	130/60 mmHg
Solunum sayısı	35/dakika
Akciğer oskültasyonu	Bilateral alt akciğer alanlarında ince raller
Karın	Splenomegali, assit
Diğer	Bilateral pretibial ödem (+)
Laboratuvar	
Hemogram	
Lökosit	17.800/mm ³
Hematokrit	%32
Trombosit	64.000/mm ³
Biyokimya	
CRP	2.97 mg/dL
ALP-GGT	402-57 U/L
Total (direkt) bilirubin	3.6 (1.7)
Albumin	2.3 g/dL
Açlık kan şekeri	179 mg/dL
PZ-INR	22.4 sn-1.9
APTZ	45.2 sn
Arteriyel kan gazı	
PaO ₂	43 mmHg
PaCO ₂	46 mmHg
PaO ₂ /FiO ₂	205

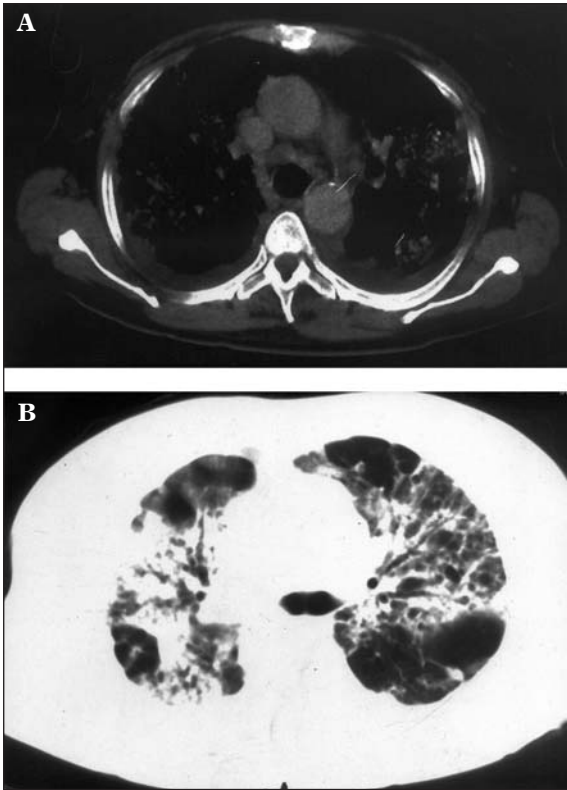
3'te gösterilmiştir. Endotrakeal aspirat (ETA), kan, idrar ve asit sıvısı kültürleri gönderilerek, ampirik antibiyotik tedavisi; teikoplanin (2 x 400 mg, IV) ve meropenem (3 x 1 g, IV) kombinasyonu şeklinde düzenlendi. ETA'nın kantitatif bakteriyolojik incelemesinde (eşik değer 10⁵ cfu/mL) üreme olmadı. ETA ve daha sonra kontrol amacıyla gönderilen iki balgam örneğinin mikolojik incelemesinde; direkt bakıda bol maya (+++++) görüldü ve kültürlerinde *Candida albicans* üredi. Önceden geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı nedeniyle sonuçların kolonizasyona bağlı olabileceği düşünüldü. Ancak kronik karaciğer hastalığı ve buna bağlı olası immünsüpresyon kuşkusu nedeniyle, enfeksiyon hastalıklarının önerisiyle, 72. saatin sonunda tedaviye flukonazol (1 x 400 mg, IV) eklendi. *Candida* spp. ve *Aspergillus* spp. antijenemileri üç kez lateks ve ELISA ile negatif bulundu. Uygun kalori desteğinde beslenme ve insülin tedavisi ile, albumin ve taze donmuş plazma replasmanı yapıldı. Beşinci günün sonunda; genel durumda düzelme ve oksijen ihtiyacında azalma (PaO₂: 63 mmHg, PaO₂/FiO₂: 273) olmakla birlikte, radyolojik yanıt elde edilememesi üzerine toraks BT çekildi (Resim 4). Her iki akciğerde yaygın konsolidasyon ve buzlu cam alanları ile interlober septal kalınlaşmalar izlendi (Resim 5). Ayırıcı tanı için periferik yayma, immünglobulinler ve romatolojik mar-



Resim 3. Kliniğimiz YBÜ'ye yatış akciğer grafisi. Sağ üst-orta, kısmen alt zonda, solda tüm zonlarda özellikle periferik hakimiyeti olan konsolide alanlar.



Resim 4. Kliniğimize yatışının beşinci gününde çekilen kontrol akciğer grafisi. Sağ alt, sol orta-alt zonda konsolidasyon (eski grafilerine göre lezyonlarda yer değişikliği izleniyor).



Resim 5. Toraks bilgisayarlı tomografisi.

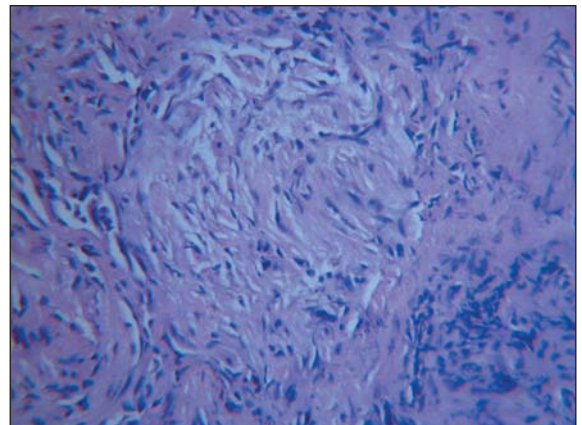
A. Sağ alt paratrakeal ve prevasküler alanda lenfadenopati, her iki akciğerde yaygın konsolidasyon alanları.

B. Toraks bilgisayarlı tomografisi: Her iki akciğerde yaygın konsolidasyon ve buzlu cam alanları ile interlobar septal kalınlaşmalar.

kerler istendi (Tablo 2). Yatışının 10. gününde lokal anestezi altında fiberoptik bronkoskopi yapılarak; BAL, mukoza ve parankim biyopsileri ile bronkoskopik aspirasyon materyalleri alındı. Mikrobiyolojik incelemelerde üreme olmazken, BAL'da mikst tip alveolit (nötrofil %21, eozinofil %3), parankim biyopsisinde genç bağ dokusu oluşumu ile karakterli BOOP bulguları saptandı (Resim 6). İşlem sonrası sol parsiyel pnömotoraks gelişen olguya; önce plevral ponksiyon yapıldı, yanıt alınamayınca tüp torakostomi ve kapalı su altı drenajı uygulandı (Resim 7). Laboratuvar verileri ile diğer tanılar dışlanarak, BOOP ve etyoloji de saptanamadığından KOP tanısı konuldu.

Tablo 2. Olgunun izlemedeki laboratuvar bulguları.

Periferik yayma	%70 nötrofil, %20 lenfosit, %10 monosit Hipokromi, anizisitoz
İmmünglobulinler (IU/mL)	
IgG	2571 (650-1600)
IgA	857 (40-350)
IgM	116 (50-300)
IgE	445 (< 100)
Romatolojik markerler	
ANA	Negatif
ANCA	Negatif
Anti-DNA	Negatif

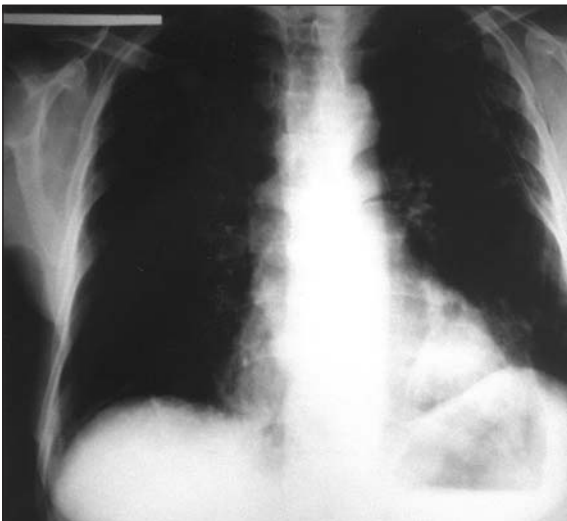


Resim 6. Akciğer parankim biyopsisi (HE x400). Genç bağ dokusu oluşumu ile karakterli BOOP bulguları.



Resim 7. Sol parsiyel pnömotoraks gelişmesi üzerine uygulanan tüp torakostomi ve kapalı su altı drenajını gösteren akciğer grafisi.

Yatışının 14. gününde; subfebril ateşi ve solunum yetmezliği tablosu süregelen (PaO_2 : 63 mmHg, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 208) olguya antimikrobiyal tedavisi kesilerek, parenteral 1 mg/kg/gün (60 mg/gün) dozda metilprednizolon tedavisi başlandı. Tedavinin dördüncü gününde, ateşi düşen olguda, belirgin klinik (PaO_2 : 69 mmHg, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 312) ve radyolojik yanıt saptandı (Resim 8). Ertesi gün saat 12'de 38.5°C aksiller ateşi olan ve pürülan balgam çıkarmaya başla-

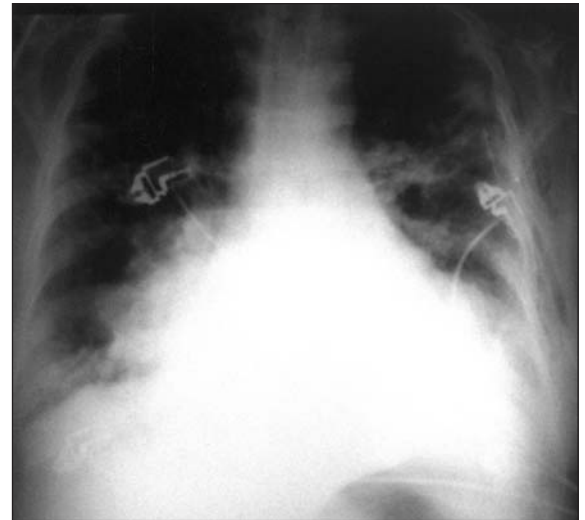


Resim 8. Sistemik kortikosteroid tedavinin dördüncü günündeki akciğer grafisi. Konsolidasyon alanlarında tama yakın regresyon.

yan olgudan, balgam ve kan kültürleri alındı. Klinik ve radyolojik olarak hastane kökenli pnömoni (HKP) düşünüldü (Resim 9). Aynı gün balgamın Gram boyaması değerlendirildiğinde; nitelikli bulundu ve gram-negatif basiller saptandı. Ünitemiz HKP etken ve antibiyotik duyarlılık sonuçları göz önüne alınarak olguya, sefoperazon-sulbaktam (3 x 2 g, IV) ve netilmisin (1 x 300 mg, IV)'den oluşan kombine antibiyotik tedavisi başlandı. Yirmidört saat sonra balgam kültüründe *A. baumannii* ürediği öğrenilen olgunun tedavisine devam edildi. Aynı gün hızla solunum yetmezliğine (PaO_2 : 58 mmHg, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 145) giren hasta, entübe edilerek invaziv mekanik ventilasyon desteğine alındı. Ancak altı saat sonra sepsis ve çoklu organ yetmezliği (akciğer, kardiyovasküler, böbrek) nedeniyle kaybedildi. Daha sonra, balgam kültüründe üreyen mikroorganizmanın, sefoperazon-sulbaktama orta duyarlı diğer tüm antibiyotiklere dirençli olduğu, kan kültüründe ise üreme olmadığı öğrenildi.

TARTIŞMA

BOOP, spesifik klinik ve patolojik bir sendromdur. Hastalık akut veya subakut başlangıçlı olup, olguların yarısından fazlasında ateş, nefes darlığı ve nonproduktif öksürük bulunmaktadır. En tipik fizik bulgusu, yaklaşık 2/3'ünde duyulan ince rallerdir. Kan analizle-



Resim 9. Sistemik kortikosteroid tedavisinin beşinci günü çekilen akciğer grafisi. Sol orta-alt zon ve sağ parakardiyak alanda yeni ortaya çıkan ve HKP'ye sekonder değişiklikler olarak yorumlanan konsolide alanlar.

rinde; yaklaşık yarısında lökositoz ve %75'inde C-reaktif protein (CRP) artışı, solunum fonksiyon testlerinde; hafif-orta derecede restriktif bozukluk ve difüzyon kapasitesinde azalma, arteryel kan gazı analizinde; hipoksemik solunum yetmezliği saptanmaktadır. Radyolojik incelemelerde; en sık bulgu özellikle periferik yerleşimli yama tarzında alveoler opasitelerdir. Yanı sıra, difüz bilateral asimetrik infiltrasyonlar, soliter fokal lezyon ve nadiren plevral efüzyon, kavite ve hiperinflasyon bulguları görülebilir. Ayırıcı tanıda; bronkopnömoni, hipersensitivite pnömonisi, akut ve kronik eozinofilik pnömoni, ilaç reaksiyonları ve bağ dokusu hastalıkları öncelikle düşünülmelidir^[6-8]. Olgumuz 52 yaşında ve kadın olup, bir hafta önce başlayan öksürük, balgam çıkarma, yüksek ateş yakınmaları mevcuttu. Fizik bakısında; bilateral alt akciğer alanlarında ince raller, laboratuvar incelemelerinde; lökositoz, CRP artışı, akciğer grafisinde; dağınık alveoler opasiteler, arteryel kan gazı analizinde; hipoksemi saptandı. Yoğun bakımda izlendiği ve ciddi solunum yetmezliği tablosunda bulunduğu için, solunum fonksiyon testi yapılamadı. Etken patojen saptanamayan olguda, ampirik antibiyotik tedavisine de yanıt alınmadı.

BOOP tanısı; akciğer biyopsisinde küçük hava yolları içinde granülasyon dokusu proliferasyonunun eşlik ettiği peribronşiyal inflamasyonun varlığı ile konulur. Transbronşiyal akciğer biyopsisinin, duyarlılığı %60 özgülüğü %80'lerdedir. BAL'da lenfosit artışının ön planda olduğu mikst tip alveolit ve CD4/CD8 oranında düşme saptanmaktadır^[1,3,7]. Olgumuzda, klinik ve laboratuvar bulguları ile BOOP düşünüldü ve transbronşiyal akciğer biyopsisi ile tanı konuldu. Primer biliyer siroz tanısı ve tedavisi ile BOOP arasında bir ilişki gösterilmiştir^[9,10]. Olgumuzda da zemindeki olası kronik karaciğer hastalığının BOOP nedeni olabileceği düşünüldü, ancak karaciğer patolojisi aydınlatılmadığından, idiyopatik BOOP (KOP) olarak kabul edildi.

KOP, sistemik kortikosteroid tedavisine hızlı yanıt vermektedir. Nüksler nadir olmakla beraber, tedavide gecikme nüks şansını artırmaktadır^[6,7]. Olgumuz, 1 mg/kg/gün metilprednizolon tedavisine hızlı yanıt verdi ve dördüncü günde belirgin klinik ve radyolojik düzelme saptandı.

Yoğun bakımda yatış ve önceden antibiyotik kullanımı, *Pseudomonas* ve *Acinetobacter* türleri ile HKP ve ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) gelişimine yol açan risk faktörlerindedir^[11]. YBÜ'müzde dört yıl önce yürütülen çalışmada; 48 HKP olgusunun 10 (%20.8)'unda *A. baumannii* izole edilirken, Ekim 2003-Aralık 2004 tarihleri arasında yürütülen çalışmada 41 VİP olgusunun 26 (%63.4)'sında *A. baumannii* saptanmıştır^[12]. Ünitimizde *Acinetobacter* türleri ile pnömoni sıklığında artış olduğu gösterilmiş, *A. baumannii*'ye bağlı VİP'de sistemik kortikosteroid kullanma ve mortalite oranları yüksek bulunmuştur. *A. baumannii*'ye karşı antibiyotik direnci giderek artmaktadır. 1997-2000 yılları arasında yürütülen MYSTIC Programı Türkiye verilerine göre; *Acinetobacter* türlerinde direnç oranları, imipenem için %38, meropenem için %34 olup, piperasilin-tazobaktam-seftazidim-siprofloksasin dirençleri %80'in üzerindedir^[13]. Olgumuz, 19 gündür YBÜ'de izlenmekte olup, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik ve beş gündür sistemik kortikosteroid tedavisi altındaydı. HKP tanısı konulup, balgam direkt bakısı ve ünitemiz verileri göz önüne alınarak ampirik antibiyotik tedavisi 24 saat içinde başlanmıştır. Ancak dirençli *A. baumannii*'ye bağlı HKP ve sepsis nedeniyle kaybedildi. Balgam incelemesi, HKP tanısında ilk basamakta kullanılan örneklerdendir. Balgam Gram boyaması; materyalin niteliği hakkında bilgi vermekte ve erken tanıda yardımcı olmaktadır. *A. baumannii*, YBÜ'de sıklıkla kolonizasyon nedeni olmakla birlikte, antibiyotik direnci geliştirme potansiyeli kaygı yaratmaktadır. Klinik ve radyolojik olarak HKP düşünülen olgularda, erken ampirik tedavinin prognoza etkisi de göz önüne alınarak, balgam Gram boyaması sonucu ve lokal veriler birleştirilerek antibiyotik tedavisi başlanabilir.

Sonuç olarak; orta yaş grubunda olup, antibakteriyel tedaviye yanıt alınamayan TKP olgularının ayırıcı tanısında BOOP akılda tutulmalıdır. Yoğun bakımda izlenen, uzun süreli antibiyotik ve sistemik kortikosteroid tedavi uygulanan olgularda, dirençli mikroorganizmalarla ağır HKP gelişebileceği unutulmamalıdır. Böyle olguların ampirik tedavisi, vakit kaybedilmeden ve o ünitenin önceki infeksiyon verileri göz önünde tutularak başlatılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. Clin Chest Med 2004;25:727-38.
2. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Arch Intern Med 2001;161:158-64.
3. Cordier JF. Organizing pneumonia. Thorax 2000;55:318-28.
4. French GL, Philips I. Antimicrobial resistance in hospital flora and nosocomial infections. In: Mayhall CG (ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams and Wilkins, 1996:980-99.
5. Gales AC, Jones RN, Turnidge J, Rennie R, Ramphal R. Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: Occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY Antimicrobial Surveillance program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001;32(Suppl 2):146-55.
6. Epler GR. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Semin Respir Infect 1995;10:65-77.
7. Lazor R, Vandevenne A, Pelletier A, et al. Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:571-7.
8. Ujita M, Renzoni EA, Veeraraghavan S, et al. Organizing pneumonia: Perilobular pattern at thin-section CT. Radiology 2004;232:757-61.
9. Harada M, Hashimoto O, Kumemura H, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis treated prednisolone. Hepatol Res 2002;23:301.
10. Strobel ES, Bonnet RB, Werner P, Schaefer HE, Peter HH. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and primary biliary cirrhosis like lung involvement in a patient with primary biliary cirrhosis. Clin Rheumatol 1998;17:246-9.
11. Sümerkan B. Yoğun bakım ünitesinde gram-negatif mikroorganizmalar ve direnç sorunu. Yoğun Bakım Dergisi 2003;3:129-34.
12. Öktem S, Özol D, Toros A, Bacakoğlu F, Özhan MH. Hastane kökenli ağır pnömonilerde prognostik faktörler. Yoğun Bakım Dergisi 2003;3:194-9.
13. Turner PJ, Greenhalgh JM; MYSTIC Study Group (Europe). The activity of meropenem and comparators against *Acinetobacter* strains isolated from European hospitals, 1997-2000. Clin Microbiol Infect 2003;9:563-7.