

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ BASKILANMIŞ HASTALARDA PNÖMONİ TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Eyüp Sabri Uçan, Abdullah Sayiner, Hamdi Akan, Orhan Arseven, Ayşe Yüce, Ünal Açık, Murat Akova, Zeynep Gülay, Aydanur Kargı, Muhit Özcan, Özlem Özdemir, Toros Selçuk, Levent Tabak, Füsün Alataş, Erdem Silitreli, Celalettin Üstün, Aysin Zeytinoğlu

TORAKS DERNEĞİ

Solumun Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu Bağışıklık Sistemi Baskılanmış Hastalarda Gelişen Pnömoniler

EPİDEMİYOLOJİ VE SORUNUN BOYUTU

Bağışıklık sistemi baskılanmış olguların sayısı son yıllarda hızla artmaktadır(1). Bunlar: Kemoterapi alan solid tümörlü, hematolojik malignitesi olan, organ transplantasyonu yapılmış, nonmalign hastalıkları nedeniyle kortikosteroid veya kemoterapötik ajan kullanan, doğumsal ve edinsel olarak (HIV virüs enfeksiyonu gibi) bağışıklığı baskılanmış olan olgulardır (1-3).

Bu olgu gruplarında solumun sistemiyle ilgili sorunlar bağışıklık yetmezliğinin, derecesi ve süresiyle ilgili değişik özellikler taşıyarak, oldukça sık, karmaşık ve önemli hayati sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır (1-3).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (BBH) yeni oluşan pulmoner infiltratların tanısı ve tedavisi genellikle güçlük yaratır. Bu hastalarda akciğer infiltratlarının nedenleri fırsatçı olan ya da olmayan enfeksiyonlar, bağışıklık sistemi baskılanmasına doğrudan ya da tedavileri sonucu yol açan hastalıkların akciğerlere yayılımı, bu hastalıklar ya da tedavileri ile ilişkili, fakat bağışıklık sistem baskılanması ile ilişkili olmayan hemoraji, ödem, infarkt, ilaç ve radyasyon toksisitesi gibi patolojiler olabilir (**Tablo 1**). BBHde çeşitli neden ve oluşum mekanizmaları olan pulmoner komplikasyonların % 75 gibi büyük bir kısmını enfeksiyonlar oluşturur. Nötropeni ya da lokal infiltrasyonu olan hastalarda bu oranın % 90'a çıktığı bildirilmektedir. Pulmoner komplikasyonların % 25 kadarını ise enfeksiyon dışı patolojiler oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında birden fazla enfeksiyon ajanı ya da enfeksiyon ve enfeksiyon, dışı patolojilerin birlikteliğinin görülmesi (1,4) olayın boyutlarını, tanısız yaklaşım güçlüğüne ortaya koymaktadır. Bu hastalarda % 45 e ulaşan yüksek mortalite oranları bildirilmiştir. Kemik iliği ve böbrek transplantasyonu uygulanmış hastalarda gelişen Aspergillus pnömonisinde % 68-100,

HIV (+) olgularda gelişen çok ilaca dirençli tüberkülozda ise % 80 düzeyinde mortalite oranları bildirilmiştir (5-7).

Tablo 1'de görüldüğü gibi, enfeksiyöz etkenlerin ve enfeksiyon dışı nedenlerin çeşitliliği bu olgularda empirik yaklaşımı güçleştirmekte ve multidisipliner yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Hastalarda akciğer problemi ortaya çıktığı zaman primer izleyen hekime ek olarak göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, radyoloji, mikrobiyoloji, patoloji, göğüs cerrahisi ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan bir ekibin ortak çabasını gerekmektedir. Bu birlikteliğin sorunun ilk başladığı noktadan sonlanana dek sürdürülmesine özen gösterilmelidir.

İnfeksiyöz Nedenler

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen pulmoner enfeksiyon nedenleri, konaktaki savunma defektinin türüne göre değişmektedir. Diğer yandan, pek çok olguda bu savunma defektlerinin bir kaçının bir arada bulunabileceği unutulmamalıdır (**Tablo 2**). Ayrıca, savunma defektlerini oluşturan primer neden de belirleyici olabilir. Örneğin, kemik iliği transplant alıcılarında Cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonu, HIV enfeksiyonlularda *P. carinii* pnömonisi daha sıklıkla görülmektedir.

İnfeksiyonun seyri klinisyeni etken konusunda yönlendirebilir. Ani başlangıçlı tablolarda *P. carinii* ve piyojenik bakteriler, sinsi ve yavaş seyidi durumlarda *M tuberculosis* ve *Nocardia* daha öncelikle akla gelmelidir. **Tablo 3**'te de izlenebileceği gibi, aynı etken, bağışıklığın baskılanma düzeyine paralel olarak hızlı ya da daha sinsi seyirli enfeksiyonlar oluşturabilmektedir.

Transplant alıcılarında, enfeksiyonun transplantasyonu sonrası ortaya çıkış zamanına göre de enfeksiyon etkenleri ve enfeksiyon dışı süreçler farklılık göstermektedir. **Şekil 1**'de solid organ transplant

alıcılarında transplantasyon sonrası döneme göre akciğer infeksiyonlarının genel dağılımı gösterilmiştir. Bu olgular ilk ay içinde genel olarak hastanede izlendikleri için, bu erken dönemde hastane kökenli infeksiyonlar ön planda görülmektedir. Transplantasyon sonrası 1-6. aylar bağışıklığın baskılanmamasının en yoğun olduğu dönemlerdir ve fırsatçı infeksiyonlar (CMV, *Aspergillus*, vb) bu dönemde daha sık görülmektedir. 6. aydan sonra, olgularda rejeksiyon olup olmamasına, dolayısıyla, uygulanan immünoşüpresif sağaltımın yoğunluğuna paralel olarak, toplum kökenli infeksiyon etkenlerinin yanısıra (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, influenza virusu vb), fırsatçı patojenler de (*Nocardia*, *M. tuberculosis* gibi) etken olabilmektedir.

Hematopoetik kök hücre (bu gruba kemik iliü. periferik kan ya da göbek kordon kanı kökenli) transplant alıcılarında da, akciğer komplikasyonlarının ayırıcı tanısı, komplikasyonun ortaya çıkış zamanına göre değişmektedir (**Şekil 2**). 100. günden önceki komplikasyonlar erken komplikasyonlar olarak nitelenmektedir. Ayrıca, olgunun primer tanısı, transplant öncesi hazırlık döneminde uygulanan tedavi yaklaşımları (uygulanan kemoterapötiklerin yoğunluğu, total vücut ışınlanması alıp alınmaması), yaşı, graft-versus-host hastalığı (GVHD) varlığı transplantasyonun otolog ya da allogeneik olması komplikasyonların türünü etkilemektedir (5).

İnfeksiyon etkenleri arasında bazıları klinik açıdan özellik gösterebilmektedir. BBHde hastane kökenli infeksiyon etkenleri olarak Gram (-) basiller, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* başta olmak üzere, kalıcı intravenöz kateteri olanlarda *S. aureus* ve koagülaz (-) stafilokoklar görülmektedir. *Legionella* ve çok ilaca dirençli *M. tuberculosis*^ bağlı hastane epidemileri bildirilmiştir (8-10). *Nocardia* infeksiyonları organ transplant alıcılarında ve uzun süreli steroid kullananlarda görülebilir; sıklıkla, kaviteleşebilen, multipl nodüler infiltratlara neden olurlar (11). Doğal olarak, bu olgularda da *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* gibi etkenlerle toplum kökenli pnömoni gelişebileceği unutulmamalıdır. Toplum ve hastane kökenli pnömoni BBH'lere yaklaşım, hastaneye yatırma kriterleri ilgili kılavuzlarda tartışıldığı gibidir, ancak ayırıcı tanı spektrumu çok geniş olduğu için, bu hastalar genellikle yatırılarak izlenir.

Mikobakteriler: BBH'de apikal tutuluşlu tipik olgular olabileceği gibi, atipik radyografik bulguları olan ya da miliyer patternli olguların da olabileceği akılda tutulmalıdır. Atipik, ekstrapulmoner ve dissemine formlar daha çok immün süpresyonun yoğun olduğu olgularda görülmektedir. Gelişmekte olan diğer ülkelerde olduğu gibi, tüberkülozun endemik olduğu

ülkemizde de, aksi kanıtlanana dek, bu hasta grubunda atipik mikobakterilerden çok, *M. tuberculosis* infeksiyonları öncelikle düşünülmelidir (12,13)

P. carinii: Daha önceleri paraziter etken olarak bilinen, ancak son yıllarda fungus olduğu kabul edilen (14). *P. carinii*'ye bağlı pnömoniler sıklıkla bilateral diffüz interstisyel bulgularla seyretmektedir. Son yıllarda yaygın olarak uygulanan kotrimoksazol profilaksisi ile bu infeksiyonun insidensi belirgin olarak azalmıştır. HIV (+) olgularda radyografinin normal olabileceği ve özellikle pentamidin profilaksisi uygulanan hastalarda atipik radyografik bulgularla ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Hipoksemi ve serum LDH yüksekliği sık saptanan bulgulardır. CD4 sayısı 200' ün altında, hipoksemisi olan HIV (+) olgularda, akciğer infiltrasyonu olmaksızın da *P. carinii* pnömonisi düşünülebilir.

CMV: HIV (+) olgularda akciğerlerde primer bir patojen değildir. Buna karşılık, transplant alıcılarında sık görülür, ciddi hastalık tablolarına yol açar ve sıklıkla diğer patojenlerle (*P. carinii*, enterik Gram (-) basiller, vb) birlikte bulunmaktadır. CMV infeksiyonu primer ya da latent infeksiyonun reaktivasyonu şeklinde gelişir. Primer infeksiyonun daha ciddi klinik tablolara yol açtığı bildirilmekle birlikte, ülkemizde alıcı ve vericilerdeki yüksek seroprevalans (% 90) nedeniyle, sıklıkla (% 33 - 81) reaktivasyon / reinfeksiyon görülmektedir (15,16).

Fungal infeksiyonlar: *Candida* infeksiyonu tanısı için doku invazyonunun gösterilmesi gereklidir ve akciğer tutuluşu genellikle fungeminin bir parçası olarak görülür. *Aspergillus* infeksiyonlarında da tanı temel olarak doku invazyonunun gösterilmesine dayanmakla birlikte, özellikle hematolojik maligniteli ve derin nötropenili olgularda yüksek mortalite ve invaziv girişimlerin güçlüğü nedeniyle, solunum sekresyonlarında *Aspergillus* saptanması tedavi endikasyonu olarak kabul edilebilir; buna karşılık, *Aspergillus* saptanmaması tanıyı reddetmez (17-20). İnvaziv aspergilloziste, semptomatik dönemde olguların 1/3ünde akciğer radyografisi normaldir. BT'de halo belirtisi, kavitasyon gösteren nodüler opasiteler görülmesi tanıyı destekleyen önemli bulgulardır (21,22). BT'de halo belirtisi, nodüler bir opasiteyi çevreleyen düşük atenüasyon alanı olarak tanımlanır ve risk grubundaki, yüksek ateşli olgularda erken dönemde, tanıda yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olan bir bulgu olarak kabul edilmektedir.

İnfeksiyon dışı nedenler

Tablo 1 de görülen infeksiyon dışı nedenler de, infeksiyonlara benzer tablolara yol açabilir. Ayrıca,

enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı süreçler bir arada bulunabilir ya da enfeksiyöz etkenler bazı enfeksiyon dışı süreçleri tetikleyebilir.

Öncelikle, akciğer sorununun primer hastalığın (lösemi, lenfoma, bağ dokusu hastalığı) akciğer tutuluşu olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlara ve radyoterapiye bağlı da akciğer komplikasyonları gelişebilir.

HIV enfeksiyonları dışında uzun süreli immün süpresif tedavi alan olgularda da Kaposi sarkomu gelişebilir ve akciğer tutulumu olabilir. İmmün süpresyonun yoğunluğunun azaltılmasıyla spontan iyileşmeler görülmektedir. Deri lezyonlarının varlığı, hemorajik nitelikte plevral sıvı ve bronş ağacı dallanma bölgelerinde mukozadan kabarık, vişne kırmızısı lezyonlar görülebilir. Özellikle deri lezyonlarından tanısı olan olgularda, bronkoskopi sırasında masif hemorajiler gelişme riski nedeniyle biyopsiden kaçınılmalıdır.

Akciğer ve kalp-akciğer transplant alıcılarında ve kemik iliği transplantasyonundan sonra kronik GVHD varlığında, irreversibl küçük havayolu obstrüksiyonu ile giden bronşiolitis obliterans gelişebilir ve ciddi bir morbidite, mortalite nedenidir.

Diffüz alveoler hemoraji hemoptizi olmaksızın görülebilir. Hematokrit düzeyinin düşmesi, yapılabirise diffüzyon kapasitesi düzeyinin artması, BAL sıvısı incelemesinde hemosiderin ile yüklü makrofajlar saptanması tanı koydurucudur. Bu tip olguları izlerken, pulmoner emboli, ARDS ve akciğer ödemi gibi patolojiler ayrıncı tanıda düşünülmelidir.

Tablo 1: İmmünsüpresif hastada pulmoner infiltrasyon nedenleri

İnfeksiyöz nedenler

Bakteriyel	Fungal
<i>S. aureus</i>	<i>P. carinii</i>
Gram (-) bakteriler	<i>C. neoformans</i>
<i>Legionella spp.</i>	<i>Aspergillus spp.</i>
<i>Nocardia spp.</i>	<i>Miicorales</i>
	<i>Candida spp</i>
Viral	Mikobakteriyel
Cytomegalovirus	<i>tuberculosis</i>
Herpes simplex virus	Paraziter
Adenovirus	<i>S. stercoralis</i>
Varicella zoster virus	<i>T. gondii</i>

İnfeksiyon Dışı Nedenler

Malignite

- Altta yatan malignitenin yayihmi
- Transplantasyon ya da altta yatan hastalığın tedavisi sonucu bağışıklık baskılanmasına sekonder gelişenler
 - Lösemi
 - Lenfoma
 - Kaposi sarkomu
 - Solid organ maligniteleri

Altta yatan neoplazi dışı hastalıkların ya da tedavilerinin oluşturduğu patolojiler

- İlaç / Radyasyon toksisitesi
- Atelektazi
- Kollajen vasküler hastalıklar
- Lenfositik interstisyel pnömoni
- BOOP
- Akut akciğer hasarı, ARDS
- Foliküler bropiolit
- Pulmoner fibrozis
- Non-spesifik interstisyel pnömoni
- Üremik akciğer

Bağışıklık sistemi baskılanması ile ilişkisi olmayan yeni patolojiler

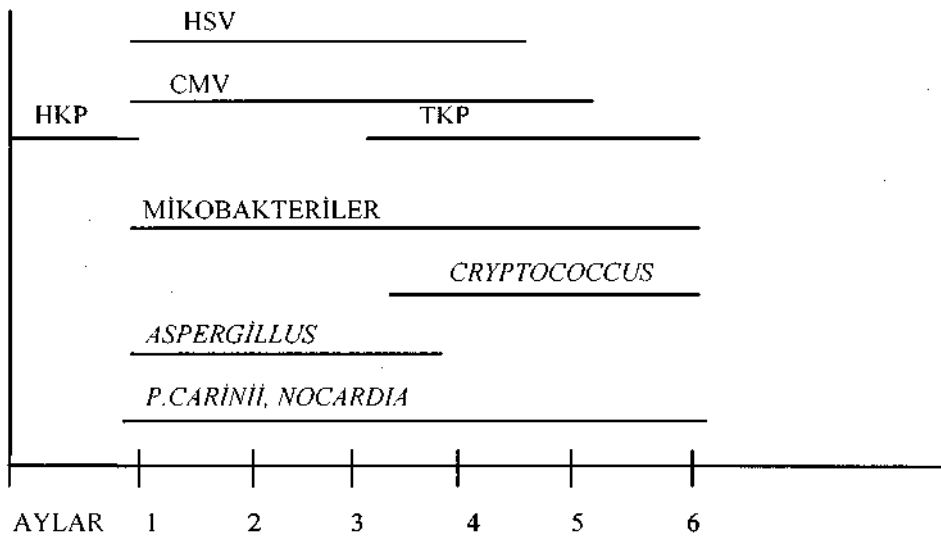
- Kardiyak pulmoner ödem
- Pulmoner emboli, infarkt
- Lökoagütinasyon reaksiyonu
- Pulmoner hemoraji
- Aspirasyon pnömonisi
- Metastatik kalsifikasyonlar

Tablo 2: Konak savunma defektlerine göre pulmoner enfeksiyon etkenlerinin sınıflandırılması

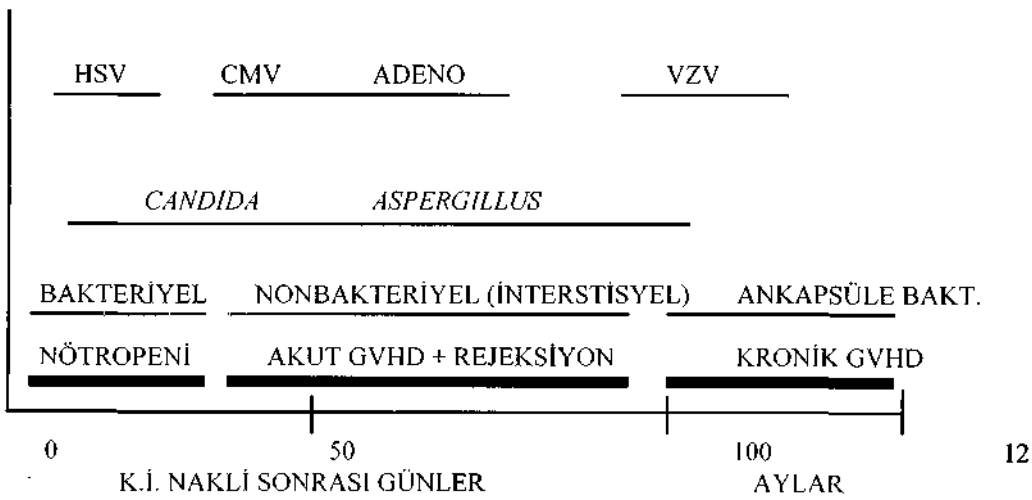
Konak savunma defekti	İnfeksiyon etkeni
Oral ve trakeobronşiyal ülserasyon ve/veya obstrüksiyon	Oral flora bakterileri Enterik gram (-) bakteriler
Nötropeni	Oral flora bakterileri Enterik gram (-) bakteriler <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> Koagülaz (-) stafilokoklar Streptokoklar Enterokoklar <i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>
Hipo-gammaglobülinemi	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae tip R</i>
Hüresel immun yetmezlik	<i>M. tuberculosis</i> A tipik mikobakteriler Funguslar CMV, VZV, HSV <i>P. carinii</i> <i>T. gondii</i> <i>S. stercoralis</i>
Kompleman eksikliği	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae tip B</i>

Tablo 3: İmmünsüpresif hastalarda pulmoner infeksiyon etkenlerinin infeksiyonun seyrine göre sınıflandırılması

Ani başlangıç / hızlı seyir	Subakut seyir	Sinsi ve yavaş seyir
<i>P. carimi</i>	CMV	Nocardia
Bakteriler (Gram-çomaklar, <i>Legionella S. aureus</i>)	<i>Aspergillus</i>	<i>C. neoformans</i>
CMV	<i>Mucorales</i>	<i>M. tuberculosis</i>
	<i>C. neoformans</i>	



Şekil 1: Solid organ transplantasyonu sonrası infeksiyonların en sık görülme zamanları



Şekil 2: Kemik iliği transplantasyonu sonrası infeksiyonların görülme zamanları

KLİNİK YAKLAŞIM

Bağışıklık sistemi baskılanmasının türüne göre etkenler farklı olduğundan, klinik yaklaşım kolaylığı açısından hastalar üç ana grupta değerlendirilmektedir:

1. Nötropenik olgular (nötrofil sayısı < 500/ mm³)
2. Nötropenik olmayan olgular (Bu gruba kemik iliği ve solid organ transplantasyonu uygulananlar, steroid ya da immünoşüpresif sağaltım alanlar, vb. girmektedir. Bu gruptaki olgularda nötropeni gelişmesi halinde, 1. Grupta değerlendirilmelidirler.)
3. HIV (+) olgular

NÖTROPENİK OLGULAR

Nötropeni ve infeksiyon ilişkisi 30 yıldan beri iyi bilinmektedir (23). Nötropeni, nötrofil sayısının 500 / mm³'ün (0.5 x 10⁹ / L); derin nötropeni ise 100 / mm³'ün (1.0 x 10⁹ /L) altında olması olarak tanımlanır. Buna ek olarak nötrofil sayısı 500-1000 arasında olan, ancak bu sayının süratle 500'ün altına düşmesi beklenen olgular da nötropenik olarak değerlendirilir. Bu grupta etken ve prognozun belirlenmesinde nötropeni süresi ve derinliği önem taşır. Nötrofil sayısı 100/mm³ ün altında olan ve 10 günden uzun süren ya da sürmesi beklenen olgular yüksek risk grubu olarak değerlendirilir. Febril nötropeni, ateşin bir kere 38.3 C'nin üzerine çıkması ya da bir saat süreyle 38 C ya da üzerinde ateş olması olarak tanımlanır (24). Febril nötropenik atağın infeksiyona bağlı olma olasılığı % 60, akciğer tutuluğu ise % 20 düzeyindedir (25), ancak, otopsi çalışmalarında bu oranın %90 a kadar çıktığı bildirilmiştir.

Nötropenide yangısal yanıt olmaması nedeniyle, pnömoni olmasına karşın, fizik bakı ve akciğer grafisi tümüyle normal olabilir. Bu olgularda, pürülan balgam %8e varan düşük oranlarda bildirilmiştir. Hastanın nötropeniden çıkmasıyla, klinik bulguların düzelmesiyle tezat oluşturacak şekilde, radyografik bulguların ve railerin ortaya çıktığı gözlenebilir ve infeksiyon progresyonu olarak nitelenmemelidir. Bu olgularda radyografik bulguların fokal ya da diffüz / interstisyel olması klinik yaklaşımı belirleyecektir (Şekil 3) (26-28).

NON NÖTROPENİK OLGULAR

Bu grup çok geniş bir hastalık spektrumunu içermektedir. Olgular çok değişik alt gruplara (solid organ/nötropeniden çıkmış kemik iliği transplantasyonu, uzun süreli steroid / immünoşüpresif sağaltım, vb) ayrılabilir ve her alt gruptaki olgularda öncelikli olası etkenler ve sık görülme zamanları değişebilir (Tablo 2, Şekil 1, Şekil 2, Şekil 4) (29-33).

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası, kemik iliği yapılanması tamamlanmış ve böylece nötrofil sayıtsı normale dönmüş hastalarda (alıcılarda)

geç dönemde daha çok pnömokokların sorumlu olduğu bakteriyel pnömoniler görülmektedir. Allogeneik transplant alıcılarında, profilaktik ve "preemptive" tedavinin yaygın kullanımına karşın CMV hala önemli bir sorundur ve transplantasyon sonrası 1-4 aylarda görülmektedir. CMV seropozitif KİT alıcılarının %70inde CMV infeksiyonu saptanmaktadır (5). Bu grup hastalarda etkin profilaksi sayesinde *P. carimi* pnömonisi çok azalmıştır (5). KİT sonrası tüberküloz riski genel topluma göre daha yüksek olmakla birlikte, çok büyük bir sorun olarak kabul edilmemektedir (34). Ülkemizde 200 olguluk bir seride iki hastada tüberküloz geliştiği görülmüştür. Her 2 olguda da kronik GVHD söz konusudur. Solid organ transplant alıcılarında hastanede izlenen dönemde, hastane kökenli pnömoniler, daha seyrek olarak da, *Nocardia*, *Legionella* gibi etkenler saptanabilmektedir. Bu olgularda, toplumdan kazanılmış pnömoni etkeni olarak en sık *H. Influenzae* ile karşılaşmaktadır. Bu grupta viral etkenler içinde en önemlisi yine CMV'dir. CMV infeksiyonu insidensi renal transplant alıcıları için % 75 olarak bildirilmiştir (35). Ülkemiz için bu oran % 31-81 olarak belirtilmiştir. Renal transplant alıcılarında tüberküloz insidensi ülkemizde % 2-4 düzeyinde bildirilmiştir (12,13,16).

Gerek nötropenik gerekse non-nötropenik olgularda radyolojik paterne göre etkenler değişmektedir. Radyolojik bulgulara göre daha ön planda düşünülen olası etkenler ve non-infeksiyöz süreçler **Tablo 4**, **5** ve **6** da gösterilmiştir. Radyolojik bulgulara dayanan yaklaşım, ayırıcı tanı spektrumunu daraltmak amacıyla kullanılabilir, ancak, bu olgularda radyolojik bulguların çok değişkenlik gösterebildiği, yanıltıcı olabileceği ve mikrobiyolojik tanının temel olduğu unutulmamalıdır.

HIV (+) OLGULAR

Ülkemizde şimdiye dek izlenen olgularda elde edilen deneyim uluslararası deneyime paraleldir ve bu olgulara yaklaşımda yayınlanmış öneriler aynen benimsenmiştir (Şekil 5).

Bu grupta infeksiyöz etkenler, hastalığın evresine (CD4 sayısına) göre değişmektedir (Tablo 7). Bakteriyel patojenler arasında en sık saptanan *S. pneumoniae'* dir (% 60). Bakteriyemik olgularda bu oranın % 89 olduğu bildirilmiştir. *H. influenzae* ve *P. aeruginosa* diğer sık karşılaşılan etkenlerdir. *P. carinii*, HIV infeksiyonu olmayan olgularda daha akut seyirli klinik tablolarla yol açarken, HIV (+) olgularda kronik gidiş görülebilir. Benzer şekilde, diffüz bilateral infiltrasyonlar tipik radyografik görünüm olmakla birlikte, özellikle pentamidin profilaksisi uygulanan olgularda değişik atipik radyografik bulguların da olabileceği bilinmektedir (Tablo 8). Mortalite oranının % 5-43 arasında olduğu bildirilmektedir (14).

Tablo 4: Radyolojik yaygınlığa göre olası infeksiyon etkenleri

Radyolojik patern	Nötropenik olgular		Non-nötropenik olgular	
	Sık	Ender	TKP	HKP
Fokal	Enterik gram (-) basiller	<i>L.pneumophila</i>	<i>S.pneumoniae</i>	<i>P.aeruginosa</i>
	<i>P.aeruginosa</i>	<i>M.pneumoniae</i>	<i>M.pneumoniae</i>	Enterik gram (-) basiller
	<i>Aspergillus spp</i>	<i>P. carinii</i>	<i>L.pneumophila</i>	<i>S.aureus</i>
	<i>Candida spp</i>	<i>Nocardia spp</i> <i>M.tuberculosis</i> <i>C.neoformans</i>	<i>C.pneumoniae</i> <i>M.tuberculosis</i> Enterik gram (-) basiller	<i>L.pneumoniae</i>
		Mucorales	Nocardia spp	
Diffüz/interstisyel		<i>L. pneumophila</i> <i>P. carinii</i> Virüsler (ör.CMV) <i>C. pneumoniae</i> <i>M. tuberculosis</i> <i>S. stercoralis</i>	<i>L.pneumophila</i> <i>P.carinii</i> Influenza A <i>M. pneumoniae</i>	

Tablo 5: Radyolojik bulguların özelliklerine göre olası infeksiyon etkenleri

Konsolidasyon	Nodiiler +/- kavite	İnterstisyel	Miliyet
Gram (+) ve gram (-)	<i>M. tuberculosis</i>	<i>P. carinii</i>	<i>M.tuberculosis</i>
Bakteriler	<i>Nocardia</i>	CMV	<i>Coccidioides</i>
<i>Legionella</i>	<i>Aspergillus</i>	HSV, VZV	<i>Histoplasma</i>
<i>Aspergillus</i>	<i>Mucorales</i>	Adenovirus	
<i>Mucorales</i>	Gram (-) basiller	RSV	
<i>Toxoplasma</i>	<i>S.aureus</i>		
HSV,VZV	Anaerob bakteriler		

Tablo 6: Non-infeksiyöz süreçlerde radyolojik bulgular

Diffüz	Nodüler ya da kaviteli	Fokal
Akciğer ödemi	Malignite	NIP (nonspesifik interstisyel pnömoni)
NIP	Septik emboli	
İlaça bağlı lezyonlar		
Lenfanjitis karsinomatoza		
Alveolar hemoraji		
Lösemik tutulum		

Tablo 7: HIV (+) olgularda CD4 (+) hücre sayısı ve daha sık karşılaşılan infeksiyöz hastalıklar ve infeksiyon-dışı sorunlar

- CD4 < 100 : MAC, CMV, Candida, Cryptococcus
- CD4 100-199 : PCP, Kaposi, bakteriyel sepsis, M.tuberculosis
- CD4 200-299 : M.tuberculosis, tekrarlayan pnömoni
- CD4 300-399 : Pnömoni, M.tuberculosis, kardiyompati
- CD4 > 400 : sinüzit, otit, farenjit, bronşit, M.tuberculosis

Tablo 8: P. carinii pnömonisi radyografik bulguları

Tipik

Diffüz bilateral interstisyel ya da alveoler infiltrasyonlar

Atipik

Normal
Üst lob infiltrasyonlar
Parankimal kistler ya da anfizem blebleri
Pnömotoraks
Plevral etüzyon
Fokal infiltrasyonlar
Nodüler infiltrasyonlar
Kitle lezyonları
Kaviteasyon gösteren kitle, nodul ya da fokal konsolidasyon alanı
Subsegmental atelektazi
Miler ve mediastinal lenfadenopati
Bronşektazi

TANI

BBH de pnömoni tanısında anamnez, fizik bakı bulguları ve radyolojik incelemelerin yanısıra, solunum yolları örneklerinin mikrobiyolojik ve patolojik açıdan incelenmesi önem taşımaktadır. Mikrobiyolojik tanımlamada, direkt preparatların incelenmesi, bakteriyel, mikobakteriyel, viral ve fungal kültürler ve serolojik yöntemler kullanılabilir. Bazı infeksiyonlarda (CMV, Legionella, P. carinii) örneklerden doğrudan antijen tanımlanması tanı için anlamlıdır. CMV hastalığı tanısı, CMV antijenemisinin gösterilmesi ile konur. Benzer şekilde, Legionella infeksiyonlarında, idrarda Legionella antijeninin gösterilmesi tanıda önem taşımaktadır. Ayrıca, pnömoniler sıklıkla bakteriyemi ya da fungemi ile birlikte olduğu için, bu olgulardan hemokültür gönderilmesi de gereklidir. Bunların yanısıra, özellikle primer viral infeksiyonlarda etkene

yönelik antikorların serolojik yöntemlerle gösterilmesi tanıya yardımcı olmaktadır. Patolojik olarak, tüm solunum yolu örneklerinde rutin hematoksilen-eosin boyası yanısıra, Ziehl-Nielsen, Gomori methenamine silver, toluidine blue, Giemsa, PAS boyaları ve gerektiğinde, direkt immun floresan incelemeleri yapılmalıdır.

Önceden antibiyotik başlanmış olması, orofaringeal kontaminasyon (balgam, lavaj ve BAL), aspirasyon kanalı kontaminasyonu (lavaj, BAL), invaziv işlem tekniğinin yanlış uygulanması ve klinisyen - mikrobiyolog - patolog iletişimsizliği tanısız başarıyı etkilerken; korumalı fırça ve pro-BAL'da göreceli yüksek maliyet söz konusudur.

Balgam incelemesi

Balgam en değerli örnektir. Nitelikli balgam örneği 100x büyütmede, her sahada 25 ten çok nötrofil, 10 dan az epitel hücresi içermelidir. Ancak, nötropeni olgularda ve Legionella infeksiyonlarında balgamda yeterli nötrofil görülemeyeceği unutulmamalıdır. Balgam örneği en geç iki saat içinde mikrobiyoloji ve patoloji laboratuvarlarında işleme konulmalıdır. Gram, Giemsa, Ziehl-Nielsen, Gomori methenamine silver, Toluidine blue, hematoxyline-eosin gibi boyama yöntemleri ve direkt ve indirekt floresan antikor testleri uygulanmalıdır (36,37). Sitopatolojik değişikliklerin değerlendirildiği viral infeksiyonlar ve kontaminasyon nedeniyle invaziv hastalığın gösterilmesinin gerekli olabileceği fungal infeksiyonların tanısında balgam genellikle yetersiz kalmaktadır ve bu gibi durumlarda daha ileri incelemeler gerekebilir. Bu hasta grubunda ayırıcı tanının çok geniş olması nedeniyle patoloji ve mikrobiyoloji çalışanları ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

Balgam sonuçları kolonizasyon / infeksiyon ayırımı açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Olanak varsa, balgamın kantitatif bakteriyolojik kültürü yapılmalı, anlamlı sonuçlar için eşik sınır olarak 10⁶ cfu/ml kabul edilmelidir. Balgam çıkaramayan olgularda, %3 NaCl solüsyonu küçük rezervuarlı nebulizatör kullanılarak, fizyoterapi tekniklerinden yararlanılarak solunum sekresyonları elde edilebilir.

Merkez deneyimine ve olanaklarına göre, tanısız başarı değişkenlik gösterir. Örneğin, P. carinii pnömonisinde hipertonic şalin inhalasyonu ile elde edilen balgam örneklerinde, % 15-100 arasında değişen başarı oranları bildirilmiştir (38).

Bronkoskopik işlemler

Bu işlemler invaziv işlemlerdir ve hasta ve/veya yakınlarını öncelikle bilgilendirilmesi ve onaylarının

alınması gereklidir. Tüm bronkoskopik işlemler, yakın monitorizasyonla yapılmalıdır.

BAL:

Olgu oda havası solurken PaO₂ düzeyi ek oksijen uygulanmasına karşın 60 mmHg dan düşük olan ya da PaO₂ / FİO₂ oranı 200 den düşük olan, trombosit sayısı 20000 (mm³' ün altında olan, protrombin zamanı (INR), kanama zamanı değerlerinde %50 den daha yüksek düzeyde artış olan olgularda uygulanmaması önerilir. Trombositopenik olgularda, aynı gün yapılacak trombosit süpsansiyonu infüzyonlarıyla trombosit düzeyi güvenli sınırlara getirilebilir. İşlem 100 ml NaCl solüsyonu ile yapılmalı ve sıvı en az % 40 oranında geri alınmalıdır.

Bakteriyolojik incelemelerde kantitatif kültür yapılmalı, anlamlılık için eşik değer > 10⁴ cfu/ml kabul edilmelidir (yalnızca bronkoskopik ya da endotrakeal aspirasyon materyeli alındığında bu değer, 10⁶ cfu/ml dir). Diffüz lezyonlarda işlem orta lobdan, lokalize olanlarda, görüntüleme yöntemleriyle en yoğun tutuluş saptanan bölgeden yapılmalıdır.

BAL örneklerinin işlenmesine ve kantitatif kültür yöntemine ilişkin öneriler, Ek 1 ve Ek 2 de sunulmuştur.

Pro-BAL tek kullanımlık kateter gerektirmesi nedeniyle görece pahalı bir yöntemdir, ancak bronkoskopun daha proksimalde tutulabilmesi nedeniyle hasta daha rahat edebilmekte ve kanama ve kontaminasyon oranı daha düşük olmaktadır. Bu işlemle alınan materyelin kantitatif kültüründe eşik değer > 10³ cfu/ml olarak kabul edilmektedir (39,40).

PSB (korumalı fırçalama)

Tek kullanımlık kateter gerektirmesi nedeniyle görece pahalı bir yöntemdir. Öncelikle bakteriyel bir etken düşünülen ve trombosit sayısı 50000/mm³ ün üzerinde olan olgularda yapılmalıdır. Bronkoskop materyel alınacak segmentten daha proksimalde tutularak kontaminasyon önlenmelidir. Fırça önce steril koşullarda, steril bir lama yayılmalı (ardından Gram boyalı preparat hazırlanmalı) ve hemen steril bir makasla 1 cc Ringer laktat solüsyonu içeren tübün içine kesilmeli ve mikrobiyoloji laboratuvarına hızla transportu sağlanmalıdır. Kantitatif kültürde eşik değer >10³ cfu/ml olarak kabul edilmelidir (40,41).

TBB (Transbronşiyal biyopsi)

Bronkoskopik yöntemler içinde en invaziv ve en yüksek morbiditeye sahip olan yöntemdir. Her olguda yarar ve zarar hesabı yapılarak uygulanmalıdır. Diffüz lezyonlarda alt lobdan, lokalize infiltrasyonlarda ilgili bölgeden 4-6 biyopsi örneği alınmalıdır. Yüksek

komplikasyon oranı nedeniyle orta lobdan kaçınılması önerilmektedir. Mümkünse floroskopi altında yapılmalıdır. Hasta seçiminde BAL için belirtilen önkoşullara ek olarak trombosit sayısının 50000 /mm³ ün üzerinde olmasına dikkat edilmelidir (41,42).

Ayrırcı tanıda ön planda bakteriler düşünülüyorsa pro-BAL, PSB; PCP düşünülüyorsa balgam, BAL; mikobakteriler düşünülüyorsa balgam, BAL; CMV, HSV, *Aspergillus*, *Candida*, infeksiyon dışı nedenler düşünülüyorsa TBB tercih edilmelidir.

Transtorasik ince iğne aspirasyonu

Ayrırcı tanıda tümör düşünülen olgularda uygulanabilir. Son yıllarda 25 no'lu çok ince Chiba iğnesiyle 2cc serum fizyolojik verilir aspirasyonunun bakteriyel infeksiyonlarda yararlı olabileceğine ilişkin yayınlar vardır (41).

Açık akciğer biyopsisi / VATS

Minimal invaziv olarak kabul edilen her iki yöntem de tanısal yaklaşımın son basamağını oluşturur. İşlem öncesinde klinisyen, mikrobiyolog ve patoloğun katıldığı hastabaşı toplantısında tanı ve ayrırcı tanının tartışılması tanısal verimliliği arttıracaktır. Her iki yöntemde de tanısal verimlilik % 90 in üzerindedir. Minör komplikasyon oranı % 2-20 düzeyinde, mortalite %1 in altındadır. INR / PZ / kanama zamanı beklenenin % 150sinden fazla olmamalı, trombosit sayısı 100000/mm³ ün üzerinde olmalıdır. Yüksek riskli olgularda daha güvenli bir yöntem olması nedeniyle TBB'ye tercih edilmelidir.

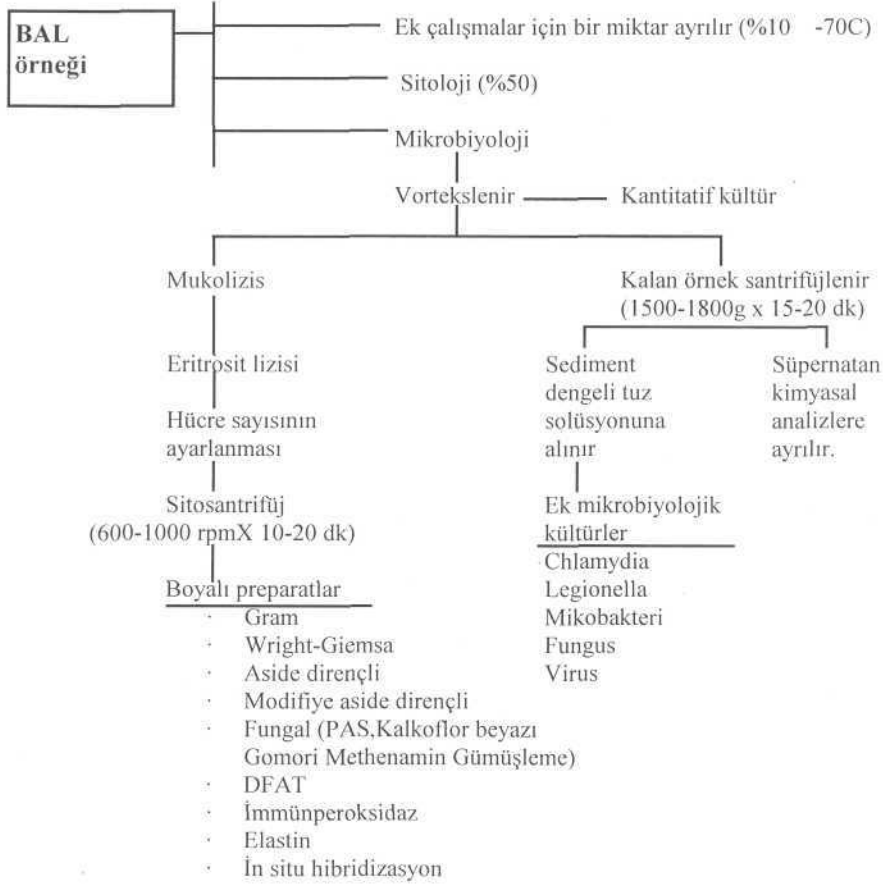
AAB kas koruyucu mini torakotomi yöntemiyle 6-10 cm'lik insizyonla yapılır. Viserale plevradan uzaklığı 3 cm'den daha derinde nodülü olan ya da tek akciğer ventilasyonu uygulanamayacak olgularda AAB VATS'a tercih edilmelidir. Diğer olgularda, morbiditesinin daha düşük olması nedeniyle VATS öncelikli olarak düşünülebilir.

Her iki yöntemle de alınan materyel steril kaba alınmalı ve mikrobiyoloji ve patoloji laboratuvarlarına hızla transportu sağlanmalıdır. Daha önceden belirtilen boyama yöntemleri burada da uygulanmalıdır (36,37,43-50).

BBH'de alt gruplara göre tanı ve tedavi yaklaşımları **Şekil 3,4, ve 5**'de özetlenmiştir. Fokal infiltrasyonlarda, nötropenik olgularda empirik tedavide antipsödomonal ajanlar öncelikle yer alırken nötropenik olmayan BBH'lerde ve HIV (+)'lerde pnömoninin TKP ya da HKP oluşuna göre tedavi önerilmektedir. Yine nötropenik fokal infiltrasyonlu olgularda, diğer gruplardan farklı olarak tedaviye yanıt vermeyenlerde empirik glikopeptid antibiyotikler ve antifungal ajanlar gündeme gelebilmektedir.

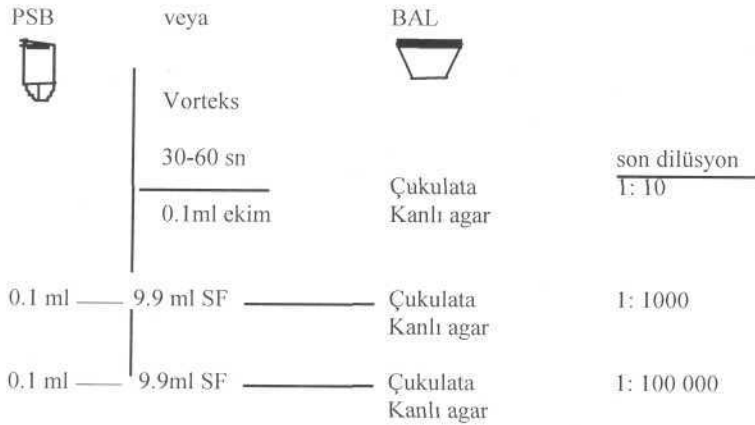
EK 1

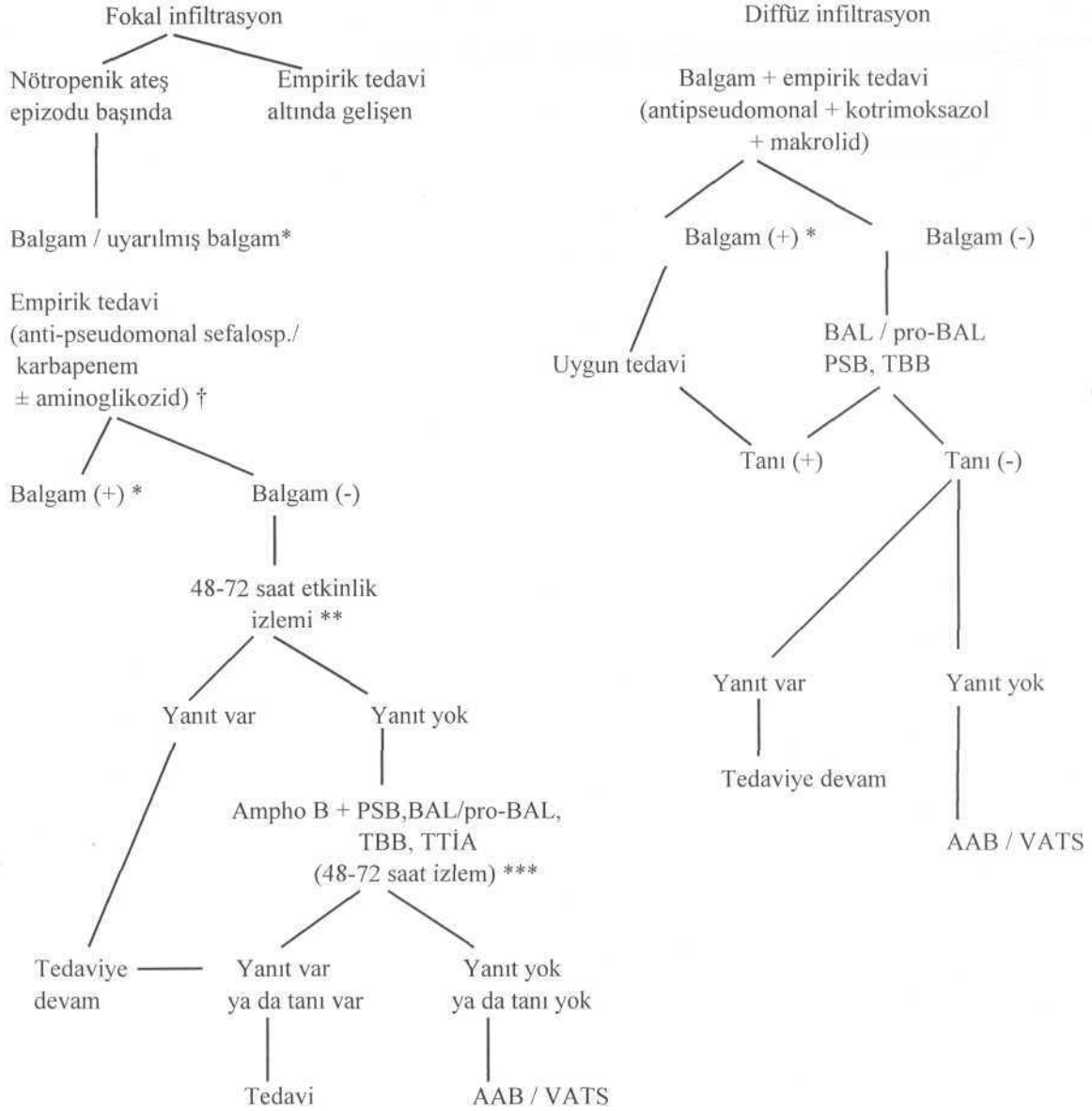
Örneklerin İşlenmesi



EK 2

Kantitatif Kültür Tekniği





Şekil 3 : Nötropenik olgularda tanı ve tedavi yaklaşımı

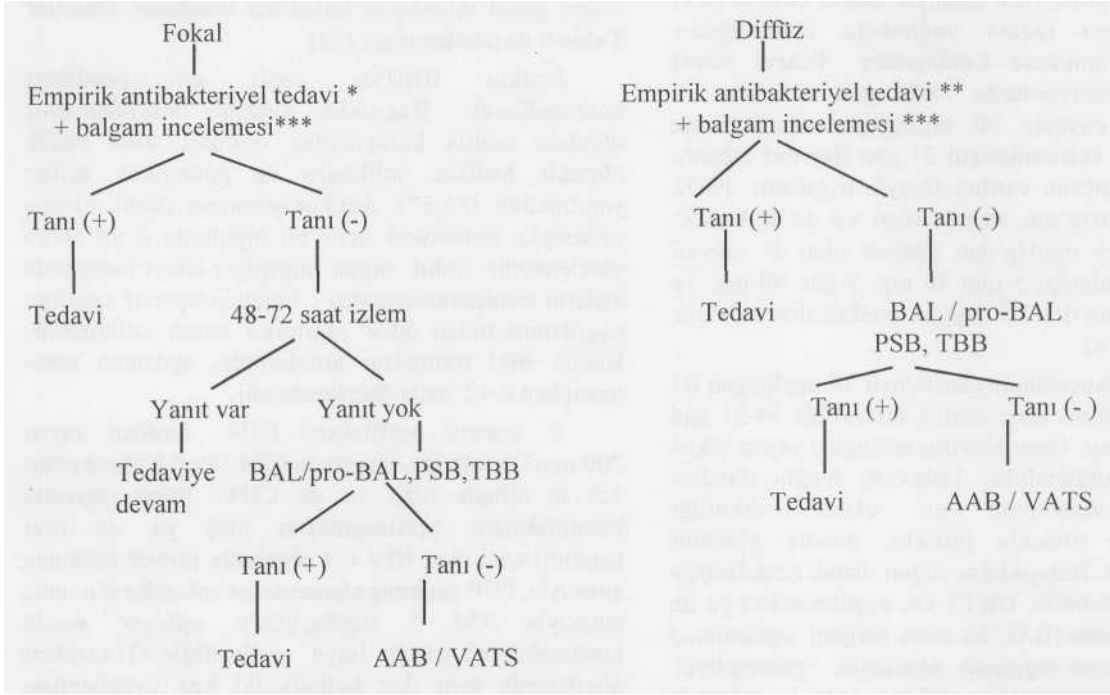
* Nötropeniden çıktığı dönemde ortaya çıkan infiltrasyonlar yangısal reaksiyonun belirginletmesi (görünebilir hale gelmesi) nedeniyle olabileceği için, bu olgular öncelikle izlenmelidir. Balgam dışında, plevra sıvısı ve kan gibi diğer örneklerin de mikrobiyolojik incelemesi yapılmalıdır. Balgamda *Pseudomonas* dışı bir bakteri soyutlansa bile, başlanan antipseudomonal antibiyotik kesilmemeli, gerek varsa, yeni ilaç eklenmelidir.

** İzlemede temel olarak ateş yanıtı dikkate alınmalıdır.

*** Hastanın klinik durumuna göre bronkoskopi amphotericin B sağaltımının başlanmasıyla eş zamanlı yapılabilir ya da amphotericin B sağaltımının 48-72 saatteki yanıtı beklenebilir

t Febril nötropenisi olan olgu şoktaysa, kalıcı kateteri varsa, kinolon profilaksisi almaktaysa, ciddi mukozit bulguları varsa, bu aşamada tedaviye glikopeptid eklenmelidir.

Semptomlar ve radyografik infiltrasyonlar



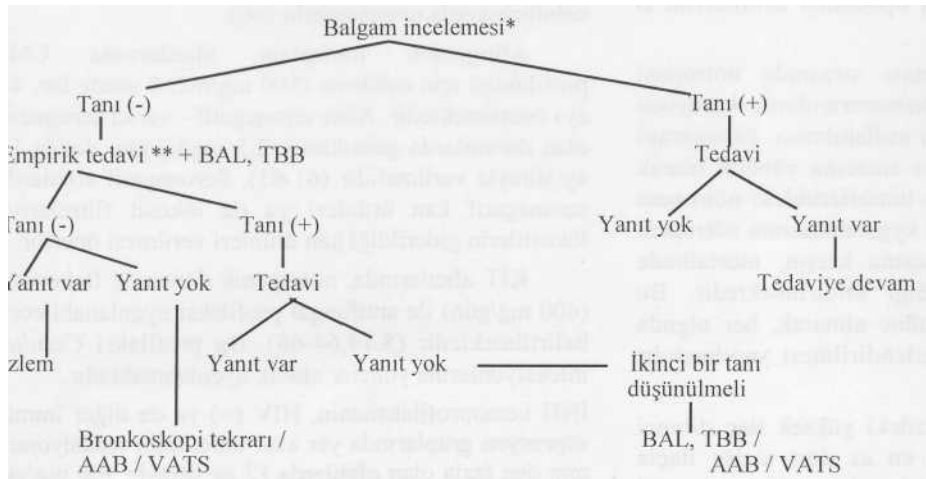
Şekil 4: Nötropenik olmayan BBH'de tanı ve tedavi yaklaşımı

* Hücresel bağışıklığı bozuk (ör. steroid alan) olgularda makrolid önerilebilir. *Legionella* infeksiyonu kanıtlandığı takdirde **rifampisin** eklenebilir. Hümmoral bağışıklığı bozuk (ör. multipl myelom, KLL) olgularda, infeksiyon toplum kökenli ise beta-laktam + beta-laktamaz inhibitörü ya da 2. kuşak sefalosporin; hastane kökenli ise 3. kuşak antipsödomonal sefalosporin ya da 4. kuşak sefalosporin + aminoglikozid ya da kinolon verilebilir (Bu konuda daha ayrıntılı bilgi için hastane kökenli pnömoniler tanı ve tedavi rehberlerine bakılabilir).

** Empirik tedavi için makrolid + kotrimoksazol kombinasyonu önerilebilir.

*** Balgam dışında, plevra sıvısı ve kan gibi diğer örneklerin de mikrobiyolojik incelemesi yapılmalıdır.

Solunum semptomları ya da radyografik bulgular



Şekil 5 : HIV (+) olgularda tanı ve tedavi yaklaşımı

* Balgam dışında, plevra sıvısı ve kan gibi diğer örneklerin de mikrobiyolojik incelemesi yapılmalıdır.

** CD4 hücre sayısı 200ün altına düşmüş olgularda, her türlü radyografik bulguların varlığında empirik kotrimoksazol (trimetoprim 20 mg/kg) uygulanma endikasyonu vardır.

CD4 hücre sayısının 200ün üzerinde olduğu olgularda, hastane ya da toplum kökenli oluşuna göre antibiyotik seçimi yapılır (Bu konuda daha ayrıntılı bilgi için hastane kökenli pnömoniler tanı ve tedavi rehberlerine bakılabilir).

TEDAVİ

BBH'de enfeksiyon tümüyle ekarte edilene dek, immün süpresif tedavi yoğunluğu olabildiğince azaltılmalı, mümkünse kesilmelidir. Tedavi süresi bakteriyel enfeksiyonlarda 14-21 gün olmalıdır. *P. carinii* pnömonisinde 20 mg/kg/gün trimetoprim eşdeğer dozda kotrimoksazol 21 gün (bir. fort tablette 160 mg trimetoprim vardır) süreyle uygulanır. PaO2 düzeyi 70 mmHg'nın altında olan ya da P(A-a)O2 gradientinin 35 mmHg'dan yüksek olan *P. carinii* pnömonili olgularda, 5 gün 80 mg, 5 gün 40 mg, ve tedavi sonlanana dek 20 mg/gün prednizolon tedaviye eklenmelidir (14).

CMV pnömonisinde gansiklovir 10 mg/kg/gün iki e°it doza bölünerek birer saatlik infüzyonla 14-21 gün süreyle uygulanır. Gansiklovirin nötropeni yapıcı etkisi göz önünde tutulmalıdır. Tedavide, bugün standart yaklaşım, gansiklovir ek olarak, etkinliği kanıtlanmamış olmakla birlikte, immün globulin uygulanmasıdır. Bağışıklığın yoğun olarak baskılandığı (anti-timosit globulin, OKT3 vb. uygulananlar) ya da virus ekskresyonu (BAL'da virus antijeni saptanması) ya da antijenemi saptanan olgularda, "preemptive" (klinik hastalık öncesi - erken) tedavi, yukarıda belirtilen doz ve sürede uygulanır.

Aspergilloziste, amfoterisin B 1-1.5 mg/kg/gün dozda (empirik sağaltımda 1 mg/kg/gün, kanıtlanmış invaziv aspergilloziste 1.5 mg/kg/gün) klinik ve radyolojik olarak tam düzelme olana dek kullanılmalıdır. Amfoterisin B, %5 dekstroza içinde verilmesine ve olguların serum sodyum düzeylerinin, normal sınırlarda olmasına dikkat edilmelidir. Renal toksisite saptanan olgularda lipozomal amfoterisin B preparatları kullanılabilir.

Kemoterapi uygulanması sırasında nötropeni gelişen olgularda, izleyen kemoterapilerde koruyucu amaçlı olarak bu faktörlerin kullanılması, kemoterapi yoğunluğunun azaltılmaması amacıyla yönelik olarak önerilmektedir. Solid organ tümörlerindeki nötropeni dönemlerinde bu faktörlerin uygulanmasının nötropeni süre ve derinliğini azaltmasına karşın, mortalitede anlamlı düzelme sağlamadığı bildirilmektedir. Bu nedenle, maliyetleri göz önüne alınarak, her olguda bireysel maliyet-yarar değerlendirilmesi yapılmalıdır (51,52).

Tüberkülozda, ülkemizdeki yüksek ilaç direnci göz önüne alınarak tedavi en az dört majör ilaçla uygulanmalı; İzoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z) + etambutol (E)/ streptomisin (S) ve bu tedavi en az iki ay sürdürülmelidir. Kültür negatifleşmesi saptandığında HR tedavisine geçilerek tedavi toplam 9 aya tamamlanmalıdır (53,54).

KORUNMA

Korunmanın temelini, el yıkama başta olmak üzere, genel enfeksiyon önlemleri oluşturur. Öneriler **Tablo 9** da özetlenmiştir (55).

Erişkin BBH'de canlı aşı yapılması kontrendikedir. Bağışıklık sistemi baskılanmamış olgulara oranla koruyuculuk oranları daha düşük olmakla birlikte, influenza ve pnömokok aşılı yapılmalıdır (56,57). Antikor yanıtının düşük olması nedeniyle, pnömokok aşısı bu olgularda 6 yıl sonra yinelenmelidir. Solid organ transplant adayı hastalarda aşıların transplantasyondan / immüno-supresif sağaltım uygulanmasından önce yapılması tercih edilmelidir. Kemik iliği transplant alıcılarında, aşılanma post-transplant 6-12. ayda önerilmektedir.

P. carinii profilaksisi CD4+ lenfosit sayısı 200/mm³'ün altında olan ya da CD4 / total lenfosit oranı 1:5 in altında olan ya da CD4+ hücre sayısına bakılmaksızın açıklanamayan ateş ya da oral kandidiyazisi olan HIV (+) olgularda primer korunma amacıyla, PCP geçirmiş olgularda ise sekonder korunma amacıyla TM 5 mg/kg/gün'e eşdeğer dozda kotrimoksazol yaşam boyu verilmelidir. Transplant alıcılarında aynı doz haftada iki kez uygulanması yeterlidir. Profilaksi kemik iliği transplantasyonunda, engraftment'dan sonra 100-180. güne dek sürdürülmelidir (58). Ancak, özellikle kronik GVHD'de, steroid kullanan olgularda profilaksinin bir yıla dek devam etmesi ve yaygın kronik GVHD'lilerde, bir yıldan sonra da sürdürülmesi önerilmektedir (14,59). Renal transplant alıcılarında, bu uygulama 12 ay sürdürülmektedir. Kotrimoksazol intoleransı olan olgularda pentamidin ayda bir kez 300 mg dozda nebulizasyonla uygulanabilir (60).

Allogeneik transplant alıcılarında CMV profilaksisi için asiklovir (500 mg/m², 8 saatte bir, 4-6 ay) önerilmektedir. Alıcı seronegatif - verici seropozitif olan durumlarda gansiklovir 2.5 mg/kg/gün dozda 1-3 ay süreyle verilmelidir (61-63). Seronegatif alıcılarda, seronegatif kan ürünleri ya da lökosit filtreleriyle lökositlerin giderildiği kan ürünleri verilmesi önerilir.

KİT alıcılarında, nötropenik dönemde flukonazol (400 mg/gün) ile antifungal profilaksi uygulanabileceği belirtilmektedir (5,14,64-66). Bu profilaksi *Candida* enfeksiyonlarına yönelik olarak uygulanmaktadır.

INH kemoprofilaksisinin, HIV (+) ya da diğer immün süpresyon gruplarında yer alan tüberkülin reaksiyonu 5 mm den fazla olan olgularda 12 ay süreyle 300 mg/gün dozda 50 mg piridoksin ile kombine olarak uygulanması birçok uluslararası uzlaşma raporunda vurgulanmaktadır (53) ve bu yaklaşım ülkemiz için de önerilmiştir (67). 35 yaşın üzerindeki olgularda hepatotoksisite riskinin % 2-

Tablo 9. BBH'de solunum yolları infeksiyonlarının önlenmesi

İnfeksiyon	Korunma yaklaşımları
Pnömonokok pnömoni	Pnömonokok aşısı, oral ya da depo penisilin profilaksisi, immün globulin ile pasif koruma
influenza için)	influenza aşısı (her yıl), amantadin veya rimantadin profilaksisi (yalnızca influenza A virusu için)
<i>Hemophilus influenzae</i>	<i>H. Influenzae</i> tip B aşısı
Tüberküloz	Yeni olguların saptanması ve tedavi edilmesi, infeksiyon kontrol önlemleri, INH ile profilaksi
MAC hastalığı	Klaritromisin ya da azitromisin profilaksisi
<i>P. carinii</i> pnömonisi	TMP-SMX (PO) ya da pentamidin (aerosol) profilaksisi
CMV pnömonisi	CMV seronegatif organ alıcıları için CMV seronegatif organların ve kan ürünlerinin kullanılması, CMV hiperimmün globulin ile pasif koruma, antiviral ajanlar (asiklovir, gansiklovir) ile profilaksi
<i>Legionella</i> pnömonisi	Kaynağın bulunması, su kaynakları ile ilgili infeksiyon kontrol yöntemlerinin uygulanması (suların klorlanması, sıcak su ısısının 50 C'nin üzerinde tutulması vb)
Aspergillozis	Sporların hava yolu ile taşınmasını azaltmak için HEPA filtrelerinin kullanılması, spor taşıyabilecek bitkilerin hastane ortamında bulundurulmaması
<i>Candida</i> hastalığı	Antifungal ajanlar ile koruma
Criptococcosis	Güvercinler ve dışkılarından uzak durulması, antifungal ajanlar ile profilaksi

3 düzeyinde olması nedeniyle yakından izlem gereklidir. Transplant alıcılarında, hepatit B ve C infeksiyon prevalansının yüksek olması, siklosporin serum düzeyleriyle etkileşim olasılığı nedeniyle, bireysel olarak risk-yarar değerlendirmesi yapılarak endikasyon sınırlandırılabilir. Ülkemizde infeksiyon havuzunun büyük olması ve kemoprofilaksi uygulanmayan transplant hastalarında % 3 oranında tüberküloz gelişmesi (genel popülasyonun yaklaşık 10 katı) bu konunun ülkemiz için önemini vurgular niteliktedir (12,13,51). Diğer yandan, ülkemizdeki % 10 düzeyindeki INH primer direnci nedeniyle optimal kemoprofilaksi rejiminin ne olduğunun belirlenmesi araştırmaya değer bulunmuştur. Ev içinde çok ilaca dirençli bir olgu ile temas söz konusu ise, indeks olgunun direnç paterni dikkate alınarak profilaktik tedavi düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rosenow EC III, Wilson WR, Cockerill FR III. Pulmonary disease in the immunocompromised host. Mayo Clin Proc 1985; 60: 473-87
2. Akova M. Notropenik ateş ve akciğer. Uçan ES (Ed) **Pnömoniler**: Bir Devrin Uyanışı, Saray Tıp Kitabevi, İzmir, 1996, 147-59
3. Fanta CII, Pennington JE. Pneumonia in the immunocompromised host. In: Pennington JE (Ed) Respiratory Infections: Diagnosis and Management, Raven Press, New York, 1994, 275-94
4. Uçan ES. İmmünyüpre hastalarda **enfeksiyon** dışı akciğer patolojileri. Uçan ES (Ed) Pnömoniler: Bir Devrin Uyanışı, Saray Tıp Kitabevi. İzmir, 1996, 207-24
5. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. Chest 1996; 109: 1066-77
6. Arsevcn O. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni. Klimik Dergisi 1995; 8: 3-9
7. Hadley S, Karchmer A W. Fungal infections in solid organ transplant recipients. Infect Dis Clin North Am 1995; 4: 1045-1073
8. Houston SH, Sinnott JT. Management of the transplant recipient with pulmonary infection. **Infect Dis Clin North Am** 1995;9:965-1003
9. Ettinger NA, Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation. Part II. Am Rev Respir Dis 1991; 144:213-223
10. Harrington RD. Legionellosis in a bone marrow transplant center. Bone Marrow Transplantation 1996; 118:361-368
11. Kürşat S, Ok E, Zeytinoglu A, Tokat Y, Saydam G, Cirit

- M, Akçiçek F. Nocardiosis in renal transplant patients. *Nephron* 1997;75:370-371
12. Karaca N, Aytemur ZA, Sayiner A, Ok E, Çelik A, Tokat Y, Hoşçoşkun C. 22. Türk Tüberküloz Kongresi Kitabı, Marmaris, 1997 (baskıda)
 13. Tokat Y, Kılıç M, Kürşat S, Ok E, Sayiner A, **Tamlı** V, Başçı A. Tuberculosis after renal transplantation. *Transplantation Proc* 1996; 28: 2353-2354
 14. Santamauro JT, Stover DE. Pneumocystis carinii pneumonia. *Med Clin North Am* 1997; 81: 299-311
 15. Zeytinoğlu A, Erensoy S, Çöker A, Bilgiç A, Günhan C. Böbrek transplantasyonu alıcılarında sitomegalovirus enfeksiyonu. *Mikrobiyol Bül* 1994; 28: 160-165
 16. Gülay Z, Gülay H, Erkan N, **Sifil** A, Kavukçu S, Erdamar İ. Infections in kidney recipients: analysis of 48 consecutive transplantations performed at a center. *Türkiye Organ Nakli Derneği İV. Bilimsel Kongresi Özet Kitapçığı*, 5-7 Kasım 1997, Ankara, 80
 17. Ettinger NA. The role of bronchoscopy in organ transplant recipients. *J Bronchol* 1995; 2: 43-58,
 18. Minamoto GY, Rosenberg AS. Fungal infections in patients with AIDS. *Med Clin North Am* 1997; 81: 381-409
 19. Yu VL, Muder RR, Poorsattar A. Significance of isolation of Aspergillus from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1986;81:249-254
 20. White DA. Pulmonary infection in the immunocompromised patient. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 7: 78-87
 21. Alper H. İmmünsüpresif hastalarda akciğer patolojilerinin radyolojisi. Uçan ES (Ed) *Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı*, Saray Tıp Kitabevi, İzmir, 1996, 243-58
 22. Hruban RH. Radiologic-pathologic correlation of the CT halo sign in invasive pulmonary aspergillosis. *JCAT* 1987; 11:534-6
 23. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-339
 24. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP ve ark. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73
 25. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Med Clin North Am* 1995; 79: 559-580
 26. Arseven O. Tamsal algoritim: Ne ? Ne zaman ? Uçan ES (Ed) *Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı*, Saray Tıp Kitabevi, tzmir, 1996, 225-242
 27. Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, et al. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med* 1992; 117:415-31
 28. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *New Eng J Med* 1993; 328: 1323-32
 29. Sayiner A. Transplantasyon ve akciğer. Uçan ES (Ed) *Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı*. Saray Tıp Kitabevi, İzmir, 1996, 179-205
 30. Cohen J, Hopkin .I, Kurtz J. Infectious complications after renal transplantation. Morris PJ (Fid) *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. WB Saunders Comp. Philadelphia, 1994: 364
 31. Winston DJ. Infections in bone marrow transplant recipients. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Churchill Livinstone, New York, 1994: 2717
 32. Bowden RA, Meyers JD. Infection complicating bone marrow transplantation. In: Rubin RH, Young LS (Eds), *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, Plenum Press, New York, 1994: 601-28
 33. Rubin RH. Infection in the organ transplant recipient. In: Rubin RH, Young LS (Eds), *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*, Plenum Press, New York, 1994:629-705
 34. Martino R. Tuberculosis in bone marrow transplant recipients: report of two cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 809-812
 35. Ettinger NA, Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation. Part 1. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1386-1405
 36. Kargı HA. İmtnunsüpres hastalarda akciğer komplikasyonlarının patolojik tanısı. Uçan ES (Ed) *Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı*, Saray Tıp Kitabevi, İzmir, 1996,287-302
 37. Yüce A. Pnömonilerde mikrobiyolojik tanı. Uçan ES (Ed) *Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı*, Saray Tıp Kitabevi, İzmir, 1996, 267-86
 38. Baselski VS, Wunderink RG. Bronchoscopic diagnosis of pneumonia *Clin Microbiol Rev* 1994; 7: 533-558
 39. Bjermer L, Rust M, **Heurlin** N, Rennards S, Klech II. The clinical use of BAL in patients with pulmonary infections. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 106-13
 40. Broughton WA, Middleton RM, Kirkpatrick MB, Bass JB. Bronchoscopic protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of bacterial pneumonia. *Inf Dis Clin North Am* 1991; 5: 437-52
 41. Sayiner A. Diagnostic techniques and algorithms in respiratory disease of immunosuppressed patients. *Proceedings of the 1st Mediterranean Congress on Interventional Diagnosis for Thorax Diseases* (Ed: G. Antypas). Monduzzi Editöre, Bologna, Italy, 1996, 617-24
 42. Cazzadori A, Di Perri G, Todeschini G, et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in the immunocompromised patients. *Chest* 1995; 107: **101-6**

43. Jaffe JP, Maki DG. Lung biopsy in the immunocompromised patients. *Cancer* 1981; 48: 1144-53
44. Crawford SW, Hackman RC, Clark GJ. Open lung biopsy diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates after marrow transplantation. *Chest* 1988; 94: 949-53
45. Bensard DD, McIntyre RC, Waring BJ, Simon SJ. Comparison of videothoroscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993; 103:765-70
46. Mouroux J, Meinesz CC, Padovani B, et al. Efficacy and safety of videothoroscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11:22-6
47. Çatalyürek H, Oto Ö. İmmünsüpre hastalarda video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) uygulamaları. Uçan ES (Ed) Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı, Saray Tıp Kitabevi, İzmir,1996,303-12
48. Bernard A and the Thorax Group. Resection of pulmonary nodules using video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 202-5
49. Hennington MH, Ulicny KS, Detterbeck FC. Vertical muscle sparing thoracotomy. *Ann Thorac Surg* 1994; 57:759-61
50. Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Mezzetti M. Videothoracoscopy versus thoracotomy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 868-71
51. USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group. 1997 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV: Disease specific recommendations. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (suppl 3): S313-S335
52. Tiirker A. Hematopoietik büyüme faktörleri kullanımı. Febril Nötropeni I. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Kitabı. 22-23 Kasım 1997, Ankara
53. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1359-74
54. T.C. Sağlık Bakanlığı, Verem Danışma Kurulu. Tüberküloz Tedavisi Komisyonu raporu. *Toraks Bülteni* 1996; 1(2): 36-9
55. Houston SH, Sinnott JT Management of the transplant recipient with pulmonary infection. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 965-1003
56. Erdinç M, Erdinç E. Toplum kökenli pnömonilerden korunma. Uçan ES (Ed) Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı, Saray Tıp Kitabevi, İzmir, 1996, 41-59
57. Özacar R. Hastane kökenli pnömonilerden korunma. Uçan ES (Ed) Pnömoniler: Bir Devlin Uyanışı, Saray Tıp Kitabevi, İzmir, 1996, 107-27
58. Armitage JO. Bone marrow transplantation. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. Editors: Fauci, Braunwald, Isserbacher, Wilson, Martin, Kasper, Hansen, McGraw Hill Comp, New York, 1998; 724-730
59. Lyytikäinen O, Ruutu T, Volin L, Lautenschlager I, Jokipii L, Tiittanen L, Ruutu P. Late onset P. carinii pneumonia following allogeneic bone marrow transplantation 1996; 17: 1057-1059
60. Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 587-627
61. Farrugia E, Schwab TR. Management and prevention of CMV infection after renal transplantation. *Mayo Clin Proc* 1992;67:879-90
62. Rubin RH, Tolkoﬀ-Rubin NE. Antimicrobial strategies in the care of organ transplant recipients. *Antimicrob Agent Chemother* 1993; 37: 619-24
63. Ettinger NA. Solid organ and bone marrow transplantation. In: *Respiratory Infections*. Editors: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J. WB Saunders Comp, Philadelphia, 1994, 181-198
64. O'Donnell MR, Schmidt GM, Tegtmeier BR. Prediction of systemic fungal infection in allogeneic marrow recipients: impact of amphotericin prophylaxis in high risk patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 827-34
65. Rowe JM, Ciobanu N, Ascensao J. Recommended guidelines for the management of autologous and allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1994; 120: 143-58
66. Escamilla R, Hermant I. Pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir Mon* 1997; 3: 189-208
67. T.C. Sağlık Bakanlığı, Verem Danışma Kurulu . Koruyucu Hizmetler Komisyonu raporu. *Toraks Bülteni* 1996; 1(2): 39-41