



Türk Toraks Derneği
Turkish Thoracic Society

Türk Toraks Dergisi

Türk Toraks Derneği'nin yayın organıdır.

Turkish Thoracic Journal

Official journal of the Turkish Thoracic Society

Cilt 10 • Ek 5 • Haziran 2009
Volume 10 • Supplement 5 • June 2009

TÜRK TORAKS DERNEĞİ BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ ERİŞKİNLERDE GELİŞEN PNÖMONİ TANII VE TEDAVİ UZLAŞI RAPORU

Editörler

Editors

Sema Umut, Sevgi Bartu Saryal

Editör Yardımcıları

Associate Editors

Zeynep Pınar Önen, Mehmet Polatlı, Gaye Ulubay, Atilla Uysal, T. Bahadır Üskül

İstatistik Danışmanı

Biostatistical Consultant

Ahmet Uğur Demir

Uluslararası Yayın Kurulu

International Editorial Board

Piergiuseppe Agostoni, *ITALY*

M. Selim Arcasoy, *USA*

Philippe Astoul, *FRANCE*

Y. İzzettin Barış, *TURKEY*

Ülkü Bayındır, *TURKEY*

Dominique MA Bullens, *BELGIUM*

Richard Casaburi, *USA*

Tuğrul Çavdar, *TURKEY*

Turgay Çelikel, *TURKEY*

Lütfi Çöplü, *TURKEY*

James E Hansen, *USA*

İlhan İnci, *SWITZERLAND*

Oya İtil, *TURKEY*

A. Fuat Kalyoncu, *TURKEY*

Ali Kocabaş, *TURKEY*

Emel Kurt, *TURKEY*

Muzaffer Metintaş, *TURKEY*

Zeynep Mısırlıgil, *TURKEY*

Dilşad Mungan, *TURKEY*

Gökhan M. Mutlu, *USA*

Gül Öngen, *TURKEY*

Kannan Ramar, *USA*

Joseph Roca, *SPAIN*

Israel Rubinstein, *USA*

Abdullah Sayiner, *TURKEY*

Z. Toros Selçuk, *TURKEY*

Nadja Triller, *SLOVENIA*

Haluk Türkteş, *TURKEY*

E. Sabri Uçan, *TURKEY*

Karlman Wasserman, *USA*

Adnan Yılmaz, *TURKEY*

Arzu Yorgancıoğlu, *TURKEY*

Türk Toraks Derneği adına Sahibi ve Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Owner and Responsible Manager on behalf of Turkish Thoracic Society

Muzaffer Metintaş

Adres: Turan Güneş Bulvarı 175/19 Oran-Ankara

Tel.: +90 312 490 40 50

Faks: +90 312 490 41 42

E-posta: toraks@toraks.org.tr

Web sitesi: www.toraks.org.tr



Aves Yayıncılık

Adres: Kızılelma cad. 5/3 34096 Fındıkzade-İstanbul

Tel.: +90 212 589 00 53

Fax: +90 212 589 00 94

E-posta: info@avesyayincilik.com

Baskı: Özgün Ofset Tic. Ltd. Şti.

Baskı Tarihi: Haziran 2009

TÜRK TORAKS DERNEĞİ
BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ ERIŐKİNLERDE
GELİŞEN PNÖMONİ TANI VE TEDAVİ
UZLAŞI RAPORU

2009

HAZIRLAYANLAR

Özlem Özdemir Kumbasar (Başkan)

Şule Akçay

Murat Akova

Alpay Azap

Aysel ÇelikbaŐ

Levent Tabak

Ayşe Yüce

AyŐin Zeytinoğlu



Türk Toraks Derneği
Turkish Thoracic Society



Türk Toraks Derneği
Turkish Thoracic Society

Türk Toraks Derneği Rehber ve Uzlaşı Raporları



The next generation biopharma leader

firmalarının koşulsuz eğitim desteğiyle yayınlanmıştır.

GİRİŞ

Son yıllarda bağışıklığı baskılanmış hastaların (BBH) sayısı çok artmıştır. Bu hasta grubu içinde kemoterapi alan solid tümörü ya da hematolojik malignitesi olan olgular; organ nakli alıcıları; benign hastalıklar için kortikosteroid, immünmodülatörler veya kemoterapötik ajan kullananlar; doğumsal ve edinsel olarak (HIV enfeksiyonu gibi) bağışıklığı baskılanmış olan olgular sayılabilir [1,2].

Akciğer komplikasyonları bağışıklığı baskılanmış olgular için çok önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Sık görülen ve yaşamı tehdit eden bu sorunların erken tanı ve tedavisi gerekir. Ancak bu hasta grubunda tanı güçlükleri yaşanmaktadır [3-7]. Bu hasta grubunda tanı güçlüklerinin nedenleri [3,8]:

- klinik ve laboratuvar bulguların silik olması, özgü olmaması, geç olarak ortaya çıkması;
- enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenlerin birlikte görülebilmesi;
- birden fazla enfeksiyon etkeninin birlikte bulunabilmesi;
- klinik örneklerin alınabilmesi için invazif işlemlerin gerekmesi ancak hastaların genel durumu ve altta yatan hastalığın bu tür tanısız girişimlere izin vermemesidir.

Bu hasta grubunda mortalite oranı altta yatan hastalığa, gelişen komplikasyonun türüne ve enfeksiyonlarda enfeksiyon etkenine göre değişmekle birlikte çok yüksektir. Örneğin kemik iliği nakli alıcılarında mekanik ventilatör desteği gerektiren akciğer infiltrasyonu varlığında mortalite oranı %90'ları geçmektedir [3-7].

Altta yatan hastalığın ciddiyeti ve tanı koymadaki güçlükler nedeni ile bu hastalara erken ampirik tedavi başlanması gerekmektedir [5,9,10]. Enfeksiyon etkenlerinin ve enfeksiyon dışı nedenlerin çeşitliliği bu olgularda ampirik tedavi belirlenmesini güçleştirmekte ve multidisipliner yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Hastalarda akciğer problemi ortaya çıktığı zaman hastayı izleyen birincil hekime ek olarak göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, radyoloji, mikrobiyoloji, patoloji, göğüs cerrahisi ve yoğun bakım uzmanlarından oluşan bir ekibin ortak çabası gerekmektedir. Bu birlikteliğin, sorunun ilk başladığı noktadan sonuna dek sürdürülmesine özen gösterilmelidir.

İnfeksiyon Nedenleri:

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen akciğer enfeksiyonu etkenleri, konaktaki savunma defektinin türüne göre değişmektedir. Diğer yandan, pek çok olguda bu savunma defektlerinin birkaçının bir arada bulunabileceği unutulmamalıdır (Tablo 1) [6,7,11].

Bakteriler: BBH'da hastane kökenli enfeksiyon etkenleri olarak *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* başta olmak üzere Gram negatif basiller, kalıcı intravenöz kateteri olanlarda ise *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilkokoklar görülmektedir [5,6,9]. Toplum kökenli pnömoni etkenleri sağlıklı birey ve BBH'da benzerdir. Bu etkenlerin % 85'i *S. pneumoniae*, *H.influenzae*,

Moraxella catarrhalis iken % 15'i atipik etkenler olan *Legionella spp* ve *Chlamydia pneumoniae*'dir (12, 13). Son yıllarda nötropenik konağın enfeksiyonlarında yeni ajanlar da izole edilmeye başlanmıştır. Bunlara örnek olarak *Rhodococcus equi*, *Stenotrophomonas maltophilia* verilebilir [14].

BBH'da mikobakterilerle apikal tutuluşlu tipik tüberküloz formları oluşabileceği gibi, atipik radyografik bulguları olan ya da miliyer patternli olguların da olabileceği akılda tutulmalıdır. Atipik, akciğer dışı ve yaygın formlar daha çok bağışıklık baskılanmasının yoğun olduğu olgularda görülmektedir. Gelişmekte olan diğer ülkelerde olduğu gibi, tüberkülozun endemik olduğu ülkemizde de, aksi kanıtlanana dek, bu hasta grubunda atipik mikobakterilerden çok, *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonları öncelikle düşünülmelidir [15,16].

Nocardia enfeksiyonları solid organ nakli alıcılarında ve uzun süreli steroid kullananlarda görülebilir; sıklıkla, kaviteleşilen, multipl nodüler infiltratlara neden olur [2,16,17].

Mantarlar: En önemli mantar pnömonisi etkenleri *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans* ve *Mucor spp.* dir. İzole, primer *Candida* pnömonisi nadirdir, genellikle yaygın kandidiyaz seyri sırasında görülür, kandida pnömonisi tanısı için doku invazyonunun gösterilmesi gerekir. Kriptokok özellikle CD4+ hücre sayısı <100 olan HIV pozitif ve ağır T hücre disfonksiyonu olan hastalarda sorun olur. *Mucor spp.*' ye bağlı pnömoni daha nadirdir. Özellikle yüksek riskli hastalarda (hematolojik maligniteli, allogeneik hematopoetik kök hücre alıcıları, akciğer nakli alıcıları ve derin nötropenik olgular) en önemli mantar pnömonisi nedeni *Aspergillus*'tur. Bu olgularda yüksek mortalite ve invazif girişimlerin güçlüğü nedeniyle, doku invazyonu gösterilmese bile, solunum sekresyonlarında *Aspergillus* saptanması tedavi endikasyonu olarak kabul edilebilir; buna karşılık, *Aspergillus* saptanmaması tanıyı reddetmez [18-21]. İnvazif pulmoner aspergillozlu olguların 1/3'ünde solunum semptomları radyolojik bulgulardan sonra çıkabilir [18].

Pneumocystis: Her memeli konak özgül bir *Pneumocystis* türü ile infekte olur. İnsanda hastalık yapan tür artık *Pneumocystis jirovecii* olarak adlandırılmaktadır. Etkenin adının *P. jirovecii* olarak değiştirilmiş olmasına karşın, bu etkene bağlı pnömoniler PCP olarak kısaltılmaktadır (22). PCP sıklıkla iki taraflı difüz interstisyel infiltratlarla seyretmektedir. PCP açısından özellikle risk altında olanlar CD4 sayısı <200 olan HIV pozitif hastalar, sitomegalovirüs (CMV) hastalığı olan transplant alıcıları ve ağır T hücre defekti olan diğer hastalardır. Hematolojik maligniteli veya yüksek doz steroid alan kanserli hastalar da risk altındadır. Son yıllarda yaygın olarak uygulanan kotrimoksazol profilaksisi ile bu enfeksiyonun sıklığı belirgin olarak azalmıştır [2,7,9,23,24]. PCP'de normal akciğer grafisi veya spontan pnömotoraks riskinin arttığı kistik formlar, parankimal konsolidasyon, kitle lezyonları, multiple nodüller, plevra sıvısı ve lenf nodu büyümesi gibi farklı radyolojik görünüm de olabilir [23].

Tablo 1. Farklı bağışıklık yetmezliklerinde sık görülen etken mikroorganizmalar

Bağışıklık Yetmezliği	Yetmezlik Nedeni	Etken Mikroorganizma
Granülositopeni	Kazanılmış İlaçlar Maligniteler Otoimmün Kalıtsal	<i>Staphylococcus aureus</i> Koagülaz negatif stafilokoklar Viridans streptokoklar <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Escherichia coli</i>
Granülosit fonksiyon bozukluğu	Ailesel nötropeni Siklik nötropeni Adezyon bozukluğu Kemotaksi bozukluğu Oponik yetersizlik Hücre içi öldürmede eksiklik	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Zygomycetes</i> <i>Candida spp.</i>
Hücrel bağışıklık bozukluğu	Sitotoksik tedavi Radyasyon İlaçlar (kortikosteroid, takrolimus, siklosporin, azotioprin vb) Allojeneik kemik iliği nakli Graft versus Host Hastalığı Monoklonal antikor kullanımı Lenfoma (öz. Hodgkin) HIV enfeksiyonu	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Sitomegalovirüs <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Nocardia spp.</i> <i>Aspergillus spp.</i> Tüberküloz dışı mikobakteriler Solunum virüsleri Herpesvirüsler <i>Cryptococcus spp.</i> <i>Penicillium marneffeii</i> <i>Toxoplasma gondii</i>
Humoral bağışıklık bozukluğu	Kronik Lenfositik Lösemi Multiple Myeloma Waldenström Makroglobulinemisi	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Aspleni	Fonksiyonel (ilik nakli) Anatomik	Kapsüllü bakteriler

Virüsler: Hücrel bağışıklığın baskılanması durumunda, özellikle transplant alıcılarında virüs pnömonisinin en önemli nedeni CMVdir. CMV enfeksiyonu genel popülasyonda çok sıktır (%80-90). CMV için preemtif tedavi yaklaşımının uygulanması ile CMV pnömonisi sıklığı azalmıştır. Ancak ciddi hastalık tablolarına yol açabilir ve immünmodülatör virüs olduğu için diğer patojenlerle (*P. jirovecii*, enterik Gram negatif basiller vb) birlikte bulunabilir. CMV enfeksiyonu primer ya da latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde gelişir. Primer enfeksiyonun daha ciddi klinik tablolara yol açtığı bildirilmekle birlikte, ülkemizde alıcı ve vericilerdeki yüksek seroprevalans (%90) nedeniyle, sıklıkla (% 33-81) reaktivasyon / reenfeksiyon görülmektedir [3,5,9,25].

Son yıllarda bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen pnömoni etkenleri arasında toplum kökenli virüs pnömonisi etkenlerinin rolü ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Bazı çalışmalarda bakteri ile birlikte görülen virüs enfeksiyonları da katıldığına, virüsler hastaların yaklaşık %25'inde saptanmıştır [26]. Üst solunum yolu etkeni rinovirüs, son yıllarda bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni etkeni olarak tanımlanmıştır [27,28]. Rinovirüs başta olmak üzere, bu hasta grubunda influenza A ve B, parainfluenza virüs 1-3, adenovirüs, respiratuvar sinsit

virüs ve herpes simpleks virüs pnömoni etkenleri olarak saptanmaktadır [26].

İnfeksiyon Dışı Nedenler:

İnfeksiyon dışı nedenler de enfeksiyonlara benzer tablolara yol açabilir. Ayrıca, enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı süreçler bir arada bulunabilir ya da enfeksiyon etkenleri bazı enfeksiyon dışı süreçleri tetikleyebilir. Akciğer sorunu altında yatan hastalığın (lösemi, lenfoma, bağ dokusu hastalığı) akciğer tutulumu olabileceği gibi, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların veya radyoterapinin komplikasyonu olarak da gelişebilir.

Hem volüm yüküne hem de kardiyotoksositeye neden olan ajanların etkisine bağlı olarak hidrostatik basınç artışı ile veya değişik zedelenmelerin yol açtığı kapiller geçirgenlik artışı ile akciğer ödemi oluşabilir [3].

Kanser kemoterapisinde kullanılan ilaçlara bağlı akciğer reaksiyonları önemli sorunlar oluşturabilmektedir. Bu tablolar zaman zaman çok ağır olabilir ve hızla ölüme götürebilir. İlaça bağlı akciğer hastalığı tanısı için evrensel kriterler, tanıyı kanıtlayacak tek bir test veya doku biyopsisi yoktur. Benzer tabloyu oluşturabilecek diğer nedenlerin dikkatle araştırılması ve dışlanması gereklidir. Tablo akut ya da sinsi başlangıçlı olabilir. İlaça bağlı akciğer

hastalığında ateş siktir, genellikle titreme görülmez. Dispne, kuru öksürük olur. Klinik belirtiler ilacın alınmasından haftalar-yıllar sonra ortaya çıkabilir [29]. Radyoterapi uygulanması hem akut pnömoni tablosuna hem de akciğer fibrozuna yol açabilir [3].

Bronşiyolitits Obliterans Organize Pnömoni (BOOP) hematopoietik kök hücre nakli sonrasında, akut myelomonositik lösemi, akut lenfoblastik lösemi, kronik myelomonositik lösemi, myelodisplastik sendrom, göğse radyoterapi uygulanan veya uygulanmayan değişik kanserlerde gelişebilir; pek çok ilaç BOOP paterninde toksisite oluşturabilir. Klinikte ateş, öksürük, ilerleyici nefes darlığı, iştahsızlık, halsizlik görülür. Radyolojide iki taraflı infiltratlar ve solunum fonksiyon testlerinde restriktif defekt saptanır. BOOP terimi bronşiyolitits obliterans (BO) ile karışabildiği için son yıllarda 'organize pnömoni' terimi de kullanılmaktadır [30].

Akciğer/kalp-akciğer nakli alıcılarında ve kemik iliği naklinden sonra kronik 'graft versus host hastalığı' (GVHH) varlığında, irreversibil küçük havayolu obstrüksiyonu ile giden bronşiyolitits obliterans gelişebilir; bu tablo ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bronşiyolitits obliteranslı olgularda sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları sorun oluşturabilir. Pnömotoraks gelişebilir [16,31-34].

HIV enfeksiyonlarının yanı sıra uzun süreli bağışıklık baskılayıcı tedavi alan olgularda da Kaposi sarkomu ve akciğer tutulumu olabilir. Ülkemizde ve Ortadoğu ülkelerindeki böbrek nakli alıcılarında en sık rastlanan nakil sonrası tümör Kaposi sarkomudur [35]. Deri lezyonları, hemorajik nitelikte plevra sıvısı ve bronkospide bronş ağacı dallanma bölgelerinde mukozadan kabarıklık, vişne kırmızısı lezyonlar görülebilir. Bronkoskopiye biyopsi alınması sırasında masif hemoraji gelişme riski vardır. BAL'da HHV8 in gösterilmesiyle de tanı konabilir [36].

Ani başlangıçlı nefes darlığı, öksürük, ateş, hipoksemi ve akciğer radyografisinde iki taraflı, santral bölgelerde daha belirgin olan interstisyel ve alveoler infiltratlarla ortaya çıkan difüz alveolar kanama (DAK), klinik ve radyolojik olarak enfeksiyona benzer. Alveol içi kanama olmasına karşın hemoptizi görülmeyebilir. Tanıda BAL çok yardımcıdır. BAL örneklerinin giderek daha kanlı gelmesi ve BAL'da hemosiderin yüklü makrofaj oranının %20 veya daha fazla olması DAK tanısı koydurur. BAL'ın sitolojik ve mikrobiyolojik incelemeleri ile enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Mortalite oranı yüksektir [3,16,31,33].

TANI KLİNİK YAKLAŞIM

Bağışıklığı baskılanmış hastada akciğer sorunlarına hızla tanı koymak ve tedavi başlamak gereklidir. Ancak ayırıcı tanı listesi çok geniştir ve kesin tanı için ileri incelemeler gerekebilir. Öte yandan bu hastalar ileri incelemelere dayanamayacak veya bunların sonucunu bekleyemeyecek durumda olabilir. Bu nedenle çoğu zaman ampirik tedavi başlamak gerekmektedir. Ampirik tedavi başlarken klinik ve radyolojik ipuçlarından yararlanılmalıdır. Öncelikle bağışıklık yetmezliğinin türü belirlenmelidir.

Bağışıklık Baskılanmasının Türü:

Bağışıklık sisteminin 3 bileşeninden (nötrofiller, hücresel bağışıklık, salgısal bağışıklık) herhangi birinde sorun oldu-

ğunda enfeksiyon olasılığı artar ve bağışıklık baskılanmasının türüne göre olası etkenler değişir (Tablo 1) [5,7,11,12].

Nötropenik Olgular:

Nötropeni, nötrofil sayısının 500/mm³'ün (0.5 x 10⁹/L); derin nötropeni ise 100/mm³'ün (1.0 x 10⁹/L) altında olması şeklinde tanımlanır. Buna ek olarak nötrofil sayısı 500-1000 arasında olan, ancak bu sayının 48 saat içinde 500 ün altına düşmesinin beklendiği olgular da nötropenik olarak değerlendirilir. Bu grupta etken ve prognozun belirlenmesinde nötropenin süresi ve derinliği önem taşır. Örneğin nötropeni süresi uzadıkça ve nötropenin derinliği arttıkça mantar enfeksiyonu olasılığı artar. Febril nötropeni, nötropenik bir hastada ateşin bir kere 38.3 °C'nin üzerine çıkması ya da bir saat süreyle 38°C' ya da üzerinde ateş olması olarak tanımlanır [5,12,14]. Bu olgularda en sık rastlanan etkenler Gram negatif bakteriler (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* gibi), *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, koagülaz negatif stafilocoklar, viridans streptokoklar ve *Aspergillus*'tur . Ancak son yıllarda bu olgu grubunda eskiden daha az bildirilen Gram negatif (örneğin *Stenotrophomonas maltophilia*) ve Gram pozitif (örneğin *Rhodococcus equi*) patojenlerin ve CMV'nin de pnömoniye neden olduğu bilinmektedir. Nötropenik hastalarda sık pnömoni yapan ve yaşamı tehdit eden etkenler arasında *Aspergillus* başta olmak üzere mantarlar da vardır [5,9,11,14, 23, 37].

Hücresel İmmün Yetmezlikli Olgular:

T lenfosit fonksiyon bozukluğu olan bu olgu grubunda virüsler, PCP, mantar enfeksiyonları, bakteriyel pnömoniler (*Legionella*, *Nocardia*, mikobakteriler) ve parazitler enfeksiyonlar görülebilir [5,7,11,12].

Humoral İmmün Yetmezlikli Olgular:

B lenfosit fonksiyon bozukluğu olan olgularda ve fonksiyonel ya da anatomik dalak yokluğunda humoral immünite bozulur. Bu grupta kapsüllü bakterilerle pnömoniler sık görülür [5,7,11,12].

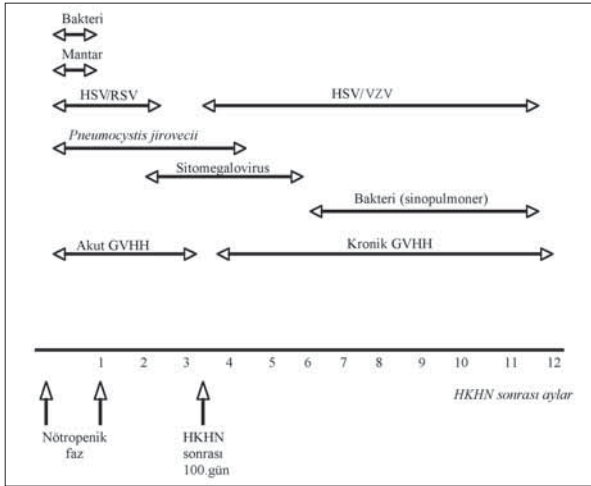
Klinik Özellikler:

İlk basamak çok ayrıntılı bir öykü alınmasıdır. Bağışıklık baskılanmasının türü belirlenen hastanın bağışıklık baskılanmasının süresi, ağırlığı, o dönemde ve geçmişte aldığı tüm tedaviler, radyoterapi öyküsü, kullandığı profilaktik ajanlar, tablonun hastanede mi toplumda mı geliştiği öğrenilmelidir (9). Hasta öyküsünde hastane koşullarına ilişkin özelliklere de dikkat edilmelidir. Örneğin hastanede inşaat varlığı nötropenik hastalarda ve transplant alıcılarında *Aspergillus* enfeksiyonlarının sıklığını artırmaktadır [38].

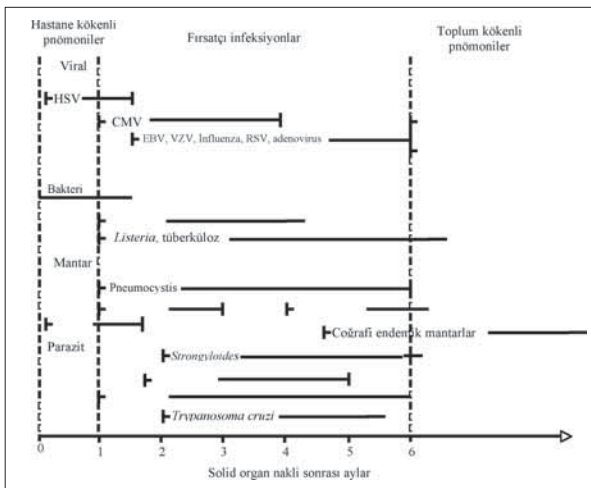
Pnömoninin ortaya çıkış zamanı özellikle transplant alıcılarında ayırıcı tanıda önemlidir. Gerek hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) gerekse solid organ (SOT) transplantasyonu sonrasında belirli dönemlerde belirli etkenlerle enfeksiyonlar görülmektedir (Şekil 1 ve 2). HKHN sonrası, engraftman öncesi dönemde nötropenik hastada görülen bakteriler, *Aspergillus*, Herpes simplex virus, PCP sorun olabilir. Nötrofil engraftmanında 100 güne kadar olan dönemde virus enfeksiyonları önemlidir; profilaksi almayan olgularda PCP görülebilir. Yüz günden sonraki dönemde kapsüllü bakteriler, kronik graft versus

host hastalığı (GVHH) olan olgularda CMV sorun olur. Profilaktik, preemptif gansiklovir tedavileri nedeniyle CMV daha geç dönemlerde hastalık oluşturabilmektedir [16,31,33]. SOT sonrası ilk ay içinde hastane kökenli infeksiyonlar, mantar infeksiyonları önemlidir. İlk aydan 6 aya kadar olan dönemde *Aspergillus* ve PCP öne çıkar. Bu olgu grubunda özellikle yüksek doz steroid kullanımı *Nocardia* infeksiyonlarına yol açabilir. Geç dönemde toplum kökenli pnömoni etkenleri siktir. Legionella bu grupta her dönemde sorun oluşturabilir [16,39].

Pnömoninin gelişme hızı klinisyen için önemli bir bilgidir. Akut, gürültülü tablo genellikle bakteriler ve virüslerle oluşur. Ancak akciğer ödemi, pulmoner tromboemboli, alveoler hemoraji gibi infeksiyon dışı süreçler de bakteriyel pnömonileri taklit eden akut tablolar oluşturur. Subakut seyirli tablolar CMV, *Aspergillus*, kronik süreçler ise nokardiyoz ve mikobakteriyel infeksiyonları akla getirmelidir. Bazı etkenler bağışıklığın baskılanma düzeyine göre farklı tablolar oluşturabilmektedir; örneğin PCP AIDS olgularında sinsi, kronik seyirliken, diğer bağışıklığı baskılanmış hastalarda akut, hızlı seyirli tabloya neden olur [9,12].



Şekil 1. Hematopoietik kök hücre nakli sonrası akciğer infeksiyonunun gelişme zamanına göre olası etkenler



Şekil 2. Solid organ transplantasyonu sonrası akciğer infeksiyonunun gelişme zamanına göre olası etkenler

HSV: Herpes simplex virus, CMV: Sitomegalovirus, EBV: Epstein-Barr virus, VZV: Varisella zoster virus, RSV: Respiratuar sinsiyal virus

En sık belirtiler öksürük, nefes darlığı ve ateştir. Ancak bazen klinik tablo çok silik olabilir. Deri lezyonları bakteriler ve mantar infeksiyonlarını akla getirmelidir. Yaygın *Nocardia*, *Aspergillus* infeksiyonlarında deride nodüller bulunabilir. *Aspergillus*, *Fusarium*, Mukorales infeksiyonlarına invazif sinüzit eşlik edebilir. Yaygın CMV infeksiyonunda koryoretinit; *Nocardia*, *Aspergillus*, *Pseudomonas*, *Toxoplasma* infeksiyonlarında beyin abseleri görülebilir [9,14].

Basit laboratuvar incelemelerinin bu hasta grubunda fazla yararı yoktur. PCP, viral ve bakteriyel pnömonilerde hipoksemi olabilir [7,12].

Radyolojik özellikler:

Solunum sistemi ile ilgili yakınması olan bağışıklığı baskılanmış hastaya akciğer grafisi çekilmelidir.

Bağışıklığı baskılanmış hastaların akciğer infiltratlarının değerlendirilmesinde akciğer grafileri genellikle özgül değildir, etyolojiyi belirlemede yararı azdır. Fakat yeni değişiklikleri saptamak ve tedavi yanıtını izlemek açısından önemlidir [40]. Öte yandan PCP başta olmak üzere bağışıklığı baskılanmış pnömonili olguların %10'unda akciğer filmi normal çıkabilmektedir [2,41].

Bütün kısıtlılıklarına karşın akciğer filmi ile sağlanan önemli bilgiler vardır. Radyolojik infiltrat paterni klinik tablonun gelişme hızı ile birlikte ele alındığında infeksiyon etkenlerine ilişkin ayırıcı tanı listesi daraltılabilir, (Tablo 2). Infeksiyon dışı nedenlerin ayırıcı tanısında da radyolojik görünümün önemi vardır (Tablo 3) [2,7,9,12].

Akciğer grafisinde üç ana radyolojik patern izlenir: Konsolidasyon-fokal infiltratlar; nodüler lezyonlar; difüz interstisyel infiltratlar. Kavitasyon, plevra sıvısı, atelektazi, adenopati, pnömotoraks gibi diğer radyolojik bulgular ek ip uçları sağlar [2,12].

Fokal infiltratlar, özellikle akut tablo ile ortaya çıktığında bakteri pnömonilerini düşündürür. Subakut ya da kronik tablo ile ortaya çıkan fokal infiltratlarda *Aspergillus*, *Nocardia*, tüberküloz akla gelmelidir. Multifokal infiltratlar *Legionella*, *Aspergillus*, *Nocardia* ve tüberkülozda görülebilir. Konsolidasyon içinde kavitasyon nekrotizan bakteriyel pnömonilerde (gram negatifler, *S.aureus*), tüberkülozda, *Aspergillus* ve *Nocardia* infeksiyonlarında olur. Kavitasyon görülen daha nadir bakteriler arasında *Rhodococcus equi* sayılabilir. İnvazif aspergillozda plevra tabanlı kama şeklinde konsolidasyonlar ve spontan pnömotoraks da görülebilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda fokal infiltrasyon yapan infeksiyon dışı süreçler arasında pulmoner emboli ve infarktüs, radyasyon pnömonisi, BOOP, fantom tümör, primer ya da metastatik tümör, atelektazi, Kaposi sarkomu sayılabilir [2,3,9,12,23,41-43].

Akciğer grafisinde tek ya da çok sayıda nodüler lezyonlar mantar infeksiyonlarını, *Legionella*, *Nocardia* ve septik embolileri düşündürür. Mantarlardan özellikle *Aspergillus* ve *Cryptococcus* çok sayıda nodül oluşturur. (Candida ile nodül oluşumu septik emboli dışında beklenmez; ayrıca izole Candida pnömonisi pek görülmez, Candida'ya bağlı pnömoni yaygın kandidiyazın bir parçası olarak oluşur.) İnvazif aspergilloza (daha nadir olarak mukormikozise) bağlı nodüllerde, hastanın nötropeniden çıktığı dönemde "hava-hilal görünümü" ("crescent sign") ortaya çıkabilir; bu görünümü nodülün periferinde topl-

Tablo 2. Bağışıklığı baskılanmış hastada klinik seyir ve radyolojik görünümüne göre olası etkenler

Radyolojik görünüm	K L İ N İ K	
	Akut	Subakut veya sinsi
Fokal (konsolidasyon)	Bakteriyel <i>Aspergillus</i> <i>Legionella</i>	<i>Aspergillus</i> <i>Nocardia</i> <i>M. tuberculosis</i> , MAI
Nodüler veya kaviteli	Bakteriyel akciğer absesi <i>Legionella</i>	<i>M. tuberculosis</i> <i>Nocardia</i> <i>Aspergillus</i> <i>Cryptococcus</i>
Difüz (interstisyel)	CMV <i>P.jirovecii</i>	CMV <i>P.jirovecii</i> Respiratuar sinsi viral virus (RSV) Miliyer tüberküloz

Tablo 3. Radyolojik görünümüne göre olası infeksiyon dışı nedenler

Difüz	Nodüler veya Kaviteli	Fokal
Akciğer ödemi (kardiyak ya da non-kardiyak)	Malignite	BOOP
Bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni (BOOP)	Septik emboli	Radyasyon pnömoniti
Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP)	Kaposi	Pulmoner emboli ve infarktüs
Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP)	Posttransplant lenfoproliferatif hastalık	Fantom tümör
İlacı bağlı pnömonit		Primer/metastatik tümör
Lenfanjitisi karsinomatoza		Atelektazi
Alveoler hemoraji		Kaposi Sarkomu
Lösemik tutulum		
Üremik akciğer		
Radyasyon pnömoniti		

nan infarktüsle akciğer dokusu ve hifler oluşturur . Primer ya da metastatik tümörler, posttransplant lenfoproliferatif hastalık ve Kaposi sarkomu da nodüler lezyonlara neden olabilir [2,3,12,16,19,23,41-43].

Difüz infiltrasyon oluşturan mikroorganizmalar daha az sayıdadır. Bu grupta PCP ve virüsler önemlidir. PCP'de erken dönemde en sık rastlanan radyolojik görünüm difüz perihiler retiküler veya retikülonodüler lezyonlardır; buzlu cam görünümü eşlik edebilir. Sitomegalovirüs pnömonisinde de retikülonodüler patern siktir, bilateral yaygın konsolide alanlar ve plevra sıvısı da bulunabilir. Miliyer tüberkülozda lezyonlar difüzdür. Akciğer ödemi, nonspesifik interstisyel pnömoni, ilacı bağlı pnömonit, lenfositik interstisyel pnömoni, lenfanjitisi karsinomatoza, alveoler kanama, lösemik infiltrasyon, radyasyon pnömonisi, üremik akciğer difüz infiltrasyonların ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken infeksiyon dışı nedenlerdir [2,12,23,41].

Bağışıklığı baskılanmış hastaların akciğer sorunlarını değerlendirmede bilgisayarlı tomografi (BT) akciğer grafisine göre daha özgüldür, ayırıcı tanı açısından bilgi sağlama, lezyonları erken yakalama ve tanısız girişimler öncesinde lezyonları lokalize etme konusunda daha yararlıdır [40]. Febril nötropenik hastalarda ince kesit BT ile pnö-

moni bulgularının akciğer grafisine göre beş gün daha önce ortaya konduğu gösterilmiştir. Febril nötropenik hastalar ile hematopoietik kök hücre alıcılarında yapılan bir başka çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda ateş nedeni aydınlatılmamış ve akciğer grafisi normal bulunmuş hastalara BT çekilmesi önerilmiştir [44,45]. İnvazif aspergillozun BT bulguları önemlidir. Yüksek çözünürlüklü BT de (YÇBT) segmental konsolidasyon ve buzlu cam atenüasyon alanı veya halo belirtisi gösteren en az bir nodül izlenmektedir. Halo belirtisi nodülü çevreleyen düşük atenüasyon alanı olup iskemik alanı çevreleyen ödem ya da kanamaya bağlıdır. Diğer angioinvasif mantar infeksiyonları veya nokardiyozda da benzer halo belirtisi bulunabilir. İnvazif pulmoner aspergillozun karakteristik radyolojik bulguları daha çok nötropenik konak için tanımlanmıştır [19,23,41,42]. PCP de BT de buzlu cam alanları, interlobüler septal kalınlaşmalar ve bazen de özellikle üst loblarda pnömatosele benzeyen kistik lezyonlar izlenebilir. Kistik lezyonlar bulunan olgularda pnömotoraks gelişebilir [23, 41]. Sitomegalovirüs pnömonisinde BT'de çok sayıda milimetrik nodüller, buzlu cam alanları, bazen de lobar konsolidasyon alanları görülebilir [41].

ETYOLOJİYE YÖNELİK TANISAL TESTLER

BBH' de pnömoni tanısında anamnez, fizik bakı bulguları ve radyolojik incelemelerin yanısıra, invazif ya da noninvazif yöntemlerle elde edilen solunum yolları örneklerinin mikrobiyolojik ve patolojik açıdan incelenmesi önem taşımaktadır. Klinik radyolojik özelliklerin düşündürdüğü etkenlere göre bu örneklerden uygun incelemeler istenmelidir.

Mikrobiyolojik tanılamada solunum yolu örneklerinin mikroskopik direkt boyasız preparatları *Aspergillus* ve diğer mantar elemanlarının; boyalı preparatlar ise çok çeşitli mikroorganizmaların tanınmasında yararlı yöntemlerdir. Bu örneklerin bakteri, mikobakteri, virüs ve mantarlar açısından kültürleri önemlidir. Ayrıca özellikle kantitatif bakteri kültürlerinin özgül ve duyarlı yöntemler olduğu bilinmektedir. Pnömoniler sıklıkla bakteriyemi ya da fungemi ile birlikte olduğu için, bu olgulardan kan kültürü gönderilmesi de gereklidir.

Bağışıklığı baskılanmış hastalarda antikor saptanması na dayanan testler pek yararlı değildir.

Mikroskopik bakı ve kültür yöntemleri dışında mikroorganizmaya özgü antijenlerin (direkt floresan antikor, lateks aglütinasyon, radyoimmün assay, enzim immünoassay) ve nükleik asitlerin saptanması da (hibridizasyon, PCR vb) özellikle hızlı tanıda önemlidir. Örneğin Legionella enfeksiyonları tanısında idrarda Legionella antijeninin, CMV hastalığında CMV antijeninin ve kanda kantitatif CMV DNA ve mRNA'nın gösterilmesi tanı koydurucudur. *Aspergillus* için galaktomannan (*Aspergillus* antijeni), beta-D gluklan değerlidir. Beta gluklan PCP için de yararlı bulunmuştur (Tablo 4) [11,46-52].

Hematolojik maligniteli invazif aspergilloz olgularında galaktomannanın duyarlılığı oldukça iyidir. Nonnötropenik olgularda duyarlılık daha düşük olabilir; bu grupta BAL'da galaktomannanın değeri tartışılmaktadır. Belirli antibiyotiklerin (piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulonik asit) kullanımı ve diğer invazif mikozların (*Penicillium*, histoplazmoz, blastomikoz) bulunması yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir [19].

Balgam incelemesi:

Nitelikli balgam örneği 100x büyütmede, her sahada 25' ten çok nötrofil, 10' dan az epitel hücresi içermelidir. Ancak, nötropenik olgularda balgamda yeterli nötrofil görülemeyeceği unutulmamalıdır. Balgam örneği en geç iki saat içinde mikrobiyoloji ve patoloji laboratuvarlarında işleme konulmalıdır. Klinik ve radyolojik özelliklere göre Gram, Giemsa, Ziehl-Nielsen, modifiye EZN, Gomori met-henammine silver, Toluidine blue, Hematoxylene-eosin gibi boyama yöntemleri ve direkt ve indirekt floresan antikor testlerinden uygun olanlar istenmelidir. Bu hasta grubunda ayırıcı tanının çok geniş olması nedeniyle patoloji ve mikrobiyoloji çalışanları klinik ve radyolojik ipuçları konusunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir [7,9]. Örneğin nokardiyoz kuşkusu varsa, bu bilgiyi alan laboratuvar çalışanlarının yapacağı modifiye EZN ve Gram boyaması, kültür sonuçları çıkmadan erken olası tanı sağlayacaktır. Kültürde *Nocardia* kolonileri belirmeden önce en az 48-72 saat geçmesi gerekmektedir [43].

Tablo 4. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastada görülen pnömoni etkenlerin tanısında önerilen antijen ve nükleik asit testleri

	Örnek	Tanı Testi	Özellikler
<i>Legionella pneumophila</i>	İdrar	Legionella antijeni DFA;EİA	Özgüllük ve duyarlılık = %50-80
CMV	Kan	• CMV antijeni (pp65) IFA • Kantitatif CMV DNA ve m RNA	Özgüllük ve duyarlılık > %95 Özgüllük ve duyarlılık > %95
TK viral solunumsal etkenler	BAL	• TKVSE antijenleri DFA • NAT (multipleks PCR)	Özgüllük: %95 Duyarlılık: % 57-93 Özgüllük: %95 Duyarlılık: % 25-95
<i>Aspergillus</i>	Kan	• <i>Aspergillus</i> antijeni *(galaktomannan) • Betaglukan testi (≥20 pg/mL),	Özgüllük: %86-99 Duyarlılık: % 67-100 Özgüllük: %52-100 Duyarlılık: % 55-100
<i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP)	BAL Serum	• PCP antijeni İFA/DFA • Betaglukan testi (≥20 pg/mL),	Özgüllük: %94.7 Duyarlılık: 90.8 Çalışmalar sürüyor**
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Kan	Kriptokok antijeni	Özgüllük ve duyarlılık = %90

* *Aspergillus* için BAL'da antijen arama ve kantitatif nükleik asit testleri konusunda araştırmalar vardır. Özellikle non-nötropenik hastalarda BAL'da galaktomannan tayininin daha değerli olabileceği vurgulanmaktadır. Ancak kolonizasyon olasılığı da dikkate alınmalıdır.

** Kontrol ve diğer akciğer hastalıkları grubu ile PCP grubu değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (>500 pg/ml anlamlı bulunmuş).

DFA;direkt floresan antikor testi, IFA;indirekt floresan antikor testi, TKVSE:Toplum kökenli viral solunumsal etkenler, NAT:Nükleik asit amplifikasyon testi

Balgamın olası etkenlere yönelik (bakteri, mikobakteri, mantar vb) kültürleri yapılmalıdır.

Nebülizatör aracılığıyla %3'lük NaCl solutularak indüklenmiş balgam örnekleri elde edilebilir. İndüklenmiş balgam özellikle HIV hastalarında PCP tanısında işe yaramaktadır. Tüberkülozdan kuşulanılan hastalarda hasta balgam çıkarılmıyorsa veya balgam negatif ise indüklenmiş balgam örnekleri alınabilir [53]. İndüklenmiş balgamın HIV hastalarında PCP tanısı için duyarlılığı yaklaşık %70'tir; ilk test negatif çıktığında tekrarlanan indüklenmiş balgam değerlendirmelerinin tanıya pek katkısı yoktur. PCP düşünülen bir olgu HIV negatif ise başlangıçta, HIV pozitif ise bir kez alınan indüklenmiş balgam negatif çıktığında bronkoalveolar lavaj (BAL) alınması önerilmektedir [54].

Bronkoskopik Örnekler:

Bronkoalveolar lavaj:

Olası etkenlerin çoğu (bakteri, mikobakteri, fungus) için uygun materyal sağlanması, tüm laboratuvarlar için yeterli materyal elde edilebilmesi ve maliyetinin düşük olması nedeniyle en sık uygulanan bronkoskopik örnekleme yöntemidir.

Bronkoskopi sırasında hipoksemi gelişebileceği için oksijen desteğine karşın PaO₂ düzeyi 60mmHg'nin üzerine çıkarılmayan hastalarda riskli olabilir. Gerekli minimum trombosit sayısı alınacak örnek türüne göre değişirse de 20.000'in üzerinde trombosit olan hastalarda bronkoskopi ve lavaj yapılabilir. Daha düşük trombosit değerleri olduğunda trombosit süspansiyonu verilebilir.

Bakteriyolojik incelemelerde kantitatif kültür yapılmalı, anlamlılık için eşik değer $\geq 10^4$ cfu/ml kabul edilmelidir (yalnızca bronkoskopik ya da endotrakeal aspirasyon materyeli alındığında bu değer, 10^6 cfu/ml dir). Ancak, klinik kuşkunun çok yüksek olduğu durumlarda ve antibiyotik kullanan olgularda BAL için eşik düzeyin 10^3 cfu/ml'ye inebileceği belirtilmiştir [55,56]. Difüz lezyonlarda işlem orta loptan, lokalize olanlarda, görüntüleme yöntemleriyle en yoğun tutuluş saptanan bölgeden yapılmalıdır.

Pro-BAL tek kullanımlık kateterle yapılır, alınan materyelin kantitatif kültüründe eşik değer $> 10^3$ cfu/ml olarak kabul edilmektedir [7,56,57].

BAL'da yeni mikrobiyolojik incelemelerle tanı konusunda da gelişmeler vardır. Bunlar arasında Pneumocystis PCR ve *Aspergillus* Antijeni en çok umut veren yöntemlerdir [58].

Korunmalı Fırçalama (Protected specimen brush, PSB):

Tek kullanımlık kateterle yapılır. Öncelikle bakteriyel bir etken düşünülen ve trombosit sayısı $50000/\text{mm}^3$ ün üzerinde olan olgularda yapılmalıdır. Bronkoskop materyel alınacak segmentten daha proksimalde tutularak kontaminasyon önlenmelidir. Fırça önce steril koşullarda, Gram boyalı preparat hazırlamak amacıyla steril bir lama yayılmalı ve hemen steril bir makasla 1cc Ringer laktat solüsyonu içeren tüpün içine kesilmeli ve mikrobiyoloji laboratuvarına hızla ulaştırılması sağlanmalıdır. Kantitatif kültürde eşik değer $\geq 10^3$ cfu/ml olarak kabul edilmelidir [57,59].

Transbronşiyal biyopsi (TBB):

Bronkoskopik yöntemler içinde en invazif ve en yüksek morbiditeye sahip olan yöntemdir. Her olguda yarar

ve zarar hesabı yapılarak uygulanmalıdır. Difüz lezyonlarda alt loptan, lokalize infiltrasyonlarda ilgili bölgeden 4-6 biyopsi örneği alınmalıdır. Yüksek komplikasyon oranı nedeniyle orta loptan alınmaması önerilmektedir. Mümkünse floroskopi altında yapılmalıdır. Hasta seçiminde BAL için belirtilen önkoşullara ek olarak trombosit sayısının $70000/\text{mm}^3$ ün üzerinde olmasına dikkat edilmelidir; serum kreatinin değeri 3mg/dl 'nin üzerinde olduğunda TBB'den kaçınılmalıdır [53,59,60]. Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilecek örnekler alkol veya formol yerine serum fizyolojik içerisine alınmalıdır.

Transtorasik İğne Aspirasyonu:

Periferik yerleşimli infiltrasyonların ayırıcı tanısında kullanılabilir [53,59].

Açık Akciğer Biyopsisi (AAB)-Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi: (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery, VATS)

Her iki yöntem de tanisal yaklaşımın son basamağını oluşturur. İşlem öncesinde klinisyen, mikrobiyolog ve patoloğun katıldığı hasta başı toplantısında tanı ve ayırıcı tanının tartışılması tanisal verimliliği arttıracaktır. Her iki yöntemde de tanisal verimlilik %90'ın üzerindedir. Minör komplikasyon oranı %2-20 düzeyinde, mortalite %1 in altındadır. INR / PTZ / kanama zamanı beklenenin %150 sinden fazla olmamalı, trombosit sayısı $100.000/\text{mm}^3$ ün üzerinde olmalıdır. Yüksek riskli olgularda daha güvenli bir yöntem olması nedeniyle TBB'ye tercih edilmelidir.

Viseral 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 [61-65].

Her iki yöntemle elde edilen materyel steril kaba alınmalı, mikrobiyoloji ve patoloji laboratuvarlarına hızlı transportu sağlanmalıdır.

TEDAVİ

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, genel olarak, immünoşüpresif tedavinin antimikrobiyal tedaviyle birlikte sürdürülmesi tercih edilir; ancak, pnömoninin ciddiyeti ve başlanan antimikrobiyal tedaviye erken yanıt dikkate alınarak immünoşüpresif tedavide hastaya göre değişiklikler yapılabilir. Malign hastalıklara bağlı kemik iliği tutulumu olan ve bu nedenle nötropeni gelişen hastalarda infeksiyon varlığı ve şüphesi hastanın kanser kemoterapisi almasını engelleyici bir faktör olarak düşünülmemelidir.

Nötropenik olan ve akciğer infiltrasyonun saptanan hastalardaki tanı ve tedavi yaklaşımı şekil 3'te, nötropenik olmayan ve akciğer infiltrasyonun saptanan hastalardaki tanı ve tedavi yaklaşımı şekil 4'te görülmektedir. Etkene yönelik tedaviler Tablo 5 de özetlenmiştir.

Bu hasta grubunun kliniğinin hızla değişme olasılığı nedeniyle çok yakın izlemi gerekir.

Tedavi seçiminde ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Renal toksisite riskinin artması nedeniyle, sisplatin, amfoterisin B, siklosporin, vankomisin ve aminoglikozidlerin kombinasyonundan, mümkünse kaçınılmalıdır. Organ nakli alıcılarında, siklosporin ve takrolimus düzeyleri, sitokrom p-450 sistemi ile ilişkili ilaçlardan etkilenmektedir [66].

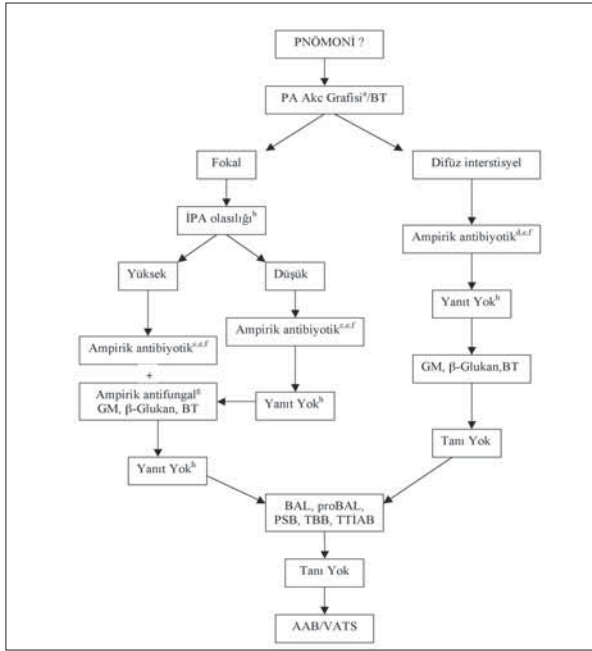
Tablo 5. Bağışıklığı Baskılanmış Hastada gelişen pnömonilerin tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlar

Etken veya Endikasyon	Antimikrobiyal Tedavi (doz, süre)	Yorum
Ampirik Antipsödomonal Tedavi	Antipsödomonal sefalosporin Sefepim 8-12 saatte bir 1-2 gr Seftazidim 3 x 2 gr Karbapenemler İmipenem 4 x 500 mg Meropenem 3 x 1 gr Betalaktam-betalaktamaz inhibitörü Piperasilin- tazobaktam 4 x 4.5 gr Sefoperazon-sulbaktam 3 x 1-2 gr Antipsödomonal kinolonlar Siprofloksasin 2 x 400 mg Levofloksasin 1 x 750 mg Aminoglikozitler Gentamisin 5-7 mg/kg/gün Amikasin 15 mg/kg/gün Netilmisin 6.5 mg/kg/gün	Psödomonaslara yönelik ampirik tedavi planlanırken o bölge/ünitedeki direnç durumu mutlaka dikkate alınmalıdır. Betalaktam ajanların yanına aminoglikozit eklenmesi yaygın bir uygulamadır. Ancak bu kombinasyonun tedavi başarısını artırdığı, direnç gelişimini azalttığına ilişkin kanıtlar yetersizdir. Hasta ağır sepsis/ septik şokta ise veya çoklu dirençli psödomonas olasılığı yüksek ise tedaviye aminoglikozit eklenebilir. Aminoglikozitlerin nefrotoksik etkisi, vankomisin, amfoterisin B ve siklosporin gibi nefrotoksik ilaçlarla birlikte kullanıldığında belirgin olarak artar. Aminoglikozitler günde tek doz olarak uygulanmalıdır.
Ampirik Antifungal Tedavi	Konvansiyonel AmfoB 1-1.2 mg/kg/gün Lipozomal AmfoB 1-5 mg/kg/gün AmfoB lipid kompleks 5 mg/kg/gün Caspofungin 70 mg/gün ilk gün, 50mg/gün Vorikonazol 2 x 6mg/kg ilk gün, 2 x 4 mg/kg/gün idame. Itrakonazol 2 x 200 mg İV	Konvansiyonel AmfoB'nin nefrotoksik etkisi infüzyon öncesi ve sonrasında 500cc %0.9 NaCl infüzyonu ile azaltılabilir. Böbrek fonksiyonları bozuk olan kişilerde kullanılmamalıdır. AmfoB'nin A.terreus'a etkisi yetersizdir. Bu türün neden olduğu infeksiyonlarda kullanılmamalıdır. Vorikonazol İPA tedavisinde birinci seçenek tedavi ajanıdır. Ancak ampirik tedavide ruhsatlı değildir. Vorikonazolün tablet formu 2 x 200 mg dozda kullanılabilir. Oral biyoyararlanımı yeterli olmayabilir. Buna bağlı tedavi başarısızlıkları bildirilmektedir. Serum düzeyi takibi yapılarak verilmesi önerilir. Vorikonazolün İV formu siklodekstrin içerdiğinden kreatinin klirensi 50ml/dk'nın altında olan hastalarda oral form tercih edilmelidir. Caspofungin ampirik antifungal tedavide endikedir. Ancak İPA tedavisinde ruhsatlı değildir. Vorikonazol ve caspofungin İPA'nın kurtarma tedavisinde endikedir. Triazolollerle caspofungin kombinasyonunun sinerjik etkili olduğu, invitro çalışmalar ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili olgu bildirimleri vardır. Ancak bu yaklaşımı destekleyecek kanıt değeri yüksek klinik veri yoktur. İtrakonazolün IV formu ülkemizde yoktur.
Aspergillus türleri	Vorikonazol 2 x 6mg/kg ilk gün, 2 x 4 mg/kg/gün idame. Konvansiyonel AmfoB 1-1.2 mg/kg/gün Lipozomal AmfoB 1-5 mg/kg/gün AmfoB lipid kompleks 5 mg/kg/gün Caspofungin 70 mg/gün ilk gün, 50mg/gün idame. Mikafungin, Anidulafungin, Posakonazol aspergillus türlerine etkilidir ancak henüz ülkemizde onaylı değildirler.	Vorikonazolün İV formu siklodekstrin içerdiğinden kreatinin klirensi 50ml/dk'nın altında olan hastalarda oral form tercih edilmelidir. Caspofungin ampirik antifungal tedavide endikedir. Ancak İPA tedavisinde ruhsatlı değildir. Vorikonazol ve caspofungin İPA'nın kurtarma tedavisinde endikedir. Triazolollerle caspofungin kombinasyonunun sinerjik etkili olduğu, invitro çalışmalar ve hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili olgu bildirimleri vardır. Ancak bu yaklaşımı destekleyecek kanıt değeri yüksek klinik veri yoktur. İtrakonazolün IV formu ülkemizde yoktur.
Mukormikoz	Posakonazol 2 x 400 mg po (yemeklerle) Liposomal AmfoB 5 mg/kg/gün Konvansiyonel AmfoB 1-1.5 mg/kg/gün	Zygomycetes'lerin neden olduğu akciğer infeksiyonları hızlı ve ölümcül seyirlidir. Zgomikoz tedavisi cerrahi debridman ve sıkı glisemi kontrolünü içermelidir. Posakonazol aç karna alınırsa pozoloji: 4 x 200 mg. Ülkemizde bulunmamaktadır. Zgomikoz tedavisinde AmfoB'ye üstündür

Fusarium	Vorikonazol 2 x 6mg/kg ilk gün, 2 x 4 mg/kg/gün idame. Konvansiyonel AmfoB 1-1.2 mg/kg/gün Lipozomal AmfoB 1-5 mg/kg/gün AmfoB lipid kompleks 5 mg/kg/gün Posakonazol 2 x 400 mg	Fusarium türlerinin neden olduğu infeksiyonların seyrinde fungemi ve buna bağlı ciltte nodüler tutulumlar sık görülür.
Cryptococcus neoformans	Flukonazol 400 mg/gün po veya İV 2-6 ay Konvansiyonel AmfoB 0.5-0.8 mg/gün İV Itrakonazol 200-400 mg/gün oral solüsyon	Flukonazol tek başına AmfoB'den üstündür. Ağır olgularda yanıt alınana kadar AmfoB verilip idamede flukonazol tercih edilebilir. Itrakonazol solüsyon formu ülkemizde yok.
Pneumocystis jirovecii	TMP-SMZ 10-20 mg/kg/gün Klindamisin 4 x 300-450 mg + primakin po (15mg/gün baz) Atovaquone 2 x 750 mg/gün oral susp.	Oda havasında PaO ₂ <70mmHg olan hastalara prednizolon (2 x 40 mg ilk 5 gün, 2 x 20 mg ikinci 5 gün, 2 x 10 mg 11gün) verilmektedir. Ağır olgularda TMP-SMZ tedavisine caspofungin eklenmesinin iyi sonuç verdiğini bildiren olgu sunumları var.
Nocardia türleri	TMP-SMZ 15mg/kg/gün TMP dozunda ilk 4 hafta, 10 mg/kg/gün TMP dozunda 5 ay İmipenem 4 x 500 mg + Amikasin 1 gr/gün Seftriakson 2 gr/gün + Amikasin 1 gr/gün Linezolid 2 x 600 mg po	Akciğer nokardiyozu saptanan hastalarda mutlaka kranial görüntüleme yapılmalıdır. Tedavi başarısı immün baskılanmanın ortadan kalkması ile paraleldir. Tedavi lezyonlar kaybolana kadar sürdürülmelidir. Linezolidin Nocardia türlerine in-vitro etkinliği çok yüksektir. Özellikle beyin tutulumu ile seyreden ve diğer tedavilerden fayda görmeyen hastalarda kullanılabilir. Yan etkileri uzun dönem kullanımını kısıtlamaktadır.
Rhodococcus equi	Standart bir tedavi protokolü henüz yoktur. Eritromisin, imipenem, vankomisin, rifampisin, florokinolonlar, aminoglikozitler İn-vitro güçlü etki gösterirler.	Direnç gelişimi riski nedeniyle tedavide penisilinler kullanılmamalıdır. Tedavi mutlaka iki veya üç ajanla (kombine) olmalıdır. Semptom ve bulgular tamamen kaybolana kadar (en az 2 ay) devam etmelidir.
CMV	Gansiklovir 2 x 5mg/kg/gün 14-21 gün ardından valgansiklovir 900 mg/gün po 3 hafta Foskarnet 3 x 60 mg/kg veya 2 x 90 mg/kg 14-21 gün ardından 90-120 mg/gün 3 hafta Cidofovir 5mg/kg haftada bir kez 2 hafta, ardından 5 mg/kg 15 günde bir.	Foskarnet ve cidofovir nefrotoksite riski yüksek ilaçlardır. Bol hidrasyon ve böbrek fonksiyonlarının yakın takibi gerekir. Her iki ilaç da ülkemizde bulunmamaktadır.
Solunum virusları		
Respiratuar Sinsityal Virus (RSV)	Ribavirin aerosolize veya İV RSV Ig (artık üretilmiyor) Ribavirin + palivizumab (palivizumab;RSV Ig yerine kullanılan, RSV'ye karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur) Aerosolize ribavirin solüsyonu (60mg/ml toplam 2g) hazırlanıp 2 saat süreyle günde üç kez, 10-14 gün uygulanır. Farklı doz ve süreler de bildirilmektedir.	RSV transplant hastalarında en sık pnömoni yapan solunum virusudur. Tedavide ribavirinin etkinliği tartışmalıdır. Ribavirinin aerosolize formu bu endikasyonla onaylıdır. İV form da etkindir ancak yan etkileri nedeniyle tedavi kesilmesi sıktır. Aerosolize ribavirin için özel nebulizatör gerekir. Teratojen olduğundan gebe sağlık çalışanları temas etmemelidir.

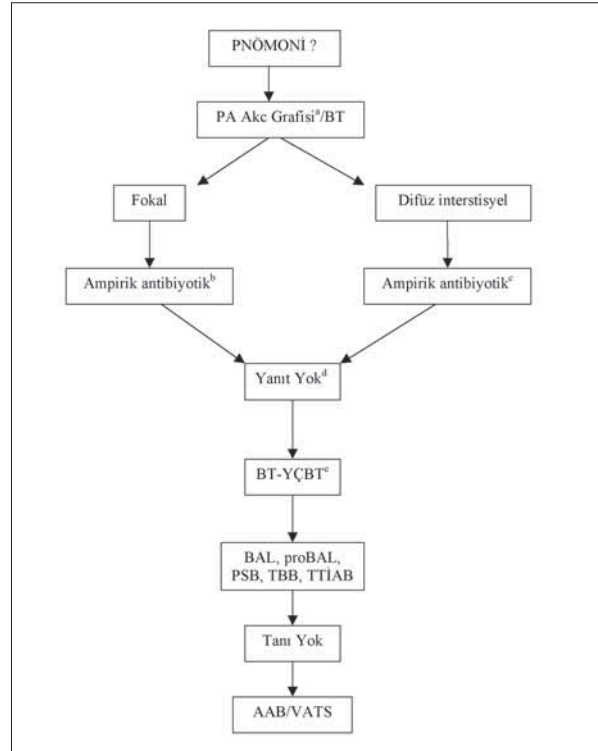
Influenza	Oseltamivir 2 x 75 mg 5 gün po Zanamivir 2 x 5mg inhalasyonla Ribavirin aerosolize (ağır hastalara, oseltamivir ile kombine edilerek) Adamantanlar (amantadin, rimantadin) yaygın direnç nedeniyle kullanılmamalıdır.	İlk 48 saat içinde tedavi başlanmalıdır. Tedaviye ne kadar erken başlarsa sonuç o kadar iyi olur. Zanamivir KOAH ve astım hastalarında bronkospazma neden olabilir.
Parainfluenza	Ribavirin aerosolize	İnfluenza infeksiyonunun S.aures başta olmak üzere bakteriyel pnömoni gelişme riskini artırdığı unutulmamalı. Sekonder bakteriyel infeksiyon için dikkatli olunmalı. Ribavirinin iyileşme ve sağ kalıma etkisi tartışmalıdır. Ancak başka bir tedavi seçeneği olmadığından ciddi infeksiyonu olan hastalarda kullanılabilir.
Adenovirus	Cidofovir 5mg/kg haftada bir kez 2 hafta, ardından 5 mg/kg 15 günde bir. Her cidofovir infüzyonundan 3 saat önce, 3 ve 9 saat sonra 1.25gr probenecid uygulanır.	Özellikle Hematolojik kök hücre nakli yapılan hastalarda mortal seyrettiğinden, tedavi bu hasta grubuna önerilir. Diğer immüsupressif hastalar tedavisiz yakın takip edilebilir.

İPA: İnvaziv pulmoner aspergillozis, TMP-SMZ: Trimetoprim-sulfometoksazol, AmfoB:Amfoterisin B



Şekil 3. Nötropenik Hastada pnömoni tanı ve tedavi yaklaşımı

- a: PA akciğer grafisi normal saptanan hastalarda BT çekilmelidir.
b: İPA (İnvaziv pulmoner aspergillozis): nötrofil sayısı <100/mm³ olması, nötropeni süresinin 10 günden uzun olması veya hastanın hemoptizi, plöretik ağrı semptomlarının olması durumunda İPA olasılığı yüksektir.
c: Balgam, varsa plevral sıvı ve kan kültürleri alındıktan sonra antiödomonal etkili beta-laktam antibiyotik başlanmalı.(tdv seçenekleri ve dozları için bkz.: tablo 5)
d: Balgam, varsa plevral sıvı ve kan kültürleri alındıktan sonra antiödomonal etkili beta-laktam + kotrimoksazol başlanmalı. Özellikle PCP kuşkusunda, ampirik tedavi öncesi BAL alınması doğru tanı ve tedavi için kritik önemdedir. Tedavinin başlanması ile birlikte BAL'ın tanı değeri belirgin olarak düşer.
e: Hasta hipotansif veya şokta ise, MRSA ile kolonize ise, takip edildiği üniteye dirençli gram pozitif bakterilerle infeksiyon sıklığı yüksek ise, gram pozitif bakterilere bağlı klinik olarak dökümanite edilmiş infeksiyon var ise (kateter çıkış yerinden pürülan akıntı vb) glikopeptid veya linezolid eklenmesi düşünülebilir. Uzun süre kortikosteroid tedavisi alan hastalarda Legionella infeksiyonu akla gelmelidir.
f: Antiödomonal beta-laktam ile tek ajanlı tedavi aminoglikozitli kombinasyonlar kadar etkilidir. Hastada ağır sepsis veya septik şok varsa veya dirençli gram negatif bakteri infeksiyonu düşünülüyorsa tedaviye aminoglikozit eklenebilir.
g: Ampirik ve etkene yönelik antifungal tedavi için bkz.: tablo 5
h: Yanıt yok: Tedavi altında klinik ve radyolojik kötüleşme olması veya kliniği stabil hastada ateşin 5-7 günlük tedaviye rağmen devam etmesi. Hasta nötropeniden çıkma aşamasında ise klinik durumda kötüleşme olmaksızın radyolojik bulguların paradoksal olarak kötüleşebileceği unutulmamalıdır



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

- a: PA akciğer grafisi normal saptanan hastalarda BT çekilmelidir.
b: Bu olgular alta yatan hastalığı olan toplum kökenli pnömoni hastalar gibi değerlendirilmeli ve ampirik tedavi beta-laktam + makrolid şeklinde düzenlenmelidir. Pnömoni hastanede gelişmiş ise hastane kökenli pnömoniler için geçerli öneriler uyulmalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisinden önce balgam, plevral sıvı (varsa) ve kan kültürleri alınmalıdır. Erken dönemde BAL alınması da düşünülmelidir.
c: Balgam, plevral sıvı (varsa), kan kültürleri ve hastanın durumu uygunsa BAL alındıktan sonra kinolon/makrolid + kotrimoksazol kombinasyonu önerilir. Hastanın PCP profilaksisi alıp almaması, CMV veya Legionella infeksiyonu için riskli grupta olup olmaması, antimikrobiyal tedavi alıp almadığı ve organ alıcısı ise infeksiyonun zamanı (şekil 1 ve 2), rejeksiyon veya GvHD varlığı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları göz önünde bulundurulmalıdır.
d: Yanıt yok: Tedavi altında klinik ve radyolojik kötüleşme olması veya kliniği stabil hastada ateşin 5-7 günlük tedaviye rağmen devam etmesi.
e: İnvaziv pulmoner aspergilloz bulguları (hemoptizi, plöretik ağrı) veya yakın zamanda uzamış/derin nötropeni öyküsü varsa invaziv girişimden önce ampirik antifungal tedavi eklenmesi önerilir

Tablo 6. BBH'de solunum yolları infeksiyonlarının önlenmesi

İnfeksiyon	Korunma yaklaşımları
Pnömonokok pnömoni	Pnömonokok aşısı
Grip	Yıllık influenza aşısı Salgın durumlarında aşılanmamış olgularda amantadin, rimantadin veya oseltamivir ile profilaksi
Tüberküloz	İlaç profilaksisi için metne bakınız
PCP	TMP-SMX (oral) ile profilaksi (metne bakınız)
CMV pnömonisi	Gansiklovir ile profilaksi Preemptif tedavi yaklaşımları Seronegatif organ alıcıları için CMV seronegatif organ ve kan ürünleri kullanılması
Legionella pnömonisi	Kaynağın bulunması, su kaynakları ile ilgili infeksiyon kontrol yöntemlerinin uygulanması
Aspergilloz	Onarım ve tadilat süreçlerinde uygun önlemler alınması, bitkilerin hastane ortamında bulundurulmaması. Allojeneik kök hücre nakil alıcılarının saatte en az 12 kere havası değişen, HEPA filtreli odalarda takip edilmesi.
Kriptokokkoz	Antifungal profilaksi (metne bakınız) Güvercinlerden (dışkılarında) uzak durulması

Tablo 7. CD4+ hücre sayılarına göre olası pulmoner infeksiyon etkenleri ve diğer pulmoner tutulumlar

Her CD4 seviyesinde	Mycobacterium tuberculosis Toplum kaynaklı pnömoniler <i>S.pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Legionella spp.</i> <i>S. aureus</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>E.coli</i> Serratia marcescens Diğer gram negatifler İnfluenza A ve B <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>
CD4<200/mm ³	<i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Nocardia spp.</i> Kaposi sarkomu Lenfoma
CD4<100/mm ³	Lenfositik intersitisyel pnömoni <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Mycobacterium. kansasii</i> <i>Penicillium marneffeii</i> <i>Rhodococcus equi</i> <i>Toxoplasma gondii</i>
CD4<50/mm ³	Aspergillus türleri <i>M. avium-intracellulare</i> CMV

Antibakteriyel tedavi süresi, pnömoninin toplumdaki ya da hastanede edinilmiş olmasına göre, ateş düşmesinden itibaren, en az, sırasıyla 7 ve 14 gündür. Derin nötropenisi olan hastalarda nötrofil sayısının tedavi kesilmeden önce $500/mm^3$ 'ün üstüne çıkması tercih edilir. Fakat uzamış nötropenisi olan hastalarda nötropeninin süresi uzayacaksa; hastanın infeksiyon bulguları kaybolmuş, kültürler negatifleşmiş ve hastanın kliniği iyi durumdaysa nötrofiller bu düzeyin üzerine çıkmadan da tedavi kesilebilir. Ancak bu durumda hastanın yakından izlenmesi gereklidir [67].

PaO_2 düzeyi 70 mmHg'nın altında olan ya da P(A-a) O_2 gradienti 35 mmHg'dan yüksek olan P.jirovecii pnömonisi olan olgularda, 5 gün 80 mg, 5 gün 40 mg, ve tedavi sonlanana dek 20 mg/gün prednizolon tedaviye eklenmelidir [6].

Tüberküloz saptanan olgularda standart ulusal tedavi protokolü uygulanmalıdır. Bu olgu grubunda 6 ay yerine 9 ay tedavi düşünülmelidir.

Tüberküloz dışı mikobakteriler için standard bir protokol yoktur. Üreyen etkene ve antibiyogram sonucuna göre tedavi planlanır.

KORUNMA

Korunmanın temelini, el yıkama başta olmak üzere, genel infeksiyon kontrol önlemleri oluşturur. Korunma önerileri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Erişkin BBH'de canlı aşı yapılması kontrendikedir.

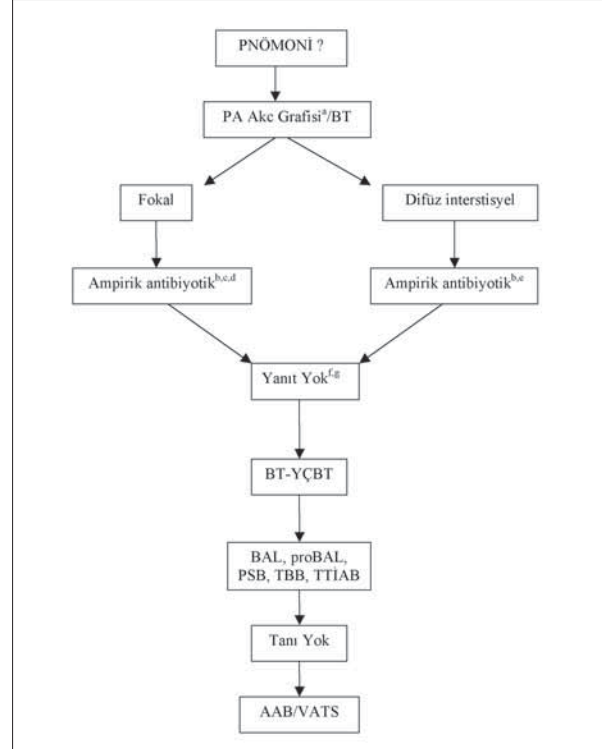
Pnömonokok aşısı ile ilgili uygulama önerileri olgu gruplarına göre değişiklik göstermektedir. Hastanın altta yatan hastalıklarına, asıl hastalığına ve tedavisine göre değişiklikler söz konusudur. BBH'da immünizasyon şeması bu rehberin kapsamı dışındadır.

P. jirovecii profilaksisi CD4+ lenfosit sayısı $200/mm^3$ 'ün altında olan veya CD4 / total lenfosit oranı 1:5 in altında olan ya da CD4+ hücre sayısına bakılmaksızın açıklanamayan ateş veya oral kandidiyazisi olan HIV (+) olgularda primer korunma amacıyla, PCP geçirmiş olgularda ise sekonder korunma amacıyla TMP 5 mg/kg/gün'e eşdeğer dozda kotrimoksazol verilmelidir. En az 3 ay süre ile CD4 düzeyi 200'ün üzerinde tutulan hastalarda profilaksi kesilebilir. Transplant alıcılarında aynı dozun haftada iki kez uygulanması yeterlidir. Özellikle kronik GVHH'da, steroid kullanan olgularda profilaksinin bir yıla dek devam etmesi ve yaygın kronik GVHH'larda, bir yıldan sonra da sürdürülmesi önerilmektedir. Böbrek nakli alıcılarında, bu uygulama 6-12 ay sürdürülmektedir.

Allogeneik hematopoietik kök hücre alıcılarında, indüksiyon kemoterapisi alan akut lösemilerde itraconazol (iv-oral suspansiyon formu) veya posakonazol ile aspergillus yönelik primer profilaksi önerilmektedir [68,69]. Daha önceki nötropenik atak sırasında invazif mantar infeksiyonu geçirmiş olanlarda yeniden nötropeni geliştiğinde sekonder antifungal profilaksi düşünülmelidir [68,70].

CMV için preemtif tedavi, bir tarama testi ile virüs saptanan semptomsuz olguya antiviral tedavi verilmesidir. Preemtif tedavide gansiklovir veya foskarnet kullanılabilir.

Bağışıklığı baskılanmış olgularda tüberkülin deri testi 5mm ve üzeri çıktığında $300mg/gün$ INH ile 9 ay latent tüberkülozinfeksiyonu tedavisi uygulanmalıdır. INH verilemeyen olgularda 4 ay rifampisin kullanılabilir [71,72]. Bu



Şekil 5. HIV (+) hastada akciğer infeksiyonuna yaklaşım algoritması

- a: PA akciğer grafisi normal saptanan hastalarda BT çekilmelidir.
b: Ampirik antibiyotik tedavisinden önce balgam, indüklenmiş balgam, plevral sıvı (varsa) ve kan kültürleri alınmalıdır. Erken dönemde BAL alınması da düşünülmelidir. Alınan solunum örneğinde, rutin incelemelerin yanı sıra PCP ve mikobakterilere yönelik bakteriyolojik incelemeler yapılmalıdır.
c: Bu olgular altta yatan hastalığı olan toplum kökenli pnömonili hastalar gibi değerlendirilmeli ve ampirik tedavi geniş spektrumlu beta-laktam (seftriakson veya sefotaksim) + makrolid veya tek başına solunum kinolonu şeklinde düzenlenmelidir. Pnömoni hastanede gelişmiş ise hastane kökenli pnömoniler için geçerli önerilere uyulmalıdır.
d: CD4 <100/mm³ ise önceden geçirilmiş Pseudomonas infeksiyonu öyküsü veya nötropeni varsa, gram negatif bakteriler ve Pseudomonas gözönünde bulundurulmalıdır.
e: Kinolon/makrolid + kotrimoksazol kombinasyonu önerilir.
f: Yanıt yok: Tedavi altında klinik ve radyolojik kötüleşme olması veya kliniği stabil hastada ateşin 5-7 günlük tedaviye rağmen devam etmesi.
g: Bu aşamaya kadar istenmedi ise, CMV DNA veya antijenemi tayini, serumda kriptomakoz antijen testi ve Legionella infeksiyonu tanısına yönelik üriner antijen testleri istenmelidir

hasta grubuna son yıllarda anti-TNF ilaç kullanan hastalar eklenmiştir. Bu olgu grubunda akciğer dışı tüberkülozun sık görülmesi, tanının genellikle geç konması ve buna bağlı olarak mortalitenin yüksek olması latent tüberküloz infeksiyonu tedavisini daha da önemli kılmaktadır.

Transplant alıcılarında, INH'in siklosporin ile anlamlı etkileşiminin olmadığı, güvenle kullanılabilirliği; buna karşılık, INH ile latent tüberküloz tedavisi almayıp tüberküloz gelişen hastaların da başarıyla tedavi edildiği ve tüberküloza bağlı olarak mortalitenin artmadığı bildirilmiştir [73]. Yine allogeneik kök hücre alıcılarında PPD bakılmaksızın latent tüberküloz tedavisi verilenlerde hiç tüberküloz gelişmediği; sadece PPD pozitif olanlara latent tüberküloz infeksiyonu tedavisi verilmesi veya hiç bir olguya tedavi verilmemesi durumlarında tüberküloz gelişebildiği ancak bu olguların tedavilerinin sorunsuz tamamlandığı saptanmıştır [74]. Hepatit B ve C infeksiyonu veya taşıyıcılığı olan veya çok sayıda hepatotoksik ilaç kullanan

olgularda latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi uygulanması bireysel olarak ve risk-yarar değerlendirmesi yapılarak sınırlandırılabilir. Diğer yandan, AIDS' li olgularda tüberküloz gelişmesinin HIV enfeksiyonu sürecini hızlandırdığı ve mortaliteyi anlamlı düzeyde olumsuz etkilediği bilinmektedir ve bu nedenle, tüberkülin testi pozitif olan AIDS' li hastalara latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi önerilmektedir [75].

Son yıllarda tüberkülin deri testine alternatif testler gelişmiştir. Bunlar içinde en önemlisi interferon-gama araştırmasına dayanan testlerdir. Quantiferon-TB, TSPOT-TB gibi bu testler in vitro olarak çalışılmaktadır. Tüberkülin deri testine göre daha duyarlı daha özgül oldukları bildirilmektedir. Bu testlerle ilgili olarak daha çok latent tüberküloz tanısına odaklanıldıysa da aktif tüberküloz tanısı, aktif tüberkülozun öngörülebilmesi, BCG ile *M.tuberculosis* etkisinin ayrılabilmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi gibi konularda değeri de araştırılmaktadır [76-78]. Tüberkülozdan kuşku edilen bağışıklığı baskılanmış olgularda (malign hastalık, bağışıklığı baskılayan tedavi, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, HIV) Quantiferon-TB 2G testinin tüberkülin deri testinden daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Ancak bu olgu gruplarından bağışıklığı baskılayıcı ilaç kullananlar ve altta yatan hastalığa bağlı lenfopenisi olanlarda Quantiferon test sonuçlarının belirsiz çıkması nedeniyle bu olgu gruplarında testlerin dikkatle yorumlanması gerektiği bildirilmiştir [79].

Not: AIDS'li olgular bu raporda kapsamlı olarak ele alınmamıştır. Sadece bu olgu grubuna yaklaşım algoritması (Şekil 5) ve CD4+ hücre sayısına göre sık görülen etkenler tablosu (Tablo 7) eklenmiştir.

Bu rapor, 2002 yılında, Özlem ÖZDEMİR (Başkan), Levent TABAK (Sekreter), Hamdi AKAN, Şule AKÇAY, Murat AKOVA, Gökhan AYGÜN, Zeynep GÜLAY, Abdullah SAYINER, Mehmet Şükrü SEVER, Yeşim TAŞOVA, Ayşe YÜCE, Ayşın ZEYTİNOĞLU'ndan oluşan çalışma grubunun hazırladığı raporun güncellenmesiyle hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

- Rano A, Agusti C, Sibila O, Torres A. Pulmonary infections in non-HIV immunocompromised patients. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:213-7.
- Leung AN., Muller NL. Pulmonary Disease in the Immunocompromised Host (Non-AIDS) In: *Pulmonary and Cardiac Imaging. Lung Biology in Health and Disease* 1997;103:19-40.
- Shorr AF, Susla GM, O'Grady NP. Pulmonary infiltrates in the non-HIV infected immunocompromised patient: Etiologies, diagnostic strategies, and outcomes. *Chest* 2004;125:260-71.
- Joos L, Chhajed PN, Wallner J, et al. Pulmonary infections diagnosed by BAL: A 12-year experience in 1066 immunocompromised patients. *Respiratory Medicine* 2007;101:93-7.
- Aronchick JM. Pulmonary Infections in Cancer and Bone Marrow Transplant Patients. *Semin Roentgenol* 2000; 35:140-51.
- Quadri TL., Brown AE. Infectious Complications in the Critically Ill Patient with Cancer. *Semin Oncology* 2000;27:335-46.
- Baughman RP. The Lung in the Immunocompromised Patient. *Respiration* 1999;66:95-109.
- Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:87-9.
- Escamilla R, Hermant C. Pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir Mon* 1997;3:189-208.
- Catarrala J., Roson B., Fernandez-Sevilla A., Alcaide F., Gudiol F. Bacteremic Pneumonia in Neutropenic Patients with Cancer. Causes, Empirical Antibiotic Therapy, and Outcome. *Arch Intern Med* 1998;158:868-72.
- The committee for The Japanese Respiratory Society guidelines in management of respiratory infections. Pneumonia in immunosuppressed patients. *Respirology* 2004;9:25-9.
- Cunha BA. Pneumonias in the Compromised Host. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:591-612.
- Cunha BA. Community-Acquired Pneumonia *Med Clin North Am* 2001;85:43-77.
- Giamarellou H., Antoniadou A. Infectious Complications of Febrile Leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-82.
- Tokat Y, Kılıç M, Kürşat S, Ok E, Sayiner A, Tanil V, Başçı A. Tuberculosis after renal transplantation. *Transplantation Proc* 1996;28:2353-4.
- Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and Hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:22-48.
- Kürşat S, Ok E, Zeytinoğlu A, Tokat Y, Saydam G, Cirit M, Akççek F. Nocardiosis in Renal Transplant Patients. *Nephron* 1997;75:370-1.
- Verwey PE, Denning DW. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Invasive Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 1997;18:203-15.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
- Minamoto GY, Rosenberg AS. Fungal Infections in Patients with AIDS. *Med Clin North Am* 1997; 81: 381-409.
- Segal BH, Walsh TJ. Current approach to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:707-17.
- Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM. An official ATS workshop summary: recent advances and future directions in Pneumocystis pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:655-64.
- Franquet T, Gimenez A, Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patients. *Eur J Radiol* 2004;51:130-8.
- Joos L, Tamm M. Breakdown of pulmonary host defense in the immunocompromised host. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:445-8.
- Zeytinoğlu A, Erensoy S, Çoker A, Bilgiç A, Günhan C. Böbrek transplantasyonu alıcılarında sitomegalovirus enfeksiyonu. *Mikrobiyol Bül* 1994;28:160-5.
- Camps M, Pumarola T, Moreno A, Cervera C, Perelló R, Torres A, Jiménez de Anta MT, Marcos MA. Virological diagnosis in community-acquired pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2008;31:618-24.
- Imakita M, Shiraki K, Yutani C, Ishibashi-Ueda H. Pneumonia caused by rhinovirus. *Clin Infect Dis* 2000;30:611-2.
- Mosser AG, Brockman-Schneider R, Amineva S, Burchell L, Sedgwick JB, Busse WW, Gern JE. Similar frequency of rhinovirus-infectible cells in upper and lower airway epithelium. *J Infect Dis* 2002;185:734-43.
- Limper AH. Chemotherapy-induced lung disease. *Clin Chest Med* 2004;25:53-64.
- Cordier JF. Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 2006;28:422-46.
- Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996;109: 1066-77.
- Chan CK., Hyland RH., Hutcheon MA. Pulmonary Complications Following Bone Marrow Transplantation. *Clin Chest Med* 1990;11:323-32.
- Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 2004; 25:189-201.

34. Özdemir Kumbasar Ö., Arat M., Koç H., Alper D. Kemik iliği Transplantasyonuna Bağlı Bronşiyolitisi Obliterans. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001;49:471-6.
35. Ecdar T., Sever MŞ., Yıldız A., et al. Kaposi Sarcoma After Renal Transplantation in Turkey. *Clin Nephrology* 1998.
36. Ulubay G, Gorek A, Akçay Ş, Gullu I. How would you manage a rare cause of haemoptysis? *Breathe* 2006; 3:203-5.
37. Nguyen Q., Estey E., Raad I., et al. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem. *CID* 2001;32:539-45.
38. Öner-Eyüboğlu F, Karacan Ö, Akçay Ş, et al. Invasive pulmonary fungal infections in solid organ transplant recipients: A four-year review. *Transplant Proc* 2003;35:2689-91.
39. Simon DM, Levin S. Infectious complications of solid organ transplantations. *Inf Dis Clin North Am* 2001;15:521-48.
40. Pecham D., Elliot M.W. Pulmonary infiltrates in the immunocompromised: diagnosis and management. *Thorax* 2002;57(suppl 2): ii3-ii7.
41. Franquet T. Imaging of pulmonary infections: trends and algorithms. *Eur Respir Mon.* 2004;30:51-75.
42. Soubani A, Chandraseker PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002;121:1988-99.
43. Martinez R, Reyes S, Menendez R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14:219-27.
44. Heussel C.P., Kauczor H., Heussel G., et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR* 1997;169:1347-53.
45. Heussel C.P., Kauczor H., Heussel G., et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:796-805.
46. Chamilos G, Kontoyiannis DP. Defining the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2006;44:S163-72.
47. Corias, M.T., Aguilar, J.C., Garcia, M.L., Casas, I., P´erez-Brena, P. Simultaneous, detection of 14 respiratory viruses in clinical specimens by two multiplex reverse transcription nested-PCR assays. *J. Med. Virol.* 2004;72:484-95.
48. Puppe, W., Weigl, J.A.I., Aron, G., et al. Evaluation of a multiplex reverse transcriptase PCR ELISA for the detection of nine respiratory tract pathogens. *J. Clin. Virol.* 2004;30: 165-174.
49. Syrmis, M.W., Whitley, D.M., Thomas, M., et al. A sensitive, specific, and cost-effective multiplex reverse transcriptase-PCR assay for the detection of seven common respiratory viruses in respiratory samples. *J. Mol. Diagn.* 2004; 6: 125-31.
50. Marty FM, Koo S, Bryar J, Baden LR. 2007. (1->3) Beta-D-glucan assay positivity in patients with Pneumocystis (carinii) jiroveci pneumonia. *Ann Intern Med.* 147:70-2.
51. Procop GW, Haddad S, Quinn J, et al. 2004. Detection of Pneumocystis jiroveci in respiratory specimens by four staining methods. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3333-5.
52. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et al. Serum indicators for the diagnosis of Pneumocystis pneumonia. *Chest* 2007; 131:1173-80.
53. Santamara J, Mangino DA, Stover DE. The lung in the immunocompromised host: diagnostic methods. *Respiration* 1999;66:481-90.
54. Wang Y, Doucette S, Qian Q, Kirby JE. Yield of primary and repeat induced sputum testing for Pneumocystis jiroveci in human immunodeficiency virus positive and negative patients. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1582-4.
55. Kollef MH. New approaches to diagnosis of VAP. *Infect Med* 1997;14:364-79.
56. Souweine B., Veber B., Bedos JP. et al. Diagnostic accuracy of protected specimen brush and BAL in nosocomial pneumonia. Impact of previous antimicrobial treatments. *Crit Care Med* 1998;26:236-44.
57. Bjerrmer L, Rust M, Heurlin N, Rennards S, Klech H. The clinical use of BAL in patients with pulmonary infections. *Eur Respir Rev* 1992;2:106-13.
58. Hohental U, Itala M, Salonen J et al. Bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with haematological malignancy-value of new microbiological methods. *Eur J Haematol* 2005;74: 203-211.
59. 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 Editore, Bologna, Italy, 1996:617-24.
60. 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
61. Jaffe JP, Maki DG. Lung biopsy in the immunocompromised patients. *Cancer* 1981;48:1144-53.
62. Crawford SW, Hackman RC, Clark GJ. Open lung biopsy diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates after marrow transplantation. *Chest* 1988;94:949-53.
63. 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.
64. 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.
65. Bernard A and the Thorax Group. Resection of pulmonary nodules using video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1996;61:202-5.
66. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
67. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
68. Martens JA, Frere P, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients *EJC Supplements* 2007;5:43-8.
69. Cornely OA, Martens J, Wluston DJ, et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
70. Sipsas NV, Kontoyiannis OP, Clinical Issues Regarding Relapsing Aspergillosis and the Efficacy of Secondary Antifungal Prophylaxis in Patients with Hematological Malignancies. *CID* 2006;42:1584-91.
71. A Joint Statement of the American Thoracic Society and Center for Disease Control and Prevention (CDC) Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:221-47.
72. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı Türkiye’de Tüberkülozün Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara 2003:58-9.
73. Sayiner A., Ece T., Duman S., et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999;68:1268-71.
74. Budak-Alpdogan T., Tangün Y., Kalayoğlu-Besisik S., et al. The frequency of Tuberculosis in Adult Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients in Turkey. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2000;6:370-4.
75. Beck JM., Rosen MJ., Peavy HH. Pulmonary Complication of HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2120-6.
76. Çelik Ü, Kocabaş E, Tüberküloz tanısında yeni bir yöntem: İnterferon-gama araştırmasına dayanan testler. *Tüberküloz ve Toraks* 2007;55:108-17.
77. Kang YE, Lee HY, Hwang SS, et al. Usefulness of whole-Blood Interferon-γ assay and Interferon-γ enzyme-linked immunospot assay in the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Chest* 2007;132:959-965.
78. Pai M, Riley LW, Colford JM. Interferon-γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:761-76.
79. Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, et al. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2007;30:945-50.