

Bağıışıklığı Baskılanmış Hastalarda Pnömoni

Orhan Arseven

Giriş

Bağıışıklığı baskılanmış hastaların lokal ve sistemik immün defans mekanizmalarında oluşan yetersizlik, akciğerleri, inhale edilen mikroorganizmalara karşı korumasız duruma getirmektedir. Bu mikroorganizmalara karşı gelişen defansta en önemli rolü alveoler makrofajlar üstlenmiştir. Polimorf nüveli lökositler, mikroorganizmaların dokulara invazyonunu önleyen diğer önemli hücre grubunu oluştururlar. Özellikle bu iki tip hücrenin sayısında azalma veya fonksiyonlarında bozulmanın olduğu bağıışıklığı baskılanmış hastalar, akciğer enfeksiyonlarına karşı yüksek risk altındadırlar. Başka IgG ve IgA olmak üzere immünooglobülin eksiklikleri, kompleman protein düzeyinde azalma, siliyer fonksiyonlarda bozulma veya kemoterapi sonrası trakeobronşiyal mukozada gelişen hasar, lokal defansın zayıflamasına ve dolayısıyla akciğer enfeksiyonlarına neden olan diğer faktörlerdir.

İnfeksiyon ve infeksiyon dışı komplikasyonlar, bağıışıklığı baskılanmış hastalarda önemli morbidite nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (Tablo 1). Bu komplikasyonlar immünosüpresyonun çeşidi, derecesi ve süresi ile ilgili olarak değişmektedirler. Örneğin, kemoterapi altındaki lenfomalı hastalarda enfeksiyonlar en sık akciğerlerde gelişmekte ve infeksiyon yönünden ana mortalite nedeni pnömoni olarak bildirilmektedir (1). Kemik iliği transplantasyonundan sonra interstisyel pnömoni gelişme oranı % 55'lere ulaşmaktadır (2,3).

Bu hastalarda birçok yayında % 45'lere ulaşan yüksek mortalite hızları bildirilmektedir (4). Hatta HIV ile infekte popülasyonda birden fazla ilaca dirençli tüberküloza yakalananlarda ya da kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda gelişen *Aspergillus* gibi mantar enfeksiyonlarında mortalite hızı % 80'e ulaşabilmektedir (5). Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni gelişiminde, olağan ajanlar yanında fırsatçı mikroorganizmaların da sık olarak rol alması erken tanı açısından birçok zorluk yaratmaktadır. Bu nedenle mortalitenin azaltılmasında; erken laboratuvar tanı olanaklarının bulunmadığı veya bunlarla sonuç alınmadığı durumlarda ampirik tanı ve tedavi yaklaşımı önem kazanmaktadır. Bu yazıda, ülkemiz şartlarını da göz önüne alarak ön planda ampirik tanı ve tedavi algoritmalarının aktarılması hedeflenmiştir.

Tanı Yaklaşımı

Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda akciğer problemi geliştiğinde, genellikle karşımızda ateşi ve akciğer grafisinde infiltrasyonu gözlenen bir hasta bulunur. Hastalar genellikle öksürük ve nefes darlığından yakınır. Ayırıcı tanıda öncelikle Tablo 1'de görülen non-infeksiyöz nedenlerin hatırlanması gereklidir. Ateş ve akciğer infiltrasyonu ile karşımıza çıkan bağıışıklığı baskılanmış hastaların yaklaşık 1/3'ünde infeksiyon dışı nedenler saptanmaktadır (6,7). Bunlar içinde özellikle radyasyon pnömonisi ve kan transfüzyonu sırasında veya ilk 24 saatte lökoaglutininlere bağlı olarak gelişen reaksiyonlar, klinik ve radyolojik olarak akciğer enfeksiyonunu taklit edebilirler. Kalp yetersizliğine bağlı akciğer ödemi, radyolojik olarak erken interstisyel fazda *Mycoplasma* veya virus pnömonisi, geç alveoler dolma fazında ise *Pneumocystis carinii* ve sitomegalovirus (CMV) pnömonisi görüntüsü vererek yanılgıya neden olabilir.

Bağıışıklığı baskılanmış bir hastada gelişen ateş, her zaman mevcut bir infeksiyonun göstergesi olmaz. Radyasyon pnömonisi, sitotoksik ilaçlara bağlı akciğer hastalığı ve non-spesifik interstisyel pnömonilerde ateş, inflamatuvar bir cevap olarak görülebilir. Hodgkin hastalığı veya Hodgkin dışı lenfoma gibi alta yatan malignitelere de bağlı olarak da ateş saptanabilir.

Bağıışıklığı baskılanmış hastaların akciğer problemlerinde hikaye, fizik muayene, rutin laboratuvar incelemeleri ve akciğer grafisi genellikle olası etyolojiler hakkında fikir verir; fakat hekim tarafından yapılan bu klinik değerlendirme ile sıklıkla yanlış sonuçlar alınmaktadır. Bunun başlıca nedenleri, bilinen bir etyolojinin bu hastalarda atipik seyirli olması, fırsatçı etkenlerin devreye girmesi, nadir görülen etyolojilerin söz konusu olması veya bakteriyel pnömoni ve konjestif kalp yetersizliğine bağlı akciğer ödemi gibi birden fazla olayın birlikte bulunabilmesidir.

Bu hastalarda immün yetmezliğin tipinin, şiddetinin, süresinin ve seyrinin bilinmesi etyolojik ayırıcı tanıda, çoğu invazif olan tanı yöntemlerinin uygun olarak seçilmesinde ve ampirik tedavinin düzenlenmesinde yararlı olmaktadır. Örneğin, lenfoma, organ transplantasyonu ve yüksek doz kortikosteroid kullanımı gibi hücresel immünitinin yetersizliğine yol açan durumlarda akciğer enfeksiyonlarına viruslar (özellikle CMV), *P.carinii*, *Nocardia*, *Cryptococcus* ve *Legionella* gibi ajanlar yol açmaktadır. Buna karşılık nötropenisi ön planda olan bağıışıklığı baskılanmış hastalarda, Gram-negatif çomaklar, *Staphylococcus aureus*, *Candida*, *Aspergillus* ve *Mucor* gibi etkenlere karşı predispozisyon bulunur. Hipogammaglobülinemili olgularda akciğer enfeksiyonlarından pnömokok ve *Haemophilus influenzae* gibi kapsüllü bakteriler sorumludur (Tablo 2) (8).

Organ transplantasyonu nedeniyle azatioprin veya vaskülit nedeniyle siklofosamid kullanan hastalarda genellikle şiddetli nötropeni gelişmez. Nötrofil sayısı uzun süreli ilaç kullanımına rağmen 500-750/mm³ civarındadır. Bu hastalarda bakteriyel pnömoni gelişme riski, malignite nedeniyle yoğun kemoterapi uygulanan ve nötrofil sayıları haftalarca 100/mm³'ün altında kalan hastalardan belirgin olarak düşüktür. Benzer şekilde fonksiyonel kompleman, antikor ve lenfosit düzeyleri de pnömoni riskini etkiler. Immün yetmezliğin şiddeti sirkülan nötrofil, immünooglobülin ve CD4 lenfosit sayımları ile belirlenebilir. IgG düzeyi 200 mg/dl'nin altına indiğinde infeksiyon riski belirgin olarak yüksektir. Benzer şekilde HIV enfeksiyonunda sirkülan CD4 lenfosit sayısı 800-1200/mm³ iken fırsatçı infeksiyon riski olmamasına karşılık, bu sayı 250-500/mm³ iken orta derecede risk, 100/mm³'ün altına indiğinde yüksek risk söz konusudur (Tablo 3) (9). Immün yetmezliğin seyrinin bilinmesi, ayırıcı tanı, ampirik tedavi seçimi ve profilaksi uygulamalarında yol gösterici olmaktadır. Örneğin, kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanların doz ve farmakokinetik özelliklerine göre, oluşabilecek nötropeninin şiddeti ve seyri tahmin edilebilmektedir. Hatta kombine immünosüpresif tedavi uygulanan transplantasyonlu hastalarda bile bu tahmin yapılabilir. Hazırlanan doğal seyir şemaları, hangi sürelerde hangi etyolojilere bağlı enfeksiyonların gelişebileceği ve predispozan risk faktörleri konusunda yararlı bilgiler vermektedir (Tablo 4). Böbrek transplantasyonu olan hastalarda CMV pnömonisi en sık 1-6. aylar arasında görülür (10,11). Radyasyon pnömonisi radyoterapi bitiminden itibaren sekiz hafta içinde gelişir. Bu süre, 4000 rad'ın üzerinde uygulanan her 1000 rad için bir hafta kısaldır (12). Löse-

Tablo 1. Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Akciğer Komplikasyonları Nedenleri (15)

İnfeziyöz	Noninfeziyöz	Nedeni Bilinmeyen
Bakteri		
<i>Staphylococcus aureus</i>	Akciğer ödemi	Nonspesifik interstisyel pnömoni (veya organize pnömoni)
Gram-negatif basil	Sitotoksik ilaca bağıli akciğer hasarı	<i>Nocardia</i> türleri
<i>Legionella</i> türleri	Radyasyon pnömonisi/fibrozu	
	Lökostaz	
Virus	Lökoaglutinasyon reaksiyonu	
Sitomegalovirus (CMV)	Alltaki tümörde yayılım	
Herpes simplex virusu (HSV)	Lösemik hücre lizisi	
Adenovirus	Akciğer kanaması	
Varisella-zoster virusu (VZV)		
Parainfluenzavirus		
Mantar		
<i>Cryptococcus neoformans</i>		
<i>Aspergillus</i> türleri		
Mukormikoz etkenleri		
<i>Candida</i> türleri		
Mikobakteri		
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		
Parazit		
<i>Pneumocystis carinii</i>		
<i>Strongyloides stercoralis</i>		
<i>Toxoplasma gondii</i>		

mi tedavisi sırasında lösemik hücre lizisine bağıli olarak görülebilen difüz interstisyel infiltrasyon, genellikle tedavinin ilk 4 günü içinde gelişir (13). Bleomisin tedavisine bağıli interstisyel pnömoni, doza bağıli olarak genellikle total 150 mg'ın üzerindeki kullanımlarda görülür (14). Lökoaglutinin reaksiyonları, ani olarak transfüzyon sırasında dakikalar içinde veya sonrası saatler içinde gelişerek radyolojik olarak akciğer ödemi görüntüsü verir.

Bağıli baskılanmış hastaların akciğer infeksiyonlarının gelişim hızı da etkenlere göre farklılık gösterir. *P. carinii*, bakteri (özellikle Gram-negatif çomak, *S. aureus* ve *Legionella*), CMV ve *Aspergillus* pnömonilerinde radyolojik ve klinik olarak hızlı progresyon görülür. CMV ve *Aspergillus* pnömonileri subakut olarak da seyredebilirler. Buna karşılık *Nocardia*, *Cryptococcus* infeksiyonları ve tüberküloz haftalar veya aylar içinde metastatik tümör yayılımı veya radyasyon pnömonisi gibi non-infeziyöz akciğer problemlerini taklit ederek çok yavaş gelişebilir.

Fizik Muayene

Bağıli baskılanmış hastalarda fizik muayene bulguları tanı açısından yanıltıcı olabilir. Ciddi dispne ve hipoksemi bulunan, radyolojik olarak difüz infiltrasyon gözlenen hastalarda bile normal oskültasyon bulguları saptanabilir veya tek tük inspiyum sonu ince raller duyulur. Özellikle nütropenik hastalarda infeksiyona karşı gelişen inflamatuvar cevap yetersiz olduğundan, beklenen fizik muayene bulguları saptanmaz. Bu nedenle bağıli baskılanmış hastaların yalnızca fizik muayene bulgularına göre değerlendirilmesi ciddi hatalara neden olabilir.

Buna karşılık bazen akciğer grafisinde infiltrasyon görülmeden önceki dönemde oskültasyon bulguları saptanabilir. Hızlı yayılım gösteren akciğer infiltrasyonlarında plevral frotman duyulması, daha çok viral bakteriyel ve fungal (genellikle *Aspergillus*) infeksiyon lehinedir. Tüm olumsuzluklara rağmen akciğer infeksiyonunun şiddetini göstermede fizik muayene bulguları radyolojik bulgulardan daha değerlidir. Özellikle dakikadaki solunum sayısı, progresyonun izlenmesinde değerli bir muayene kriteridir.

Başta viral etkenler olmak üzere mantarlar, *Legionella* ve *Mycoplasma* gibi atipik bakteriyel pnömoni

etkenleri ve *Mycobacterium tuberculosis* ekstrapulmoner tutulumu bağıli bulgular verebilir. Bu bulguların fizik muayene sırasında saptanması, ayırıcı tanıda oldukça değerlidir. Difüz, bilateral akciğer infiltrasyonu bulunan bağıli baskılanmış bir hastanın fizik muayenesinde ciddi konjestif kalp yetersizliği bulgularının saptanması, hastayı gereksiz bir akciğer biyopsisinden kurtarabilir.

Akciğer Radyografisi

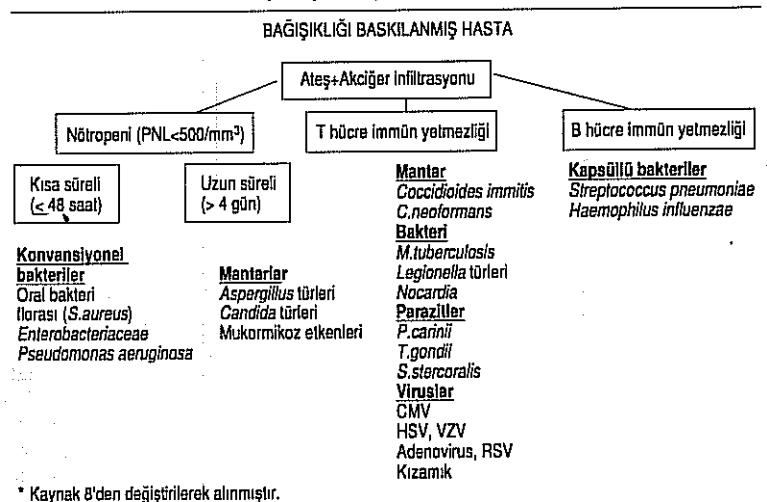
Akciğer infiltrasyonunun tipi, etken patojenlerin ayırıcı tanısında oldukça yararlı olmasına rağmen hiçbir zaman patognomonik değildir (Tablo 5). Lokalize akciğer konsolidasyonları daha çok bakteriyel pnömoni, *Aspergillus* infeksiyonu ve mukormikoz lehine değerlendirilir. Difüz alveoler infiltrasyonlarda, ön planda *Legionella* pnömonisi ve toksoplazmoz ve

daha nadir olarak fulminan aspergilloz veya mukormikoz düşünülmelidir. Kaviteli veya kavitesiz nodüler lezyonlardan daha çok mantarlar (aspergilloz, mukormikoz, koksidioidomikoz, kriptokokoz) sorumludur. Kaviter lezyonlar tüberküloz, nokardiyo, mantar infeksiyonları ve Gram-negatif veya anaerop etkenlere bağıli nekrotizan pnömonilerde gözlenir. İnterstiyel infiltrasyonlar, *P. carinii* pnömonisi (PCP)'nde ve CMV, herpes simpleks virusu (HSV), varisella zoster virusu (VZV) gibi virus pnömonilerde görülür. Miliyer infiltrasyon, tüberküloz ve koksidioidomikoz lehine değerlendirilmelidir. Radyolojik paternler, bağıli baskılanmış hastaların akciğer infeksiyonlarının ayırıcı tanısında erken dönemde daha yararlıdır. Hasta hekime geç dönemde başvurmuş ise, radyolojik görüntüler farklı olabilir ve radyolojik algoritmaların tanıya katkısı azalır. İnfeksiyon dışı akciğer problemlerine ait radyolojik özellikler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Laboratuvar

Bağıli baskılanmış hastalarda gelişen pnömonilerde fırsatçı ajanların da etyolojide yer alması nedeniyle balgam incelemesi,

Tablo 2. İmmünoşüpresyon Tipine Göre Patojenlerin Dağılımı*



* Kaynak 8'den değiştirilerek alınmıştır.

Tablo 3. HIV-Pozitif Hastalarda CD4 Sayısı ile Klinik Bulgular Arasındaki İlişki (9)

	Sirkülan CD4 Sayısı (µl'de)			
	> 500	500-200	< 200	< 50
Asemptomatik	■			
Kaposi sarkomu	■			
Aleş, terleme, kilo kaybı		■		
Tüylü lökoplazi		■		
Oral, özofageal kandidiyaz		■		
Tüberküloz		■		
<i>Pneumocystis carinii</i> pnömonisi			■	
Kriptokokoz			■	
Demans			■	
Toksoplazmoz				■
<i>Mycobacterium avium/intracellulare</i> infeksiyonu				■
Sitomegalovirus infeksiyonu				■
Ölüm				■

kan kültürü ve serolojik yöntemler ile tanı elde edilmesi güçleşir. Özellikle nötropenik hastalarda çoğunlukla inceleme için yeterli balgam örneği de sağlanamaz. Buna karşılık ağır klinik tabloların hızla ilerlemesi nedeniyle hastalar gecikmeyi tolere edemezler. Zaman kaybı, aynı zamanda hastaya invazif tanı yöntemlerinin uygulanmasını da engelleyebilir.

Akut bakteriyel ve mikobakteriyel pnömonilerin ve PCP'nin tanısında balgam incelemesi değerlidir. *Aspergillus* infeksiyonlarının tanısında balgam incelemesi, kolonizasyon-invazif aspergilloz ayırımı yapılamadığından yetersiz sonuç verir. Deri testlerinin immün yetmezlikli hastalarda fazla yararı yoktur. Sirkülan antijen veya spesifik antikor tayinleri (immünofluoresan antikor, kompleman fiksasyonu, lateks aglutinasyonu, ELISA teknikleri); CMV, *Cryptococcus* ve *Legionella* gibi patojenlerin tanısında kısmen yararlıdır. İmmünodifüzyon veya kontrimünelektroforez teknikleri *Aspergillus* infeksiyonlarında, gaz-sıvı kromatografisi tekniği invazif *Candida* infeksiyonlarında kullanılabilir. *Cryptococcus*, *P. carinii* ve *Legionella* için immünofluoresans teknikleri de dahil olmak üzere spesifik boyama tekniklerinden yararlanılır.

Tüm hastalarda balgam ve kan kültürleri rutin olarak yapılmalıdır. Fırsatçı mantar, virus ve bakteriler için spesifik besiyerlerinden yararlanılabilir. Özellikle fırsatçı ajanların besiyerlerinde üretilmesi için geçen sürelerin de bilinmesi gereklidir. Bu süreler ortalama olarak *Legionella* için 3-5 gün, *Nocardia* için 5 gün-4 hafta, *Cryptococcus* için 4-7 gün ve bazı suşlar için 4-6 hafta, *Aspergillus* ve *Mucor* için 1-2 hafta, *Candida* için 1-14 gün ve CMV için 2-10 gün, bazen 6 haftadır (15). *P. carinii*'nin kültürü henüz mümkün değildir.

İnvazif Tanı Yöntemleri

Bağışıklığı baskılanmış hastaların akciğer infiltrasyonlarına hikaye, fizik muayene, akciğer grafisi ve rutin laboratuvar incelemeleri ile spesifik tanı konulması oldukça zordur. Prospektif bir çalışmada kan-balgam kültürü ve serolojik incelemeler ile bu durumdaki 80 hastadan 8'inde (% 10) spesifik tanı elde edilebilmiştir (16). Bağışıklığı baskılanmış hastaların bakteriyel infeksiyonlarında orofaringeal kontaminasyon nedeniyle balgam incelemeleri yanıltıcı olabilmektedir. Bu durumun önlenmesi amacıyla veya balgam çıkaramayan hastalarda, potansiyel ciddi komplikasyonlarına rağmen tecrübeli kişilerce perkütan transtrakeal aspirasyon uygulanabilir. Konvansiyonel bakteriyel infeksiyonların tanısında çok değerli olan bu yöntem ile *Pneumocystis* ve *Aspergillus* tanıları da konulabilmektedir. Bu tek-

nikle alınabilen yalancı pozitif sonuçlar trakeobronşiyal kolonizasyona bağlıdır. Geçmiş yıllarda daha sık kullanılan bu yöntem yerine, günümüzde daha çok bronkoskopik steril kateter sistemleri (korunmuş fırçalı kateter) ile bronşiyal fırçalama tekniği kullanılması ve alınan materyalin kantitatif kültürlerinin yapılması sonucu % 60-100 oranında pozitif tanı elde edilmektedir (17-19).

Fiberoptik bronkoskopi tekniklerinin kullanılması ile özellikle fırsatçı akciğer infeksiyonlarının spesifik tanılarında önemli derecede artış sağlanmıştır.

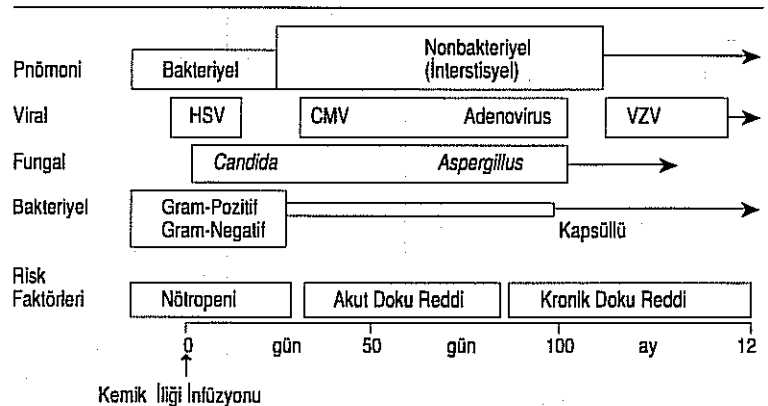
Bronkoalveoler lavaj (BAL) ve transbronşiyal forseps biyopsisi yöntemlerinin sağladığı pozitif tanı oranları, mevcut akciğer problemine göre değişmektedir. Difüz akciğer infiltrasyonlarında, örneğin PCP veya pulmoner hemoraji durumlarında pozitif tanı oranı % 80-95 civarında olmaktadır. Buna karşılık ilaca veya radyasyona bağlı pnömoni tanılarında transbronşiyal biyopsi materyalleri non-spesifik bulgular verebildiğinden, açık akciğer biyopsisi ile daha büyük doku parçalarına gerek duyulmaktadır.

Transbronşiyal forseps biyopsisi ile 25-50 civarında alveol elde edilebilirken, BAL örneği ortalama 1 000 000 kadar alveoli yansıtmaktadır. Biyopsilere göre çok daha güvenli olan BAL, intübe ve pozitif basınçlı mekanik ventilasyon altındaki hastalara bile pnömotoraks ve bronkoplevral fistül riski olmadan rahatça uygulanabilmektedir. Hemoraji riski biyopsilerden çok daha azdır. AIDS'li hastalarda PCP tanısında BAL'ın sensitivitesi tek başına % 90'ın üzerindedir. Difüz akciğer infiltrasyonu bulunan 97 bağışıklığı baskılanmış hastada yalnız BAL ile spesifik tanı oranı % 66 bulunmuştur (20).

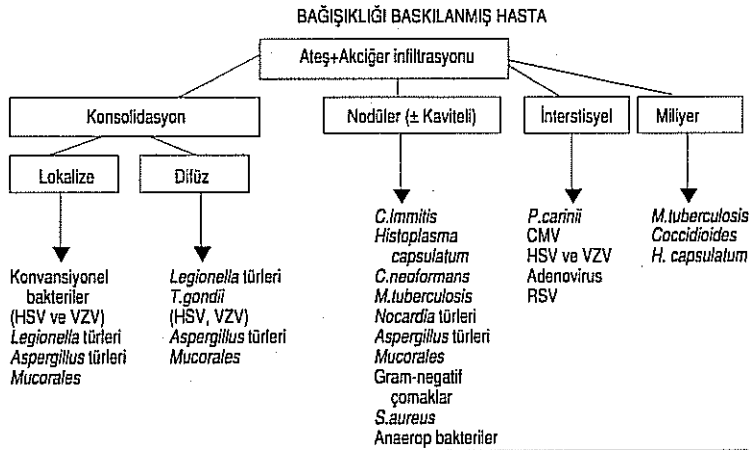
Fırsatçı infeksiyonu kanıtlanan (*Pneumocystis*, CMV, *Aspergillus*, *Cryptococcus* ve mikobakteri) 46'sının 38'inde (% 83) lavaj sıvısının incelenmesi ve kültürleri ile pozitif tanı elde edilmiştir. Lavaj sıvısında, yeni teknik olan nükleik asid problemleri ile in situ hibridizasyon sonucu CMV ve *Legionella* infeksiyonu tanıları konulabilmektedir (21,22). BAL işlemi sırasında gelişebilecek oksijen desatürasyonunun oksimetre ile izlenmesi, en sık karşılaşılan bu komplikasyonu engeller.

Bağışıklığı baskılanmış hastaların akciğer sorunlarında transbronşiyal forseps biyopsisi ile spesifik etyolojik tanı oranı ortalama % 30-50 civarında olup, bu rakam *Pneumocystis*, mantar ve virus gibi infeksiyöz etyolojiler için daha da yükselmektedir (15,23,24). Bağışıklığı baskılanmış hastaların akciğer infiltrasyonlarında transbronşiyal biyopsi materyali % 20-40 olguda non-

Tablo 4. Kemik İliği Transplantasyonu Sonrası Predispozan Risk Faktörleri ve Olası İnfeksiyon Etkenleri (30)



Tablo 5. Akciğer İnfiltrasyon Tiplerine Göre Olası Patojenlerin Dağılımı (8)



spesifik interstisyel pnömonit (NIP) veya organize pnömoni gibi non-spesifik sonuçlar vermektedir. Birçok spesifik infeksiyöz ve neoplastik hastalıkta primer hastalıklı bölgelerin komşuluğundaki alanlarda bu tip non-spesifik inflamatuvar değişiklikler oluşmaktadır. Bu durumlarda biyopsi materyali için açık akciğer biyopsisi gerekebilir.

Açık akciğer biyopsisi veya torakoskopik akciğer biyopsisi ile spesifik etyolojik tanı, yaklaşık % 60-70 civarındadır. Açık biyopsi özellikle akciğerdeki nodül, kitle ve kaviteli lezyonlarda yüksek sonuç vermektedir. Difüz lezyonlarda transbronşiyal biyopsi tercih edilmelidir. Transbronşiyal biyopsi uygulanan 44 hematolojik maligniteli hastada spesifik tanı % 23, açık biyopsi uygulanan 25 kişilik benzer grupta tanı oranı % 44 bulunmuştur (25). Aynı çalışmada altta solid tümürlü olan hastalarda spesifik tanı oranları iki tip biyopsi için sırasıyla % 29 ve % 94 olarak saptanmıştır. Hematolojik hastalarda tanı oranlarının düşük olması, özellikle nötropenik dönemlerde uygulanan ampirik antibiyotik tedavilerine bağlanmaktadır. Aynı çalışmada açık akciğer biyopsisi ile organ transplantasyonlu hastalarda % 87, çeşitli tipteki lösemili hastalarda % 40 spesifik tanı elde edilmiştir (26,27). Daha yüksek sonuç vermesine karşılık açık akciğer biyopsisinin komplikasyonları transbronşiyal biyopsiye göre çok yüksektir. Açık biyopsi uygulanan 988 bağışıklığı baskılanmış hastada komplikasyon oranları % 8-20, majör komplikasyon % 3 ve mortalite % 1 olarak bulunmuştur (28). Sonuç olarak, klinisyen özellikle bronkoskopik değerlendirme ile tanı konulamayan veya non-spesifik bulgu elde edilen hastalarda ampirik tedaviyi sürdürmenin riskleri ile açık biyopsinin morbidite ve mortalitesini terazinin kefelerine koymak durumundadır. 22 numaralı iğneler ile uygulanan perkütan ince iğne aspirasyonu periferik, fokal ve özellikle kaviteli lezyonlarda iyi sonuç vermektedir. Bir çalışmada 17 mantar ve *Nocardia* infeksiyonundan 16'sına bu yöntemle tanı konulduğu bildirilmiştir (29).

Tanı ve Tedaviye Genel Yaklaşım

Bağışıklığı baskılanmış hastaların akciğer sorunlarına yaklaşımda tek bir algoritmanın uygulanması mümkün değildir. Hikaye, fizik muayene, radyoloji ve başlangıç laboratuvar bulguları ile spesifik tanı konulamadığında, hastayı izleyen hekim invazif tanı yöntemleri ve ampirik tedavi seçenekleri ile karşı karşıya kalmaktadır. Hasta invazif işlemleri tolere edemeyecek durumda ise ampirik tedaviden başka çare kalmamaktadır. Bağışıklığı baskılanmış hastaların akciğer infiltrasyonlarında ampirik tedavi ile invazif işlemlerin sağkalım üzerindeki etkisini karşılaştıran yeterli sayıda prospektif çalışma yapılmamıştır. Ampirik tedavide birden fazla ilaç kullanımının yarattığı olumsuzluklar ve tedaviye başarı-

sız olma riskinin, invazif tanı yöntemlerinin morbidite ve mortalite riskleri ile karşılaştırılarak her hasta için ayrı karar vermek gerekir.

Özellikle bakteriyel ve septik çok riski altındaki nötropenik hastalarda klinik ve radyolojik bulgular ile bakteriyel infeksiyon olasılığı ekarte edilemiyor ise, hemen ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Bağışıklığı baskılayan hastalık, PCP görülme olasılığı yüksek bir hastalıkta ve uygun bir klinik tablo ve bilateral difüz infiltrasyon söz konusuysa hemen ampirik tedaviye başlanmalıdır. Bu durumda, örneğin CMV veya non-infeksiyöz neden gibi ikinci bir olasılığın ekarte edilebilmesi için kontrindikasyon olmadıkça 24-48 saat içinde BAL ve transbronşiyal biyopsi ile akciğer örnekleri alınması gereklidir. Bu tip lezyonlarda fiberoptik bronkoskopik yöntemlerle non-spesifik tanı şansı % 50 civarında olduğundan kar-zarar hesabı yapılarak açık akciğer biyopsisi uygulaması tartışılmalıdır (15). Doğrudan ilk biyopsi işlemi olarak torakotomi ile açık biyopsi yapılması önerilen durumlar, [1] oksijen tedavisine rağmen hipoksemik olan veya fiberoptik bronkoskopide kooperasi olmayan hastalar; [2] baştan itibaren örneğin sitotoksik ilaç kullanımına bağlı pnömonit gibi transbronşiyal biyopsi ile non-spesifik sonuç verme olasılığı yüksek hastalar; [3] klinik durumu hızla bozulan ve ilk biyopsi ile en kısa zamanda sonuç alınma zorunluğu olan hastalardır.

Lokalize infiltratlar sıklıkla bakteriyel orijinlidirler. Klinik ve radyolojik düzelmelerinin yavaş olacağı da bilinerek hemen ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Non-invazif tanı yöntemleri ile bakteri dışı etkenler saptanır veya spesifik tanı elde edilemez ise, özellikle hastanın kliniği de hızlı progresyon gösteriyorsa invazif işlemlere gerek vardır. Fiberoptik bronkoskopi uygulamasında biyopsi dışında mutlaka çift kılıflı steril fırçalı kateterler kullanarak, alt solunum yollarından üst solunum yolu sekresyonları ile kontamine olmamış örnekler elde edilmelidir. Nodüler veya kaviter lezyonlarda perkütan ince iğne aspirasyonları ile sonuç alınabilir.

Tablo 7,8 ve 9'da literatürden sırasıyla nötropenik, nötropenik olmayan ve HIV-pozitif bağışıklığı baskılanmış hastaların akciğer problemlerinde kullanılan tanı ve ampirik tedavi algoritmaları aktarılmıştır (30).

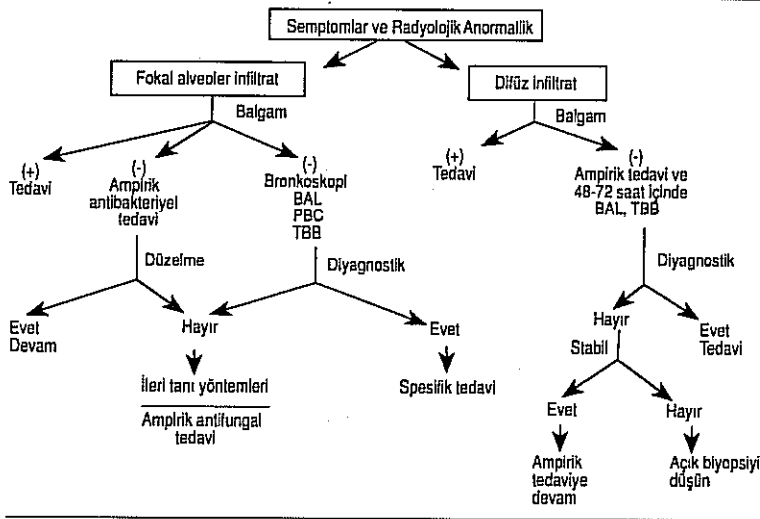
Akcığer İnfeksiyonlarının Tedavisi

1. Kısa Süreli Nötropenik Hastada Akut Başlangıçlı İnfeksiyon

Nötropeninin (PNL < 500/mm³) ortalama 4 günden kısa sürdüğü dönemde lokalize (fokal) akciğer infiltrasyonu ile birlikte akut olarak ateş ve pnömoninin diğer bulgularının saptandığı durumlarda ilk sırada konvansiyonel bakteriler düşünülmelidir. Bu olgularda % 55 civarında bakteriyemi saptanmaktadır (31). *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *S. aureus* ve *Streptococcus pneumoniae* gibi etkenler ön planda rol oynarlar. Kronik lenfositik lösemi, multipl myelom, akciğer kanseri ve splenektomi varlığın-

Tablo 6. Non-infeksiyöz Etkenlere Ait Radyolojik İnfiltrasyon Tipleri

Difüz	Nodüler veya Kaviteli	Fokal
Akcığer ödemi NIP İlaça bağlı lezyonlar Lymphangitis carcinomatosa Hemorajji Lösemik tutulum	Malignite Septik emboli	Nonspesifik İnterstisyel pnömoni (NIP)

Tablo 7. Bağışıklığı Baskılanmış Nötropenik Hastalarda Tanı ve Ampirik Tedavi Algoritması (30)

PBC= Korunmuş İrçalı kateter, TBB= Transbronşiyal biyopsi, BAL= Bronkoalveoler lava.

da Gram-negatif çomaklar yanında fulminan pnömokoksik enfeksiyonlar da görülebilir.

Bu durumlarda antibiyotik tedavisi kombine veya monoterapi şeklinde uygulanır.

Kombine tedavi anti-*Pseudomonas* etkili β -laktam + aminoglikozid olarak tercih edilmelidir (32-34). β -laktam antibiyotik olarak geniş spektrumlu penisilinler (piperasilin, mezlosilin veya azlosilin), üçüncü kuşak sefalosporin (örneğin seftazidim) seçilebilir. İki β -laktam antibiyotik birlikte kullanılabilir. Metisiline dirençli *S.aureus* enfeksiyonlarında tedavi rejimine vankomisin eklenmelidir. *S.pneumoniae*'nin sorumlu olduğu enfeksiyonlarda siprofloksasin ve aztreonam gibi antibiyotiklerin etkisiz olduğu unutulmamalı ve bu iki antibiyotik, penisilin veya glikopeptidlerle kombine edilmelidir.

Monoterapi üçüncü kuşak sefalosporinler, kinolonlar ve karbapenem grubu antibiyotikler (örneğin, imipenem) kullanılabilir. Septik şok ve yaygın infiltrasyonlarda kombine tedavi şekli tercih edilmelidir. 48-72 saat içinde klinik düzelmeye saptandığı takdirde antibiyotik tedavisine 2-3 hafta kadar devam edilir. Eğer 72 saat içinde cevap alamamış ise spesifik etyolojik tanı gözden geçirilmelidir. Bu durumlarda daha az sıklıkta rastlanan *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *P.carinii*, *Aspergillus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides*, *M.tuberculosis*, atipik mikobakteriler ve CMV gibi etkenlerin varlığı araştırılmalıdır. Ampirik antibiyotik seçimi sırasında şu sorular cevaplanmalıdır: [1] Hastanın renal fonksiyonları ne durumda? [2] Nefrotoksik ilaç kullanımı var mı? [3] Şüphelenilen bakteriyel etken ne? [4] Enfeksiyon hastane kökenli mi? [5] Enfeksiyon öncesi özellikle vasküler kateter kullanımı var mı? [6] Nötrofil sayısı kaç?

2. Uzun Süreli Nötropenik Hastada Subakut Başlangıçlı Enfeksiyon

Özellikle 10 günü geçen nötropeni durumlarında ilk günden itibaren başlanan ampirik antibiyotik tedavisine 72 saat içinde cevap yoksa veya subakut klinik başlangıç ile birlikte konsolidasyon, kaviteli-kavitesiz nodüler radyolojik bulgular varsa *Aspergillus*, *Candida* ve mukormikoz etkenleri gibi mantarları ön planda

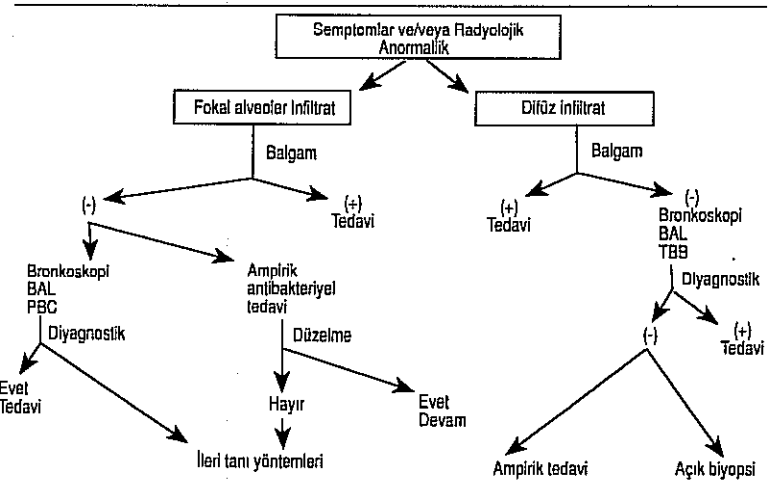
düşünerek antifungal tedavi (amfoterisin B) başlanmalıdır. Akciğer asperillozu olgularında çeşitli çalışmalarda 1-1.5 mg/gün dozunda verilen amfoterisin B'nin ampirik olarak uygulanan 0.5 mg/kg/gün doza göre çok daha etkili olduğu bildirilmiştir. Fakat yine de *Aspergillus* tanısı akciğer örneklerinden kanıtlanmadığı sürece, özellikle yüksek nefrotoksisite riski nedeniyle bu dozların ampirik olarak verilmemesi önerilmektedir. Bu nedenle ampirik uygulamada 0.5 mg/kg/gün dozu kullanılmalı ve total doz hiçbir zaman 2 gramı geçmemelidir. Ampirik tedavi sırasında invazif mantar enfeksiyonu saptanursa doz 1-1.5 mg/kg/gün'e yükseltilir. Amfoterisin B'nin günümüzde daha iyi tolere edilebilen ve daha az toksik ama yüksek maliyetli olan lipid formülasyonları mevcuttur.

3. T Hücre İmmün Yetmezliği ve Difüz Alveoler veya İnterstiyel İnfiltrasyon

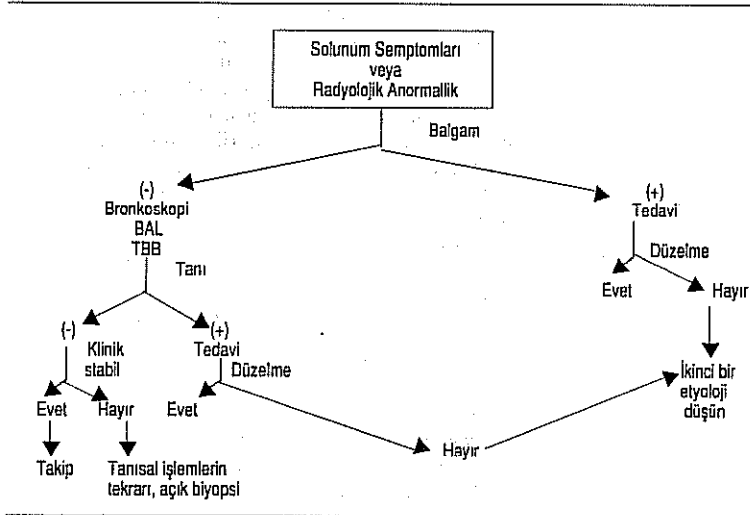
T hücre immün yetmezliğinde akut bir klinik başlangıç ile birlikte difüz alveoler infiltrasyon gelişmiş ve özellikle diyare, baş ağrısı, konfüzyon gibi akciğer dışı bulgular varsa ön planda *Legionella* pnömönisi düşünülmelidir. Tedavide İV eritromisin (+ rifampisin) veya fluorokinolon'lar (+ rifampisin) kullanılır. Bu grup bağışıklığı baskılanmış hastaların akciğer enfeksiyonlarında *Legionella* dışında *M.pneumoniae*, influenza virus A ve *Chlamydia* gibi etkenler de rol oynayabilir.

Alternatif olarak T hücre immün yetmezliği olan hastada subakut klinik başlangıç ile birlikte (dispne, hipoksi) difüz interstiyel infiltrasyon görülmesi PCP'ni düşündürmelidir. PCP insidansı AIDS dışındaki hastalarda da oldukça yüksektir. Transplantasyon uygulanan hastalarda PCP riski % 5-10 arasında olup, genellikle ilk 6 ayda görülmektedir. Tedavide trimetoprim-sülfametoksazol (TMP/SMX), HIV-negatif hastada (20+100 mg/kg) iki hafta süreyle, HIV-pozitif hastada aynı dozda üç hafta süreyle uygulanmalıdır. Şayet TMP/SMX tolere edilemez ise 4 mg/kg/gün dozunda İV pentamidin alternatif olarak kullanılabilir. Arteriyel oksijen parsiyel basıncı 60 mm Hg'nin altında olan HIV-pozitif hastalara başlangıçta kortikosteroid verilebilir.

İnterstiyel pnömöni, deri-mukoza lezyonlarından sonra ortaya çıkmış ise ön planda HSV veya VZV enfeksiyonu düşünülmeli ve asiklovir uygulanmalıdır. Kemik iliği veya organ transplantasyonu

Tablo 8. Bağışıklığı Baskılanmış Nötropenik Olmayan Hastada Tanı ve Ampirik Tedavi Algoritması (30)

Tablo 9. HIV Pozitif Hastada Tanı ve Ampirik Tedavi Algoritması (30)



nu yapılmış hastalarda ve AIDS'li hastalarda CMV enfeksiyonu ile interstisyel akciğer infiltrasyonu görülme şansı da çok yüksektir. Transplantasyon olgularında CMV enfeksiyonu riski özellikle 3. hafta ile 4. ay arasında yüksektir. CMV enfeksiyonu ayrıca tanıda özellikle PCP ile karışır. Bu durumlarda mutlaka bronkoskopik biyopsi ve BAL incelemeleri, serolojik çalışmalar yapılmalıdır. CMV, bu tip hastalarda sıkça ikinci etken olarak da saptanır (35).

Gansiklovir+hiperimmün globülin tedavisine cevap, AIDS'li hastalarda yaklaşık olarak % 60-80 iken, kemik iliği transplantasyonu uygulanan hastalarda % 10-40 civarındadır (36). T hücre yetmezlikli hastalarda disemine toksoplazmoz benzer interstisyel infiltrasyonlara neden olabilir. PCP ve CMV enfeksiyon riskinin bulunduğu bağışıklığı baskılanmış hastalara, bu riskin en yüksek olduğu ayları içinde alan profilaktik tedaviler oldukça başarılı sonuçlar vermektedir (35).

Sonuç olarak bilateral difüz akciğer infiltrasyonu ve ateşi bulunan bağışıklığı baskılanmış hastaya (eritromisin ile birlikte veya tek başına TMP/SMX) ve β -laktam+aminoglikozid (özellikle nütropeni varsa) şeklindeki bir antibiyotik kombinasyonunun en az 48 saat ampirik olarak uygulanması önerilmektedir (15). Eğer hasta tolere edebilecek ise en ideali 48 saat içinde invazif yöntemler ile etyolojinin kanıtlanmaya çalışılmasıdır. Bu yöntemler uygulanamazsa ampirik tedaviye alınan yanıtlara göre karar verilir. Cevap alınmış ise, TMP/SMX'e en az 2 hafta, eritromisine en az 3 hafta devam edilmelidir. Bazı hastalarda birden fazla bağışıklığı baskılayan durumun bir arada bulunabileceği, bu hastaların akciğer enfeksiyonlarındaki etyolojilerin de karmaşık hale gelebileceği unutulmamalıdır.

4. T Hücre İmmün Yetmezliği ve Üst Loblarda Kaviteli Lezyonlar

T hücre immün yetmezlikli hastada üst loblarda kaviteli lezyonların görülmesi durumunda *M.tuberculosis* (antitüberküloz tedavi), *Coccidioides* türleri (amfoterisin B), *Nocardia* (sülfonamidler veya TMP/SMX) düşünülmelidir.

5. B Hücre İmmün Yetmezliği ve Fokal Alveoler İnfiltrasyon

Multipl myelom, kronik lenfosit lösemi veya Hodgkin dışı lenfoma gibi hastalıklarda gelişen hipo- veya disgammaglobülinemi nedeniyle, *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* gibi kapsüllü bakteriler

ile akciğer enfeksiyonu olasılığı artar. HIV-pozitif hastalarda poliklonal hipergammaglobülinemi nedeniyle de benzer etkenlere direnç azalmıştır. Bu hastalarda ilave bir nütropeni problemi olmadığı takdirde ampirik tedavide başlangıç olarak sefuroksim, seftazidim ve amoksisilin/klavulanik asid gibi antibiyotiklerin kullanılması yeterli olur. İlave nütropeni sorunu olan hastalarda Gram-negatif enterik enfeksiyonları da hesaba katarak, antibiyotik spektrumu genişletilmelidir.

Kaynaklar

1. Bishop JF, Schimpff SC, Diggs CH, Wiernik PH. Infections during intensive chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Ann Intern Med* 1981; 95: 549-55
2. Crawford SW, Hackman RC. Clinical course of idiopathic pneumonia after bone marrow transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1393-400
3. Winston DJ, Gale RP, Meyer DV, Young LS. UCLA bone marrow transplantation group: infectious complication of human bone marrow transplantation. *Medicine* 1979; 58: 1-31
4. Peterson PK, McGlave P, Ramsey NK, et al. A prospective study of infectious disease following bone marrow transplantation, emergence of Aspergillus and cytomegalovirus as the major causes of mortality. *Infect Control* 1983; 4: 81
5. Pearson ML, Jereb JA, Frieden TR. Nosocomial transmission of multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis. *Ann Intern Med* 1992; 117: 191-6
6. Young LS. Fever and septicemia. In: Rubin RM, Young LS, eds. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. New York: Plenum, 1988: 75-122
7. Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y, Vernant JP. Pulmonary complications occurring after allogeneic bone marrow transplantation. *Cancer* 1986; 58: 1047-54
8. Aoun M, Klastersky J. Respiratory infections in the immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents* 1993; 3: 99-108
9. Masur H, Ognibene FP, Yarchoan R, Shelhamer J, Baird B, Travis W. CD4 counts as predictive of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus infected individuals. *Ann Intern Med* 1989; 111: 223-31
10. Fanta CH, Pennington JE. Pulmonary infections in transplant patient. *Progr Transplant* 1985; 2: 207-30
11. Rubin RJ, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkooff-Rubin NE. Infection in renal transplant recipient. *Am J Med* 1981; 70: 405-11
12. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med* 1977; 86: 81-92
13. Tryka AF, Godleski JJ, Fanta CH. Leukemic cell lysis pneumopathy: a complication of treated myeloblastic leukemia. *Cancer* 1982; 50: 2763-70
14. Sostman HD, Mathay RA, Putman CE. Cytotoxic drug induced lung disease. *Am J Med* 1977; 62: 608-15
15. Fanta CH, Pennington JE. Pneumonias in the immunocompromised host. In: Pennington JE, ed. *Respiratory Infections: Diagnosis and Management*. 3rd ed. New York: Raven Press, 1994: 275-94
16. Singer C, Armstrong D, Rosen PP, Walzer PD, Yu B. Diffuse pulmonary infiltrates in immunosuppressed patients: prospective study of 80 cases. *Am J Med* 1979; 66: 110-20
17. Fagon J, Chaster J, Hancer AG, Guiguet M, Trouillet J, Domart Y. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 110-6
18. Kahn FW, Jones IM. Diagnosis of bacterial respiratory tract infection by bronchoalveolar lavage. *J Infect Dis* 1987; 155: 862-9
19. Winterbauer RH, Hutchinson JF, Reinhardt GN, Sumida SE, Dearden B, Thomas C, et al. The use of quantitative cultures and antibody coating of bacteria to diagnose bacterial pneumonias by fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 93-103
20. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med* 1984; 101: 1-7
21. Edelstein PH, Bryan RN, Enns RK, Kohne DE, Kacian DL. Retros-

- pective study of gene-probe rapid diagnostic system for detection of Legionella in frozen clinical respiratory tract samples. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1022-6
22. Myerson D, Hackman RC, Meyers JD. Diagnosis of cytomegaloviral pneumonia by in situ hybridization. *J Infect Dis* 1984; 150: 272-7
 23. Levine SJ, Stover DE. Bronchoscopy and related techniques. In: Shelhamer J, Pizzo P, Parrillo JE, Masur H, eds. *Respiratory Disease in the Immunosuppressed Host*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991: 73-93
 24. Fanta CH, Pennington JE. Fever and new lung infiltrates in immunocompromised hosts. *Clin Chest Med* 1985; 2: 19-39
 25. Travis WD, Roth DB. Histopathologic evaluation of lung biopsy specimens. In: Shelhamer J, Pizzo P, Parrillo JE, Masur H, eds. *Respiratory Disease in the Immunosuppressed Host*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991: 182-217
 26. McCabe RE, Brooks RG, Mark JB, Remington JS. Open lung biopsy in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1985; 78: 609-16
 27. Haverkos HW, Dowling JN, Pasculle AW, Myerowitz RL, Lerberg DB, Hakala TR. Diagnosis of pneumonitis in immunocompromised patients by open lung biopsy. *Cancer* 1983; 52: 1093-7
 28. McCabe RE, Remington JS. Open lung biopsy. In: Shelhamer J, Pizzo P, Parrillo JE, Masur H, eds. *Respiratory Diseases in the Immunocompromised Host*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991: 105-17
 29. Rubin RH, Greene R. Etiology and management of the compromised patients with pulmonary infiltrates. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical Approach to Infections in the Compromised Host*. New York: Plenum, 1988: 131-63
 30. James H, Shelhamer MD. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med* 1992; 117: 415-31
 31. Sicles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135: 715-9
 32. Armstrong D. Empiric therapy for the immunocompromised host. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl 9): S763-9
 33. Schimpff SC, Satterless W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284: 1061-5
 34. Hathorn JW, Rubin M, Pizzo PA. Empirical antibiotic therapy in the febrile neutropenic cancer patient. Clinical efficacy and impact of monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 971-7
 35. Rubin RH, Tolkoﬀ NE. Antimicrobial strategies in the care of organ transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 619-24
 36. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, et al. A randomized controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1991; 324: 1005-11