

**Toraks Derneği**  
**Bağışıklığı Baskılanmış**  
**Erişkin Hastalarda Pnömoni**  
**Tanı ve Tedavi Rehberi**  
**2002**

**Hazırlayanlar**

Özlem ÖZDEMİR (Bařkan), Levent TABAK (Sekreter), Hamdi AKAN, řule AKÇAY,  
Murat AKOVA, Gökhan AYGÜN, Zeynep GÜLAY, Abdullah SAYINER,  
Mehmet řükrü SEVER, Yeřim TAřOVA, Ayře YÜCE, Aysin ZEYTİNOđLU

Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu  
Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Pnömoniler Alt Çalışma Grubu



## Epidemioloji ve sorunun boyutu

Bağışıklık sistemi baskılanmış olguların sayısı son yıllarda hızla artmaktadır. Bu grup içinde kemoterapi alan solid tümörü ya da hematolojik malignitesi olan olgular; organ transplantasyon alıcıları; malign olmayan hastalıkları nedeniyle kortikosteroid veya kemoterapötik ajan kullananlar; doğumsal ve edinsel olarak (HIV enfeksiyonu gibi) bağışıklığı baskılanmış olan olgular sayılabilir (1-4).

Pulmoner komplikasyonlar bağışıklığı baskılanmış hastalarda çok önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (5-7).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda (BBH) pulmoner infiltrasyonların büyük çoğunluğu enfeksiyöz nedenlerle ortaya çıkar. Nötropeni ya da lokal infiltrasyonu olan hastalarda pulmoner infiltrasyonların enfeksiyona bağlı olma olasılığı %80'den fazladır (8-10).

Bağışıklığı baskılanmış bir olguda yeni oluşan pulmoner infiltratların tanısı ve tedavisi genellikle güçlük yaratır. Bu hasta grubunda tanı güçlüklerinin nedenleri (5,7,11-13):

1. Klinik ve laboratuvar bulgularının silik ve atipik olması;
2. İnfeksiyöz ve enfeksiyon dışı nedenlerin birlikte görülebilmesi;
3. Birden fazla enfeksiyon etkeninin birlikte bulunabilmesi;
4. Hastaların genel durumu ve altta yatan hastalığın bazı tanısız girişimlere izin vermemesidir.

Bu hastalarda mortalite altta yatan hastalığa ve enfeksiyöz etkinin türüne göre %45 ile %100 arasında değişmektedir (5,14-18).

Altta yatan hastalığın ciddiyeti ve tanı koymadaki güçlükler nedeni ile bu hastalara erken empirik tedavi başlanması gerekmektedir (5,9,14,17,19). İnfeksiyöz etkenlerin ve enfeksiyon dışı nedenlerin çeşitliliği bu olgularda empirik tedavinin belirlenmesini güçleştirmekte ve multidisipliner yaklaşımı gerekli kılmaktadır. Hastalarda akciğer problemi ortaya çıktığı zaman esas olarak izleyen hekimin yanı sıra, 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 sonlanana dek sürdürülmesine özen gösterilmelidir.

## İnfeksiyöz nedenler

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülen pulmoner enfeksiyon etkenleri, konaktaki savunma defektinin türüne göre değişmektedir. Diğer yandan, pek çok olguda bu savunma defektlerinin birkaçının bir arada bulunabileceği unutulmamalıdır (Tablo 1) (6,7,19).

Pnömoninin gelişme hızı klinisyeni etken konusunda yönlendirebilir. Ani başlangıçlı akut enfeksiyöz tablo genellikle bakteriler veya virüslerle oluşur. Bir-iki hafta içinde gelişen subakut pnömoni sitomegalovirüs (CMV), *Aspergillus*, *Mucorales* veya anaeroblara bağlı enfeksiyonları düşündürür. Haftalar aylar içinde oluşan kronik tablolar nokardiyoz veya tüberkülozu akla getirmelidir. Aynı etken, bağışıklığın baskılanma düzeyine paralel olarak hızlı ya da daha sinsi seyirli enfeksiyonlar oluşturabilmektedir. Örneğin *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) AIDS'li olgularda

sinsi, kronik seyirliken, AIDS dışında bağışıklığı baskılanmış kişilerde akut başlangıç gösterir. Etkenlere göre radyolojik paternler de değişebilmektedir (fokal-konsolidasyon; difüz-interstisyel; nodül-kavite gibi). Radyolojik görünüm klinik seyir ile birleştirilerek ayırıcı tanı listesi daraltılabilir (Tablo 2) (9,19-21).

Transplantasyon alıcılarında, transplantasyon sonrası ortaya çıkış zamanına göre de enfeksiyon etkenleri ve enfeksiyon dışı süreçler farklılık göstermektedir. Şekil 1'de solid organ transplantasyonu alıcılarında transplantasyon sonrası döneme göre akciğer enfeksiyonlarının genel dağılımı gösterilmiştir (22,23). Bu olgular ilk ay içinde genel olarak hastanede izlendikleri için, bu erken dönemde hastane kökenli enfeksiyonlar ön plandadır. Transplantasyon sonrası 1-6. aylar bağışıklığın baskılanmasının en yoğun olduğu dönemlerdir ve fırsatçı enfeksiyonlar (CMV, *Aspergillus* vb) bu dönemde daha sık görülmektedir. Altıncı aydan sonra, olgularda rejeksiyon olup olmamasına, dolayısıyla, uygulanan bağışıklığı baskılayan sağaltımın yoğunluğuna paralel olarak, toplum kökenli enfeksiyon etkenlerinin (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, influenza virüs vb) yanı sıra *Nocardia*, *Mycobacterium tuberculosis* gibi patojenler de etken olabilmektedir (22-26).

Hematopoetik kök hücre (kemik iliği, periferik kan ya da göbek kordon kanı kökenli) transplantasyonunda alıcılarda da, akciğer komplikasyonlarının ayırıcı tanısı, komplikasyonun ortaya çıkış zamanına göre değişmektedir (Şekil 2). Yüz günden önceki komplikasyonlar erken komplikasyonlar olarak nitelenmektedir. Ayrıca, olgunun birincil tanısı, transplantasyon öncesi hazırlık döneminde uygulanan tedavi yaklaşımları (uygulanan kemoterapötiklerin yoğunluğu, total vücut ışınlaması alıp alınması), yaş, graft-versus-host hastalığı (GVHH) varlığı transplantasyonun otolog ya da allogeneik olması komplikasyonların türünü etkilemektedir (18,27-29).

**Bakteriyel etkenler** : BBH'de hastane kökenli enfeksiyon etkenleri olarak *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter* başta olmak üzere Gram-negatif basiller, kalıcı intravenöz kateteri olanlarda ise *Staphylococcus aureus* ve koagülaz-negatif stafilokoklar görülmektedir (5,6,9). Toplum kökenli pnömoni etkenleri sağlıklı ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda benzerdir. Bu etkenlerin %85'i *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve %15'i atipik etkenler olan *Legionella* spp. ve *Chlamydia pneumoniae* dir (20, 30).

BBH'de mikobakterilerle apikal tutulumlu tipik tüberküloz formları oluşabileceği gibi, atipik radyografik bulguları olan ya da miliyer paternli olguların da olabileceği akıld tutulmalıdır. Atipik, ekstrapulmoner ve disemine formlar daha çok immüno-supresyonun yoğun olduğu olgularda görülmektedir. Gelişmekte olan diğer ülkelerde olduğu gibi, tüberkülozun endemik olduğu ülkemizde de, aksi kanıtlanıncaya dek, bu hasta grubunda atipik mikobakterilerden çok, *M. tuberculosis* enfeksiyonları öncelikle düşünülmelidir (31,32).

*Nocardia* enfeksiyonları solid organ alıcılarında ve uzun süreli steroid kullananlarda görülebilir; sıklıkla, kaviteleşebilen, multipl nodüler infiltratlara neden olur (10,26).

**Fungal etkenler** : En önemli fungal pnömoni etkenleri *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans* ve *Mucor* spp. dir. Doku invazyonunun gösterilmesi tanı için altın standarttır.

İzole, birincil *Candida* pnömonisi nadirdir, genellikle disemine kandidiyazın seyri sırasında görülür. 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 ve derin nötropenik olgular) en önemli fungal pnömoni nedeni *Aspergillus*dur. Bu olgularda yüksek mortalite ve invazif girişimlerin güçlüğü nedeniyle, doku invazyonu gösterilmese bile, solunum sekresyonlarında *Aspergillus*saptanması tedavi indikasyonu olarak kabul edilebilir; buna karşılık, *Aspergillus*saptanmaması tanıyı dışlamaz (33-38). Yüksek riskli erişkin hastalarda serumda *Aspergillus* özgül galaktomannan antijeninin saptanması veya titrasyonunun arttığına gösterilmesi invazif aspergillozun erken tanısında yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (39-41). İnvazif pulmoner aspergillozlu olguların 1/3'ünde solunum semptomları radyolojik bulgulardan sonra çıkabilir (33). Bilgisayarlı tomografide (BT) halo belirtisi, kaviteye gösteren nodüler opasiteler görülmesi veya nötropeniden çıkarken kaviteye ve hava yarımayı (air crescent) saptanması tanıyı destekleyen önemli bulgulardır. Yüksek rezolüsyonlu BT'de (YRBT) nodüler bir opasiteyi çevreleyen düşük atenuasyon alanı olarak tanımlanan halo belirtisi risk grubundaki, yüksek ateşli olgularda erken dönemde, tanıda yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olan bir bulgu olarak kabul edilmektedir (9,10,33,38,42).

**P. carinii** : *P. carinii*'ye bağlı pnömoniler sıklıkla bilateral difüz interstisyel infiltratlarla seyretmektedir. PCP açısından özellikle risk altında olanlar CD4 sayısı 200'den az HIV-pozitif hastalar, ALL'li çocuklar, CMV hastalığı olan transplant alıcıları ve ağır T hücre defekti olan diğer hastalardır. Son yıllarda yaygın olarak uygulanan kotrimoksazol profilaksisi ile bu enfeksiyonun insidansı belirgin olarak azalmıştır. PCP'de radyografinin normal olabileceği ve özellikle aerosol pentamidin profilaksisi uygulanan hastalarda atipik radyografik bulgularla ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Hipoksemi ve serum LDH yüksekliği sık saptanan bulgulardır. CD4 sayısı 200'ün altında, hipoksemisi olan HIV-pozitif bir olguda, akciğer infiltrasyonu olmasa da PCP akla gelmelidir (7,9,10,43).

**Viral etkenler:** Hücresel bağışıklığın baskılanması durumunda, özellikle transplantasyonda alıcılarda viral pnömoninin en önemli nedeni CMV'dir. CMV enfeksiyonu toplum genelinde çok sıktır (%80-90). Organ tutulumu ile kendini gösteren CMV hastalığı ise (pnömoni, hepatit, gastroenterit vb) etkin profilaksisi protokollerinin kullanılması ile giderek azalmıştır. Ancak ciddi hastalık tablolarına yol açabilir ve sıklıkla diğer patojenlerle (*P. carinii*, enterik Gram-negatif basiller vb) birlikte bulunabilir. CMV enfeksiyonu birincil ya da latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklinde gelişir. Birincil enfeksiyonun daha ciddi klinik tablolara yol açtığı bildirilmekle birlikte, ülkemizde alıcı ve vericilerdeki yüksek seroprevalans (%90) nedeniyle, sıklıkla (%33-81) reaktivasyon/reinfeksiyon görülmektedir (5,9,28,29,44,45).

### İnfeksiyon dışı nedenler

İnfeksiyon dışı nedenler de enfeksiyonlara benzer tablolara yol açabilir. Ayrıca, enfeksiyonlar ve enfeksiyon dışı süreçler bir ara-

da bulunabilir ya da enfeksiyöz etkenler bazı enfeksiyon dışı süreçleri tetikleyebilir.

Akciğer sorunu birincil hastalığın (lösemi, lenfoma, bağ dokusu hastalığı) akciğer tutulumu olabileceği gibi, bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların veya radyoterapinin komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir.

HIV enfeksiyonlarının yanı sıra, uzun süreli bağışıklığı baskılayan tedavi gören olgularda da Kaposi sarkomu ve akciğer tutulumu olabilir. Ülkemizde ve Ortadoğu ülkelerindeki renal transplantasyonda alıcılarda en sık rastlanan transplantasyon sonrası tümör Kaposi sarkomudur (46). Deri lezyonları, hemorajik nitelikte plevral sıvı ve bronkoskopide bronş ağacı dallanma bölgelerinde mukozadan kabarık, vişne kırmızısı lezyonlar görülebilir. Bronkoskopide biyopsi alınması sırasında masif hemoraji gelişme riski vardır. Bağışıklık baskılamasının yoğunluğunun azaltılmasıyla spontan iyileşmeler görülebilmektedir.

Akciğer/kalp-akciğer transplantasyonunda alıcılarda ve kemik iliği transplantasyonundan sonra kronik GVHH varlığında, irreversibl küçük hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden bronşiyolitisi obliterans gelişebilir; bu tablo ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bronşiyolitisi obliteranslı olgularda sık yineleyen alt solunum yolu enfeksiyonları sorun oluşturabilir (18,27,47,48).

Difüz alveoler hemoraji hemoptizi olmaksızın görülebilir. Hematokrit düzeyinin düşmesi, difüzyon kapasitesinde artma, bronkoalveoler lavajda (BAL) hemosiderin yüklü makrofajların saptanması tanı koydurucudur. Bu tip olguları izlerken, pulmoner emboli, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve akciğer ödemi gibi patolojiler ayırıcı tanıda düşünülmelidir (18).

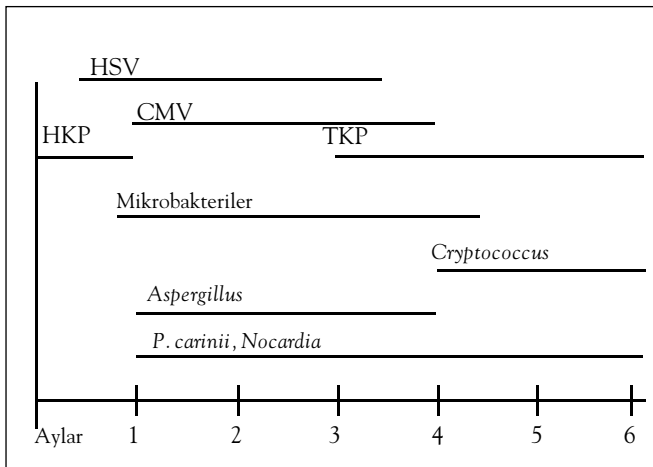
Diğer enfeksiyon dışı nedenler Tablo 3'te verilmiştir (18,20).

**Tablo 1. Konak savunma defektlerine göre pulmoner enfeksiyon etkenlerinin sınıflandırılması**

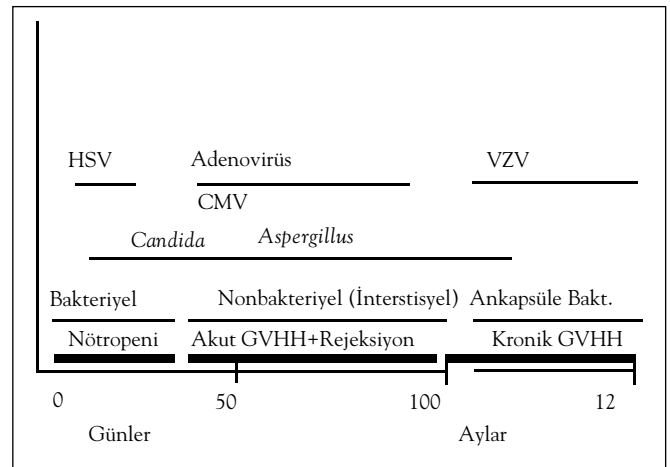
Konak savunma defekti	İnfeksiyon etkeni
Nötropeni	Enterik Gram-negatif bakteriler <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> Koagülaz-negatif stafilkoklar Streptokoklar Enterokoklar <i>Aspergillus</i> <i>Candidasp.</i>
Hümmoral Bağışıklık Eksikliği	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>
Hümmoral Bağışıklık Eksikliği	Mikobakteriler (tüberküloz, atipik mikobakteriler) Funguslar Virüsler (CMV,VZV, HSV, RSV) <i>P. carinii</i> <i>T. gondii</i> <i>S. stercoralis</i>

**Tablo 2. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pulmoner enfeksiyon etkenlerinin enfeksiyonun seyrine ve radyolojik paterne göre sınıflandırılması**

Radyolojik görünüm	Klinik	
	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 apsesi	<i>M. tuberculosis</i> <i>Nocardia</i> <i>Aspergillus</i> <i>Cryptococcus</i>
Difüz (interstisyel)	CMV <i>P. carinii</i>	CMV <i>P. carinii</i> Respiratuar sinsiyal virüs (RSV) Miliyer tüberküloz



Şekil 1. Solid organ transplantasyonu sonrası enfeksiyonların görülme zamanları.



Şekil 2. Kemik iliği transplantasyonu sonrası enfeksiyonların görülme zamanları.

## KLİNİK YAKLAŞIM

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

1. Nötropenik olgular
2. Nötropenik olmayan olgular
3. AIDS'li olgular

## NÖTROPENİK OLGULAR

Nötropeni, nötrofil sayısının  $500/\text{mm}^3$ 'ün ( $0.5 \times 10^9/\text{lt}$ ); derin nötropeni ise  $100/\text{mm}^3$ 'ün ( $1.0 \times 10^8/\text{lt}$ ) altında olması şeklinde tanımlanır. Buna ek olarak nötrofil

sayısı  $500$  ile  $1000 \text{ mm}^3$  arasında olan, ancak bu sayının süratle  $500 \text{ mm}^3$ 'ün altına düşmesinin beklendiği olgular da nötropenik olarak değerlendirilir. Bu grupta etken ve prognozun belirlenmesinde nötropenin süresi ve derinliği önem taşır. Nötrofil sayısı  $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olan ve nötropenisi  $10$  günden uzun süren ya da sürmesi beklenen olgular yüksek risk grubu olarak tanımlanır. Altta yatan hastalığın şiddeti, uygulanan kemoterapi yoğunluğu, tedavi başarısını olumsuz etkilemektedir. Önceki nötropenik atak sırasında saptanmış mantar enfeksiyonu olan olgular, öncelikle bu yönden değerlendirilmelidir.

Bu grup içerisinde lösemi veya lenfoması olan ya da allogeneik hematopoetik kök hücre transplantasyonu ya-

pılmış hastalar pnömoni gelişmesi açısından en yüksek risk altındadır. Febril nötropeni, nötropenik bir hastada ateşin bir kez 38.3°C'nin üzerine çıkması ya da bir saat süreyle 38°C ya da üzerinde ateş olması olarak tanımlanır (49).

Son yıllarda evde tedavi edilebilecek düşük riskli febril nötropeni grubu tanımlanmış olsa da (41) pnömonisi olan nötropenik olguların tümü yüksek riskli kabul edilip hastaneye yatırılmalıdır.

Nötropenik hastalarda ateşin nedeni %60 oranında enfeksiyondur, bu olguların %20'sinde akciğer tutulumu vardır; ancak otopsi çalışmalarında bu oranın %90'a kadar çıktığı bildirilmiştir (50,51). Bu olgularda en sık rastlanan etkenler Gram-negatif bakteriler (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli* gibi), *S. pneumoniae*, *S. aureus*, koagülaz-negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar ve *Aspergillus*'tur (5,9,41). Ancak son yıllarda bu olgu grubunda daha az bilinen Gram-negatif ve pozitif patojenlerin ve CMV'nin de pnömoniyeye neden olduğu bildirilmektedir (41, 52).

Nötropenik olgularda yangısal yanıt olmaması nedeniyle, pnömonide fizik muayene ve akciğer grafisi tümüyle normal bulunabilir. Bu hastalarda BT, YRBT akciğer grafisine yansımayan infiltratları gösterebilir (53,54). Pürülan balgam bu olguların ancak %8'inde saptanmıştır (50). Nötropenin düzelmesinin ardından klinik bulguları düzelen hastalarda bazen radyolojik bulguların ilerlediği ve rallerin ortaya çıktığı gözlenebilir. Bu durum enfeksiyonun ilerlemesi olarak nitelendirilmemelidir.

Akciğer tutulumu olan nötropenik olgulardaki tanı ve tedavi algoritması Şekil 3'te görülmektedir. Akciğer infiltrasyonu olmayan ve başlangıçtaki empirik antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen yüksek riskli hastalarda tedavinin 2-5. gününde çekilen YRBT ve serumda galaktomannan antijenemisinin araştırılması invazif aspergilloz tanısı açısından değerli olabilir (55,56).

## NÖTROPENİK OLMAYAN OLGULAR

Bu grup çok geniş bir hasta spektrumunu içerir (solid organ/nötropeniden çıkmış kemik iliği transplant hastaları, uzun süreli steroid/bağışıklığı baskılayan sağaltım alanlar, vb). Her alt gruptaki olgularda öncelikli olası etkenler ve sık görülme zamanları değişebilir (Tablo 2, Şekil 1, Şekil 2) (7,14,18).

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrası, kemik iliği yapılanması tamamlanmış ve böylece nötrofil sayısı normale dönmüş hastalarda (alıcılarda) geç dönemde daha çok pnömokokların sorumlu olduğu bakteriyel pnömoniler görülmektedir. Allogeneik transplant alıcılarında, profilaktik ve "preemptive" tedavinin yaygın kullanımını nedeni ile CMV görülme sıklığı önemli ölçüde azalmış ve görülme zamanı transplantasyon sonrası geç dönemlere (100. günden sonra) kaymıştır (18,28,29). Bu grup hastalarda etkin profilaksi sayesinde PCP de çok azalmıştır (5,29,57).

Solid organ transplant alıcılarında da viral etkenler içinde en önemlisi CMV'dir. CMV enfeksiyonu insidansı renal transplantasyon alıcıları için %75 olarak bildirilmiştir (22). Ülkemiz için bu oran %31-81 olarak belirtilmiştir (44). Bu olgularda *H. influenzae*, *S. pneumoniae* gibi etkenlerin yanı sıra, *Nocardia* ve mikobakteriler de önemli patojenlerdir (22,23,26). Ülkemizde renal transplantasyon alıcılarında tüberküloz insidansı %2-4 düzeyinde bildirilmiştir (31,32,45,58). Ayrıca diyalize giren kronik böbrek hastalarında ekstrapulmoner tüberküloz insidansının yüksek olduğu bildirilmektedir (59).

Kollajen vasküler hastalık nedeniyle tedavi gören hastalarda *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* de pnömoniler görülebilir (30). Bu hasta grubunda düşük olasılıklı olmakla birlikte PCP görülebileceği unutulmamalıdır (9)

Nötropenik olmayan olgularda empirik yaklaşım, tanı-tedavi algoritması Şekil 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 3. Radyolojik görünümüne göre olası enfeksiyon dışı nedenler**

Difüz	Nodüler ya da kavitel	Fokal
Akciğer ödemi (kardiyak ya da kardiyak dışı)	Malignite	BOOP
Bronşiyolitisi obliterans organize pnömoni (BOOP)	Septik emboli	Radyasyon pnömoniti
Özgül olmayan interstisyel pnömoni (NİP)	Kaposi sarkomu*	Pulmoner emboli ve enfarktüs
Lenfositik interstisyel pnömoni (LIP)		Fantom tümör
İlaça bağlı pnömonit		Birincil/metastatik tümör
Lenfanjitisi karsinomatoza		Atektazi
Alveoler hemoraji		Kaposi sendromu*
Lösemik tutulum		
Üremik akciğer		
Radyasyon pnömoniti		

\* Kaposi sarkomunun insan herpesvirüs tip 8 ile ilişkili olduğu bilinmektedir (60).

Gerek nötropenik gerekse nötropenik olmayan olgularda radyolojik görünümüne göre etkenler değişmektedir. Radyolojik bulgulara göre daha ön planda düşünülmesi gereken olası etkenler ve infeksiyon dışı nedenler Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir. Radyolojik bulgulara dayanan yaklaşım, ayırıcı tanı spektrumunu daraltmak amacıyla kullanılabilir; ancak, bu olgularda radyolojik bulguların çok değişkenlik gösterebildiği, yanıtıcı olabileceği ve mikrobiyolojik tanının temel olduğu unutulmamalıdır. Böbrek transplantasyonu alıcılarında, kontrast nefropatisi gelişme riski nedeniyle, kontrastlı BT çekimi indikasyonu konusunda dikkatli davranılmalıdır. Bu hasta grubunda kontrast maddeyle BT çekimi gerektirecek bir patolojik süreç sıklığı fazla değildir.

## AIDS'Lİ OLGULAR

Ülkemizde şimdiki dek izlenen olgularda elde edilen deneyim uluslararası deneyime paraleldir ve bu olgulara yaklaşımda yayımlanmış öneriler aynen benimsenmiştir (Şekil 5). Bu grupta infeksiyöz etkenler, hastalığın evresine (CD4 sayısına) göre değişmektedir. Bu hastalarda son yıllardaki etkin antiretroviral tedaviler sonucunda bağışıklık sisteminde uzun süreli düzelmeler sağlandığından fırsatçı infeksiyon sıklığında belirgin azalma saptanmıştır. Bu tür infeksiyonlar ancak yeterli tedavi alamayan ya da tedaviye dirençli olgularda görülmektedir (61).

Bakteriyel patojenler arasında en sık saptanan *S. pneumoniae* ve *H. influenzae*'dir. Diğer sık karşılaşılan etkenler *P. aeruginosa*, enterik Gram-negatifler ve *S. aureus*'tur. *P. carinii*, HIV infeksiyonu olmayan olgularda daha akut seyirli klinik tablolara yol açarken, AIDS'li olgularda kronik seyir görülebilir. Benzer şekilde, PCP için difüz bilateral infiltrasyonlar tipik radyografik görünüm olmakla birlikte, özellikle pentamidin profilaksisi uygulanan olgularda atipik radyografik bulguların da olabileceği bilinmektedir. Mortalite oranının %5-43 olduğu bildirilmektedir (30,43,61).

## TANI

BBH'de pnömoni tanısında hasta öyküsü, fizik muayene bulguları ve radyolojik incelemelerin yanı sıra, invazif ya da invazif olmayan yöntemlerle elde edilen solunum yolları örneklerinin mikrobiyolojik ve patolojik açıdan incelenmesi önem taşımaktadır. Bu hastalarda ateş yüksekliği ve solunum sıkıntısı bulunmasına karşın, akciğer grafisinin normal sınırlarda olabileceği unutulmamalıdır. Bu olgularda hipoksemi gelişmesi de uyarıcı olmalıdır.

Mikrobiyolojik tanılamada solunum yolu örneklerinin mikroskopik direkt boyasız preparatları *Aspergillus* ve diğer mantar elemanlarının; boyalı preparatlar ise çok çeşitli mikroorganizmaların tanınmasında yararlı yöntemlerdir. Bu örneklerde bakteriyel, mikobakteriyel, viral ve

fungus kültürlerin yapılması önemlidir. Ayrıca özellikle kantitatif bakteriyel kültürlerin özgül ve duyarlı yöntemler olduğu bilinmektedir. Pnömoniler sıklıkla bakteriyemi ya da fungemi ile birlikte olduğu için, bu olgulardan hemokültür gönderilmesi de gereklidir.

Mikroskopik inceleme ve kültür yöntemleri dışında mikroorganizmaya özgü antijenlerin (direkt fluoresan antikor, lateks aglütinasyon, radyoimmünoassay, enzim immünoassay vb) ve nükleik asitlerin saptanması da (hibridizasyon, PCR vb) özellikle hızlı tanıda önemlidir. Örneğin *Legionella* infeksiyonları tanısında idrarda *Legionella* antijeninin, CMV hastalığında CMV antijeninin ve kanda kantitatif CMV DNA ve RNA'nın gösterilmesi tanı koydurucudur. Serokonversiyonun olduğu birincil infeksiyonun dışında antikorların gösterilmesi CMV açısından bu hastalarda yardımcı değildir; infeksiyon riskinin belirlenmesi amacıyla, transplantasyon öncesi alıcı ve vericilerin CMV serolojik profillerinin saptanması gerekir. CMV antijenemi testinin transplantasyon alıcılarındaki değerlendirmesi, transplantasyonun türü, hastalık belirti ve bulgularının eşlik etmesi, kişinin serolojik durumu, rejeksiyonun eşlik etmesi ve henüz tüm merkezlerde standart uygulanmayan antijenemi testlerinin yöntemiyle ilişkilidir. Bazı merkezlerde, semptom öncesi dönemde saptanan antijenemi pozitifliği, semptomlardan 11 ve 14 gün önce, sırasıyla seronegatif ve seropozitiflerde görüldüğünden "preemptive" tedavi yaklaşımları tercih edilmektedir (62). Yine düşük pozitif saptanan test birkaç gün sonra yinelenildiğinde, pozitif hücre sayısında artış olması tedaviye yönlendirmelidir. Değişik merkezlerde farklı yöntemlerle yapılan antijenemi testindeki eşik değer yaklaşımları kalp transplantasyonu alıcılarında 100-400 hücre/2x10<sup>5</sup>, kalp-akciğer transplantasyonu alıcılarında 50 hücre/2x10<sup>5</sup>, karaciğer transplantasyonu alıcılarında 100 hücre/2x10<sup>5</sup>, renal transplantasyon alıcılarında 40-50 hücre/2x10<sup>5</sup> ve kemik iliği transplantasyonu alıcılarında 2-5 hücre/2x10<sup>5</sup> hücrede gibi bildirilmekle beraber bu konuda henüz standart bir yaklaşım yoktur (62,63,64).

CMV DNA (Monitor) PCR testinde ise, karaciğer transplantasyonu alıcılarında >5000 kopya/ml değerlerin semptomatik hastalık ile korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (65).

Invazif *Aspergillus* infeksiyonlarının tanısında serumda galaktomannan araştırılması tanıda değerlidir (55,56).

Bunların yanı sıra, özellikle etkene yönelik antikorların serolojik yöntemlerle gösterilmesi tanıya yardımcı olmaktadır (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* vb) (9).

Bilgisayarlı tomografi patolojik sürecin niteliği hakkında fikir verebilmektedir. Bu amaçla mediasteninin değerlendirilmesinde ya da lenf ganglionları ve kitle lezyonlarının ayırt edilmesinde spiral BT, parenkimal süreçler hakkında daha ayrıntılı bilgi edinilmesinde yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT) tercih edilmelidir. YRBT'de kesit

aralıkları 1 cm'den geniş olmamalıdır. Her iki incelemenin birlikte istenmesinin, maliyeti iki katına çıkaracağı unutulmamalıdır. Mümkünse, önce akciğerlerin taranması yapılmalı ve infiltrasyon saptanan alanlardan ince kesitler alınmalıdır. Burada en doğru yaklaşım, klinisyen ile radyoloğun doğrudan ilişki kurup, uygun inceleme protokolünü belirlemesidir.

### 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. Gram, Giemsa, Ziehl-Nielsen, Gomori metenamın gümüş, toluidine mavisi, Hematoksilin-eozin gibi boyama yöntemleri ve direkt ve indirekt fluoresan antikor testleri uygulanmalıdır. Sitopatolojik değişikliklerin değerlendirildiği viral enfeksiyonlar ve kontaminasyon nedeniyle invazif hastalığın gösterilmesinin gerekli olabileceği fungal enfeksiyonların tanısında balgam genellikle yetersiz kalmaktadır ve bu gibi durumlarda daha ileri incelemeler gerekebilir. Bu hasta grubunda ayırıcı tanının çok geniş olması nedeniyle patoloji ve mikrobiyoloji çalışanları ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir (7,9).

Balgam sonuçları kolonizasyon/enfeksiyon ayırımı açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Olanak varsa, balgamın kantitatif bakteriyolojik kültürü yapılmalı, anlamlı sonuçlar için eşik sınır olarak  $10^6$  cfu/ml kabul edilmelidir. Özellikle difüz interstisyel akciğer hastalığı olanlarda indüklenmiş balgamın tanı değeri yüksektir.

Balgam uyarılmasından önce, hasta dişetlerini ve dişlerini fırçalamalı ve suyla gargara yapmalıdır. Bronkospazm gelişme riski olan hastalara  $\beta_2$  agonist inhalasyonu uygulanır. Oral hidrasyon (1-2 bardak su ile) sağlandıktan sonra ultrasonik bir nebulizatörden 20 dak. süreyle %3 NaCl solüsyonu inhale ettirilir. Nebülizasyon süresince her 5 dakikada bir öksürtülür. Örnekler steril kaplara alınır ve en kısa sürede mikrobiyoloji laboratuvarına ulaştırılır.

### Bronkoskopik işlemler

Bu işlemler invazif işlemlerdir ve hasta ve/veya yakınlarının öncelikle bilgilendirilmesi ve onayının alınması gereklidir. Tüm bronkoskopik işlemler, yakından izlenerek, gerekirse yoğun bakım biriminde yapılmalıdır. Bronkoskopik işlem öncesi, hastanın kanama diyatezi açısından değerlendirilmesi, INR düzeyinin  $<1.5$ , trombosit sayısının yeterli olması gerekir. Trombosit sayısı düşük olan olgularda, bronkoskopiden hemen önceki saatlerde trombosit infüzyonu yapılarak işlemin güvenliliği sağlanabilir. (Örneklemeye yöntemleri için Hastane Kökenli Pnömoniler Rehberine bakılabilir).

### BAL

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 örneklemeye yöntemidir.

Olgu oda havası solurken PaO<sub>2</sub> düzeyi ek oksijen uygulanmasına karşın 60 mmHg'dan düşük olan ya da PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> oranı 200'den düşük olan, trombosit sayısı 20000/mm<sup>3</sup>'ün altında olan, protrombin zamanı (INR), kanama zamanı değerlerinde %50'den daha yüksek düzeyde artış olan olgularda uygulanmaması önerilir. Trombositopenik olgularda, aynı gün yapılacak trombosit süspansiyonu infüzyonlarıyla trombosit düzeyi güvenli sınırlara getirilebilir.

Bakteriyolojik incelemelerde kantitatif kültür yapılmalı, anlamlılık için eşik değer  $\geq 10^4$  cfu/ml kabul edilmelidir (yalnızca bronkoskopik ya da endotrakeal aspirasyon materyali 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 (66,67). Difüz lezyonlarda işlem orta loba, lokalize olanlarda, görüntüleme yöntemleriyle en yoğun tutuluş saptanan bölgeden yapılmalıdır.

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

Pro-BAL tek kullanımlık kateter gerektirmesi nedeniyle pahalı bir yöntemdir. Bu işlemlerle alınan materyalin kantitatif kültüründe eşik değer  $\geq 10^3$  cfu/ml olarak kabul edilmektedir (7,68,69).

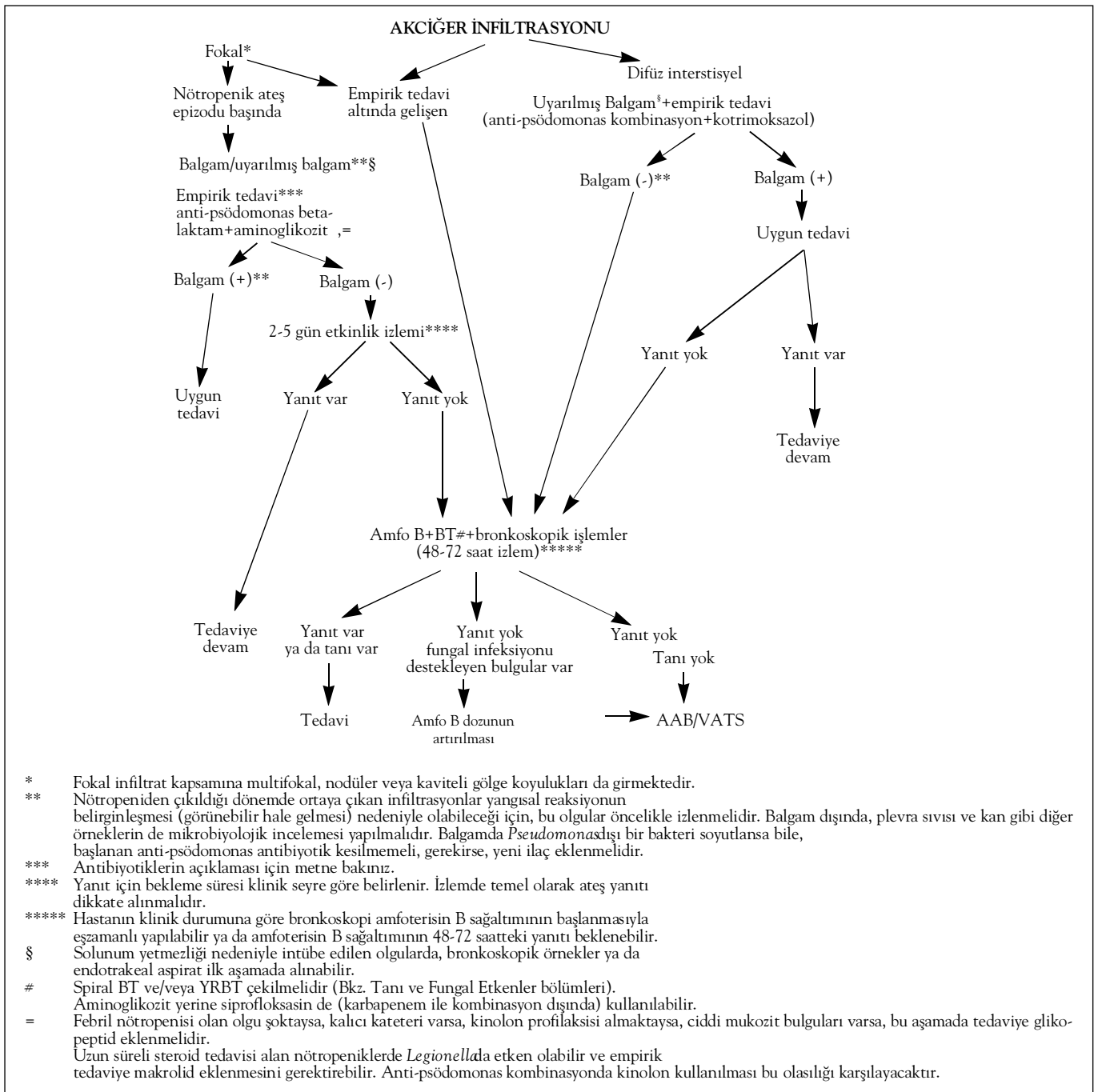
### PSB (korumalı fırçalama)

Tek kullanımlık kateter gerektirmesi nedeniyle pahalı bir yöntemdir. Öncelikle bakteriyel bir etken düşünülen ve trombosit sayısı 50 000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olan olgularda yapılmalıdır. Bronkoskop materyal alınacak segmentten daha proksimalde tutularak kontaminasyon önlenmelidir. Fırça önce steril koşullarda, Gram boyalı preparat hazırlamak amacıyla steril bir lama yayılmalı ve hemen steril bir maska 1 ml Ringer laktat solüsyonu içeren tüpün içine kesilmesi ve mikrobiyoloji laboratuvarına hızla taşınması sağlanmalıdır. Örneğin vortekslenmesinden sonra, bir kısmı kantitatif kültür için, kalanı Gram ve/veya Giemsa boyalı preparat hazırlanması için kullanılır. Kantitatif kültürde eşik değer  $\geq 10^3$  cfu/ml olarak kabul edilmelidir (69,70).

### TBB (Transbronşiyal biyopsi)

Bronkoskopik yöntemler içinde en invazif ve en yüksek morbiditeye sahip olan yöntemdir. Her olguda yarar ve zarar hesabı yapılarak uygulanmalıdır. Difüz lezyonlarda alt loba, lokalize infiltrasyonlarda ilgili bölgeden 4-6 biyopsi örneği alınmalıdır. Yüksek komplikasyon oranı nedeniyle orta loba alınmaması önerilmektedir. Mümkünse floroskopi altında yapılmalıdır. Hasta seçiminde





Şekil 3. Nötropenik olgularda tanı ve tedavi yaklaşımı

BAL için belirtilen ön koşullara ek olarak trombosit sayısının  $50\,000/\text{mm}^3$ ’ün üzerinde olmasına dikkat edilmelidir (70,71). Mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilecek örnekler alkol veya formol yerine serum fizyolojik içerisine alınmalı, alkol veya formol kullanılmamalıdır.

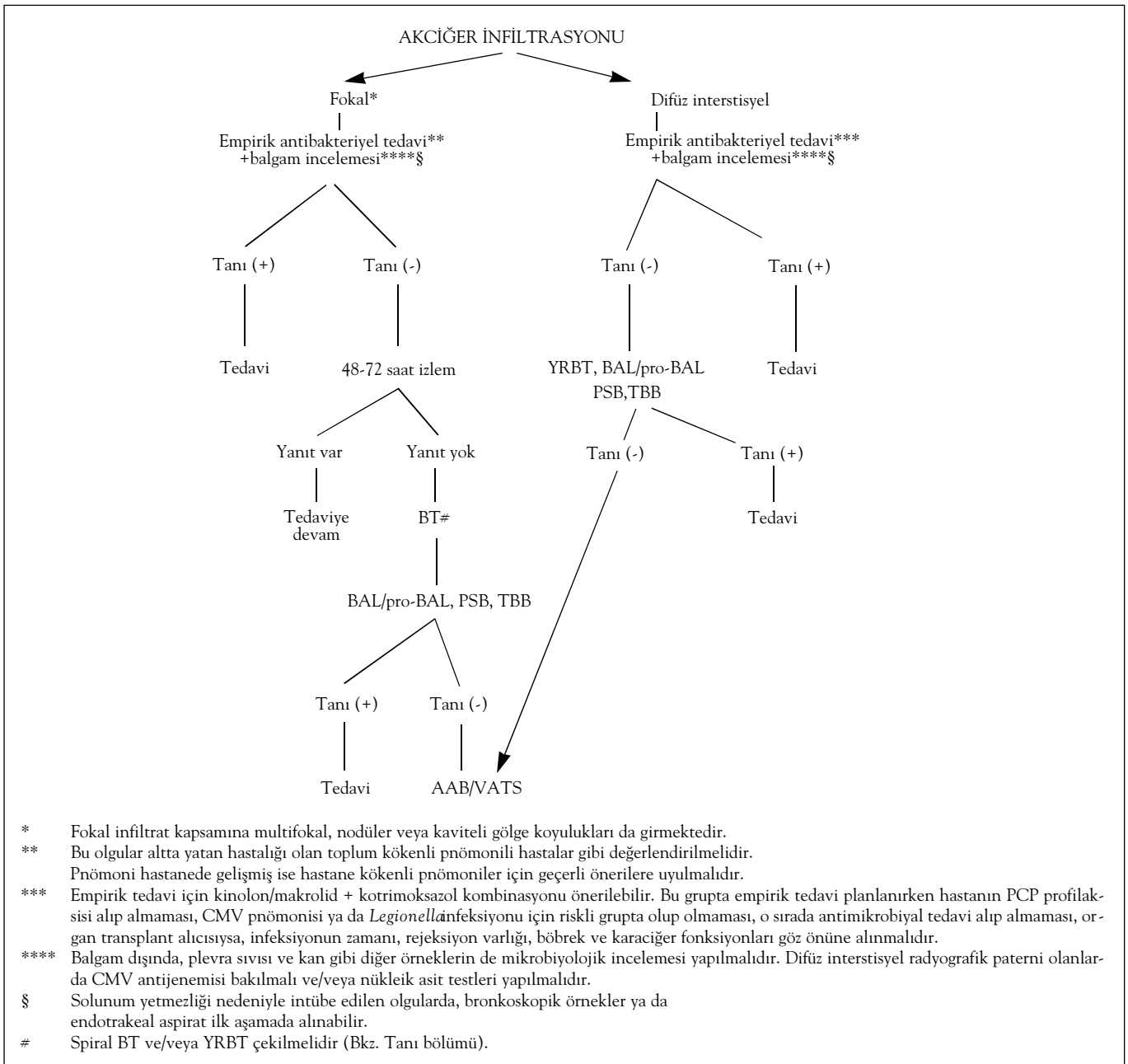
### Transtoraksik ince iğne aspirasyonu

Ayırıcı tanıda tümör düşünülen olgularda uygulanabilir. Son yıllarda 25 no’lu çok ince Chiba iğnesiyle 2 ml serum

fizyolojik verilir aspirasyonunun bakteriyel infeksiyonlarda yararlı olabileceğine ilişkin yayınlar vardır (70).

### Açık akciğer biyopsisi (AAB)/Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS)

Her iki yöntem de tanısal yaklaşımın son basamağını oluşturur. İşlem öncesinde klinisyen, mikrobiyolog ve patoloğun katıldığı hastabaşı toplantısında tanı ve ayırıcı tanının tartışılması tanısal verimliliği artıracaktır. Her



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

iki yöntemde de tanısal verimlilik %90'ın üzerindedir. Minör komplikasyon oranı %2-20 düzeyinde, mortalite %1'in altındadır. INR/PZ/kanama zamanı beklenenin %150'sinden fazla olmamalı, trombosit sayısı 100.000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olmalıdır. Yüksek riskli olgularda daha güvenli bir yöntem olması nedeniyle TBB'ye tercih edilmelidir.

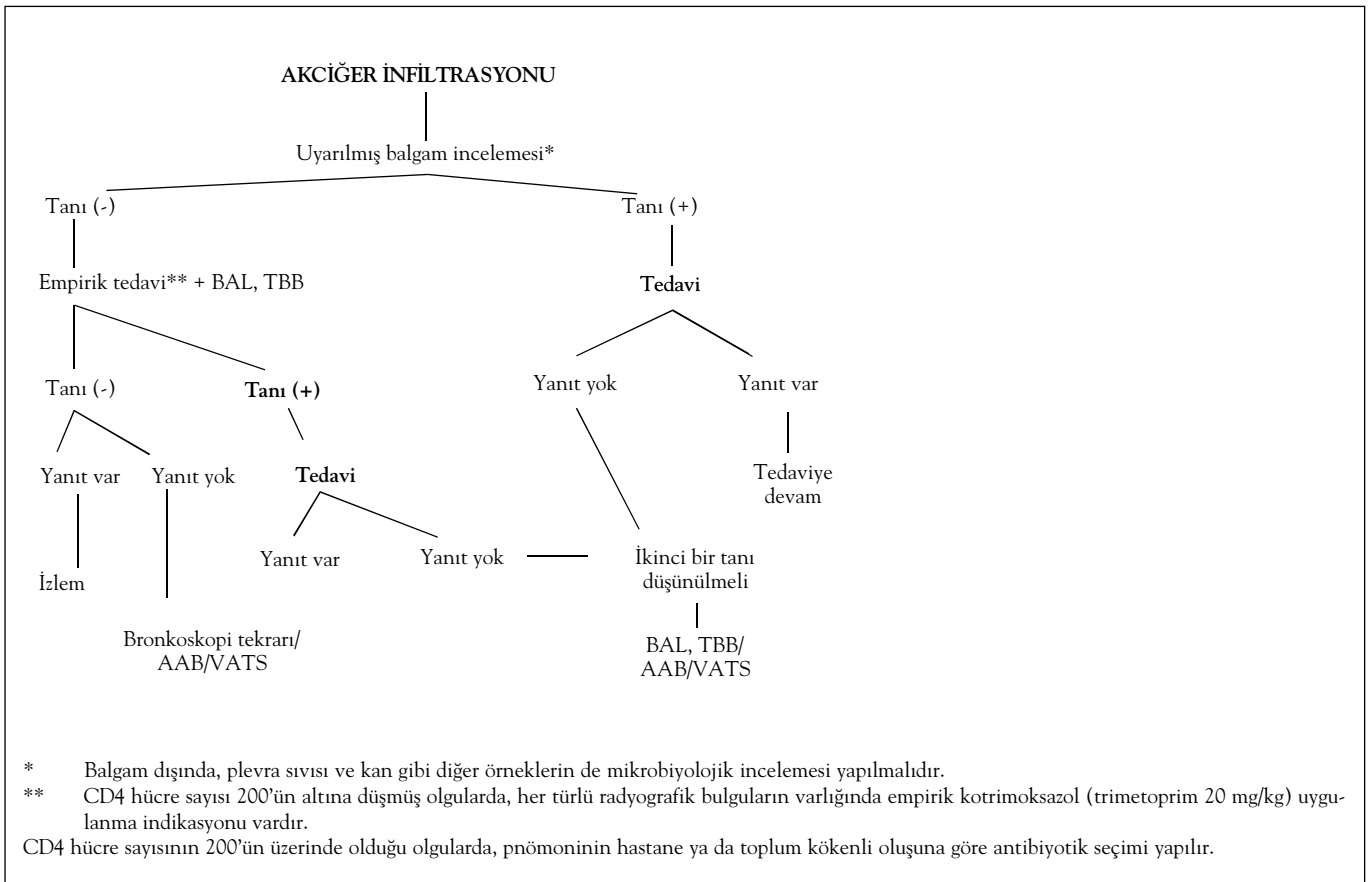
AAB kas koruyucu mini torakotomi yöntemiyle 6-10 cm'lik insizyonla yapılır. Viseral plevradan uzaklığı 3 cm'den daha derinde nodülü olan ya da tek akciğer ventilasyonu uygulanamayacak olgularda AAB VATS'a tercih edilmelidir. Diğer olgularda, morbiditesinin daha dü-

şük olması nedeniyle VATS öncelikli olarak düşünülebilir (72-76).

Her iki yöntemle elde edilen materyal steril kaba alınmalı, mikrobiyoloji ve patoloji laboratuvarlarına hızlı taşınması sağlanmalıdır. Daha önceden belirtilen boyama yöntemleri burada da uygulanmalıdır.

## TEDAVİ

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, genel olarak, bağışıklığı baskılayıcı tedavinin antimikrobiyal tedaviyle birlikte sürdürülmesi tercih edilir; ancak, pnömoninin şiddeti ve



Şekil 5. AIDS'li olgularda tanı ve tedavi yaklaşımı

başlanan antimikrobiyal tedaviye erken yanıt dikkate alınarak bağışıklığı baskılayıcı tedavide hastaya göre değişiklikler yapılabilir. Birincil 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 infiltrasyonu saptanan hastalardaki tanı ve tedavi yaklaşımı Şekil 3'te, nötropenik olmayan ve akciğer infiltrasyonu saptanan hastalardaki tanı ve tedavi yaklaşımı Şekil 4'te ve AIDS'li olgularda akciğer infiltrasyonu saptanan hastalardaki yaklaşım Şekil 5'te görülmektedir.

Bu olgular altta yatan hastalığı olan toplum kökenli pnömonili hastalar gibi değerlendirilmelidir. Pnömoni hastane-ye ya da yapay solunum uygulanırken gelişmiş ise hastane kökenli pnömoniler için geçerli önerilere uyulmalıdır. Ancak, bu hastalardaki hızla kötüleşme olasılığı nedeniyle, hastaneye ve yoğun bakım birimine yatırma indikasyonları daha geniş tutulmalıdır. Yoğun bakımda izlenen hastalarda, en azından temas izolasyonunun sağlanması gereklidir. Bu koşullarda, bire bir hemşire en uygun çözümlerden biridir.

Bu tedavi algoritmalarındaki anti-*psödomonas* beta-laktam antibiyotiklerin içinde seftazidim, sefepim, anti-*psödomonas* etkili beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar (piperasilin-tazobaktam, sulbaktam-sefoperazon, klavula-

nik asit-tikarsilin), karbapenem türevleri (imipenem, meropenem) yer almaktadır. Bu amaçla kullanılacak aminoglikozit antibiyotikler amikasin, isepamisin tobramisin, netilmisin ve gentamisinidir. Anti-*psödomonas* kombinasyonda (karbapenem kullanımı dışında) aminoglikozit yerine siprofloksasin de seçilebilir. Gerektiğinde kullanılan glikopeptid antibiyotikler vankomisin ve teikoplanindir. Tedavi başlangıcından itibaren 72. saatte ateşi düşmeyen hastalarda Gram-pozitif infeksiyon lehine bir bulgu saptanmadıkça empirik olarak glikopeptid eklenmesinin plaseboya üstünlüğü gösterilmemiştir (77).

Antibakteriyel tedavi süresi, pnömoninin toplum ya da hastane kökenli olmasına göre, ateş düşmesinden itibaren, en az, sırasıyla 7 ve 14 gündür. Derin nötropenisi olan hastalarda nötrofil sayısının 500/mm<sup>3</sup>'ün üzerine çıkması beklenmelidir.

PCP'de 20 mg/kg/gün trimetoprime eşdeğer dozda kotrimoksazol 21 gün (bir fort tablette 160 mg trimetoprim vardır) süreyle uygulanır. PaO<sub>2</sub> düzeyi 70 mmHg'nın altında olan ya da P(A-a)O<sub>2</sub> gradienti 35 mmHg'dan yüksek olan PCP'li olgularda, 5 gün 80 mg, 5 gün 40 mg ve tedavi sonlanana dek 20 mg/gün prednizolon tedaviye eklenmelidir (6,40).

CMV pnömonisinde gansiklovir 10 mg/kg/gün iki eşit doza bölünerek birer saatlik infüzyonla 14-28 gün süreyle uygulanır (78). Gansiklovirin nötropeni yapıcı etkisi göz önünde

tutulmalıdır. Tedavide gansiklovire ek olarak, etkinliği kanıtlanmamış olmakla birlikte, standart immünoglobülin ya da maliyeti yüksek olmakla birlikte, hiperimmünoglobülin de uygulanabilir. Bağışıklığın yoğun olarak baskılandığı hastalarda (antitimosit globülin, OKT3 vb. uygulananlar) virüs ekskresyonu (BAL'da virüs antijeni saptanması) ya da antijenemi saptanan veya kanda viral nükleik asitlerin saptandığı durumlarda "preemptive" (klinik hastalık öncesi-erken) tedavi, yukarıda belirtilen doz ve sürede uygulanır (6,18).

Aspergillozda, amfoterisin B dezoksikolat 1-1.5 mg/kg/gün dozda (empirik sağaltımda 1 mg/kg/gün, kanıtlanmış invazif aspergillozda 1.5 mg/kg/gün) klinik ve radyolojik olarak tam düzelmeye dek kullanılmalıdır. Amfoterisin B infüzyonu sırasında ve sonrasında sıklıkla febril reaksiyonlar görülebileceğinden hastalara infüzyon başlamadan önce uygun premedikasyon verilmesine dikkat edilmelidir. Amfoterisin B %5 dekstroz içinde verilmeli ve olguların serum sodyum, potasyum ve magnezyum düzeyleri izlenmelidir. Renal toksisite saptanan, tolere edemeyen veya daha yüksek doz gereken olgularda lipid-lipozomal amfoterisin B preparatları kullanılabilir. Hasta nötroopeniden çıktıktan ve klinik ilerleme durduktan sonra oral itrakonazol tedavisi (400-800 mg) uygulanabilir. Standart bir tedavi süresi yoktur ve hastanın klinik durumuna göre belirlenmelidir. Azol grubu ilaçların P-450 enzim sistemi ile metabolize olan ilaçlarla yarışmalı inhibisyona girebileceği ve ilaç dozlarında ayarlama gerekeceği unutulmamalıdır. Tıbbi tedavi sonrası tek miçetoması kalan olgularda cerrahi eksizyon düşünülebilir (33,38).

Tüberkülozda, ülkemizdeki yüksek ilaç direnci göz önüne alınarak tedavi en az dört majör ilaçla başlanarak standart ulusal tedavi protokolü uygulanmalıdır; İzoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z) + etambutol (E)/ streptomisin (S) başlanmalı ve bu tedavi en az iki ay sürdürülmelidir. Kültür negatifleşmesi saptandığında HR tedavisine geçilerek tedavi toplam 6-9 aya tamamlanmalıdır (79,80).

Tedavi seçiminde ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Renal toksisite riskinin artması nedeniyle, sisplatin, amfoterisin B, siklosporin, vankomisin ve aminoglikozitlerin kombinasyonundan, mümkünse kaçınılmalıdır. Organ transplantasyonu alıcılarında, siklosporin ve takrolimus düzeyleri, sitokrom P-450 sistemi ile ilişkili ilaçlardan etkilenmektedir (78). Benzer şekilde AIDS'li olgularda, antiretroviral ilaçlar da aynı enzim sistemi ile metabolize olmakta ya da onu uyarılmaktadır (81).

Nötroopenik olgularda koloni uyarıcı faktör (CSF) kullanımı için "American Society of Clinical Oncology" (ASCO) tarafından yayımlanan kılavuzdaki öneriler dikkate alınmalıdır. Buna göre, birincil profilaksiste, hastalarda beklenen nötroopenik ateş olasılığının >%40 olması durumunda, ikincil profilaksiste de, kemoterapi dozunun şiddetli infeksiyon varlığına rağmen azaltılmadığı durumlarda CSF kullanımı endikedir (82). Bu faktörler, komplikasyon bulunmayan, yalnızca ateş ve nötroopenisi olan olgularda kullanılmamalıdır. Pnömoni gibi, kemik iliğinin düzelmesinin gecikmesinin beklendiği,

dolayısıyla, mortalite riskinin arttığı durumların tedavisinde kullanılabilir (83). Diğer yandan, CSF (G-CSF ya da GM-CSF) kullanmakta olan hastalarda, tetiklenebilen sitokin kas-kadı nedeniyle, pulmoner semptom ve bulgular kötüleşebilmekte, ölümcül seyredebilmektedir. Bu nedenle, kötüleşen hastalarda CSF'lerin bu olası olumsuz etkisi hatırlanmalıdır.

## KORUNMA

Korunmanın temelini, el yıkama başta olmak üzere, genel infeksiyon önlemleri oluşturur. Bu hastalar hastanede yattıkları süre boyunca, Hastane Kökenli Pnömoniler Raporu'nun Korunma bölümünde belirlenen ilkelere uyulmalıdır. Korunma önerileri Tablo 4'te özetlenmiştir (84).

Erişkin BBH'de canlı aşı yapılması kontrendikedir. Bağışıklık sistemi baskılanmamış olgulara oranla koruyuculuk oranları daha düşük olmakla birlikte, grip ve pnömokok aşılı yapılmalıdır (85,86). Antikor yanıtının düşük olması nedeniyle, pnömokok aşısı bu olgularda 6 yıl sonra yinelenebilir. Solid organ transplantasyonu aday hastalarda aşıların transplantasyondan/bağışıklığı baskılayıcı sağaltım uygulanmasından önce yapılması tercih edilmelidir. Kemik iliği transplantasyonu alıcılarında, aşılanma post-transplant 6-12. ayda önerilmektedir.

*P. carinii* profilaksisi CD4+ lenfosit sayısı 200/mm<sup>3</sup>'ün altında olan veya CD4 / total lenfosit oranı 1:5'in altında olan ya da CD4+ hücre sayısına bakılmaksızın açıklanamayan ateş veya oral kandidiyazi olan HIV-pozitif olgularda birincil korunma amacıyla, PCP geçirmiş olgularda ise ikincil korunma amacıyla TMP 5 mg/kg/güne eşdeğer dozda kotrimoksazol verilmelidir. En az 3 ay süre ile CD4 düzeyi 200'ün üzerinde tutulan hastalarda profilaksi kesilebilir (87,88). Transplantasyon alıcılarında aynı dozun haftada iki kez uygulanması yeterlidir. Özellikle kronik GVHH'de, steroid kullanan olgularda profilaksinin bir yıla dek devam etmesi ve yaygın kronik GVHH'lilerde, bir yıldan sonra da sürdürülmesi önerilmektedir (5,18,89,90). Renal transplantasyon alıcılarında, bu uygulama 12 ay sürdürülmektedir.

Transplantasyon olgularına alıcının seronegatif-vericinin seropozitif olan durumlarda gansiklovir 2.5 mg/kg/gün dozda 1-3 ay süreyle verilmelidir (91-93). Seronegatif alıcılarda, seronegatif kan ürünleri ya da lökosit filtreleriyle lökositlerin giderildiği kan ürünleri verilmesi önerilir.

Allogeneik KİT alıcılarında, nötroopenik dönemde flukonazol (400 mg/gün) ile antifungal profilaksi uygulanabileceği belirtilmektedir (9,18,94,95,96). Bu profilaksi *Candida* infeksiyonlarına yönelik olarak uygulanmaktadır.

INH kemoprofilaksisinin, HIV-pozitif ya da bağışıklığı baskılanmış diğer kişilerden oluşan gruplarda yer alan tüberkülin reaksiyonu 5 mm'den fazla olan olgularda 12 ay süreyle 300 mg/gün dozda 50 mg piridoksin ile birarada uygulanması birçok uluslararası uzlaşma raporunda vurgulanmaktadır (79) ve bu yaklaşım ülkemiz için de önerilmiştir (97). 35 yaşın üzerindeki olgularda hepatotoksisite riskinin %2-3 düzeyinde olması nedeniyle yakından izlem gereklidir. Transplantasyon alıcıla-

**Tablo 4. BBH'de solunum yolları enfeksiyonlarının önlenmesi**

İnfeksiyon	Korunma yaklaşımları
Pnömonokok pnömoni	Pnömonokok aşısı
Grip	Grip aşısı (her yıl), amantadin veya rimantadin profilaksisi (yalnızca influenza A virüsü için)
Tüberküloz	Yeni olguların saptanması ve tedavi edilmesi, enfeksiyon kontrol önlemleri, INH ile profilaksi
MAC hastalığı	Klaritromisin ya da azitromisin
<i>P. carinii</i> pnömonisi	TMP-SMX (PO) ya da pentamidin (aerosol)
CMV pnömonisi	CMV seronegatif organ alıcıları için CMV seronegatif organların ve kan ürünlerinin kullanılması, gansiklovir ile profilaksi
<i>Legionella</i> pnömonisi	Kaynağın bulunması, su kaynakları ile ilgili enfeksiyon kontrol yöntemlerinin uygulanması
Aspergilloz	Sporların hava yolu ile taşınmasını azaltmak için HEPA filtrelerinin kullanılması, spor taşıyabilecek bitkilerin hastane ortamında bulundurulmaması
<i>Candida</i> hastalığı	Antifungal ajanlar ile koruma
Kriptokokkoz	Güvercinler ve dışkularından uzak durulması, antifungal ajanlar ile profilaksi

rında, INH'nin siklosporin ile anlamlı etkileşiminin olmadığı, güvenle kullanılabilmesi; buna karşılık, INH profilaksisi uygulamayıp tüberküloz gelişen hastaların da başarıyla tedavi edildiği ve tüberküloza bağlı olarak mortalitenin artmadığı bildirilmiştir (98). Yine allogeneik kök hücre alıcılarında INH profilaksisi uygulananlarda hiç tüberküloz gelişmediği; ancak profilaksi uygulamayıp tüberküloz olanların tedavilerinin sorunsuz tamamlandığı saptanmıştır (99). Hepatit B ve C enfeksiyonu veya taşıyıcılığı olan veya çok sayıda hepatotoksik ilaç kullanan olgularda kemoprofilaksi endikasyonu 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 INH profilaksisi rutin olarak önerilmektedir (100).

Bu bilgilere karşılık, ülkemizde bağışıklık sistemi baskılanmış hastalardaki tüberkülin reaksiyon düzeyinin bilinmediği ve INH profilaksisinin etkinliğine yönelik kontrollü çalışma bulunmadığı dikkati çekmektedir.

**KAYNAKLAR**

- Principles and Practice of Infectious Diseases. 5<sup>th</sup> ed. Mandell GL., Bennet JE., Dolin R. (eds). Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.
- Rosenow EC III, Wilson WR, Cockerill FR III. Pulmonary disease in the immunocompromised host. *Mayo Clin Proc*1985; 60: 473-87
- Akova M. Nötropenik ateş ve akciğer. Uçan ES (Ed) Pnömoniler: Bir Devrin Uyanışı, Saray Tıp Kitabevi, İzmir, 1996, 147-59
- Fanta CH, Pennington JE. Pneumonia in the immunocompromised host. In: Pennington JE (Ed) Respiratory Infections: Diagnosis and Management, Raven Press, New York, 1994, 275-94
- 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.
- Hildebrand FL., Rosenow EC., Haberman TM., Tazelaar HD. Pulmonary Complications of Leukemia. *Chest*1990;98:1233-39.
- Escamilla R, Hermant C. Pneumonia in immunocompromised patients. *Eur Respir Mon*1997; 3: 189-208
- 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.
- Rosenow EC. Diffuse Pulmonary Infiltrates in the Immunocompromised Host. *Clin Chest Med*1990;11:55-64.
- Molinde J., Joshi M. The Diagnostic and Therapeutic Approach to Lower Respiratory Tract Infections in the Neutropenic Patient. *JAC*1998;41(Suppl D):51-5.
- Ninane V. Radiological and İnvazif Diagnosis in the Detection of Pneumonia in Febrile Neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*2000; 16:91-2.
- Simon DM., Levin S. Infectious Complications of Solid Organ Transplantation. *Inf Dis Clin North Am*2001;15:521-549.
- Maschmayer G., Bravery I. Review of the Incidence and Prognosis of *Pseudomonas aeruginosa* infections in Cancer Patients in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*2000;19:915-25.
- Ewig S., Glasmacher A., Ulrich B., Wilhelm K., et al. Pulmonary Infiltrates in Neutropenic Patients with Acute Leukemia During Chemotherapy. Outcome and prognostic Factors. *Chest*1998; 114:444-51.
- 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.
- Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest*1996; 109: 1066-77
- Fishman JA. Pulmonary Infections in Neutropenia and Cancer. In: Fishman's Respiratory Diseases and Disorders. Editors: AP Fishman, JA Elias, JA Fishman, MA Grippi, LR Kaiser, RM Senior. Mc Graw-Hill Comp. New York; 1998: 2121-2136.
- Cunha BA. Pneumonias in the Compromised Host. *Infect Dis Clin North Am*2001; 15: 591-612.
- Özdemir Kumbasar Ö. Pulmoner İnfiltrasyonu Olan Nötropenik Hastaya Yaklaşım. Febril Nötropeni 2. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. Kurs Kitapçığı. Ankara 2000:59-64.
- Ettinger NA, Trulock EP. Pulmonary Considerations of Organ Transplantation. Part 1. *Am Rev Respir Dis*1991; 143: 1386-405.
- Fishman JA., Rubin RH. Pneumonia in the Organ Transplant Patient. In: Fishman's Respiratory Diseases and Disorders. Editors: AP Fishman, JA Elias, JA Fishman, MA Grippi, LR Kaiser, RM Senior. Mc Graw-Hill Comp. New York; 1998:2153-2164.
- Hadley S, Karchmer AW. Fungal Infections in Solid Organ Transplant Recipients. *Infect Dis Clin North Am*1995; 4: 1045-73.
- Houston SH, Sinnott JT. Management of the Transplant Recipient with Pulmonary Infection. *Infect Dis Clin North Am*1995; 9: 965-1003.
- Kürşat S, Ok E, Zeytinoglu A, Tokat Y, Saydam G, Cirit M, Akççek F. Nocardiosis in Renal Transplant Patients. *Nephron*1997; 75: 370-71.
- Chan CK, Hyland RH., Hutcheon MA. Pulmonary Complications Following Bone Marrow Transplantation. *Clin Chest Med*1990; 11(2):323-32.

28. Van Burik JA., Weisdorf D. Infections in Recipients of Blood and Marrow Transplantation In: Principles and Practice of Infectious Diseases Mandell GL., Bennet JE., Dolin R. (eds) Churchill Livingstone, Philadelphia; 2000: 3136-3144.
29. Bowden RA. Infections in Blood and Bone Marrow Transplant Patients: Allogeneic and Autologous Transplantation. In: Management of Infections in Immunocompromised Patients. Eds: Glauser MP., Pizzo PA. W.B. Saunders Company Ltd. London 2000:189-217.
30. Cunha BA. Community-Acquired Pneumonia *Med Clin North Am* 2001; 85:43-77.
31. Tokat Y, Kılıç M, Kürşat S, Ok E, Sayiner A, Tanıl V, Başçı A. Tuberculosis after renal transplantation. *Transplantation* 1996; 28: 2353-54
32. Karaca N., Aytumur ZA., Sayiner A., Ok E., ve ark. Renal transplant alıcılarında tüberküloz. 21. *Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi Kitabı* Marmaris 1996:213-218.
33. Verwey PE, Denning DW. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Invasive Aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med* 1997; 18:203-15.
34. Ettinger NA. The Role of Bronchoscopy in Organ Transplant Recipients. *J Bronchol* 1995; 2:43-58.
35. Yu VL, Muder RR, Poorsattar A. Significance of Isolation of Aspergillus from the Respiratory Tract in Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Am J Med* 1986; 81: 249-54
36. Minamoto GY, Rosenberg AS. Fungal Infections in Patients with AIDS. *Med Clin North Am* 1997; 81: 381-409.
37. White DA. Pulmonary Infection in the Immunocompromised patient. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 7: 78-87.
38. Stevens DA., Kan VL., Judson MA., et al. Practice Guidelines for Diseases Caused by Aspergillus. *Clin Infect Dis* 2000; 30:696-709.
39. Martens J., Verhoegen J., Demuyneck H., et al. Autopsy-controlled Prospective Evaluation of Serial Screening for Circulating Galactomannan by a Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Hematological Patients at Risk for Invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3223-8.
40. Ascoglu S., Rex H., de Pauw B., Bennet JE., et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *CID* 2002; 34:7-14.
41. Giamarellou H., Antoniadou A. Infectious Complications of Febrile Leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-82.
42. Hruban RH. Radiologic-pathologic correlation of the CT halo sign in invasive pulmonary aspergillosis. *JCAT* 1987; 11: 534-6.
43. Santamauro JT, Stover DE. Pneumocystis carinii pneumonia. *Med Clin North Am* 1997; 81: 299-311
44. Zeytinoglu A, Erensoy S, Çoker A, Bilgiç A, Günhan C. Böbrek transplantasyonu alıcılarında sitomegalovirüs enfeksiyonu. *Mikrobiyol Bül* 1994; 28: 160-5
45. Gülay Z, Gülay H, Erkan N, Sifil A, Kavukçu S, Erdamar İ. Infections in kidney recipients: analysis of 48 consecutive transplantations performed at a center. *Türkiye Organ Nakli Derneği IV. Bilimsel Kongresi Özet Kitabı* 5-7 Kasım 1997, Ankara, 80
46. Sever MŞ, Türkmen A, Yıldız A, Ecdar T. Successful treatment of Kaposi's sarcoma in a renal allograft recipient. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(1): 223
47. Kely K., Hertz MI. Obliterative Bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1997; 18:319-38.
48. Özdemir Kumbasar Ö., Arat M., Koç H., Alper D. Kemik İliği Transplantasyonuna Bağlı Bronşiyolitisi Obliterans. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2001; 49:471-6.
49. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP ve ark. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73
50. Giamarellou H. Empiric therapy for infections in the febrile, neutropenic, compromised host. *Med Clin North Am* 1995; 79: 559-580
51. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Eng J Med* 1993; 328: 1323-32
52. Nguyen Q., Estey E., Raad I., et al. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem. *CID* 2001; 32:539-545.
53. Heussel CP, et al. Pneumonia in Febrile Neutropenic Patients and in Bone Marrow and Stem-Cell Transplant Recipients: Use of High-Resolution Computed Tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:796-805.
54. Heussel CP. Early Detection of Pneumonia in Febrile Neutropenic Patients. Use of Thin Section CT. *AJR* 1997; 169: 1347-53.
55. Maertenz J., Verhaugen J., Lagros K., et al. Screening for Circulating Galactomannan as a Noninvasive Diagnostic Tool for Invasive aspergillosis in Prolonged Neutropenic Patients and Stem Cell Transplantation Recipients, a Prospective Validation. *Blood* 2001; 97:1604-10.
56. Donnelly JP. Febrile Neutropenia: antifungal prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16:127-30.
57. Leather HL., Pharm B., Wingard JR. Infections Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15:483-520.
58. Arslan H., Öner Eyüpoğlu F., Kalpaklıoğlu F., Gürdoğan K., et al. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* 1999; 31:3197-3198.
59. Öner Eyüpoğlu F., Akçay Ş., Arslan H., Demirhan B., Kalpaklıoğlu AF. Extrapulmonary involvement of mycobacterial infections in dialysis patients. *Transplant Proc.* 1999; 31: 3199-3201.
60. Strauss SE. Human Herpesvirus Type 8 (Kaposi's sarcoma associated herpesvirus) In: Principles and Practice of Infectious Diseases Mandell GL., Bennet JE., Dolin R. (eds) Churchill Livingstone, Philadelphia; 2000.
61. Sax PE. Opportunistic Infections in HIV Disease: down but not out. Infections in the Compromised Host. *Infectious Dis Clin North Am* 2001; 15: 433-50.
62. Grossi P. Advances in cytomegalovirus diagnostic testing and their implications for management of cytomegalovirus infection in transplant recipients In : Infectious Complications in Transplant Recipients. (Eds) Singh N, Aguado JM, Boston, Kluwer Academic Publishers, 2001.
63. Egan JJ, Lomax J, Harber L, Lok SS et al. Preemptive treatment for the prevention of cytomegalovirus disease in lung and heart transplant recipients. *Transplantation* 1998, 65; 747-52.
64. Boeckh M, Boivin G. Quantitation of cytomegalovirus methodologic aspects and clinical applications. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11(3):533-54.
65. Humar A et al. Clinical utility of quantitative cytomegalovirus viral load determination for predicting cytomegalovirus disease in liver transplant recipients *Transplantation* 1999; 68; 1305-11.
66. Kollef MH. New approaches to diagnosis of VAP. *Infect Med* 1997; 14: 364-79.
67. 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.
68. Bjermer 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.
69. Broughton WA, Middleton RM, Kirkpatrick MB, Bass JB. Bronchoscopic protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in the diagnosis of bacterial pneumonia. *Inf Dis Clin North Am* 1991; 5: 437-52.
70. 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.
71. 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
72. Jaffe JP, Maki DG. Lung biopsy in the immunocompromised patients. *Cancer* 1981; 48: 1144-53
73. Crawford SW, Hackman RC, Clark GJ. Open lung biopsy diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates after marrow transplantation. *Chest* 1988; 94: 949-53
74. Bensard DD, McIntyre RC, Waring BJ, Simon SJ. Comparison of videothoracoscopic lung biopsy to open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. *Chest* 1993; 103: 765-70
75. Mouroux J, Meinesz CC, Padovani B, et al. Efficacy and safety of videothoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease.

- Eur J Cardiothorac Surg*1997; 11: 22-6
76. Bernard A and the Thorax Group. Resection of pulmonary nodules using video-assisted thoracic surgery. *Ann Thorac Surg*1996; 61: 202-5
77. Cometta A., Kern WV., Debock R., Paesmans M., VandenBergh M., Crokaert F., Engelhard D., Marchetti O., Akan H., Bassaris H., Korten V., Viscoli C., Glausser MP. An EORTC-IATG Double-blind Trial of Vancomycin versus placebo for persistent fever in neutropenic cancer patients giver Piperacillin/tazobactam monotherapy. 41<sup>st</sup> Annual ICA-AC 2001 Chicago. 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy December 16-19, 2001. L-774:50.
78. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ transplant recipients. *N Engl J Med*1998; 338: 1741-1751.
79. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*1994; 149: 1359-74
80. T.C. Sağlık Bakanlığı, Verem Danışma Kurulu.Tüberküloz Tedavisi Komisyonu raporu. *Toraks Bülteni*1996; 1(2): 36-9.
81. Bartlett JG., Gallant JE. Medical management of HIV infection. Johns Hopkins University, Baltimore,2000.
82. American Society of Clinical Oncology:Update recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors:evidence based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol*1996;14: 1957-60.
83. Hughes WT., Armstrong D., Bodey GP., et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neuropenic patients with cancer *CID* 2002;34:730-51.
84. Houston SH, Sinnott JT Management of the transplant recipient with pulmonary infection. *Infect Dis Clin North Am*1995; 9: 965-1003
85. Erdiç M, Erdiç E. Toplum kökenli pnömonilerden korunma. Uçan ES (Ed) Pnömoniler: Bir Devın Uyanışı, Saray Tıp Kitabevi, İzmir, 1996, 41-59
86. Özacar R. Hastane kökenli pnömonilerden korunma. Uçan ES (Ed) Pnömoniler: Bir Devın Uyanışı, Saray Tıp Kitabevi, İzmir, 1996, 107-27
87. Koleter SL., Heald AE.,Finkelstein D.,et al. The ACTG 888 Study Team. A prospective study of discontinuuing primary and secondary *Pneumocystis carinii*pneumonia prophylaxis after CD4 cell count increase to >200x106/L. *AIDS* 2001;15:1509-15.
88. Furrer H., Opravil M., Rossi M., et al. Swiss HIV cohort study. Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-infected patients at high risk of *Pneumocystis carinii*pneumonia: prospective multicentre study. *AIDS* 2001; 15:501-7.
89. Armitage JO. Bone marrow transplantation. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 14<sup>st</sup> ed. Editors: Fauci, Braunwald, Isserbacher, Wilson, Martin, Kasper, Hansen, McGraw Hill Comp, New York, 1998; 724-730
90. Lyytikäinen O, Ruutu T, Volin L, Lautenschlager I, Jokipii L, Tiittanen L, Ruutu P. Late onset *P. carinii* pneumonia following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*1996; 17: 1057-9
91. Farrugia E, Schwab TR. Management and prevention of CMV infection after renal transplantation. *Mayo Clin Proc*1992; 67: 879-90
92. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. Antimicrobial strategies in the care of organ transplant recipients. *Antimicrob Agent Chemother*1993; 37: 619-24
93. Ettinger NA. Solid organ and bone marrow transplantation. In: Respiratory Infections. Editors: Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J. WB Saunders Comp, Philadelphia,1994, 181-198
94. O'Donnell MR, Schmidt GM, Tegtmeier BR. Prediction of systemic fungal infection in allogeneic marrow recipients: impact of amphotericin prophylaxis in high risk patients. *J Clin Oncol*1994; 12: 827-34
95. Rowe JM, Ciobanu N, Ascensao J. Recommended guidelines for the management of autologous an allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Intern Med*1994; 120: 143-58
96. Nicod LP., Pache JC., Howarth N. Fungal infections in transplant recipients. *Eur Respir J* 2001;17:133-140.
97. T.C. Sağlık Bakanlığı, Verem Danışma Kurulu. Koruyucu Hizmetler Komisyonu raporu. *Toraks Bülteni*1996; 1(2): 39-41
98. Sayiner A., Ece T., Duman S., et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation*1999;68:1268-71.
99. Budak-Alpdogan T., Tangın 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.
- 100.Beck JM., Rosen MJ., Peavy HH. Pulmonary Complication of HIV infection. *Am J Respir Crit Care Med*2001;164:2120-6.

