

PNÖMONİLER BİR DEVİN UYANIŞI



EDİTÖR: Prof. Dr. Eyüp Sabri UÇAN

Toplum kökenli pnömoniler

Prof. Dr. Ülkü BAYINDIR

Prof. Dr. Ertürk ERDİNÇ

Prof. Dr. Numan EKİM

Doç. Dr. Haluk ERAKSOY

Doç. Dr. Münevver ERDİNÇ

Hastane kökenli pnömoniler

Prof. Dr. Atilla AKKOÇLU

Prof. Dr. Kadir BİBEROĞLU

Doç. Dr. Mustafa ÖZHAN

Dr. Rifat ÖZACAR

Dr. Oğuz KILINÇ

İmmünsüpresyon ve akciğer

Prof. Dr. Eyüp Sabri UÇAN

Prof. Dr. Öztekin OTO

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

Doç. Dr. Orhan ARSEVEN

Doç. Dr. Hüdaver ALPER

Doç. Dr. Hatice DURAK

Doç. Dr. Murat AKOVA

Doç. Dr. Ayşe YÜCE

Doç. Dr. Aydanur KARGI

Doç. Dr. Abdullah SAYINER

Dr. Hüdai ÇATALYÜREK

Dr. Yeşim ÇETİNKAYA

TORAKS DERNEĞİ İZMİR ŞUBESİ

(Toraks Derneği Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Bilimsel Kolu)



Saray Tıp Kitabevleri

BİR DEVİN UYANIŞI:

PNÖMONİLER

Editör:

Prof. Dr. Eyüp Sabri UÇAN



Saray Tıp Kitabevleri



Saray Medikal Yayıncılık San ve Tic Ltd Şti
168 Sok. Bornova / İzmir / Türkiye
Tel & Fax: (0232) 339 49 69 & 342 20 52
İzmir, Bornova, Narlıbahçe; Buca; Edirne; Adana;
Gaziantep; Mersin; Konya

1. baskı



1995 Saray Medikal Yayıncılık San. ve Tic. Ltd. Şti.

ISBN: 975-7816-85-X

Yayınlayan : Saray Medikal Yayıncılık San ve Tic Ltd Şti
Yayıncı Kod No : YAY:0296
Genel Dağıtım : Saray Medikal Yayıncılık San ve Tic Ltd Şti
168 Sok. No:5/A-1 Bornova/İZMİR/TÜRKİYE
Basım Yeri : Bassaray Matbaası Tel: 457 71 48
Cilt : Saray Cilt Atölyesi, İZMİR
Bilgisayar Dizgi : Yazarlar ve Saniye Kavak. **KİBİM**
Sayfa Düzeni : İnt. Dr. Çetin Gültekin, Saniye Kavak. **KİBİM**
Şekil : Hülya-Mustafa Deveci, Meral Yabantaş. **KİBİM**
Harf Düzeltme : Mustafa Özkan, Hülya-Mustafa Deveci **KİBİM**
Kapak Dizaynı : İnt. Dr. Çetin GÜLTEKİN, **KİBİM**
Montaj : Muzaffer Çil. **KİBİM**

***KİBİM**: Kitapsaray Bilgi İşlem Merkezi

Kitapta yer alan konuların ve kitabın tümünün telif hakları yayınevine ait olup, ilgili telif yasaları ile koruma altındadır.

YAZARLAR

EDİTÖR: Prof. Dr. Eyüp Sabri UÇAN

Toplum kökenli pnömoniler

Prof. Dr. Ülkü BAYINDIR

Prof. Dr. Ertürk ERDİNÇ

Prof. Dr. Numan EKİM

Doç. Dr. Haluk ERAKSOY

Doç. Dr. Münevver ERDİNÇ

Hastane kökenli pnömoniler

Prof. Dr. Atila AKKOÇOĞLU

Prof. Dr. Kadir BİBEROĞLU

Doç. Dr. Mustafa ÖZHAN

Dr. Oğuz KILINÇ

İmmünsüpresyon ve akciğer

Prof. Dr. Eyüp Sabri UÇAN

Prof. Dr. Öztekin OTO

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

Doç. Dr. Orhan ARSEVEN

Doç. Dr. Hüdaver ALPER

Doç. Dr. Hatice DURAK

Doç. Murat AKOVA

Doç. Dr. Ayşe YÜCE

Doç. Dr. Aydanur KARGI

Doç. Dr. Abdullah SAYINER

Dr. Hüdai ÇATALYÜREK

Dr. Yeşim ÇETİNKAYA

TORAKS DERNEĞİ İZMİR ŞUBESİ

(Toraks Derneği Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Bilimsel Kolu)

Bir devin uyanışı:
PNÖMONİLER



168. Sok. Bornova-İZMİR

İÇİNDEKİLER

TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİLER

Giriş	1-2
Toplum kökenli pnömonilere klinik	3-22
Toplum kökenli pnömonilerde empirik tedavi yaklaşımı	23-40
Toplum kökenli pnömonilerde korunma	41-60

HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİLER

Giriş	61-64
Hastane kökenli pnömonilere klinik ve tanısal yaklaşım	65-90
Hastane kökenli pnömonilerden empirik tedavi yaklaşımı	91-106
Hastane kökenli pnömonilerden korunma	107-128
Yavaş rezorbe olan, yineleyen pnömoniler	129-144

İMMÜN SÜPRESYON VE AKCİĞER

Giriş	144-146
Nötropenik ateş ve akciğer	147-160
HIV pozitif kişilerde solunum sistemi enfeksiyonları	161-178
Transplantasyon ve akciğer	179-206
Enfeksiyon dışı akciğer patolojileri	207-224
Tanısal algoritm; Ne, ne zaman	225-242
Ümmünsüpresif hastalarda akciğer patolojilerinin radyolojisi	243-258
İmmünsüpresif hastalarda akciğer patolojilerinin değerlendirilmesinde sintigrafik yöntemler	259-266
Pnömonilerde mikrobiyolojik tanı	267-286
İmmüsuprese hastalarda akciğer komplikasyonlarının patolojik tanısı	287-302
İmmüsuprese hastalarda video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) uygulamaları	303-312

*Saray Medikal Yayıncılık
San. ve Tic. Ltd Şti.*

*Her türlü bilimsel yayını finanse ve realize
eden özel bir kuruluştur.*

Hizmet alanları:

- Bilgi işlem
- Grafik
- Reprodüksiyon
- Tez ve kongre bildiri hizmetleri
- Kompüterize slayt yapımı
- Tasarım
- Montaj
- Basım
- Cilt
- Yayın
- Dağıtım (Ulusal ve uluslararası)
- Uluslararası telif ilişkileri
- Tekstil (Üniforma-önlük)



Geleceğin kitabevi

ONSOZ

Pnömoniler içinde bulunduğumuz yüzyılda önemli iniş çıkışlar göstermişlerdir. Yüzyılın başlangıcında pnömoni, bir çok enfeksiyon etkeninin adı konulmuş, ancak etkili tedavisi olmayan, mortalitesi yüksek, tanının ölüm anlamında algılandığı bir hastalıktır. Yüzyılın ortalarında penisilin ve diğer antibiyotiklerin keşfi ile giderek kolayca tedavi edilebilen, önemsenmeyen, korunulması bile gerekmeyen, ders kitaplarında kısa anlatımlarla geçirilen bir hastalık olarak görülmüştür. Yüzyılın sonuna doğru gelinen nokta ise immün suprese hasta grubunun ortaya çıkışı, hastane enfeksiyonları ve çok dirençli suşlar, toplum kökenli pnömonilerde bile yüksek mortalite ile adeta yüzyılın başlarına, penisilin öncesi döneme dönüştür. Bu nedenle isim olarak "bir devin uyanışı" seçilmiştir. Doğaldır ki isim seçimi eleştirilebilir ve devin çoktan uyandığı vurgulanabilir.

Pnömonilerin yüksek morbidite ve mortaliteleri nedeniyle konu ile ilgili hekimlerin ortak bir dili paylaşmaları zorunlu hale gelmiştir. Hastaneye yatırma kriterleri, tanısal algoritm, ampirik tedavi yaklaşımları konusunda olabildiğince akılcı yaklaşımları paylaşmak zorunluğu vardır. Bu yaklaşımlar gereksiz antibiyotik kullanımı ile direnç olasılığını, maliyeti azaltacak diğer yandan da hastalığın ağırlığının gerektirdiği ölçüde sıkı izlem ve invaziv girişimlerin planlanmasına olanak sağlayacaktır.

Pnömonilerin günümüzde ulaştıkları boyut multidisipliner yaklaşımları zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle kitapta diğer uzmanlık dallarındaki hekimlere geniş yer verilmiştir. Sorunun aşılabilmesi ancak

konu ile ilgili hekimlerin multidisipliner bakış açısı ile ekip ruhu içerisinde yer alabilmeleri ile olasıdır.

Yabancı dillerden dilimize aktarılmış bazı sözcüklerin farklı yazılması önemli bir problemdir. Enfeksiyon/infeksiyon; empirik/ampirik; taşıpne/takipne; bakteremi/bakteriyemi gibi... Farklı uzmanlık dallarından ve farklı fakültelerden gelen yazarların aynı dili konuşamaması aşılması gereken bir problem niteliğinde görünmektedir. Ancak sorun kitabın boyutlarını, amacını aştığından kitapta anlatım ve dil birliği korunması gerektiğinden zorunlu bir takım değişiklikler yapılmıştır. Bazı tablolar ve algoritmeler birkaç kez farklı yazarlarca kullanılmıştır. Konu bütünlüğünün bozulmaması, önemlilikleri ve ısrarla vurgulanma gerekliliği göz önüne alınarak durum korunmuştur. Bu nedenle yazarların ve okuyucuların hoşgörülü olmalarını diliyorum.

Yazarlarının telif ücreti almadığı kitaptan elde edilecek gelir Toraks Derneği Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları Bilimsel Kolu ile Toraks Derneği İzmir Şubesi arasında paylaşılacaktır. Bu gelir konu ile ilgili genç araştırmacıları desteklemek amacı ile ödül ve proje desteği olarak kullanılacaktır. "İyi, en iyiyi" hedefleyen kitap yazarları, Türk dilinde bu konuda bir ilki paylaşmaktadırlar. Bu nedenle olası kusurların hoş görülmesini diliyoruz.

Yoğun bir tempoda hazırlanan sempozyuma ve kitaba katkıları olan yazarlara, çok kısa sürede basımı üstlenen Saray Medikal Kitabevine ve sempozyuma maddi katkıda bulunan Glaxo-Wellcome ilaç firmasına teşekkür ederim.

Prof.Dr.Eyüp Sabri Uçan

Toraks Derneği Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları

Bilimsel Kolu Başkanı

İzmir, Aralık 1995

EDİTÖR:

Prof. Dr. Eyüp Sabri UÇAN
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi Göğüs
Hastalıkları Anabilim Dalı
İZMİR

YAZARLAR:

Prof. Dr. Atilla AKKOÇLU
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi Göğüs
Hastalıkları Anabilim Dalı
İZMİR

Prof. Dr. Ülkü BAYINDIR
Ege Üniversitesi
Tıp Fakültesi Göğüs
Hastalıkları Anabilim Dalı
İZMİR

Prof. Dr. Kadir BİBEROĞLU
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, Enfeksiyon
Hastalıkları Ünitesi
İZMİR

Prof. Dr. Numan EKİN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı
ANKARA

Prof. Dr. Ertürk ERDİNÇ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
İZMİR

Prof. Dr. Öztekin OTO
Dokuz Eylül Tıp Fakültesi
Göğüs Kalp Damar Cerrahi
Anabilim Dalı,
İZMİR

Prof. Dr. Serhat ÜNAL
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi
ANKARA

Doç. Dr. Murat AKOVA
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi
ANKARA

Doç. Dr. Hüdaver ALPER
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı,
İZMİR

Doç. Dr. Orhan ARSEVER
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp
Fakültesi Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı,
İSTANBUL

Doç. Dr. Hatice DURAK
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nükleer Tıp
Anabilim Dalı,
İZMİR

Doç. Dr. Haluk ERAKSOY
İstanbul Üniversitesi İstanbul
Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji
ve İnfeksiyon Hastalıkları
İSTANBUL

Doç. Dr. Münevver ERDİNÇ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İZMİR

Doç. Dr. Aydanur KARGI
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi Patoloji
Anabilim Dalı
İZMİR

Doç. Dr. Mustafa Hikmet ÖZHAN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İZMİR

Yard. Doç. Dr. Abdullah SAYINER
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
İZMİR

Doç. Dr. Ayşe YÜCE
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı,
İZMİR

Dr. Hüdayi ÇATALYÜREK
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi Göğüs Kalp
Damar Cerrahi Anabilim Dalı,
İZMİR

Dr. Yeşim ÇETİNKAYA
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
Anabilim Dalı, İnfeksiyon
Hastalıkları Ünitesi
ANKARA

Dr. Oğuz KILINÇ
İzmir Göğüs Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim Hastanesi
İZMİR

Dr. Rıfat ÖZACAR
İzmir Göğüs Hastalıkları ve
Cerrahisi Eğitim Hastanesi
İZMİR

TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİLER

Prof. Dr. Ülkü BAYINDIR

2 Bir devin uyanışı: PNÖMONİLER

Gelişmekte olan ülkelerde, yetişkinlerde pnömoni, hastaneye yatış nedenleri arasında başta gelmektedir. Hastane ortamı dışında oluşan ve ateş, prodüktif öksürük, akciğer konsolidasyonu bulguları ile seyreden bir hastalığın klinik tanısı "toplum kökenli pnömoni" dir. Çekilecek bir göğüs röntgenogramı hem tanının doğrulanmasında, hem de hastalığın yaygınlığını öğrenme ve kavitasyon, plevral sıvı gibi durumların varlığını ortaya çıkarmada yararlıdır. Toplum kökenli pnömoniler tüm pnömoniler arasında en büyük grubu oluşturmaktadır.

Pnömoniler yılın ilk üç ayında anlamlı olarak artmaktadırlar. Ocak-Mart arasında influenzae virusu, *S. pneumonia* ve *S. aureus*'a bağlı pnömoniler ve bunların yol açtığı ölüm oranları çoğalmaktadır. *M. pneumonia* pnömonileri her zaman ortaya çıkabilirse de daha çok 3-4 yılda bir epidemiler tarzında ve sonbaharda görülmektedir.

Olguların çoğunluğunda hastanın anamnezi ve fizik muayene bulguları yardımıyla toplum kökenli pnömonileri, tipik veya atipik olarak değerlendirmek mümkündür. Bu ayırım etyolojik ajanı tahmin etme açısından yardımcı olmaktadır.

Hasta ile karşılaşıldığında, predispoze edici faktörleri, muhtemel etyolojik organizmayı, başlanacak tedaviyi, infeksiyonun şiddetini ve hastaneye yatıp yatırmama konularını dikkatle değerlendirmek gereklidir. Konu yazarı meslekdaşlarım, toplum kökenli pnömonileri tartışacaklar, tanı, tedavi ve korunma yöntemleri konusunda, dünya ve ülkemiz açısından güncel bilgileri sizlere sunacaklardır.

**TOPLUM KÖKENLİ
PNÖMONİLERE KLİNİK VE
TANISAL YAKLAŞIM**

Prof. Dr. Numan EKİM

Tanım

Akciğerlerde klinik ve/veya radyolojik konsolidasyon bulguları ile karakterize genellikle de bakteriyel olan akut enfeksiyona **Pnömoni** denir. Zaman zaman pnömoni yerine kullanılan Pnömonitis ise şimik veya radyasyon gibi nonenfeksiyöz bir nedene bağlı inflamasyondur.

Sınıflama

Pnömoniler; **anatomik, etyolojik, klinik seyir ve oluştuğu yere** göre dört ana grupta sınıflandırılır.

1- Anatomik sınıflama ; olayın akciğer (ler)de yaygınlığı ve dağılımını ifade eder.Fizik muayene bulgularından çok radyografik bulgulara dayanır. **Lober pnömoni** denince bir veya daha fazla lobun klinik ve radyolojik olarak belirlenen konfluent (yoğun) konsolidasyonudur. **Lobüler pnömoni** ise küçük ya da terminal bronşların distalinde kalan bölümün inflamasyonudur.Bazen segmental ve subsegmental pnömoni terimleri de kullanılmakta olup, oldukça küçük bir alanı kaplayan (lokalize) bir inflamasyonu tanımlar.Çok daha önceleri bazı hekimlerce lobüler pnömoni yerine de kullanılabilen **bronko pnömoni** terimi, iyi lokalize edilemeyen nonhomojen yama (patchy) tarzında gölgelenmelerin bir ya da iki akciğerin bazen tüm alanlarına yayılabilmiş şeklidir.

2- Etiyolojik sınıflama ; bakteriyel, viral, fungal ve paraziter olmak üzere çeşitli etkenler söz konusudur.

3- Klinik seyrine göre sınıflama ; **tipik bakteriyel pnömoniler** ve **atipik bakteriyel pnömoniler** diye ayrılır. Klasik bakteriyel pnömonilerde üşüme titreme ile ani yükselen ateş, pürülan balgam ve göğüs ağrısı varken atipik pnömonilerde bu bulguların çoğu olmayıp sinsi bir başlangıç,kuru öksürük farklı radyolojik görünümler ve beta-laktam antibiyotiklere yanıt vermeme gibi özellikleri vardır.

4- Oluş yerine ve immun duruma göre pnömoniler ; **toplum kökenli** (community-acquired), **hastane kökenli** (nosocomial- hospital acquired) ve **immunsuprese hastalardaki pnömoniler** diye başlıca üç guruba ayrılır. Bu son sınıflama özellikle tanı ve tedavinin belirlenmesi açısından son yıllarda oldukça gözde olan bir sınıflamadır.

Bu yazıda toplum kökenli pnömoniler (TKP) çeşitli yönleri ile ele alınacaktır.

Epidemiyoloji

Dünyada pnömoni insidansı 1911 yılından beri düşmektedir. Bu düşüş Sulfonamidlerin kullanılmaya başlandığı 1935 yılından beri daha hızlıdır. 1930 lu yıllarda TKP'li hastaların hemen hepsinde etken *Streptococcus Pneumoniae* olmasına rağmen ne yazık ki etkin bir tedavi yoktu (1). 1990 larda ise durum tersine dönmüştür. Pnömoninin bilinen her etkenine karşı etkin antibiyotikler geliştirilmesine karşın tanı koymada güçlükler ortaya çıkmıştır. Bugün TKP'li hastaların %30 - 40' unda etken izolasyonu yapılamamaktadır (2).

Eskiye oranla günümüzde pnömoniyeye yakalanma riski taşıyan toplum kesimleri farklılaşmıştır. Birçok ülkede 60 yaş ve üzerindeki insanlar daha büyük risk altındadırlar. Yaş faktörünün yanısıra son 10 - 15 yıldır HIV enfeksiyonunun ortaya çıkışı ve yayılması, başarılı organ nakilleri sonrasında yapılan immünsüpresyon tedavileri de pnömoni oluşumuna zemin hazırlayan faktörlerdir (1). O nedenle TKP' li bir hastanın tanı ve tedavisinde hekimin yaklaşımı bilinçli olmalıdır.

İnsidans

Pnömoni, ABD de ölüm nedenleri arasında altıncı, enfeksiyondan ölüm nedenleri arasında ise birinci sırayı almaktadır (3). 1960 - 70'li yıllarda ABD de 180 bin kişiyi kapsayan bir çalışmada hastalığın yıllık insidansı binde 12 bulunmuştur (4). Mac-Farlane ise binde 1-3 bulunmuştur (5). TKP'li hastaların büyük çoğunluğu ayaktan izlenir. Mortalite oranı da düşüktür (< % 5). Ancak hastaneye yatırılması gerekenlerde bu oran yaklaşık % 25 dir. 65 yaş üzeri hastalarda ise en

yüksek düzeye çıkar.1950 - 60'larda sabit olan,1970'lerde azalan mortalite oranı günümüzde ise artma eğilimindedir. Yeni kuşak geniş spektrumlu antibiyotiklere, aşılar ve maliyeti yüksek destekleyici tedavilere karşın özellikle yaşlılarda mortalitenin hala yüksek oluşunun nedenleri tam belirlenememiştir (3).

Etyoloji

Tedavinin iyi planlanmasında erken etyolojik tanı önemlidir. Ancak kapsamlı tanısız incelemelere karşın sorumlu patojen, olguların % 50 sinde saptanamaz.Halen bütün potansiyel patojenleri saptayan tek bir test olmadığı gibi,kullanılan her bir yöntemin de bazı kısıtlayıcı yönleri vardır. Örneğin balgamın Gramla boyaması ve kültürü *S. pneumoniae* varlığı için çelişkili sonuçlar verebilir (2, 6). Hastaneye yatırılması gereken TKP olgularındaki etyoloji Tablo 1' de görülmektedir. Olguların 1/3 ünde etken saptanamamıştır.50 - 60 yıl önce TKP'lerin en önemli nedeni olan *S.pneumoniae* günümüzde hospitalizasyon gerektiren olgularda yaklaşık % 8 oranında etken olabilmektedir.Ancak bakteriyemik yani etkenin kan kültüründe ürediği pnömonilerde hala % 58 gibi bir orana sahiptir (2).

Tablo 1. Hospitalizasyon gerektiren TKP nedenleri

Etken	Hasta sayısı (%)
Bilinmeyen	340 (47)
Birden fazla etken	74 (10.3)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	61 (8.5)
Aspirasyon	52 (7.2)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	40 (5.6)
Influenza A	40 (5.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	29 (4.0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	27 (3.7)
<i>Coxiella burnetii</i>	22 (3.1)
Aerobik gram negatif bakteri	22 (3.1)
Influenzae B	17 (2.4)
<i>Pneumocystis carinii</i>	14 (1.9)
<i>Legionella</i> türleri	16 (2.2)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	10 (1.4)
Postobstrüktif hastalık	13 (1.8)

TKP'li hastalar tanı konduğunda bazı kriterlere göre dört gruba ayrılmıştır. Bu gruplarda en sık rastlanan patojenler ve bunlara etkili olan tedaviler belirlenmiştir(7). Bu kriterler; a) Hastane tedavisine (Hospitalizasyon) olan gereksinim, b) Hastalığın şiddeti (yoğun bakım gereksinimi),

c) Eşlik eden başka bir hastalığın varlığı, d) Hastanın yaşı (60 yaş ve üzeri).

Gruplar ise şöyle sıralanabilir;

1. 60 yaşından küçük,eşlik eden başka bir hastalığı (komorbidite) olmayan TKP' li poliklinik hastaları (Tablo 2).

2. Eşlik eden başka bir hastalığı olan ve /veya 60 yaş ve üzeri TKP' li poliklinik hastaları (Tablo 3).

3. Yoğun bakım gerektirmeyen ancak hospitalize edilen TKP' li hastalar (Tablo 4).

4. Yoğun bakım gerektiren ciddi TKP' li hastalar (Tablo 5).

1. grupta en çok saptanan mikroorganizmalar S. pneumoniae, M. pneumoniae, solunumsal viruslar, C. pneumoniae ve H. influenzae dir. Bu gruptaki hastalarda mortalite % 1 - 5 gibi oldukça düşüktür .

Tablo 2. Eşlik eden başka hastalığı olmayan ve 60 yaşından küçük TKP'li poliklinik hastaları

Etken	S. pneumoniae M. pneumoniae Solunumsal viruslar C. pneumoniae H. influenzae Diğerleri ; Legionella türleri, S. aureus, M. tuberculosis, endemik mantar, Aerobik Gram (-) basiller
Tedavi	Makrolide grubu antibiyotik veya Tetrasiklinler

2. gruptaki hastalarda izole edilen etkenler ise *S. pneumoniae*, solunumsal viruslar, *H. influenzae*, aerobik gram (-) basiller ve *S.aureus* tur. Mortalite oranı düşüktür (% 5). Ancak ayaktan tedavi edilen bu gruptaki hastaların % 20 sine hastane tedavisi gerekebilir.

Tablo 3. Eşlik eden bir başka hastalığı olan ve /veya 60 yaş üzeri TKP' li poliklinik hastaları

Etken
<i>S. pneumoniae</i>
Solunumsal viruslar
<i>H. influenzae</i>
Aerobik Gram (-) basiller
<i>S. aureus</i>
Diğerleri;
<i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Legionella</i> türleri,
<i>M. tuberculosis</i> , endemik mantar

Tedavi
2. kuşak sefalosporin
veya
TMP / SMX
veya
Beta laktamaz inhibitör
+
Eritromisin veya diğer bir makrolid

S. pneumoniae, *H. influenzae*, polimikrobiyal enfeksiyon (anaeroblar da dahil), aerobik gram (-) basiller, *Legionella* türleri, *S. aureus*, *C. pneumoniae* ve solunumsal viruslar, ağır klinik tablosu olmayan ancak hastane tedavisine alınan hastalarda yani 3. grupta en

çok görülen etkenlerdir. Mortalite oranı % 5 - 25 arasında olup ölüm çoğu kez ilk 7 gün içinde olur.

Tablo 4. Yoğun bakım gerektirmeyen ancak hospitalize edilen TKP' li hastalar

Etken
<i>S. pneumoniae</i>
<i>H. influenzae</i>
Polimikrobial (Anaerob bakteriler dahil)
Aerobik Gram (-) basiller
<i>Legionella</i> türleri
<i>S. aureus</i>
<i>C. pneumoniae</i>
Solunumsal viruslar
Diğerleri
<i>M. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>M. tuberculosis</i> , endemik mantarlar
Tedavi
2. veya 3. kuşak sefalosporinler veya Beta laktamaz inhibitörü + Makrolid grubu

4. grupta ise mortalite oranı % 50 ye kadar yükselebilmektedir. Acil tanının bir an önce konması gereken ve yoğun bakım altına alınan bu hastalarda *S. pneumoniae*, *Legionella* türleri, aerobik gram (-) basiller, *M. pneumoniae* ve solunumsal viruslar en sık görülen patojenlerdir.

Tablo 5. Yoğun bakım gerektiren ciddi TKP' li hastalar

Etken

S. pneumoniae
Legionella türleri
Aerobik Gram (-) basiller
M. pneumoniae
Solunumsal viruslar
Diğerleri
H. influenzae, *M. tuberculosis*,
endemik mantar

Tedavi

Makrolid
veya
3. kuşak sefalosporin(antipseudomonal aktiviteli)
veya
İmipenem / silastatin, siproflaksasin

Tanı yöntemleri

Belirgin mortalite ve morbiditesine karşın pnömonide gecikmeden ve etkin bir şekilde uygulanan antibiyotik tedavisi klinik seyir ve sonucu iyileştirebilir. Kuşkusuz bu da doğru tanının bir an önce konmasına bağlıdır. Bir çok olguda tanısız testlerin sonuçları alınıncaya kadar empirik tedaviye başlanmış olur. Herhangi bir patojen izole edilmezse başlangıçta seçilen bu antibiyotik rejimine çoğu kez devam edilir (3).

Pnömoni tanı bazı kriterlerin birlikte bulunmasıyla konur. Bunlar akciğer grafisinde yeni ya da progressif bir infiltratın olması, ateş, öksürük, prodüktif pürülan balgam ve lökositoz gibi bulgulardır (8). Bu kriterler herkesçe kabul görmesine rağmen her olguda hepsinin bulunması da şart değildir. Örneğin yaşlı ve düşkün kişilerin pnömonisinde ateş ve lökositoz olmayabilir. *M. pneumoniae* ve *C.*

pneumoniae gibi bazı patojenlerin yol açtığı pnömonide ise ateş, lökositoz ve prodüktif pürülan bir balgam olması pek beklenmez (9).

TKP kuşkulandığında hekim bir dizi tanısal girişimde bulunur. Başlangıçta tanıyı koyduran tek bir test yoktur. Daha sonraları ise etyolojik tanı kan ve plevra sıvısında bakteri izolasyonu gibi testlerle sağlanabilir. Birçok çalışmada multipl tanısal testlere rağmen olguların 1/3 veya 1/2 sinde etkenin saptanamadığı gösterilmiştir (2, 6, 10). O nedenle enfeksiyon etkeni klinik, laboratuvar ve radyografik bulgulara dayanılarak saptanmaya çalışılır. Bu tür yaklaşım pnömonileri ilk kez tipik ve atipik diye ayıran Reimann tarafından yapılmıştır (3).

TKP' lerin tanısında kullanılan yöntemler şunlardır :

a) Standard posteroanterior (PA) ve yan grafi.

Semptom ve fizik muayene bulguları ile pnömoni düşünülen hastada bu grafi ;

- Pnömoniyi taklid eden diğer patolojilerin ayırımında
- *P. carinii* ve *M. tuberculosis* gibi bazı spesifik etkenlerin neden olduğu durumlarda
- Bronş obstrüksiyonu, plevra sıvısı gibi pnömoniyeye eşlik eden hallerde
- Hastalığın şiddetini belirlemede (kavitasyon, multi lob tutulumu gibi) yararlıdır.

b) Gram boyama

Balgam iyi bir teknikle boyanıp incelenmesi gerekir. Birçok hekim tarafından başvuru olan Gram boyamanın aerobik bakteriler özellikle de *S. pneumoniae* bakımından değeri tartışmalıdır. Çünkü yeterli balgam örneği her zaman alınamaz, pnömonili olguların 1/4 ü veya 1/2 si daha önce antibiyotik tedavisi almıştır, bazı patojenleri (*M.*

pneumoniae, *C. pneumoniae* ve solunumsal viruslar gibi) saptayamaz ve testin değerlendirimi belli bir deneyim gerektirir (11).

Gramla boyamada her inceleme alanında 25 veya daha fazla nötrofil ve 5' ten daha az squamöz epitel hücresi varsa sonuca pek güvenilemez. Öte yandan balgamın diğer bazı boyalarla direkt boyaması, *Mycobacterium*, *P.carinii* ve bazı endemik mantarların eliminasyonu açısından yararlıdır.

c) Balgam kültürü

Rutin balgam kültürü etkeni sıklıkla gösterir ama sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. Normalde solunum florasında olmayan bir etkenin izolasyonu anlamlı olabilir. İnceleme sırasında hasta antibiyotik alıyorsa kültür ve antibiyotik duyarlık testi dirençli bir organizmayı gösterebilir. TKP'li olgularda virus izolasyonuna yönelik kültürler yararlı olmayıp rutin yapılmaması gerekir (6). Buna karşılık özellikle hastaneye yatırılması gerekenlerde hem aerobik hem de anaerobik en az iki kültür yapılmalıdır. Aslında kan kültürü olguların ancak % 9- 14' ünde pozitif sonuç verse de pahalı olmaması, 24 saatte sonuç vermesi ve ciddi klinik seyri belirleyebilmesi bakımından yararlıdır (2, 10, 12).

Alt solunum yollarından uygun sekresyon örneğinin alınabilmesi amacıyla bir seri invaziv tanısal girişim yapılabilir. TKP'li olguların büyük bölümünde bunlara gerek yoktur. Ancak perkütan iğne aspirasyonu, bronkoskopide korunmuş fırça veya lavaj ile örnek alınması yoğun bakım ünitelerinde gözlem altında olan ağır pnömoni olguları için uygulanabilir. Daha önce kişinin antibiyotik kullanmış olması bu testlerin verimini azaltır (7, 13).

d) Serolojik incelemeler

TKP' li hastalarda serolojik incelemeler özellikle epidemiyolojik çalışmalarda bazı patojenlerin saptanmasında yararlıdır. Rutin bir şekilde yapılmamalıdır. Başlangıçta tedavi şekline karar vermede

etkinliği oldukça sınırlı olan bu serolojik incelemeler ancak hastalığın akut ve nekahat döneminde kuşkuilanılan tanıyı retrospektif olarak doğrulamada yararlıdır (3, 7).

e) Rutin laboratuvar incelemeleri

Tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek foksiyon testlerinin pnömoni tanısındaki katkıları sınırlıdır. Ancak hastalığın prognozunu tayinde, hospitalizasyona karar vermede ve tedavi şekil ve dozunu belirlemede yararlıdır. Hospitalize hastalarda özellikle prognostik açıdan bilgi verdiği için kan gazları tayini de yapılmalıdır.

TKP' li hastaya tanısal yaklaşım

İlk dikkat edilmesi gereken nokta hastada bir pnömoni veya pnömoniyi taklid eden nonenfeksiyöz bir antite olup olmadığıdır. Örneğin myokard infarktüsü, akciğer embolisi, akciğer ödemi ve fibrozisi gibi bazı nonenfeksiyöz proçesler, TKP' den ayırımı zor bir şekilde kendilerini gösterebilirler (Tablo 6).

Pnömoniyi taklid eden bu nonenfeksiyöz nedenlerden başka diğer bir önemli nokta da çoğu pnömonili hastada eşlik eden (komorbidite) bazı önemli hastalıkların olup olmadığıdır. Hastanın yaşı ne kadar ileri ise bu hastalıkların birlikte bulunma olasılığı da artar. Örneğin eşlik eden hastalık sayısı 30 yaş için 0.73 iken 71 - 80 yaşlar için 2.75 dir. Alkolizm, KOAH, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, malignite, diabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı ve bazı nörolojik hastalıklar pnömoniyeye predispozisyon yaratma ve pnömoninin iyileşme sürecini etkileme açısından önemli hastalıklardır (1).

Tablo 6. Ateş, öksürük ve akciğerdeki opasitelerin non-enfeksiyöz nedenleri

Konjestif kalp yetmezliği
Akciğer infarktüsü
Atelektazi
Kollajen vasküler hastalıklar
Lupus Eritematozus
Wegener granulomatozis
Churg-Strauss vasküiti
Romatoid vaskülit (Caplan sendromu)
Sarkoidozis
Hipersensitivite pnömonitisi
Lenfanjitik karsinomatosis
Lenfoma
Eozinofilik pnömoni
İlaçların neden olduğu akciğer hastalıkları
Akciğer fibrozisine yol açabilen retikülonodüler hastalık
Cytosine arabinoside
Busulfan
Bleomycin
Cyclophosphamide
Methotrexate
Procarbazine
Mitomycin
Vinblastin
Amiodarone
Hydrochlorothiazide
Nitrofurantoin
Penicillamine
Sulfasalazine
Tocainamide
Altın tuzları
Akciğer ödemi (nonkardiyojenik)
Salisilatlar
Narkotikler (eroin,kokain gibi)
Ethchlorvynol
Chlordiazepoxide
Propoxyphene
Septik pulmoner emboliler
İntravenöz ilaç alışkanlığı
Hipersensitivite pnömonitisi
Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar

Eğer hekim hastada pnömoni olduğuna karar vermişse ve gram boyama ve kültür için gerekli balgam örneği alınamıyorsa hastanın Tablo 7' deki gruplardan birine uygun olup olmadığını değerlendirmesi gerekir. Bu tür değerlendirme, prospektif çalışmalarla henüz test edilmemiş olsa bile özellikle hastanın empirik antimikrobiyal tedavisi için yararlıdır (14).

Tablo 7. Pnömoni özelliğine ya da türüne göre nedenler

Atipik pnömoni	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Pneumocystis carinii</i>
Tipik pnömoni	
< 60 yaş, eşlik eden hastalık yok	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Eşlik eden hastalık var	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
KOAH	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Alkolizm	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Aspirasyon pnömonisi	
H ₂ - blokerleri kullanmayanlarda	Asid sıvısı
H ₂ - blokerleri kullananlarda	Yaşlı hastalarda polimikrobiyal oral flora ve aerobik Gram (-) bakteriler
Bakımevinde oluşan pnömoni	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Aerobik Gram (-) basiller <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Hızlı ilerleyen pnömoni	Bütün ajanlar yolaçabilir. Ancak en sıklıkla ; <i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Aerobik Gram (-) basiller <i>Coxiella burnetii</i>
AIDS ile birlikte olan pnömoni	<i>Pneumocystis carinii</i> Pyojenik bakteriler <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Cytomegalovirus <i>Legionella</i>

Hastanın öyküsünün dikkatle alınması fizik muayenesinin özenle yapılması gerekir. Tablo 8' de bazı etkenlerle oluşan pnömonilerde ortaya çıkan çeşitli muayene bulguları sıralanmıştır. TKP' lerde semptom ,fizik muayene bulguları ve akciğer grafi bulgularından oluşan kliniğine dayanarak pnömoninin etyolojik tanısına ulaşabilmek her zaman mümkün olamamaktadır.

Pnomokoksik pnömonili hastalarla karşılaştırıldığında bazı hastalardaki klinik tablo ve hastalığın doğal seyrinin çok daha farklı olduğu görülmüştür. O nedenle daha önce de vurgulandığı gibi pnömoniler “ **tipik** “ ve “ **atipik** “ diye sınıflandırılmıştır. *H. influenzae*, *S. aureus* ve Gram (-) enterik bakteriler gibi bazı patojenler tipik pnömoninin en sık gözlenen etkeni *S. pneumoniae*'nin kliniğine benzer bir tablo oluştururlar. Daha önceleri *M. pneumoniae*'nin yol açtığı sanılan bazı atipik pnömoni sendromları aslında başka bakteri ve virüslerin oluşturduğu subakut hastalık tablolarıdır. Ancak *M. pneumoniae* pnömonisine çok benzerler.

Legionella ve influenza gibi bazı atipik pnömoni etkenleri, yaşamı tehdit eden fulminan bir pnömoniden subakut bir tabloya kadar geniş bir spektrum içerisinde kendilerini gösterirler (15). Özellikle legionella türleri için geçerli olmak üzere bazı spesifik klinik bulguları bazı etyolojik ajanlara yorumlamak pratik tababette yaygındır. Ancak son bilgiler bu tür klinik gözlemlerin legionella enfeksiyonunun tanısında çok önemli olmadığını ve sadece bu klinik verilere dayanılmaması gerektiğini göstermiştir (12).

Pnömoni tanısında akciğer grafisinin de önemli bir yeri vardır. Grafide bir opasitenin görülmesi gerekir. Ancak pnömoninin klinik bulguları saptandığı halde akciğer grafisinde herhangi bir pnömonik gölge koyuluğu yoksa film 24-48 saat içinde tekrarlanmalıdır. Bunun yanısıra pekçok enfeksiyöz ve non enfeksiyöz nedenlerin grafide pnömoniyi taklid edebileceği unutulmamalıdır.

Klinik muayene bulguları ile radyografik bulgular arasında sıklıkla zayıf bir korelasyon vardır. Genç erişkinlerin radyolojik bulgu

veren pnömonisinde bazen anormal oskültasyon bulguları olmayabilir (%25). Bu daha çok atipik pnömoniler için söz konusudur (1).

Tablo 8. Fizik muayene bulgularına göre pnömonide etyolojik tanı

Deri bulguları	
Eritema multiform	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Makulopapüler döküntü	Kızamık
Eritema nodosum	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
Ektima gangrenosum	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
Oral bulgular	
Periodontal hastalık, Pis kokulu balgam	Anaerobik pnömoni
Kulak	
Büllöz mirinjitis	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Gastrointestinal bulgu	
Diyare	<i>Legionella pneumophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Kalp	
Bradikardi	<i>Legionella pneumophila</i>
Nörolojik bulgular	
Bilinçte azalma	Aspirasyon
Epilepsi nöbeti	
Serebellar ataksi	<i>M. pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>
Ensefalit	<i>M. pneumoniae</i> <i>Coxiella burnetii</i>

Filmin teknik kalitesi de yorumda etkili olabilir. Yumuşak teknikte çekilmiş bir filmde akciğer interstisyumunu değerlendirmek güç olup, yanlışlıkla interstisyel pnömoni tanısı konabilir.

Birçok olguda grafideki pnömoninin görünüşünden etyolojik tanıya varmak güç olduğu gibi bakteriyel ve nonbakteriyel pnömoninin ayırımı da yapılamaz. Ancak mevcut pnömonik gölgenin bazı özellikleri değerlendirilerek pnömoninin etkeni hakkında tahminde bulunulur (Tablo 9).

18 Bir devin uyanışı: PNÖMONİLER

Tablo 9. Pnömoni hastalarda radyolojik bulgulara göre ayırıcı tanı

İnfeksiyöz nedenler	Nonenfeksiyöz nedenler
Fokal opasite	
<i>S. pneumoniae</i>	Bronşiyal obstrüksiyon
<i>M. pneumoniae</i>	Akciğer infarktüsü
<i>L. pneumophila</i>	Sarkoidoz
<i>S. aureus</i>	Kollajen vasküler hastalık
<i>C. pneumoniae</i>	Bronkoalveoler karsinom
<i>M. tuberculosis</i>	
Aspirasyon	
Multifokal opasiteler	
<i>S. aureus</i>	Hipersensitivite pnömonisi
<i>C. burnetii</i>	Pulmoner eozinofil
<i>L. pneumophila</i>	Sarkoidoz
<i>S. pneumoniae</i>	ABPA
	BOOP
İnterstisyel görünüm	
Viral nedenler	Akciğer ödemi
<i>M. pneumoniae</i>	Sarkoidoz
<i>P. carinii</i>	İlaç
<i>Chlamydia psittaci</i>	reaksiyonları
	Akciğer fibrozisi
	Hipersensitivite pnömonisi
Miliyer görünüm	
<i>M. tuberculosis</i>	Sarkoidoz
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Lenfoma
<i>Coccidioides immitis</i>	Histositozis
Varicella zoster	Hipersensitivite pnömonisi
İnterstisyel pnömoni + LAP	
<i>Epstein-Barr virusu</i>	Metastatik karsinom
<i>Francisella tularensis</i>	Sarkoidoz
<i>C. psittaci</i>	Lenfoma
Segmental veya Lober pnömoni +LAP	
<i>M. tuberculosis</i> (primer enfeksiyon)	Bronşiyal obstrüksiyonla
Mantar enfeksiyonu	seyreden karsinom
Kaviteasyon	
Anaerobik akciğer absesi	Bronkojenik karsinom
<i>S. aureus</i>	Metastatik karsinom
Aerobik Gram (-) basiller	Akciğer infarktüsü
(<i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>P. aeruginosa</i>)	Vaskülit
<i>L. pneumophila</i>	
<i>C. immitis</i>	
<i>N. asteroides</i>	

Akciğerde daha önceden varolan bir patoloji radyografide pnömoni görünümünü etkileyebilir. Örneğin amfizemli bir akciğerde tam bir konsolidasyon olmayabilir. Toraksa uygulanan radyasyon tedavisinden sonra gelişen bakteriyel pnömoni atipik dağılım gösterebilir.

Ateşli ve dehidrate hastalarda akciğer grafisi normal olmasına rağmen pnömoni olabilir. Akciğer grafisinde pnömonik gölge koyuluğunun kapladığı parankim alanını belirlemek önemlidir. Çünkü pnömonik tutulumun yaygınlığı ile hastalığın akıbeti arasında bir korelasyon vardır. Genelde bir bronkopulmoner segment akciğer volümünün % 10'unu oluşturur (2).

Kontrol akciğer grafilerinin sıklığı hastalığın klinik seyrine göre belirlenir. Antibiyotik tedavisine iyi yanıt veren hastalarda pnömoninin iyileştiğini göstermek için çoğu kez bir grafi çekimi yeterlidir. Kontrol grafisinin zamanını özellikle hastanın yaşı ve akciğer parankiminde daha önce varolan patolojiler belirler. Örneğin kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ve 50 yaşından büyük bir hastada radyografik tam rezolüsyon için 10 hafta gerekebilir (16). Pnömonisi düzelmeyen ve hatta daha da kötüleşen hastalarda multipl akciğer grafileri çekildiği gibi diğer radyolojik yöntemler de gerekebilir. Durumu kritik olan pnömonili hastalarda bilgisayarlı toraks tomografisinin özellikle ampiyem gibi komplikasyonların saptanmasında çok yararlı olduğu kanıtlanmıştır (17).

TKP' li hastada hospitalizasyonu gerektiren haller

Toplum kökenli pnömoninin seyri sırasında belki de en önemli karar kişinin hastaneye yatırılıp yatırılmayacağı karardır. Ölüm riskini arttıran ya da hastalığın seyrini komplikasyonlu hale getiren birçok faktör vardır. Eğer bunlardan birkaçı bir arada ise hasta mutlaka hospitalize edilmeli ve mevcut enfeksiyon antibiyotik tedavisine yanıt verinceye kadar yakından izlenmelidir (18). Morbidite ve mortaliteyi arttıran bu faktörler Tablo 10 'da yer almaktadır.

Tablo 10. Mortalite ve morbiditeyi arttıran faktörler

Hasta	Eşlik eden hastalık	Fizik muayene bulguları	Laboratuvar bulguları
yaş>60	KOAH	Solunum sayısı > 30/dk.	Beyaz küre ; < 4 x 10 ³ /mm ³ , > 30 x 10 ³ /mm ³
TKP nedeniyle son 1 yılda hastaneye yatma	D.Mellitus	Ateş >38.3° C	Hct < % 30 Hb < 9 gr/dL
Kendi kendine bakamama	Kr. böbrek yetmezliği	Diastolik b.; < 60mmHg Sistolik b.; < 90 mmHg	PaO ₂ < 60 mmHg PaCO ₂ > 50 mmHg
	Kr. karaciğer yetmezliği	Ekstrapulmoner hastalık; (menenjit, septik artrit)	Serum kreatinin ; >1.2 mg/dL BUN ; >20mg/dL
	Kalp yetmezliği	Bilinç durumunda değişme	Grafide; lezyonların bir lobdan fazla oluşu, hızlı ilerlemesi, kavitasyon
	Alkol alışkanlığı	Konfüzyon	Metabolik asidoz PT ↑, aPTT ↑, trombosit ↓,
	Aspirasyon olasılığı		fibrin yıkım ürünü ; >1/40

Ağır seyreden TKP' nin belirlenmesi

Ciddi toplum kökenli pnömoni ile ilgili birçok çalışma etyolojik ajan bakımından farklı bir spektrum ortaya koymuştur. *S.pneumoniae* ve *L. pneumophila* en sık görülen mikroorganizmalardır. Pnömoninin beraberinde KOAH, D.mellitus ve alkolizm gibi hastalıklar varsa daha çok Gram (-) basiller söz konusudur. *P. aeruginosa* ise bronşektazi olguları hariç daha nadir görülürler.

TKP' nin ciddi oluşunu belirleyen bulgular Tablo 11 de belirtilmiştir.

Tablo 11. TKP' nin ciddi olduğunu gösteren kriterler

- 1 Solunum hızı ; > 30 / dakika
- 2 $PaO_2 / FIO_2 < 250$ mmHg
- 3 Mekanik ventilasyon gereksinimi
- 4 Akciğer grafisi ; bilateral ya da birden fazla lob tutulumu, mevcut opasitede 48 saatte % 50 den fazla artış
- 5 Şok ; Sistolik kan B ; < 90 mm Hg
Diastolik kan B ; < 60 mmHg
- 6 Dört saatten fazla süre vazopressör gereksinimi
- 7 İdrar atılımı ; 20 mL /saat veya
80 mL /saatten az olması

(Başka bir neden veya diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği yoksa)

KAYNAKLAR

1. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. Niederman MS, Sarosi GA, Glassroth J. (Eds) WB Saunders Comp. Philadelphia. 1994: 125-138.
2. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization; 5-year prospective study. Rev Infect Dis 1989;5:586-599.
3. Campell GD. Overview of community acquired pneumonia. Med Clin North Am 1994;78 :1035-1048.
4. Foy HM, Cooney MK, Allan I. et al. Rates of pneumoniae during influenza epidemics in Seattle, 1964-1975 JAMA 1979;241:253.
5. Mac Farlane J. Community-acquired pneumonia. Br J Dis Chest 1987;81;116.
6. Bates JH, Campell GD, Barron AL. et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. Chest 1992;101;1005-12.
7. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis assesment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis 1993;148;1418-26
8. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative basilli. Ann Intern Med 1972;77;701-9.

9. Fein AM, Feinsilver SH, Niederman MS. Atypical manifestations of pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med* 1991;12;319-36.
10. Farr BM, Kaiser DL, Harrison BDW. et al. Prediction of microbial aetiology at admission to hospital for pneumonia from the presenting clinical features. *Thorax* 1989;44;1031.
11. Merrill CW, Gwaltney JM Jr, Hendley JO. et al. Rapid identification of pneumococci: Gram stain vs. quellung reaction. *N Engl J Med* 1973;288;510-12.
12. Fang GD, Fine M, Orloff J. et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy; a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine*. 1990;69;307-16.
13. Rodriguez de Castro F, Sole J, Elcuaz R. Quantitative cultures of protected brush specimens and bronkoalveolar lavage in ventilated patients without suspected pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149;320-23.
14. Donowitz GR, Mandell GL. Empiric therapy for pneumonia *Rev Infect Dis* 1983;5;540-49 -
15. Kirby BD, Snyder K, Meyer R, Finegold SM. Legionnaires' disease :report of 65 nosocomially acquired cases and a review of the literature. *Medicine*. 1980;59;188-205.
16. Jay SC, Johnson WG Jr, Pierce AK. The radiographic resolution of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *N Engl J Med* 1975;293;791-95
17. Mirvis SE, Tobin KD, Kostrubiak I. et al. Thoracic CT in detecting occult disease in critically ill patients. *AJR* 1987;148;685-91.
18. Fine MJ, Smith DN, Singer DE. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Am J Med*. 1990 ;89; 713-21.

TOPLUM

KÖKENLİ PNÖMONİLERDE

EMİRİK TEDAVİ YAKLAŞIMI

Doç. Dr. Haluk Eraksoy

Giriş

Pnömoni, konak savunma mekanizmalarını alt edebilen çok çeşitli mikroorganizmaların akciğer parenkiminde oluşturduğu yangısal bir süreçtir. Her enfeksiyon hastalığında olduğu gibi pnömoni tedavisinde de uygun bir antimikrobik ajanın seçilebilmesi, çeşitli klinik, laboratuvar ve radyolojik ipuçlarının değerlendirilmesine ve klinik örneklerin elde edilerek etyolojik tanının konulmasına dayanır. Ancak tıptaki büyük ilerlemelere karşın pnömoni tanısındaki güçlükler ortadan kalkmamıştır. Bu nedenle antimikrobik tedaviye genellikle kesin bir mikrobiyolojik tanı konulmadan empirik olarak başlanır (1).

Bir alt solunum yolu enfeksiyonu ile karşı karşıya kalan klinisyen önce şu iki soruyu yanıtlamak zorundadır: (i) bu bir bronşit mi yoksa bir pnömoni midir?; (ii) etyoloji ne olabilir? İlk sorunun yanıtı, fizik muayene ve göğüs filmi ile verilir. Göğüs filminde saptanabilecek infiltratın paterninin yanı sıra akciğer apsesi, atelektazi ve plevral sıvı da tedavi kararlarını etkileyecek bulgulardır. Yine aynı gün yanıtlanması zorunlu olan ikinci soru için ise birçok etmeni bir arada değerlendirmek gerekir (2).

Empirik tedavi kararı verilirken öncelikle pnömoninin ortaya çıktığı epidemiyolojik koşullar göz önünde bulundurulmalı, özellikle de enfeksiyonun toplumda mı, yoksa hastanede mi edinildiği bilinmelidir. Hastanede yatma, orofarinks florasında önemli değişikliklere neden olduğu için nozokomiyal pnömoni etkenlerinin antimikrobik duyarlıkları oldukça değişiktir (3). İster toplumda ister hastanede edinilmiş olsun, benzersiz mikrobiyolojisiyle ayrıca ele alınması gereken bir başka durum da aspirasyon pnömonisidir (4). Bağışıklığı baskılanmış hastalardaki pnömoni ise yine özgül bir sorundur ve ayrı bir etyolojik yaklaşım gerektirir (5). Bu nedenle nozokomiyal pnömoni, aspirasyon pnömonisi ve bağışıklığı baskılanmış hastalardaki pnömoni bu yazının kapsamı dışında tutulacaktır.

Etyolojik Yaklaşım

Pnömoninin Ortaya Çıktığı Koşullar

Toplumda edinilmiş pnömoninin özel koşullarda ortaya çıkmış olması birtakım etyolojik ipuçları sağlayabilir (1). Örneğin *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*, yatılı okullar ve askeri kışlalar gibi yarı kapalı topluluklardaki salgınlarda; *Klebsiella pneumoniae* gibi Gram-negatif çomaklar ise huzurevlerinde ortaya çıkan pnömonilerde anımsanması gereken etkenlerdir. *M.pneumoniae* ev halkına okul çağındaki çocuklar aracılığıyla bulaşır ve duyarlı tüm bireyleri etkiler. Aile bireylerinin yarıya yakınında pnömoni gelişebilir. Mevsim de önemli bir etmendir. Örneğin grip mevsiminde ve toplumda bir salgın olduğu bilindiği sırada viral pnömoniden kuşkuylanılan bir vakada hemen amantadin tedavisine karar vermek daha kolaydır. Lejyoner hastalığı yaz sonu ve sonbahar başında daha sıktır (2). Pnömoninin etyolojisinin kestirilmesinde olağandışı bir uğraşından veya geziden ileri gelen bir temas da önemli olabilir. Papağanlarla ya da kümes hayvanlarıyla yakınlık, *Chlamydia psittaci*'yi; Q ateşinin endemik olduğu bölgeye gitme, *Coxiella burnetii*'yi anımsatabilir (6).

Kimi durumlarda altta yatan bir hastalık, özgül bir pnömoni çeşidine neden olur. Örneğin kronik akciğer hastalığı nedeniyle alt solunum yollarında yapısal kusurları olan bireylerde, pnömokokların yanı sıra *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e bağlı pnömoni gelişmesi olasılığı yüksektir (7).

Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

Fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri, etyolojiyi gösterecek ve pnömoni tedavisini yönlendirebilecek özgül bir bulgu sağlamaz. Örneğin lejyoner hastalığında bildirilen rölatif bradikardi ilginç olsa bile patognomonik bir bulgu değildir. İshalin varlığı ya da yokluğu, lejyoner hastalığını destekleyen ya da dışlatan güvenilir kanıtlar değildir; karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hipofosfatemi gibi bulgular da özgül değildir (2). Balgamın makroskopik görünümü pnömoninin etyolojik etkeni için güvenilir bir gösterge değildir. Pnömokok pnömonisinin yanı sıra

stafilokok, Klebsiella ve streptokok pnömonilerinde de paslı balgam olabilir. Bununla birlikte bir atipik pnömoni vakasına splenomegalinin eşlik etmesi öncelikle *C.psittaci* enfeksiyonunun düşünülmesini gerektirir (1).

Lökosit sayısının $25\ 000/\text{mm}^3$ ve polimorfonükleer lökositlerin (PMN) % 98 olması bakteriyel bir etyolojiyi düşündürür. Ancak lökosit sayısının örneğin $11\ 500/\text{mm}^3$ ve PMN'nin % 68 bulunması daha olağandır ve hiç de özgül değildir. Ayrıca lökopeni olduğu zaman, özellikle yaşlılarda bakteriyel etyoloji dışlanamaz (8).

Göğüs Filmindeki İnfiltrat Paterni

Göğüs filmindeki infiltrat paternine bakarak etyolojiyi kestirmek pek olası değildir. Örneğin pnömokok pnömonisi erişkinlerde segmanter ya da lobar bir dağılım gösterir; ancak çocuklarda ve yaşlılarda bronkopnömoni de siktir (1). Birlikte kronik akciğer hastalığı olanlarda atipik konsolidasyon örneklerine rastlanabilir. Öte yandan *H. influenzae*'ye bağlı bronşit ve pnömoni arasındaki ayırım radyografik olarak yapılır. Kimi kez hastanın pnömonisi olduğu, başlangıçta kronik interstisyel değişiklik olarak yorumlanan lezyonların, tedaviden sonra gerilemesiyle anlaşılır (9).

Klinik Mikrobiyolojik Bulgular

Balgam, ideal bir tanı örneği olmasa da çoğunlukla pnömoninin ilk gününde elde edilen biricik örnektir. Dehidratasyon ya da atipik bir pnömoni söz konusu olduğunda hasta hiç balgam çıkaramaz. Balgam çıkarabilen hastalarda ise bu örneğin kaliteli (yani ağız florası ile kontamine olmamış) olması şansı ancak % 25'tir. Balgam kültürlerinin pnömokoklar yönünden duyarlılığı ancak % 50 dolaylarındadır. Buna göre balgam yaymasında çok sayıda Gram-pozitif diplokok görülmesine karşın kültür negatif olursa, bu pnömokok pnömonisi tanısını dışlatmaz. Kan kültürleri ise bakteriyel pnömonilerin üçte birinde pozitifdir. Balgam kültürü negatif olsa da kan kültürü pozitif olabilir (2,10).

Alt solunum yolu örneklerinin orofarıngeal kontaminasyonunu önlemek için en iyi yol, larinks altından örnek elde etmektir. Ancak transtrakeal aspirasyon, bronkoskopi ve perkütan ince iğne biyopsisi gibi invaziv yöntemlerin uygulanması, toplumda edinilmiş komplikasyonsuz pnömoni vakaları için gereksizdir; işbirliği yapmayan (ajite, yaşlı hipoksemik, agresif alkolik hastalar gibi) hastalar için de uygun olmaz (2).

Solunum yolu virüsleri, *Mycoplasma*, *Chlamydia* ve *Legionella* yönünden özgül serolojik incelemeler, ancak bir referans laboratuvarında yapılabilir. Bunlar, konağın, ancak 1-5 hafta sonra beliren bağışık yanıtına dayanır. Başlangıç tedavisi sırasında bir işe yaramadıkları için, serolojik incelemeler ve kültür yöntemleri, konumuzun dışında kalır. Lejyoner hastalığı için daha çabuk tanı yöntemleri geliştirilmiştir; en yaygın olanlar, balgam ya da transtrakeal aspiratların (TTA) direkt fluoresan antikor boyaması ve özel besiyerlerinde kan ve TTA kültürleridir. *Mycoplasma* enfeksiyonları sırasında özgül olmayan bir antikor olan "soğuk aglütininer" artabilir. Ne yazık ki bu antikorun pozitif olması için de 7-14 gün geçmesi gerekir ve vakaların ancak % 50'sinde bulunur (2). Ayrıca soğuk aglütininelere *Legionella*, *C.psittaci*, *respiratuar sinsisyum virusu*, *influenzavirus*, *parainfluenzavirus*, *adenovirus* ve *Epstein-Barr virusu* enfeksiyonları ile kızamıkçıkta da rastlanabilir. Soğuk aglütinasyon testi, lenfoproliferatif hastalıklar, hemolitik anemiler ve karaciğer hastalığı gibi çeşitli enfeksiyon dışı durumlarda da pozitif olabilir (11).

Öyleyse, klinisyen hastanın bulunduğu koşullardaki en olası etyolojik etkenleri bilmek ve empirik bir tedaviye başlamak zorundadır. İşte, böyle durumlarda toplumda edinilmiş pnömonisi olan hastaların başlangıç tedavisi için nasıl bir klinik yaklaşım gerekir?

KLİNİK YAKLAŞIM

Bir pnömoni vakası karşısında verilmesi gereken ilk karar, tedavinin ayaktan mı, yoksa hastanede mi yapılacağıdır (12). Eğer

mortalite ile ya da pnömoninin komplike bir gidiş göstermesi ile ilişkisi olduğu bilinen birtakım özgül risk faktörleri varsa hastanın hastaneye yatırılması düşünülmelidir (Tablo 1).

Tablo 1. Mortalite ile ya da pnömoninin komplike bir gidiş göstermesi ile ilişkisi olan özgül risk faktörleri (13).

Hastayla ilgili

> 65 yaş

Evsiz ya da kimsesiz

Bir yıldan daha kısa bir süre önce toplumda edinilmiş pnömoni nedeniyle hastaneye yatmış

Eşlik eden hastalık

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Diabetes mellitus

Kronik böbrek ya da karaciğer yetmezliği

Kalp yetmezliği

Alkolizm

Fizik bulgular

Solunum sayısı > 30/dakika, Ateş > 38.5°C, Diyastolik kan basıncı < 60 mm Hg, Sistolik kan basıncı < 90 mm Hg, Akciğer dışı hastalık (menenjit, septik artrit), Konfüzyon, Bilinç değişikliği

Laboratuvar bulguları

Lökosit < 4 000/mm³, > 30 000/mm³

Hematokrit < % 30

Hemoglobin < 9 gr/dl

PaO₂ < 60 mm Hg*

PaCO₂ > 50 mm Hg

* Kronik akciğer hastalığı olmayan hastada oda havasında

Dahası, tedavinin ancak bir yoğun bakım biriminde yapılabileceğini gösteren "ağır" bir pnömoniye ilişkin kimi ölçütler de göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2. Ağır pnömoni ölçütleri (13)

Solunum sayısı > 30/dakika

Ağır solunum yetmezliği (PaO_2/FiO_2 oranı < 250 mm Hg)

Mekanik ventilasyon gereksinimi

Göğüs radyogramında: İki yanlı tutulma

Birden çok lobün tutulması

İnfiltratın ilk 48 saatte >% 50 artması

Şok (sistolik kan basıncı < 90 mm Hg ya da diyastolik kan basıncı < 60 mm Hg)

Dört saatten uzun süren vazopresör gereksinimi

İdrar debisi < 20 ml/saat

ya da < 80 ml/4 saat (başka bir nedeni olmaksızın)

Diyaliz gerektiren akut böbrek yetmezliği

Ayaktan Tedavi Edilecek Hastalar

Ayaktan tedavi edilecek bir hastada antibiyotik seçimi yaparken dikkat edilecek en önemli nokta, eşlik eden bir hastalık (komorbidite) ya da yaşlılık gibi risk faktörlerinin söz konusu olup olmadığıdır.

Sağlıklı ve Genç Konak: Eşlik eden bir hastalığı olmayan ve 65 yaşın altındaki hastaların çoğu, ayaktan tedavi edilebilecek hastalardır ve bunlardaki pnömoni etkenlerinin, genellikle solunum yolu virüsleri, Mycoplasma, C.pneumoniae, pnömokok, ve Legionella'dan biri olduğu kabul edilir.

Bu hastalarda empirik antibiyotik tedavisi düzenlenirken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, klinik prezantasyonun "viral" ("atipik pnömoni") mi, yoksa "bakteriyel" mi olduğudur. Yukardaki ilk üç etyoloji, viral hastalığa benzer bir tablo (atipik pnömoni) ile kendini gösterme eğilimindedir. Pnömonokok ise bakteriyel bir hastalık tablosunun özelliklerini sergiler. Lejyoner hastalığı değişken bir klinik tablo gösterir ve her iki tablonun özelliklerini de taşıyabilir. *Legionella* türlerini, özellikle ağır pnömonisi olan hastalarda her zaman hesaba katmak gerekir.

Atipik pnömoniler, ateş, kuru öksürük, titreme, baş ağrısı ve kırılgıla birlikte sinsi bir biçimde başlar. Hekime başvurmadan önce hastanın yakınmalarının birkaç gündür sürdüğü öğrenilir. Ateş, 37.7-39.5oC arasındadır ve ürpermeyle birlikte. Pnömonokok pnömonisindeki gibi gerçek bir titreme olmaz. Birkaç gün sonra öksürükle birlikte az miktarda beyaz mukoid ya da sulu bir balgam çıkarılmaya başlar. Pnömoninin başlangıcındaki fizik bulgular, hastalığın şiddetinden beklenmeyecek ölçüde azdır. Rinore, myaljiler, göğüs ağrısı, boğaz ağrısı ve ses kısıklığı olabilir. Yaygın retikülonodüler ya da hilustan tabana uzanan çizgi biçiminde interstisyel infiltratlar görülür (14).

Pnömonokok pnömonisi, birkaç gün süren nezle ya da başka bir solunum yolu hastalığından sonra birdenbire başlar. Titremeyle birlikte hızla yükselen ateş, takikardi ve takipne vardır. Pnömonokok pnömonisinde titreme nöbetinin yalnız bir kez olması tipiktir. Birkaç saat içinde şiddetli bir yan ağrısı ve öksürük ortaya çıkar; hasta pürülan balgam çıkarmaya başlar. Tutulan lop ve segmentteki konsolidasyonun derecesine bağlı olarak çeşitli fizik muayene bulguları saptanır (15).

Lejyoner hastalığı, toplumda edinilmiş sporadik bir enfeksiyon biçiminde ortaya çıkabilir ve kendini en sık olarak, sistemik özellikler sergileyen önbelirtili bir hastalık biçiminde gösterir. Bunu pnömoniyeye ilişkin konsolidasyon bulguları izler; yan ağrısı ve lökositoz gibi pek çok özelliğiyle pnömonokok enfeksiyonuna öykünür (2).

Legionella pnömonisinde tedavi: *Legionella* pnömonisi için en seçkin antibiyotik eritromisindir. Hafif vakalarda tedaviye 6 saatte bir 500 mg oral eritromisinle başlanabilir (16).

Mycoplasma pnömonisinde tedavi: *Mycoplasma* pnömonisinde etkin antibiyotikler, 10-14 gün süreyle dört eşit dozda 2 gr/gün tetrasiklin ya da eritromisindir. Ağır vakalarda tedaviyi 3 hafta sürdürmek gerekebilir. Roksitromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi yeni makrolidler ve fluorokinolonlarla edinilen klinik deneyimler umut vermektedir (17).

Chlamydia pnömonisinde tedavi: *C. pneumoniae*, *C. trachomatis*'in tersine sülfonamidlere duyarlı değildir. *C.pneumoniae* enfeksiyonu için de en uygun tedavi 2 gr/gün tetrasiklin ya da eritromisinin en az 14 gün süreyle verilmesidir. Ancak eritromisin uygulanan hastalarda tedavi başarısız kalabilir. Böyle vakalarda tetrasiklin ya da doksisiklin tedavisine yanıt alınabilir. *C.pneumoniae*'ye in vitro en etkili makrolid olan klaritromisin ya da günde tek doz uygulama olanağı veren azitromisin de uygun seçeneklerdir (18).

C.psittaci enfeksiyonunun tedavisinde ise 2 gr/gün tetrasiklin verilir. Yanıt yavaş olabilir ve sık sık nükslerle karşılaşılır. Tedavi, ateş düştükten sonra 10-14 gün daha sürdürülmelidir. Tetrasiklin verilemeyen hastalarda eritromisin seçilebilir (19).

Görüldüğü gibi eritromisin, eşlik eden hastalığı olmayan ve genç konaktaki hastaneye yatırılmayı gerektirmeyen gerek atipik bir pnömoni, gerekse *Legionella* pnömonisi için ideal bir ajandır. Bu ajan, elbette viral pnömonide yararlı olmayacaktır; ancak başlangıçta solunum yolu virusları, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve *Legionella*'nın ayırt edilmesi çoğunlukla olanaksızdır (2).

Pnömonokok pnömonisinde tedavi: Bir aşırıduyarlık yoksa pnömonokok pnömonisinin tedavisinde en seçkin antibiyotik, penisilin G'dir. Prokain penisilin, ayaktan tedavi edilebilecek hastalar için günde iki kez 600 000-1 200 000 ünite intramüsküler olarak 5-7 gün süreyle verilebilir. Hafif vakalara oral penisilin V ya da amoksisilin verilebilir (20).

Tüm pnömokoklar penisilin G'ye duyarlıklarını (MIC < 0.06 mg/lt) yıllardır koruyagelmıştır. Ancak son 20 yıldan beri penisiline orta dirençli (MIC 0.1-1 mg/lt) ve yüksek dirençli (MIC > 2 mg/lt) pnömokokların sayısında bir artış dikkati çekmektedir. Penisiline dirençli pnömokoklarda başka antibiyotiklere direncin de arttığı bildirilmektedir (21).

Ülkemizde pnömokoklardaki penisilin direncine ilişkin veriler yetersizdir ve coğrafi bölgeye göre değişmektedir. Ankara'da çoğu solunum sistemi örneklerinden ayrılan 87 pnömokok suşunda penisiline orta direnç % 26, yüksek direnç ise % 7 olarak bulunmuştur (22). Yine Ankara'dan yapılan bir başka yayında ise 71 pnömokok suşunun % 30'unun orta dirençli, % 17'sinin yüksek dirençli olduğu; yüksek dirençli suşların ikisinin toplumda edinilmiş pnömonisi olan erişkinlerden, yedisinin ise kistik fibroz, lenfoma ya da immün yetmezliği olan çocuklardan ayrıldığı bildirilmiştir (23). Kayseri'de ise aralarında plevra sıvısı örneklerinden ayrılmış beş pnömokok suşunun da bulunduğu toplam 49 pnömokok suşunun hiçbirinde yüksek direnç saptanmamış ve bunların % 22'sinin orta dirençli olduğu bulunmuştur (24). İstanbul'da da pnömokok enfeksiyonu olan çocuk hastaların klinik örneklerinden (çoğu balgam) ayrılmış 41 suşun % 34'ünde penisiline orta direnç saptanırken yüksek dirençle karşılaşılmamıştır (25). Penisiline yüksek direnç, yine İstanbul'da kreş çocuklarının boğaz salgılarından ayrılan 94 pnömokok suşunun yalnız birinde saptanırken % 13'ünün orta dirençli olduğu gözlenmiştir (26).

Penisiline orta dirençli pnömokokların sorumlu olduğu menenjit vakaları için penisilin G, artık bir tedavi seçeneği değildir. Bununla birlikte intravenöz olarak uygulanan penisilin ve öteki beta-laktam antibiyotiklerin serum düzeyleri oldukça yüksektir ve orta direnç gösteren pnömokokların MIC değerlerini kat kat geçmektedir. Bu durumda pnömokok pnömonisi ve sepsisinde yüksek doz penisilin ya da bir üçüncü kuşak sefalosporin etkili olacaktır. Erişkinlerde penisiline yüksek dirençli pnömokok enfeksiyonlarının penisiline yeterince yanıt vermediğine ilişkin az sayıda gözlem bulunmaktadır. Bunlar genellikle kanser, kronik karaciğer hastalığı ve diyabet gibi altta yatan hastalığı

olan ya da bağışıklığı baskılanmış hastalardır. Böyle hastalardaki yüksek dirençli suşlara bağlı pnömoninin tedavisinde vankomisin gerekebilir (27).

Öte yandan hastaneye yatırılması gerekmeyen ve penisilin yerine eritromisin verilen hastada aslında bir pnömokok pnömonisi olsa bile, bu antibiyotığın pnömokoklara etkisi de oldukça iyidir. Ülkemizdeki pnömokoklarda eritromisin direncine ilişkin veriler kısıtlı olmakla birlikte İstanbul'da yapılan bir çalışmada çocuk hastalardan ayrılan pnömokok suşlarının hepsinin eritromisine duyarlı olduğu bulunmuştur (25). Ankara'da ise çoğunda eşlik eden bir hastalığın bulunduğu hastalardan ayrılan pnömokokların % 11'inin eritromisine dirençli olduğu bildirilmiştir (23).

Eritromisin, *H.influenzae*'ye karşı in vitro nispeten etkisizdir. Yeni makrolidlerden klaritromisin ve azitromisinin *H.influenzae*'ye karşı in vitro etkinliği vardır. Bunlar ayrıca pnömokok, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve Legionella türlerine karşı da oldukça etkindir ve böylece monoterapi olanağı verirler. Klaritromisin (12 saatte bir 250-500 mg) ve azitromisin (500 mg/gün, 3 gün), eritromisini tolere edemeyen ya da özellikle sigara kullanımı nedeniyle başka olağan patojenlere ek olarak *H.influenzae*'nin de düşünülmesi gereken hastalar için uygundur. Pnömokok bakteriyemisi olasılığı bulunan bir pnömoni vakası karşısında en uygun oral makrolid ise kan düzeyleri oldukça yüksek olan roksitromisindir (28).

Komplike Konak: Eşlik eden bir hastalığı olan ve/veya 65 yaşın üzerindeki hastalar, eğer hastaneye yatırılmayı gerektirecek özgül risk faktörlerini taşıyorlarsa ayaktan tedavi edilebilirler. Ancak böyle hastaların yaklaşık beşte birinin, sonradan hastaneye yatırılması gerekebileceği akılda tutulmalıdır (29).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda pnömokok pnömonisinin yanı sıra *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* pnömonisi de siktir (7). *H.influenzae* ve *M.catarrhalis* pnömonilerinde klinik tablo, kronik bronşitin akut alevlenmesinden ayırt edilemez. Genellikle pnömokok pnömonisindeki gibi bir yan ağrısı yoktur; ateş de titremeye yükselmez

ve genellikle hafiftir. Çıkarılan balgam miktarında artma ve dispne vardır. Lökosit sayısının 15 000/mm³ dolaylarında olduğu bir lökositoz saptanır. Göğüs röntgenogramında, vakaların yarısına yakınında lobar ya da segmenter bir konsolidasyon görülür; geri kalanında interstisyel, karma ya da kimi kez yaygın bir patern vardır (9,30-32).

H.influenzae'de 1975'ten sonra ortaya çıkan ampisilin direnci, günümüzde tüm dünyadaki suşların % 15-20'sinde karşılaşılan bir sorun olmuştur (33). Bu rakamların ülkemiz için de geçerli olduğunu düşündüren veriler vardır. Bir çalışmada çocukların nazofarinks salgılarından ayrılan 331 suştan % 25'inin ampisiline dirençli olduğu gösterilmiş (34); bir başkasında ise çoğu solunum sistemi örneklerinden olmak üzere yine çocuk hastalardan ayrılan 58 *H.influenzae* suşunun % 22'sinin beta-laktamaz oluşturduğu saptanmıştır (35).

Beta-laktamaz oluşturan suşların artmasından dolayı, *H.influenzae* enfeksiyonları için ampisilin yerine oral beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler (6 saatte bir 1.5 gr sultamisilin ve 8 saatte bir 625 mg koamoksiklav) ya da ikinci kuşak sefalosporinler (12 saatte bir 500 mg sefuroksim aksetil) seçilmelidir (36). Klinik etkinliği üzerine yayımlanmış bir deneyim olmamakla birlikte özellikle beta-laktam alerjisi olanlara kotrimoksazol (6 saatte bir 1 fort tablet) de bir başka oral seçenek olabilir (29). *H.influenzae* için seçilen yaklaşım *M.catarrhalis* pnömonisi için de geçerlidir (37).

Eşlik eden bir hastalığı olan ve/veya 65 yaşın üzerindeki hastalarda *Legionella* enfeksiyonu ya da atipik bir pnömoni kuşkusu varsa bir makrolid seçilmelidir. Buna göre yukardaki oral beta-laktam seçeneklerden birine oral eritromisinin eklenmesi, böyle komplike bir konaktaki hemen tüm olası pnömoni etkenlerini kuşatır. Klaritromisin ve azitromisin gibi yeni makrolidler ise eritromisin gibi yalnız *M.catarrhalis*'e değil *H.influenzae*'ye karşı da etkilidir. Bu nedenle komplike konaktaki pnömoninin ayaktan tedavisi için monoterapi olanağı verirler (28).

Hastanede Tedavi Edilecek Hastalar

Pnömonokok pnömonisinde tedavi: Hastaneye yatırılacak ölçüde kötü durumda olan pnömonokok pnömonili hastalar, en azından başlangıçta 4 saatte bir 1-2 milyon ünite intravenöz kristalize penisilin (ya da 6 saatte bir 500 mg ampisilin) ile tedavi edilmelidir. Beta-laktam alerjisi olan hastalarda parenteral makrolid, bulunmadığı durumlarda ise klindamisin (6-8 saatte bir 600 mg) seçilir. Bu durumda bir başka seçenek de vankomisin (6 saatte bir 500 mg)'dir (20).

Legionella pnömonisinde tedavi: *Legionella* pnömonisi olan hastalar da genellikle hastaneye yatırılmayı gerektirecek durumdadır. Bu hastalar, lobar pnömonilerin bakteriyel olduğu düşüncesiyle önce genellikle penisilinler, sefalosporinler ve hatta aminoglikozidlerle tedavi edilmeye çalışılır. 1-2 günlük intravenöz hidrasyondan sonra bile balgam çıkarmamaları bu tanıya kuşku düşürmelidir. Bu yüzden böyle hastalarda olağan antibakteriyel ajanlar yararlı olmazsa ilk yapılacak iş, 6 saatte bir 1 mg olmak üzere intravenöz eritromisini denemektir. Hastada gerçekten lejyoner hastalığı varsa, genellikle eritromisine başladıktan 24-48 saat gibi kısa bir süre sonra yanıt alınır. Bu hastalarda, ilk 72 saatten sonra günde dört kez 500 mg oral eritromisine geçilebilir. *Legionella* enfeksiyonu belgelendirilirse tedaviye 12 saatte bir 600 mg rifampisin eklenebilir. Tedavi üç hafta sürdürülmelidir (16). Ülkemizde eritromisin ve öteki makrolidlerin parenteral biçimlerinin bulunmaması nedeniyle ağır Legionella pnömonisinin başlangıç tedavisi için siprofloksasin (8-12 saatte bir 400 mg) ve ofloksasin (12 saatte bir 400 mg) gibi fluorokinolonlar da uygun bir seçenektir (38).

Staphylococcus aureus pnömonisinde tedavi: *S.aureus*, toplumda edinilmiş pnömoninin olağan bir etkeni değildir ve birincil bakteriyel pnömonilerin yaklaşık % 1'inden sorumludur. Bununla birlikte grip ile ilişkili bakteriyel pnömoni vakalarının yaklaşık dörtte birinin, stafilokoklara bağlı olduğu bulunmuştur (39). Çoğunlukla tipik bir grip epizodunun 7-12. günlerinde ateş yükselmekte, öksürük başlamakta ve birdenbire plevral bir göğüs ağrısı ortaya çıkmaktadır. Hemoptizi, stafilokok pnömonisi vakalarının yaklaşık üçte birinde görülen bir

bulgudur. Göğüs röntgenogramlarında iki yanlı akciğer infiltratlarıyla birlikte kavitasyon da vardır. Plevra tutulması sıktır (40).

Ampisilin/sulbaktam gibi parenteral beta-laktamaz inhibitörlü aminopenisilinler ya da sefuroksim sodyum, bu koşullarda etken olabilen *H.influenzae*'yi de kuşatmak için uygun seçeneklerdir. Gram yöntemi ile boyanmış balgamda, Gram- pozitif küme yapmış koklar görülürse - penisilinaza dayanıklı penisilinlerin ülkemizde bulunmadığı da göz önüne alınarak- sefazolin (8 saatte bir 1-2 gr) gibi bir birinci kuşak sefalosporin yeterli olacaktır.

Gram-negatif çomak pnömonisinde tedavi: Orofarinks florası nispeten değişkenlik gösterirse de kural olarak aerop Gram- negatif enterik çomakları barındırmaz. Buna karşılık alkolik, diyabetik ve düşkün durumdaki yaşlıların orofarinksinde Gram- negatif enterik çomak kolonizasyonu sıktır. Bu bakterilere bağlı toplumda edinilmiş pnömoniler de böyle konak savunması zayıflamış hastalarda aspirasyon sonucunda ortaya çıkar. En sık karşılaşılan türler, *Escherichia coli* ve *K.pneumoniae*'dir. Bu enfeksiyonların klinik özellikleri aynıdır ve klinik ya da radyolojik bulgularla birbirlerinden ayırt edilemez (41). Hastada çoğu kez yüksek ateş ve takipneyle birlikte altta yatan ağır bir hastalığın olduğu dikkati çeker. Daha seyrek bir etken ise özellikle bronşektazisi olan hastalarda göz önüne alınması gereken *Pseudomonas aeruginosa*'dır. Ağız anaeroplari da aspirasyon sonucunda gelişen bir karma enfeksiyonun etkenlerindedir (4).

Toplumda edinilmiş pnömonisi olan hastaneye yatırılması gereken hastada, Gram-negatif enterik çomakların (ve belki *S.aureus*'un) olası rolü yüzünden, ayaktan tedavide monoterapi olanağı veren gerek penisilin G (ya da eritromisin), gerekse yeni makrolidler (klaritromisin ya da azitromisin) yeterli olmaz. Burada tedavinin belkemiğini parenteral olarak verilen ampisilin/sulbaktam (6 saatte bir 1-2 ampisilin olarak) ya da sefuroksim sodyum (8 saatte bir 750-1500 mg) oluşturmalıdır. Bu beta-laktamlar, pnömokokların ya da ağız anaeroplariinin etken olduğu hastalarda da etkili olacaktır. Oysa bu bakterilere karşı seftriakson ya da sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinlerin etkinliği daha azdır (29).

Ayrıca *Legionella* enfeksiyonundan kuşkulanırsa tedaviye eritromisin gibi bir makrolid eklenmesi gerekir. Parenteral makrolid yerine bir fluorokinolona başvurulabilir. Fluorokinolonlar, Gram-negatif çomaklara ve *S.aureus'a* da etkilidir. Buna karşılık pnömoninin etkeninin pnömokoklar ya da oral anaeroplardır olduğu durumlarda etkisiz kalacaklarından fluorokinolon monoterapisi yetersiz ve tehlikeli olabilir (38).

Yoğun Bakım Biriminde Tedavi Edilecek Hastalar

Legionella enfeksiyonu olasılığı, toplumda edinilmiş yoğun bakım gerektiren ağır bir pnömoni vakası karşısında daha da ağır basar ve tedavi rejiminde parenteral bir makrolide (ya da fluorokinolona) mutlaka yer verilir (42). *Legionella* enfeksiyonu belgelendirilirse tedaviye rifampisin eklenebilir. Ayrıca ağır pnömonisi olan hastaların empirik tedavisi için geniş spektrumlu ve genellikle anti-*Pseudomonas* etkinliği de olan seftazidim (8 saatte bir 2 gr), sefoperazon/sulbaktam (8-12 saatte bir 1-2 gr), imipenem (6 saatte bir 500 mg), ofloksasin (12 saatte bir 400 mg) ya da siprofloksasin (8-12 saatte bir 400 mg) gibi parenteral bir antibiyotik seçilir (43). Seyrek görülse bile *P.aeruginosa* pnömonisi, mortalitesi yüksek bir durum olduğu için tedavinin hiç değilse ilk birkaç gün boyunca bir aminoglikozid de verilir (29).

KAYNAKLAR

1. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 1994; 18:501.
2. Arseven O. Toplumda edinilmiş alt solunum yolu enfeksiyonları: klinik yaklaşım, empirik tedavi ve yeni makrolidler. Ankem Derg 1991; 5:312.
3. Giamarellou H. Nosocomial pneumonia: pathogenesis, diagnosis, current therapy and prophylactic approach. Int J Antimicrob Agents 1993; 3:87.
4. Finegold SM. Aspiration pneumonia. Rev Infect Dis 1991; 13:S37.
5. Aoun M, Klastersky J. Respiratory infections in the immunocompromised patient. Int J Antimicrob Agents 1993; 3:S99.

6. Weinberg AN. Respiratory infections transmitted from animals. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5:649.
7. Griffith DE, Mazurek GH. Pneumonia in chronic obstructive lung disease. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5:467.
8. Levy M, Dromer F, Brion N, Leturdu F, Carbon C. Community-acquired pneumonia. Importance of initial noninvasive bacteriologic and radiologic investigation. *Chest* 1988; 93:43.
9. Wallace RJ, Musher DM, Martin RR. Haemophilus influenzae pneumonia in adults. *Am J Med* 1978; 64:87.
10. Perlino CH. Laboratory diagnosis of pneumonia due to Streptococcus pneumoniae. *J Infect Dis* 1984; 150:139.
11. Jacobs E. Serological diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections: a critical review of current procedures. *Clin Infect Dis* 1993; 17:S79.
12. Andriole VT. Community-acquired respiratory infection: keeping patients at home. *Int J Antimicrob Agents* 1993; 3:S67.
13. Campbell GD. Overview of community-acquired pneumonia. Prognosis and clinical features. *Med Clin North Am* 1994; 78:1035.
14. Martin RE, Bates JH. Atypical pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 1991; 5:585.
15. Musher DM. Infections caused by Streptococcus pneumoniae: clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. *Clin Infect Dis* 1992; 14:801.
16. Yu VL. Legionella pneumophila (legionnaires' disease). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:2087.
17. Bebear C, Dupon M, Renaudin H, de Barbeyrac B. Potential improvements in therapeutic options for mycoplasma respiratory infections. *Clin Infect Dis* 1993; 17:S202.
18. Hammerschlag MR. Antimicrobial susceptibility and therapy of infections caused by Chlamydia pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1873.
19. Covelli HD, Husky DL, Dolphin RE. Psittacosis: clinical presentations and therapeutic observations. *West Med J* 1980; 132:242.
20. Drach FS, Bryant RE. Pneumococcal pneumonia: update on therapy. *J Respir Dis* 1993; 14:586.
21. Jacoby GA. Prevalence and resistance mechanisms of common bacterial respiratory pathogens. *Clin Infect Dis* 1994; 18:951.
22. Tunçkanat F, Akan Ö, Gür D, Akalın HE. Streptococcus pneumoniae suşlarında penisilin direnci. *Mikrobiyol Bül* 1992; 26:307.

23. Gür D, Tunçkanat F, Şener B, Kanra G, Akalın HE. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:440.
24. Sümerkan B, Aygen B, Öztürk M, Doğanay M. Pnömonokok enfeksiyonları ve penisilin direnci. *Klinik Derg* 1994; 7:129.
25. Öngen B, Kaygusuz A, Özalp M, Gürler N, Töreci K. Penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae* in İstanbul, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 1995; 1: (Baskıda).
26. Mülazımoğlu L, Erdem I, Taşer B, Semerci I, Korten V. Nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PenRSP) at day-care centers in İstanbul [abstract]. In: 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Vienna, Austria, March 26-30, 1995) Abstracts, 1995:62.
27. Jacobs MR. Treatment and diagnosis of infections caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1992; 15:119.
28. Eraksoy H. Makrolidler. In: Akalın HE (Ed). *Klinik Uygulamada Antibiotikler ve Diğer Antimikrobiyal İlaçlar*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1994:197.
29. American Thoracic Society. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1418.
30. Musher DM, Kubitschek KR, Crennan J, Baughn R. Pneumonia and acute febrile tracheobronchitis due to *Haemophilus influenzae*. *Ann Intern Med* 1983; 99:444.
31. Arseven O, Kılıçaslan Z, Köroğlu A, Eraksoy H. *Branhamella catarrhalis* pnömonisi. *Tıp Fak Mecm (İstanbul)* 1988; 51:291.
32. Wright PW, Wallace RJ Jr, Shepherd JR. A descriptive study of 42 cases of *Branhamella catarrhalis* pneumonia. *Am J Med* 1990; 88:2S.
33. Jorgensen JH. Update on mechanisms and prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1119.
34. Vahaboğlu H, Mülazımoğlu L, Yıldırım İ, Avkan V, Taşer B. Nasopharyngeal carriage rate and antimicrobial resistance of *Haemophilus influenzae* in İstanbul-Türkiye. *Marmara Med J* 1994; 7:78.
35. Kaygusuz A, Özalp M, Öngen B, Gürler N, Töreci K. İstanbul'da çocuk hastalardan izole edilen *Haemophilus influenzae* ve *Haemophilus parainfluenzae* suşlarında antibiyotiklere direnç. *Ankem Derg* 1995; 9:47.
36. Doern GV, Jergensen JH, Thornsberry C, et al. National collaborative study of the prevalence of antimicrobial resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:180.
37. Davies BI. *Moraxella catarrhalis*: clinical significant therapeutic problems. *Infect Dis Newslett* 1991; 5:467.

38. Rubinstein E, Potgieter P. Fluoroquinolones in bronchopulmonary infections. *Int J Antimicrob Agents* 1993; 3:S47.
39. Schwarzmann SW, Adler JL, Sullivan RJ, Marine WM. Bacterial pneumonia during the Hong Kong influenza epidemic of 1968-69. *Arch Intern Med* 1971; 127:1037.
40. Kaye MG, Fox MJ, Bartlett JG, et al. The clinical spectrum of *Staphylococcus aureus* pulmonary infection. *Chest* 1990; 97:788.
41. Levison ME, Kaye D. Pneumonia caused by Gram-negative bacilli: an overview. *Rev Infect Dis* 1985; 7:S656.
42. British Thoracic Society Research Committee and the Public Health Laboratory Service. The aetiology, management and outcome of severe community-acquired pneumonia on the intensive care unit. *Respir Med* 1992; 86:7.
43. Mandell LA. Antibiotics for pneumonia therapy. *Med Clin North Am* 1994; 78:997.

TOPLUM KÖKENLİ PNÖMONİLERDEN KORUNMA

Doç.Dr. Münevver Erdiñ
Prof.Dr. Ertürk Erdiñ

Toplum kökenli pnömoniler önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik tıbbi sorunu olan kişiler ve yaşlılarda bu enfeksiyonlardan ölüm veya ciddi komplikasyonlara maruziyet riski oldukça fazladır.

İmmünizasyon ve/veya kemoprofilaksi ile influenza olgularının büyük bir kısmı önlenilmekte, şiddeti azaltılabilmektedir. Benzer şekilde, bakteriyel pnömonilerin yaygın etyolojik organizmaları olan pnömokokların neden olduğu enfeksiyonların önemli bir kısmı aşılama ile önlenilmekte veya modifiye edilebilmektedir.

Toplum Kökenli Pnömonileri Önleme Stratejileri:

A- Konak savunmasının düzeltilmesi

1. Altta yatan tıbbi sorunların kontrolü,
2. Uygun beslenme,
3. Tütün ve alkol kullanımı hakkında bilgilendirme,
4. Konak bağışıklık sistemini güçlendirme
 - Yıllık influenza aşısı
 - Pnömokok aşısı
 - IgG eksikliğinde pasif immunoterapi

B- Konak dışı faktörler

1. İnfluenza epidemileri sırasında kalabalıkla teması kısıtlama
2. Kamu hizmeti görenlere influenza aşısı
3. Aspirasyona neden olan faktörleri azaltma

C- Kemoprofilaksiler

1. Yüksek risk gruplarında influenza A'ya karşı Amantadine veya Rimantadine,
2. Bronşektazi, kronik bronşit veya fonksiyonel asplenili hastalarda antibakteriyel tedavi (1).

Influenzanın önlenmesi

1977'lerde *influenza* "son büyük plak" olarak adlandırılmaktaydı. AIDS'in ortaya çıkışı ile bunun gerçek olmadığı görüldü. Bununla beraber influenza için "büyük plak" kavramı halen geçerlidir, çünkü çağdaş toplumda epidemiler yapmaya devam edecek gibi gözükmektedir.

Influenza epidemileri geçen yüzyıl boyunca iyi tanımlanmış ve 1889'dan bu yana en az 5 major pandemi yaşanmıştır. 1918-1919 pandemisi yaklaşık 25 milyon kişiden fazla ölüme ve belki de milyarlarca enfeksiyona yol açmıştır. Böyle umulmadık felaketlerin korkusu uluslararası ilgi ve dikkati stimule etmiştir (2, 3, 4).

Pandemik peryod	Virus tipi	
1889 - 1891	H ₂ N ₂ ?	Asian-like
1918 - 1919	H ₁ N ₁	Swine-like
1957 - 1958	H ₂ N ₂	Asian veya A/Aichi/57
1968 - 1969	H ₃ N ₂	Hong Kong veya A/Hong Kong/68
1977 - 1978	H ₁ N ₁	Russian veya A/USSR/77

1889'dan bu yana İnfluenza Pandemileri

Influenza virüsleri single-stranded RNA virusleridir ve enfekte kişilerin solunum yollarından aerosol yolla kişiden kişiye geçer. Virus üst ve alt solunum yollarının silier kolumnar epiteline bağlanır, penetre olur ve çoğalır. Bu durum hava yolu savunma mekanizmasını bozar, bakteriyel kolonizasyona yol açarak trakeobronşit ve pnömoniye neden olabilir. Sekonder bakteriyel pnömoni genellikle *S.pneumoniae*, *H.*

influenzae ve *S. aureus*'a bağlıdır. Primer influenza viral pnömoni kötü bir komplikasyondur ve nadir görülür (1).

İnfluenza insidensi her toplumda bir yıldan diğerine değişiklik gösterir. Bu virusun antijenik varyasyonuna, toplumun bağışıklık düzeyine ve geçiş faktörlerine bağlıdır. Antijenik varyasyon daima yıllık yeni epidemilerin nedeni olan *influenza virusu* subtiplerine ve yeni suşlara neden olur. Yeni subtipler 9-39 yıllık intervallerle görülür ve pandemik influenzaya yol açabilir (5). Epidemilerin çoğu Kasım-Mayıs ayları arasında ve ılıman iklimlerde görülür. Tipik olarak 5-7 haftada sona erer. Tropik iklimlerde influenza virusları yıl boyu süren hastalıklara neden olabilir (4).

Influenza A virusu ilk kez 1931'de domuzdan, 1933'de insandan; tip B virusu da 1940'da insandan izole edilmiştir. Virusdaki nükleoprotein ve matrix (M₁ ve M₂) proteinleri tipe spesifik antijeniteye sahiptir ki bu antijenite influenza A ve B virusları için farklılıklar gösterir. Yüzey hemaglutinin (H) ve nörominidaz (N) antijenleri major (shift) ve minor (drift) varyasyonlar gösterir.

Influenza A epidemilerinde 3 hemaglutinin (H₁, H₂, H₃) ve 2 nörominidaz (N₁, N₂) subgrubu tanımlanmıştır. Bu antijenlere, özellikle de hemaglutinine karşı bağışıklık kazanılması, enfeksiyon olasılığını azaltır veya enfeksiyon meydana geldiğinde hafif geçirilmesini sağlar (5, 6, 4).

Influenza B virusunun antijenik drift özelliği olmasına rağmen shift özelliği yoktur. Bu nedenle nadiren epidemilere yol açar. 1947'de izole edilen tip C, minimal antijenik drifte sahiptir ve özellikle çocuklarda lokal yayılımlara yol açar (2).

İnfluenza enfeksiyonlarını önlemek için en etkili yol, öldürülmüş influenza virus trivalan aşılardan yıllık immunizasyondur. *Influenza* aşılama programları için hedef gruplar şunlardır:

A- *Influenza* ile ilgili komplikasyonlar için risk grubu kişiler

1) 65 yaş \geq kişiler,

- 2) Kronik medikal sorunu olan bakım evi sakinleri,
- 3) Astma dahil, kronik kardiopulmoner hastalıklı kişiler,
- 4) Diabetes mellitus, böbrek fonksiyon bozukluğu, hemoglobinopati veya bağışıklık sisteminin baskılanması (HIV (+) gibi) nedeniyle düzenli tıbbi izlem gerektiren kronik hastalıklı kişiler,
- 5) Sürekli aspirin kullanan ve bu nedenle Reye Sendromu gelişme riski olan 6 ay - 18 ay yaş arası çocuklar.

B-Yüksek risk grubu kişilere Influenza taşıyabilecek kişiler

- 1) Sağlık personeli (hekim, hemşire vb.),
- 2) Riskli hastalara hizmet götüren kişiler, bakım evi memurları,
- 3) Ev halkı ve ev bakımını sağlayanlar.

C- Diğer gruplar

- 1) Genel populasyon - influenza enfeksiyonu geçirme şansının az olmasını isteyen herhangi bir kişi,
- 2) Toplum hizmeti görenler - Emniyet görevlileri, itfaiyeciler, dağıtıcılar gibi,
- 3) Influenza komplikasyonlarının gelişme olasılığını arttıracak tıbbi sorunlarına sahip gebeler.

ACIP (Immunization Practices Advisory Committee) (1, 6, 7).

Influenza aşıları

Influenza aşısı, bir önceki yıl ABD'de ve dünyada enfeksiyona yol açan influenza viruslerini temsil eden iki tip A ve bir tip B olmak üzere üç suşu içermektedir. Virusun antijenik shift ve antijenik drift şeklindeki mutasyon yeteneğinden dolayı antijenik yapı sürekli değişmektedir. Bu nedenle aşılar yıllık, özellikle mevsim sonundaki suşlardan yapılmalıdır (1,4, 5, 8, 6,).

Canlı aşılar embriyone yumurtalarda üretilir veya hücre kültürlerinden elde edilir. Bunlarda virulans ve atenüasyon arasındaki dengeyi sağlamak güçtür.

İnaktive aşılar, gelecek mevsim prevalant olacağı umulan virusun A ve B suşlarından yumurtada üretilerek hazırlanır. Tüm virus aşısı, Split (yarma) virus aşısı ve Yüzey antijen veya subünit trivalan virus aşısı olmak üzere 3 tip aşı üretilmiştir. Günümüzde kullanılan aşı split virus aşısıdır.

Son yıllarda canlı atenué virus aşıları ile ilgili çalışmalar yoğunlaşmıştır. Canlı aşılar daha az viral partikül içerirler, immunize kişide replikasyon göstererek lokal immunitéyi stimule ederler, daha uzun koruyuculuk süresine sahiptirler. Özellikle cold-adapted aşıların intranazal alımı iyi tolere edilir, çocuklarda daha etkili ve pratikdirler (7, 4).

İnfluenza Aşısının Yapılma Zamanı

Sonbahar aylarında, ideal olarak Eylül-Ekim-Kasım aylarında yapılmalıdır. Böylece antikor titreleri epidemi başladığında pik düzeyde olacaktır. Bağışıklık, aşılardan 10-15 gün sonra başlar, 2 ayda pik düzeye ulaşır ve yaklaşık bir yıl sürer.

Aşı, deltoid kas içine intramusküler yapılmalıdır. Çocuklar ve infantlarda uyluk anterolateral bölümüne yapılabilir (3, 10).

İnfluenza aşılar, karanlıkta 2°C-8°C'de dondurulmadan saklanmalıdır. Enjeksiyon öncesi oda ısısında ılıtılmalı, kullanılmadan kalan aşılar, aşılama döneminin sonunda atılmalıdır (2). 1993-1994 influenza aşıları, A/Texas/36-91-like (H₁N₁), A/Beijing/32/92-like (H₃N₂) ve B/Panama/45/90-like virusleri içermektedir.

Aşının 0.5 ml.lik dozu 15 mg antijen içerir. Koruyucu olarak sadece thiomerosol ve çok az miktarda yumurta proteini vardır. Erişkinlerde tek doz aşı yeterlidir. Umulan suşların H ve N antijenleri, antijenik shiftten dolayı alışılmışın dışında ise veya 13 yaşın altında risk grubu bir çocuk ise iyi bir yanıt elde etmek için iki doz aşı gerekebilir (3).

Önerilen Dozlar (12)

Yaş	Doz	Doz Sayısı
6 - 35 ay	0.25 ml. (7.5 mg)	İki doz, 4 hf. veya daha fazla ara ile
3 - 12 yıl	0.5 ml. (15 mg)	İki doz, 4 hf. veya daha fazla ara ile
≥ 12 yıl	0.5 ml. (15 mg)	Tek doz

İnfluenza A antijenleri ile aşılama sonrası normal kişilerin % 90'ından fazlasında serum hemaglutinasyon -inhibisyon antikor titreleri $\geq 1:40$ 'dır (beklenen koruyucu düzey). İnfluenza B antijenlerine yanıt ise daha düşüktür. Yaşlılarda infantlarda, böbrek fonksiyon bozukluğu alanlarda ve immunkompromize kişilerde de yanıt azalabilir (5).

Yan Etkiler

Aşı, 1-2 gün içinde enjeksiyon yerinde endurasyon ve lokal kızarıklığa neden olabilir. Daha az sıklıkla 6-12 saat sonra ateş, halsizlik ve kas ağrıları görülebilir, 48 saat içinde kaybolur.

Hipersensitivite reaksiyonları nadirdir. Yumurta allerjisi olanlara yapılmamalıdır. Bunlar kemoprofilaksi için adaydırlar. 1976'da kullanılan domuz influenza aşısı olanlarda 100.000'de 1 olguda Guillain-Barre sendromu bildirilmiştir (1, 6, 7).

ABD'de 100 kişiden biri klinik influenza nedeni ile hospitalize edilmektedir. Yani major bir epidemide sırada ülke nüfusunun % 20'si influenza ile karşılaşsa, yaklaşık yarım milyon kişiye hospitalizasyon gerekecektir. Hospitalizasyon indeksi yaş ve bazı kronik hastalıkların varlığı ile artmaktadır (11). ABD'de hemen her yıl bir epidemide olduğu gözönüne alındığında, influenza ve komplikasyonlarından yılda 10.000-20.000 ölüm meydana gelmektedir. İnfluenza ve komplikasyonlarının yıllık maliyeti yaklaşık 1-3 milyar dolar civarındadır. Büyük epidemilerde ölümler 40.000'i, maliyet 11 milyar doları aşabilir (10, 11).

Klinik influenzayı önlemede aşının etkinliği; hem konak faktörlerine, hem de aşıda varolan suşlarla epidermik virusun antijenik özelliklerine bağlıdır. Etkinliği % 0-80 arası değişmektedir. Bakım evi sakinlerinde yapılan retrospektif çalışmalarda aşının etkinliği % 20-45 bulunmuştur (7, 8). Çeşitli çalışmalarda alt solunum yolu enfeksiyonları, hospitalizasyon ve mortaliteye karşı koruyuculuğunun fazla olduğu gösterilmiştir. Pnömoniye önlemede % 50-60, ölümü önlemede % 80 etkinlik bildirilmiştir.

Asıl problem aşının yeterince kullanılmamasıdır. Her yıl aşılınması gereken hedef kitlenin % 30'undan azı aşılanmaktadır. Bunun nedenleri; hekimler arasındaki aşıya ilgi eksikliği, hastaların aşığı bilmemeleri, kaçınmaları veya kabul etmemeleri, sağlık merkezlerine aşının sağlanmasındaki eksiklikler sayılabilir.

Antiviral kemoprofilaksi

İnfluenza A Kemoprofilaksi Endikasyonları

(1) Yüksek risk grubu kişilerin geç aşılanmaları durumunda, antikor gelişimi için gerekli 2 haftalık sürede,

(2) Yüksek risk grubu kişilere bakım sağlayan aşılanmamış personele, ya toplumdaki influenza aktivitesi süresince ya da aşılama sonrası immunité gelişene dek,

(3) İnfluenza aşısının kontrendike olduğu kişilere,

(4) Koruyucu düzeyde antikor yanıtı oluşturamayan immun yetmezlikli kişilere,

(5) Aşı suşlarının, epidemik virus suşları ile aynı olmadığı durumlarda profilaktik amaçlı kullanılır (1. 12). Profilaksi, toplumda veya bölgede influenza başlar başlamaz uygulanmalı ve risk periyodu boyunca (yaklaşık 4-8 hafta) devam etmelidir.

Teropatik amaçlı ise, influenza tip A epidemileri devam ederken, özellikle yüksek risk grubu kişilerde herhangi bir semptomun varlığında

kullanılır. Sistemik yakınmaların, ateşin süresini kısaltır, günlük aktiviteleri kolaylaştırır.

İnfluenza A viruslerine karşı spesifik aktiviteye sahip iki antiviral ilaç vardır: Amantadine hydrochloride (Symmetrel) ve Rimantadine hydrochloride (Flumadine). Bunlar, düşük konsantrasyonlarda (<1.0 mg/ml) influenza A viruslerinin replikasyonunu inhibe eden simetrik trisiklik aminlerdir. Her iki ilaç, oral ve parenteral dozlarda influenza A virus enfeksiyonlarında hem profilaktik, hem terapötik aktiviteye sahiptir. Profilaktik aktivite için influenza A maruziyetinden önce alınır ve % 70-90 oranlarında etki gösterir. Terapötik aktivite için semptomlar başladıktan hemen sonra 24-48 saat içinde alınmalıdır. Tip B influenzaya karşı bu konsantrasyonlarda etkili değildirler. Yüksek konsantrasyonları (10-50 mg/ml), influenza B dahil diğer viruslara karşı inhibitör etkiye sahip olsa da bu dozlar invitro sitotoksik ve immunosupressif olabilir (1, 13).

Benzer kimyasal yapı, etki mekanizması ve etki spektrumuna rağmen amantadine ve rimantadine farklı farmakokinetik etkiye sahiptirler. İkisi de hızlı gastrointestinal absorpsiyon gösterir, ancak amantadine, idrarla metabolize almadan atılır. Amantadine'nin plazma yarılanma ömrü 12-18 saattir. Yaşlılarda, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda (kreatinin klirensi <10 ml/dk), bu süre uzamıştır. Rimantadine, daha fazla bir distrübisyona sahiptir ve oral alımından sonra % 90'ı metabolize olur. Plazma yarılanma ömrü Amantadine'nin iki katıdır (24-36 saat).

Amantadine'nin düşük dozlarda (100 mg/gün) toksisite riski minimaldir. Renal hastalıklı kişilerde doz azaltılmalıdır. En sık görülen yan etkiler, minör SSS yakınmaları, uykusuzluk, başdönmesi, konsantrasyon güçlüğü, irritabilite ve gastro-intestinal yakınmalar, özellikle bulantı, kusma şeklindedir.

Rimantadine, aynı dozda verildiğinde SSS yan etkileri daha azdır. Bu nedenle özellikle konvülsiyon anamnezi olan çocuklarda tercih edilir (1, 7, 13). Diğer yan etkiler ise benzer olmakla beraber biraz daha hafiftir.

Doz Şeması	
Amantadine,	65 yaşın altındakilere 200 mg/gün 65 yaşın üstündekilere 100 mg/gün
Rimantadine,	Günde iki kez 100 mg önerilir ama hepatik disfonksiyon, renal bozukluk varlığında ve yaşlılarda doz, 100 mg/güne inilir.

Patojenik avian influenza virusu ile enfekte kuşlara amantadine veya rimantadine verildiğinde ilaca dirençli variantlar ortaya çıkar ve ilaç profilaksisi alanlarla temastakilerde ve tedavideki hayvanlarda ölüme neden olabilir. İlaç tedavisi alan çocuk ve erişkinlerin % 30'dan fazlası tedavinin 5. gününde dirençli viruslar saçarlar. Dirençli suşlar patojenik olabilir ve profilaksinin başarısız olduğu durumlarda tipik influenza hastalığına yol açabilir. Tedavi gören hastalarda temastan kaçınma, ev halkının, özellikle genç çocukların maruziyet sonrası profilaksisi için bu ilaçların kullanımından kaçınma önerilmektedir (13, 14, 15). Ribavirin etkili olabilir.

Amantadine ve Rimantadine, influenzanın başlangıcından sonra 24-48 saat içinde alındığında, 1-2 gün içinde ateş ve sistemik semptomlar hafifler, virusun respiratuar sekresyonlardaki saçılma miktarı ve süresi azalır. Havayolu hiperreaktivitesini olmasa da periferik havayolu disfonksiyonlarını daha hızlı düzeltir ve günlük aktivitelere dönüşü çabuklaştırır.

Bir raporda, yüksek doz (400-550 mg/gün) amantadin'in viral pnömoni üzerine etkili olduğu belirtilmiştir. Ancak bu yüksek dozlar kötü tolere edilirler.

Her iki ilaç gebelere önerilmemektedir.

PNÖMOKOK AŞISI

Toplum kökenli pnömonilerin bakteriyel nedenlerini belirten tüm istatistiklerde *Streptococcus pneumoniae*, listenin başında yer almaktadır. ABD'de her yıl 480.000-800.000 pnömokok pnömonisi görülmekte ve bunların yaklaşık 40.000'i kaybedilmektedir. Pnömokoksik bakteriyemi olguların %10-20'sinde meydana gelmekte, mortalite oranı nonbakteriyemik pnömokoksik pnömonili olgulara göre 2-5 kat fazla olmaktadır (16, 17).

Pnömokok pnömonisi insidensi tüm pnömoniler içinde % 11-76 gibi geniş bir değişim göstermektedir. Pnömokoksik pnömoniyi gösterecek spesifik ve duyarlı testler olmadığı için hastalığın gerçek insidensi bilinmemektedir. Uygun antibiyotiklerin pnömokoksik pnömoni mortalitesini azaltmasına rağmen, bakteriyemi ile seyreden ve hospitalize edilen hastalardaki ilk 6 gündeki ölüm oranları halen değişmemiştir.

Pnömokok pnömonisinin prevalansı, çoğu pnömokoksik enfeksiyonun mortalite ve morbidite birlikteliği, pnömokoklar arasındaki antibiyotik direnci insidensindeki artış, hastalığı önlemek için çabaları arttırmış, polivalan bir pnömokok aşısını gündeme getirmiştir.

Pnömokok pnömonisine karşı aşılamanın uzun bir öyküsü vardır. 70 yıl önce başlamış, pnömokok tiplerinin ve kapsül antijenlerinin bulunmasına dek gelişime devam etmiştir. 1930'larda ilk spesifik aşı tipi çalışmalar ve tedavi şekli olarak da pasif immunizasyon söz konusuydu. Antibiyotikler ve sülfonamidlerden sonra serum tedavisi ve aşılama daha az ilgi görmüştür. Bakteriyemik pnömoni atağında ilk 5 günde ölüm yine az değildi, ancak pnömokoksik bakteriyemiden genel ölüm oranı % 20'lere düşmüştür.

Araştırmalar devam etmiş ve purifiye polisakkarit multipl tip (polivalan) aşılar yapılmıştır. Aşı içeriğindeki pnömokok tiplerinin sayısı artırılarak 6'dan 12, 14, 17 ve günümüzde 23 tipe ulaşılmıştır (18, 19).

1983'te bulunan ve halen kullanılmakta olan aşındaki tipler, ABD'deki tüm bakteriyemik pnömokoksik hastalıkların % 85-90'ından sorumlu 23 pnömokok tipinin kapsüller polisakkaritlerini içermektedir. Bu serotipler 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F ve 33F'den ibarettir (19, 26). Bu antijenler, lökosit ve diğer fagositik hücreler tarafından pnömokokların öldürülme, fagositoz ve opsonizasyonunu güçlendiren tipe-spesifik antikorlara neden olur.

23-valent aşı, 25 mg kapsüller antijen içermektedir. Aşılama, sağlıklı genç erişkinlerin % 80'inden fazlasında her antijene karşı antikor titrelerinde 2 kat veya daha fazla artışa neden olur, koruyucu düzeyler 7-10 yıl devam etmektedir. Aşının etkinliği bazı problemler nedeniyle kısıtlıdır. Birincisi, nonbakteriyemik pnömoni yapan serotipler, bakteriyemik hastalık nedeni olanlarla aynı frekansda meydana gelmeyebilir, böylece potansiyel olarak önemli serotipler aşıda bulunmayabilir. İkincisi yaşlılar ve immun yetmezlikliler gibi aşı gereksinimi olan hastaların çoğu aşıya kısmi antikor yanıtı göstermektedir. Enfeksiyon anında hastanın yaşı ve aşidan bu yana geçen süre de aşının etkinliğini belirlemede çok önemlidir (20).

Yaşlı diabetik, KOAH'lı veya alkolik sirozlu hastalarda antikor titreleri normal kişilere göre daha düşüktür, ancak koruma için yeterli kabul edilmektedir. Antikor yanıtı 2 yaşın altındaki çocuklarda, lösemi, multipl myeloma, lenfoma, böbrek yetmezliği, aspleni gibi immunité bozukluklarında bu denli tatminkar değildir (21, 22, 23, 24).

Antikor titreleri RIA ve ELISA yöntemleri ile ölçülmekte, 256 mg immunoglobulin nitrogen/ml'nin altında olması bir immunité eksikliği belirtisi olarak kabul edilmektedir. Serum antikor titreleri, klinik etkinlik için tek belirleyici değildir. Çünkü kapsüle bakterilerle enfeksiyona karşı koruyuculuk için başka faktörlere gerek vardır. Örneğin KOAH'lı hastalar da antikor üretebilir, ancak pnömokoklar opsonize etmek için normal kişilerdeki kadar yeterli olmayabilir (1, 6, 25).

Güney Afrika'daki altın madencilerinde ve Yeni Gine'de yapılan randomize, kontrollü çalışmalarda aşının sağlıklı genç erişkinlerde hastalığın yüksek oranlarda olduğu ortamlarda pnömokok pnömonisi ve bakteriyemiye karşı koruyucu olduğu gösterilmiş, hastalık insidensi % 76-92 oranlarında azalmıştır. Splenektomili ve orak hücre hastalığı olan çocuklardaki bir çalışma aşının etkinliğini vurgulamış, ancak Jamaika'da 6 yaşından küçük aynı grup çocuklarda koruyucu bulunmamıştır (19).

1993'de Buttler ve ark. kan ve serebrospinal sıvıdan pnömokok izole ettikleri 5 yaşından büyük 2837 kişide 14 yıllık sonuçları değerlendirmişlerdir. Tüm olgularda enfeksiyonu önlemede etkinlik % 57 bulunmuştur. Diabetlilerde % 84, koroner vasküler hastalıklı kişilerde % 73, konjestif kalp yetmezliği olanlarda % 69, kronik akciğer hatalıklılarda % 65, anatomik asplenili olgularda % 77 etkin bulunmuştur (25, 1).

Kuzey Amerika'da HIV+ kişilerde yapılan bir çalışmada aşılanan olguların % 50'sinde aşıya karşı spesifik IgG₂ antikor yanıtının yetersiz olduğu gösterilmiştir (26).

Fine ve ark. tarafından, randomize, kontrollü çalışmaların bir meta-analizi yapılmış, % 66-83 etkinlik saptanmıştır. Yüksek risk grubu hastalarda aşı etkin bulunmamıştır. Aşının, bakteriyemik pnömokoksik pnömoni insidensini azalttığını, ancak pnömokoksik enfeksiyon veya pnömoniyeye bağlı mortaliteye karşı etkili olmadığını ileri sürmüşlerdir (8).

Aşı kimlere yapılmalı?

Erişkinlerde:

1. Kronik hastalık (kardiovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşektazi, diabet, alkolizm, siroz) nedeniyle pnömokoksik hastalık veya komplikasyonları riskinin fazla olduğu immunokompetan erişkinler veya 65 yaş \leq kişiler.

2. Pnömokoksik hastalık riskinin fazla olduğu immünyetmezlikli kişiler (fonksiyonel veya anatomik aspleni, Hodgkin hast., lenfoma, multipl myeloma, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, organ transplantasyon olguları).

3. Semptomatik veya asemptomatik HIV+ erişkinler.

Çocuklarda:

1. Kronik hastalık (orak hücre hastalığı, nefrotik sendrom, anatomik veya fonksiyonel aspleni, serebrospinal sıvı kaçağı, immunsupresif durumlar) nedeniyle pnömokoksik hastalık veya komplikasyonları riski fazla olan 2 yaşından büyük çocuklar.

2. 2 yaş \leq asemptomatik veya semptomatik HIV+ çocuklar (23).

Influenza aşısını gerektirecek ciddi medikal sorunlara sahip kişilerin tümü mutlaka bir doz pnömokok aşısı olmalıdır. Her iki aşı aynı anda farklı bölgelere intramusküler uygulanabilir. Aynı anda uygulama yan etki artışı veya antikör yanıtında azalmaya yol açmaz.

Ciddi yan etkiler oldukça azdır. Lokal ağrı ve kızamıklık gibi minor yan etkiler %50 olguda görülebilir. Ateş ve kas ağrıları % 1 olguda görülebilir. 5946 kişilik aşılanmış bir grupta ağrı ve endurasyon % 27, hafif ateş % 7 olguda bildirilmiştir. 5 yıldan daha az aralıklarla revaksinasyon, daha ciddi reaksiyonlara yol açar. ABD'de sadece tek doz aşılanan kişilerde, bugüne dek 5 milyon dozu aşmasına rağmen, hiçbir ciddi yan etki gözlenmemiştir (19). 14-valent aşının ikinci dozundan sonra lokal Arthus-tip reaksiyon bildirilmiş, 23-valent aşı revaksinasyonu sonrası görülmemiştir.

Yüksek risk grubu kadınlar gebelik öncesi aşılanmaya çalışılmalı veya ilk trimestrin sonuna dek mutlaka beklenmelidir. Splenektomi yapılacak olgularda mümkünse operasyondan en az 2 hafta önce aşı yapılmalıdır. Benzer şekilde kanser kemoterapisi veya immunosupressif tedavi planlanan hastalar ve organ transplantasyon olgularında aşılama ve tedaviye başlama arasındaki interval en az 2 hafta olmalıdır. Yoğun immunsupresyon periyodları sırasında aşı kesinlikle uygulanmamalıdır. Bu durumlarda aşı güvenilir değildir.

Revaksinasyon

1983'de 23-valent aşı bulunduğunda, ACIP (Immunization Practices Advisory Committee), 14-valent aşı uygulanmış kişilere bu aşı ile revaksinasyonu önermemiştir. Korumadaki potansiyel artışın küçük olabileceği, revaksinasyon sonrası reaksiyonların şiddeti ve frekansının

ise bilinmediğini belirtmiştir. Aşılamanın ardından serotipe spesifik pnömokok antikollarının kalıcılık süresi tam bilinmemektedir. Normal çocuklar, 2 yaş ve üzeri nefrozlu ve asplenili çocuklar erişkinlerden daha hızlı bir antikor yanıtı azalması gösterirler (8,10, 18, 19).

Aşılama sonrası süre	% Etkinlik
1 - 23 ay	52 (27 - 68)
24 - 47 ay	68 (43 - 81)
48 - 71 ay	67 (23 - 85)
≥ 72 ay	0 (-7258, 79)

1979-1987, CDC, 14-valent aşının ardından koruyuculuk süresi (26)

İmmunitenin süresini hesaplamak güç olmakla birlikte antikollar ölçülebilir ve aşılanmışlardaki hastalık insidensi değerlendirilebilir. Asplenik çocuklar ve hemodializ hastalarında 4 yıl içinde antikor titreri düşer ve aşıya rağmen pnömokoksik bakteriyemi riski devam eder. Bu hastalara tekrar aşılama yararlıdır. Genel bir kural olarak revaksinasyon önerilmez, çünkü reaksiyon insidensi yüksektir.

Pnömokok aşısı ile Revaksinasyonda Reaksiyonlar

Revaksinasyon	Aşılanmış Kişiler				
	Aralığı	Çalışma	Koşul	Yaş	Olgu
13 ay	Borgono 1978	Normal	Erişkinler	7	lokal reaks. ↑
12-18 ay	Carlson 1979	Normal	21-62 y.	23	lokal reaks. ↑
28-35 ay	Rigan 1983	SCD	≥ 3 y.	28	artış yok (primerle karşı).
35 ay (ort)	Lawrence 1983	Normal	2-5 y.	52	lokal reax. ↑
24-48 ay	Mufson 1984	Normal	23-40 y.	12	artış yok
37-53 ay	Kaplan 1986	SCD	4-23 y.	86	dört ciddi rea.*
6 yıl	Mufson 1989	Normal erişkin	56-80 y.	15	artış yok
8-9 yıl	Weintrub 1984	SCD	10-27 y.	17	ciddi lokal reax. yok

* lokal ağrı, kızarıklık, şişme ve axiller temp. > 37.8°C SCG=Orak hücreli anemi

Revaksinasyon sonrası şiddetli reaksiyonların riski üzerine ve aşının etkinlik süresi üzerine son verilere bakıldığında, ACIP önceden 14-valent aşı ile aşılanmış fatal pnömokokal enfeksiyon riski taşıyan (ör: asplenik hastalar) kişilere revaksinasyonu önermektedir. Revaksinasyon, 6 yıl veya daha önce 23-valent aşı alan yüksek risk grubu erişkinler ve adolesanlar için de pnömokokal antikör düzeylerinde hızlı bir düşüş gösteren (nefrotik sendr., böbrek yetm., transplant alıcıları gibi) kişiler için de önerilmektedir. Revaksinasyon, revaksinasyon zamanında 10 yaş veya altında orak hücreli anemi, asplenili ve nefrotik sendromlu çocuklar için 3-5 yıl sonra önerilmektedir. Revaksinasyon 6 yıl veya daha önce 23-valent aşı alan yüksek risk grubu erişkinlere, pnömokoksik antikör düzeylerinde hızlı düşüş gösteren (nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, transplant alıcıları gibi) adolesanlara uygulanabilir. Revaksinasyon zamanında 10 yaşında veya daha küçük olan nefrotik sendromlu, aspleni veya orak hücre hastalığı olan çocuklara 3-5 yıl sonra önerilmektedir.

Pnömokok aşısı için tıbbi endikasyonlu hastalar, kronik hastalıklarından dolayı sürekli tıbbi bakım gerektiren kişilerdir. Aşının hastanede yattıkları dönemde uygulanması, hastane kayıtlarında mutlaka belirtilmesi ve etkinliğinin periyodik olarak kaydedilmesi önerilmektedir. Bazı hastalar, örneğin yaşlı ve diabet, serebrovasküler hastalık, alt solunum yolu hastalığı, kalp hastalığı olan kişiler, 5 yıl içinde tekrar hastaneye yatma ve olası pnömoniye bağlı ölüm yönünden yüksek risk taşımaktadırlar. ABD'de bu hastaların henüz sadece % 20'si aşılanmıştır. Hekimlerin klinik personelinin aktif katılımı ile aşılama oranlarının artması hedeflenmektedir (27, 28, 29).

ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ

Kronik bronşit ve bronşektazili hastalarda trakea ve alt solunum yollarının bakteriyel kolonizasyonu sıklıkla vardır. 1960'larda British Tuberculosis Association'un çalışmalarında; ampisilin ve tetrasiklin gibi

geniş spektrumlu antibiotiklerin sürekli kullanımının alevlenmelerin süresini kısalttığını ve kış aylarında sıklığını azalttığını göstermişlerdir. Bu, viral üst solunum yolu enfeksiyonlarının ardından bakteriyel süperenfeksiyonların daha çabuk tedavisine bağlı olabilir. Ciddi pnömokoksik enfeksiyonlar orak hücre hastalığı ve fonksiyonel asplenili hastalar için büyük bir risktir. Pnömonokok aşısına ek olarak penisilin profilaksisi önerilmektedir.

PASİF İMMUNOTERAPİ

Total IgG veya IgG subgruplarının selektif eksikliği olan hastalar tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonları riski taşımaktadırlar. Bu hipogamaglobulinemiler konjenital olabilir, edinsel olabilir veya KLL, MM ve AIDS gibi diğer immün yetmezlik durumları ile birlikte bulunabilir. Bu hastalara immunglobulin replasman tedavisi önerilmektedir. Bir araştırmada 400 mg/kg gamma globulin her 3 haftada bir IV infüze edilmiş, ardışık serum IgG düzeyleri ciddi bakteriyel enfeksiyon oluşumu ile korele bulunmuştur. Pahalı olan bu yöntemin bakteriyel enfeksiyon riskini azalttığı ileri sürülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ortiz CR, LaForce FM. Prevention of Community-Acquired Pneumoniae Medical Clinics of North America. 1994; 78: 1173-1183
2. Grist NR, Reid D. Influenza Immunization. Immunization in Practice. Update 1987; 15: 1068-1074
3. Heilman C, La Montagne JR. Influenza: Status and Prospects for Its Prevention, Therapy and Control. Pediatric Clinics of North America. 1990; 37: 669-688

4. Ruben FL. Now and Future Influenza Vaccines. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1990; 4: 1-10
5. Douglas RG. Prophylaxis and Treatment of Influenza. *N Eng J Med*. 1990; 322: 443-449
6. MMWR, ACIP. Prevention and control of Influenza. 1988; 37: 361-364, 369-373.
7. Murray JF, Nadel JA. *Viral Infectious. Textbook of Respiratory Medicine*. 2 nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 1: 1005-1007
8. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Immunization. Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth Ed. 1995: 2777-2780
9. Atmar RL, Bloom K, Keitel W, Couch RB; Greenberg SB. Effect of live attenuated, cold recombinant (CR) influenza virus vaccines on pulmonary function in healthy and asthmatic adults. *Vaccine*. 1990; 8: 217-224
10. Mostow SR, Cate TR, Ruben FL. Prevention of Influenza and Pneumoniae. *ARRD* 1990; 142: 487-488
11. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma RN, Von Sternberg T. The Efficacy and Cost Effectiveness of Vaccination Against Influenza among Elderly Persons living in the Community. *N Eng J Med* 1994; 331: 778-784
12. Tablan OC, Anderson LJ, Arden HA, Breiman RF. Guideline for Prevention of Nosocomial Pneumonia. Special Report. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 1994; 15: 587-627
13. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Antiviral Agents. Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth Ed. 1995: 417-419
14. Degelau J, Somani SK, Cooper SL, Guay DRP, Crossley KB. Amantadine-Resistant Influenza A in a Nursing Facility. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 390-392
15. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent Transmission of Rimantadine-Resistant Influenza A Virus In Families. *N Eng J Med*. 1989; 321: 1696-1702
16. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Meffe F. Efficacy of Pneumococcal Vaccination in Adults. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 2666-2677
17. Vandepitte J. Who is Afraid of the Pneumococcus? *Acta Clinica Belgica* 1993; 48: 143-147

18. Spika JS, Fedson DS, Facklam RR. Pneumococcal Vaccination. Controversies and Opportunities. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1990; 4: 11-27
19. White RTM. Pneumococcal vaccine. Editorial. *Thorax* 1988; 43: 345-348
20. Broome CV, Breiman RF. Pneumococcal Vaccine-Past, Present, and Future. *N Eng J Med*. 1991; 325: 1506-1508
21. Forrester HL, Jahnigen DW, LaForce FM. Inefficacy of Pneumococcal Vaccine in a High-Risk Population. *Am J Med*. Sept. 1987; 83: 425-430
22. LaForce FM, Eickhoff TC. Pneumococcal Vaccine: An Emerging Consensus. Editorials. *Ann Intern Med* 1988; 108: 757-759
23. MMWR, ACIP, Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. 1989; 10: 64-76.
24. Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V. The Protective Efficacy of Polyvalent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. *N Eng J Med*. 1991; 325: 1454-1460
25. Butler JC, Breiman RF, Campbell JF, Lipman HB, Broome CV, Facklam RR. Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Efficacy. *JAMA* 20. 1993; 270/15: 1826-1831
26. Mitchell DM, Miller RF. New Developments in the Pulmonary Diseases Affecting HIV Infected Individuals. *AIDS and the lung: Update*. *Thorax* 1995; 50: 294-302
27. Fedson DS, Harward MP, Reid RA, Kaiser DL. Hospital Based Pneumococcal Immunization. *JAMA* 1990; 264: 1117-1122.
28. Fedson DS, Shapiro ED, LaForce FM, Mufson MA. Pneumococcal Vaccine After 15 Years of Use. *Arch Intern Med*. 1994; 154: 2531-2535.
29. McBean AM, Babish DJ, Prihoda R. The Utilization of Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Elderly Medicare Beneficiaries, 1985 Through 1988. *Arch Intern Med*. 1991; 151: 2009-2016

HASTANE KÖKENLİ PNÖMONİLER

Prof. Dr. Atilla AKKOÇLU

Hastaneye herhangi bir nedenle yatan hastalarda yatıştan 72 saat sonra ortaya çıkan ateş, lökositoz, pürülan balgam ve grafide infiltrasyonlar ile karakterize pnömoniler "Hastane Kökenli Pnömoniler" olarak adlandırılır. Birçok kaynakta 48-72 gibi bir saat belirtilmemekte, bulguların hastaneye yattıktan sonra ortaya çıkmış olması yeterli görülmektedir. Üriner enfeksiyonlardan sonra nozokomiyal yani hastane kökenli enfeksiyonların % 15'inden pnömoniler sorumludur. Sıklığı eğitim veren hastanelerde vermeyenlerden 10 kat fazladır ve % 2-6 olarak bildirilmiştir. Mortalite % 20 iken eğitim veren hastanelerde % 50'ye çıkmaktadır. Özellikle dahili - cerrahi servislerinde % 0.5-1.0, yoğun bakım ünitelerinde ise daha sık olmak üzere % 20 oranında görülürler. Ameliyat sonrası hastalarda % 17, neonatal yoğun bakım ünitelerinde ise % 7 sıklık bildirilmiştir.

Hastane kökenli pnömoni prevalansı direkt olarak hasta yaşı ile ilgili artış gösterir. Sıklık 35 yaş altında 100 hastaya karşılık 0.5 hasta, buna karşın 65 yaş üstünde 1.5 hastadır. Bu grup hastalar en yüksek yani % 50'nin üstünde mortalite oranlarına sahiptirler. ABD'de 1 yılda yaklaşık 300000 yeni hasta ortaya çıkmaktadır. Mortalite altta yatan hastalıkların şiddeti ile de korelasyon gösterir. Bu tip pnömonilerin % 2-6'sında bakteriyemi oluşur, mortalite 3 kat artar. Ayrıca etyolojik ajan ile de mortalite arasında ilişki vardır. En sık etkenler olarak bilinen aerobik gram negatif basillere bağlı mortalite % 50 iken, daha az sıklıkta etken olan gram pozitif pnömonilerde mortalite % 5-24'tür. Birçok seride *pseudomonas* pnömonisinde mortalite % 70-80'dir.

Klinik tanıları oldukça zordur ve tedaviler bazen etkisizdir. Tanılarındaki zorluk altta mevcut hastalıktan dolayı pnömoninin maskelenmesinden kaynaklanır. Hastalık Kontrol Merkezi'nin (CDC) klinik, radyolojik ve labratuvar bulgularına dayalı tanı kriterleri gözönüne alınarak karşılabilecek klinik durumlardan ayırıcı tanıları yapılmalıdır. Etken saptamada invaziv (FOB, protected BAL, fırçalama ve kantitatif kültür ... gibi) ve noninvaziv yöntemlerden yararlanır. Tedavilerinde

öncelikli olarak etken sonuçları beklemeden üçüncü kuşak sefalosporin içeren rejimler başlanmalıdır. En ideali enfeksiyonların en sık görüldüğü yoğun bakım ünitelerinde her hastanenin kendine özgü etken profili çıkarması ve bunlara uygun antibiyotik ile tedavi verilmesidir. Elde edilen sonuçlara göre koruyucu önlemler organize edilmeli, hastane kökenli enfeksiyonların sıklığı ve mortalite oranları azaltılmalıdır.

**HASTANE KÖKENLİ
PNÖMONİLERE
KLİNİK ve TANISAL
YAKLAŞIM**

Doç. Dr. Mustafa Hikmet ÖZHAN*

Giriş ve Tarihçe

Hastane kökenli pnömoniler (HKP), hastane ortamında ortaya çıkan enfeksiyonlar arasında üriner sistem enfeksiyonları ve cerrahi yara enfeksiyonlarından sonra üçüncü sıklıkta, yoğun bakım şartlarında bulunan kritik durumdaki hastalarda ise en sık izlenen enfeksiyonlar olarak bildirilmektedir (1). HKP'lerin önemi, diğer hastane kökenli enfeksiyonlardan farklı olarak yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

Hastalığın patogenezi, konakçının direnç mekanizmalarının bozukluğu, bakteri klirensinin yavaşlaması, bakteriyel kolonizasyon ve trakeal aspirasyonların da bulunduğu karışık mekanizmaları içermekte; insidans coğrafi bölgeler hatta hastaneler arasında önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Prognoz, konakçının direnç yoğunluğundan hastane bakım şartlarına kadar birçok faktörden etkilenmekte, yoğun bakım gerektiren pnömonilerde ölüm %30-70 gibi yüksek oranlara ulaşabilmektedir. Genellikle koruyucu önlemler etkisiz kalmakta ve HKP'lerin sıklığı yıllar içinde giderek artmaktadır.

Hastane ortamında gelişen akciğer enfeksiyonları ile ilgili olarak 1960'lı yıllarda Pierce ve Sanford nekrotizan gram (-) pnömoniler ile enfekte nebulizatörler arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar yayınlamıştır (2). 1970'li yıllarda yapılan yayınlarda, HKP ile diğer hastane ekipmanları ve çalışanları arasındaki ilişkiler ile ilgili çalışmalar, post-operatif pnömonilerdeki risk faktörlerinin belirlenmesi ve orofaringeal gram (-) kolonizasyon ve HKP ilişkisi vurgulanmıştır. Son 10 yıl içindeki çalışmalar ise, HKP için risk faktörlerinin tanımlanması, gastrik kolonizasyonun pnömoni gelişmesindeki olası rolü ve pnömoni gelişmesini önlenmesi için gerekli profilaktik önlemler üzerinde yoğunlaşmıştır.

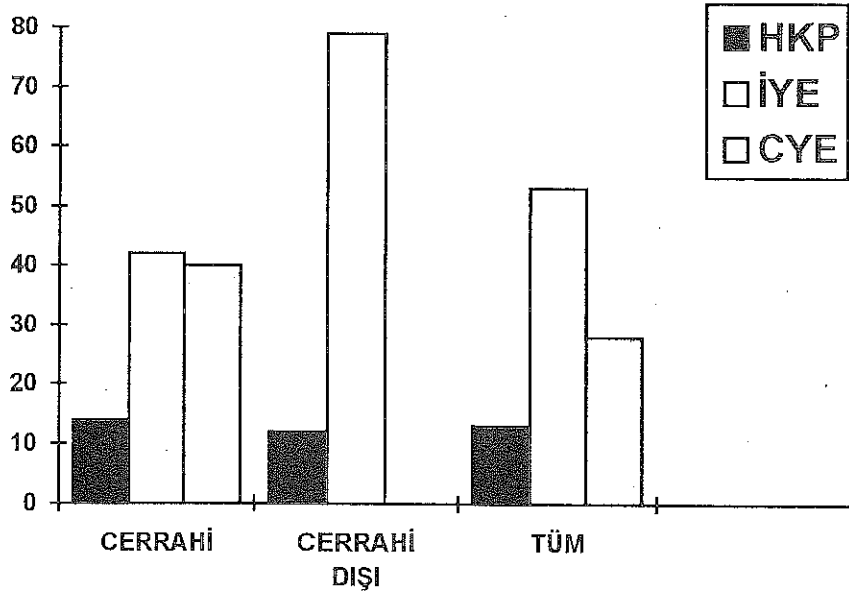
Bugün, HKP'lerde etkenin belirlenmesi konusunda ileriki bölümlerde değinilecek olan gelişmiş bronkoskopik yöntemlerin rutine

girmiş olmasına ve fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması olmasına karşın, hastane ortamında gelişen akciğer enfeksiyonlarının hem sıklığı artmaktadır hem de ölüm oranları ciddiyetini korumaktadır.

Bu bölümde, HKP konusunda elde bulunan epidemiyolojik verilerine değinilecek, fizyopatolojisi, klinik özellikleri ve risk faktörleri vurgulanacaktır. Ayrıca HKP içinde bir alt bölüm olarak kabul edilen yoğun bakım veya ventilatör tedavisi altındaki olgularda izlenen pnömoniler ve ARDS, travma gibi özel klinik tablolarındaki olgularda izlenen pnömonilerin özelliklerine kısaca değinilecektir.

Sıklık

Hastane kökenli enfeksiyonlar, her 100 hastane başvurusunun 6-62'sini oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonların, %53'ünü üriner sistem enfeksiyonları, %28'ini cerrahi kesi yeri enfeksiyonları ve %13'ünü pnömoniler oluşturmaktadır (1). Cerrahi girişim yapılan olgularda hastane enfeksiyonu riski 3 kez daha fazladır ve bu grupta HKP oranı %14'e yükselmektedir (Şekil-1).



Şekil - 1 : Hastane kökenli enfeksiyonların dağılımı

HKP terimi, hastaneye yatan ve girişte herhangi bir pnömoni bulgusu olmayan bir olguda 48 saat içinde gelişen pnömoniyi tanımlanmaktadır. Pnömonin klinik tanısı, ateş, lökositöz ve akciğer grafisinde yeni infiltrasyonların saptanması gibi fazlaca özgül olmayan bulgulara dayanmaktadır. Özellikle, ağır hastalık tablosunda olan veya başka akciğer hastalıkları olan olgularda atelektazi, hemoraji ve akciğer ödemi gibi birçok olasılık pnömoninin tarifindeki bulguları kolaylıkla taklit edebilir. Fagon ve ark., geleneksel kriterler kullanıldığında ağır hastalık tablosundaki olgularda pnömoni tanısının yanlış olarak fazlaca konduğunu gösterirken bunun tersi olarak, Andrews ve ark., ARDS'li olgularda pnömonin sıklıkla atlandığını belirtmektedir (3,4).

HKP'ler A. B. D. 'de hastanede yatan tüm olguların % 1 ila 5 'ni etkilemektedir ve yıllık yeni olgu sayısının 300. 000 kadar olduğu tahmin edilmektedir. Yoğun bakım şartları gerektiren olgularda ise bu oran %8-12'ye kadar yükselmektedir. Ciddi travma olgularında pnömoni en sık izlenen enfeksiyöz komplikasyon olarak tarif edilmektedir ve olguların %20-40'ında gelişebilmektedir. Pnömoni riskinin cerrahi grup içinde en yüksek bulunduğu grup toraks cerrahisi geçiren olgular olarak tanımlanırken, risk genel ve beyin cerrahisi uygulananlarda orta, jinekolojik operasyon veya sezeryen operasyonu geçiren olgularda daha düşük olarak belirtilmektedir (1).

HKP'lerin çoğunluğu yoğun bakım şartlarında, trakeal yoldan entübe edilerek mekanik ventilasyonla solutulan olgularda izlenmektedir. Çeşitli çalışmalarda, bu faktörlerin pnömoni gelişme riskini 3 ila 21 kez arttırdığı gösterilmiştir. HKP spontan soluyan entübe edilmemiş olgularda 0, 9 /1000 olgu-gün sıklığında izlenirken, mekanik ventilasyon uygulanan olgularda bu oran 14 / 1000 olgu-gün'e veya 20 / 1000 olgu-ventilatör gün'e kadar yükselmektedir. Aynı oran, pediatrik yoğun bakımda 4; ağır yanıklı olgular ele alındığında ise 34/1000 olgu-ventilatör gün'e kadar çıkmaktadır (5).

Mekanik ventilasyon ile solutulan olgularda her gün için %1-3 oranında pnömoni gelişme riski tanımlanmıştır. Ancak bu oranlar, hem genellikle klasik tanısal kriterlere dayandırıldığı için hem de değişik

epidemiyolojik çalışmalarda farklı sonuçlar bulunması nedeni ile tartışmalıdır. Larau ve ark. aynı hastanede iki farklı yılda yaptığı çalışmada farklı oranlar bulmuştur (6). Tablo-1 'de HKP'lerin sıklık oranları özetlenmiştir.

Grup	Oran (Her 100 olguda)	Sıklık (Her 1000 olgu / gün)
Erişkin YB + MV	8-54 (median 24)	5-34
Pediyatrik YB + MV	1, 5-8	4-6
YB tüm olgular	0, 5-31 (ortalama 9, 5)	9-17
Ağır yanık	14	34
Post-operatif (abdominal+torasik)	3-17	-

Tablo 1. Çeşitli hasta gruplarında HKP insidansı

Patogenez

HKP'ler genellikle iki yol ile oluştuğu kabul edilir. Daha sık olarak izlenen yol, üst havayolları sekresyonlarının aspirasyonudur ve bu bölgedeki florayı oluşturan mikroorganizmaları ön plana çıkarmaktadır. Bu yönüyle HKP'ler, mikro-aspirasyonlar ile oluşan toplum kökenli pnömonilere benzer bir patogenez ile meydana gelmektedir. Ancak, havayolu kolonizasyonu, aspirasyon mekanizmaları, konakçı direnci, tanısal güçlükler, etkenler ve tedavi açısından toplum kökenli pnömonilerden farklılıklar göstermektedir. Tablo-2'de TKP ve HKP arasındaki farklılıklar gösterilmiştir.

Diğer ve daha nadir izlenen yol ise, pelvik septik tromboflebitis, sağ kalp endokarditi veya ürosepsis gibi durumlarda izlenen.

bakteriyemidir. Ayrıca, epidemik hastane enfeksiyonları şeklinde tarif edilen ve özellikle birden fazla ilaca dirençli *M. tuberculosis* suşları başta olmak üzere birçok mikroorganizma, damlacık geçişi ile hastalık oluşturmakta ve ciddi bir sağlık problemi meydana getirmektedir. *Legionella* örneğinde olduğu gibi su depoları gibi özgül çevresel kaynaklardan bulaşan mikroorganizmalar da nadiren de olsa epidemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir.

	TOPLUM KÖKENLİ	HASTANE KÖKENLİ
Predispozan faktörler	Viral solunumsal enfeksiyonlar Ağır alkol alımı	Endotrakeal entübasyon Nazogastrik tüp-Antiasid tedavi
Etkenler	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> Gram (-) bakteriler (Yaşılarda)	Gram (-) bakteriler <i>S. aureus</i>
Klinik	Ateş, balgam, lökositöz ve grafide infiltrasyon oldukça özgül	TKP'ye benzer ancak özgüllüğü düşük. Atelektazi, aspirasyon, embolizm taklit edebilir
Mikrobiyolojik tanı	Zor olabilir Balgam ve kan kültürü	Genellikle zordur Balgam ve kan kültürü özgül değil BAL ve PSB %70 özgüllüğe sahip
Tedavi	Bazen empirik Penicillin, amoxicillin-klavulanat	Daima empirik Aminoglikozid+Vancomisin

Tablo 2. HKP ve TKP farklılıkları

1-Üst Havayolu Kolonizasyonu

Normal kişilerde, akciğerler ana karinanın altından itibaren steril kabul edilir. Sağlıklı bireylerde, orofarinks florası patojen olarak kabul

edilmeyen gram (+) bakteriler (*Streptococcus salivarius*, *lactobacilli*) ve anaerobik bakterilerden oluşur ve üst solunum yolu sekresyonları ml'de 10^7 - 10^{10} organizma içerir. Sağlıklı bireylerde orofarinksin gram (-) bakteriler ile kolonizasyonu oldukça nadirdir, ancak %1-6 oranında izlenebilir. Bu oran yaşlılık, kronik hastalıklar, kaşeksi veya huzur evleri gibi ortamlarda yaşama gibi faktörlerle artış gösterir. Normal şartlarda, gram (-)'lerin üst solunum yollarında ve trakeobronşial ağaçta bulunmaması, bakteri-havayolu epiteli ve bakteri-bakteri arasındaki adhezyonun (yapışmanın) olmamasından kaynaklanır. Bu mekanizmanın nasıl oluştuğu bugün için net olarak bilinmemektedir.

Hastane ortamında bulunan olgulara izlenen pnömonilerdeki fizyopatolojik değişiklikler, üst havayolları florasının gram (-) bakterileri hakimiyetine geçmesi ile başlar. Üst havayolları epitel hücrelerinin yüzey özelliklerindeki değişiklikler, bu bölgenin normalde bulunmayan gram (-) bakteriler ile kolonizasyonuna yol açar. Kolonizasyona yol açan nedenler bakterilere ait (ör:pili) veya konakçıya ait (ör:epitelial reseptörler, hücre yüzeyi fibronektini ve tükürüğün proteaz içeriği) olabilir. Bu faktörler arasında özellikle fibronektinin, orofaringeal bakteriyel floranın değişmesinde önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Normal şartlarda, mukoza hücrelerinin üzeri fibronektin ile kaplıdır ve fibronektin gram (+) bakterilerin epitele adhezyonuna izin verirken gram (-)'lerin epitele yapışmasını engeller. Tükürük proteaz içeriğinin artması veya polimorf nüveli lökositlerden kaynaklanan proteazın, fibronektin kaybına ve sonucunda ise, epitel hücreleri ile gram (-) bakteriler arasındaki adhezyonun artmasına ve havayolu mukozasının bu bakteriler ile kolonizasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (7).

Kolonizasyona neden olan bakterilerin kaynağı tartışmalıdır. Bu konuda ilk ortaya atılan hipotezde, solunumsal tedavi için kullanılan aygıtlar (nebulizatör, spirometre, ventilatör) kolonizasyondan sorumlu tutulmuştur. Yeterince dezenfekte edilmeyen ventilatör ısıtıcı problemleri yolu ile oluşan *Pseudomonas cepacia* enfeksiyonu tarif edilmiştir (5). Ancak, aletlerdeki bakteri türleri ile kolonize bakteriler arasındaki korelasyonun zayıf olması, bu aletlerin kullanılmadığı olgularda da benzer sıklıkta

kolonizasyon izlenmesi ve aletlerin yoğun sterilizasyonuna rağmen kolonizasyonun önlenememesi bu hipotezin tartışmalı yönlerini oluşturmaktadır. Gram (-) kolonizasyon için en önemli mekanizma fekal-oral oto-kontaminasyon veya hastane çalışanları aracılığı ile ortaya çıkan kross kontaminasyondur. Birçok olguda, havayollarından izole edilen bakteri ile aynı olgunun GİS'den izole edilen bakteriler korelasyon göstermektedir (7).

2-Entübasyon ve Nazogastrik Beslenme Sondaları

Havayolu epitelinin gram (-) bakterilere karşı duyarlılığının artmasından sonra havayollarına bu bakterilerin fazla miktarlarda girmesi, entübasyon veya beslenme sondaları aracılığı ile kolaylaşmaktadır. Entübasyon ile farinks ve larinksin oluşturduğu mekanik bariyer özelliğinin ve tüp içinden yapılan aspirasyon, bronkoskopi gibi işlemler ile oluşan epitel hasarı sonucu epitelin koruyucu bariyer özelliğinin ortadan kalkması kolonizasyona zemin hazırlamaktadır. Entübe olan olguların %25'inin, ilk 24 saat içinde, hemen hemen tümünün bir hafta sonunda alt solunum yolları kolonize olmaktadır.

Nazogastrik beslenme sondaları direkt olarak veya enteral beslenme solüsyonları ve anti-asid preparatlarının kullanılması yolu ile kolonizasyonu kolaylaştırmaktadır. Mide asidi üst GİS için güçlü bir anti-bakteriyel faktördür. Tip II histamin reseptör blokerleri gibi anti-asid preparatlar kullanımı ile üst GİS ve orofarinks kolonizasyonu arasında korelasyon bulunan çalışmalar mevcuttur (8). Ancak bunun aksini ispat eden bir çalışma da son yıllarda yayınlanmıştır (9). Yayınlanan bir meta analizde, bu konu ile ilgili 8 çalışmanın sonuçları incelenmiş ve mide asidinin farmakolojik olarak yükseltilmesi ile pnömoni riski arasında bir korelasyon bulunmamakla birlikte mide asiditesini yükseltmeden etki eden bir anti-ülser preparatı olan sucralfate kullanıldığında pnömoni riskinin %45 oranında azaldığı saptanmıştır (10). Sonuç olarak, mide

asiditesi ve pnömoni gelişme riski halen tartışmalı bir konudur ve daha ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

3-Konakçı Korunma Mekanizmaları Bozukluğu

Sağlıklı kişilerde çok büyük miktarlara ulaşmadıkça üst havayolu sekresyonlarının aspirasyonu, kolonizasyon veya hastalığa neden olmamaktadır. Hastalıklarla, anestezi ile veya yüksek doz sedatiflerle oluşan bilinç bozukluğu aspirasyon volümünü ve sıklığını artırır. Endotrakeal entübasyon tüpleri, koruyucu şişme balonuna (cuff) rağmen tüpün kenarından alt havayollarına ml'sinde 10^7 gram (-) bakteri içeren sekresyonların ulaşmasını engelleyememektedir.

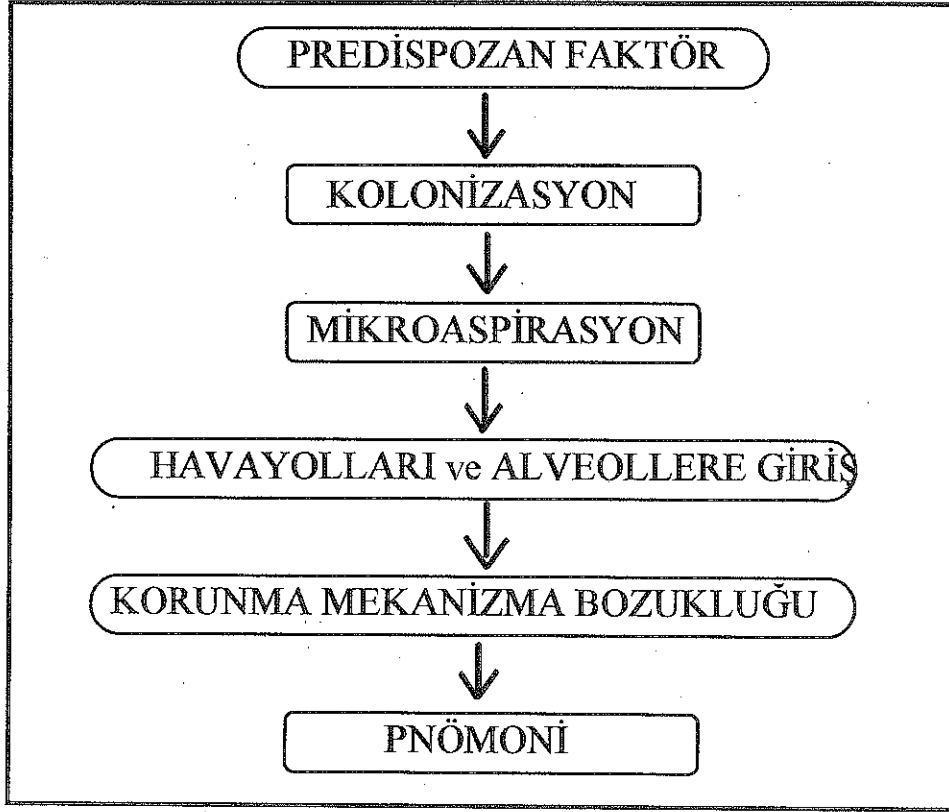
Aspirasyon oluştuktan sonra, öksürük refleksinin yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı olmaması veya yetersiz kalması ve endotrakeal tüpe sekonder epiglotun kapanamaması gibi nedenlerle aspire edilen sekresyonlar uzaklaştırılmaz. Ayrıca, genel anestezi, dehidratasyon, ilaçlar veya altta yatan akciğer hastalığına (KOA, bronşektazi) bağlı nedenlerle mukosilyer temizlenme mekanizmaları da yetersiz kalmaktadır.

4-Hücrel ve Hümorale İmmünolojik Bozukluklar

Olgunun hastanede yatmasına neden olan primer hastalığına (diabet, hematolojik maligniteler gibi) veya uygulanan tedavilere sekonder gelişen hücrel veya hümorale immünite bozuklukları da HKP'lerin oluşmasında rol oynamaktadır.

Sonuç olarak, hastanede yatan olgularda predispozan faktörlerin varlığında, üst havayolları gram (-) kolonizasyonu sıklıkla ve hastanede yatış süresi ile artan oranlarda oluşmakta, mikroaspirasyonlarla bu bakteriler alt havayollarına ve alveollere kadar ulaşmakta ve akciğer

korunma mekanizmalarındaki bozukluk sonucunda HKP meydana gelmektedir (Şekil-2).



Şekil 2. HKP'nin patogenezi

Risk Faktörleri

HKP'nin oluşma riskini arttıran faktörler genel olarak aspirasyon sıklığını arttıran, aspire edilen bakterilerin miktarını ve virülansını arttıran, solunum yolu korunma mekanizmalarını bozan veya konakçının immünitesini azaltan faktörlerden oluşur. En önemli risk faktörü mekanik ventilasyon veya endotrakeal entübasyon olup HKP oluşma riskini 3 ila 21 kez arttırmaktadır. Yoğun bakım olgularında izlenen pnömonilere zemin hazırlayan risk faktörlerinden bugüne kadar kanıtlanmış olanlar Tablo-3' de özetlenmiştir.

Mekanik ventilasyon süresi	Kronik akciğer hastalığı
Ağır hastalık	Yaş
Ağır kafa travması	Kafa travmasından sonra barbitürat kullanımı
Gastrik asid inhibisyonu	Gastrik makroskopik aspirasyon
Reentübasyon veya self-ekstübasyon	Üst abdominal veya torasik cerrahi
Supin pozisyon	Önceki antibiyotik tedavisi
Nazogastrik beslenme sondası	Bronkoskopi
Şok veya asidoz	Acil entübasyon

Tablo 3. Yoğun bakım olgularında HKP risk faktörleri

Bu faktörler içinde en yaygın olarak kabul görenler, mekanik ventilasyon, kronik akciğer hastalığı, ağır hastalık tablosu, bilinç bozukluğu, üst abdominal veya toraks operasyonları, gastrik aspirasyon, mekanik ventilasyon süresi, kendi kendine ekstübasyon veya acil entübasyon ve gastrik asid nötralizasyonudur. Ayrıca, beslenme bozukluğu ve immün baskılayıcı tedavi de geniş olgulu serilerde risk faktörü olarak belirlenmiştir (11, 12).

Travma olgularında yapılan bir çalışmada, olguların %33'ünde pnömoni saptanmış ve erken dönem pnömoni oluşmasını etkileyen faktörler olarak; 40 yaşın üzerinde olmak, akciğer kontüzyonunun bulunması, akciğer hasarının yaygınlığı ve ilk 24 saatte mekanik ventilasyon uygulanmamış olması saptanmıştır. Regresyon analizi ile bu olgularda, batin ve toraks travmasının pnömoni riskini 11 kez arttırdığı izlenmiştir (13).

Patoloji

Hastane kökenli bakteriyel pnömoni bronkopnömonik veya lobar pattern gösterebilir. Lobar tutulum bu grup hastada daha nadir bir otopsi bulgusu olarak bildirilmiştir.

Bronkopnömonik lezyonlarda, sorumlu bakteri alveollere bronş ve bronşoller yolu ile ulaşır. Bronkopnömoni genellikle her iki akciğerde, özellikle alt loblarda daha sık olarak izlenir. Havayollarından alveollere kadar ulaştıktan sonra bakteriler, lobar pnömonide olduğu gibi Kohn delikleri veya Lambert kanalları yolu ile komşu akciğer alanlarına yayılır.

Mikrokopik olarak lobar pnömonide olduğu gibi, alveoler makrofajlar ve hastalığın ilerlemesi ile daha ileri dönemde lökositler alveoller alanda birikmeye başlar ve eksüdasyonla karakterize görünüm ortaya çıkar. Bu dönemde fibrin birikimi de olaya katılabilir. Bronkopnömonik eksüdasyondan sorumlu olan bakteriler havayolu kolonizasyonu nedeniyle daha çok gram (-) aerob bakterilerdir. Bu bakterilerin diğer bir özelliği ise alveoler duvarlarda hasar meydana getirmesi ve mikro abselere neden olmasıdır. Fokal hemoraji alanları da izlenebilir.

Alveoler inflamasyon lökositler ile birlikte mononükleer hücrelerinde birikimine neden olur. Gram (-) pnömonilerde hastalığın başlangıcından birkaç gün sonra lökositlerin hızlı yıkımı ile mononükleer hücreler çoğunluğu oluşturur. Pulmoner damarlar, en sık psödomonal pnömonilerde olmak üzere birçok gram (-) pnömonilerde bakteriler tarafından invaze edilir (14).

HKP'lerin diğer bir özelliği ise, pnömoninin sıklıkla altta yatan solunum yetmezliği ve özellikle de ARDS ile birlikte izlenmesidir. Bu gibi olgularda, havayolu ve alveol hasarı diffüz olarak izlenir. Bakteriyel enfeksiyon alveollerin içindeki proteinden zengin eksüdif sıvı nedeniyle kolaylıkla oluşur. ARDS nedeniyle ölen 166 olgunun otopsi bulgularını içeren bir çalışmada, olguların %75'inde pnömoni saptanmıştır. Bu olguların %54'ünde pnömoni patolojik olarak yaygın, geri kalanında ise fokal organize veya rezorbsiyon döneminde olarak yorumlanmıştır. Fokal pnömoni grubundaki olguların çoğunda, bronş inflamasyonu bulguları da izlenmiştir. Diğer patolojik bulgular ise %9 oranında infarkt alanları, %42 oranında emboli ve %15 oranında küçük fibrin trombüsleri ile beraber görülen dissemine intravasküler koagülasyondur (15).

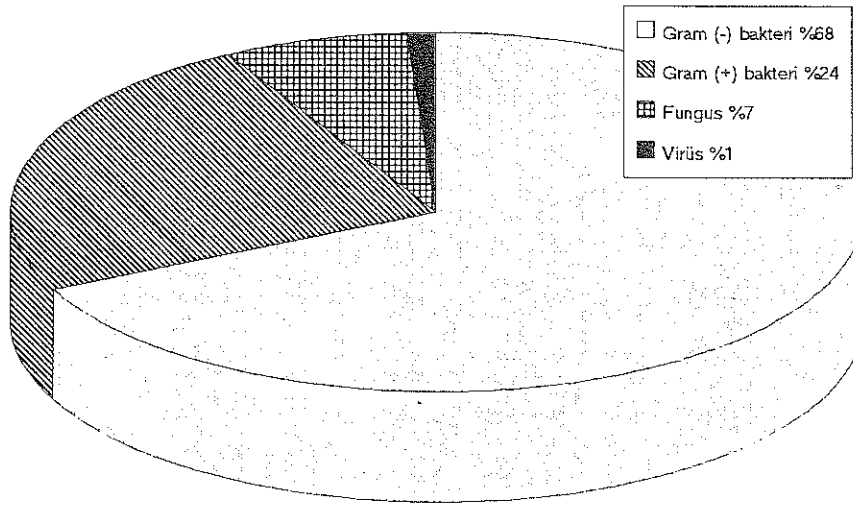
Pnömoni etkeni daha nadir olarak vücütteki herhangi bir enfeksiyon kaynağından hematogen yolla akciğere ulaşır. Bu durumda, damar yapısında mikro enfeksiyöz trombus oluşturan bakteriler buradan komşu alveoler alana yayılarak intra-alveoler eksüdasyonu başlatır. Hematojen yayılımın özelliği, radyolojik olarak da kolaylıkla fark edilebilen uniform ve bilateral dağılım gösteren metastatik lezyonların bulunmasıdır.

Rezolüsyon döneminde ise değişik tipte akciğer tamir patternleri izlenebilir. Diffüz alveol hasarı meydana gelmiş olgularda, alveoler eksüdanın intramüral organizasyonu genellikle, hasar gören alveol duvarlarındaki fibroblastik hücrelerden kaynaklanan fibrin ve protein agregatları bulunması ile karakterizedir. Mikro-atelektazilerin bulunduğu akciğer hasarlanmasında ise tamir süreci obliteratif-intraseptal fibrozis ile tamamlanır.

Bakteriyoloji

HKP'de hastalıktan sorumlu mikroorganizmalar, semptomların başlamasından önce üst havayolları florasında bulunan kompozisyona benzer. Bu nedenle, hastaneye yatmadan önce sağlıklı olan bir kişide, ilk birkaç gün içinde meydana gelen pnömonide etken genellikle *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *S. aureus* gibi toplum kökenli enfeksiyon etkenleridir. Uzun süreli kronik hastalığı olanlarda veya birkaç günden daha fazla süre ile hastanede yatmakta olan olgularda ise etken sıklıkla Azotobacteraceae ailesi (*Klebsiella*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Serratia*) veya *P. aeruginosa* gibi gram (-) bakteriler ile oluşur. En sık izole edilen bakteri *P. aeruginosa* (%17) olup daha sonra *S. aureus* (%16), *Enterobacter*'ler (%11), *K. pneumoniae* (%7) ve *E. coli* (%6) belirtilen sıklık oranlarına göre sıralanmaktadır. *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* %3-9 oranlarında, özellikle hastaneye yatışın erken dönemlerinde saptanabilmektedir (Şekil-3). HKP'lerin %25'inde birden fazla mikroorganizma etken olarak saptanabilir (6).

Anaerobik patojenler, özellikle aspirasyonun yoğun olduğu olgularda hastalıktan sorumlu olabilir. Ancak aspirasyon olmadığı takdirde oldukça nadir olarak hastalığa neden olurlar. Virüsler, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Legionella* türleri özellikle epidemik nozokomiyal pnömoniler şeklinde izlenebilir.



Şekil 3 . HKP'de etkenlerin dağılımı

Klinik Bulgular ve Radyoloji

HKP'nin klinik bulguları toplum kökenli pnömoninin klinik bulgularına benzemektedir. Ancak en önemli fark, pnömoninin klasik bulgularının HKP'li ve özellikle ağır hastalık tablosundaki olgularda yeterince özgül olmamasıdır.

Genellikle pnömoninin bulgusu olarak kabul edilen ateş ve akciğer grafisinde infiltrasyonları bulunan 50 yoğun bakım olgusunun incelenmesinde, Meduri ve ark., 45 olguda etyolojiyi kesin olarak saptamışlar ve olguların 37'sine enfeksiyon ve geri kalan 8'inde enfeksiyon dışı nedenler bulmuşlardır (16). Enfeksiyon bulunan 37 olgunun ancak 19'unda (%42) pnömoni saptanırken, enfeksiyöz ateş

nedeni olarak diğer olgularda sinüzit, katater enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, ampiyem, peritonit gibi değişik etyolojiler tanımlanmıştır.

Bu nedenle, daha önce sağlıklı olan bir olguda saptanan ateş, lökositoz, pürülan balgam ve yeni akciğer infiltrasyonları gibi klinik bulgular hastane ortamında bulunan ve özellikle yoğun bakım gerektiren olgularda tanıya fazlaca katkı sağlayamamaktadır.

Benzer şekilde yoğun bakım gerektiren bir olguda, radyolojik görüntü klasik pnömoni radyolojisinden farklıdır. Birçok olguda pnömoni, lobar, hava bronkogramları içeren dansitelerden çok diffüz parankimal infiltrasyonlar şeklinde izlenir. Bu parankimal dansiteler intersisyel, alveoler veya bunların karışımı bir pattern gösterir. Pnömoniyeye özgül olmayan bu görüntüler, viral, bakteriyel, mikobakteriyel, fungal hatta protozoal etkenlerle meydana gelebilir. Altta yatan başka bir akciğer hastalığının varlığında (örneğin amfizem veya hava kisti gibi) ise hasarlanmış akciğer alanları bu infiltrasyonlardan etkilenmeyeceği için alışagelmedik radyolojik görüntüler ortaya çıkabilir. Diffüz infiltrasyonların, bu tip olgularda sıklıkla izlenebilen akciğer ödemi veya ARDS'den radyolojik olarak ayırımı mümkün olmayabilir. Bazen de bu iki patolojinin ayırımı sağlıklı olmayabilir, çünkü her iki patoloji de bir arada bulunabilir.

İzlenmesi gereken en doğru yol, akciğer grafisi bulgularının radyolog tarafından tarif edilmesi ve pnömoni tanısının klinisyen tarafından, olgunun fizik bulguları ve bronkoskopik materyellerinin yorumlanması ile konmasıdır.

Radyolojik olarak lobar pattern izlenen olgularda, sıklıkla *Streptococcus pneumoniae* veya *Klebsiella pneumoniae* etken olarak izole edilemektedir. *K. pneumoniae* 'nın neden olduğu akciğer enfeksiyonları daha ağır seyreder ve genellikle yoğun eksüdasyon nedeniyle fissürlerin bonbeleşmesine ve doku nekrozu ile kavitasyonlara neden olur.

Bronkopnömonik infiltrasyonlar, terminal ve solunumsal bronşyoller ile akciğer parankimini ilgilendiren enfeksiyonlarda izlenir.

Nazal, oral veya trakeal sekresyonların aspirasyonu bu tip enfeksiyonlar için birincil kaynaktır. Bronkopnömoni genellikle akut bronşit veya bronşiyolit şeklinde başlar. Enfeksiyon, bronşiyol yolu ile alveollere kadar ulaşır. Radyolojik olarak multifokal infiltrasyonlar şeklinde izlenir. Ancak bu görüntüler, birçok gram (+) ve (-) bakteriler, virüsler ve funguslar tarafından da meydana gelebileceği gibi trombo-emboli, vaskülit, ilaç reaksiyonları ve neoplazmlar gibi non-enfeksiyon nedenlerle de oluşabilir. Bakteriyemili olgularda, hematogen yayılım nedeni ile, multipl, düzensiz kenarlı, yama tarzında periferik lezyonlar izlenebilir. Bazı infiltrasyonlarda kavitasyon da bulunabilir.

Intersiyel pattern en sık viral pnömonilerde izlenir ve diffüz akciğer ödemi veya hücresel infiltrasyonları taklit edebilir. Radyolojik olarak, bu değişiklikler peribronşial kalınlaşmalar, retiküler dansiteler veya kenarları düzensiz küçük nodüller şeklinde izlenir. Bakteriyel pnömoniler için ise bu radyolojik görüntüler atipik olarak kabul edilir (17).

Mikrobiyolojik etken izolasyonu

Balgam

Havayollarının patojen olabilecek mikroorganizmalarla yoğun kolonizasyonu nedeniyle balgamın bakteriyolojik incelenmesinin etken izolasyonundaki yararlılığı sınırlıdır. Balgam incelenmesi ile herhangi bir bakterinin izole edilmesi ne akciğer enfeksiyonunun tanısını ne de etkenin tanımlanmasını sağlayabilir. Balgamın kantitatif yöntem ile incelenmesi de kolonizasyon ile enfeksiyonun birbirinden ayrılmasında yeterli bilgi verememektedir.

Kan kültürü

Kan kültürü, olguların az bir kısmında (%10) pozitif bulunmasına karşın, klinik bulguların pnömoniyi düşündüren olgularda hem pnömoninin tanısında hem de etken izolasyonunda kullanılmaktadır. Kan

kültürünün iki veya daha fazla kez pozitif bulunan olguların ancak %43'ünde enfeksiyon kaynağı olarak akciğerler saptanmıştır. Birçok organ klinik olarak enfeksiyon bulgusu vermeden kan kültürü pozitifliğine neden olabilir. Meduri ve ark., 12 kan kültürü pozitif olan ve pnömoni düşünülen yoğun bakım olgusunun prospektif değerlendirmesinde bakterieminin sadece 4 olguda pnömoniyeye sekonder olduğunu belirtmiştir (16). Bu çalışmada sinüziti olan olguların %25'inde, pnömonisi olan olguların %21'inde ve peritoniti olan olguların ise %50'sinde bakteriyemi saptanmıştır.

Özellikle yoğun bakım şartlarında bakım gerektiren ağır olgularda, kan kültürü pozitifliği tek başına pnömoninin ve etkenin tanımlanması için yeterli kabul edilmemelidir.

Endotrakeal aspirasyon

Mekanik ventilasyon uygulanan olgularda en kolay materyel elde etme yoludur. Entübe olmamış olgularda, perkutan transtrakeal aspirasyonlar ile elde edilen etkenler ile alt havayolları ve akciğer dokusundaki patojenler arasında korelasyon olmasına rağmen trakeal entübasyon söz konusu olduğunda bu prensip geçerliliğini yitirmektedir. Trakeostomi veya endotrakeal tüp yolu ile yapılan aspirasyonların gerek açık akciğer biyopsisi gerekse bronkoskopik steril materyel alma metodları (PSB) ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda, bu yöntemin %80 duyarlılık ve %20-30 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir. Aspirasyon yolu ile izole edilen gram (-) bakterilerin %60-70 oranlarında yanlış pozitiflik göstermesi bu kolay uygulanabilir yöntemin etkinliğini düşürmektedir (18).

Aspirasyon materyelinin kantitatif olarak değerlendirmesi etken izolasyonu için güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Özellikle 10^6 cfu/ml alt sınır olarak kabul edildiğinde duyarlılık %38-91 ve özgüllük %59-92 arasında değişmektedir. Salata ve ark. , 51 mekanik ventilasyon uygulanan ve klinik olarak pnömoni düşünülen olguların %86'sında, alt havayolu enfeksiyonu bulunan olguların ise %40'ında 10^5 cfu/ml'den yüksek bir üreme saptanmıştır (18).

Bronkoskopik yöntemler :

Fiberoptik bronkoskopi, hem distal havayollarının görüntülenmesi hem de bronş ve akciğer dokusunun bakteriyolojik değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bronkoskop üst havayollarından geçişi sırasında kontamine olacağından kantitatif incelenmediği takdirde direkt aspirasyonların özgüllüğü oldukça düşüktür.

İlk defa 1979 yılında Wimberley ve ark. (19), çift lümenli ve ucunda Carbovax kılıf bulunan bronkoskopik fırçalama kateteri geliştirmiş ve kontaminasyon problemini ortadan kaldırarak distal bronş ağacından materyel almıştır. Örnek alındıktan sonra kateter ucu (fırça bölümü) gram boyaması için steril bir lama sürüldükten sonra, steril şartlarda kesilerek 1 ml transport besi yerine (Ringer-Laktat veya serum fizyolojik) alınarak kantitatif yöntemlerle incelenmektedir. Besi yerinde 10^3 cfu/ml'lik üreme orijinal materyeldeki 10^6 - 10^7 organizma/ml'ye denk gelmektedir ve pnömoni etken izolasyonu için yeterli üreme düzeyi olarak kabul edilmektedir.

Bronkoskopik yöntemler arasında en çok araştırmanın yapıldığı teknik yukarıda bahsedilen korumalı fırçalama (PSB) tekniğidir. Higushi ve ark., deney hayvanlarında yaptıkları çalışmada, histolojik olarak kanıtlanmış pnömonili deneklerde 10^3 cfu/ml sınır olarak kabul edilerek %70 duyarlılık ve %100 özgüllük saptamıştır (20). İnsanlarda, post-mortem histopatoloji ve bakteriyoloji ile karşılaştırılan bir çalışmada ise, Marquette ve ark. , %91 duyarlılık ve özgüllük oranları bulmuştur (23).

PSB kateterinin fırçası ile alınan materyelin direkt mikroskopik incelenmesi etkenin saptanması için önemli bilgiler içerebilmektedir. Direkt bakı ile %70-100 oranında etken tanımlanması doğru olarak yapılabilmektedir. Bronkoskoptan çıkardıktan sonra fırçadan direkt olarak steril smear alınması veya sitosantrifüj yapıldıktan sonra yayılması arasında birinci yöntem daha duyarlı olarak kabul edilmektedir. Ancak, kantitatif kültür ortamının kontaminasyonu riski mevcuttur.

Bronkoalveoler lavaj (BAL), distal endotrakeal aspirasyona göre 100 kat daha geniş bir alveol alanını örnekleyebilme ve PSB'a göre 5-10

kat daha fazla sayıda organizmanın elde edebilme özelliği ile üstünlük taşımaktadır. 10^4 cfu/ml'lik üreme orijinal materyeldeki 10^5 - 10^6 bakteri'ye denk gelmektedir. Kontaminasyon problemi nedeniyle alınan materyel kantitatif olarak incelenmelidir. BAL, en az 120 ml ile yapılmalıdır. Daha düşük volümlerle (20ml -mini BAL) yapılan örneklemeler ancak distal havayolları hakkında bilgi verebilir.

BAL'ın kantitatif kültürleri çeşitli çalışmalarda %72-100 duyarlılık ve %69-100 özgüllüğe sahip bir yöntem olarak bulunmuştur (18).

Sitosantrifüje edilmiş olan BAL sıvısı, alveoller içindeki hücrelerin ayrımı için May-Grünwald-Giemsa ile boyanmalıdır. Bu boyama yöntemi ile, ayrıca intrasellüler mikroorganizma içeren inflamatuvar hücrelerin (nötrofil, makrofaj) yüzdesi (%ICO) saptanarak kolonizasyon-enfeksiyon ayrımının yapılması ve skuamöz hücre oranı bulunarak üst havayolu kontaminasyonunun derecesinin saptanması mümkün olabilmektedir. Spesifik patojenlerin araştırılması için Gram, asidorezistan, potasyum hidroksit ve methenamine gümüşleme boyamaları yapılmalıdır. Ayrıca BAL sıvısı, Papanicolaou yöntemi ile sitolojik inceleme için boyanmalıdır.

BAL sıvısında saptanan total nötrofil sayısında artma ARDS gibi inflamatuvar hastalıklarda da izlenebileceği için özgül değildir. Pnömoni olguların %77 ile 82'sinde total nötrofil sayısı artmış olarak bulunur. Bunun tersine, BAL sıvısında nötrofil sayısının düşük bulunması klinisyeni pnömoni tanısından uzaklaştıracak bir bulgu olarak kabul edilebilir. Makrofajların veya nötrofillerin %2'si veya daha fazlasında hücre içi patojen saptanması ise (ICO>%2) pnömoni tanısı için oldukça özgüldür (21).

BAL ve PSB tekniklerinin etken saptanmasında karşılaştıran 6 çalışma yayınlanmıştır. BAL'ın PSB tekniği ile eşit, bazı çalışmalarda ise daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu bildirilmektedir. 10^4 cfu/ml alt sınır olarak kabul edildiğinde, PSB %90 duyarlılık ve %91 özgüllük, BAL ise %100 duyarlılık ve %82 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Her iki tekniğin bir arada kullanılması duyarlılık ve özgüllüğü daha da arttırmaktadır (18).

BAL duyarlılığını yükseltmek amacıyla son yıllarda, bronkoskop içinden geçirilen ucu balonlu ikinci bir kateter yardımı ile kontaminasyon probleminin ortadan kaldırarak yapılan korumalı BAL (pro-BAL) tekniği kullanılmaya başlamıştır. Meduri ve ark. , bu tekniği uygulayarak inceledikleri 46 olguda %92 duyarlılık ve %97 özgüllük gibi çok yüksek oranlara ulaşmıştır. Materyelin mikroskopik incelenmesi dahi %100'lük duyarlılığa sahiptir ve erken sonuç alınarak antibiotik seçiminde kolaylık sağlamaktadır. Bu çalışmada, pro-BAL materyelinin Giemsa ile boyamasında %2'den fazla ICO, kortikosteroid kullanan 2 olgu dışında tüm pnömonili olgularda saptanmıştır. Ancak işlem standart BAL veya PSB'e göre daha fazla zaman ve beceri istemektedir. Pro-BAL, iyi tolere edilen ve BAL ve PSB'e göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir teknik olarak kabul edilmektedir (18) .

Yoğun bakım şartlarındaki olgularda gelişen pnömonilerin etkeninin izolasyonunda kullanılan teknikler ve bu tekniklerin duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo-4'de özetlenmiştir.

Travma Olguları ve Pnömoni

Ciddi travma geçiren olgularda sepsis en sık rastlanan geç ölüm nedeni ve pnömoni ise en sık rastlanan enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Pnömoni insidansı travma olgularında %20-40 arasında değişmektedir ve morbidite, tedavi süre ve maliyetinin ve en önemlisi mortalite riskinin artmasına neden olmaktadır.

Travma geçiren olgularda pnömoni oluşmasında etkili risk faktörleri arasında 55 yaşın üzerinde olma, Glaskow koma skoruna göre 8 puan ve altında olma, şok, travmanın ciddiyeti ve göğüs kafesine ve kraniyuma yapılan girişimler sayılmaktadır (31). Yaygın kırıklar nedeniyle oluşan ağrının öksürük miktarını ve etkinliğini azaltması ve immobilizasyon sonucunda solunumsal sekresyonların havayollarında ve akciğer içinde birikmesi bakteri invazyonunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca,

travma sonucunda gelişen immün baskılanmanın da önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

	Referans	n Pnömoni / n total	Üreme alt sınırı	Duyarlılık %	Özgüllük %
ETA	Salata(22)		10^6	86	59
	Marquette(23)		10^6	82	83
PSB	Higushi (18)	10 / 15	10^3	70	100
	Fagon (24)	34 / 147	10^3	100	95
	Torres (25)	25 / 34	10^3	72	86
BAL	Chastre (26)	5 / 21	10^4	80	69
	Baughman (27)	18 / 30	10^4	89	100
	Chastre (28)	10 / 21	10^4	100	82
Pre-	Meduri (18)	13 / 46	10^4	92	97
BAL	Castella (29)	41 / 57	10^4	85	83
	Barreiro (30)	24 / 74	10^4	82	86

ETA: Endotrakeal aspirasyon; PSB: korumalı bronkoskopik fırçalama; BAL: Bronkoalveoler lavaj

Tablo 4. Etken izolasyonu teknikleri

Risk faktörleri açısından, travma olguları diğer yoğun bakım olgularından bazı özellikleri ile ayrılmaktadır. Bu olgularda, entübasyon çoğunlukla acil şartlarda yapıldığı için sıklıkla ciddi aspirasyonlar söz konusu olmaktadır. Aspirasyon travma olgularının %70'inde izlenmektedir. Aspirasyona zemin hazırlayan diğer bir faktör ise, kafa travması geçiren olgularda ani gelişen bilinç bozukluklarıdır.

Toraks travması geçiren olgularda, akciğer dokusunun maruz kaldığı mekanik kompresif kuvvet nedeniyle kontüzyon gelişmekte ve alveoller, enfeksiyon etkenlerinin yerleşmesini kolaylaştıran ödem sıvısı ile kaplanmaktadır. Akciğer dokusunda laserasyon, yabancı cisimler ve kemik yapıların bulunması doku hasarına yol açmaktadır. Travma geçiren olgularda pnömoni gelişmesi, mukosilyer aktivitenin azalmasına bağlı akciğerlerin bakteriyel temizleme işlevinin bozulması ile kolaylaşmaktadır.

Travma olgularında pnömoni tanısının konması diğer ciddi hastalık tablosundaki olgularda olduğu gibi önemli zorluklar içerir. Deneyimli klinisyenler bile söz konusu olduğunda, doğruluk oranları % 40'ları geçememektedir. Klasik pnömoni bulguları olan (a) sistemik enfeksiyon bulguları (ateş, taşikardi, lökositoz); (b) akciğer grafisinde yeni veya ilerleyen infiltrasyonların bulunması ve (c) solunumsal enfeksiyon bulguları (pürülan sekresyon, balgamın direkt bakısında mikroorganizma ve/veya kültürde üreme saptanması) tanı için yeterince özgül olmadığı için daha çok bakteriyolojik yaklaşım önem kazanmaktadır. Bu nedenle, birçok merkez bu gibi olgularda direkt olarak bronş sekresyonlarının bronkoskopik yöntemlerle (PSB, BAL veya her ikisi birlikte) incelenmesini tercih etmektedir.

Travma olgularından izole edilen etkenler HKP'li genel olgulardan izole edilenlerden çok farklı değildir. Gram (-) aerob bakteriler %22-69 oranında saptanırken, *H. influenzae* ve *S. aureus* diğer HKP olgulara göre daha yüksek oranlarda izole edilmektedir. *H. influenzae* %11 olguda, özellikle entübasyondan kısa bir süre sonra (ortalama 6 gün) izole edilemektedir ve olguların %55'inde ikinci bir etken ile birlikte hastalığa neden olmaktadır. *S. aureus* ise travma olgularının %21-46 'de izole edilebilir. Rello ve ark. , ciddi hastalık tablosundaki olgulardaki *S. aureus* pnömonilerini inceledikleri çalışmalarında, risk faktörleri arasında yalnızca Glaskow koma skalasına göre 9 ve daha düşük skora sahip olmanın *S. aureus* pnömoni riskini arttırdığını belirtmişlerdir. Ancak bunun nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır (32).

ARDS ve Pnömoni

Pnömoni olgularında, radyolojik olarak konsolidasyon izlenen alanların %30'u herhangi bir enfeksiyon olmaksızın alveoler ödem ile oluşmaktadır. Bunun aksine, ARDS nedeni ile ölen olguların nekropsisinde %30-73 oranında ölüm öncesi tanımlanmamış pnömoni alanları saptanmaktadır. Sonuç olarak, pnömoni ve ARDS birbiri içine girmiş ve ayrımının güç olduğu iki hastalık olarak tanımlanabilir. Pnömonilerin genellikle akciğerlerin dependan bölgelerinde ve bronkopnömoni şeklinde izlenmesi, hastalığın solunumsal sekresyonların aspirasyonu ile meydana geldiğini düşündürmektedir.

Hemen hemen bütün ARDS olguları, pnömonin tanısı için geçerli olan ateş, lökositoz, infiltrasyonlar ve pürülan sekresyonlar gibi kriterleri taşımaktadır. Ancak bütün bu kriterlerin kullanılması ARDS'li olgularda pnömoni tanısına katkıda bulunmamaktadır. Ayrıca ARDS'li olgularda, enfeksiyon bulguları üriner sistem veya intravasküler kateter yerlerinden de kaynaklanabilmektedir. Bir grup hastada ise tüm çabalara karşın bu bulguları açıklayacak herhangi bir odak saptanamamıştır. Bu şekilde septisemisi olan ve herhangi bir odak saptanamayan klinik tablolar, sepsis sendromu veya sistemik inflamatuvar cevap sendromu (SIRS) olarak da isimlendirilmektedir.

ARDS olgularında akciğer ödemi, akciğerlerin anti-bakteriyel savunma sistemini bozmakta ve bakterinin alveoler düzeyde inaktivasyonunu yavaşlatmaktadır. Bakterinin alveoler alanda yerleşmesi ve proliferasyonu, nötrofiller için IL-8 aracılığı ile yoğun bir kemotaktik sinyal doğurmaktadır. Bakteriyel pnömoni, hasar sonucu gelişmiş olan alveolokapiller geçirgenlik bozukluğunu nötrofillerden kaynaklanan oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler aracılığı ile daha da arttırmaktadır. Fizyolojik şartlarda hasarlanmış akciğerde meydana gelen hipoksemik vazokonstriksiyon gram (-) bakteri pnömonilerinde salınan endotoksinler nedeniyle inhibisyona uğramaktadır. Hasarlı alana giden perfüzyonun azaltılamaması bu bölgedeki ödemin artmasına ve ARDS'li

olgularda gram (-) enfeksiyonların sorumlu olduğu prognozun kötüleşmesine neden olmaktadır (33).

Kronik dönemde ise pnömoni, fibro-proliferatif aktivitenin artmasına, kalıcı akciğer hasarına, akciğer fibrozisi ve bronşektazinin gelişmesine ve havayolu aşırı cevaplılığı ve inflamasyonuna neden olmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- Haley WR, Hooton TM, Culver DH, Stanley RC : Nosocomial infections in U. S. hospitals, 1975-1976. Am J Med 70:947-959, 1981.
- 2- Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD: Long-term evaluation of decontamination of inhalation therapy equipment and the occurrence of necrotizing pneumonia. N Engl J Med 282:528-531, 1970.
- 3- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ : Evaluation of clinical judgement in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. Chest 103 : 547-553, 1993.
- 4- Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD: Diagnosis of nosocomial pneumonia in acute, diffuse lung injury. Chest 80:254-258, 1981.
- 5- George DL : Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. Clin Chest Med 16(1):29-44, 1995.
- 6- Lareau SC, Ryan KJ, Diener CF: The relationship between ventilator circuit changes and infectious hazard. Am Rev Respir Dis 118:493-496, 1978.
- 7- Pennington JE: Nosocomial respiratory infections In Mandell GL (Ed) : Infection Diseases. New-York; Churchill Livingstone, 1995, :2599-2607.
- 8- Reusser P, Zimmerly W, Scheidegger D: Role of gastric colonization in nosocomial infections and endotoxemia. J Infect Dis 160 : 414-421, 1989.

- 9- Bonten MM, Gaillard CA, Van Tiel FH, Smeets HG : The stomach is not a source for colonization of upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 105:878-884, 1994.
- 10- Driks MR, Craven DE, Celli BR, Manning M, Burke RA: Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. *N Engl J Med* 317:1376-1382, 1987.
- 11- Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Roisin RR, Vidal AA: Nosocomial pneumonia, A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 93:318-324, 1988.
- 12- Carratala F, Paalares R, Dorca j, Verdaguer R, Ariza J: Risk factors for nosocomial Legionella pneumophila pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 149:625-629, 1994.
- 13- Antonelli M, Moro ML, Capelli O, De Blasi RA, D'errico RR: Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest* 105:224-228, 1994
- 14- Coalson JJ: The pathology of nosocomial pneumonia. *Clin Chest Med* 16(1):13-28, 1995.
- 15- Bell RC, Coalson JJ, Smith JD : Multiple organ system failure in infection in adult respiratory distress sendrome. *Ann Intern Med* 99:293-297, 1983.
- 16- Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV, Jones CB, Tolley E: Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 106:221-235, 1994.
- 17- Rubin AS, Winer-Muram HT, Ellis JV: Diagnostic imaging of pneumonia and its complications in the critically ill patients . *Clin Chest Med* 16(1):45-60, 1995.
- 18- Meduri GU: Diagnosis and differential diagnosis of ventilator-associated pneumonia . *Clin Chest Med* 16(1) :61-93, 1995.
- 19- Wimberley NW, Baas JB, Boyd BW: Use of a bronchoscopic protected catheter brush for the diagnosis of pulmonary infections. *Chest* 81:556-562, 1979.
- 20- Higushi JH, Coalson JJ, Johanson WG: Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia in primates. Usefulness of the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 125:53-57, 1982
- 21- Sole-Violan J, Castro FR, Rey A, Martin-Gonzales JC, Navarro PC: Usefulness of microscopic examination of intracellular organisms in lavage fluid in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 106:889-894, 1994.

90 Bir devin uyanışı: PNÖMONİLER

- 22- Salata RA, Lederman MM, Shlaes DM: Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated intensive care unit patients. *Am Rev Respir Dis* 135:426-432, 1987.
- 23- Marquette CH, George H, Wallet F: Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 148:138-144, 1993.
- 24- Fagon JY, Chastre J, Domart Y: Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 138:110-116, 1988.
- 25- Torres A, Bellacasa JP, Ferrer M: Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 140 : 306-310, 1989.
- 26- Chastre J, Fagon JY, Soler P : Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation . *Am J Med* 85:499-506, 1988.
- 27- Guerra LF, Baughman RP: Use of bronchoalveolar lavage to diagnose bacterial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 18:169-173, 1990.
- 28- Chastre J, Fagon JY, Bornet M: Comparison of usefulness of BAL and PSB for diagnosing nosocomial bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 145:A542, 1992.
- 29- Castella J, Puzo C, Austina V: Diagnosis of pneumonia with a method of protected bronchoalveolar lavage. *Eur Respir J* 4:407S, 1991.
- 30- BarreiroB, Borca J, Catala I: Protected bronchoalveolar lavage with balloon-tipped catheter in the diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 147:A39, 1993.
- 31- Rello J, Ausina V, Castella J: Nosocomial respiratory tract infections in multiple trauma patients. *Chest* 102:525-528, 1992.
- 32- McRitchie DI, Matthews JG, Fink MP: Pneumonia in patients with multiple trauma. *Clin Chest Med* 16(1) :135-146, 1995.
- 33- Dever LL, Johanson WG: Pneumonia complicating adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 16(1):147-153, 1995.

**HASTANE KÖKENLİ
PNÖMONİLERDE EMİRİK
TEDAVİ YAKLAŞIMI**

Prof. Dr. Kadir Biberöğlu

Hastanede edinilmiş enfeksiyonlar içerisinde, % 15 - 18 sıklıkla, üriner sistem enfeksiyonlarından sonra ikinci sırayı alan nozokomiyal pnömoniler, Yoğun bakımda edinilen nozokomiyal enfeksiyonların sıralamasında ise % 30 -46 ile en sık saptanan enfeksiyonları oluşturur. Diğer nozokomiyal enfeksiyonlarda mortalite yaklaşık % 1-4 iken, nozokomiyal pnömoni mortalitesi % 20 -50 sıklığındadır. Hastanedeki ölümlerin yaklaşık % 15 'i hastane kökenli pnömoniler sonucu oluşur. Nozokomiyal pnömonide, sekonder bakteremi % 2 -6 sıklığına ulaşabilir, bakteremi eşlik ettiğinde mortalite oranı % 58 'e dek artmaktadır. Doğalki, enfeksiyona ikincil mortalitede, hastaya ait faktörler, hastanın yattığı hastane - servis ile ilgili faktörler, ortamın mikrobiyolojik florası, etkenlerin sıklık sırası ve antibiyotiklere direnç oranları ve de hastaya uygulanan invaziv işlemler, önceden antibiyotik kullanılması ve tedavide seçilen antibiyotiklerin uygunluğu önemli faktörlerdir.

Hastaneye yatırılan hastaların, yatırıldığı servisin florası ile kolonize olduğu bilinmektedir. Kritik hastalarda bu kolonizasyon oranı % 73 'e dek ulaşmaktadır. Kolonize olgularda pnömoni sıklığı % 23 iken, kolonize olmayan olgularda pnömoni sıklığı % 3.3 olarak saptanmıştır. Pnömoni gelişmesi hastanede yatış süresini en az 6.4 gün uzatmaktadır. Hastalarda kolonizasyon - enfeksiyon ayırımı sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Gastrik pH 6 olan olgularda gastrik kolonizasyonda 100 milyon organizma / ml ulaşmaktadır. Ayrıca, tedavide uygulanan girşimler nozokomiyal pnömoni sıklığını artırmaktadır. Post operatif hastaların % 17.5, neonatal yoğun bakım hastalarının % 7 'sinde yoğun bakım hastalarının % 10 -25 'inde pnömoni gelişir.

Entübe hastalarda pnömoni sıklığı 4 -21 kez artar. Ayrıca, ventilatöre bağlı hastalarda pnömoni sıklığı günde % 1 -3 sıklığında

artmaktadır. Pnömoni sıklığını arttıran faktörler detaylı olarak aktarılacağı için diğer faktörlere değinilmemiştir.

Tanıda, balgam verileri kolonizasyon ile bulaş nedeni ile, toplumda edinilmiş pnömonilerde olduğu kadar yardımcı değildir. Bu nedenle, klinik, radyolojik bulgular yanında, BAL ve protected brush specimen (PBS) yöntemleri ile uygun örneklerin elde edilmesi ve kantitatif kültür verileri ile değerlendirme önemlidir. Bunlara rağmen özellikle immün yanıtı baskılanmış hastalarda doku tanısı ve kültürü tanıda "altın standardı" oluşturmaktadır. Radyolojik verilerin tanıda yeri % 63 dür. Her nozokomiyal pnömoni tanısında, ARDS, pulmoner emboli ve kalp yetmezliği örneklerinde olduğu gibi non-infeksiyöz nedenler ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Kan kültürü ve varsa plevral sıvı analizi ve kültürü alınmalıdır.

Hastane yatış süresini, hastane masraflarını daha önemlisi mortalite oranların artırması nedeni ile nozokomiyal pnömoni tanısı, empirik antibiyotik tedavisini gerektirir.

Nozokomiyal pnömoni - etkenler ve özellikleri :

Nozokomiyal enfeksiyonların % 90 'ında etken bakterilerdir. Ayrıca ; viral, fungal ve protozoal etkenler daha az sıklıkta diğer nedenleri oluşturur. Son 20 yıldır, özellikle antibiyotiklerin rasyonel kullanılmaması nedeni ile dirençli etkenlerin giderek artması ve gram pozitif etkenlerin sıklığının artmasına neden olmuştur. Ayrıca, immün yanıtı baskılanmış hasta popülasyonunun artması nedeni ile diğer etkenlere ikincil enfeksiyonların sıklığında artış söz konusudur. Nozokomiyal enfeksiyonlarda etkenlerin sıklığı, hastaneden hastaneye hatta aynı hastanenin değişik birimlerinde farklı olduğu bilinmektedir.

Yapılan çalışmalarda ; aerobik Gram negatif basiller % 60, Gram pozitif bakteriler % 30 ve anaerobik etkenler ise % 3 sıklığında etken olarak saptanmıştır. Son yıllarda, *Corynebacterium jeikeium*, *coryneform*

grubu D-2 ve *Rhodococcus equi* sıklığı giderek artmaktadır. Ayrıca, stafilokokal ve enterokokal enfeksiyonlar vede fungal enfeksiyonların artan oranda rapor edildiği bilinmektedir. Literatürde saptanan etkenler, sıklık ve direnç oranları ile yurdumuzda elde ettiğimiz veriler aşağıda tablolarda verilmiştir.

Tablo 1: Nozokomiyal pnömonide sık saptanan etkenler :

	Patojen	Sıklık	%
Erken saptanan pnömoni	<i>S. pneumoniae</i>		5-20
	<i>H. influenzae</i>		<5-15
Geç gelişen pnömoni	Aerobik Gram negatif basil	20-60	
	<i>P. aeruginosa</i>		
	<i>Acinetobacter spp</i>		
	<i>K. pneumoniae</i>		
	<i>S. marcesens</i>		
	<i>E. coli</i>		
Erken ve geç gelişen pnömoni	Gram pozitif koklar	20-40	
	<i>S aureus</i>		
M tuberculosis	Anaerobik bakteriler	0-35	
	<i>L. pneumophila</i>		0-10
Virüsler		<	1
	<i>Influenza A ve B</i>	<	1
	<i>Respiratory syncytial virus</i>	<	1
Funguslar / Protozoa			
	<i>Aspergillus</i>	<	1
	<i>Candida spp</i>		<
	<i>P carinii</i>	<	1

Tablo 2 : Erişkin nozokomiyal pnömonide etkenlerin sıklığı

Hastane tipi	Schaberg NNIS & UMH	Bartlett Veterans	Fagon General	Torres Genel
Hasta grubu				
Ventile veya non-ventile	karışık	karışık	ventile	ventile
Sayı	-	159	49	78
Pnömoni epizodu	-	159	52	78
Kültür örneği	Balgam trakeal aspirat	Trakeal aspirat Plevral sıvı, kan	PBS	PBS Akciğer aspirasyonu plevral, kan
Kültür sonuçları				
İzole edilen org.		0	0	% 54
Polimikrobiyal izolat sayısı	15.499	% 54 314	% 40 111	% 13 -
Aerobik bakteriler				
Gram negatif basil	% 50	% 46	% 75	% 16
<i>P. aeruginosa</i>	% 17	% 9	% 31	% 5
<i>Enterobacter sp</i>	11	4	2	0
<i>Klebsiella sp</i>	7	23	4	0
<i>E. coli</i>	6	14	8	0
<i>Serratia sp</i>	5	0	0	1
<i>Proteus sp</i>	3	11	15	1
<i>Citrobacter sp</i>	1	0	2	0
<i>Acinetobacter sp</i>	-	0	15	9
Diğerleri	-	0	0	0
<i>H influenzae</i>	% 6	% 17	% 10	% 0
<i>Legionella sp</i>	-	-	% 2	% 2
Gram pozitif koklar	% 17	% 56	% 52	% 4
<i>S. aureus</i>	% 6	% 25	% 33	% 2
<i>Streptococcus sp</i>	1	31	21	2
Diğerleri	0	0	8	0
Anaeroblar	-	% 35	% 2	0
<i>Peptostreptococcus</i>	-	% 14	-	0
<i>Fusobacterium sp</i>	-	% 14	-	0
<i>Peptococcus sp</i>	-	11	-	0
<i>Bacterioides melaninogenicus</i>	-	9	-	0
<i>B fragilis</i>	-	8	-	0
Funguslar	% 4	-	0	% 1
<i>Aspergillus sp</i>	-	-	0	% 1
<i>Candida sp</i>	% 4	-	0	0
Virüsler	-	-	-	-

Tablo:3 Nozokomiyal pnömonide en sık etkenler

Etkenler	USA		NNIS		Fransa		EPIIC	
	1985-1988	1989	1984	1988	1992	1988	1993	11992 942 pn.
Gram negatif								
<i>P. aeruginosa</i>	17.2	16	1	1	2	19	25.6	29.8
<i>E. coli</i>	6.4	4	5	5	8	4.7	5.1	6.8
<i>Klebsiella spp</i>	7.4	7	3	4	7	-	-	8.0
<i>Enterobacter spp</i>	10.4	11	4	3	11	1.2	-	7.9
<i>Serratia spp</i>	4.5	-	-	-	-	-	-	-
<i>H. influenzae</i>	6.4	5	5	6	5	5.9	10.2	-
<i>Acinetobacter spp</i>	-	4	6	10	7	9.5	-	9.9
Gram pozitif								
<i>S. aureus</i>	14.6	20	2	2	1	20.2	15.3	31.7
Diğer staph.	-	-	-	-	-	-	5.1	10.6
<i>Streptococci</i>	-	-	-	-	-	13	17.9	-
Diğer								
Funguslar	-	5	8	8	6	-	-	14.0
<i>Legionella</i>	-	-	-	-	-	1.2	-	-

Nozokomiyal pnömonide tedavi yaklaşımı :

Erken ve uygun tedavi yaklaşımı hastanın prognozunu yakından ilgilendirdiğinden, tanının güvenilir olarak oluşturulması ve kısa sürede uygun empirik tedavinin başlanması esastır.

Nozokomiyal pnömoni tanısındaki güçlükler yukarıda değinildi. Empirik tedavide standart bir yaklaşım yoktur. Ancak tedavi ilkeleri ve bu konudaki sorunlar belirtilecektir.

Nozokomiyal enfeksiyonda; enfeksiyonun geliştiği servisin mikrobiyolojik flora özellikleri, enfeksiyon kontrol komitesi aktivitesi olarak ortaya konulan; sık saptanan enfeksiyon etkenleri ve bu etkenlerin antibiyotik direnç özellikleri empirik tedavide doğru seçim yapılmasında en önemli verileri sağlamaktadır. Ayrıca hastanın altta yatan hastalığı,

hastaya önceden uygulanan antibiyotik tedavisi, uygulanan invaziv girişimler ve hastada sepsis örneğinde olduğu gibi enfeksiyon tablosunun ağırlığını gösteren komplikasyonların gelişmiş olması,başlanacak antibiyotik tedavisinin kombine veya monoterapi şeklinde planlamasında önemlidir. Ayrıca ekstra pulmoner semptomların varlığı, balgam, plevral sıvı yayması özellikleri dikkate alınmalıdır. Tedavi öncesi mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Özellikle ventilatöre ikincil gelişen pnömonilerin % 40 'nın polimikrobiyal olduğu akılda tutulmalıdır.

Nozokomiyal pnömonilerin tedavisinde, yaklaşık % 14 -28 'inde uygun olmayan antibiyotikler kullanıldığı saptanmıştır. Bir çalışmada ; bakteremik pnömonide uygun antibiyotik kombinasyonuna karşın mortalite % 33 iken, monoterapide mortalitenin % 88 olduğu saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise uygun antibiyotik tedavisinde mortalitenin % 30.5, oysa uygun olmayan antibiyotik tedavisinde mortalitenin % 91.6 olduğu saptanmıştır.

Genel olarak, hasta kritik durumda ise ve etken *P.aeruginosa* ise kombine parenteral, bakterisidal etkili antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Hastada sepsis bulguları mevcut değil ve etken *pseudomonas* dışı ise monoterapi başlanabilir ve kombine tedavi kadar etkilidir.

Kombine antibiyotik tedavisinin yararları, tedavi sırasında direnç gelişmesinin önlenmesi (Emergence rezistance), polimikrobiyal nozokomiyal pnömoni tedavisinde başarı ve etken *pseudomonas spp.* ise tedavide sinerjizm elde edilmesi olarak belirtilebilir.

Pseudomonas türleri dışındaki etkenlerle oluşan nozokomiyal pnömoni tedavisinde, yapılan çalışmalarda, 158 hastadan oluşan bir seride 3. kuşak sefalosporin ile uygulanan monoterapi ile % 87 başarı sağlanmıştır. 52 olguluk seride kombine tedavinin başarısı ise % 81 olarak belirtilmiştir.

P aeruginosa'nın etken olduğu pnömonide monoterapi başarısı % 40 ' üzerine çıkamamıştır.

Kullanılan ciprofloxacine % 33 direnç gelişmiştir. Bu nedenle *Pseudomonas aeruginosa'nın* neden olduğu pnömonilerin tedavisinde, beta laktam grubu antipseudomonal aktiviteye sahip bir antibiyotik ve aminoglikozid kombinasyonu ile tedavi edilmelidir.

Tedavi süresi konusunda kesin bir süre verilememektedir. Ancak minimum 3 - 4 hafta süreyle tedaviye devam edilmelidir. Gelişen komplikasyonlar varlığında (akciğer absesi ..) tedavi süresi uzatılır.

Kombinasyon tedavisinde; antipseudomonal etkili sefalosporinlerden (ceftazidim, cefoprazone), antipseudomonal etkili penisilinler (ureidopenisilin veya piperasilin), Carbapenem grubundan (imipenem veya meropenem), günde tek doz aminoglikozid ile veya quinolon ile yada monobactam grubundan aztreonam ile kombine edilebilir.

Empirik başlanan tedavinin başarısı yakın izlenir, kültür sonuçlarına göre modifiye edilebilir. Kültürde *P.aeruginosa* ürer ise hassas olduğu antibiyotiklerden oluşan kombinasyon oluşturulabilir veya *P. aeruginosa* dışı etken ürer ise, etkene yönelik daha ucuz,daha az yan etkili,uygun antibiyotik tedavisine geçilebilir. Gram pozitif etkenlerden, enterokokal enfeksiyonlar mutlaka hassas antibiyotiklerden oluşan kombinasyon ile tedavi edilmelidir. Etken *stafilokok* ise, metisiline hassas olup olmadığı öğrenilmelidir. Zira MRSA veya MRSE enfeksiyonunun tek tedavisi Vankomisindir. *Acinetobacter* tedavisi de kombine antibiyotik ile tedavi edilmelidir. (imipenem ve ciprofloxacine veya aminoglikozid)

Altta yatan hastalık durumuna göre daha sık saptanan enfeksiyon etkenleri Tabloda gösterilmiştir.

Aspirasyon varlığında, anaerob mikroorganizmaların da bulunduğu mikst enfeksiyon düşünülmeli ve tedavide, antianaerob spektrum içeren antibiyotik kombinasyonu oluşturulmalıdır.

Legionella pn. tanısı zor olmakla birlikte, steroid kullanımı,immün baskılanma durumunda, ekstrapulmoner semptomların varlığında düşünülmelidir. İdrarda antijen tayini tanıda yardımcı olabilir. Betalaktam grubu antibiyotiklere yanıt yoktur. Tedavi uygulanmadığında mortalite % 40 olarak rapor edilmektedir. Tedavide makrolid grubu antibiyotikler

(rifampisin ile kombine edilebilirler) kullanılır. Tedavi süresi ortalama üç haftadır.

Fungal etkenlere ikincil enfeksiyonlar giderek artmaktadır. Uzun süreli hastanede kalış, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı, total parenteral nutrisyon, kateter varlığı ve nötropeni en önemli risk faktörleridir. Sıklıkla *Candida* türlerine ikincil gelişir ancak aspergillus türleri sonucu da fungal pnömoni gelişebilir. Tedavide altın standart Amphotericin B dir. *Candida albicans*, Fluconazol ile tedavi edilebilmektedir.

Pneumocystis carinii pneumonisi, sıklıkla nötropeni, hücrel immün yetersizlik varlığı, kortikosteroid kullanımı sırasında saptanır. Genellikle bileteral interstisyel pnömoni ve hipoksi bulguları mevcuttur. Ancak solunum sisteminin fizik inceleme ve radyolojik olarak normal bulunabileceği bilinmelidir. Tedavide, TMP / SMX / 20 mg / kg dozunda 3 hafta süre ile uygulanır. Primethamine tedavide alternatif yaklaşımı oluşturur.

Viral pnömoni tanısı zordur. Özellikle pediatrik yaş grubunda *influenza A* ve *B*, *RSV* etken olabilir. Hücrel immün yetersizlik durumunda, *CMV* ve diğer herpes virus ailesi ile viral pnömoni oluşabilir. *CMV* tedavisinde Ganciclovir, herpes simpleks enfeksiyonunda ise acyclovir tedavide kullanılmaktadır.

Nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinin başarısı kadar, nozokomiyal enfeksiyon gelişmesinin korunma önlemleri de önemlidir. Etkin hastane kontrol komite önlemleri ile nozokomiyal enfeksiyon sıklığı % 20 -30 azaltılabileceği gerçeğinden hareket ile alınacak önlemler aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.

- Antibiyotik kullanımının bilinçli şekilde uygulanması (antibiyotiklerin antipiretik olarak algılanmaması) dirençli suşların gelişimini geciktirecektir.

- Gerekli kültürler alınmadan antibiyotik başlanmamalıdır.

- Hastayı tedavi eden ekibin, nozokomiyal etkenleri hastadan hastaya transfer ettiği gerçeğinden hareket ile, her hastaya müdahale öncesi ve sonrası el yıkama alışkanlığı oluşturulmalıdır.

- Profilaktik antibiyotik kullanımı ancak bilimsel gerçekler doğrultusunda ve endikasyon varlığında, tek doz, işlem öncesi, olası etkene göre seçilecek antibiyotik ile uygulanmalı. Bu amaçla : 3. kuşak sefalosporinler, imipenem, quinolon ve aminoglikozid grubu kullanılmamalıdır.

- Hastaya uygulanacak invaziv işlemler mutlaka endike ise uygulanmalı, olabildiğince kısa süreli olmalıdır. Servisin dirençli etkenleri için giriş kapısı olduğu akılda tutulmalıdır.

- Tedavisi sorun enfeksiyon etkeni saptandığında hastanın izolasyon gerekliliği gözardı edilmemelidir.

- Hastane personeli, influenza immünizasyonunu zamanında yaptırmalıdır.

Tablo 4 : *P aeruginosa* direnci : (726 suş) Bichat-Claude Bernard Üniversite Hastanesi

Antibiyotik	Direnç oranı %
Tüm beta lactam antibiyotikler	39
İmipenem	21
Aminoglikozid	21
Quinolon	37.5

Tablo 5 : DETF - YBÜ enfeksiyonları çalışması sonuçları :

Olgu no:	203
Enfeksiyonlar :	
Pnömoni	: % 30.4
Üriner sistem İnf.	: % 24.3
Sepsis	: % 13
Kateter inf.	: % 3.4
Etkenler :	
Gram negatif	: % 73.9
Gram pozitif	: % 73.9
Fungal inf.	: % 18.7

Tablo 6 : Sık saptanan etkenlerin antibiyotik direnç oranları (%) :

	P. aeruginosa		Klebsiella spp.	
	DETF	ÇAPA TF	DETF	ÇAPA TF
Cefoperazone	37.5	%14	25	%39
Ceftazidime	42.8	47	23	
Amikacin	22.2	11	28.5	81
İmipenem	14.2	19	14.8	2
Ciprofloxacine	11.1	36	12.5	12
S.aureus				
	DETF	ÇAPA TF		
Metisilin direnci	16.6	% 12		

Tablo 7: European prevalence of Infection in ICU (EPIIC)

17 ülke-1417 erişkin YBÜ - 10.038 hasta		
% 21 olguda - en az bir enfeksiyon		
Enfeksiyon	Pnömoni	% 47
	UTİ	% 18
	Bakteriyemi	% 12
Gram negatif ve pozitif etkenler eşit sıklıkta		
Enterobacteriaceae		% 34
S. aureus		% 30
P. aeruginosa		% 29
Coag. negatif Staphylococcus		% 19
Enterococcus		% 12

Intensive Care Med 1994; 20 (suppl 4)

Tablo 8: NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance)

1986-1988: 3617 olguda YBÜ enfeksiyon etkenleri	
Pseudomans aeruginosa	% 13.4
Staphylococcus aureus	% 11.8
Coagulase negative Staphylococci	% 10.5
Enterococci	% 8.4
E. coli	% 7.3
Klebsiella pneumoniae	% 4.1
Serratia marcescens	% 3.6
Proteus mirabilis	% 3.0
Candida albicans	% 7.0

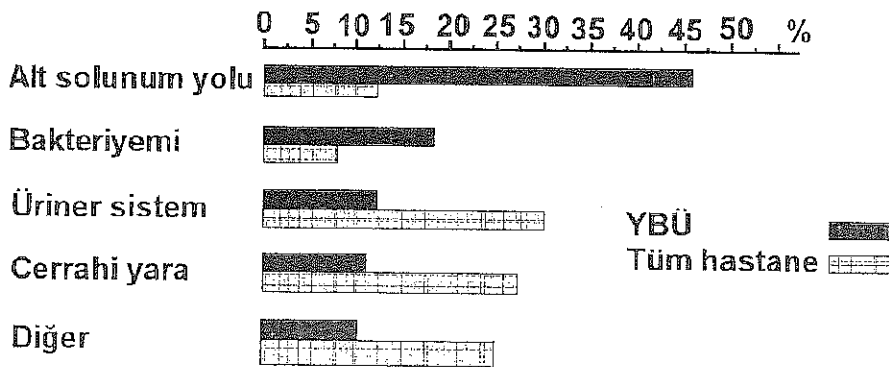
Tablo 9: Spesifik risk faktörleri varlığında olası nozokomiyal pnömoni etkenleri

<i>S. aureus</i>	Koma D.mellitus Kafa travması Renal yetmezlik Geçirilmiş influenza Önceden antibiyotik kullanımı
<i>P. aeruginosa</i>	Önceden antibiyotik kullanımı Uzamış mekanik ventilasyon Trakeostomi Kortikosteroid Yapısal akciğer hastalığı Malnutrisyon
<i>Legionella pn.</i>	Kortikosteroid tedavisi Sitotoksik kemoterapi Önceden antibiyotik kullanımı
<i>Aspergillosis</i>	Önceden antibiyotik kullanımı Kortikosteroid
<i>Anaeroblar</i>	Gastrik içeriğin aspirasyonu Yakında torako-abdominal operasyon

Tablo 10: Nozokomiyal pnömonide antibiyotik tedavisi

A - Spesifik risk yok. Hafif - orta derecede klinik durum
Tedavi seçenekleri : Sefazolin ve gentamisin 2. kuşak sefalosporin (cefuroxime) Non-pseudomonal 3. kuşak sefalosporin (cefotaxime, ceftriaxone) Beta lactam/ beta lactamase inhibitörü (SAM, CAM) Fluoroquinolone (ciprofloxacın, ofloxacin)
B - Spesifik risk faktörler mevcut. Hafif - orta derecede klinik durum
Gros aspirasyon, torako-abdominal cerrahi : (+ anaeroblar) A + clindamycine veya metronidazole SAM, CAM Diabetes, koma, kafa travması :(+ <i>S. aureus</i>) A + Vancomycin (methisilin direnci saptanırsa) Yüksek doz kortikosteroid tedavisi: (+ <i>legionella spp</i>) A + Macrolide Birden çok risk faktörü (uzamış hospitalizasyon ve YBÜ kalışı) (+ <i>P.aeruginosa</i>) Şiddetli pnömoni gibi tedavi edilir.
C - Şiddetli Pnömoni
(+ <i>P. aeruginosa</i>) Antipseudomonal penisilin (piperacillin, azlocillin, mezlocillin) Ceftazidime veya cefoperazone Aztreonam Imipenem / cilastatin Ciprofloxacın Aminoglikozidler oluşturulacak kombinasyon tedavisi.

Şekil 1: YBÜ ve tüm hastanede saptanan nozokomiyal enfeksiyonların dağılımı



KAYNAKLAR

1. Cunha BA. The antibiotic treatment of community - acquired, atypical and nosocomial pneumonias. *Med Clin N America*, 1995 ; 79 (3) : 581.
2. Craven DE, Steger KA . Epidemiology of nosocomial pneumonia.- New perspectives on an old disease. *Chest*, 1995 ; 108 : 1S- 16S.
3. Berezine EB. Treatment and prevention of nosocomial pneumonia. *Chest* 1995 ; 108 : 26S - 34S.
4. Niederman SM An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia. *Med Clin N America*,1994 ; 78 (5) : 1123.
5. Hessen MT, Kaye D. Nosocomial pneumonia . *Critical Care Clinics*, 1988 ; 4 (2) : 245.
6. Craven DE, Steger KA . Nosocomial pneumonia in the intubated patient. *Inf Dis Clin N America*, 1989 ; 3 (4) : 843.
7. Uzel S, Özsüt H, Erahsoy H, Dilmener M, Çalangu S. Yoğun bakım ünitesinde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları. *Klimik Derg.* 1995 ; 8 (1)
8. Rubinstein E, Lode H . Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone / tobramycine for serious hospital- acquired Gram - negative infections. *Clin Inf Dis.* 1995 ; 20 : 1217.
9. Vincent JI, et al . The prevalance of nosocomial infection in intensive care units in Europe. (EPIC Study) *JAMA*, 1995 ; 274 (8): 639.
10. Akkuş N, Biberöglu K. DETF yoğun bakım enfeksiyonları- etkenler, mortalite ve maliyet çalışması. *DETF Dergisi* (Baskıda).

**HASTANE KÖKENLİ
PNÖMONİLERDEN KORUNMA**

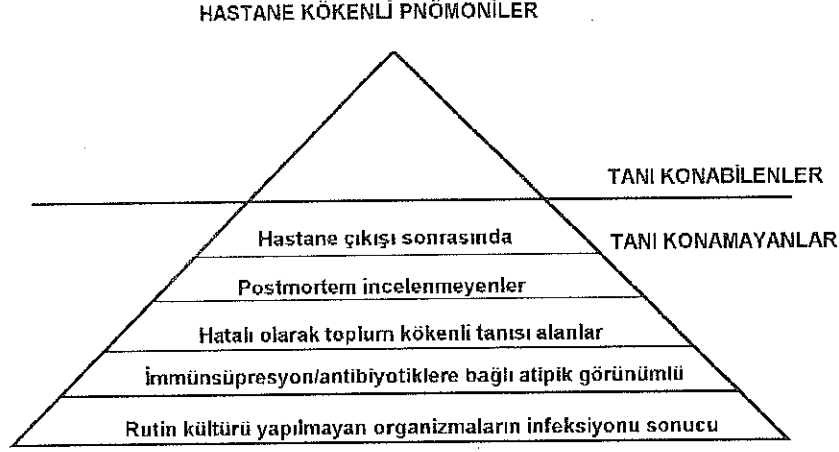
Dr. Rifat ÖZACAR

Tanısı oldukça güç konabilen hastane kökenli pnömoniler için aranan kriterler ateş, öksürük ve pürülan balgam gelişimi ile birlikte radyogramlarda yeni veya ilerleyici tipteki akciğer infiltrasyonlarının saptanmasıdır. Bunlara ek olarak destekleyici özellikteki balgam, trakeal aspirasyon, plevral sıvı ve kan kültürleri aranmaktadır. Anılan kriterler bakteriyel patojenler için duyarlı olmakla birlikte özellikle mekanik ventilasyondaki olgularda belirleyici olmamaktadır. Diğer yandan kan veya plevral sıvıların kültürleri oldukça düşük duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle araştırmacılar mekanik ventilasyonla ilişkili pnömoniler için yeni tanı standartları oluşturmuşlardır. Bu standartlar bronkoskopik girişimle elde edilen korunmuş fırça (protected brush), bronkoalveoler lavaj (BAL) ve korunmuş (protected) BAL örneklerinin kantitatif kültürlerini içermektedir. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin önerdiği standartlara uyan hastane kökenli pnömonilerin tüm hastane kökenli infeksiyonların % 15'ini oluşturduğu ve üriner sistem infeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta görülmesine karşın mortalitesi en yüksek hastane infeksiyonu olduğu bildirilmektedir (1). 1984'te ABD'de yapılan bir çalışmada insidansı % 0.6 olarak saptanmıştır. Bu oran eğitim vermeyen hastanelerde % 0.42 iken, eğitim veren hastanelerde % 0.77'ye yükselmektedir. Bu artış eğitim hastanelerinde hastane kökenli pnömoniler için daha yüksek risk koşullarının varlığı ile açıklanabilir. Tanı kriterlerinin güçlüğü nedeniyle verilen oranların gerçeği tam olarak yansıtmadığı unutulmamalıdır. Şekil 1'de bu düşük tanı oranlarının nedenleri şematize edilmiştir (2).

Risk Faktörleri ve Kontrol Yöntemleri

Hastane kökenli pnömonilerden korunmada en önemli adım olası risk faktörlerinin bilinmesi ve önerilen kontrol yöntemlerinin uygulanmasıdır. Risk faktörleri aşağıda verilmiştir (1,3,4);

- 1- Konak faktörleri: İleri yaş, immünsupresyon da dahil olmak üzere altta yatan ciddi hastalıklar.
- 2-Orofarinks ve/veya midenin mikroorganizmalarla kolonizasyonundaki artışa neden olan antimikrobiyal kullanımı, yoğun bakım tedavisi, kronik akciğer hastalığı ve koma gibi durumlar.



Şekil 1. Hastane kökenli pnömoniler bir “buzdağı”na benzetildiğinde sorunun görünmeyen kısmını tanı konamayan veya hatalı sınıflanan pnömoniler oluşturmaktadır.

3-Endotrakeal entübasyon, nazogastrik tüp veya supin pozisyon gibi aspirasyon yada reflüye neden olan durumlar.

4-Uzun süreli mekanik ventilasyon gerektiren durumlar: Bu durumda hastanın kontamine respiratuar cihazlarla ve/veya sağlık çalışanlarının kontamine yada kolonize elleri ile karşılaşma riski artar.

5-Yeterli pulmoner temizliğin sağlanamadığı durumlar: Kafa, boyun, toraks, üst abdomen cerrahi girişimleri, travma veya hastalık nedeniyle hareketsiz kalma.

Tüm bu risk faktörleri içinde en önemli olanı cerrahi nedeniyle kısa süreli veya solunum yetmezliği nedeniyle uzun süreli entübasyon uygulanmasıdır. Bir çalışmada hastane kökenli pnömoni insidansının entübasyon anamnezi ile dört kat arttığı, trakeostominin ise buna aditif etki gösterdiği belirtilmiştir (3). Craven ve ark.'nın bir araştırmasında da 233 entübe olguda % 21 oranında hastane kökenli pnömoni insidansı yanısıra % 55 oranında mortalite bildirilmiştir (5). Entübasyon uygulanan olgularda gelişen hastane kökenli pnömoniye bağlı mortalite insidansını,

altta yatan kronik akciğer hastalığının önemli oranda etkilemediği vurgulanmaktadır (6).

Tablo 1'de bakteriyel pnömoniler için sözkonusu olan risk faktörleri ve bunlara uygun kontrol yöntemleri özetlenmiştir (1).

Tablo 1. Hastane Kökenli Bakteriyel Pnömoniler İçin Risk Faktörleri ve Önerilen İnfeksiyon Kontrol Yöntemleri.

Risk Faktörleri	Önemler
<p>*Konakla ilişkili</p> <p>65 ve üzeri yaş</p> <p>Altta yatan hastalık:</p> <p>KOAH</p> <p>İmmüsupresyon</p> <p>Baskılanmış bilinç</p> <p>Cerrahi (torasik/abdominal)</p>	<p>Solunum fizyoterapisi,</p> <p>Potansiyel patojenlerden uzaklaştırma</p> <p>İmmüsupresyon süresinin granülosit-makrofaj koloni stümülan faktörlerle kısaltılması</p> <p>SSS depresanlarının dikkatli kullanımı</p> <p>Hasta pozisyonu, olguların erken ambulasyonu, ağrının uygun kontrolü</p>
<p>*Cihazlarla ilişkili</p> <p>Endotrakeal entübasyon</p> <p>mekanik ventilasyon</p> <p>Nazogastrik tüp ve enteral beslenme</p>	<p>Cihazların etkin temizlik, sterilizasyon veya dezenfeksiyonu, endikasyonu biten cihazların erken çıkarılması</p> <p>Sekresyonların uygun teknikle aspirasyonu, hastanın pozisyonu (başın 30°-45° yükseltilmesi), stress kanama riski olan olgularda mide sıvısı pH'sını yükseltmeyen ajanların kullanımı, ventilatör bağlantılarının 48 saatten sık değiştirilmemesi</p> <p>Tüpün uygun yerleştirilmesi ve gereğinden uzun süre tutulmaması</p>
<p>*Personel ve İşlemlerle ilişkili</p> <p>Ellerle çapraz kontaminasyon</p> <p>Antibiyotik uygulaması</p>	<p>Personel eğitimi</p> <p>Özellikle yoğun bakım ünitelerinde antibiyotiklerin dikkatli kullanımı</p>

Hastane kökenli pnömoniler üst solunum yolları florasının aspirasyonu veya bakteriyemilere sekonder gelişmektedir. Metastatik pnömoniler, septik pelvik tromboflebitler, endokarditler, ürosepsis veya

basit bakteriyemilerle oluşmaktadır. Ancak hastane kökenli pnömonilerin büyük çoğunluğu üst solunum yolu mukozasında kolonize olan potansiyel patojenlerin aspirasyonu sonucunda gelişmektedir (3). Üst solunum yolu kolonizasyonunu arttıran risk faktörleri;

- 1- Hastalığın ağırlık derecesi,
- 2- Hastanede kalış süresinin uzaması,
- 3- Antibiyotik kullanımı,
- 4- Entübasyon,
- 5- Azotemi,
- 6- Altta yatan akciğer hastalığıdır.

Özellikle entübasyon tüpünün varlığı, burun ve solunum yollarının filtrasyon fonksiyonunu kaldırması, hava yollarının mukosilyer temizlenmesini bozması ve solunum sistemi mukozasına yaptığı mekanik iritasyon ve hasar ile potansiyel bakteriyel patojenlerin kolonizasyonuna yol açmaktadır (3). Bu nedenle olgunun çevresindeki infeksiyon kontrol yöntemlerinin tam olarak uygulanması ve orofaringeal bakteriyel kolonizasyonun azaltılması önem kazanmaktadır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde solunumsal destek ekipmanının doğru kullanımı gerekmektedir (7).

Bakteriyel pnömoniler için en önemli risk faktörleri ve uygun kontrol yöntemleri aşağıdaki başlıklar halinde incelenmiştir.

- A. Orofaringeal, trakeal, gastrik kolonizasyon
- B. Orofaringeal ve gastrik floranın aspirasyonu
- C. Mekanik ventilasyon ve endotrakeal entübasyon
- D. Personel elleri aracılığıyla çapraz kolonizasyon
- E. Solunum yollarında kullanılan cihazların kontaminasyonu

F. Torakoabdominal cerrahi girişimler

G. Diğer profilaktik yöntemler:

- 1- Bağışıklama
- 2- Sistemik antibiyotiklerle profilaksi
- 3- İmmobilize hastalarda hareketli yatak kullanımı

A. Orofaringeal, Trakeal, Gastrik Kolonizasyon:

Orofarinks, trakea ve midenin kolonizasyonu ile Gram negatif basillerle gelişen pnömoni predispozisyonu arasındaki ilişki nedeniyle lokal antibiyotik kullanımı ve bakteriyel interferans sağlayabilecek girişimler infeksiyondan korunma yöntemi olarak denenmiştir. İlk çalışmalar aerosol şeklinde verilen antibiyotiklerin üst solunum yollarından Gram negatif patojenleri eradike edebildiğini göstermişse de süperinfeksiyonların geliştiği görülmüştür (8).

İkinci yöntemde ise *α-hemolitik streptokoklarla* yapılan interferans bazı araştırmacılar tarafından aerobik Gram negatif basillerin orofaringeal kolonizasyonunu önlemede başarılı bulunmuştur. Ancak bu yöntemin etkinliği yaygın kullanım ile değerlendirilmemiştir (1).

Ağır hastalar yanısıra, postoperatif ve/veya mekanik ventilasyondaki olgularda görülen stress kanamalarını önlemek için kullanılan antiasitler ve H₂ reseptör blokörlerinin midede bakteri kolonizasyonunu arttırdığı saptanmıştır. Sitoprotektif bir ajan olan ve mide pH'sına çok az etkisi bulunan Sukralfat'ın aynı zamanda bakterisidal özellikleri de vardır. Bu özellikleriyle antiasitler ve H₂ reseptör blokörlerine seçenek oluşturmaktadır. Sukralfat yada antiasit ve/veya H₂ reseptör blokörü kullanılan olgulardaki pnömoni riskini araştıran klinik çalışmalarda alınan sonuçlar değişken bulunmuştur (1, 3, 9). Randomize verilerin çoğunda mekanik ventilasyondaki yoğun bakım olgularında antiasit ve/veya H₂ reseptör blokörü kullanımının sukralfata oranla gastrik pH'yı arttırdığı, mide sıvısındaki bakteri sayısını yükselttiği

ve pnömoni riskini arttırdığı gösterilmiştir. Oldukça geniş bir seride ise entübasyondan sonraki 4 gün içinde ortaya çıkan erken pnömoni insidansında önemli bir fark olmamasına karşın, geç başlangıçlı pnömonilerin sukralfat alan 76 olgudan % 5'inde, antiasit alan 69 olgudan % 16'sında ve H₂ reseptör blokörü alan 68 olgudan ise % 21'inde görüldüğü saptanmıştır (10). Diğer yandan yapılan bir meta-analiz çalışmasında ise sukralfat ile ranitidin karşılaştırılmış ve sonuçta mide pH'sını yükselten ilaçlarla hastane kökenli pnömoniler arasında kuvvetli bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (11).

Sindirim sisteminin seçici dekontaminasyonu (SDD: Selective Digestive Decontamination) mekanik ventilasyondaki olgularda gelişen alt solunum yolu infeksiyonlarına neden olan bakteriyel kolonizasyonlardan korunmak için geliştirilen bir başka stratejidir. Bu yöntemle anaerobik flora etkilenmeksizin aerobik Gram negatif basiller ve *Candida*'larla orofarinks ve gastrik kolonizasyonun önlenmesi amaçlanmaktadır. SDD rejimleri lokal olarak uygulanan absorbe olmayan antibiyotik ajanların kombinasyonlarını içermektedir. Bu amaçla Polimyxin, aminoglikozit (Tobramycin, Gentamycin ve nadiren Neomycin) veya bir kinolon (Norfloxacin veya Ciprofloxacin) ile Amphotericin-B veya Nystatin kombine edilmektedir. Lokal antimikrobiyal orofarinkse macun şeklinde uygulanmakta, ayrıca oral veya nazogastrik tüp aracılığıyla günde dört kez verilmektedir (1, 3, 9).

Bunlara ek olarak çalışmaların çoğunda Cefotaxim yada Trimethoprim gibi bir antimikrobiyal de sistemik olarak (IV) uygulanmaktadır. Bu konuda yapılan birçok çalışma ve iki meta-analiz SDD'nin hastane kökenli pnömonileri azalttığını göstermektedir (1, 12). Ancak bu çalışmaların farklı yöntemleri, hasta grupları ve kısa süreli gözlem dönemleri olması nedeniyle sonuçları halen tartışmalıdır. Çalışmaların çoğunda pnömoni tanısı klinik kriterlere dayanmakta, BAL veya korunmuş fırça içeren sadece birkaç çalışma bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan iki geniş, çift kör, plasebo kontrollü seride SDD'nin yararlı olmadığı gösterilmiştir. Gastinne ve ark.'nın çok merkezli, SDD uygulanan 75, uygulanmayan 67 olmak üzere toplam 142 olgu içeren

çalışmalarında Gram negatif basillerle oluşan pnömoni insidansında önemli bir düşüş olmasına karşın, tüm nedenler gözönüne alındığında pnömoni riskinin azalmamış olduğu gösterilmiştir (13). Hammond ve ark. da SDD yada plasebo alan gruplarda fark bulmamışlardır. Ancak her iki olgu grubunun da IV Cefotaxim aldığı belirtilmiştir (14).

İlk yapılan meta-analizler SDD verilen olgularda mortalitanın azalma eğiliminde olduğunu desteklemişse de son zamanlarda yapılan daha geniş analizler SDD'nin mortalite üzerine olan etkisine karşın beraberinde önemli düzeyde maliyet yükü getirdiğini de göstermiştir. Bu çalışmada bir pnömoni olgusunun korunması için 6 (5-9) olguya, bir hastane kökenli pnömoniye bağlı ölümün önlenmesi için ise 23 (13-39) olguya SDD verilmesinin gerektiği gösterilmiştir (12). Bunun da ötesinde SDD ile antibiyotik direnci geliştiği ve Gram pozitif yada diğer dirençli hastane kökenli patojenler ile süperinfeksiyon geliştiği tartışılmaktadır. Böylece halen eldeki verilerle yoğun bakım olgularında hastane kökenli pnömonilerden korunmada SDD'nin rutin olarak kullanımının gerekliliğini söylemek olası değildir. SDD'nin yoğun bakımda bulunan travma veya ciddi immüsupresyonu bulunan seçilmiş olgularda kullanımı önerilmektedir (12).

Orofaringeal kolonizasyonu önlemede yeni bir yaklaşım ise enteral beslenen olgularda midenin bakteriyel kolonizasyonunu azaltmak için enteral gıdaları asidifiye etmektir. Asitli enteral beslenen olgularda midede bakteri bulunmamasına karşın bunun hastane kökenli pnömoni insidansına olan etkisi henüz tam olarak değerlendirilememiştir (1).

B. Orofaringeal ve Gastrik Floranın Aspirasyonu:

Aşağıdaki durumlarda klinik olarak önemli düzeyde aspirasyon gerçekleşebilmektedir.

- Bilincin azalması
- Nörolojik veya özefajial hastalıklara bağlı disfaji

- Trakeostomi, endotrakeal (nazotrakeal veya orotrakeal) tüp yada enteral (nazogastrik veya orogastrik) tüp bulunması

- Enteral beslenme

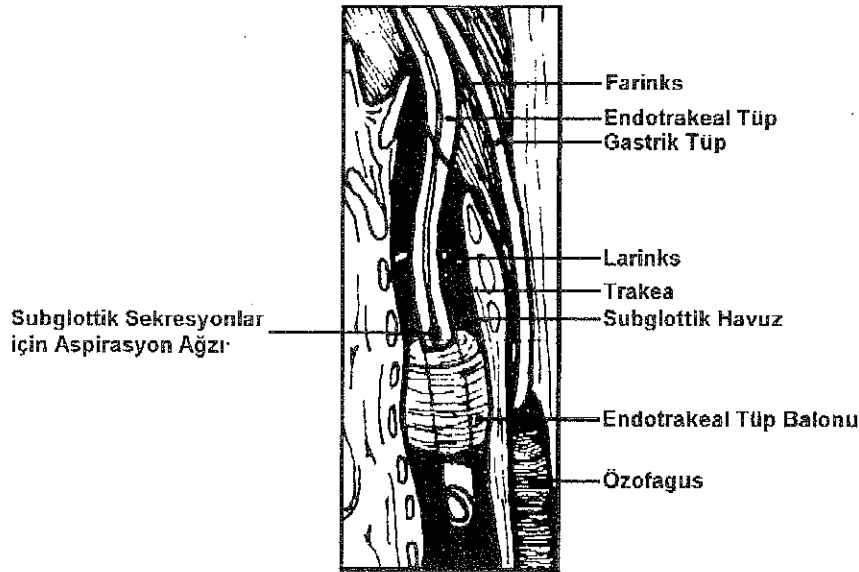
Enteral tüp yerleştirilmesi nazofarinks kolonizasyonunu arttırabilmekte, mide içeriğinin reflüsüne neden olmakta veya mideden tüp aracılığıyla üst solunum yollarına bakteri migrasyonuna yol açmaktadır. Enteral beslenme uygulandığında, enteral solüsyonun hazırlanması sırasında kontaminasyon oluşması ve artmış mide pH'sı Gram negatif basillerin mide kolonizasyonuna yol açmaktadır. Buna ek olarak mide içi hacminin ve basıncın artması sonucunda mide içeriği reflüsü ve aspirasyon oluşmaktadır. Bazı olgularda pnömoniden korunabilmek güç iken regürjitasyonu azaltan yöntemler örneğin; yatak başının kaldırılması, midenin rezidüel hacminin çok olduğu dönemlerde yada barsak seslerinin duyulmadığı anlarda beslenme yapılması yararlı olabilmektedir. Diğer yandan enteral beslenmenin sürekli uygulama yerine aralıklı bolus şeklinde verilmesi, fleksibl, dar çaplı enteral tüpler kullanılması yada enteral tüpün midenin altına (örneğin; jejunum) yerleştirilmesi benzer şekilde yararlı olmaktadır (1). Enteral beslenme uygulanan olgularda yapılan bir çalışmada mide kolonizasyonu % 100 oranında, trakeal kolonizasyon % 89 (16/18) oranında, pnömoni ise % 63 oranında bulunmuştur (15). Ancak Bonten ve ark. tarafından BAL ve korunmuş fırça örnekleri ile yapılan bir çalışmada mide kolonizasyonunun hastane kökenli pnömoniler için önemli bir kaynak oluşturmadığı gösterilmektedir (16).

C. Mekanik Ventilasyon ve Endotrakeal Entübasyon:

Hastane kökenli pnömoni gelişiminde en önemli risk faktörü sürekli mekanik ventilasyondur. Bu risk her gün için % 1 oranında artmaktadır. Bu artmış risk kısmen entübasyon sırasında orofaringeal mikroorganizmaların trakeaya taşınmasına bağlıdır. Ancak en az bu kadar önemli olan bir diğer neden de olgunun ciddi hastalığına sekonder gelişen azalmış savunma sistemleridir. Bunlara ek olarak bakteriler tüp

yüzeyinde birikerek bir biyofilm oluşturmakta, bu ise antibiyotiklerin etkisini ve konak savunmasını azaltmaktadır. Trakeal sekresyonların alınması dikkatli aspirasyon ve aseptik teknik kullanılarak yapıldığında olgunun hem kontamine cihazdan, hemde kontamine yada kolonize personel ellerinden korunması sağlanmaktadır (3).

Endotrakeal tüp balonu çevresindeki kaçaklar da alt solunum yollarına bakteri geçişinin önemli bir nedenidir. Yapılan yeni bir çalışmada ayrı bir dorsal lümeni bulunan ve bu lümenin balonun hemen üzerine açılan ağız aracılığıyla burada biriken subglottik sekresyonların aspirasyonuna olanak sağlayan endotrakeal tüpler kullanıldığında hastane kökenli pnömonilerin belirgin oranda azaldığı gösterilmiştir. Ancak bu tüpün kullanımının maliyet/yarar oranını belirleyecek ileri çalışmalara gereksinim vardır (2).



Şekil 2. Entübe olgularda subglottik sekresyonların sürekli aspirasyonu.

D. Personel Elleri Aracılığıyla Çapraz Kolonizasyon:

Gram negatif bakteriler ve *Staphylococcus aureus* gibi hastane kökenli pnömoni nedeni olan patojenler hastanelerde ve özellikle yoğun

bakım ünitelerinde daima bulunurlar. Bu mikroorganizmaların olgulara taşınması, hemen daima kontamine veya geçici olarak kolonize olmuş sağlık personeli elleri aracılığı ile olmaktadır. Trakeal aspirasyon ve ventilatör bağlantıları yada endotrakeal tüplerin manüplasyonu gibi işlemler bu çapraz kontaminasyon olasılığını arttırmaktadır. Çapraz kontaminasyon riski aseptik teknik ve steril yada uygun şekilde dezenfekte edilmiş ekipmanlar kullanılarak ve personelin ellerinden bu patojenlerin uzaklaştırılması ile azaltılabilir.

Teorik olarak uygun bir el yıkama işlemi geçici bakterilerin ellerden uzaklaştırılması için yeterli bir yoldur. Ancak personelin el yıkamaya uyumu genellikle yetersizdir. Bu nedenle rutin olarak eldiven kullanımı çapraz kontaminasyonu önlemeye yardımcı olabilecektir. Rutin eldiven kullanımı hastane kökenli *respiratuar sinsityal virüs* (RSV) ve diğer yoğun bakım ünitesi infeksiyonlarının insidansını azaltmaktadır. Bununla birlikte patojenler eldivenlerde kolonize olabilmekte ve çalışanlar bir olgu ile ilgilendikten sonra bir diğer olguya müdahale etmeden önce eldivenlerini değiştirmedikleri takdirde sorun çözülememektedir (1).

E. Solunum Yollarında Kullanılan Cihazların Kontaminasyonu

Solunum yollarında solunumsal tedavi (örneğin; nebülizör), tanısal inceleme (örneğin; bronkoskopi veya spirometri) veya anestezi uygulamak için kullanılan cihazlar infeksiyöz mikroorganizmalar için potansiyel bir rezervuar veya araç olabilmektedir. Taşınma cihazdan olguya, bir olgudan diğerine, yada aynı olguda vücudun bir bölgesinden alt solunum yollarına eller yada cihaz aracılığıyla olabilmektedir. Nebülizör gibi aerosol oluşturan cihazlarda bazı hidrofilik bakteriler gelişebilmekte ve cihaz kullanıldığında aerosol haline geçebilmektedir. *Pseudomonas spp.*, *Xanthomonas spp.*, *Legionella spp.* gibi Gram negatif basiller ve *M. tuberculosis* dışı mikobakteriler nebülizör sıvısında çoğalabilmekte ve cihazı kullananlar için pnömoni riskini arttırmaktadır (1, 3).

Yeniden kullanılabilir ekipmanın etkin temizliği ve sterilizasyon yada dezenfeksiyonu infeksiyon kontrolünün en önemli bölümünü oluşturmaktadır. Tıbbi cihazların sterilizasyonu ve dezenfeksiyonu için önerilen sınıflamada, vücudun normalde steril olan dokularını penetre eden cihazlar kritik risk grubuna alınmaktadır. Solunum sisteminde kullanılan cihazlar ise direkt veya indirekt olarak müköz membranlara temas etmekte, ancak normalde vücut yüzeylerini penetre etmediklerinden yarı kritik risk grubuna alınmaktadır (1).

Yarı kritik risk grubunda yer alan ve solunum sisteminde kullanılan cihazlar:

- Anestezi cihaz ve ekipmanı :
 - Yüz maskesi ve trakeal tüp
 - İnspirasyon ve ekspirasyon tüpleri
 - "Y" parçalar
 - Rezervuar torbası
 - Nemlendirici
- Solunum bağlantıları ve mekanik ventilatör
- Bronkoskoplar ve aksesuarları
 - * Biyopsi forsepsleri ve fırçaları kritik gruba girmekte ve bu nedenle yeniden kullanılmadan önce sterilizasyonları şarttır.
- Endotrakeal tüpler
- Laringoskop
- Solunum fonksiyon testi cihazlarının ağızlık ve hortumları
- Nebülizatör ve rezervuarları
- Oral ve nazal airway'ler
- CO₂ analizörleri
- Resüsitasyon cihazları (Ambu vs.)
- Aspirasyon kateterleri

Bu cihazların normal steril dokuları penetre etmemesi infeksiyon risklerini de azaltmaktadır. Bu nedenle eğer olanaklar yetersizse yada maliyeti yüksekse bu cihazların otoklav veya etilen oksitle sterilizasyonundan vaz geçilip pastörizasyonla (75°C' de 30 dakika) veya uygun sıvı kimyasal dezenfektanlarla dezenfeksiyonu ile yetinilebilir. Cihazların

üzerinde kalabilecek dezenfektan maddeler nedeniyle yıkanmaları gerektiğinde steril su kullanılmalıdır. Steril su bulunamadığında yıkama sonrası tam bir kurutma işlemi yapılmalıdır. Ancak bronkoskop yada ultrasonik nebulizör gibi cihazlarda tam bir kurutma oldukça güçtür.

1. Mekanik Ventilatörler, Solunum Bağlantıları, Nemlendiriciler, Isı-Nem Değiştiricileri ve Küçük Hacimli Nemlendiriciler:

a. Mekanik ventilatörler: Mekanik ventilatörlerin iç sistemi inhale edilen gazın bakteriyel kontaminasyonu için önemli bir kaynak oluşturmamaktadır. Bu nedenle rutin sterilizasyonu ve ciddi dezenfeksiyonu gerekmemektedir. Değişik lokalizasyonlarda kullanılan etkin bakteriyel filtreler retrograd kontaminasyonu da engellemektedir (1).

b. Solunum bağlantıları, nemlendiriciler ve ısı-nem değiştiricileri: Aerosol oluşturmayan nemlendiricilerin kullanımı pnömoni riskini azaltmakta, ayrıca nemlendiricilerin bakterilerin çoğalamayacağı derecede ısıtılması önemli bir önlemdir. Ancak yüksek ısıya dirençli *Legionella spp.* bakteriler gözönüne alınarak nemlendiricilere distile su veya musluk suyu yerine steril su konmalıdır.

Mekanik ventilasyon cihazlarında pnömoniler için oluşan önemli bir potansiyel risk; inspirasyon fazındaki gaz ile çevre havası arasındaki fark sonucunda inspirasyon tüpünde oluşan yoğunlaşma nedeniyle inspirasyon bağlantılarının olgunun orofarinksinden kaynaklanan bakterilerle kontamine olmasıdır. Bu yoğunlaşma tüplerin ısıtılmaması durumunda daha da belirgin olmaktadır. Craven ve ark. bu kolonizasyonun ilk iki saatte % 33, 24 saatte ise % 80 oranında olduğunu rapor etmişlerdir (17).

Ventilatörün inspiratuar faz tüpünde oluşan yoğunlaşmayı azaltabilmek için buradaki gazı ısıtmak üzere tüp içine ısıtılmış bir tel yerleştirilmiştir. Ancak bu çalışmada, üç olguda endotrakeal tüpte yada trakeostomi tüpünde koyulaşan sekresyonların sorun yarattığı görülmüştür. Bu yöntemin avantajları ve dezavantajları bilinerek kullanılması önerilmekte, ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Yoğunlaşmayı engelleyen bir diğer yöntem ise ısı-nem değıştiricileridir. Bu yöntemde olgunun ekspirium havasının ısı ve nemi yeniden kullanılmakta ve nemlendiricilere gerek kalmamaktadır. Ancak bu ısı-nem değıştiricilerinin ölü boşluğu ve direnci arttırdığı, balgamı kuruttuğu görülmüştür. Yeni geliştirilen nemlendiricili modellerin ise hava yolu nemini, bakteriyel kolonizasyonu arttırmaksızın koruduğu bildirilmektedir (1).

Ventilatör bağlantılarının değıştirilme sıklığının, pnömoni riskini azaltıp azaltmadığı da araştırılmıştır. Craven ve ark. 24 ve 48 saatte bir yapılan değıştirme işlemleri arasında pnömoni riski açısından fark olmadığını göstermiştir (18). Dreyfuss ve ark. da benzer bir araştırmada pnömoni riskini 24 saatte bir yapılan değışimlerde % 29 (8/28), 48 saatte bir yapılan değışimlerde ise % 31 (11/35) oranında bulmuşlardır (19). Sonuçta, halen mekanik ventilatör bağlantılarının değıştirilme sınırı 48 saate dek uzatılmış ve bunun önemli bir maliyet ve işgücü tasarrufu sağladığı kabul edilmiştir. Şu an bağlantılar değıştirilmeden geçirilebilecek en uzun güvenli süre ise henüz belirlenmemiştir.

c. Küçük hacimli ilaç uygulama nebülizörleri: İnspirasyon bağlantısına eklenen küçük hacimli nebülizörler kontamine olduğunda oluşturdukları bakteriyel aerosollerle enfeksiyona karşı varolan birçok konak direncini aşarak pnömoni riskini arttırmaktadırlar (1).

2- Geniş Hacimli Nebülizörler:

İntermittan pozitif basınçlı solunumda ve ultrasonik oda havası nemlendiricisi olarak kullanılan geniş hacimli (> 500 cc) nebülizörler büyük riske sahiptirler. Bunlar; personelin elleri, steril olmayan sıvı kullanımı veya kullanımlar arasında yapılan yetersiz sterilizasyon veya dezenfeksiyon sonucunda kontamine olabilmektedirler. Özellikle oda havası nemlendiricisi olarak kullanılan bu nebülizörlerin hastanedeki kullanımlarının maliyet/yarar oranı oldukça yüksek olmaktadır. Olgulardaki klinik yarar oldukça belirsiz iken cihazların sağlıklı kullanımı ciddi zorluklara sahiptir (sterilizasyon veya dezenfeksiyon, steril sıvı kullanımı) (1).

3- Küçük Hacimli İlaç Uygulama Nebülizörleri:

Özellikle musluk suyu kullanıldığında *Legionella spp.* için hastane kökenli pnömoni riski artmaktadır.

4- Aspirasyon Kateterleri, Resüsitasyon Cihazları:

Trakeal aspirasyon için açık, tek kullanımlık kateter sistemi veya kapalı, çok kullanımlık kateter sistemleri vardır. Bu iki sistemi karşılaştıran geniş seriler yoktur. Küçük çalışmalarında fark bulunmamıştır. Ancak kapalı aspirasyon sisteminde hem maliyet daha azdır, hem de çevresel kontaminasyon engellenmektedir (1).

Ambu cihazları da önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Kullanım sırasında cihazın içine giren infekte sekresyonlar aerosol halinde gerek aynı olgunun alt solunum yollarına ulaşabilmekte, gerekse bir başka olgunun da infekte olmasına yol açabilmektedir. Bu nedenle her kullanımdan sonra sterilizasyonu veya yüksek düzeyde dezenfeksiyonu gerekmektedir.,

5- Anestezi Cihazları:

Her kullanım sonrasında uyulması gereken temizleme ve dezenfeksiyon/sterilizasyon kurallarına uyulmadığı takdirde hastane kökenli pnömoniler için önemli bir kaynak oluştururlar.

6- Solunum Fonksiyon Testleri:

a. Cihazın iç kısımları: Genelde cihazın iç kısımlarının inhale edilen havanın bakteriyel kontaminasyonu için önemli bir kaynak olmadığı kabul edilmekle beraber bu olasılığı azaltmak için olgu ile cihaz arasına bakteri filtreleri yerleştirilebilmektedir.

b. Tüpler, ağızlıklar: Tüpler, bağlantılar ve ağızlıklar ise yüksek riske sahiptirler. Bu nedenle etkin dezenfeksiyonu yada sterilizasyonu gerekir.

F. Torako-Abdominal Cerrahi Girişimler:

Pnömoni gibi solunumsal komplikasyonlar yönünden yüksek risk grubunda yer alan olgular;

- 70 yaş ve üzeri,
- Obesite,
- KOAH,
- Bozuk solunum fonksiyon testleri (özellikle düşük maksimal ekspirasyon akım hızı),
- Sigara anamnezi,
- Trakeostomi veya uzamış entübasyon gerekliliğidir (20, 21).

Bunlara eklenen baş, boyun, toraks veya abdomen ameliyatları doğal solunumsal temizlenme mekanizmalarını baskılamaktadır. Üst abdominal ameliyatlar ise diafragma fonksiyonlarını bozarak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltmakta, atelektazilere yol açmaktadır. Bu riskleri azaltmak için derin solunum egzersizleri, fizyoterapi yöntemleri ve intermittan pozitif basınçlı solunum veya sürekli pozitif hava yolu basıncı sağlanması yararlı olmaktadır. Yine erken postoperatif dönemde sağlanan ağrı kontrolü ile derin solunum egzersizleri ve etkili öksürük sağlanarak pnömoni komplikasyonu azaltılmaktadır (1).

Eickhoff ve ark.'nın araştırmasında tüm hastane kökenli pnömonilerin yaklaşık % 50'sinin postoperatif olgularda görüldüğü bildirilirken bu oranı Garibaldi ve ark. % 17.5 olarak bildirmiştir (22, 23).

G- Diğer Profilaktik Yöntemler:

1-Bağışıklama:

Hastanede yatan olgularda solunum yollarının Gram negatif basillere karşı immünolojik yöntemlerle korunması ideal bir yaklaşım

olmakla birlikte halen etkin bir yöntem bulunamamıştır (3). Bir yöntem, yüksek mortaliteye sahip patojenler için organizmaya özgül bağışıklama uygulanmasıdır. Bu *P. aeruginosa* pnömonileri için uygulanan lipopolisakkarit aşısı ile immünizasyon şeklinde denenmiştir. Sadece 34 olgudan ibaret olan deneyim az olmasına karşın *Pseudomonas* pnömonilerine bağlı mortalite azalmıştır. Ancak aşının yan etkileri de oldukça ciddidir. Yeni geliştirilen aşılarla ümit veren *Pseudomonas* bağışıklama çalışmaları sürdürülmektedir (24, 25).

Bir diğer yöntem ise daha geniş bir Gram negatif basil grubuna etkili olan ve bu açıdan daha mantıklı yorumlanabilecek yaklaşımdır. Bu amaçla, *E. coli* O 111'in J-5 mutanti gibi örneklerden elde edilen çapraz koruyucu aşı veya antiserumlar kullanılmaktadır. İlk sonuçlar başarılı olmamasına rağmen bu konuda araştırmalar sürmektedir (3).

Pnömonokların hastane kökenli pnömonilerin önemli bir etkeni olmadığı bilinmekle birlikte, bazen ciddi hastane kökenli infeksiyonların ve bakteriyeminin etyolojik ajanı olabildiği görülmektedir. Pnömonokok infeksiyonu için yüksek risk nedenleri; 65 ve üzeri yaş, kronik kardiyovasküler veya pulmoner hastalık, diabetes mellitus, alkolizm, siroz, beyin omurilik sıvısı kaçağı, immünsupresyon, fonksiyonel veya anatomik aspleni, HIV infeksiyonudur. Pnömonokok aşıları, pnömonokoksik hastalıklar için etkili bir koruma sağlamaktadır (1).

Hızla yayılan ve kontrolü güç olan hastane kökenli influenza infeksiyonlarından korunmada influenza aşısı en etkili korunma yöntemini oluşturmaktadır. Yüksek risk taşıyan olguların ve bu hastaların tedavisini üstlenen hastane çalışanlarının her yıl influenza mevsiminden önce aşılanmaları önerilmektedir. Bununla birlikte aşılanması önerilen olguların % 20'sinden azına aşı uygulanabilmektedir. İnfluenza salgınları sırasında yüksek riskli olgulara amantadin verilmesi de profilakside oldukça etkili olmaktadır (3).

2- Sistemik Antibiyotiklerle Profilaksi:

Hastane kökenli pnömonilerde korunma yöntemi olarak sistemik antibiyotik kullanımı özellikle mekanik ventilasyondaki veya postoperatif dönemdeki olgularda denenmiştir. Ancak süperinfeksiyon riski önemli bir sorun oluşturmaktadır (3, 26, 27). Bu süperinfeksiyon riski her zaman önemli bir sorun olarak bildirilmekle beraber dirençli bakteriyel patojenlerle gelişen süperinfeksiyonlar için yapılan bir çalışmada, toplum kökenli pnömoni nedeniyle hastaneye yatan ve antibiyotik tedavisi uygulanan 245 olgudan 93'ünde (% 38) genellikle Gram negatif bakteriler veya *Candida spp.* ile hava yolu kolonizasyonu geliştiği, ancak sadece iki olguda süperinfeksiyon olduğu bildirilmiştir (28).

3- İmmobilize Hastalarda Hareketli Yatak Kullanımı:

Ağır rahatsızlıkları nedeniyle uzun süreli immobilizasyon zorunluluğu olan olgularda kullanılabilen bu yöntemde yataklar, longitudinal eksenlerinde 40° civarında sürekli, ancak yavaş olarak hareket ettirilmektedir. Bu yolla akciğerler ve alt solunum yollarındaki sekresyonların drenajı sağlanmakta, tidal volüm artmakta ve pulmoner emboli ile sonuçlanabilecek venöz trombozlar azaltılmaktadır (1).

Hastane kökenli bakteriyel pnömoniler için verilen bu genel önlemler yanısıra yine hastane kökenli olarak gelişebilen *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonu konumuz dışıdır. Benzer şekilde immünsüprese olgularda gelişen *Pneumocystis carinii* pnömonileri de ayrı bir bölümde incelenecektir. Ancak hastane kökenli pnömoniler içinde önemli yer tutan *Legionella pneumophila*, *Aspergillus fumigatus*, *respiratuar sinsityal virus* ve İnfluenza virusu için alınması gereken özel bazı önlemler ise Tablo 2'de verilmiştir (1).

Tablo 2. Özel Bazı Patojenlerle Oluşan Hastane Kökenli Pnömonilerde Risk Faktörleri ve Önerilen İnfeksiyon Kontrol Önlemleri.

Risk Faktörleri	Önlemler
LEJYONER HASTALIĞI	
*Konakla ilişkili İmmüsupresyon	İmmüsupresyon süresini kısaltmak
*Cihazla ilişkili Kontamine aerosoller	Aerosol oluşturan cihazların kullanımdan önce sterilizasyon veya dezenfeksiyonu, nemlendirici cihazlarda sadece steril su kullanmak
*Çevreyle ilişkili Kontamine su kaynağı aeroselleri	Hastane su sisteminde klorlamayı ve ısıyı arttırmak, su sisteminin rutin bakımının sağlanması, immüsupresif hastalara steril su içmelerini önermek
Soğutucu sistemler	Uygun yapı ve yerleşimde, sürekli kontrol altında olmalı
ASPERJİLLOZ	
*Konakla ilişkili Derin granülositopeni	İmmüsupresyon süresini kısaltmak, hastaları korunmuş odalara almak
*Çevre ile ilişkili Hastane organizasyonu	Granülositopenik olguların hastaneden uzaklaştırılması, bu yapılamıyorsa korunmuş odalara almak ve buradan çıkarken maske kullanmalarını sağlamak
*Diğer aspergillus kaynakları	Hastane havalandırma sistemlerinin sürekli kontrolü
RESPIRATUAR SİNSİYAL VİRÜS İNFEKSİYONU	
*Konakla ilişkili Yaş, konjenital pulmoner/ kardiyak hastalık, immüsupresyon	Ağır RSV enfeksiyonu riski olan hasta gruplarının yatış öncesi rutin taraması, salgın dönemlerinde hasta ve personelin izlenimi
*Personel ve Girişimle ilişkili Eller aracılığıyla çapraz kontaminasyon	Personel eğitimi, el yıkama eldiven ve özel önlük giymek, özel oda kullanımı, ziyaretlerin kısıtlanması
İNFLUENZA	
*Konakla ilişkili Yaş, immüsupresyon	Yüksek riskli olguları her yıl aşılama, salgın sırasında amantadin veya rimantadin profilaksisi uygulamak
*Personelle ilişkili	Yüksek riskli hastalarla çalışan personeli her yıl aşılama, salgın sırasında amantadin veya rimantadin kullanmak

KAYNAKLAR

- 1- Tablan OC, Anderson LJ, Arden NH, Breiman RF, Butler JC, McNeil MM and The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 587-627.
- 2- Craven DE, Steger KA. Epidemiology of nosocomial pneumonia. *Chest* 1995;108:1S-16S.
- 3- Pennington JE. Nosocomial respiratory infections. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and practice of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone; 1995: 2599-607.
- 4- Torres A, Aznar R, Gatell JM. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilating patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523-8.
- 5- Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 792-6.
- 6- Stevens RM, Terex D, Skillman JJ. Pneumonia in an intensive care unit. *Arch Intern Med* 1974; 134: 106-11.
- 7- Pennington JE. Hospital-acquired pneumonia. In Pennington JE (Ed). *Respiratory infections: Diagnosis and management*. New York: Raven Press; 1988:179-81.
- 8- Klastersky J, Huysmans E, Weerts D. Endotracheally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract in patients with tracheostomy: A double-blind study. *Chest* 1974; 65:650-4.
- 9- Ramsay G, Reidy JJ. Selective decontamination in intensive care practice: A review of clinical experience. *Intensive Care Med* 1990; 16: S217-23.
- 10- Prod'hom G, Leuenberger PH, Koerfer J. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. *Ann Intern Med* 1994; 120: 653-62.
- 11- Pickworth KK, Falcone RE, Hoogeboom JE, Santanello SA. Occurrence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: A comparison of sucralfate and ranitidine. *Crit Care Med* 1993; 21: 1856-62.
- 12- Selective Decontamination of Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *Br Med J* 1993; 307: 525-32.
- 13- Gastinne H, Wolff M, Destour F, Faurisson F, Chevret S. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of the digestive tract with nonabsorbable antibiotics. *N Engl J Med* 1992; 326: 594-9.

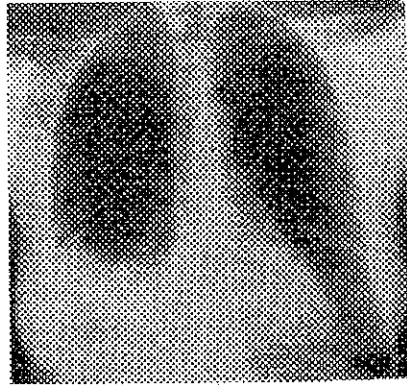
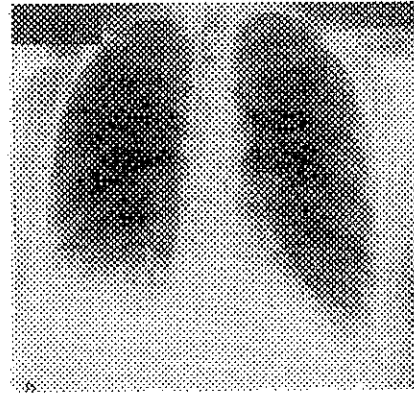
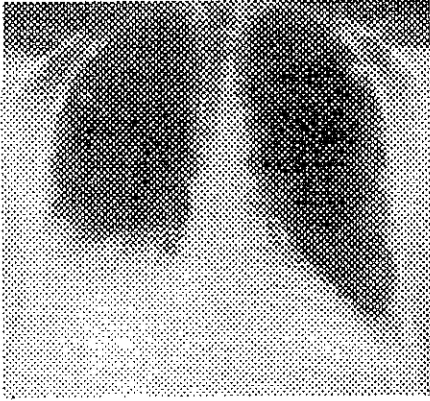
- 14- Hammond JMJ, Potgieter PD, Saunders GL, Forder AA. A double-blind study of selective decontamination in Intensive Care. *Lancet* 1992;340: 5-9
- 15- Pingleton SK, Hinthorn DR, Lin C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Med* 1986; 80: 827-30.
- 16- Bonten MJM, Gaillard CA, vanTiel FH, Smeets HGW, van der Geest S, Stobberingh EE. The stomach is not a source for colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* 1994; 105: 878-84.
- 17- Craven DE, Goularte TA, Make BA. Contaminated condensate in mechanical ventilator circuits-risk factor for nosocomial pneumonia? *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 625-8.
- 18- Craven DE, Connolly MG, Lichtenberg DA, Primeau PJ, McCabe WR. Contamination of mechanical ventilators with tubing changes every 24 or 48 hours. *N Engl J Med* 1982; 306: 1505-9.
- 19- Dreyfuss D, Djedaini K, Weber P. Prospective study of nosocomial pneumonia and of patient and circuit colonization during mechanical ventilation with circuit changes every 48 hours vs no change. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 738-43.
- 20- Tisi GM. Preoperative evaluation of pulmonary function: validity, indications and benefits. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 293-310.
- 21- Cain HD, Stevens PM. Preoperative pulmonary function and complications after cardiovascular surgery. *Chest* 1979; 76: 130-5.
- 22- Eickhoff JC. Pulmonary infections in surgical patients. *Surg Clin North Am* 1980; 60: 175-83.
- 23- Garibaldi RA, Bitt MR, Coleman ML. Risk factors for postoperative pneumonia. *An J Med* 1981; 70: 677-80.
- 24- Pennington JE, Pier GB, Small GJ. Efficacy of intravenous immune globulin for treatment of experimental *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Crit Care* 1986; 1: 4-10.
- 25- Hector RF, Collins MS, Pennington JE. Treatment of experimental *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia with a human IgM monoclonal antibody. *J Infect Dis* 1989; 160: 483-9.
- 26- Mandelli M, Mosconi P, Langer M, Cigada M. Prevention of pneumonia in an intensive care unit: A randomized multicenter clinical trial. *Crit Care Med* 1989; 17: 501-5.
- 27- Petersdorf RG, Curtin JA, Hoepfich PD, Peeler RN, Bennet LL. A study of antibiotic prophylaxis in unconscious patients. *N Engl J Med* 1957; 257: 1001-9.
- 28- Örtqvist A, Hammers-Berggren S, Kalin M. Respiratory tract colonization and incidence of secondary infection during hospital treatment of community-acquired pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 725-31.

**YAVAŞ REZORBE OLAN
VE
YİNELEYEN PNÖMONİLER**

Prof. Dr. Atila AKKOÇLU
Dr. Oğuz KILINÇ

Yavaş rezorbe olan pnömoniler

Yavaş rezorbe olan ve yineleyen (Rekürren) pnömoni kavramları kliniklerde zaman zaman karşımıza çıkan ayrı klinik antitelerdir (1).



Pnömonilerin büyük bir kısmında 4 hafta içerisinde rezolüsyon olur (2). Pnömonili hastalarda radyolojik iyileşme beklenen şekilde olmadığı zaman klinisyenler zor ve karışık bir durumla karşı karşıya kalırlar (3).

Yavaş rezorbe olan pnömoni için değişik tanımlar kullanılmaktadır; birçok yazar akciğer lezyonlarının 4 hafta içerisinde düzelmemesini yavaş rezorbe olan pnömoni olarak değerlendirirler (1,4). Diğer bazı yazarlar ise tanımı daha kapsamlı yapmaktadırlar. Bunlara göre; en az 10 günlük antibiotik tedavisinden sonra, uygun sürede

rezolüsyon olmaması olarak tanımlamışlardır (5). Uygun sürenin ne olduğu belirtilmemekle birlikte genellikle 4 haftalık süre kabul edilmektedir.

Kirtland ve Winterbauer ise semptomatik iyileşme gösteren, immunitesi tam olan hastalarda iki haftada %50'den az 4 haftada ise tam olmayan radyolojik iyileşmenin bulunmasını, yavaş rezolüsyonlu pnömoni olarak tanımlamışlardır (1). Bu tanımlamalar yavaş rezorbe olan pnömoni için uygundur ve birbirini kapsamaktadır. Grafi 1, 2, ve 3 rezolüsyonu gecikmiş pnömonilere örnektir.

Yavaş rezolüsyonlu bir pnömoni ile karşı karşıya kalmak bir dizi soruya yolaçmaktadır:

a- Pnömoni uygun olmayan bir şekilde yavaş mı rezolüsyon göstermektedir?

b- Antimikrobik tedavi uygun mudur?

c- Bozulmuş konakçı savunması veya antimikrobik direnç faktörleri soruna katkıda bulunmakta mıdır?

d- Pnömoniyi taklit eden başka bir sorun mu vardır? (3).

Birçok faktör enfeksiyöz pnömoninin rezolüsyonu için geçmesi gereken süreyi etkileyebilir. Bunlar arasında yaş, immunité, morbiditeye katkısı olabilecek altta yatan hastalıklar, pnömoninin şiddeti, radyolojik olarak pnömoninin yaygınlığı, sorumlu patojenin özellikleri, tedaviye başlama süresi sayılabilir. Bunları tek tek inceleyecek olursak;

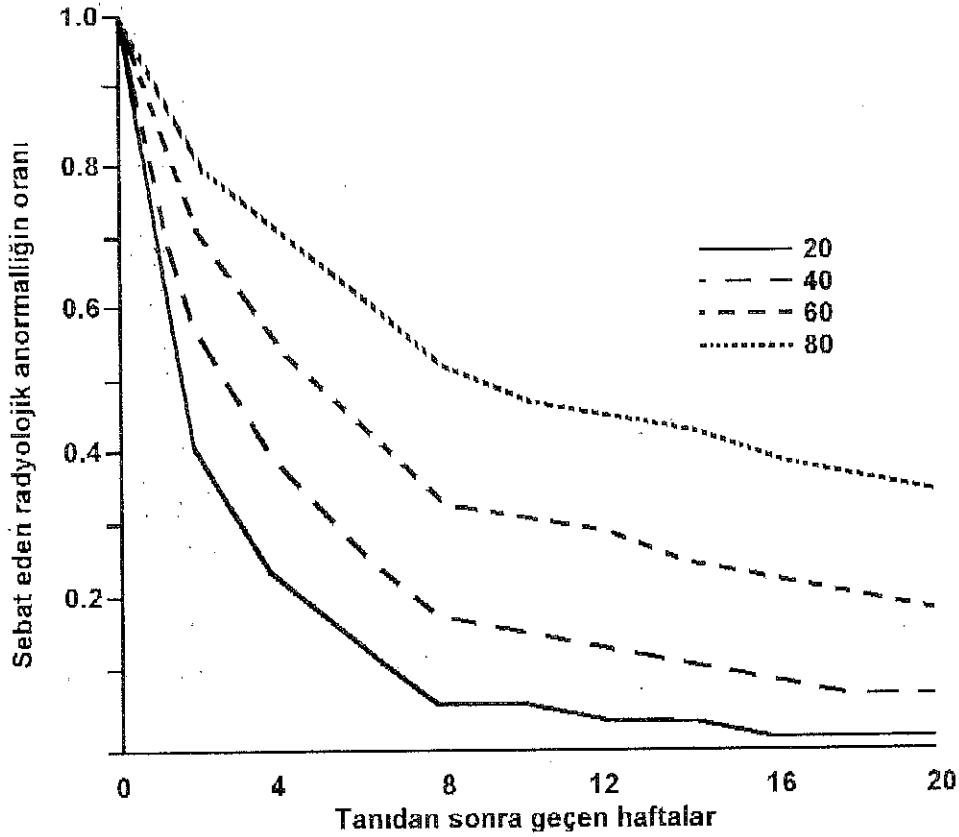
Yaş:

Yapılan değişik çalışmalarda yaş ile pnömoninin rezolüsyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (1,2,3,6,7). Yavaş rezorbe olan pnömoni yaşlıların hastalığı olarak gösterilmektedir (1). İsrail ve arkadaşları Philadelphia hastanesinde yaptıkları çalışmada yaş, rezolüsyonun gecikmesinde en çarpıcı etken olarak saptanmıştır. 50 yaş

altındaki hastaların %6. 6' sında gecikmiş rezolüsyon bildirilirken, 50 yaş üzerindeki hastaların %24. 5' inde gecikmiş rezolüsyon saptanmıştır. Cins ve ırkın rezolüsyon hızını etkilemediği bildirilmiştir.

Van Metre ve arkadaşları 358 olguluk çalışmalarında rezolüsyonun uzama olasılığının yaş ile progressif olarak arttığını bulmuşlardır (1). Boyd ve arkadaşları rezolüsyonu tam olmayan 50 hasta bildirmişler bu hastaların yaklaşık 3/4' ünün 50 yaş üzerinde ve %80' inin erkek olduğunu bulmuşlardır (8). Mittl ve arkadaşları çalışmalarında yaş ile rezolüsyon hızı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (şekil 1) (2).

Yaşlılarda yavaş rezolüsyonun nedenleri açık değildir. Altta yatan hastalık bunun açıklaması olarak kabul edilemez. Çünkü 50 yaş ve üzeri sağlıklı kişilerde de yavaş rezolüsyon görülebilmektedir.



Şekil 1: Rezolüsyon ile yaş ve unilober tutulumun ilişkisi

Konakçı savunmalarının yaşa bağlı bozulmasından kuşkulaniılmaktadır. Akciğer yaşlandıkça elastisitesini kaybeder, trakeal mukusun temizlenme hızı ve öksürüğün gücü azalır, solunum kasları zayıflar. Sigara içimi hava yolu obstrüksiyonu yaptığı ve mukosilier klirensi azalttığı için bozulma daha da belirginleşebilir (1).

Yaşlılarda, fagositik fonksiyon genellikle iyi korunmuş olmasına rağmen nötrofil göçü ve T lenfosit aracılığı ile olan immun yanıtlar sıklıkla bozulur. Hayvan çalışmaları da, alveolar makrofaj fonksiyonunun kalitatif ve kantitatif yönden yaşla ilişkili olarak bozulduğunu göstermiştir. Bunun yanında yaşlılarda humoral yanıtta da bozukluklar olabilir (9).

Normal radyolojik rezolüsyon gösteren ve gecikmiş düzelme gösteren hastaların klinik özellikleri arasında az farklılık vardır. Son yüzyıl içerisinde bir dizi araştırma başlangıç semptomlarının tipi ve süresi, fizik bulgular ve laboratuvar veriler dahil olmak üzere farklı klinik özellikler analiz etmişler ve bunlarla pnömoni rezolüsyon hızı arasında ilişki kurmaya çalışmışlardır (1). Bu parametrelerden biri kliniğin akut veya kronik başlamasıdır. Ancak bunun rezolüsyon hızını tayin etmediği saptanmıştır (4,8). İyi çalışılmış diğer bir klinik parametre ateşdir. Ateş, devam eden inflamatuvar bir reaksiyonun göstergesi kabul edilir. Ancak rezorbsiyonu gecikmiş hastaları gösterebilecek bir kriter olmadığı belirtilmektedir (10).

Toplum kökenli pnömonisi olan hospitalize hastaların alındığı bir çalışmada, hızlı klinik düzelmeye rağmen (≤ 3 gün) hastaların %37'sinde akciğer grafilerinin ya hiç düzelmediği ya da bir haftada daha da kötüleştiği gösterilmiştir (11).

Rezolüsyon hızını gösteren bir kriter olarak lökosit (BKH) sayısında değerlendirilmiştir. Pnömokoksik pnömoni çalışmalarında lökopeni, artmış mortalite hızı ve yavaş rezolüsyonla korelasyon göstermiştir. Granülosit eksikliği yüzey fagositozunun azalmasına bağlı daha yavaş bakteriyel eliminasyona yol açması nedeni ile önemlidir (1).

Normalde tip 2 pnömosit, tip 1 pnömosite transforme olarak epiteliyal bütünlüğün korunmasını sağlar. Bu transformasyonun inhibe

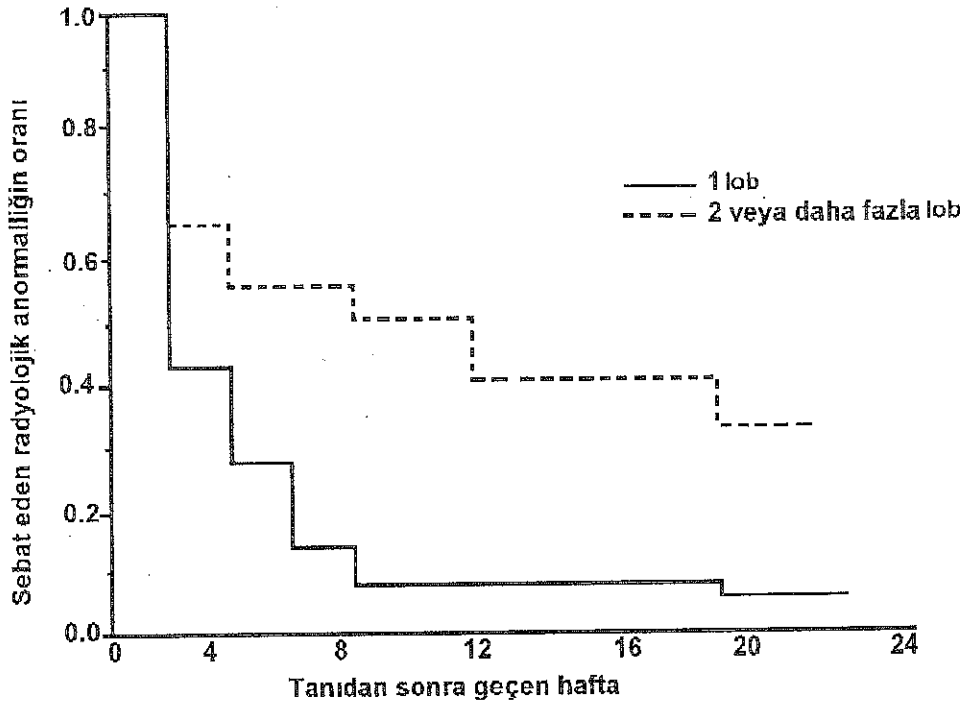
olduğu kişilerde oluşan pnömokoksik pnömonilerin geç rezorbe olduğuda gösterilmiştir (1).

Radyoloji:

Radyografik rezolüsyonun hızı başlangıçtaki tutulum derecesi ve radyolojik bozulmanın varlığına bağlıdır. Radyolojik bozulma, tedavi sırasında aynı lob içerisinde veya diğer loblara gölgelerin yayılması, plevral sıvı gelişmesi veya akciğer volümünde progresif azalma olarak tanımlanır (1).

Mac Farlane ve arkadaşları ilk 1-2 hafta içerisinde radyolojik bozulma olan hastalarda geçikmiş rezolüsyonun daha fazla geliştiğini bildirmişlerdir (12).

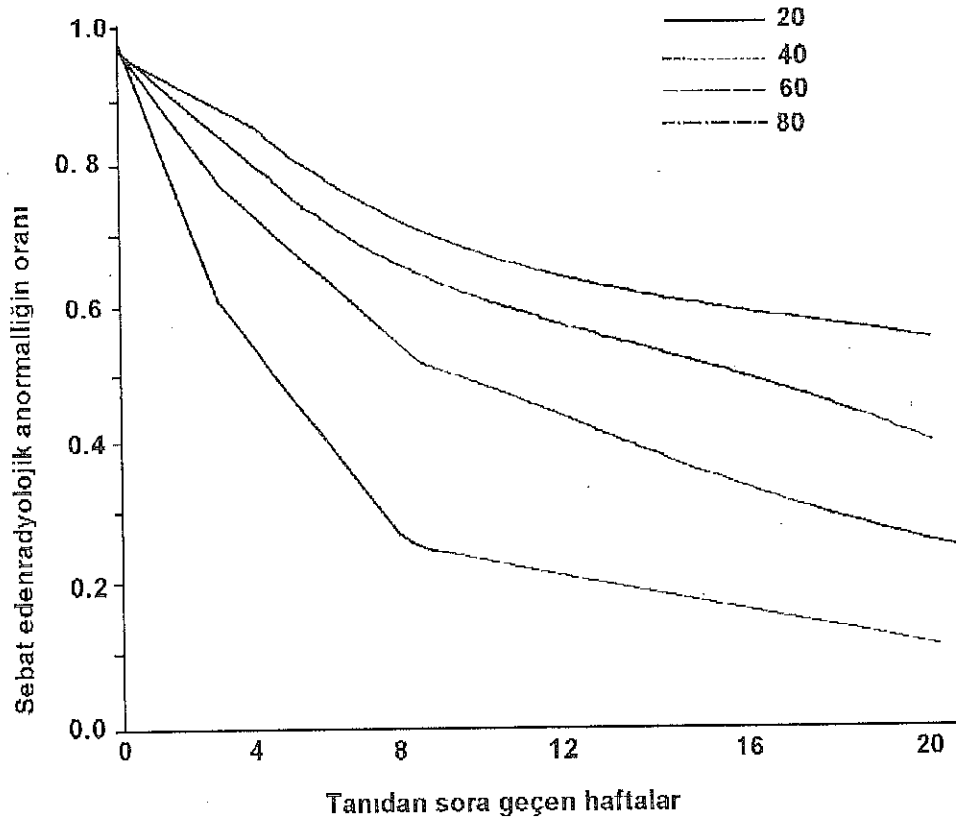
Multilobar tutulumun, yüksek mortalite hızı ve geç rezolüsyonla ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (1,2). Mittle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda multilobar tutulumu olan hastalarda lezyonun daha geç rezorbe olduğu gösterilmiştir (şekil 2,3) (2).



Şekil 2: Rezolüsyon ile lob tutulumu arasındaki ilişki

Kirtland ve Winterbauer ise, alt lob pnömonilerinin normal rezolüsyon gösterdiğini, yavaş rezolüsyon gösteren infiltrasyonlarda üst ve alt loblar arasındaki oranın birbirine eşit olduğunu bildirmektedirler (1).

Boyd'un çalışmasında yavaş rezolüsyon açısından sağ akciğer daha riskli gibi görünmektedir (8). Bunun sağ üst lobun anormal vasküler yapısı ve lenfatik drenajı nedeni ile olduğunu söyleyen yazarlar vardır. Ancak neden sağ üst lobun fazla tutulduğu konusu bilinmemektedir (1).



Şekil 3: Rezolüsyon ile yaş ve multilober tutulumun ilişkisi

Rezolüsyon sonunda oluşabilecek radyolojik paternler, örneğin fibrosis, kontraksiyon ve buna bağlı volüm kaybı akciğer neoplazmları, pulmoner enfarktüs, akciğer tüberkülozu başta olmak üzere diğer akciğer hastalıklarını taklit edebilir ve klinik tanıyı karıştırabilir. Bu radyolojik paternler pnömoninin akut fazını takiben inflamatuvar eksüdanın organizasyonu sonucu oluşan skar nedeni ile gelişebilir.

Bakteriyoloji:

S. pneumoniae toplum kökenli bakteriyel pnömoninin en sık nedenidir ve yavaş rezolüsyonlu pnömonilerin çoğundan sorumludur. Goodman ve Rogers' ın yavaş rezolüsyonlu infiltrasyonları olan 209 hastayı içeren serisinde etken saptanabilen 127 pnömoninin 41' inde etken olarak pnömokoklar saptanmıştır (13). 139 olguluk başka bir çalışmada 78 hastada (%56) patojen olarak *S. Pneumoniae* bulunmuştur (1).

Pnömokokkal bakteriyeminin radyografik infiltrasyonun sebat etme şansını arttırdığı tekrar tekrar gösterilmiştir. Bazı çalışmacılar yaptıkları çalışmalarda bakteriyemik grupta radyolojik bozulmanın daha sık olduğunu rezolüsyonun daha yavaş olduğunu, rezidüel atelektazi ve plevral dansitelerin daha fazla olduğunu göstermişlerdir (12). Pnömokokların spesifik kapsüler serotiplerinin rezolüsyon hızı ile ilişkisi bulunmamıştır (1).

Tedaviye rağmen lejyonella enfeksiyonu pnömokok enfeksiyonlarına göre daha sık radyolojik bozulma gösterir. Mac Farlane ve ark. lejyonella ile enfekte hastaların %65' inde, bakteriyemik pnömokoksik pnömonili hastaların %52' sinde, nonbakteriyemik pnömokoksik pnömonili hastaların %26' sinda radyolojik bozulma bildirmişlerdir (7,12).

Gecikmiş rezolüsyon genellikle radyolojik bozulmayı takip ettiği için lejyonella enfeksiyonlarında gecikmiş rezolüsyon daha sıktır. Lejyonella enfeksiyonlarında ortalama rezolüsyon süresi oldukça uzundur. Yapılan bir çalışmada 10 hafta süresince takip edilen lejyonella pnömonili hastaların sadece %50' sinde akciğer grafisinin normal olduğu rezolüsyon süresinin 6-12 aya kadar uzayabileceği bildirilmektedir (1,2). Rezolüsyonu geciken pnömonilerde ortalama rezolüsyon süresi 36 (22-47gün) gündür (7).

Mikoplazma pnömonisinde ise rezolüsyon süratli olmaktadır. Bu enfeksiyonun genç popülasyonda daha sık olması, multilobar tutulumuna rağmen rezolüsyonda gecikmeye neden olmamaktadır. Akciğer

filmlerinin % 40' ı 4. haftada, %90'ı 8. haftada tamamen normale dönmektedir (1). Bu rezolüsyon hızı pnömokoksik pnömonili genç hastalarinkine benzerlik göstermektedir.

Chlamydia psittaci pnömonisinin rezolüsyonu genellikle mikoplazma enfeksiyonlarından daha yavaş, lejyonella pnömonilerinden daha hızlıdır.

Stafilococcus aureus tüm yavaş rezolüsyonlu bakteriyel pnömonilerin %10'undan sorumludur (13). Sık apse formasyonu nedeni ile yavaş rezolüsyon oluştuğu bildirilmektedir (8).

Gram negatif basiller (*H. influenza*, *Klebsiella*) nadiren yavaş rezolüsyona neden olurlar (1).

Anaerobik patojenlere bağlı pnömonilerde komplikasyon yoksa yavaş rezolüsyon genelde oluşmaz.

Altta yatan hastalıklar:

Pnömonili hastalarda aynı zamanda altta yatan bir hastalık sözkonusu ise rezolüsyonun gecikme olasılığı yüksektir. Rezolüsyonu gecikmiş 189 hastalık bir çalışmada hastaların %96' sında altta yatan bir hastalık bulunmuştur. Amfizem, kronik bronşit, pnömokonyoz ve astma en sık saptanan nedenlerdir. Bronş kanseri sadece 4 olguda saptanmıştır. %31' inde yağ aspirasyonuna bağlı lipoid pnömoni gibi nonpnömokoksik bir enfeksiyon veya non enfeksiyöz bir neden bulunmuştur. Pnömokoksik olayın kendi komplikasyonları (Plevral efüzyon, akciğer apsesi) %23 olguda rezolüsyonun uzamasına neden olmuştur (1).

Kronik akciğer hastalığı deprese olmuş öksürük ve azalmış mukosilier transport nedeni ile mukus klirensini bozarak yavaş rezolüsyona zemin hazırlayabilir. Azalmış lokal bağışıklık, artmış orofarengial ve alt solunum yolu kolonizasyonu da diğer faktörlerdir.

Sigara mukus hacminde artışa neden olarak, humoral ve hücrel immun yanıtı değiştirerek bu sorunları potansiyelize eder. Sigara aynı zamanda *streptococcus pneumoniae*'nin bukkal hücre bağlantısını da artırır (14). Ayrıca kronik akciğer hastalığı olan hastalar sıklıkla konakçı savunmasını bozabilen, beslenme bozukluğuna sahiptirler bu da rezolüsyon gecikmesinin bir nedeni olarak değerlendirilebilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı' (KOAH) ndan sonra gecikmiş rezolüsyonla en fazla ilişkisi olan hastalıklar diabet ve kalp yetmezliğidir. Kalp yetmezliğinin tıbbi tedavisi de akciğer fonksiyonunu bozabilir. Örneğin kalsiyum kanal blokerleri fagositleri bozar, farelerde digoksinin pnömokokların alt solunum yolundan klirensini azalttığı gösterilmiştir (1).

Alkolizm de yavaş rezolüsyonlu pnömoni ile ilişkilidir. Alkol nötrofil göçünü ve fonksiyonunu inhibe eder (10,13).

İmmun süpresyon:

Yaşlılık beslenme bozukluğu gibi immunosüpresyona sebep olan durumlar dışında AIDS veya önceki ilaç tedavisi gibi faktörlerde pnömoninin geç rezolüsyona uğramasına neden olabilirler.

Antimikrobiyal ajana direnç:

Antimikrobiyal ajana direnç başlangıçta olabilir veya tedavi esnasında gelişebilir. Ya da tedavi sırasında süper enfeksiyon olabilir (6).

Tedaviye başlama süresi:

Yavaş rezolüsyonlu pnömoni, dikkatli değerlendirme ve sabır ister. Etkili antibiyotiklerin başlamasını izleyerek enfeksiyöz semptomlar genellikle hızla gerilerken, radyolojik silinme görülmez. Bu olgularda uzun antibiyotik kürlerinin, radyolojik rezolüsyonu hızlandırdığı konusunda kanıt yoktur. Bununla beraber antibiyotiklere çabuk başlanması, uzamış rezolüsyonu önleyebilir. Antibiyotik başlanmasındaki

gecikme ile uzamış rezolüsyonun yüksek insidansı arasında korelasyon bulunduğunu belirten çalışmalar da vardır (1).

Bir enfeksiyon uygun şekilde rezolüsyon göstermiyorsa ve belirtilen faktörlerin hiçbiri yoksa lokal obstrüksiyon veya non enfeksiyöz bir problem düşünülmelidir (1,2,3,6). Fiberoptik bronkoskopi (FOB) veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile ileri değerlendirme yardımcı olabilir (1,6).

Yavaş rezorbe olan pnömonileri taklit eden non enfeksiyöz patolojilerin başında pulmoner emboli, bronş karsinomu yer almaktadır (Tablo 1).

Ayrıncı tanıya giren bu hastalıkları birbirinden ve yavaş rezolüsyona uğrayan pnömonilerden ayrıncı tanısında FOB, BI, VQ sintigrafileri sıklıkla kullanılır (Tablo 2).

Rezolüsyonu olmayan pnömonili hastaların değerlendirilmesinde yeni görüşler:

Tanısal yaklaşım her hastaya göre olmalı ve basit bir algoritme indirgenmemelidir (3). Düzelmeyen hastalarda veya gerçekten kötüleşen hastalarda, hastanın yeniden değerlendirilmesi, nonenfeksiyöz sürecin belirtilerinin araştırılması, antimikrobiyal direnç veya tanınmamış immunosüpresyonun araştırılması önemlidir (1).

Mikrobiyolojik tetkikler yenilenmeli daha yaşlı hastalarda kardiyak problemlerin gözden kaçmaması için EKG ve enfeksiyöz komplikasyonlar için akciğer grafisi tekrarlanmalıdır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) tanıya katkıda bulunabilir (3). Elde edilen materyallerin mikrobiyolojik kültürleri, serolojik çalışmaları rutin ve az rastlanan mikroorganizmalar için yeniden yapılmalıdır. BAL, TBB, protected fırça ile gereğinde VATS veya mini torakotomi gibi invaziv yöntemler tanı algoritmine girebilir (3,6).

Nadir durumlarda açık akciğer biyopsisi endikedir. Biyopsi materyalleri tutulan bölgeden alınmalı ve hem kültür hem histolojik tetkikleri için yeterli miktarlarda olmalıdır. Genelde 2x2x2 cm boyutlarında materyal yeterli olmaktadır. Klinisyen operasyon öncesinde cerraha olası tanılar hakkında bilgi vermelidir. Kültürler cerrahi ile elde edilen materyaller özelliğini kaybetmeden yapılmalıdır. Aksi takdirde morbiditesi yüksek bir girişim boşa gitmiş olur (6).

Yineleyen (Rekürren)pnömoni

İlk kez 1969'da Winterbauer ve arkadaşları John Hopkins hastanesindeki deneyimlerine dayanarak, konuyu gerçekçi olarak ele almışlardır (15,16).

Rekürren pnömoni önceki infiltratların tamamen kaybolduğu radyolojik düzelme ile ayrıldığı veya en az bir aylık asemptomatik aranın olduğu 2 veya daha çok pulmoner enfeksiyona denir (16,17).

Rölaps (nüks) gösteren pnömoni ise, aynı organizma ile kişinin tekrar tekrar pnömoni olmasıdır (1).

Rekürren pnömoni insidansını saptamak zordur. Az sayıda olgu değerlendirmesi vardır (17). Olgulara bakıldığında rekürren pnömonin sıklığının az olmadığı düşünülebilir. Bazı yayınlarda sıklığın 15 yaş altı bireylerde %15, 15 yaş üstü bireylerde %7. 6 olduğu belirtilmektedir (1).

Pnömoni atağının lokal direnci bozarak rekürrense zemin hazırladığı öne sürülmektedir. Ancak rekürren pnömonilerin değişik suşlarca oluşturulduğunu belirten yazarlar da vardır (1).

Rekürren epizodlar arasında geçen süre 4 hafta ile 12 yıl arasında değişir. Genelde rekürrenslerin çoğu primer enfeksiyondan 2-4 yıl sonra görülür. Rekürren enfeksiyonların toplam sayısı arttıkça interval kısalır (17). Rekürren pnömoniler ile ilişkili olarak pulmoner, kardiyak, immünolojik kolaylaştırıcı faktörler akla gelmelidir (Tablo 3) (15).

Rekürren pnömoni tanısı ayrıntılı anamnez ve fizik bakı ile başlar. Eğer nedeni bu şekilde anlaşılamaz ise serum immunglobulinleri ve alt grupları ölçülebilir, toraks BT, bronkoskopi, kontrastlı ve baryumlu incelemeler, solunum fonksiyon testleri yapılır. Hastanın hücresel immun fonksiyonları araştırılır (1,16).

Tüm bakteriler rekürren pnömoniden sorumlu olabilir. Henüz altta yatan patolojiler ve bakteriler arasındaki özgül ilişkiler bilinmemekle birlikte bu konuda bazı yorumlar yapılabilmektedir. Örneğin tekrarlayan aspirasyonlara sekonder rekürren pnömoniler, genellikle anaerobik orofarengial flora tarafından oluşmaktadır. KOAH'lı olgularda pnömokok, *Haemophilus influenza*, *B. catarrhalis* ve *Legionella pneumophila* en sık rekürren pnömoni etkenleridir (1).

Bazen izole edilen mikroorganizmalar altta yatan immun sistem anormalliği tanısında yardımcı olabilirler. Örneğin *Nocardia*, *Serratia marcescens*, *Aeromonas* türlerinin saptanması kronik granülomatöz hastalığı düşündürülebilir (1).

Non rekürren pnömonilerde olduğu gibi rekürren pnömonilerde de en sık izole edilen etken *pnömokok*tur. Bir çalışmada %79 oranında izole edildiği bildirilmektedir (1).

Diğer sık rastlanan etkenler *Klebsiella*, *H. influenza*, *Stafilokoklar*, *alfa ve beta hemolitik streptokok*'lardır. *Nonstreptokokkal* enfeksiyonlar genelde alkoliklerde oluşur. En sık altta yatan hastalık alkolizm olarak saptanmıştır (1).

Radyoloji

Radyolojik görünüm, etiyojiye göre değişir. Lokal bronşiyal obstrüksiyonlar genelde aynı lokalizasyonda rekürren pnömoniye neden olurlar (15).

Genellikle rekürrens değişik lokalizasyonlarda olur ve unilobar olarak görülür. Sağ akciğer 2 kat daha fazla etkilenir ve alt loblar daha sık olarak olaya katılırlar (1).

Tedavi ve Prognoz:

Klasik pnömoni tedavisi yanında altta yatan hastalığın tanınması ve buna yönelik tedavi de gerekir. Rekürren pnömonilerin mortalitesi ilk pnömoni atağına göre düşüktür. Ortalama %22.6 olarak bildirilmektedir (1,15,17).

TABLO 1 Yavaş Rezorbe Olan Pnömonileri Taklit Eden Nonenfeksiyöz Hastalıklar

Pulmoner emboli	Hipersensitivite pnömonitisi
Konjestif kalp yetmezliği	Sistemik nekrotizan vaskülitler
Bronş karsinomu (Öz. Bronkoalveolar kanser)	ABPA
Pulmoner lenfoma	Alveolar hemoraji sendromları
İlaca bağlı veya toksik pnömonitis	Pulmoner alveoler proteinozis
BOOP	Kollagen vasküler hastalık (Öz. SLE)
Kronik granülamatöz hastalıklar (Sarkoidoz)	Eosinofilik pulmoner sendromlar
	- Akut eosinofilik pnömoni
	- Kronik eosinofilik pnömoni

TABLO 2. Nonenfeksiyöz Nedenlerin Ayırıcı Tanısında Sık Kullanılan Yöntemler

	PE	KKY	BK	PL	İP	Sar.	BOOP	EPS	ABPA	HP	AHS	SNV	AP
V/Q	+												
Klinik	+	+			+		+	+				+	
BT			+			+		+					
FOB			+	+	+	+	+	+		+			+
BAL													
TBB													
IE				+									
Marker				+									
DLCO					+								
Anti. Cev.							+						
Per. Eos.								+					
IgE								+	+				
Deri testi									+				
SPE									+				
Etken iz.									+				
GBM antikor											+		
Böb. Biopsisi												+	
Açık Akc biopsisi							+				Kontre nd.		

Kısaltmalar:**V/Q:** Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi**PE:** Pulmoner emboli**KKY:** Konjestif kalp yetmezliği**BK:** Bronş karsinomu**PL:** Pulmoner lenfoma**İP:** İlaça bağlı pnömonitis**Sar:** Sarkoidoz**BOOP:** Bronşiolitis obliterans organize pnömonisi.**EPS:** Eosinofilik pulmoner sendrom**ABPA:** Allerjik bronkopulmoner aspergilloz**HP:** Hipersensitivite pnömonisi**AHS:** Alveolar hemoraji sendromları**SNV:** Sistemik nekrotizan vaskülit**AP:** Alveolar proteinozis**İE:** İmmun elektroforez**Per. Eos. :** Periferik eosinofili**SPA:** Spesifik presipitan antikor**TABLO 3. Tekrarlayan (rekürren) Pnömoni ile İlişkili Durumlar****Solunumsal nedenler**

KOAH, kistik fibrozis, bronşektazi, lokal bronş darlığı (yabancı cisim, amiloid, bronş kanseri), alveolar proteinozis, trakeobronkomegali, organize pnömoni ile birlikte bronşiolitis obliterans (BOOP), bronkopulmoner sekestrasyon, bronkojenik kist, immotil silia sendromu, eosinofilik pnömoni.

İmmun nedenler

Hipogamaglobulinemi, disgamaglobulinemi, AIDS, hiperimmunoglobulin E sendromu, konjenital hücresef immunite fonksiyon bozukluğu sendromları, diğer immün nedenler, hipersensitivite pnömonileri, Behçet hastalığı.

Maligniteler

Farinks kanseri, larinks kanseri, ösefagus kanseri, lösemi, lenfoma, multipl myeloma, kanser kemoterapisine bağlı kemik iliği baskılanması, radyoterapi ile akciğer savunmasının baskılanması

Kardiyak nedenler

Akciğer ödemi ile birlikte konjestif kalp yetmezliği, atriyal septal defekt

Gastrointestinal nedenler

Trakeoösefagal veya bronkoplevral fistüller, ösefagus divertikülü, gastroparezi, gastroösefagal reflü (Nadiren)

Nörolojik nedenler

Kortikobulber hastalıklar, myasteneni, epilepsi, diğer nöromusküler hastalıklar

Çeşitli nedenler

Orak hücreli anemi, diyabet, kronik böbrek yetmezliği, kifoskolyoz, alkolizm, İV ilaç alışkanlığı

İdiyopatik nedenler

Weber Christian Hastalığı (Pannikülit), sarkoidozis, altta yatan hastalık saptanamaması.

KAYNAKLAR

- 1- Kirtland Sh, Winterbauer RH. Slowly resolving, chronic and recurrent pneumonia. Clinics in Chest Medicine 1991; 12 (2) : 303- 318
- 2- Mittl RL, Schwab RJ, Duchin JS, Goin JE, Albeida SM, Miller WT. Radiografic resolution of community- acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 630-635
- 3- Orens JB, Sitrin RG, Lynch JP. The approach to nonresolving pneumonia. Medical Clinics of North America 1994; 78: 1143- 1172.
- 4- Corley DE, Winterbauer RH. Infectious diseases that result in slowly resolving and chronic pneumonia. Semin Respir Infec 1993; 8: 3-13.
- 5- Fein AM, Feinsilver SH. The approach of nonresolving pneumonia in the elderly. Semin Respir Infect 1993; 8 : 59-72.
- 6- Campbell GD, Overwiev of community- acquired pneumonia (prognosis and clinical featurş). Medical Clinicals of North America 1994; 78: 1035-1047.
- 7-Konya T, Kayık A. Yavaş rezorbe olan pnömoni (3 olgu nedeni ile). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ABD 20. yıl Akciğer Günleri kongre kitabı (Baskıda)
- 8- Boyd DHA. Failure of resolution in pneumonia. Br J Dis Chest 1975; 69: 259-266
- 9- Scwab R, Weksler ME. Cell biology of the impaired proliferation of T cell from elderly humans In: Goidl EA (Ed). Aging and the immune response: Cellular and humoral aspects. New York: Marcel Dekker 1987: 67-80.
- 10- Jay SJ, Johanson WJ, Pierce AK. The radiografic resolution of streptococcus pneumoniae pneumonia. N Eng J Med 1975; 293: 798-801.
- 11- Graham WG, Bradly DA. Efficacy of chest physiotherapy and intermittent positive-pressure breathing in the resolution of pneumonia. N Eng J Med 1978; 299: 624-627.
- 12- Mac Farlane JT, Miller AC, Smith WVH. Comparative radiografic features of community-acquired Legionnaires disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia and psittacosis. Thorax 1984; 39: 28-33.
- 13- Goodman JS, Rogers DE. Poorly resolving pneumonias In: Barandes JA (Ed). Diagnostic approaches to presenting syndromes. Baltimore: Williams and Wilkins 1971: 403-441.
- 14- Roman AS, Swinburne AJ, Fedello AJ, Pneumococcal adherens to buccal epithelial cells of cigarette smokers. Chest 1983; 83: 23-27.
- 15- Gebbert EF. Recurrent pneumonia. Chest 1990; 98: 739- 745.
- 16- Uçan ES. Klinik açıdan pnömoniler. In: Kocabaş A (Ed) : Solunum hastalıkları tanı ve tedavisi (Baskıda)
- 17- Khokkar N. Recurrent pneumonia in an elderly patient. Hosp Practice 1983; 18: 157-158.

**İMMUNSUPRESYON
VE
AKCİĞER**

Prof. Dr. Eyüp Sabri Uçan

"Tıbbiye hocaları öğrettiklerinin yarısının gerçek olmadığını ve anlatılmaması gerektiğini bilirler; izici olan bunun hangi yarısı olduğunu bilinmemesidir."
C.S.Burvell

İmmünespresif hasta popülasyonunda artma son 20 yılda ortaya çıkmıştır. Önceki yıllarda sadece onkologların ilgi alanı olan ve altında yatan hastalığın komplikasyonlarından önce hastanın ölümüne neden olduğu bu grup hastalar günümüzün problemidir. Kanseri hastaların uzun süreli sağ kalımları, kullanılan immün supresif ilaçların çeşitliliği ve etkinliği, AIDS, transplantasyonların yaygın uygulanımı sonucunda normal bireylerde hiç görülmeyen fırsatçı enfeksiyonlar, normallerde kolaylıkla tedavi edilebilen çok iyi bilinen organizmaların çok farklı ve ağır seyri, olası tanı spektrumunda önceden tahmin edilemeyecek nadir nonenfeksiyöz patolojiler, sekonder kanserler hekimin karşısına çıkmıştır. Kanseri hastaların etkili kemoterapotiklerle daha uzun sağ kalımları, transplantasyonlarla fonksiyonlarını yitirmiş ve ölümün kaçınılmaz olduğu olgularda yeniden yaşama dönme umudu yeşermiştir. Ancak tüm bu gelişmeler bağışıklık sisteminin baskılanması adına olmaktadır ve bedeli öyle görünmektedir ki sanıldığından/umulduğundan daha yüksektir. Başlangıçta başarı gibi görünen kazanımlar bu süreçte giderek başarısızlığa dönüşmektedir.

Ortaya çıkan tablo "Jurassic Park" filmini anımsatmaktadır: başlangıçta herşey kontrol altındadır. Ancak kontrol altında tutulduğu düşünülenler, kontrol altında tutulardan daha az güçlü yada daha az zeki değillerdir. Sonuçta bir anda engeller ortadan kalkar ve çağlar öncesinden gelen yaratıklarla insanlar başbaşa kalırlar. Sonuç tam bir felakettir.

Kitabın bu bölümü başarısızlığın nasıl başarıya dönüştürülebileceğinin arayışını yansıtmaktadır. Başarıya giden yolda temel kazanımlar olası patolojileri çok iyi tanımlamak, tanısal metodoloji konusunda bilgilenmek ve eş güdümdür. Bu hasta grubunu izleyen çok sayıda hekim grubu vardır: onkologlar, nefrologlar, cerrahlar, göğüs hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları uzmanları.. Hastanın yaşayabilmesi ancak bu gruplar arasında eşgüdüm, multidisipliner yaklaşımlara ve "takım olma / ekip bilincine" bağlıdır.

**NÖTROPENİK ATEŞ
VE
AKCİĞER**

Doç. Dr. Murat Akova

Genel Bilgiler

Periferik kanda polimorfonükleer lökositlerin (PNL) ve bant nötrofillerin mutlak değerinin $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesiyle karakterize nötropeni, kanser ve diğer immunosüpresif hastalığı olan kişilerde ciddi enfeksiyonların gelişmesine zemin hazırlar. Bu enfeksiyonlar, etkin ve süratli bir şekilde tedavi edilmedikleri takdirde hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açarlar (1,2). Mutlak PNL sayısı $0-100/\text{mm}^3$ arasında olduğunda ise ciddi enfeksiyon ve bakteriyemi görülme sıklığı çok yükselmektedir (2). Nötropenin derecesinin yanısıra, devam süresi de enfeksiyon riski açısından önem taşımaktadır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır enfeksiyon atakları gözlenmektedir. Kanserli hastalara primer hastalıklarının tedavisi amacıyla verilen sitotoksik tedaviler bu hastalarda bir yandan gastrointestinal sistem mukozasının bütünlüğünün bozulmasına neden olarak, mikroorganizmaların buradan invazyonunu kolaylaştırırken, öte yandan da hastalarda hümmoral ve hüccresel immünitenin zayıflamasına neden olarak enfeksiyonlara eğilim oluşturur (3). Kemoterapinin yanısıra hastalara uygulanan intravenöz, üretral kateterler, endotrakeal entübasyon gibi invaziv işlemler de konakçı savunma mekanizmalarını zayıflatarak enfeksiyon riskini artırır. Nötropenik hastalarda enfeksiyon nedeni mikroorganizmaların en önemli kaynağı hastalann endojen floralardır. Hastaneye yatan hastaların önemli bir kısmı yatışı izleyen ilk bir hafta içinde hastane mikroflorasındaki mikroorganizmalarla kolonize olurlar. Bu kolonizasyon altta yatan hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artar (4). Özellikle ağız boşluğu, farinks, hipofarinks ve üst solunum yolları mukozasındaki kolonizasyon aspirasyon sonucu hastanede gelişen pnömonilerin etyolojisini belirlemede önemli rol oynar (5).

Nötropenik hastalardaki fatal enfeksiyonların yarıdan çoğu bakteriyel kökenlidir (3,4,6). 1980'li yıllardan başlayarak günümüze dek geçen süre içinde gram-pozitif mikroorganizmaların enfeksiyon etkeni olma sıklığı giderek artmaktadır (7). Bu durumun başlıca nedenleri arasında hastalarda kalıcı intravenöz kateterlerin artan oranlarda

kullanımı ve başlangıçtaki empirik tedavi rejimlerindeki antibiyotiklerin çoğunun gram- pozitiflere zayıf etki göstermesi sayılabilir (8).

Nötropenik Hastalarda Febril Pnömonitis Sendromu

Nötropenik bir hastada ateşle birlikte akciğerlerde patolojik tutulum görülmesi "febril pnömonitis sendromu" olarak adlandırılmaktadır. İmmün süpresif hastalarda pulmoner enfeksiyonların mortalite ve morbiditeye katkıları çok fazladır. Ateşli nötropenik hastaların en az % 75'inde akciğerlerde patolojik tutulum olduğu ve ölenlerin yapılan otopsilerinde % 90'dan fazla sıklıkta pulmoner enfeksiyona işaret eder bulgular saptandığı bildirilmiştir (9). Ağır nötropeni ve kanseri olup da bu nedenle ölen hastaların otopsilerinin yarısından fazlasında klinik olarak saptanamamış ve bu nedenle de yeterince tedavi edilmemiş pnömoni bulunmuştur (2). Yoğun kemoterapi alan lenfomalı hastalarda akciğerler ciddi enfeksiyonun ortaya çıktığı başta gelen organlardandır (10). Akut lösemisi relaps gösteren hastalarda her 60 günde bir pnömonik atak gelişme riski olduğu gösterilmiştir (11). Enfeksiyon dışı nedenlerle akciğerlerinde lezyonu olan ve 72 saatten uzun süreli entübasyona maruz kalan hastalarda sekonder enfeksiyon gelişme riski çok yüksek olup, bu durum sıklıkla hastaların kaybına neden olmaktadır. Hastaneye yatışından sonraki 72 saat içinde PaO₂ değeri 50mmHg'den az olan, steroid alan ve mekanik ventilasyona gerek gösteren immünsüpresif ve pnömonili hastalarda mortalitenin %100'e yaklaştığı gösterilmiştir

Nötropenik hastalarda febril pnömonitis sendromunun önemi sadece yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmasından ibaret değildir. Bu hastalarda ağır immünosüpresyon ve nötropeni nedeniyle klinik bulgular çoğu kere silik olarak ortaya çıkmaktadır. Tanı konulabilmesi için invaziv işlemlere sıklıkla başvurmak gerekebilir. Ancak altta yatan hastalığın ağırlığı nedeniyle bu tür invaziv işlemleri tolere edemeyen veya yapılan girişimlere karşın spesifik tanı

konulamayan hastalarda empirik tedavi yöntemlerine başvurulması çoğu kere bir zorunluluk teşkil eder.

Febril pnömonitis sendromu olan nötropenik ateşli hastalarda klinik tablodan % 75-90 oranında enfeksiyon sorumludur. Enfeksiyon etkenleri oportunistik gram-negatif mikroorganizmalar, funguslar, parazitler, nocardia ve virüsler olabilir. Ancak özellikle ağır immünsüpresyonu olmayan kişilerde görüldüğü üzere normal konakta görülen enfeksiyon etkenleri de (*Streptococcus pneumoniae* gibi) pnömoniye neden olabilir.

Enfeksiyon dışında pek çok neden de benzeri bir tabloya neden olabilir. Tablo 1'de immünsüpresif hastalarda saptanan febril pnömonitis sendromuna yol açan nedenler gösterilmiştir.

Tablo 1. Immünsüpresif hastada pulmoner infiltrasyon nedenleri

Enfeksiyona bağlı	Enfeksiyon dışı	Nedeni bilinmeyen
Bakteriyel <i>S. aureus</i> Gram-negatif bakteriler <i>Legionella</i> spp. <i>Nocardia</i>	Pulmoner ödem Sitotoksik ilaç hasarı Radyasyon pnömonitisi Lökoostazis Lökoaglutinin reaksiyonu	Nonspesifik interstisyel pnömoni
Viral <i>Herpes simplex</i> <i>Adenovirus</i> <i>Varicella zoster</i>	<i>Cytomegalovirus</i> Kanser yayılımı Lösemik hücre lizisi Pulmoner kanama	
Fungal <i>Cryptococcus</i> <i>Aspergillus</i> <i>Mucormycosis</i> <i>Candida</i>		
Mikobakteriyel <i>M. tuberculosis</i>		
Parazitik <i>P. carinii</i> <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>T. gondii</i>		

Handwritten notes in the table:

- ← mlp hastalığının akci. tutulumu
- Sekonder mlp hastalığı

Pulmoner Enfeksiyona Yol Açan Risk Faktörleri

İmmüno-kompromize hastalarda pulmoner enfeksiyonun gelişimini ve türünü belirleyen faktörler, hastadaki immüno-süpresyonun derecesi ve hastanın epidemiyolojik olarak maruz kaldığı enfeksiyon etkenleridir. Konak savunmasındaki bozukluğun türüne bağlı olarak farklı mikroorganizmalar pulmoner enfeksiyona neden olabilirler (Tablo 2). Ancak özellikle erişkin hastalarda pek çok konak savunma mekanizmasında birden defekt görüleceği unutulmamalıdır. Hastanın yattığı hastanenin florasındaki mikroorganizmalar gelişebilecek pnömonilerin etyolojisinde önemli rol oynarlar. Bunun en tipik örneği inşaat işlerinin devam ettiği hastanelerde yatan nötropenik hastalarda invaziv aspergillus enfeksiyonlarına sık rastlanmasıdır (13).

Tablo 2. Konak savunma defektlerine göre pulmoner enfeksiyon etkenlerinin sınıflandırması

Konak savunma defekti	Enfeksiyon etkeni
Oral ve trakeobronşial ülserasyon ve/veya obstrüksiyon	Oral flora bakterileri Enterik gram negatif bakteriler
Nötropeni	Oral flora bakterileri Enterik gram-negatif bakteriler <i>P. aeruginosa</i> <i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>
Hipogamaglobulinemi	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> tip B
Hücreseel immün yetmezlik	<i>M. tuberculosis</i> ve atipik mikobakteriler Funguslar CMV, varicella-zoster virusu, herpes simplex <i>P. carinii</i> <i>T. gondii</i> <i>S. stercoralis</i>
Kompleman eksikliği	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> tip B

Klinik Bulgular ve Ayırıcı Tanı

Pulmoner infiltrasyonu olan immünsüprese hastalarda en sık karşılaşılan bulgular öksürük ve dispnedir. Bu infiltrasyonun enfeksiyona bağlı olarak geliştiği hastalarda ise ateş hemen daima değişmez bir bulgudur. Ancak ateş ve pulmoner infiltrasyona, enfeksiyon dışındaki nedenlerin de yol açabileceği unutulmamalıdır.

Hastalığın başlama süresi ve seyri de ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır. Örneğin *cytomegalovirus (CMV)* pnömonisi renal transplantasyonu takiben 1-6 ay sonra ortaya çıkarken, nadiren bu dönemden önce gelişir. Radyasyon pnömonisi tipik olarak ışınlamanın bitiminden 8 hafta sonra ortaya çıkar. Bu süre 4000 rad'ın üzerindeki her 1000 rad için 1 hafta kısalabilir, ancak yeniden ışınlanan akciğerler dışında hiç bir zaman radyasyonu takiben 1 ay içinde görülmez (14). İmmünkompromize konakçıda pulmoner enfeksiyonların seyri de ayırıcı tanıda önemli ipuçları verir. Tablo 3'te enfeksiyonların bu özelliğine yönelik bir sınıflama verilmiştir. Nötroepnik hastalarda *Pneumocystis carinii pnömonisinin (PCP)* başlangıcı genellikle akut, fulminan şekildedir. Hastalık tablosu hafif dispne, ateş, nonprodüktif öksürük ve minimal akciğer infiltrasyonundan birkaç gün içinde ağır dispne, hipoksemi ve diffüz pulmoner infiltrasyon tablosu haline dönüşebilir. Benzer şekilde bakteriyel pnömonilerde (*Legionella dahil*) kısa sürede multilobar infiltrasyon geliştirebilirler. *Cytomegalovirus* pnömonisi de bazen ani başlangıç göstermekle birlikte, sık olarak subakut bir seyir içinde gelişir. Nötropenik hastalarda kullanılan profilaktik antibakteriyel ve antifungal tedavilerin enfeksiyonların ortaya çıkış biçimini ve seyrini önemli ölçüde etkileyebileceği unutulmamalıdır.

Tablo 3. İmmünsüpresif hastalarda pulmoner enfeksiyon etkenlerinin enfeksiyonun seyrine göre sınıflandırılması

Ani başlangıç / hızlı seyir	Subakut seyir	Sinsi ve yavaş seyir
<i>P. carinii</i>	CMV	<i>Nocardia</i>
Bakteriler (gram-negatif çomaklar, <i>legionella</i> , <i>S.aureus</i>)	<i>Aspergillus</i> , <i>mucor</i>	<i>C. neoformans</i>
CMV	<i>C. neoformans</i>	<i>M. tuberculosis</i>

İmmünsüprese hastalarda fizik muayene ile saptanan bulgular çoğu kere yetersizdir (15). Ağır dispne, hipoksemi ve akciğer filminde yaygın olarak görülen infiltrasyona rağmen akciğerlerin oskültasyonu normal bulunabilir veya sadece inspiryum sonunda seyrek raller duyulabilir. Özellikle nötropenik hastalarda inflamatuvar yanıtın azalmış olması pulmoner enfeksiyon sırasında rastlanması beklenen bulguların hiç ortaya çıkmamasına neden olabilir. Ancak herşeye rağmen gerek pulmoner, gerekse ekstra pulmoner sistemlerin fizik muayenesi febril pnömonitis sendromu olan nötropenik bir hastada tanıya yönelik önemli bulgular sağlayabilir. Örneğin raller akciğer filminde infiltrasyon ortaya çıkmadan fizik muayene sırasında saptanabilir ve infiltratif pulmoner hastalığın ilk habercisi olabilirler. Benzer şekilde hastalığın başlangıcında akciğer filminde tek taraflı olarak gözlenen infiltrasyon, fizik muayene bulguları sonucu bilateral hastalık olarak tanınabilir. Lokal olarak bir alanda duyulan wheezing, bu bölgede radyolojik görüntü vermeyen bronş obstrüksiyonuna işaret edebilir. Oskültasyon sırasında saptanan plevra frotmanı aktif plevral enfeksiyonun tek bulgusu olabilir. Bu bulgu hızla ilerleyen pulmoner infiltrasyon seyri sırasında ortaya çıkarsa bakteriyel veya fungal (genellikle aspergillus) pnömoniye işaret eder. Öte yandan, fizik muayene sırasında plevral frotman saptanması PCP varlığına karşı önemli bir kanıt teşkil eder. Fizik muayene sırasında hastanın genel durumunun değerlendirilmesi çoğu kere sadece radyolojik bulgulara kıyasla hastalığın ciddiyeti hakkında daha fazla bilgi sağlar.

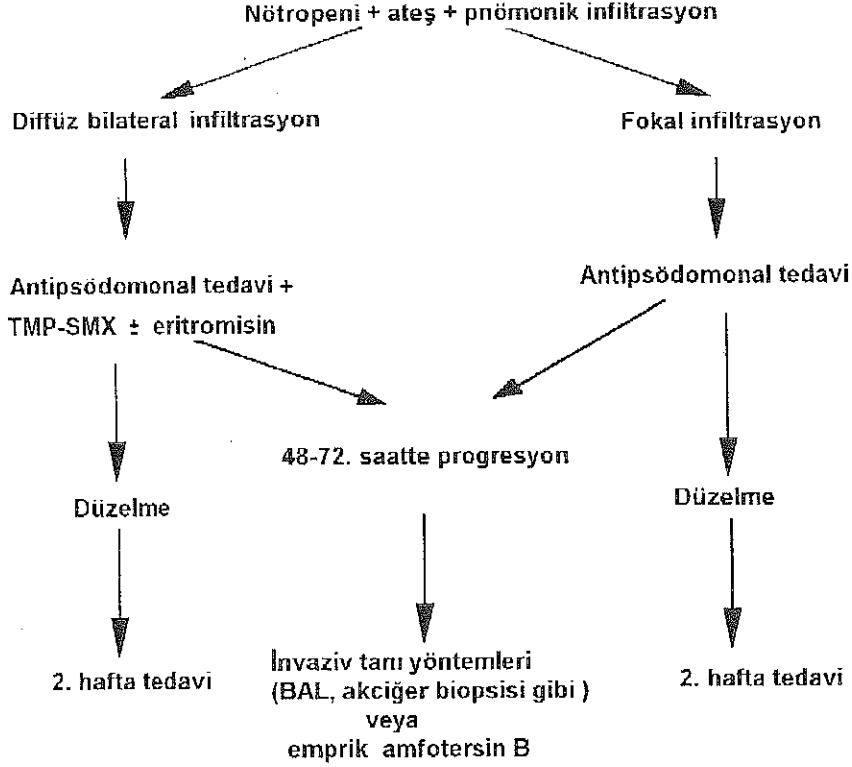
Pulmoner enfeksiyon seyri sırasında saptanan ekstrapulmoner bulgular da etyolojik ajanın saptanmasına yönelik yararlı bilgiler verebilir. Örneğin pnömonisi olan nötropenik ateşli bir hastanın cildinde rastlanan

ektima gangrenosum gram-negatif (özellikle *Pseudomonas aeruginosa*) bakteremiye işaret edebilir. Hastanın göz dibinde saptanan sarı-beyaz koroidal lezyonlar dissemine *candida* veya *aspergillus* enfeksiyonun bulgusu olabilir. Burun ucunda ve septumda nekrozla giden, siyah renkli krutlu lezyonlar *mucormycosis*, *aspergillus* enfeksiyonu veya invaziv gram-negatif enfeksiyon sonucunda gelişmiş olabilir.

Febril Pnömonitisi Olan Nötropenik Hastaya Genel Yaklaşım

Nötropenik hastalarda pulmoner infiltrasyon ve ateş tablosundan sorumlu hastalıkların çeşitliliği gözönüne alındığında, her hasta için uygun olabilecek standart bir yaklaşım şeması vermenin zorluğu ortaya çıkar. Ancak her hasta için önerilebilecek standart tek yaklaşım, ayrıntılı öykü ve fizik muayenenin süratle yapılıp, noninvaziv tetkikler (balgam incelemesi gibi) için örnek alımını takiben empirik tedaviye başlanmasıdır. Şekil 1'de bu hastalara uygulanabilecek yaklaşımı özetleyen bir akış diyagramı verilmiştir (9,15).

a) Empirik antibakteriyel tedavi: Enfeksiyona ilişkin başka bir belirti bulunmamasına karşın oral yoldan ölçülen vücut ısısı bir kez 38.3 °C'yi aşan veya en az iki saat süreli 38.0 °C ateşi olan nötropenik hastaların en az %60'ında daha sonra mikrobiyolojik veya klinik olarak gösterilen enfeksiyon ortaya çıkmaktadır (1,3,4). Bu ve daha önce sayılan özellikler dikkate alındığında nötropenik ateşli hastaların enerjik bir biçimde süratle tedavi edilmesi ve tedavi süresince hastaların yakından izlenerek ortaya çıkan enfeksiyona ilişkin yeni verilere göre tedavide gerekli değişikliklerin yapılması kaçınılmaz olmaktadır. Bu hastalarda başlangıçtaki tedavinin kültür sonuçları çıkıncaya kadar geciktirilmesi ciddi mortaliteyle sonuçlanabileceğinden, nötropenik bir hastada ateşin odağı saptanamadığı takdirde derhal geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine empirik olarak başlanma zorunluluğu vardır (1,3,16). Bu empirik tedavinin seçimi her merkezin kendi verilerine göre, en sık enfeksiyon etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak belirlenmelidir (1,3,6,16-19).



Şekil 1: Febril pnömonotis sendromu olan immünsüpresif hastaya yaklaşım

Başlangıçtaki empirik antibiyotik tedavisi için değişik alternatifler mevcuttur. Bunlar arasında en yaygın kabul görenlerinden bir tanesi bir aminoglikozit antibiyotikle (amikasin, gentamisin, tobramisin, netilmisin), bir antipsödomonal sefalosporin (seftazidim gibi) veya geniş spektrumlu penisilinin (mezlosilin veya piperasilin gibi) ya da aztreonamın kombine halde kullanılmasıdır (3,18,19). Bu kombinasyondaki aminoglikozit antibiyotiğin günlük toplam dozu bir defada verilebilir. Aminoglikozid antibiyotikler birarada verildiklerinde beta-laktam antibiyotikleri inaktive edeceklerinden, bu iki grup antibiyotik farklı zamanlarda (en az yarım saat aralıkla) intravenöz olarak uygulanmalıdır. Empirik monoterapi olarak karbapenem türevlerinin (imipenem veya meropenem) kullanımının kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (20-23). Ancak *P. aeruginosa*'nın etken olarak gösterilmesi halinde mutlaka bir aminoglikozid antibiyotikle kombine olarak verilmelidir.

Başlangıçtaki empirik tedaviye vankomisin eklenmesinin hastalardaki mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (24). Ancak metisiline dirençli *S. aureus* veya koagülaz-negatif stafilokok enfeksiyonlarının ciddi sorun yarattığı yerlerde bu tür bir yaklaşım planlanabilir.

b) Empirik antifungal tedavi: Nötropenik hastalardaki empirik tedavinin önemli bir parçasını, başlangıçtaki antibakteriyel tedaviye rağmen ateşi 5-7 günde düşmeyen ve enfeksiyon odağı saptanamayan hastalara empirik olarak başlanan amfoterisin B (AmpB) oluşturur (1,3,7,14). Amfoterisin B 0.6-1 mg/kg/gün dozunda hasta nötropeniden çıkıncaya kadar verilmelidir (25). İlacın mutlaka % 5 dekstroz solüsyonu içinde % 0.1 mg/ml konsantrasyonda 1-2 saatlik infüzyonla uygulanması önerilmektedir. İnfüzyondan yanm saat kadar önce i.v. antihistaminik, antipiretik ve antiemetiklerle premedikasyon yapılması genel bir uygulama olmasına karşın, bu konuda yapılmış güvenilir kontrollü bir klinik çalışma yoktur (26). Sayılan ilaçlara ek olarak premedikasyon sırasında, parenteral kortikosteroid verilmesi de önerilmekteyse de, steroidlerin AmpB ile kompleks oluşturarak antifungal etkinliği azaltabileceği gözardı edilmemelidir. İn vitro olarak kortikosteroidlerin AmpB'yi antagonize ettiği gösterilmiştir. Çok sık rastlanan toksik etkileri nedeniyle ilacın kullanımı sırasında hastaların yakın gözlem altında tutulması gerekir (27). Amfoterisin B'nin toksik etkileri nedeniyle tedavisi kesilen hastalarda veya yüksek dozda amfoterisin B'ye gerek duyulan olgularda lipit taşıyıcılı amfoterisin B preparatları uygun alternatif oluşturabilirler (28).

Nötropenik hastalarda her türlü enfeksiyonun prognozunu belirleyen en önemli faktör altta yatan hastalığın seyri ve nötropeninin düzeliş düzelmediğidir (3,29). Bu nedenle hastalarda altta yatan hastalığın tedavisi gerektiği şekilde yapılmalı ve ateş ve enfeksiyonun varlığı primer hastalığın tedavisini geciktirecek bir faktör olarak görülmemelidir. Aksine altta yatan hastalığın etkin bir şekilde tedavi edilerek nötropeninin düzeldiği hastalarda enfeksiyonların kontrol altına alınması çok kolaylaşacaktır. Öte yandan nötropenik kanserli hastaların yaklaşık % 15-20'sinde ateş doğrudan altta yatan hastalığa bağlı

olduğundan primer hastalığın tedavisi hastalardaki ateşin de kontrol altına alınmasını sağlayacaktır. Nötropeni süresini kısaltmada kullanılan hematopoetik büyüme faktörleri (GM-CSF ve G-CSF), seçilmiş hasta gruplarında enfeksiyonların kontrol altına alınmasını kolaylaştırabilirler. Ancak bu tür faktörlerin kullanımı yüksek bir maliyet gerektirdiğinden kullanılacak hasta gruplarının iyi belirlenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Akova M, Akalın HE : Nötropenik hastalarda ateş. HacettepeTıp Dergisi 1988; 21:71.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966;64:328.
3. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatmentinduced neutropenia. N Engl J Med 1993;18:1323.
4. Wade JC. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. In: Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. Rubin RH, Young LS (Eds). New York: Plenum Medical Book Company 1994:5-31.
5. Rubin RH, Green R. Clinical approach to the compromised host with fever and pulmonary infiltrates. In: Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. Rubin RH, Young LS (Eds). New York: Plenum Medical Book Company 1994:121.
6. Akova M, Akalın HE, Çatakoğlu N, et al: Ateşli nötropenik hastalarda enfeksiyonların dağılımı : 218 ateşli atağın incelenmesi. Hacettepe Tıp Dergisi 1989; 22:227.
7. Klastersky J, Zinner Sh, Calandra T, et al. and the EORTC International Antimicrobial Cooperative Group. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lessons from four EORTC trials. Eur J Cancer Clin Oncol 1988;24: S35.
8. Rubin RH. Fungal and bacterial infections in the immunocompromised host. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993;12: 42s-8s.
9. Rosenow EC III, Wilson Wr, Cockerill FR III. Pulmonary disease in the immunocompromised host (in two parts). Mayo Clin Proc 1985;60:473-87, 610-31.
10. Bishop JF, Schimpff SC, Digss CH, Wiernik PH. Infections during intensive chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. Ann Intern Med 1981;95:549-55.

11. Sickles EA, Young VM, Greene WH, Wiernik PH. Pneumonia in acute leukemia. *Ann Intern Med* 1973; 79:528-34.
12. Poe RH, Wahl GW, Qazi R, et al. Predictors of mortality in the immunocompromised patient with pulmonary infiltrate. *Arch Intern Med* 1986;146:1304-8.
13. Hopkins C, Weber DJ, Rubin RH. Invasive aspergillus infection: Possible non-ward common source within the hospital environment. *J Hosp Infect* 1989;12:19- 25.
14. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med* 1977;86:81-92.
15. Fanta CH, Pennington JE. Pneumonia in the immunocompromised host. In: *Respiratory Infections: Diagnosis and Management*. Pennington JE (Ed). Raven Press: New York 1989:221.
16. Akova M. Kanserli hastalarda enfeksiyon hastalıklarının tedavi ilkeleri. *Antibiyotik Bülteni* 1994;4:10.
17. Akova M, Ak A, Akalın HE, Tekuzman G. Ateşli nötropenik hastalarda amikasin-piperasilin ile empirik antibiyotik tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1989;22:137.
18. Uzun O, Akova M, Hayran M, et al. Empiric antimicrobial therapy in febrile granulocytopenic patients. *Turkish J Cancer* 1992;2:73.
19. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever: a statement by the Infectious Disease Society of America. *J Infect Dis* 1990;161:381.
20. Winston DJ, Ho WG, Bruckner DA, Champlin RE. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients: a randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. *Ann Intern Med* 1991;115 : 849.
21. De Pauw BE, Donnelly P, Boogaerts MA, et al. Meropenem or ceftazidime as empiric therapy for neutropenic patients. Program and Abstracts of 32nd ICAAC. Abstract no. 1693. Anaheim, California, 11-14 October 1992.
22. De Pauw BE, Donnelly JP, Raemaekers JNINI, et al. Meropenem versus Ceftazidim as single agents for empiric treatment of febrile episodes during granulocytopenia. Programme and Abstracts of 18th ICC. Abstract no. 574. Stockholm, 27 June-2 July 1993.
23. Akova M, Hayran M, Unal S, et al. Imipenem versus amikacin plus ceftazidime for the initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: A Pharmacoeconomic analysis. Abstracts of 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Abstract No. 1263. 26-30 March 1995, Vienna, Austria.
24. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991;163:951.

25. Akova M. Sistemik fungal enfeksiyonların tedavisinde amfoterisin B ve liposomal amfoterisin B kullanımı. ANKEM Dergisi 1993; 7:179.
26. Hoeprich P D: Clinical use of Amphotericin B and derivatives: Lore, mystique, and fact. Clin Infect Dis 1992;14(Suppl 1); S 114.
27. Gallis H A, Drew R H, Pickard W W: Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis 1990;12:308.
28. Akova M. Amfoterisin B'nin lipid taşıyıcılarla birlikte kullanımı. Antibiyotik Bülteni 1993;3:80.
29. Akova M, Akalın HE, Uzun Ö, et al. Efficacy of fluconazole in the treatment of candidiasis of upper gastrointestinal tract in neutropenic cancer patients: Factors influencing the outcome. Clin Infect Dis 1994;18:298.

HIV POZİTİF KİŞİLERDE SOLUNUM SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI

Dr. Yeşim ÇETİNKAYA

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

"Acquired immuno deficiency syndrome" (AIDS); "human immunodeficiency virus" (HIV) enfeksiyonunun ağır bir immünsupresyonla karakterize olan son evresidir. HIV enfeksiyonunun doğal seyri sırasında akciğerlerle ilgili birçok problem ortaya çıkar. Fırsatçı pulmoner enfeksiyonlar, HIV seropozitif hasta grubundaki en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Bu nedenle, özellikle HIV enfeksiyonu taşıyan kişilere ilgilenen hekimlerin bu enfeksiyonun seyri sırasında ortaya çıkabilecek pulmoner problemlerin tanısı, tedavisi ve profilaksisi hakkında bilgi sahibi olmaları gerekir.

HIV taşıyıcılarında görülen respiratuvar sorunlar 3 grupta toplanabilir:

1. *İnfeksiyöz nedenler*
2. *Enfeksiyon dışı nedenler*
3. *Diğer sorunlar*

Bu bölümde infeksiyöz nedenler gözden geçirilecektir.

HIV enfeksiyonu immünsupresyona neden olduğu için doğal seyri sırasında ciddi enfeksiyonlar gelişir. AIDS göstergesi olan hastalıklardan (AIDS-defining illness) en sık rastlanana *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) dir. Son yıllarda bakteriyel pnömonilerde bu hasta grubunda önemli pulmoner morbidite nedenleri arasına girmiştir. Ayrıca tüberküloz (tbc) olgularında da hızlı bir artış gözlenmektedir. HIV pozitif kişilerde rastlanılan akciğer enfeksiyon etkenleri Tablo 1`de belirtilmiştir (1,2).

Tablo 1. HIV taşıyıcılarında pulmoner enfeksiyona neden olan alanlar

Sık	Daha az sık	Nadir
<i>Pneumocystis carinii</i>	<i>Cryptococcosis</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Coccidioidomycosis</i>	<i>Cryptosporidium</i>
<i>Piyojenik bakteriyel pnömoniler</i>	<i>Histoplasmosis</i>	<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Cytomegalovirus</i>	<i>Mycobacterium avium complex</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Nocardia</i>	<i>Mycobacterium kansasii</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Legionella türleri</i>
		<i>Rhodococcus equi</i>
		<i>Branhamella catarrhalis</i>
		<i>Grup D streptokoklar</i>
		<i>Aspergillus türleri</i>

Pneumocystis carinii Pnömonisi

Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP), HIV enfeksiyonunda en sık görülen pulmoner enfeksiyondur. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. *Pneumocystis carinii* (PC), tavşan, fare, köpek, koyun gibi bazı hayvanların akciğerlerinde yerleştiği bilinen saprofitik bir mikroorganizmadır. PC enfeksiyonu genellikle hayatın ilk yıllarında alınır ve immünsupresyonu olmayan kişilerde hastalık yapmaz. PCP özellikle CD4+ lenfosit sayısı $200/\text{mm}^3$ 'ün altında olan HIV taşıyıcılarında gelişir. AIDS'lu hastaların yaklaşık % 75'inde PCP geliştiği bildirilmiştir. Sıklıkla tekrarlayan epizodlar görülür.

PC enfeksiyonu genellikle akciğerlerde sınırlı kalır. Ekstrapulmoner peunocystosis nadir görülen bir klinik tablodur. Özellikle aerosol pentamidine profilaksisi alanlarda ortaya çıkabilir. Orta kulak, mastoid, retina, karaciğer, dalak, lenf düğümleri ve kemik iliğinden PC izole edilebilir.

HIV taşıyıcılarında PCP, yavaş ilerleyen bir pnömonitis tablosuyla karşımıza çıkar (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, giderek artan öksürük ve dispne). PCP'li hastaların % 5-10'u respiratuvar semptom tanımlamaz. AIDS'lu hastalarda PCP'nin prodromal dönemi diğer immünsupresyon olgularındakine göre daha uzundur. Prodromal dönemi izleyen intrapulmoner sağdan sola şant gelişimine bağlı olarak arteriyel hipoksemi ve solunum sıkıntısı ortaya çıkar. Alveoler kılcal damarlardan hava boşluklarına sıvı geçişine bağlı olarak şant artar ve hipoksemi derinleşir. İlk PCP atağında hastaların % 10-20'si ölür. Daha sonraki ataklarda da mortalite hemen hemen aynıdır. Semptomların ağırlığı ve histopatolojik evrenin ileri olması yüksek mortalite ile ilişkilidir. Erken tanı ve tedavi survival üzerinde olumlu etki yapar.

Prognoz, hastadaki immünsupresyonun ve solunum sıkıntısının ağırlığı, hastanın tedaviyi tolere edip edememesi ile yakından ilgilidir. Herhangi bir PCP epizodunda mortaliteyle ilgili tahminde bulunmak oldukça güçtür. Semptomların süresi ile hastalığın ağırlığı ya da prognoz

arasında ilişki yoktur. Hastanın doktora ilk başvurduğu dönemde çekilen akciğer grafisinin normal olması iyi prognoz belirtisi olarak kabul edilmektedir.

PCP'sinde kötü prognostik belirtiler şu şekilde sıralanabilir:

1. Alveolo-arteiyel O_2 gradiyentinin yüksek olması (> 30 mmHg).
2. $PaO_2 < 50-60$ mmHg (mortalite % 50'ye kadar çıkabilir).
3. Solunum sayısı > 30 /dakika.
4. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında artmış nötrofil sayısı.
5. Mekanik ventilasyon gereksinimi olması.
6. BAL ya da biyopsi örneğinde çok sayıda mikroorganizma saptanması (3,4).

Tüberküloz

HIV enfeksiyonunun seyri sırasında hem tüberkülozla (tbc) hem de atipik mikobakteri enfeksiyonlarıyla sık karşılaşılır. *M. tuberculosis*, *PC*'den daha virülan bir mikroorganizma olduğu için TBC genellikle *HIV* enfeksiyonunun erken döneminde ortaya çıkar. *M. kansasii* ve *Mycobacterium avium complex (MAC)* gibi daha az virülan non-tüberküloz organizmalar ise ağır immüsupresyon döneminde hastalığa neden olur. *HIV* seropozitif kişilerde tbc'a artmış bir duyarlılık söz konusudur. Olgular genellikle latent enfeksiyonun reaktivasyonu şeklindedir. Primer tbc enfeksiyonu da daha hızlı seyreder. PPD'si pozitif olan *HIV* seropozitif bir kişide aktif tbc geliştirme riski yıllık % 2-12 civarındadır (normal popülasyonda % 0-0,02). *M. tuberculosis* prevalansının yüksek olduğu topluluklarda (intravenöz ilaç bağımlıları gibi) PPD'si anejik olan *HIV* seropozitif bir hastada aynı risk % 6-15'dir.

HIV enfeksiyonunda birçok ilaca birden dirençli (multiple drug resistant=MDR) suşların ortaya çıkışı önemli bir sorundur. MDR tbc olgularında "case fatality" oranı oldukça yüksektir. *HIV* taşıyıcılarında tbc'un klinik bulguları, immüsupresyonun derecesi ve *M. tuberculosis*

enfeksiyonunun alındığı zamana göre değişkenlik gösterir. Olguların çoğu latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile ortaya çıkar ve normal popülasyonda görülen reaktivasyon tbc'una benzer bir paterni vardır. Hastaların % 60-80'i ciddi CD+4 lenfopenisine rağmen intradermal (İD) tüberküline yanıt verir. Pulmoner tbc siktir. Olguların % 20-60'ında pulmoner tbc'la birlikte, ekstrapulmoner hastalık da bulunabilir. İlerlemiş HIV enfeksiyonunda tbc diğer fırsatçı enfeksiyonlarla beraber ya da onları takiben ortaya çıkabilir. Klinik olarak bu tip, reaktivasyon tbc'undan farklıdır. Konstitüsyonel semptomlar daha belirgin, akciğer grafisi bulguları atipiktir (diffüz infiltratlar, intratorasik adenopati). Hastaların yalnızca % 30-40'ında tüberkülin deri testi pozitifdir, % 50-70'inde ekstrapulmoner yayılım vardır. HIV enfeksiyonu taşımayanlarda nadiren görülen MAC bakteriyemisinde özellikle CD+4 hücre sayısının düşük olduğu olgularda sık rastlanır (5,6).

Piyojenik Bakteriyel Pnömoniler

HIV taşıyıcılarında (özellikle çocuklarda ve İV ilaç bağımlılarında) piyojenik bakteriyel enfeksiyonlara sık rastlanır. kapsüllü bakteriler (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) en sık bildirilen patojenlerdir. Son yıllarda PCP profilaksisinde yaygın olarak trimetoprim sulfamethoxazole (TMP-SMX) kullanılması, bakterileri suprese ya da eradike ederek bakteriyel pnömoni sıklığını azaltmıştır. Hastane dışında kazanılmış pnömoniler genellikle HIV enfeksiyonunun erken döneminde (AIDS'dan önce) ortaya çıkar. Özellikle HIV seropozitif çocuklarda, sigara içenlerde ve İV ilaç bağımlılarında siktir. Bronşitli hastalar çoğunlukla kronik öksürük ve hafif dispneden yakınır. Fizik incelemede wheezing ya da ronküsler saptanır. Balgam yaymasında polimorfonükleer (PMN) lökositler, Gram-pozitif diplokoklar ya da Gram-negatif kokobasiller görülür. Bronşit nadiren bakteriyemiyle seyredir. Ancak AIDS olgularında bakteriyel pnömoniler çoğunlukla bakteriyemiktir (*S. pneumoniae* pnömonilerinin % 80'i, *H. influenzae* pnömonilerinin % 25'i). Bu grupta enfeksiyonun tedavisi zordur ve uygun tedavi sonrasında bile nüksler sık görülür. *S. aureus* da HIV taşıyıcılarında başka bir risk faktörü bulunmaksızın, ağır

bir pnömoni tablosu yapabilir ve uygun tedaviye rağmen mortal seyredebilir.

Nozokomiyal pnömoni HIV enfeksiyonunun geç döneminde ortaya çıkar. İV ilaç bağımlılığı, santral venöz kateterler ve aspirasyon gibi çeşitli risk faktörleri ile ilişkilidir. Bu enfeksiyonlarda etkenler genellikle *S. aureus* ve Gram-negatif çomaklardır. Mortalite yüksektir.

Daha Nadir Görülen Enfeksiyonlar

AIDS'lu hastalarda diğer immünsüprese konakçılara oranla akciğerin mantar enfeksiyonları daha az görülür. Özellikle kandidaya bağlı pulmoner hastalık çok nadirdir. Kriptokokkozis genellikle menenjit şeklinde ortaya çıkar. Akciğer 2. en sık tutulan organdır. Kriptokokal menenjit olgularının % 20'sine pulmoner kriptokokkozis eşlik eder. Nadiren tek başına akciğer tutulumu görülebilir. Genellikle respiratuvar semptomlar hafif, konstitüsyonel semptomlar daha belirgindir. Tanı beyin-omurilik sıvısında (BOS) ya da solunum sistemi sekresyonlarında polisakkarit yapısında kriptokok antijeninin saptanmasıyla ve kültürle konur.

Coccidioides immitis, ABD'nin güney-batısında, Orta ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde endemiktir. Endemik bölgelere giden HIV taşıyıcıları enfekte olabilir. HIV taşıyıcılarında hem primer progresif hastalık hem de latent enfeksiyonun reaktivasyonu görülebilir. Endemik bölgelerin dışındaki enfeksiyonlar genellikle reaktivasyona bağlıdır. Koksidioidimikozis HIV enfeksiyonunun geç döneminde ortaya çıkar ($CD4+ < 150/mm^3$). En sık formu yaygın (disseminated) hastalıktır. Hastaları yaklaşık % 40'ı pulmoner semptomlarla doktora başvurur. Genellikle fulminan seyir gösterir. Survival için idame tedavisi gereklidir.

Mississippi, Ohio, Güney ve Orta Amerika gibi endemil bölgelerde histoplazmozis pulmoner ya da yaygın hastalık yapabilir Akciğer grafisinde diffüz interstisyel ve nodüler infiltratlar görülür. Fokal hastalık daha nadirdir. Ektrapulmoner histoplazmozisde konstitüsyonel semptomlar ön plandadır. Hastaların % 10'unda hipotansiyon,

koagülopati ve birçok organ sisteminin yetmezliğiyle giden bir sepsis sendromu gelişir. Tanı kültür yoluyla konur. Kanda ya da idrarda *histoplazma* polisakkarit antijen testi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir.

İnvaziv pulmoner asperjilloz, *HIV* enfeksiyonunun geç komplikasyonlarından biridir. Nötropeni, kortikosteroid kullanımı gibi risk faktörleri AIDS'lu hastalarda daha az bildirilmiştir. Kronik, progresif, kaviter bir pnömonitis ya da obstrüktif bronşiyal hastalık şeklinde seyreder. Plevral ve pulmoner nodüler hastalık da tanımlanmıştır. Mortalite yüksektir. Tanı, kültür ve histolojik inceleme sonuçlarına göre konur.

İlk yıllarda *PC* enfeksiyonu ile birlikte önemli bir pnömoni etkeni olarak kabul edilen **CMV** un *HIV* enfeksiyonunda bir pnömoni etkeni olarak ne derece önem taşıdığı tartışma konusudur. Günümüzde solunum yolu sekresyonlarında sıklıkla gösterilmesine ve diğer organ sistemlerindeki ciddi tutulumlara (*CMV* retinitisi, enterokoliti gibi) rağmen *CMV*, *HIV* taşıyıcılarında önemli bir pulmoner patojen olarak kabul edilmemektedir. Diğer immünsuprese hastalardakinden farklı olan bu durumun nedeni henüz bilinmemektedir.

HIV taşıyıcılarında en sık rastlanan nokardiyozis etkeni *N. astreoides*'tir. Semptomlar genellikle spesifik değildir: öksürük, balgam, dispne. Hastaların 1/3'ü plöritik tipte göğüs ağrısından yakınır. Genellikle tedaviye yanıt iyi değildir (2).

Tanısal Yaklaşım

Daha önceye ait pulmoner problemler, eşlik eden hastalıklar, genel güçsüzlük hali de dispne ve respiratuvar semptomlara neden olabileceği için, ilk etapta hastanın semptomlarının respiratuvar bir patolojiyle ilişkili olup olmadığına karar verilmelidir. Eğer akciğer grafisinde yeni bir bulgu saptanırsa sorunun akciğerden kaynaklandığı düşünülür ve spesifik tanıya yönelik testlere başvurulur (balgam incelemesi, bronkoskopi ve bronkoalveoler lavaj, transbronşiyal biyopsi,

açık akciğer biyopsisi). Eğer akciğer grafisinde değişiklik yoksa solunum fonksiyon testleri, Galyum sintigrafisi, serum LDH düzeyi, egzersiz testi gibi tarama testleriyle pulmoner bir problemin varlığı araştırılır.

Bazı laboratuvar testleri spesifik hastalıkların tanısında yol gösterici olabilir. Örneğin beyaz küre sayısı bakteriyel pnömonilerde yüksek, diğer pulmoner problemlerde ise genellikle normal ya da düşüktür. *HIV* seropozitif erişkinlerde lenfositlerin hem mutlak sayısı hem de yüzdesi düşüktür. CD4+ lenfosit sayısındaki azalma artmış fırsatçı enfeksiyon riskinin önemli bir göstergesidir. CD4+hücre sayısı $> 200-250/mm^3$ olanlarda *PCP*, CD4+hücre sayısı $> 75-100/mm^3$ olanlarda MAC nadiren görülür. Bu bilgi tanısal açıdan önemlidir. Örneğin hücre sayısı $700/mm^3$ olan bir *HIV* taşıyıcısında ateş ve öksürük başladığında *PCP* riski çok düşüktür. Daha çok sık görülen bakteriyel ve viral patojenlere yönelik bir tarama yapılmalıdır. Serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyinin *PCP* olgularında yükseldiği bildirilmiştir. Pulmoner semptomları olan ve LDH düzeyi normal olan bir *HIV* taşıyıcısında *PCP* ihtimali düşüktür.

Pulmoner semptomları ya da akciğer grafisinde infiltrasyonu olan tüm hastalarda oksijenizasyonu objektif olarak değerlendirebilmek için arter kan gazı (AKG) ve nabız oksimetri değerleri bilinmelidir. Buna göre tanısal girişimler, hospitalizasyon ve oksijen desteği ihtiyacı konusunda bir karara varılabilir. Oksimetri, yalnızca oksijen satürasyonunu göstermesi nedeniyle daha kısıtlı bir kullanıma sahiptir.

Akciğer Grafisi: Pulmoner semptomlarla başvuran bir *HIV* taşıyıcısında ilk başvurulacak tetkiklerden biri akciğer grafisidir. *PCP*'de olguların % 90'ından fazlasında akciğer grafisinde anormallikler saptanır. Klasik patern, perihilar bölgeden başlayıp perifere doğru simetrik bir şekilde ilerleyeni bilateral, retikülonodüler ya da granüler (ground glass=buzlu cam) bir infiltrasyondur. Fokal infiltratlara ve efüzyona daha nadiren rastlanır. Son yıllarda bu enfeksiyonun radyografik görüntüsünde % 40'a varan oranlarda değişiklikler tanımlanmıştır. Bunlardan biri özellikle apekslerde pnömosel ve ince duvarlı kavite gelişimiyle seyreden üst lob infiltrasyonlarıdır. Bu tip bir infiltrasyon sıklıkla aerosol pentamidine profilaksisi alırken *PCP* gelişen hastalarda görülür. Aerosol

kullanımında ilacın akciğerdeki dağılımına bağlı olarak üst loblarda ya da periferde kronik "low-grade" bir enfeksiyon geliştiği ve bunun akciğer destrüksiyonuna neden olduğu ileri sürülmektedir. Aerosol şeklinde alınan ilacın akciğerdeki dağılımı oldukça kompleksdir ve her zaman ventilasyonu yansıtmaz. Pnömotoraks, nadiren *PCP*'de komplikasyon ya da ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilir.

Tbc, *HIV* enfeksiyonunun seyri sırasında erken dönemde gelişmişse akciğer grafisinde reaktivasyon tbc'unun tipik paterni görülür (bilateral, kaviteleşmeye varabilen üst lob infiltrasyonları). Daha ileri dönemlerde (AIDS ile eş zamanlı ya da daha sonra) gelişen tbc olgularında ise akciğer grafisindeki patern primer progresif tbc'unkine benzer (hilar ya da mediastinal LAP, plevral efüzyon retikülonodüler ve fokal infiltratlar). *HIV* enfeksiyonunda intratorasik LAP, yaygın mikobakteriyel (hem tbc hem de atipik mikobakteriler) hastalığın yanısıra diğer infeksiyöz ve noninfeksiyöz nedenlere de bağlı olabilir. Ancak intratorasik LAP, yaygın LAP (generalized lymphadenopathy) sendromunun bir parçası değildir.

Lober infiltratlar (tek ya da multilober) ve bronkopnömonik infiltrasyon paterni piyojenik bakteriyel pnömonilerde saptanır. Nadiren interstisyel infiltrasyon da görülebilir. (özellikle *H. influenzae*'da). Kavitasyon genellikle *S. aureus* pnömonisinin bir bulgusudur. Pulmoner nokardiyozda özellikle üst loblarda fokal konsolidasyon ya da kitle alanları izlenir, kavitasyon gelişebilir. Plevral efüzyon sık karşılaşılan bir bulgudur. Bazı olgularda yaygın interstisyel ya da retikülonodüler infiltratlar saptanır. Fungal pnömonilerde akciğer grafisi bulguları spesifik organizmaya bağlı olarak değişir. Yaygın interstisyel infiltratlar nadiren görülebilir. Ancak yaygın interstisyel infiltrasyon saptandığında genellikle eşlik eden başka bir olayı da akla getirmek gerekir. *Koksidioidomikozis* ve *histoplazmozis*de klasik patern retikülonodüler infiltrasyondur. Nadiren interstisyel infiltrasyon gelişebilir. *Aspergillus* pnömonilerinde genellikle nodüler, kaviter infiltratlar saptanır. *CMV* pnömonisinde yaygın interstisyel infiltratlar, *T. gondii* pnömonisinde ise interstisyel alveoler infiltratlar gözlenir.

Balgam analizi, bronkoskopi, biyopsi:

Balgam çıkaran tüm HIV taşıyıcılarında rutin bakteriyel patojenler ve mikobakteriler için yayma ve kültür yapılmalıdır. Hastanın kliniği bakteriyel pnömoni ile uyumlu ise Gram boyamasının sonucuna göre antibiyotik seçimi yapılabilir. Balgam kültürünün tanıya katkısı değişkendir (% 50-100). HIV taşıyıcılarında bakteriyel pnömonilerde bakteremi insidansı fazla olduğu için her hastadan mutlaka kan kültürü alınmalıdır. Balgam çıkaramayan hastalarda PC ve diğer patojenlerin saptanması için serum fizyolojik inhalasyonu ile indüksiyon yöntemiyle elde edilen balgamın incelenmesi yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. PC için modifiye Giemsa, Silver methenamine, toluidin mavisi gibi çeşitli boyalar uygulanabilir ve deneyimli laboratuvarlarda sensitivite % 70-80 arasında değişir (7,8). Monoklonal antikor kullanarak yapılan immünfloresan incelemede ise sensitivite % 90'a kadar çıkar. PC saptansa bile tüm balgam spesimenlerine Gram boyası uygulanmalı, 3 kez ARB (aside rezistan basil) aranmalı, bakteriyel kültürler ve tbc kültürü yapılmalıdır. Bu hasta grubunda balgam yaymasında ARB aramanın tbc için sensitivitesi % 50-60, tbc kültürü pozitifliği ise % 90'dır. Fungus ve virüsler için rutin olarak kültür yapılması gerekmez. *Candida* balgamdan sıklıkla izole edilebilir, ancak nadiren alt solunum yolu hastalığına neden olur. Pulmoner *kriptokokkozis* ya da *Histoplazmosis* tanısında antijen testleri ve kan kültürleri daha sensitiftir. CMV de pulmoner spesimenlerden sıklıkla izole edilmesine rağmen nadiren semptomatik akciğer hastalığı yapar (9,10).

Balgam indüksiyonu ile spesifik patojen saptanamazsa bronkoalveoler lavaj (BAL) denenir. BAL'ın PCP için sensitivitesi % 85-95 arasındadır. Pentamidine profilaksisi altında gelişen PCP olgularında sensitivitenin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Transbronşiyal biyopsi (TBB) ile birlikte uygulandığında sensitivite % 100'e yaklaşır. Bu nedenle BAL sonucu negatifse bronkoskopi yinelenir ve BAL + TBB yapılır. Akciğer grafisinde saptanan fokal bir infiltrat olmadığı sürece, floroskopi eşliğinde sağ alt lobdan 4-6 adet biyopsi alınır ve spesifik patojenlere yönelik inceleme yapılır. Tbc kültürleri BAL sıvısında % 57-89, TBB

spesimeninde % 43-77 oranlarında pozitifdir. Her ikisinde de yaymda ARB (+)'liği % 10-20'dir. Olguların yaklaşık % 20'sinde TBB spesimenlerinde granülom görülür. Düzelmeyen koagülopatisi ve mekanik ventilasyon gereksinmesi olan hastalara BAL uygulanabilir, olası riskler nedeni ile TBB önerilmez.

Açık akciğer biyopsisi, nadiren başvuru olan bir yöntemdir. Progresif respiratuvar semptomları olan bir hastada balgam indüksiyonu ve BAL negatif sonuç veriyorsa veya TBB kontrendikeyse açık akciğer biyopsisi yapılabilir. Periferik kitle lezyonlarından ya da nodüler lezyonlardan transtorasik yolla da biyopsi alınabilir.

Diğer Testler:

Respiratuvar semptomları olan *HIV* seropozitif kişilerde solunum fonksiyon testlerinde (SFT) bozukluk saptanır. Bunlar arasında özellikle karbon monoksit diffüzyon kapasitesinin (DLCO) sensitivitesi yüksektir. *HIV* enfeksiyonunda görülen birçok pulmoner problemde ve *PCP*'li hastaların hemen hepsinde DLCO anormaldir (beklenenin % 80'inden az). Sensitivitesinin yüksekliğine karşın bu test herhangi bir pulmoner problem için spesifik değildir. DLCO normale ve akciğer grafisinde değişiklik yoksa sorunun akciğerlerden kaynaklanmadığı düşünülür. SFT'lerinin avantajları, kolay tolere edilebilmeleri ve sonuçlarının hemen belli olmasıdır. Dezavantajları ise solunum fonksiyon laboratuvarına ihtiyaç duyulması, nonspesifik olmaları ve eski olay-yeni olay ayırımını yapamamalarıdır.

Galyum sintigrafisi, aktif akciğer problemlerinin (özellikle *PCP*'nin) saptanmasında çok duyarlıdır. Normalde IV Gallium injeksiyonu sonrasında akciğerlerde hiç radyo aktivite tutulumu gözlenmez. *PCP* olgularının % 90'ından fazlasında ise akciğerlerde, karaciğerdekine eşit ya da daha fazla miktarda yoğun radyoaktivite tutulumu saptanır. Aerosol pentamidine profilaksisi altında *PCP* gelişen hastalarda fokal radyoaktivite tutulumu, tutulumun az olması ya da hiç olmaması gibi atipik sintigrafik bulgular olabilir. *HIV* taşıyıcılarında diğer enfeksiyonlar,

LİF NİP, talk granülomatozu da *PCP*'dekine benzer Galyum tutulumuna neden olabilir. KS'unda ise hiç tutulum gözlenmez. Galyum sintigrafisi, bilinen KS olan ve progresif radyografik değişiklikler gözlenen hastalarda KS-enfeksiyon ayırımının yapılmasında faydalıdır. İyi tolere edilen ve duyarlılığı yüksek bir testtir. Dezavantajları nonspesifik olması ve sonuçlarının 48 saatten önce elde edilememesidir (11, 12, 13).

PCP'de serum LDH düzeyi yükselir ve iyileşmeyi takiben normale döner. Diğer bazı respiratuvar hastalıklarda da LDH yükselebilir. 450 IU'nin üzerindeki değerler genellikle *PCP*'yi düşündürür. LDH değerinin normal olması *PCP* ihtimalini azaltır (14)

PCP'sinde istirahat esnasındaki arteriyel oksijen basıncının (PaO_2) azalmış olması sık rastlanan bir bulgu olmasına rağmen her hastada görülmeyebilir. Ancak *PCP*'li hastaların hemen hepsinde egzersiz sırasında alveoler arteriyel oksijen gradiyentinde artma saptanır. Bu diğer akciğer sorunlarında nadiren saptanan bir bulgudur. *PCP*'sinde semptomların minimal olduğu, akciğer grafisinde tipik bir infiltrasyon saptanmadığı ve istirahat AKG değerlerinin normal olduğu durumlarda bile alveoler-arteriyel oksijen gradiyentinde artış gözlenir. Bu testin duyarlılığı yüksektir. Ancak sürekli bir intraarteriyel giriş yeri gerektirir. Nabız oksimetresi ile yapılan çalışmalarda da egzersiz yanıtının anormal olduğu görülmüştür (oksijen satürasyonunda $> \% 5$ azalma). Yapılan çalışmalarda egzersiz sonrasında arteriyel oksijen satürasyonunda artış gözlenen hiçbir hastada *PCP* saptanmamış, oksijen satürasyonunda $> \%5$ azalma gözlenen olgularda ise *PCP* riskinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bazı durumlarda alveolo-arteriyel oksijen gradiyentinde belirgin artış olmasına rağmen arteriyel oksijen satürasyonunda aynı oranda bir değişiklik saptanmayabilir. Bu nabız oksimetresinin kullanımını kısıtlayan bir faktördür.

AKG değerleri *PCP* için bir tarama testi olarak daha duyarlıdır ($\sim \% 100$). Ancak nabız oksimetresi noninvaziv olması nedeniyle tercih edilir.

Tedavi

HIV seropozitif kişilerde enfeksiyona neden olan fırsatçı patojenleri 2 gruba ayırmak mümkündür:

1. Tedaviye cevap veren, ancak tedavinin kesilmesini izleyerek rekürrens ya da relaps riski yüksek olanlar,

2. Etkin tedavisi bulunmayanlar.

Kısa sürede tanı koyup hastanın kliniği iyice bozulmadan tedaviye başlamak çok önemlidir. Tedaviye cevabın yetersiz olduğu durumlarda direnç gelişimi ya da başka bir patojenin varlığı düşünülmelidir. İntrakranial kitle ve CMV retinitis durumlarında empirik tedavi denenebilir. Ancak akciğer grafisinde infiltrasyon, menenjit, ateş, ishal gibi nonspesifik bir klinik tablo olduğu durumlarda kesin tanıya yönelik incelemeler yapılmalı ve empirik tedaviden kaçınılmalıdır. HIV enfeksiyonu sırasında gelişen fırsatçı enfeksiyonların etkin tedavisi için yaşam boyu supresyon gerekebilir.

Pneumocystis carinii: AIDS'lu bir hastada PCP episodundaki survivalı etkileyen faktörler, tanı konulduğu dönemdeki pulmoner disfonksiyonun ağırlığı, hastanın tedavi rejimini tolere edebilmesi, immünsupresyon derecesi ve başka patojenlerin varlığıdır. Pulmoner disfonksiyon ilerlemeden ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar gelişmeden tedaviye başlanırsa başarı şansı daha fazladır. Daha sonraki PCP episodlarında prognoz ilkinden kötü değildir. PCP tedavisinde ilk seçenek güvenilirliği, yüksek derecedeki etkinliği ve toksik etkilerinin "reversible" olması nedeniyle trimethoprim sulfamethaxazole'dür (TMP-SMX). Bugüne kadar herhangi bir ajanın daha etkin olduğu gösterilememiştir. İV kullanımının orale üstünlüğü yoktur. Genellikle 4-8 gün içinde ateş, solunum sayısı, alveolo-arteriyel O₂ gradiyenti ve dispne düzelmeye başlar. Ancak ilk 48-72 saat içinde kötüleşme olabilir. Tedaviye uyumu iyi olmayan ve PCP ile birlikte başka sorunları da olan hastalarda sonuçlar daha kötüdür. Oda havasını solurken PO₂ değeri 70 mmHg'nın üzerinde olan kişilerde TMP-SMX tedavisiyle survival % 85-90'dan % 95-100'e çıkar. TMP-SMX'in sık görülen yan etkileri ciltte

döküntü, bulantı, kusma, granülositopeni, transaminazlarda yükselme, nefrit ve hiperkalemi. Cilt döküntüleri çoğunlukla 8-12. günde ortaya çıkar ve kaşıntılıdır. Steven-Johnson sendromu gibi hayati tehlike taşıyan cilt reaksiyonları AIDS'lu hasta grubunda nadiren görülür. TMP-SMX tedavisi sırasında cilt döküntülerinin oluşması ilacı kesmesini gerektirmez. Granülositopeni doza bağımlı olarak ortaya çıkar. İlacın dozunun % 25 azaltılmasını takiben tamamen ya da kısmen düzelir. Bulantı ve kusma problem yaratabilir. Şiddetli bulantı yüksek sülfonamid dozuna bağlı olabilir ve dozun azaltılmasından sonra azalabilir. Tedavi süresince transaminaz düzeylerinde dalgalanma olabilir ve tedavi kesilince bazal düzeye iner. Geçmişte yan etkiler nedeniyle hastaların % 25'inde TMP-SMX tedavisinin kesilmesinin gerektiği bildirilmiştir. İlacın dozunu 20 mg / kg / g TMP ve 100 mg / kg / g SMX'den ,15 mg / kg / g TMP ve 75 mg / kg / g SMX'e indirerek etkinlikte önemli bir azalmaya neden olmadan yan etki sıklığının azaltılmasının mümkün olduğu ileri sürülmektedir. Ancak henüz prospektif çalışmalarla kanıtlanmamıştır.

PCP tedavisinde parenteral pentamidine de kullanılabilir. Ancak TMP-SMX kadar güvenilir değildir ve hayati tehlike taşıyan yan etkiler yapabilir. Dapsone (1 x100 mg PO / g) + TMP (3X5 mg / kg / g, PO ya da 3 x300 mg / g PO), *PCP* tedavisinde ikinci seçenektir. Dapsone alan AIDS'lu hastalarda cilt döküntüleri sık görülür. Genellikle 21 günlük tedavinin tamamlanmasını engellemez.

Atovaquone yalnızca oral yolla kullanılabilir. Hafif ve orta şiddetteki *PCP* olgularında etkinliği yüksektir ve iyi tolere edilir. TMP-SMX'e göre tedavi başarısızlığı oranı daha yüksektir. Atovaquone tedavisinde yetersiz yanıt ve ölüm oranının daha yüksek olmasının, bu ilacın antibakteriyel etkisinin olmamasına ve tedavi sırasında bu tabloya başka bakteriyel enfeksiyonların eklenmesine bağlı olabilir. Orta ve hafif şiddetteki *PCP* olgularında hasta TMP-SMX'i tolere edemiyorsa ve oral alım problemi yoksa iyi bir tedavi alternatifidir.

Clindamycine + primaquine de *PCP* de etkili bir tedavidir. Deri döküntüsü transaminazlarda yükselme, ishal, hemoliz gibi ciddi yan etkileri vardır.

Trimetrexate kuvvetli bir dehidrofolatredüktaz (DHFR) inhibitörüdür. PCP tedavisinde tek başına (1 X 45 mg / m² İV) ya da bir sulfonamidle beraber kullanılabilir. Hem *P. carinii* hem de insan hücrelerinde DHFR'ı inhibe ettiği için yüksek doz lökoverinle (4 x 20 mg / kg / g, İV) beraber verilmesi gerekir. Lökoverinle beraber kullanıldığında iyi tolere edilir. Parenteral olarak da kullanılabilir. Tedaviyi takiben relaps oranı çok yüksektir. Hastaların % 40- 60'ında ilk 60 gün içinde relaps görülür. Sulfonamidler eklenirse relaps oranı azalır.

Oda havasını solurken PO₂ değeri 70 mmHg'nın altında olan AIDS olgularında tedaviye steroidler de eklenebilir. 3 büyük prospektif çalışmada steroid kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Etki mekanizması bilinmemektedir. Özellikle tedavinin ilk 3 gününde oksijenizasyonda görülen azalmanın kortikostreoid tedavisiyle önemli ölçüde ortadan kalktığı gözlenmiştir. Oksijenizasyondaki azalmanın ölen mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen inflamatuvar cevapla ilgili olduğu ve kortikostreoidlerin de inflamasyonu azalttığı düşünülmektedir.

Konvansiyonel tedaviyle 5-6 gün içinde klinik tablo düzelmeye başlar. 7-10 günlük tedaviye rağmen düzelme olmazsa tedavi başarısız kabul edilir. Özellikle hızla kötüye giden olgularda tedavinin erken dönemde değiştirilmesi gerekir. 10 günlük tedavi sonunda cevap yoksa tanının da yeniden gözden geçirilmesi önerilir. CMV, mikobakter ya da fungus enfeksiyonunu gösterebilmek için bronkoskopi ve transbronşiyal biyopsi tercih edilen yöntemlerdir. PCP tedavisine başlanmasından sonra 3-4 hafta süreyle PC lavaj sıvısında ya da dokuda saptanabilir. Bu nedenle tekrarlanan tetkiklerde mikroorganizmaların saptanması yetersiz cevap olarak değerlendirilmemelidir. Ancak 7-10 günlük tedaviye rağmen yaygın intraalveoler eksüda ve fibrozis saptanıyorsa tedaviye cevap yetersizdir.

Eğer pulmoner disfonksiyonu açıklayan tek sebep PCP olduğu halde tedaviye cevap yoksa başka tedavi alternatifleri denenir:

1. TMP-SMX'den parenteral pentamidinee'e geçilir (ya da tam tersi),
2. Tedaviye kortikosteroid eklenebilir (henüz eklenmemişse),

3. İV clindamycine + oral primaquine`e geçilebilir,
4. 2 spesifik tedeavi birarada verilebilir (TMP-SMX + pentamidine). Yoğun bakım ve mekanik ventilasyon gereksinmesi açısından her hasta ayrı değerlendirilmelidir.

Yapılan çalışmalar, PCP olgularının çoğunun CD4+ hücre sayısı 200/mm³ün altında olanlarda ya da CD4+ hücre sayısı ne olursa olsun, açıklanamayan devamlı ateşi ve orofaringeal kandidiazisi olan kişilerde geliştiğini gösterdiğinden bu gruba primer PCP profilaksisi verilmelidir. PCP episodunu geçiren AIDS'lu hastalara daha sonraki episodları önlemek için sekonder profilaksi verilmesi gerekir. Profilaksi verilmeyen olgularda 1 yıl içinde yeni episod gelişme oranı % 65'tir. Profilakside ilk seçenek TMP-SMX'dir (TMP 160 mg /g- SMX 800mg / g). Hem primer hem de sekonder profilakside TMP-SMX, aerosol pentamidine'e göre daha etkilidir. Ayrıca TMP-SMX profilaksisi pnömokok ve hemofilus enfeksiyonlarının sıklığını da azaltabilir. Hastaların % 20-40'ı döküntü, kaşıntı, granülositopeni, anemi, trombositopeni, hepatit, nefrit, bulantı, kusma gibi nedenlerle ilacı tolere edemez. Dozun % 50 azaltılması ya da aynı dozun haftada 2 ya da 3 kez verilmesi toksisiteyi azaltır ve etkinlikte önemli bir azalmaya neden olmaz. Aerosol pentamidine de profilaksi için kullanılabilir. Genellikle iyi tolere edilir. Aerosol pentamidine profilaksisine karar vermeden önce hastanın tbc yönünden iyice değerlendirilmesi gerekir. Aksi takdirde aerosolün etkisiyle tbc basilinin yayılımı artabilir. TMP-SMX ya da aerosol pentamidine profilaksisini tolere edemeyenlerde ya da sık PCP episodunu geçirenlerde haftada bir dapson-pyrimethamine profilaksisi denenebilir. Ancak genellikle tolerans iyi değildir. Tek başına dapson, atovaquone ve clindamycine primaquine de profilakside denenebilir. Profilaktik rejimleri tolere edemeyen ve sık PCP episodunu geçirmeyen kişilere profilaksi verilmez. Yakın izlem önerilir.

M. tuberculosis : M. tuberculosis için AIDS'lu hastalarda önerilen tedavi yalnızca süre yönünden farklılık taşır. Genellikle 4'lü tedavi uygulanır. İsoniazid (INH) 300 mg / g, rifampin 600 mg/ gün, pyrazinamide (PZA) 15-25 mg / kg / g, ethambutol (ETH) 15-25 mg / kg /

g PO dozlarında uygulanır. İlk 2 ay 4'lü tedavi verildikten sonra INH +RMP tedavisine devam edilir. Tedavi toplam 9 aya tamamlanır ya da balgam kültürlerinin negatifleşmesinden sonra en az 7 ay daha 2'li tedaviye devam edilir. İlaça dirençli olgularda tedavi duyarlılık paternine göre planlanır. Henüz ideal bir tedavi rejimi belirlenmemiştir. Bu olgular genellikle fatal seyreder. HIV + tbc olgularında ateşin tedavinin başlangıcından itibaren 7-14 gün daha devam etmesinin ilaca direnci gösteren bir bulgu olduğu ve tedaviye en az 2 yeni ilaç eklenmesinin gerektiği bildirilmiştir. PPD'si, en az 5mm olan ve hiç profilaksi almamış kişilere profilaksi verilmesi gerekir. Ayrıca PPD'si ne olursa olsun şu özelliklere sahip HIV taşıyıcılarına da profilaksi önerilir:

- 1-Yeterli tedavi edilmemiş PPD +'liği öyküsü,
- 2- Aktif tbc'lu bir kimseyle yakın temas,
- 3- Akciğer grafisinde eski tbc'u düşündüren bulgular.

Profilakside 12 ay INH kullanılır. Endemik bölgelerde yaşam boyu profilaksi verilmesini önerenler de vardır. Hasta INH'i tolere edemezse ya da INH direnci şüphesi varsa rifampin,PZA ve kinolon grubundan bir ilaç ikili kombinasyon halinde verilir.

Mycobacterium Avium Complex: Clarithromycin, azithromycin, ETH, rifabutin, rifampin, çeşitli kinolonlar ve amikacin'in *MAC*'ye karşı mikrobiyolojik aktivitelerinin olduğu saptanmıştır. Bu ilaçlardan herhangi biriyle monoterapiyi takiben rekürrens görülür. Rekürrens olgularından izole edilen mikroorganizmalar daha dirençlidir. Etkinliği artırmak ve direnç gelişimini azaltmak için kombinasyon tedavisi tercih edilir Henüz etkinliği kanıtlanmış bir kombinasyon tedavisi yoktur. CD4+ hücre sayısı $< 100/\text{mm}^3$ olan kişilerde *MAC* profilaksisi verilmesi gerekir. Rifabutin profilaksisinin *MAC* bakteriyemisi sıklığını % 50 azalttığı bilinmektedir. Rifabutin genellikle iyi tolere edilir. Clarithromycin ve azithromycin de profilaksi amacıyla kullanılabilir.

Diğer Nedenler: **CMV** enfeksiyonunda ganciclovir veya foscarnet, *kriptokokal* enfeksiyonlarda amphotericin B ve flucytosin, *histoplazmozis* ve *koksidioidozis*de amphotericin B kullanılır.

KAYNAKLAR

1. Barnes PF, Block AF, Davidson PT, et al. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1991;324-30.
2. Dorothy A, White MD, Muhammed K, et al. Pulmonary disease. Med Clin North Am 1992;76:19-44.
3. Hardy WD, Northfeld DW, Drake TA. Fatal disseminated pneumocytosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome receiving prophylactic aerosolized pentamidine. Am J Med 1989;87:329-33.
4. Jacoson MA, Mills J, Rusj J, et al. Morbidity and mortality of patients with AIDS and first-episode *Pneumocystis carinii* pneumonia unaffected by concomitant pulmonary cytomegalovirus infection. Am Rev Respir Dis. 1991;144: 6-9.
5. Johnson MP, Chaisson RE. Tuberculosis and HIV disease. In: Volberding PA, Jacobson MA (Eds.). AIDS Clinical Review 1993/1994. New york: Marcel Dekker 1994:73-94.
6. Masur J, Frederick P, Qgnibene FP, et al. CD4 counts as predictors of opportunistic pneumonias in human immunodeficiency virus (HIV) infection. Ann Intern Med 1989;11:223-30.
7. Ng VL, Virani NA, Chaisson RE, et al. Detection of *Pneumocystis carinii* in sputum bronchoalveolar lavage fluid by direct fluorescent assay using monoclonal antibodies. J Clin Microbiol. 1990;28:2228-33.
8. Nightingale SD, Byrd LT, Southern PM, et al. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. J Infect Dis.1992;165:1082-5.
9. Reider HL, Cauthen GM, Block AB, et al. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome-Florida. Arch Intern Med 1989;147:1268-81.
10. Roberts CJ. Coccidioidomycosis in acquired immunodeficiency syndrome: Depressed humoral as well as cellular immunity. Am J Med 1984; 76:734- 41. y p ,
11. Safai B, Johnson KG, Myskowski PL, et al. The natural histor of Kaposi' s sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1985;103.744-50.
12. Stover DE, White DA, Romano PA, et al. Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immunodeficiency syndrome. Am J med 1985;78;429-40.
13. White DA, Matthay RA. Noninfectious pulmonary complications of infection with human immunodeficiency virus. Am Rev Respir Dis 1989; 140;1763-71.
14. Zaman MK, White DA. Serum lactate dehydrogenase levels and *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients. Am Rev Respir Dis 1988;137; 796-801.

TRANSPLANTASYON

VE

AKCİĞER

Doç. Dr. Abdullah Sayiner

Dünyada 1980 den bu yana büyük gelişme gösteren organ transplantasyonu, ülkemizde de son yıllarda özellikle böbrek, kemik iliği ve akciğer alanlarında hızla artan sayılarda uygulanmaktadır. Transplante organın fonksiyonuyla ilişkili tıbbi ve cerrahi sorunlar dışında, enfeksiyonlar bu hastalarda transplantasyon sonrası dönemde en önemli sorunu oluşturmaktadır. Dolayısıyla, uygulanan merkezlerde başarı ancak cerrahi, tıbbi (nefroloji, hematoloji, gastroenteroloji, göğüs hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları vb) ve laboratuvar dallarının (immünoloji, mikrobiyoloji, patoloji, radyodiagnostik vb) bir ekip kimliği ile çalışması ile mümkün olabilmektedir. Ülkemizde, pek çok konuda olduğu gibi, bu konuda da önceleri kişisel özverili çabalarla başlayan transplantasyon uygulamaları giderek kurumsallaşmakta ve yüz güldürücü sonuçlara ulaşabilmektedir. Bu yazıda, ülkemizde yapılan solid organ ve kemik iliği transplantasyonlarında görülen akciğer enfeksiyonlarına ağırlık verilecektir. Çabalarımıza karşın, bu yazının baskıya verildiği güne dek, transplantasyon merkezlerinin ancak bir kısmından veriler sağlanabildiği için, ülkemizin verileri kısıtlı olarak yer alacaktır.

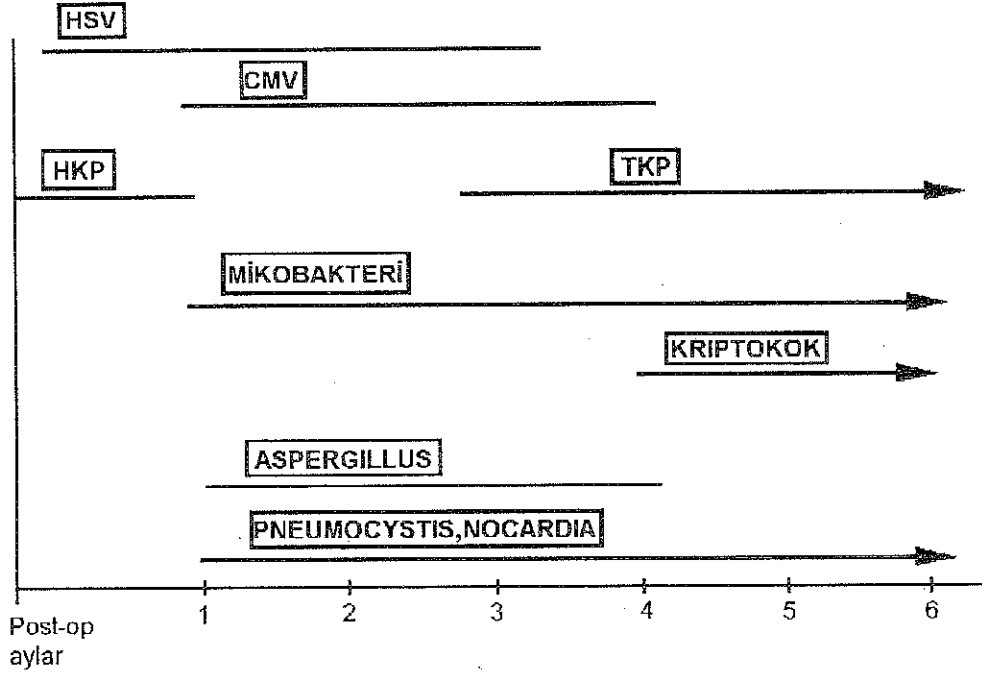
Solid Organ Transplantasyonlarında Gelişen Pnömoniler.

Transplantasyon (tx) olgularında ciddi ve ölümcül enfeksiyonların insidensi giderek düşmektedir. Örneğin, böbrek transplantasyonu olgularında, post-tx birinci yılda mortalite % 5-10 düzeyindedir ve bunların yaklaşık yarısı enfeksiyona bağlıdır. Bir prospektif çalışmada, olgulardan % 32 sinde klinik olarak önemli enfeksiyon gelişmiş, % 7 si ölmüş, ölümlerin % 87 sinde enfeksiyonun anlamlı payı bulunmuştur (1). Buna karşılık, enfeksiyon graft kaybına neden olmaktadır. Üç yıllık post-tx izlemi içeren bir başka çalışmada, enfeksiyon geçiren olgularda graft sağkalım oranınının % 81 den % 76 ya düştüğü gözlenmiştir (2).

Post-tx dönemde enfeksiyonların insidensindeki azalmanın nedenleri arasında, deneyimin artmasına bağlı daha iyi klinik yaklaşım ve bakım, nakledilecek organ bakımındaki, cerrahi teknikteki ve alıcı seçimindeki gelişmeler ve enfeksiyonların tipi ve zamanlaması konusundaki bilgi artışı sayılabilir. Ayrıca, doku uyumunun artması immünosüpresyonun yoğunluğunun azalmasını sağlamaktadır. İmmünosüpresif sağaltımın değiştirilmesi, enfeksiyon riskinin artmaması için çok iyi monitorize edilmelidir. Konvansiyonel sağaltım ve antilenfosit globülin kullanımının daha çok bakteriyel ve viral enfeksiyon gelişmesine neden olmasına karşın, siklosporin ve OKT3 uygulamasının genel olarak enfeksiyon insidensini arttırmadığı gözlenmiştir (3-5). Bu yazıda, doğal olarak ağırlık pnömonilere verilecektir. Ancak, bu olgularda enfeksiyonların etken ya da konağın özelliklerine bağlı olarak sıklıkla sistemik özellik göstermesi nedeniyle, solunum sistemini soyutlamak her zaman olanaklı olmamaktadır.

Post-tx dönemde enfeksiyonların zamana göre dağılımı klinisyene yardımcı olabilir (Şekil 1). Görüldüğü gibi, erken dönemde (< 1 ay) ortaya çıkan bakteriyel enfeksiyonlar üriner sistemi, solunum sistemini, yara ve vasküler girişim yerlerini tutmaktadır. Tümü septisemiye yol açabilir. Diğer "olağandışı" (fırsatçı) bakteriyel enfeksiyonlar ise daha geç dönemde (1-6 ay) görülürler. Viral enfeksiyonlardan, solunum sistemi içi önemli olan cytomegalovirus (CMV) enfeksiyonları da genellikle birinci aydan sonra gelişir. Fungal ve protozoal enfeksiyonlar da yine erken post-tx dönemden sonra ortaya çıkarlar. Ortalama olarak, enfeksiyonların % 50 si virüslere, % 30 u bakterilere, ve % 5' i funguslara bağlıdır, % 15 inde ise polimikrobiyaldir (6). Altıncı aydan sonra, immünosüpresif sağaltımın yoğunluğu belirgin olarak azaldığı için, pnömokoksik pnömoni ve influenza gibi olağan toplum kökenli enfeksiyonlar ön plana çıkar. Diğer yandan, serum kreatinin düzeyi 2 mg/dl' nin üzerinde olan (graft fonksiyonu çok iyi olmayan), günlük prednizon dozu 20 mg' in üzerinde olan (yoğun immünosüpresyon), çok sayıda anti-rejeksiyon sağaltım öyküsü olan ve CMV gibi kronik viral bir enfeksiyonu olan olgularda, bu

dönemde her türlü enfeksiyon, diğer olgulara göre daha yüksek oranlarda gelişir.



Şekil 1: Solid organ transplantasyonu sonrası enfeksiyonların en sık görülme zamanları (6).

Sık görülen pnömoni etkenleri

Bu yazıda, özellikle ilk ay içinde, sıklıkla olgu henüz hastanede yatmaktayken gelişen bakteriyel pnömonilere değinilmeyecektir. Anti-rejeksiyon sağaltımın bağışıklık sistemi üzerindeki baskılayıcı etkisinin henüz tam oluşmadığı bu dönmedeki enfeksiyonların diğer hastane kökenli pnömonilerden farkı yoktur. Yine, uygulanan sağaltımın komplikasyonu olarak gelişen nötropeni zemininde ortaya çıkan pnömoniler de, bu kitapta başka bir bölümünün girmeleri nedeniyle, burada yer almayacaktır.

En sık görülen fırsatçı pnömoni etkenleri arasında öncelikle funguslar (özellikle *P. carinii* ve *Aspergillus fumigatus*), mikobakteriler ve *CMV* sayılabilir.

Pneumocystis carinii

P. carinii pnömonisi, bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda olasılıkla reaktivasyon yoluyla değil, taze (yeni) bir enfeksiyon olarak gelişmektedir. Kaynağının inhale edilen ortam havası olabileceği düşünülmekle birlikte, bu konuda kesin bilgi yoktur (7,8). Profilaktik sağaltım almayan olgularda yıllık görülme oranının % 20-70 düzeyinde olduğu bildirilmektedir (6). Zamanında sağaltılmadığı durumlarda hemen her zaman fatal olması, buna karşılık erken sağaltıma % 80 oranında yanıt alınması nedeniyle, erken tanı çok önemlidir.

P. Carinii' nin hasta ve klinisyen açısından en kolay saptandığı materyel provoke balgamdır. Çalışmalarının çoğunun yapıldığı HIV(+) olgularda bu bakının duyarlılığı % 55-90 düzeyindedir. Buna karşılık, transplantasyon olgularında, olasılıkla mikroorganizma yükünün daha az olması nedeniyle, balgam ile tanıya varma olasılığının daha düşük olduğu bilinmektedir. Ayrıca, bağışıklık sistemi baskılanmış bu hastalarda % 15-20 oranında ek bir enfeksiyon (örneğin CMV) olmakta ve yalnızca balgam bakışıyla bunların atlanma riski doğmaktadır.

Kullanılan boyalar birbirlerine yakın oranlarda *P. Carinii'* yi gösterebilmektedir. Kist duvarını boyayan Toluidine mavisi ve metenamin gümüş boyalarında duyarlılık % 80, trofozoit ve prekist formları boyayan Giemsa'da %55-76, indirekt immunofloresan boyada ise % 92 düzeyindedir (9,10).

BAL sıvısında *P. Carinii* bakısının duyarlılığı % 85-100 düzeyindedir (yüksek oranlar daha çok HIV enfeksiyonlularda elde edilmektedir). Mikroorganizma yükünün daha düşük olduğu HIV enfeksiyonu olmayan bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda (örneğin, transplant alıcılarında) BAL ile tanı koyma oranı daha düşük olabilir. Bu nedenle, daha yüksek sayıda mikroorganizma barındıran üst loblardan BAL yapılmasının tanı koyma olasılığını arttıracığı belirtilmektedir. Orofaringeal kontaminasyon balgama göre daha az olduğu için, değişik boyalar arasında belirgin bir duyarlılık farkı yoktur. BAL sıvısında *P.Carinii'* nin miktarının (mikroorganizma yükünün) belirtildiği çalışmalarda, bunun ödem

düzeyi, tip 2 pnömosit proliferasyonu, hipoksemi ve serum LDH düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş, ancak mortalite ile ilişki gözlenmemiştir (11,12).

BAL'a ek olarak transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBB) yapılmasının gerekliliği tartışmalıdır. BAL duyarlılığının çok yüksek olması nedeniyle gerekemeyebileceği savunulmaktadır (13). Diğer yandan, olaya yalnızca *P. Carinii* yönünden yaklaşmanın sakıncalı olabileceği, birden fazla etkenin bulunduğu bir enfeksiyon ya da bir non-enfeksiyöz sürecin (ör. transplante organ rejeksiyonu) eşlik edebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle, TBAB'nin rutin uygulanması bu tür olayların göz ardı edilmesini önleyebilir.

Polimeraz zincir reaksiyonunun giderek yaygın bir şekilde kullanılmasıyla, *P. Carinii* enfeksiyonlarının tanısında da yerinin belirlenmesi gündeme gelmiştir. Elde edilen ilk verilere göre balgam incelemesinde kullanılmasının %100 düzeyinde duyarlılığı, % 93 düzeyinde özgüllüğü vardır (14). Balgam çıkaramayan olguların olduğu ya da balgam provokasyonu işleminin hastalara sıkıntı vermesi göz önünde bulundurularak ağız çalkalama sıvısı aynı yöntemle incelenmiş ve duyarlılığının % 78, özgüllüğünün %100 olduğu saptanmıştır (15). BAL sıvısında PCR uygulamasının, zaten rutin boyama ve baki yöntemleri ile çok yüksek olan duyarlılık oranlarına pek ek katkısı bulunmamıştır. Ayrıca, kolonize eden az sayıdaki mikroorganizmayı da kolaylıkla seçebilmesi nedeniyle özgüllüğü düşüktür.

P. carinii enfeksiyonunun sağaltımında kullanılabilecekler arasında, ülkemizde var olan tek ilaç co-trimoxazole (TM+SMX)'dur. Önerilen doz, 15 gün süreyle, SMX 75-100 mg/kg/gün ya da TM 15-20 mg/kg/gün(iki ya da dört eşit dozda)'dür. Böbrek yetmezliği olan olgularda doz indirimi gereklidir. İdeal koşullarda TM ya da SMX serum düzeylerinin izlenmesi ile (sırasıyla, 3-5 µg/ml ve 100-150 µg/ml) doz ayarlaması önerilse de, bu olanağın sıklıkla bulunmadığı ülkemiz koşullarında parametre olarak kreatinin klirensi kullanılabilir. Örneğin, kreatinin klirensi 15-30 ml/dk olan bir olguda ilk üç gün standart doz uygulandıktan sonra, % 50 lik bir doz azaltımı uygun olacaktır. Bazı

olgularda, immünosüpresif sağaltımın geçici olarak azaltılması ya da kesilmesinin gündeme gelebileceği belirtilmektedir. EÜTF'de *P. carinii* enfeksiyonu gelişen sekiz renal transplantasyon olgusundan ikisinde böbrek fonksiyonlarının bozulması nedeniyle siklosporin A, birinde nötropeni gelişmesi nedeniyle azatioprin dozu geçici olarak azaltılmıştır.

Bu konudaki verilerin önemli bölümü AIDS'li olgulardan elde edilmiş olmakla birlikte, solunum yetmezliği olan olgularda ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg) sağaltımın ilk 72 saati içinde başlamak koşuluyla kortikosteroid eklenmesi (metil prednizolon, 80 mg/gün' den azalan dozlarda) önerilmektedir; bu yaklaşım mortaliteyi anlamlı düzeyde azaltmaktadır.

Sık nüks gelişmesi nedeniyle, on beş günlük sağaltım sonrası, olguya, immünosüpresif sağaltımı önemli ölçüde azaltılana dek kemoprofilaksi uygulanması (TM+SMX 2 x 480 mg/gün) akılcı bir yaklaşım olarak görülmektedir.

Post-tx dönemde *P. carinii* enfeksiyonlarına karşı primer profilaksi amaçlı kotrimoksazol sağaltımı (bir yıl süreyle) önerilmektedir. Bu sağaltım, renal tx olgularında aynı zamanda sıklıkla bakteremiye ve graft rejeksiyonuna yol açabilen üriner enfeksiyonlar için de önleyici olabilmektedir. Bu ilaç profilaktik dozda (960 mg/gün) kullanıldığında lökopeni ya da fungal süperenfeksiyon gelişme riskini arttırmamaktadır (16). EÜTF'de renal tx olgularında gelişen *P. carinii* enfeksiyonlarının (n=8) tümü profilaktik sağaltım uygulaması başlamadan önce gözlenmiştir. Benzer şekilde, rutin profilaksi uygulanan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde hiç *P. carinii* pnömonisi gözlenmemiştir.

Aspergillus fumigatus

Aspergillus fumigatus enfeksiyonu sporlarının inhalasyonu ile gelişir; dolayısıyla, beyine hematogen yayım gibi önemli komplikasyonları olsa da, enfeksiyonun primer odağı akciğerlerdir. Yüksek ateş, yan ağrısı, dispne, öksürük, hemoptizi ile seyreden nekrotizan bir bronkopnömoni gelişir.

Fungal pnömoni gelişmesi için risk faktörleri, preoperatif dönemde kortikosteroid ve antibiyotik uygulanması, operasyon süresinin uzaması, transplantasyon sonrası ilk iki ay içinde allograft rejeksiyonu nedeniyle steroid bolusları uygulanması ve transplantasyon sonrası uzun süreli antibiyotik sağaltımıdır. Viral ve bakteriyel enfeksiyonlardan farklı olarak, azatioprin + steroid yerine siklosporin kullanımı fungal enfeksiyon gelişme riskini azaltmamaktadır.

Aspergillus, *Candida* gibi, bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların solunum yollarını kolonize edebildiği için, BAL sıvısında saptanması tek başına anlamlı olarak kabul edilmemektedir, ancak çok sayıda gözlenmesinin enfeksiyonu daha düşündürücü olabileceği belirtilmektedir (17). Diğer yandan, uygun zemini (örneğin, ağır nötropeni), enfeksiyon bulguları ve radyografik infiltrasyonları olan bir olguda, BAL sıvısı ya da balgamda *Aspergillus* saptanması doğal olarak daha anlamlı olacaktır. Yine de temelde, bu mantara bağlı bir pnömoni tanısı konulabilmesi için doku invazyonunun gösterilmesi, dolayısıyla biyopsi materyelinin histolojik incelemesi gereklidir.

Kültürlerin çok zaman alması, biyopsi alınmasının da ciddi olabilecek risklerinin olması (özellikle trombositopenik olgularda) nedeniyle, daha hızlı ve daha kolay bir şekilde tanı konulmasını sağlayabilecek yöntemler bulunmaya çalışılmaktadır. Örneğin, birkaç çalışmada serumda *Aspergillus* antijeni araştırılmış ve % 75 düzeyine varan duyarlılık ve % 100 düzeyinde özgüllük bildirilmiştir (18). *Aspergillus* enfeksiyonlarının klinik bulguları daha kapsamlı olarak nötropenik hastalarda gelişen pnömoniler konusunda ele alınacaktır. Sağaltımında, tüm ağır enfeksiyonu olan olgulara amfoterisin B uygulanması gereklidir. Hastalık stabilize olduktan sonra itrakonazol sağaltımına (400-800 mg / gün) geçilebilir.

Burada, amfoterisin B'nin siklosporin ile birlikte kullanılmasının akut böbrek yetmezliğine yol açabileceği, ayrıca, amfoterisin B'nin siklosporinin plazma düzeyini arttıracığı unutulmamalıdır. Diğer yandan, tüm azol deriveleri de siklosporin düzeylerini arttırmaktadır.

Candida spp.

Candida enfeksiyonlarının çoğu oral kavite, gastrointestinal traktus ya da deriye lokalizedir ya da fungemi ile seyredir. Uzamış granülositopenisi ya da GVHD'si (graft-vs-host-disease) olan ve uzun süredir antibiyotik sağaltımı alan bir olguda ateş geliştiğinde kandidiazis kuşkusu uyanmalıdır. Pnömoni, ancak kandidemi seyrinde ya da yoğun oral kandidiazisi olan bir olguda aspirasyonla gelişebilir. Sağaltımda temel ilaç amfoterisin B olmakla birlikte, ön çalışmalar flukanazolun da etkin bir seçenek olabileceğini göstermektedir (19).

Nocardia asteroides

Nocardia asteroides, gerçek dallanma gösteren gram-pozitif bir basildir. Toprakta saprofit olarak yaşar ve inhalasyon yoluyla alınır. Genellikle geç post-tx dönemde (32-1806 gün, ort. 586 gün) enfeksiyona yol açar (20). Azatioprin ve steroid kullananlara oranla siklosporin A kullananlarda insidens daha düşük, prognoz daha iyidir. Primer enfeksiyon odağı akciğerler olmakla birlikte, olguların yaklaşık % 50 sinde sistemik disseminasyon gelişir. Beyine yayılım sıklıkla fatal sonuçlanır. Klinik ve radyografik bulgular non-spesifiktir. Akciğer ve diğer dokularda (beyin, deri vb) abse oluşumuna yol açması (akciğer radyografisinde infiltrasyonlara ek olarak kavite/kaviteler saptanması) iyi bir ipucu olabilir.

Balgamın Gram boyalı preparatının incelenmesi ve kültürü ile tanı konulabilir, ancak kültürün duyarlılığı % 10-30 dolayındadır. Ayrıca, besiyerinde makroskopik koloniler oluşturmaları için en az birkaç gün geçmesi, dolayısıyla bu tür olgularda kültürün sonucunun değerlendirilmesi için iki hafta beklenmesi gereklidir. Tanıya varma olasılığını artırma amacıyla, BAL ve plevra sıvıları, transtorasik iğne aspirasyon materyelleri, ya da, gelişmişse, derialtı abselerinden alınan materyeller de incelenebilir.

Sağaltımda yüksek dozda (6-8 g/gün) sulfonamidler önerilmektedir. Burada temel sorun, bu ilacın bu dozlarda lökopeniye ve siklosporin A ile birlikte artan oranda nefrotoksisiteye yol açmasıdır. Genellikle immünoşüpresif sağaltım yoğunluğunda azlatmaya gerek olmamaktadır. Sağaltımın süresine ilişkin net veri bulunmamakla birlikte, 3-7 aylık sürelerden söz edilmektedir. Alternatif ilaçlar arasında, amikasin, imipenem, seftriakson, sefotaksim, ampisilin, amoksisilin + klavulanik asid sayılabilir, ancak bu ilaçlarla yeterli deneyim yoktur.

Mycobacterium tuberculosis

Transplant alıcılarında tüberküloz enfeksiyonu insidensinin sağlıklı kontrollara oranla yaklaşık 100 kat daha yüksek olduğu (bu grupta % 5 e varan oranlarda görülebileceği bildirilmektedir), bu oranın hemodiyaliz olgularında normallerin 6-16 katı düzeyinde olduğu bilinmektedir. Bu oran, EÜTF deneyiminde % 2.4 düzeyindedir. Sıklıkla atipik görünümle ortaya çıkabilmesine karşın, tanı konulmasında önemli bir sorun olmamaktadır. İleride söz edileceği gibi, bu olgular enfeksiyon bulgularıyla başvurduklarında, tüm potansiyel etkenleri belirleyebilmek, polimikrobiyal enfeksiyonları ortaya çıkarabilmek ve non-enfeksiyöz süreçlerin tanısını koyabilmek için, bronkoalveoler lavaj sıvısı ve transbronşiyal akciğer biyopsisi (TBAB) materyeli elde etmek daha güvenli bir yaklaşım olmaktadır. Diğer yandan, özellikle kaviteli olgularda, aspirasyon sırasında havayolu kollapsı gelişebilmesi nedeniyle, uygun materyel almanın mümkün olmayabileceği; bu risk olmadığı ve öksürüğü de uyurabildiği (daha nitelikli materyel alınabildiği) için bronş yıkamasının (daha büyük hava yollarından sıvı verilerek aspiratör aracılığıyla geri alınması) tüberküloz tanısı için daha uygun bir yöntem olabileceği belirtilmektedir.

Hastalığın sağaltımında diğer olgulardan önemli bir fark yoktur. Yalnızca, hem izoniazid hem rifampisin siklosporin A düzeylerini düşürdüğü için dikkatli olunmalı ve bu ilacın serum düzeyleri izlenmelidir. Ayrıca doğal olarak bu olgularda hepatotoksisite ve nefrotoksisite

açısından daha uyanık olunmalıdır. Kreatinin klirensi 10-50 ml/dk olan olgularda, etambutol 36 saatlik aralarla, 10 ml/dk'nın altında olanlarda 48 saatlik aralarla uygulanmalıdır.

İnsidensinin, ülkemiz gibi hastalığın endemik olduğu ülkelerde insidensin yüksekliği ve bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda bu hastalığın atipik bulgularla ortaya çıkmasına bağlı olarak tanı güçlüğü olması ve mortalitesinin yüksek olabilmesi nedeniyle, bu olgulara kemoprofilaksi uygulanması önerilmektedir. Diğer yandan, yine EÜTFnde ilaçların siklosporin düzeylerini etkilemesi ve toksik hepatite yol açma olasılıkları nedeniyle rutin kemoprofilaksi uygulanmamaktadır ve şimdiye dek tüberküloz tanısı konulan sekiz olgudan yalnızca biri kaybedilmiştir. Bu konuda, bu olguların batılı ülkelere göre çok daha yüksek sayılarda görüldüğü ülkemizdeki tüm verilerin değerlendirilmesine ve kendi bulgularımız doğrultusunda bir yaklaşım belirlenmesine gerek vardır.

Cryptococcus neoformans

Kapsüllü bir maya mantarı olan *Cryptococcus neoformans* başlıca solunum yolu ile bulaşmakla birlikte, en sık menenjitte yol açar. Buna fungemi eşlik edebilir ya da etmeyebilir. Akciğerler, deri, eklem ve kemiklerde de enfeksiyon gelişebilir.

Cryptococcus neoformans solunum yollarında kolonizasyon oluşturmadığı için, buradan alınan materyellerde saptanması anlamlı olarak kabul edilir (21), ancak balgamın direkt bakısı ve kültürünün toplam duyarlılığı % 25 dolayındadır. Buna karşılık, BAL sıvısının direkt bakısının duyarlılığı % 33-82, kültürününki % 63-87 düzeyinde bildirilmiştir (22). *C. neoformans* için antijen bakısı olanağı bulunmaktadır (yalnızca bu fungus için piyasadan elde edilebilen kitler vardır) ve kanda bakısında duyarlılık % 67, özgüllük % 100 olarak bildirilmiştir. BAL sıvısında da titrimetrik olarak çalışılabileceği ve 1:8 ve üzerindeki bir düzeyde olumluluğun çok anlamlı olduğu belirtilmektedir (21). Sağaltımda temel ilaç amfoterisin B'dir; ancak, *cryptococcus'* a karşı in vivo ve in vitro

etkinliğinin gösterilmiş olması, dokulara çok iyi penetre olması ve BOS'ta serum düzeylerinin % 70i düzeyine ulaşabilmesi, siklosporin ile çok az etkileşimi olması ve düşük toksisitesi nedeniyle flukonazol'un çok iyi bir seçenek olabileceği düşünülmektedir. Halen amfoterisin B ile karşılaştırmalı çalışmalar sürmektedir.

Cytomegalovirus

Transplant alıcılarında, post-tx dönemde, başlıca antiviral savunma sistemi olan virus-spesifik sitotoksik T-hücreleri de baskılandığından, özellikle ilk altı ayda, viral enfeksiyonlar da sıklıkla gelişmektedir. Genel olarak en sık saptanan etkenler *cytomegalovirus (CMV)*, *varicella zoster virusu (VZV)* ve *Epstein-Barr virusu (EBV)* ise de, pnömونيye temel olarak *CMV*, ve daha ender olarak, *influenza virusu*, *adenovirus*, *HSV* ve *VZV* yol açmaktadır. Burada, klinik önemi nedeniyle yalnızca *CMV*'ye bağlı akciğer sorunlarından söz edilecektir.

Terminolojide sıklıkla karışıklık olabildiği için, öncelikle kullanılacak terimlerin tanımları yapılacaktır.

CMV hastalığı, semptomatik ya da doku invazyonu gösteren aktif enfeksiyon; *aktif CMV enfeksiyonu*, semptomatik ya da asemptomatik, primer ya da sekonder enfeksiyona viral replikasyon ve virus yayımının eşlik etmesi ve *CMV* ye spesifik immun yanıt gelişmesi; *primer enfeksiyon*, seronegatif alıcının yeni aldığı *CMV* ile enfekte olması; *sekonder enfeksiyon*, seropozitif (önceden *CMV* ile enfekte olmuş) bir alıcıda reaktivasyon ya da süper-enfeksiyon gelişmesi; *latent enfeksiyon*, sağlıklı seropozitif bir kişide virusun varlığını sürdürmesi, ama viral replikasyon olmaması anlamında kullanılmaktadır.

CMV, erişkin popülasyonun % 90 ına varan bir kısmını sessizce enfekte eder. Aktif enfeksiyon durumunda, *CMV* nin savunma sistemi üzerine önemli olumsuz etkileri olabilir: alveoler makrofajları inhibe eder, nötropeniye yol açar, NK hücrelerin ve monositlerin fonksiyonlarını baskılar, lenfositlerde (in vitro koşullarda) hiporeaktiviteye neden olur

(lenfosit ve monositlerde sitokin üretimi ve duyarlılığında azalma), dolaşımında CD4+ hücrelerde azalma, CD8+ hücrelerde artma olabilir. Bu olumsuz etkiler nedeniyle, olguların *P. carinii*, *Listeria monocytogenes*, *Aspergillus*, *Candida* ve gram negatif basillere duyarlılığı artmakta ve bu etkenlerle yaşamı tehdit edebilecek önemli enfeksiyonlar gelişebilmektedir.

CMV hastalığında gelişen interstisyel pnömonitis, primer enfeksiyonda iki kat daha sık gelişir ve sekonder enfeksiyondakine oranla daha ciddi bir klinik tabloya yol açar. Tipik bir hastalık genellikle post-tx 4-10. haftada yüksek ve düşmeyen bir ateşle ortaya çıkar (6). Karaciğer transplantasyonunda, birinci haftadan itibaren CMV enfeksiyonu saptanabileceği, bunu günler/haftalar sonra CMV hastalığının izleyebileceği görülmektedir (23). Enfeksiyon saptanan olguların yaklaşık yarısı asemptomatik kalmaktadır. Hastalık gelişen olgularda ise sıklıkla lökopeni, trombositopeni ve, ender olarak, atipik lenfositler görülür. Ateşten günler sonra, serum AST düzeyinde artma, non-produktif öksürük, dispne, arteryel kan gazlarında bozulma gelişir. Solunum sistemi bulguları, subklinik düzeyden akut solunum yetmezliğine dek geniş bir spektrumda gözlenebilir. Radyografik bulgular klinik bulgulardan önce belirebilir ve en sıklıkla bilateral alt zonlarda retiküler / retkülönodüler opasiteler gözlenir.

Ek olarak, artralji, hepatit, splenomegali, myalji, gastrointestinal ülserasyon ve ansefalit görülebilir. Böbrek fonksiyonlarında da bir bozulma gelişebilir. Ateş bir ay ya da daha uzun süre devam edebilir. Olguların yaklaşık % 2 sinde dissemine hastalık gelişir ve ölümlü sonuçlanır (6). Geç dönemde ciddi bir sorun olarak retinitis oluşabilir.

İnterstisyel pnömoninin aslında immünopatolojik bir süreç olabileceği savunulmaktadır (24). Buna temel olarak, ikizlerdeki singeneik KI transplantasyonlarında görülmemesi (graft versus host disease - GVHD - gelişmemesine bağlı olarak), primer enfeksiyonda daha sık gözlenmesi (tip-spesifik bağışıklığın payı olabileceği), gansiklovir ile CMV titresinde belirgin azalmaya karşın mortalitenin yüksek seyretmesi ve AIDS'de transplantasyondakine benzer

pnömonitisin görülmemesi (bu olgularda ağır düzeyde baskılanmış hücrel bağışıklık zemininde hastalığın gelişmemesi) gösterilmektedir.

CMV hastalığı ile *GVHD* sıklıkla birlikte görülmektedir. *GVH* reaksiyonda, dokularda sınıf I ve II *MHC* antijenleri ekspresyonunda artış olmaktadır. Sınıf I *MHC* molekülleri *CMV* için reseptör fonksiyonu görebilmektedir; dolayısıyla, bu durumda hücrelerin *CMV* enfeksiyonuna duyarlılığı artabilmektedir. Diğer yandan, *CMV* proteinlerine bağlı olarak ta *HLA* antijen ekspresyonu artmakta ve sonuçta yoğun bir T-hücre yanıtı oluşabilmektedir. *GVH* reaksiyona bağlı olarak T ve B-lenfositlerde poliklonal aktivasyon oluşabilmektedir.

CMV enfeksiyonu graft sağlığını pek çok yolla etkileyebilir. *CMV* enfeksiyonuna bağlı olarak, *CD8+* hücrelerde hücre yüzey antijenlerinin ve *MHC* sınıf II antijenlerinin, transplante organ (böbrek, karaciğer, kalp gibi) hücreleri üzerinde de sınıf I ve II antijenlerinin ekspresyonunun artması rejeksiyona yol açabilmektedir (6). Ayrıca, *CMV* viremisi sırasında söz konusu organda akut vasküler rejeksiyon bulguları gözlenebilmektedir ve bu, organ fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır. *CMV* enfeksiyonunun başka fırsatçı enfeksiyonların eklenmesine zemin hazırlaması da hastanın, dolayısıyla transplante organın durumunun bozulmasına neden olabilmektedir.

CMV için, bağışıklık sistemi baskılanmış olguların bu denli çok olmadığı, dolayısıyla bu sıklıkla etken olarak tanımlanmadığı dönemlerden günümüze kalan iki temel tanı yöntemi vardır. Bunlardan biri histolojik tanıdır ki, dokuda virusun oluşturduğu tipik intranükleer ve/veya intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesini gerektirir. Bu tanı yöntemi, *CMV* enfeksiyonunda doku invazyonu oluştuğunun (*CMV* hastalığı geliştiğinin) tek göstergesidir.

Histolojik tanı enfeksiyon - hastalık ayrımının yapılmasına olanak veren tek inceleme yöntemi olması açısından çok önemlidir, ancak doku tutuluşunun sporadik ve fokal olması nedeniyle bu değişikliklerin alınan biyopsi materyellerinde gösterilmesi sıklıkla mümkün olmamaktadır.

(duyarlılık: % 8-29)(25). Bu yüzden, BAL sıvısının sitolojik incelemesinde daha yüksek olasılıkla sitopatik etkinin gösterilebileceği düşünülmektedir.

CMV enfeksiyonu tanısında diğer konvansiyonel yöntem hücre kültürüdür. Bu yöntemin iki önemli dezavantajı, yalnızca enfeksiyon tanısını koydurabilmesi ve sonucun alınabilmesi (kültürün sonuçlanabilmesi) için 10-14 günlük uzun bir süreye gerek olmasıdır. Bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda, klinik olayların çok hızlı gelişmesi nedeniyle çok daha hızlı tanı yöntemlerine gerek duyulmaktadır.

Konvansiyonel kültürün çok geç sonuç vermesi nedeniyle, "shell vial" adı verilen, sitosantrifüj ve monoklonal antikolar ile immün floresan teknik kullanılarak çok kısa sürede (ortalama 16 saatlik inkübasyon, 24-48 saatte sonuç) virüsü saptama olanağı olan bir hızlı kültür yöntemi geliştirilmiştir. Burada, virusun besiyerindeki fibroblastlarda sitopatik etkisini oluşturması beklenmemekte, bir antijenine yönelik monoklonal antikolarla erken evrede varlığı ortaya konabilmektedir. Diğer yandan, bu yöntem standart kültüre göre daha duyarlıdır ve %20-50 oranında yanlış negatif sonuçlar elde edilmektedir (26).

CMV enfeksiyonlarında serolojik tanı yöntemlerinin (özellikle lateks aglütinasyon ve ELISA) tanıya katkısı araştırılmış, ancak öncelikle, immün sistemi baskılanmış olgularda herhangi bir antijene karşı net bir antikor yanıtı oluşmayabildiği için, tanıya yönlendirmedeki duyarlılığı düşük bulunmuştur. Buna karşılık, bu yanıt gücü görece korunmuş olgularda IgG titresinde dört katlık bir artış olmasının akut enfeksiyon tanısını koydurabileceği bildirilmektedir (27). Doğal olarak, bunun için olgunun önceki izleminde elde edilmiş anti-*CMV* antikor titrelerine gerek vardır. Hem bu nedenle; hem de transplantasyon olgularında, organ alıcı ve vericilerinin *CMV* serolojilerinin nakil öncesi bilinmesinin, alıcıda daha sonra primer ve sekonder *CMV* enfeksiyonu gelişme riskini belirlemede yardımcı olacağı nedeniyle, serolojik testler olguların izlenmeye başlandığı dönemde (ör. pre-transplantasyon döneminde) yapılmaktadır. Bu şekilde, sonradan *CMV* enfeksiyonu kuşkusu olan durumlarda elde edilen sonuçlarla karşılaştırma olanağı elde edilmektedir.

IgM düzeyine yönelik testler ise henüz standardize değildir ve homojen sonuçlar elde edilememektedir. Ayrıca, bu olgulara sıklıkla uygulanan *CMV* hiperimmün globülin sağaltımının IgM yanıtını nasıl etkilediği henüz bilinmemektedir. Bu nedenlerle tanıda rutin olarak kullanılabilmesi için yeterli düzeyde bilgi birikiminin oluşmadığı düşünülmektedir.

CMV enfeksiyonlarının erken tanısında kullanılan en önemli yöntemlerden birisi de kanda ya da BAL sıvısında *CMV* antijeninin aranmasıdır. Antijeneminin belirlenmesi son derece hızlı (saatler içinde) ve duyarlı bir yöntemdir. *CMV* hastalığının ortaya çıkmasından günler -bir hafta öncesinde antijen kanda saptanabilir (28). Adından da anlaşılacağı gibi, kanda antijen saptanması, doku tutuluşu gelişen hastalığı değil, yalnızca kanda virusun varlığını yansıtmaktadır. Ancak, yapılan prospektif araştırmalarda, karaciğer ve böbrek transplant olgularında, viremi ile hastalık gelişimi ve antijenemi düzeyi ile hastalığın ağırlık düzeyi arasında ilişki bulunduğu saptanmıştır. Dolayısıyla, bu testin olguların izlenmesinde hastalığın önhabercisi olarak kabul edilebileceği ve potansiyel mortalitesi yüksek bir hastalığın erken sağaltımına olanak vereceği düşünülmektedir (29). Bu nedenle, yalnızca kuşkulu bir klinik tablo ortaya çıktığında değil, transplantasyon sonrası ilk 2-3 ay süresince düzenli olarak (olanak varsa haftada bir) yapılması önerilmektedir.

Antijen BAL sıvısında elde edilen hücrelerde de aranmış ve duyarlılığının % 80-86, özgüllüğünün %84 düzeyinde olduğu bildirilmiştir .

Son yıllarda pek çok hastalığın hızlı tanısında kullanılmaya başlanan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), *CMV* enfeksiyonunda BAL sıvısında kullanılmış, duyarlılığının % 100 düzeyinde olduğu, kültür sonuçlarıyla uyumlu olduğu ve 48-72 saat içinde sonuç elde edilebildiği için klinik açıdan avantajlı bir yöntem olarak nitelenmiştir. Ancak, latent virüsleri de saptayabildiği için özgüllüğü çok düşüktür (% 50-60). Bu nedenle, aktif ve latent virus ayırımının yapılabilmesine yönelik olarak, PCR da replikasyon sikluslarının sayısının azaltılması, mRNA

amplifikasyonu ve kantitatif PCR geliştirilmesi konusunda çalışmalar sürmektedir (29,30).

Plazmada PCR yönteminin kullanılmasının CMV enfeksiyonu tanısında duyarlılığı % 97, özgüllüğü % 59 olarak bulunmuştur. Ayrıca, hastalar bu yöntemle düzenli olarak izlendiklerinde, testin iki haftayı aşan sürelerde negatifleşmemesinin hastalığın habercisi olabileceği ve sağaltım tamamlandıktan sonra negatifleşmemesinin de erken nüks habercisi olabileceği gözlenmiştir (31).

Sonuç olarak, CMV enfeksiyonlarının erken ve hızlı tanısında geliştirilen yeni teknikler yüksek duyarlılık düzeyleri ile klinisyene çok yardımcı olmaktadır. En azından klinik bulgularıyla CMV hastalığından kuşkulanan bir olguda, bu testlerin olumsuz çıkması bu öntanıyı ekarte edebilmek açısından çok güçlü bir kanıt oluşturabilmektedir. Ayrıca, CMV antijenemi düzeyinin dolaşımdaki virüs yükünü yansıttığının düşünülmesi ve bu düzey ile hastalık gelişme riskinin ilişkili bulunması nedeniyle, düzeyin yüksek saptandığı olguların erken (ve daha başarılı) sağaltımının mümkün olabileceği savunulmaktadır. Benzer şekilde, BAL sıvısında da önemli düzeyde antijen saptanmasının erken kemoterapi endikasyonu olabileceği ileri sürülmektedir (32). Bu gözleme paralel olarak, bazı araştırmacılar pnömoni öncesi olasılıkla bir subklinik enfeksiyon dönemi olduğunu savunmaktadır. Bu nedenle, CMV antijenemi testinin, özellikle transplantasyon olgularında ilk 2-3 ay süresince düzenli aralıklarla (örneğin, haftada bir) izlenmesi önerilmektedir (28).

Enfeksiyon-hastalık arasında kesin ayırım yapabilmek (hastalık tanısını kesin olarak koyabilmek) için ise mutlaka dokuda sitopatolojik değişikliklerin gösterilmesi gereklidir. Bu amaçla, BAL sıvısı, transbronşiyal akciğer biyopsisi, bronkoskopik yıkama ve aspirasyon materyelleri incelenebilir, ancak başta da belirtildiği gibi, bu şekilde tanıya varma olasılığının %9-29 düzeyinde olduğu unutulmamalıdır.

CMV hastalığı sağaltımında, immünoşüpresif sağaltım (özellikle anti-lenfosit globülin, OKT3) azaltılır ya da kesilir. Lökopenili hastalarda azatioprin azaltılır ya da kesilir. Ek olarak, özellikle solunum yetmezliği

olan olgularda destek sağaltım gerekebilir. Sıklıkla *P.carinii* enfeksiyonu birlikte geliştiği için, bu açıdan profilaksi uygulaması önerilmektedir.

Sağaltımda temel ilaç, gansiklovir sodyumdur ve 5 mg/ kg / 12 saat dozunda uygulanır (böbrek fonksiyon bozukluğunda doz azaltılır). İnfüzyon süresi bir saattir. Optimal süre konusunda kesin bir fikir birliği yoksa da, genel olarak 14 - 21 gün önerilmektedir. Mayo Clinic'te ateş düşmesinden ya da hemokültürün negatifleşmesinden sonra en az bir hafta devam edildiği belirtilmektedir (27). Mekanik ventilasyon gereği doğmadan sağaltımın başlandığı olgularda % 60 a varan düzeylerde sağkalım oranları bildirilmektedir (6). Olguların % 20 kadarında nüks gelişmekte ve yeniden sağaltım gerekmektedir. İlaç myelosüpresyona ve santral sinir sistemi toksisitesine neden olabilmektedir. Herhangi bir nedenle gansiklovir kullanılmayan durumlarda ikinci seçenek, foscarnet'tir ve *CMV* retinitisinin sağaltımında başarılı sonuçlar vermiştir, ancak deneyim sınırlıdır ve nefrotoksik olması böbrek transplant alıcılarında kullanımını kısıtlamaktadır.

Ön çalışmalar, pnömoni sağaltımında gansiklovir ile yüksek doz anti-*CMV* antiglobülin ya da yüksek doz immun globülin kullanımının, yalnız gansiklovir kullanımına göre daha etkili olduğunu göstermiştir (33). *CMV* pnömonitisinin immünopatolojik bir kökeni olabileceğine ilişkin savlar da bu kombinasyonun daha yararlı olabileceğini desteklemektedir.

CMV profilaksisi

Toplumda *CMV* seropozitivite prevalansı çok yüksek olmakla birlikte, olanak varsa, seronegatif bir alıcıya seropozitif bir vericiden organ naklinden kaçınılmalıdır. Yine bu olgulara yapılacak kan (lökosit) transfüzyonlarında *CMV* taramasının yapılması önem taşımaktadır. Risk taze kan transfüzyonunda en yüksek olmakla birlikte, lökosit içermeyen tüm transfüzyonlarda tehlike potansiyeli vardır. Yüksek morbidite ve mortaliteye neden olan primer *CMV* enfeksiyonlarından korunmanın en temel yöntemi budur. Ancak, ülkemizdeki gözlemlerde, 25 yaşın üzerinde *CMV* seropozitivite oranı % 95 dolayındadır. Ege Üniversitesi

Tıp Fakültesi'nde (EÜTF) şimdiye dek transplante edilmiş 300 e yakın alıcıdan yalnızca biri seronegatif bulunmuştur. Dolayısıyla, erişkin yaş grubunda bu yaklaşımın pek pratik anlamı olmamaktadır.

Halen etkin aktif immünizasyon sağlayan bir aşı olmadığı için pasif immünizasyon daha ön plandadır. Anti-CMV immun globülin uygulaması, seropozitif vericilerden organ alan seronegatif alıcıların korunmasında, hastalık oranını % 65 düzeyinde azaltmıştır. Henüz reaktivasyon riski taşıyan seropozitif alıcıların korunmasındaki etkinliği bilinmemektedir. Başka çalışmalarda polivalan immun globülin kullanılmış ve benzer etkinlik oranları elde edilmiştir (27).

Antiviral ajanlar da profilaktik olarak denenmiştir. Yüksek doz asiklovir (800-3200 mg/ gün x 12 hafta) enfeksiyon insidensini % 60tan % 35'e düşürmüştür (34).

Gansiklovir de seronegatif alıcılarda kullanılmış (2 x 5 mg/kg - post-tx 3. ve 4. haftalar) enfeksiyon insidensini etkilememiş, ancak hastalık insidensini anlamlı ölçüde azaltmıştır (gansiklovir: % 47, kontrol: % 73)(35).

Hastalık geliştikten sonra sağaltımın güç ve pahalı olması, tüm transplant alıcılarına profilaktik sağaltım uygulamasının maliyet-etkinlik analizinin çok olumlu olmaması nedeniyle, hastalık gelişimi açısından yüksek risk taşıyan olgulara "preemptive sağaltım" (önceden davranma) önerilmektedir. Bunun için temel endikasyonlar, aktif CMV enfeksiyonunun varlığı (BAL sıvısı ya da kanın kültür olumluluğu ya da CMV antijeni saptanması) ve yoğun immünosüpresyon dönemleridir.

Çeşitli uygulamaların maliyeti göz önüne alındığında, optimal yaklaşımın daha kısa süreli anti-CMV immun globülin uygulaması ve buna ek olarak preemptive gansiklovir sağaltımı olabileceği düşünülmektedir, ancak henüz bu yaklaşımın etkinliğine ilişkin yeterli klinik birikim oluşmamıştır.

Kemik İliği Transplant Alıcılarında Gelişen Pnömoniler

Bu olgularda, hem % 10-80 oranında gelişen graft-vs-host-disease (GVHD-vericinin kemik iliğindeki T-lenfositlerin alıcı dokularındaki farklı özellikteki antijenlere saldırması sonucu gelişen, deri döküntüsü, diyare, karaciğer disfonksiyonu ile karakterli hastalık), hem bu hastalığı önlemeye ya da sağaltmaya yönelik ilaçlar, hem de transplantasyona hazırlama döneminde uygulanmaya başlanan kemoterapi ve radyoterapi sonucu, sıklıkla enfeksiyonlar gelişir. Bu olgularda da enfeksiyonlar solid organ transplant alıcılarına benzeyen, ancak dilim süreleri farklı olan bir zaman ayırımı gösterirler.

Temelde, ilk ay içinde, granülositopeni ve pre-tx kemoradyoterapiye sekonder mukozal yüzeylerde ortaya çıkan hasar başlıca sorunlardır. Diğer granülositopenik olgularda olduğu gibi, bu hastalar gram negatif ve pozitif bakterilere ve funguslara karşı çok duyarlıdır. Bu dönemde, olasılıkla ateşli epizodların erken ampirik sağaltımına bağlı olarak, bakteriyel pnömoniler ender görülürler. Kemik iliği transplant alıcılarında en sık olarak *Candida* ve *Aspergillus*'a bağlı fungal pnömoniler gelişir.

Post-tx ikinci zaman dilimi ikinci ve üçüncü ayları kapsar. Bu dönemde, uygulanan yoğun immünoşüpresyona bağlı olarak, iliğin alıcı tarafından kabulü (engraftment) gerçekleşir, ancak hem hücresel hem sıvısal bağışıklıkta ciddi bozukluklar ortaya çıkar. GVHD, 30-90. günler arasında enfeksiyon için en önemli risk faktörüdür ve GVHD gelişen olgularda bağışıklık sistemindeki bozukluklar çok daha önemli boyuttadır ve daha uzun sürer. Dolayısıyla GVHD'nin ender görüldüğü ototransplantlar (olgunun kendi iliğinin nakledilmesi) ve singeneik (tüm genetik lokusları aynı olan tek yumurta ikizlerinden alınan iliğin nakledilmesi) transplantlarda bu enfeksiyonlar çok daha az gelişir ve daha hafif seyredir. GVHD ile ilişkili olarak en sık CMVye bağlı interstisyel pnömonitis görülmektedir. Özellikle ek immünoşüpresif sağaltım uygulanması gereken olgularda, aspergillozis de sıklıkla gelişir. Bunların yanı sıra, akciğerler gram pozitif (sıklıkla kalıcı kateterlere

sekonder) ya da gram negatif bakteremilerden etkilenebilir. Kotrimoksazol profilaksisinin uygulandığı olgularda *P. carinii* enfeksiyonu çok ender gözlenmektedir. Son olarak, bu dönemde ender olarak adenovirus, respiratuar sinsisyal virus (RSV) ya da parainfluenzae virusa bağlı pnömoniler görülebilmektedir.

Post-tx üçüncü zaman diliminde (≥ 4 . ay) bağışıklık sistemi giderek toparlanmaya başlar. Ancak, kronik GVHD gelişen olgularda hem hücresel hem sıvısal bağışıklık defekti sürer. Kronik GVHD olmayan ya da singeneik transplant alıcılarında bu geç dönemde en çok iki kez enfeksiyon gelişirken, GVHD'li olguların yaklaşık yarısında üç ya da daha fazla enfeksiyon olmaktadır (36). Bu dönemde görülen pnömonilerin etkenleri genellikle kapsüllü bakteriler (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*) ve solunumsal virustur ve zemin hazırlayan başlıca nedenler, sekretuar IgG üretiminde azalma, dalak fonksiyonlarında bozukluk ve kronik GVHD'de gelişen bronkopulmoner sıkka sendromudur. Geç dönemde CMV ya da *P. carinii*'ye bağlı pnömoni ender olarak gelişir, ancak kronik GVHD'li olgularda akılda tutulmalıdır.

CMV, kemik iliği alıcılarında en sık saptanan enfeksiyon etkenlerinden biridir. Tüm olguların yaklaşık yarısında CMV enfeksiyonu, % 15-20 sinde CMV'ye bağlı pnömonitis geliştiği belirtilmektedir (37). İnterstitiyel pnömonitis çoğunlukla ilk 5 ay içinde görülmekle birlikte, bir seride immunoglobülin ile profilaksi alan olguların % 20 sinde 6-12. aylar arasında gelişmiştir (38). Bu açıdan, yukarıda sözü edilen zaman dilimlerinin mutlak ayırmalar sağladığı düşünülmemeli, her olgu bireysel özellikleri ile ayrı ayrı değerlendirilmelidir. CMV pnömonitisi, kemik iliği alıcılarında, GVHD içi profilaksi amaçlı T-hücre depleasyonu uygulananlarda, 12.0 Gy'lik dozdan daha yüksek düzeyde tüm vücut ışınlanması alanlarda, daha büyük yaşlarda, yüksek dereceli GVHD gelişenlerde daha sık görülmektedir. Solid organ alıcılarında olduğu gibi, bu olgularda da, yalnızca enfeksiyon bulguları ortaya çıkan hastaları mikrobiyolojik açıdan incelemekten çok, düzenli kültür ya da antijenemi izlemenin daha akılcı olacağı, erken enfeksiyon bulguları saptananlara "preemptive" sağaltım uygulamanın yararlı olacağı belirtilmektedir (39).

Klinik açıdan, sözü edilen enfeksiyonlar solid organ transplant alıcılarında gelişenlere benzer özellikler gösterirler; bu nedenle, burada ayrıca bu ayrıntılar anlatılmayacaktır.

Kalp-Akciğer ve Akciğer Alıcılarında Gelişen Pnömoniler

Bu olgularda akciğerler en sık enfeksiyon gelişen (tüm enfeksiyonların % 57 si) odaktır. Bu enfeksiyonların çoğu, hastane ya da toplum kökenli olağan patojenik bakterilere bağlıdır, transplantasyon sonrası ilk birkaç ay içinde gelişir ve diğer solid organ transplant alıcılarındakine oranla daha ağır seyreder. Yalnız kalp transplantasyonu uygulananlara oranla daha sık *CMV* pnömonitisi, invaziv fungal enfeksiyonlar ve *P. carinii* pnömonisi gözlenir. Akciğerlerin bu denli enfeksiyona duyarlı olmaları, immünosüpresyonun yanısıra, allograft reaksiyonlarına, rejeksiyonuna, anastomoz yerinin açılmasına ve anastomoz yerinin distalinde öksürük refleksinin olmamasına bağlıdır.

Olguların önemli bir bölümünde geç post-tx dönemde bronşiolitis obliterans gelişir. Bunun kronik rejeksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir ve çoğu olguda tekrarlayan akciğer enfeksiyonları öyküsü bulunur. Diğer yandan, kronik rejeksiyondan da *CMV* enfeksiyonunun sorumlu olabileceği savunulmaktadır (40).

Giderek daha sıklıkla uygulanan tek akciğer transplantasyonunun önemli bir özelliği, post-tx dönemdeki enfeksiyonların çoğunlukla alıcının akciğerinde gelişmesidir. Bunun olasılıkla, sürmekte olan ventilasyon-perfüzyon dengesizliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Transplant Alıcılarında Gelişen Pnömonilere Yaklaşım

Yukarıda değişik bölümlerde değinildiği gibi, bu olgularda klinik yaklaşımı belirlerken yol gösterici olabilecek çeşitli parametreler vardır.

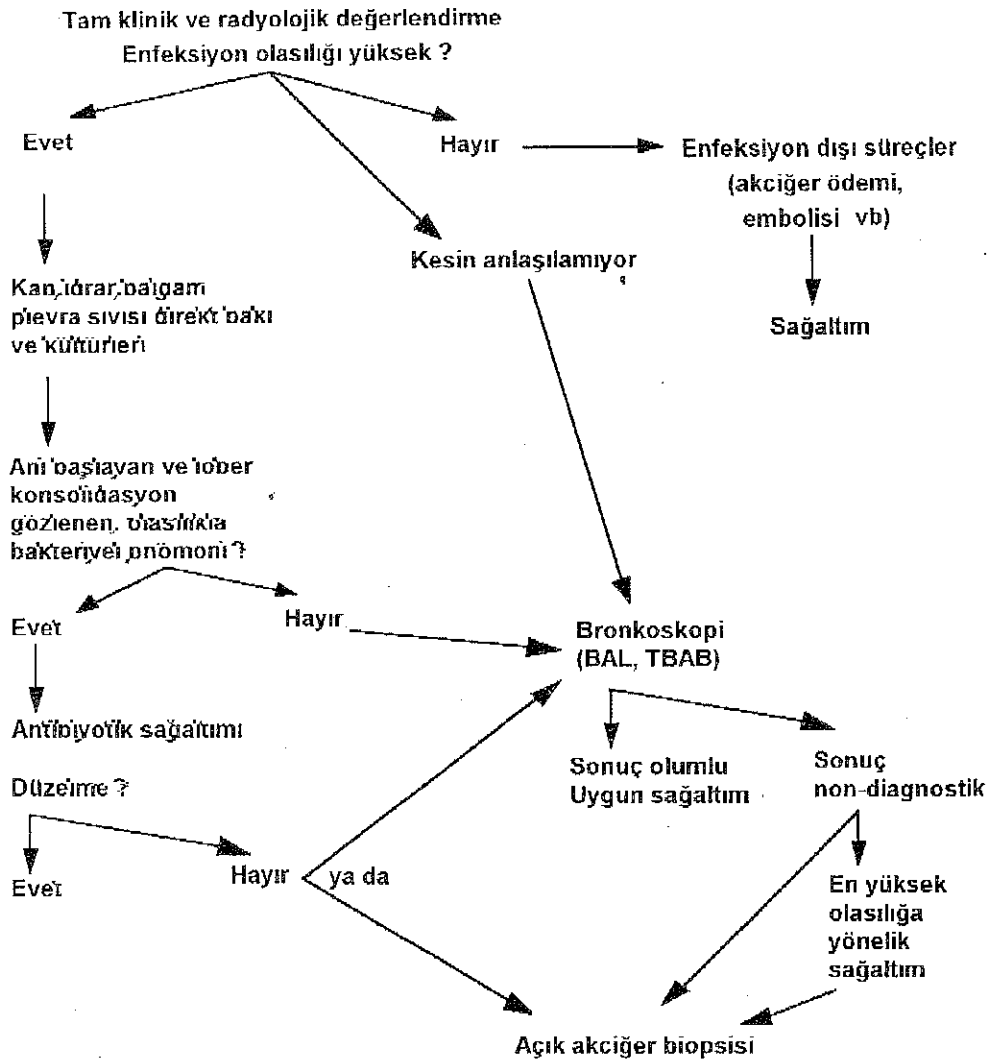
Post-tx dönem, öncelikle immünosüpresyon düzeyi ve operasyona bağlı ya da hastane kökenli enfeksiyon gelişme riski konusunda bilgi sağlamaktadır ve enfeksiyonları çok genel olarak bu dönemler göre sınıflama olanağı bulunmaktadır.

Radyografik özellikler (konsolidasyon ya da interstisyel opasiteler bulunması ya da fokal / diffüz bulgular olması), pnömoninin etkeni hakkında (bakteriyel / viral) kaba bir fikir verebilir; ancak bu olgularda, olasılıkla immünosüpresyona bağlı olarak, sıklıkla atipik radyografik görünümler ortaya çıkabildiği, bu nedenle bu bulgulara çok güvenilmemesi gerektiği unutulmamalıdır. Yine de, lokal ya da lobar opasiteleri olan ve aniden başlayan, kısa süreli (< 3 gün) ateş öyküsü veren bir olguda, yüksek olasılıkla bakteriyel bir pnömoni olduğu düşünülebilir.

Olguların immünosüpresyon düzeyi, sık söz edildiği gibi, fırsatçı enfeksiyonların gelişme riskinin belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Özellikle, rejeksiyon atakları olan ve bu nedenle daha yoğun (ve uzun süreli) immünosüpresif sağaltım uygulanan olguların olağan enfeksiyon - zaman dilimlerine uymayabileceği akılda tutulmalıdır.

Son olarak, ciddi bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar için önemli bir risk faktörü olması nedeniyle, lökosit (nötrofil) sayısı ve, varsa, nötropenin süresi de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu olgularda uygulanabilecek, klinik yaklaşım açısından pratik bir algoritmeler vardır. Ancak bu algoritmeler, transplantasyon merkezinde görülen enfeksiyonların özelliklerine ya da olgunun bireysel özelliklerine göre modifiye edilmelidir (Şekil 2).



Şekil 2: Akciğer infiltrasyonları olan bir transplant alıcısına klinik yaklaşım

KAYNAKLAR

1. Peterson PK, Ferguson R, Fryd DS. Infectious diseases in hospitalized renal transplant recipients: a prospective study of a complex and evolving problem. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 360.
2. Brayman KL, Stephanian E, Matas AJ. Analysis of infectious complications occurring after solid organ transplantation. *Arch Surg* 1992; 127: 38.

3. Bowman JS, Angstadt JD, Waymack JP, Jaffers GJ. A comparison of triple therapy with double therapy immunosuppression in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 556.
4. d'Ivernois C, Dupon M, Dartigues JF. Decreased incidence of infection after renal transplantation. *Eur J Clin Microbiol* 1991; 10: 911.
5. Klausner R, Zlabinger GJ, Traindl O. Influence of immunosuppressive therapy on infectious complications in renal transplant recipients. *Transplan Proc* 1992; 24: 292.
6. Cohen J, Hopkin J, Kurtz J. Infectious complications after renal transplantation. Morris PJ (Ed) *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. WB Saunders Comp.: Philadelphia. 1994. 364.
7. Hopkin JM. *Pneumocystis carinii*. Oxford University Press: Oxford. 1991: 1.
8. Miller RF, Mitchell DM. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Thorax* 1995; 50: 191.
9. Pitchenik AE, Ganjei P, Torres A, Evans DA, Rubin E, Baier H. Sputum examination for the diagnosis of *P. Carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 226.
10. Kovacs JA, Ng VL, Masur H, Leoung G, Hadley WK, Evans G. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: Improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 1988; 318: 589
11. Baughman RP, Strohofer S, Colangelo G, Frame PT. Semiquantitative technique for estimating *P. Carinii* burden in the lung. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1425.
12. Vestbo J, Nielsen TL, Junge J, Lundgren JD. Amount of *P. Carinii* and degree of acute lung inflammation in HIV-associated *P. Carinii* pneumonia. *Chest* 1993; 104: 109-113.
13. NIH Conference. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med* 1992; 117: 415.
14. Schluger NW, Rom WN. The PCR in the diagnosis and evaluation of pulmonary infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 11.
15. Wakefield AE, Miller RF, Guiver LA, Hopkin JM. Oropharyngeal samples for detection of *P. carinii* by DNA amplification. *Q J Med* 1993; 86: 401.
16. Maki DG, Fox BC, Kuntz J. A prospective, randomized, double-blind study of TM-SMX for prophylaxis of infection in renal transplantation. Side effects of TM-SMX, interaction with cyclosporine. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 11.
17. Heurlin N, Lönnqvist B, Tollemar J, Ehrnst A. Fiberoptic bronchoscopy for diagnosis of opportunistic pulmonary infections after bone marrow transplantation. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 359.

18. Rogers TR, Haynes KA, Barnes RA. Value of antigen detection in predicting invasive pulmonary aspergillosis. *Lancet* 1990; 336: 1210.
19. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE. Fluconazole vs amphotericin B for treatment of candidemia: results of a randomized, multicenter trial. *Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Program Abstr* 1993; 33: 267.
20. Arduino RC, Johnson PC, Miranda AG. Nocardiosis in renal transplant recipients undergoing immunosuppression with cyclosporine. *Clin Inf Dis* 1993; 16: 505.
21. Baughman RP, Rhodes JC, Dohn MN, Henderson H, Frame PT. Detection of cryptococcal antigen in BAL fluid: a prospective study of diagnostic utility. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1226.
22. Malabonga VM, Basti J, Kamholz SL. Utility of bronchoscopic techniques for cryptococcal disease in AIDS. *Chest* 1991; 99: 370.
23. Wiesner RH, Marin E, Porayko MK, Steers JL, Krom RAF, Paya CV. Advances in the diagnosis, treatment and prevention of CMV infections after liver transplantation. *Gastroent Clin North Am* 1993; 22: 351.
24. Grundy JE, Stanley JD, Griffiths PD. Is CMV interstitial pneumonitis in transplant recipients an immunopathological condition? *Lancet* 1987; 2: 996.
25. Weldon-Linne CM, Rhone DP, Bourassa R. Bronchoscopy specimens in adults with AIDS. *Chest* 1990; 98: 24.
26. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC. A randomized controlled trial of prophylactic ganciclovir for CMV pulmonary infections in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1991; 324: 1005.
27. Farrugia E, Schwab TR. Management and prevention of CMV infection after renal transplantation. *Mayo Clin Proc* 1992; 67: 879.
28. Van den Berg AP, Klomp maker IJ, Haagsma EB. Antigenemia in the diagnosis and monitoring of active CMV infection after liver transplantation. *J Infect Dis* 1991; 164: 265.
29. The TH, Van der Ploeg M, Van den Berg AP, Vlieger AM, Van der Glissen M, Van Son WJ. Direct detection of CMV in peripheral blood leukocytes - A review of the antigenemia assay and PCR. *Transplantation* 1992; 54: 193.
30. Cathomas G, Morris P, Pekle K, Cunningham I, Emanuel D. Rapid diagnosis of CMV pneumonia in marrow transplant recipients by BAL using PCR, virus culture and the direct immunostaining of alveolar cells. *Blood* 1993; 881: 1909.
31. Wolf DG, Spector SA. Early diagnosis of human CMV disease in transplant recipients by DNA amplification in plasma. *Transplantation* 1993; 56: 330.
32. Morris DJ. CMV pneumonia - a consequence of immunosuppression and pre-existing lung damage rather than immunopathology? *Respir Med* 1993; 87: 345.

33. Snyderman DR, Rubin RH, Werner BG. New developments in CMV prevention and management. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 217.
34. Balfour HH, Chace BA, Stapleton JT, Simmons RL, Fryd DS. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of CMV disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 1989; 320: 1381.
35. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, Bristow MR, Starnes V, O'Connell JB. A controlled trial of ganciclovir to prevent CMV disease after heart transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 1182.
36. Atkinson K, Farewell V, Storb R. Analysis of late infections after bone marrow transplantation. *Blood* 1982; 60: 714.
37. Winston DJ. Infections in bone marrow transplant recipients. (Eds). Mandell GL, Bennett JE, Dolin R), *Principles and Practice of Infectious Diseases* Churchill Livingstone: New York. 1994: 2717.
38. Krischer J, Eifenbein G, Babington R, Hong R, Jansen J, Lazarus H, Rand K. Risk factors for CMV pneumonia following bone marrow transplantation after prophylaxis with intravenous immunoglobulin. *Semin Hematol* 1992; 29 (suppl 2): 89.
39. Robbins RA, Floreani AA, Buchalter SE, Spurzem JR, Rennard SI. Pulmonary complications of transplantation. *Annu Rev Med* 1992; 42: 425.
40. Keenan RJ, Lega ME, Dummer JS, Paradis IL, Dauber JH, Rabinowich H. CMV serologic status and postoperative infection correlates with risk of developing chronic rejection after pulmonary transplantation. *Transplantation* 1991; 51: 433.

İMMUNSUPRESE HASTALARDA

ENFEKSİYON DIŞI

AKCİĞER PATOLOJİLERİ

Prof. Dr. Eyüp Sabri Uçan

İmmunitesi baskılanmış hastalarda akciğer infiltrasyonu saptandığında; altta yatan hastalığın akciğer tutuluşu, fırsatçı enfeksiyon yada enfeksiyonlar, ilaç akciğeri, yeni ve daha önceki süreçlerle ilişkisiz hastalık (örn: pulmoner emboli), yeni ve daha önceki süreçle ilişkili hastalık (örn: bronşiyolitits obliterans, rejeksiyon), son olarak ta yukarıda sayılan olasılıkların kombinasyonu ayırıcı tanıda düşünölmelidir (1).

Altta yatan hastalığın akciğer tutuluşu

Altta yatan hastalığın lenfoma, lösemi gibi malign olduğu durumlarda akciğer tutulumu nadir değildir ve ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Hematojen ve lenfanjitis karsinomatoza şeklinde infiltrasyonlar saptanabilir. Balgam, bronkoalveolar lavaj, transbronşiyal biyopsi, perkütan ince iğne aspirasyonları %50-90 arasında tanı koydurucudur. Lenfanjitis karsinomatozada interstisyel doku tümör hücreleri tarafından infiltre edilmiştir. Ventilasyon / perfüzyon oranında bozulma ve diffüzyonda azalma nedeni ile şiddetli refrakter dispne, hipoksemi saptanır. Grafide bilateral diffüz retiköler, retikölonoduler infiltrasyonlar vardır. Prognoz bir kaç ayla sınırlıdır.

Lenfomada medyastinal, hiler adenopatiler ve parankimde multipl nodöller yada diffüz interstisyel infiltrasyonlar tarzında akciğer tutuluşu gözlenebilir. Tanı konulduğunda %5-20, izlemde ise %20-60 arasında akciğer tutulumu saptanır. Noduler sklerozan tip Hodgkin hastalığında pulmoner tutulum daha sıktır. Tanı bronkoskopi, transbronşiyal biyopsi, transbronşiyal iğne aspirasyonu ile konulur. Medyastinoskopi, video eşliğinde torakoskopi yada torakotomi bronkoskopi ile tanı konulamayan olgularda uygulanmalıdır.

Lösemide akciğer infiltrasyonu %60-80, terminal dönemde ise %90 oranında gözlenir. Fokal infiltrasyonlarda bakteryel enfeksiyonlar; diffüz infiltrasyonlarda ise oportunistik enfeksiyonlar, lösemik infiltrasyon, alveolar hemoraji, ilaç akciğeri, lökostazis, hiperlökositik reaksiyon, lösemik hücre lizis pnömopatisi, sekonder alveolar proteinozis ayırıcı

tanıda düşünölmelidir. Otopsi serilerinde lösemik infiltrasyon %26, medyastinal adenopati %17 oranında bildirilmiştir. Akut nonlenfositik lösemi ve kronik lenfositik lösemide akciğer tutuluşu daha sıktır.

Kronik böbrek yetmezliğinde bilateral diffüz infiltrasyonla üremik akciğer gözlenebilir. Hemodializ hastalarında ise pulmoner kalsifikasyonlar saptanabilir.

İlaç akciğeri

İlaçların akciğerde yaptıkları hipersensitivite pnömonisi diffüz interstisyel akciğer hastalığı şeklindedir. Tanı konulup ilacın kesilmesi, steroid eklenmesi yoluna gidilmezse ölümlerle sonuçlanabilir. İmmünsüprese hastalarda kullanılan çok sayıda ilaç akciğer hasarına neden olabilir: Azatioprin, bleomisin, busulfan, siklofosamid, klorambusil, hidroksüre, melfalan, mitomisin, nitrosüre, prokarbazin, bleomisin, metotreksat, sitozin arabinozid. İlaç başladıktan sonraki 2-6. ayda yakınmalar ortaya çıkar. Dispne, kuru öksürük saptanır. Hipoksemi, grafide diffüz bilateral infiltrasyonlar, diffüzyon kapasitesinde azalma gözlenir. İlaç akciğeri doza bağımlıdır, doz arttıkça risk artar yine yaşlılarda risk daha fazladır. %10 oranında gözlenen bleomisin toksisitesi, 450 mg ve 70 yaşın üzerinde daha sıktır. % 3-7 oranında gözlenen metotreksat toksisitesi zıt olarak remisyondaki lösemik çocuklarda daha sık gözlenir ve dozla ilişkisizdir. Bronkoalveolar lavajda supreser T lenfosit ve IgG artışı tanıda yararlıdır. Granüloamatöz yada nongranüloamatöz alveolitin saptandığı histopatolojik bulgular nonspesifiktir. Sitotoksik ilaçlara bağılı akciğer hasarının prognozu daha ağırdır. Tanı konulduğunda sorumlu ilacın kesilmesi ve steroid eklenmesi gereklidir (2).

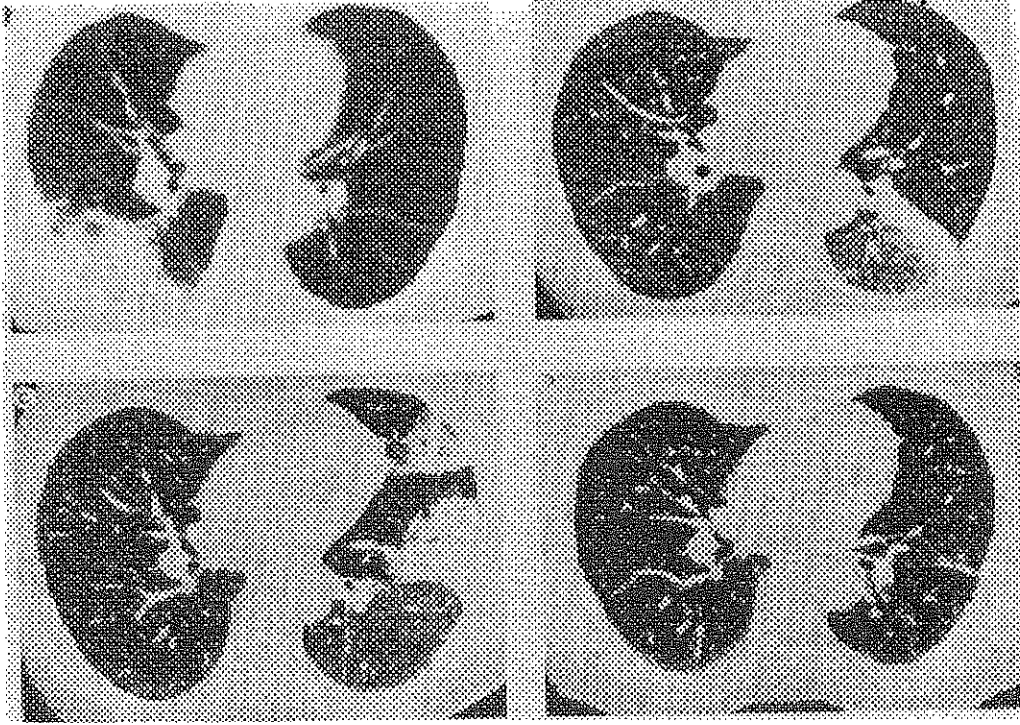
Yeni ve altta yatan süreçle ilişkisiz hastalıklar

İmmünesi baskılanmış hastalarda dispne, ortopne, hipoksemi, fokal yada interstisyel infiltrasyonlara neden olarak ayırıcı tanıya giren çok

sayıda hastalık vardır: Kardiyak akciğer ödemi, akut solunum zorluğu sendromu (ARDS), pulmoner emboli, oksijen toksisitesi, yeni veya ilişkisiz ikincil kanserler, aspirasyon pnömonileri, akciğer hemorajisi, lenfanjiografiye bağlı akciğer embolisi, radyasyon pnömonisi ve radyasyon fibrozisi.

Akciğer hemorajisi genellikle zeminde sistemik lupus eritematozus yada kronik böbrek hastalığı varlığında ortaya çıkar. Kanama profili bozukluğundan çok trombositopeni varlığı önemlidir. Alveol içine yoğun kanama olmasına karşın hemoptizinin nadiren görülmesi çarpıcı bir bulgudur. Hipoksemi, grafide hava bronkogramı içeren konsolidasyonlar, asiner patern gözlenir. Diffüzyon kapasitesi alveol içindeki eritrositler nedeni ile artmıştır. Bronkoalveolar lavaj kanlıdır. Erken tanı konulup steroid tedavisi eklenmezse fetal olabilir.

Radyasyon fibrozisi ışın alanı ile sınırlıdır ancak tabloya bronşiolitis obliterans ile organize pnömoni (BOOP) eklenmişse yama tarzında, bilateral, ışın sahasının dışında da fokal konsolidasyon alanları saptanabilir (Şekil 1a, b, c, d) (3, 4). Non-Hodgkin lenfoma ve nonlenfositik lösemi seyrinde meme ve akciğer kanserleri gibi solid tümörler gelişebilir.



Şekil 1A, B, C, D: 59 yaşındaki bayan hastada radyoterapiden 4, 5 ve 8 ay sonra ışın sahasının dışında konsolidasyonlar ve steroid tedavisinden sonra tam remisyon

Altta yatan süreçle ilişkili hastalıklar

Bronşiolitis obliterans ile organize pnömoni (BOOP)

İlk kez 1985'de Epler tarafından tanımlanmıştır. BOOP, küçük hava yollarında lümeneye taşınan bazen tıkanan granülamatöz dokunun alveolar duktusları, alveolleri kapsadığı bir patolojik durumdur. BOOP tanısı temelde histopatolojik tanıdır (Tablo 1) (6, 7). Genellikle diffüzdür ancak fokal de olabilir. Etyolojisinde bağ dokusu hastalıkları, viruslar, kokain bağımlılığı, ilaç alışkanlığı, HIV, myelodisplastik sendrom, radyoterapi, tirodit, Behçet, alkolik siroz yer alabileceği gibi idyopatik te olabilir. İdyopatik BOOP ve kriptojenik organize pnömoni (COP) eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (8).

Tablo 1: BOOP patolojik tanı kriterleri

Temel:	Granülasyon dokusu plaklarının küçük hava yollarının lümeninden alveolar duktus ve alveollere kadar yayılmış olması
Ek:	Lümen içinde bağ dokusu polipleri Fibrinöz eksüda Köpüksü makrofajlar Alveol duvarlarında inflamasyon Yuvarlak, miksamatoz bağ dokusu kitleleri İnterstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu Balpeteği yada ekstensif interstisyel fibrozisin olmaması

20-70 yaşa arasında her iki cinste de eşit sıklıkta görülür. Sigara içimi ile ilişkisizdir. Olguların 1/3'ünde grip benzeri semptomlar, 1/3'ünde öksürük ve geri kalan 1/3'ünde de dispne saptanır. Dispne hafiftir, hemoptizi ve wheezing nadirdir. Hastalık olguların %75'inde 2 aydan kısadır. Parmaklarda çomaklaşma sadece %3 oranında görülür ve bu diffüz fibrozisten klinik ayırıcı tanıda önemlidir. Geç inspiryum ralleri duyulur.

Akciğer grafisinde olguların %80'inde bilateral yama tarzında infiltrasyon, %20'sinde ise bilateral lineer, retikülonodüler infiltrasyonlar saptanır. Kavite yada plevral sıvı olguların %5'inden azında saptanır. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide alveolar konsolidasyon veya buzlu cam görünümü olabilir. İnfiltrasyonlar normal parankimadan net olarak ayrılır. YRBT bulguları BOOP'un tüm sekonder lobülü tutan panlobuler bir hastalık olduğunu göstermektedir (9). Bazı serilerde %50 oranında ve olgu takdimlerinde fokal infiltrasyonlarda migrasyon saptanmış ve yer değiştiren infiltrasyonların ayırıcı tanısında BOOP'un düşünülmesi gerektiği bildirilmiştir (3, 4, 10).

Sedimentasyon yüksekliği, CRP pozitifliği olguların %80'inde saptanır. Solunum fonksiyon testlerinde temel olarak restriktif tipte

fonksiyon bozukluğu saptanır. Sigara içen hastalarda tüm volüm ve kapasitelerde azalma ile seyreden restiktif bozukluğa obstrüktif bozukluk ta eklenir. Diffüzyon kapasitesi azalmıştır. Hipoksemi ve PA-a O₂'de artma saptanır (2, 11, 12).

Bronkoalveolar lavajda total hücre sayısı, nötrofil, lenfosit ve eosinofil oranları artarken CD4/CD8 oranı azalmıştır. CD4/CD8 oranının azaldığı ekstresek allerjik alveolitten farklı olarak Leu 7 (naturel killer lenfositler) normaldir. İdyopatik akciğer fibrozisinde olduğu gibi lenfosit oranındaki artış iyi prognozu yansıtırken, eosinofil artışı kötü prognozu ve steroid tedavi başarı oranının düşük olacağını gösterir (12, 13, 14).

BOOP tanısı histopatolojik verilerle konabilir. Transbronşiyal biyopsi tanıda ilk basamaktır. Ancak ayırıcı tanıda yer alan diffüz fibrozis, ekstresek allerjik alveolitis, lokalize organize pnömoni, diffüz alveolar hasar, ilaç akciğeri, Wegener, kollajen vasküler hastalıkların akciğer tutulumundan ayırında TBB yetersiz kalabilir. Yama tarzında infiltrasyon dağılımı da bir diğer TBB başarısızlık nedenidir. Tanı sıklıkla minitorakotomi veya daha az invaziv olan video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) ile konulur (15, 16, 17).

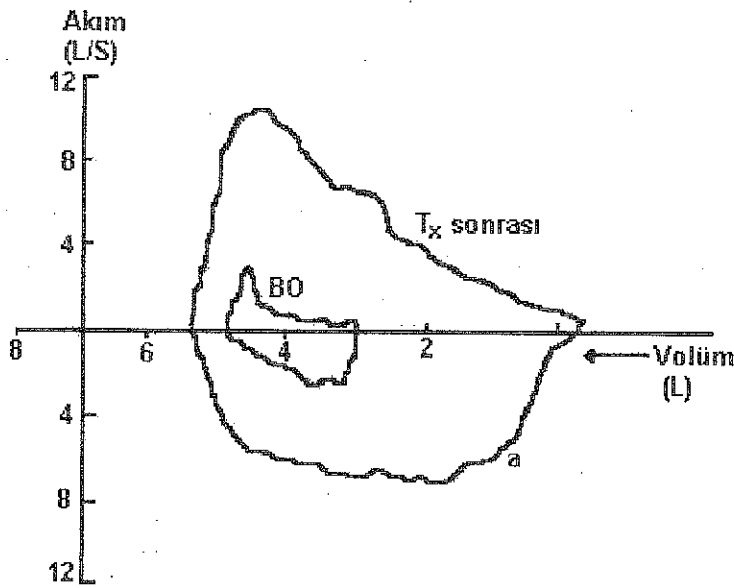
Fokal lokalize BOOP'da cerrahi rezeksiyon yeterlidir. Diffüz retikülonodüler yada bilateral yamalı infiltrasyon formlarında ise aylarca süren kortikosteroid tedavi gereklidir. 1 mg/kg/gün olarak başlanan steroid 3 ay sürmeli, bunu 40 mg/kg 3 ay izlemeli ve tedavi 10-20 mg dozda 1 yıla tamamlanmalıdır. Düşük doz yada kısa süreli tedavilerde nüks sıktır. Tedavi başarı oranı %65-80 oranındadır. Ortalama 4 ayda hipoksemi, 6. ayda radyoloji, 7 ayda spirometri düzelir. İdyopatik BOOP'ta ölüm %5 oranındadır (6, 14).

Bronşiyolitis obliterans (BO)

İlk kez 1901 yılında Lange tarafından tanımlanmıştır. Bronşiyollerde obstrüksiyon ve destrüksiyonla karakterize tedavi yanıtı düşük, mortalitesi yüksek bir küçük hava yolu hastalığıdır. Dispne, produktif yada nonproduktif öksürük, göğüste sıkışma hissi, wheezing gözlenir. Akciğer, kalp-akciğer transplantasyonun geç komplikasyonu

olarak, transplantasyonu izleyen yıllarda ortaya çıkar (%50) ve immunosupresif tedaviye rağmen %50-56 mortalite ile sonuçlanır. Kemik iliği transplantasyonunu izleyen aylarda (ortalama 6 ay) %13 oranında ortaya çıkar. Rejeksiyon atakları, CMV pnömonileri ve akciğer transplantasyonlarında bronşiyal arter beslenmesinin olmaması ile bronşiyal iskemi predispoze nedenlerdir.

Dispne, taşipne, raller, ronküsler saptanır. Solunum fonksiyon testlerinde obstrüktif tipte fonksiyon bozukluğu olduğu ve bunun irreversibl ve progresif olduğu saptanır (Şekil 2). Bronkodilatör tedaviye yanıt yoktur. Başlangıçta gözlenen hipoksemi ve hipokapni giderek hiperkepniiye dönüşür.

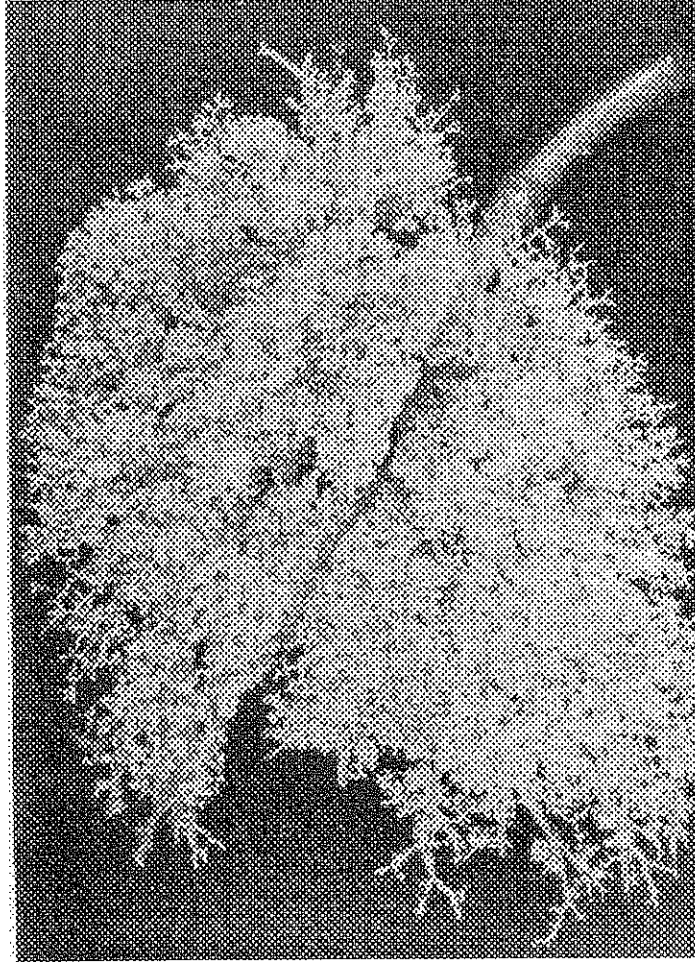


Şekil 2: Kalp akciğer tansplantasyonundan hemen sonra ve BO gelişiminde akım volüm halkası

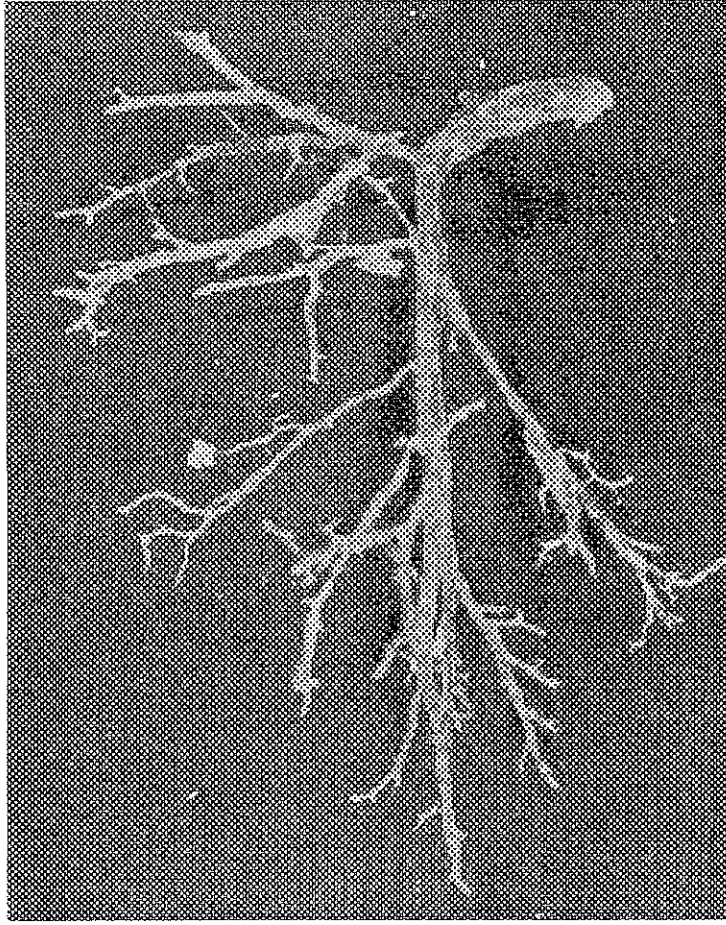
Akciğer grafisi normal olabildiği gibi hiperinflasyon bulguları, bazen de nodüler infiltrasyonlar saptanabilir. Bilgisayarlı tomografide hiperinflasyon, parankim dansitesinin - 900 Hounsfield Ünitesine yaklaştığı (normal: - 740 / -860), ancak bül yada blebin, hava kistinin olmadığı saptanır.

Transbronşiyal biyopsi %60 - 100 tanı koydurucudur. Açık akciğer biyopsisi ve VATS, TBB başarısının yüksek olması nedeni ile

çoğu olguda gerekli olmaz. Erken fazda terminal ve respiratuvar bronşiyollerde submukozal granülasyon dokusu; geç fazda ise yoğun fibrozis ve bronşiyollerde distorsiyon; terminal fazda ise yoğun skar dokusu ile obliterasyonu saptanır. Histopatolojik olarak BOOP'tan alveol tutuluşu olmaması ve bronşiyol lümeninde plak ve poliplerin olmaması ile ayrılır (18, 19, 20). Otopsi çalışmalarında küçük bronş ve bronşiyollerde lümende masif skar dokusu ile obliterasyon, bronşiyol sayısında belirgin azalma, tüm hava yollarında daralma ve distorsiyon ve ağır amfizem saptanmıştır. Otopside reçine ile bronş kalıbının çıkarıldığı bir olgunun bronş ağacı normalden çarpıcı farklılıklar göstermekte ve BO'da hastanın içinde bulunduğu ağır patolojik tablonun boyutunu ortaya koymaktadır (Şekil 3, 4) (21).



Şekil 3: Normal akciğerin sol ana bronştan reçine ile elde edilmiş kalıbı



Şekil 4: BO'da yaygın bronşiyal daralma, distorsiyon ve ağır bronşiyol kaybı

Klinik bulgular progresyon göstermeden, FEF25-75 %20'lik azalma olduğunda transbronşiyal biyopsi erken tanı ve erken yüksek dozda immunosupresif tedavi prognozu iyileştirir ve mortalite %25 düzeyine iner. Bazı olgularda ise hastanın tek şansı retransplantasyondur (20, 22).

Rejeksiyon

1981'de Stanford'da ilk akciğer transplantasyonu yapılmasını izleyen yıllarda çok sayıda terminal dönemdeki hastada yeni bir umut ortaya çıkmıştır. Rejeksiyon immunosupresif tedaviye rağmen akut ve

kronik olarak bu hasta grubunda ortaya çıkmakta, klinik radyolojik bulgularla oportunistik enfeksiyonlardan ayırt edilememektedir. Öksürük, nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, fizik muayenede raller ve ronküsler, solunum fonksiyon testlerinde FVC ve FEV1'de azalma saptanır. İlk ay içinde saptanan rejeksiyonlarda grafide daha çok alt zonlarda bilateral, noduler infiltrasyonlar %74, normal grafi %26 oranında saptanırken; 1. aydan sonra normal grafiyle rejeksiyon oranı %77'ye çıkar (23).

TBB temel tanı yöntemidir, %70-100 oranında tanı koydurucudur. Akciğer-kalp transplantasyonu yapılan olgularda rejeksiyon tanısı için endomyokardiyal biyopsi yapılması; işlemin güçlüğü, komplikasyon oranları, akciğer rejeksiyonu olmadan kalpte rejeksiyon olmayacağı, hayvan çalışmalarında her iki organın rejeksiyonunun senkron olmadığı ve kalp rejeksiyonunun daha az olduğunun gösterilmesi nedenleriyle terk edilmiştir.

Hafif olgularda az miktarda perivasküler ve/veya peribronşiyoler lenfositik infiltrasyon; orta derecede infiltrasyonda artma ve nötrofil eosinofil birikimi; ağır rejeksiyonda ise alveol septalarının, alveol boşluklarının infiltrasyonu ve/veya bronş mukozası ülserasyonu saptanır.

İmmüsupresif tedavinin yoğunlaştırılması tedavinin temelini oluşturur. Metilpredisolon 1 gr/gün 3 gün süre ile verilir; bunu tam düzelmeye kadar 1 mg/kg/gün dozu izlemelidir.

Nonspesifik intertisyel pnömoni (NIP)

Kemik iliği transplantlı hastalarda, transplantasyonla ilişkili ölümlerin %40'ında nonspesifik / idyopatik intertisyel pnömoni söz konusudur. Semptom, fizik bulgu, radyoloji ve kan gazı bulguları oportunistik enfeksiyon yada rejeksiyondan farklı değildir. Enfeksiyon etkeninin gösterilememesi, TBB ile intertisyel lenfositik pnömoninin gösterilmesi tanı koydurucudur. Transplantasyon öncesinde hastanın düşük Karnofski performansı olması, tüm vücut ışınlanması, rejeksiyon, allojenik transplantasyon riski artırır. Allojenik transplantlarda %40,

otologlarda %10 oranında görülür. Aplastik anemi nedeniyle transplantasyon yapılanlarda diğer gruplara göre daha düşük sıklıktadır. Transplantasyondan ortalama 2 ay sonra ortaya çıkar, mortalitesi %85 düzeyindedir (24, 25). AIDS'li olgularda NIP 1/3 oranında gözlenir, transplantasyon hastalarındakinden farklı olarak steroidlere çok iyi yanıt verir.

Pulmoner alveolar proteinosis (PAP)

PAP, çoğu kez bilinmeyen bir nedenle, alveol boşluklarının fosfolipid, surfaktan benzeri maddeler içeren yoğun proteinöz bir materyelle dolduğu, gaz alış verişinin bozulduğu nadir bir klinik durumdur. Primer PAP olgularının %50'sinde hidrokarbonlara, solventlere veya minerallere maruziyet öyküsü vardır. Sekonder PAP ise hemotolojik malignitelerle ilişkilidir. Öksürük, dispne, syanoz, raller saptanır. Diffüzyon bozukluğu ve bozulmuş ventilasyon perfüzyon oranı nedeni ile hipoksemi vardır. LDH yükselmiştir. Akciğer grafisi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide buzlu cam görünümü vardır. Spontan remisyon %20-30 , tüm akciğer lavajı ile remisyon %75-100 oranındadır. Bronkoalveolar lavajın hem tanı hem de tedavi amaçlı olarak kullanıldığı bir hastalıktır (1, 2).

Pulmoner hipertansiyon

Kemik iliği transplantasyonu yapılmış olan hastalarda kullanılan sitotoksik tedavilerle ilişkili olduğu düşünülen pulmoner veno-oklüsiv hastalık gelişebilir. Hepatik veno-oklüsiv hastalık yada interstisyel pnömoni varlığında pulmoner hipertansiyon olasılığı %20-74 oranına yükselir. AIDS'li hastalarda primer pulmoner hipertansiyon %8 oranında görülür, İV ilaç alışkanlığı olanlarda risk daha yüksektir.

Pnömotoraks

AIDS'te %2 oranında görülen ancak nüks eden bir komplikasyondur. PCP ve büllöz akciğer/amfizem gelişen olgularda risk

%6-9 düzeyindedir. Nükslerde cerrahiden kaçınılması önerilmektedir. Plöredezis tercih edilmelidir (26).

Lökostazis ve lösemik hücre lizis pnömopatisi

Lösemilerde lökosit sayısının 200000 / mm³ değerini aştığında lösemik blast hücrelerinin kapillerleri tıkaması ile pulmoner emboliye benzeyen klinik tablo ortaya çıkar. Lösemide tedavide lökosit sayısında şiddetli azalmanın olduğu 3-4 gün içerisinde blastların hücre lizisi nedeniyle salınan destrüktif enzimlerle ilişkili olduğu düşünülen interstisyel inflamasyon ortaya çıkar. Dispne, ateş, interstisyel infiltrasyon saptanır (1).

Kaposi sarkomu

Kaposi sarkomu AIDS'in yaşamı tehdit eden komplikasyonlarından birisidir. Prognoz 4 -10 ayla sınırlıdır. Kaposi sarkomu, AIDS'li olguların %25'inde görülen en sık deriyi tutan bir malignitedir. Erkeklerde daha sıktır. Pulmoner Kaposi sarkomu AIDS'te %3-13 oranındadır ancak kutanöz Kaposi sarkomu olanlarda oran klinik serilerde %32, otopsi serilerinde %47'ye çıkmaktadır. Oportünistik enfeksiyon öyküsü olguların %47'sinde vardır. CD⁺ sayısı 70 - 170 arındadır. Trakeobronşiyal ağaç, parankim, medyastinal lenf nodları, viseral plevra tutulabilir.

Bronkoskopide tek veya multipl, nonstenotik, trakeada yada bifurkasyonlarda yer alan, kırmızı, pembemsi infiltrasyonlar şeklinde görülür, biyopsinin tanısız verimliliği düşük, kanama riski yüksektir. Parankimal tutuluştta da yama tarzında dağılım nedeniyle TBB başarısı düşüktür. Bu nedenlerle biyopsiden çok endoskopik görünüm tanı koydurucudur. Olguların %17-27'sinde eş zamanlı enfeksiyonlar vardır ve bu nedenle *staflococcus aureus*, *pseudomonas aeruginosa* varlığı araştırılmalıdır. Diffüzyon kapasitesi azalmıştır.

Galyum 67 sitrat sintigrafisi negatiftir. Akciğer grafisinde medyastinal adenopatiler, interstisyel patern olan bir olguda Ga

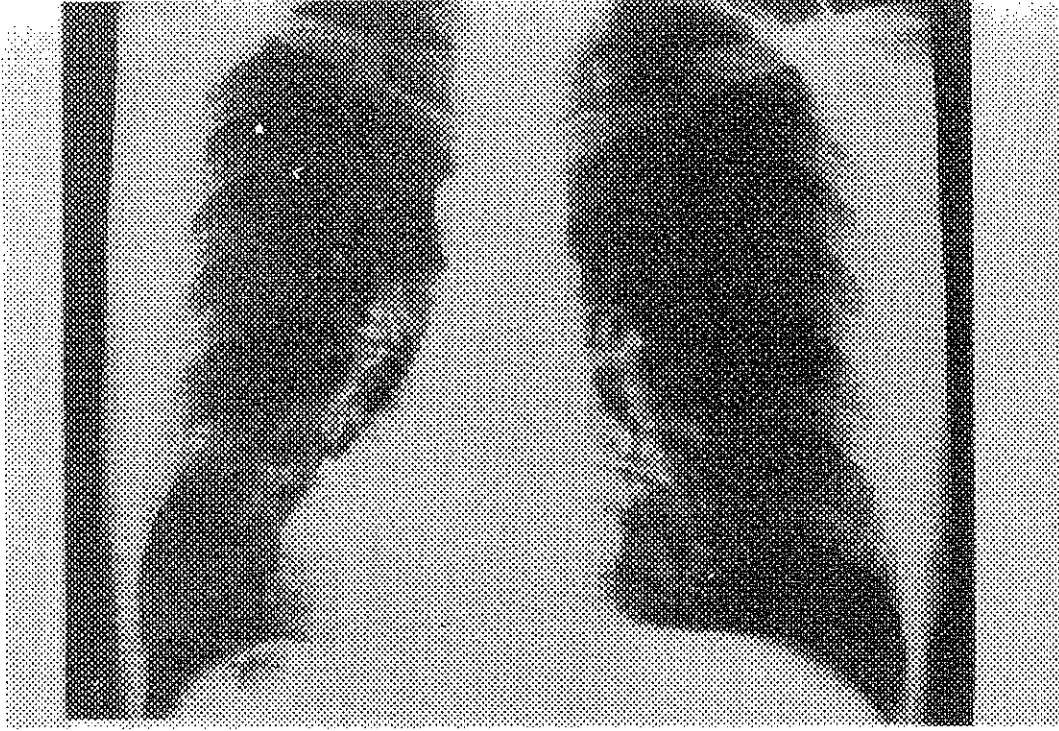
sintigrafisi negatifse kuvvetle Kaposi sarkomu düşünölmelidir. Kaposi sarkomu histolojik yada endoskopik olarak kanıtlanmış bir olguda eğer Ga tutulumu varsa eklenmiş enfeksiyon / lenfoma düşünölmelidir.

Plevral efüzyonlarda tanı sıvı sitolojisi ve biyopsinin yetersiz kaldığı olgularda VATS ile konulur. Efüzyon kutanöz Kaposi sarkomlu bir olguda yada endobronşiyal Kaposi sarkomlu olguda ise ileri incelemeye gerek yoktur (26-30).

Adriamisin, vincristin, bleomisin kemoterapisi; masif yineleyen sıvılarda plöredezis ve destek tedavisi prognozu iyileştirir. Kemoterapiye yanıt %64 olarak bildirilmiştir (Şekil 5, 6). Kemoterapi ile ortalama sağ kalım 9 aya çıkmıştır. Mortalite Kaposi sarkomu ile ilişkili olduğu kadar eklenen oportunistik enfeksiyonlarla da ilişkilidir (31, 32).



Şekil 5: Sol alt zonda Kaposi sarkomu



Şekil 6: Aynı hastada kemoterapi sonrası akciğer grafisi

Lenfoma ve akciğer kanseri

AIDS'li hastalarda Non-Hodgkin high grade lenfoma siktir. Lenfoma sıklığı HIV enfeksiyonu süresi arttıkça artar. Hilar / medyastinal kitleler, parankimal kitleler, plörezi, interstisyel tutuluş şeklinde görülebilir. Ga sintigrafisi pozitifdir. Bronkoskopi, TBB, BAL, trans bronşiyal iğne aspirasyonu tanı koydurucudur. Tanı konulamayan olgularda mediastinoskopi, VATS yada torakotomi seçeneklerinden birisi olgunun özelliği göz önüne alınarak tercih edilir.

AIDS'li olgularda akciğer kanseri sıklığı artmıştır. Adenokarsinom bu olgu grubunda en sık saptanan hücre tipidir. AIDS'lilerde akciğer kanseri daha erken yaşlarda, daha yaygın, daha invaziv, sigarayla yakın ilişkili olarak ortaya çıkar (26).

Sonuç olarak immunitesi baskılanmış hastalarda enfeksiyöz etkenler kadar non enfeksiyöz patolojilerde ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Klinik, radyolojik bulgularla birbirinden ayırım olanaksızdır. Bazen her 2

grup hastalık birlikte ortaya çıkarlar. Ülkemizde de yurt dışından bildirilen serilerdekilere benzer nedensel dağılım vardır (32). Bu nedenlerle hastanın akciğer patoloji ortaya çıktığı andan itibaren multidisipliner izlemi ve en kısa zamanda invaziv tanısal girişimler yapılarak spesifik tedavinin uygulanması gereklidir. Enfeksiyöz/nonenfeksiyöz olası tanı skalasının büyüklüğü, olasılıkların çokluğu ve yüksek mortalite oranları empirik tedavi yaklaşımı ile zaman yitirilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Rosenow EC, Welson WR, Cockrell FR. Pulmonary disease in the immunocompromised host. *Mayo Clin Proc* 1985;60: 473-487.
2. Orens JB, Sitrin RG, Lynch JP. The approach to nonresolving pneumonia. *Medical Clinics of North America* 1994;78: 1143-1172,
3. Crestani B, Kambouchner M, Soler P, Crequit J, Brauner M, Battesti JP, Valeyre D. Migratory bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after unilateral radiation therapy for breast carcinoma. *Eur Respir J* 1995;8: 318-321.
4. Bayle JY, Nesme P, Béjui-Thivolet F, Loire R, Guerin JC, Cordier JF. Migratory organising pneumonitis "primed" by radiation therapy. *Eur Respir J* 1995;8: 322-326.
5. Gross TJ, Chavis AD, Lynch JP. Noninfectious pulmonary diseases masquerading as community-acquired pneumonia. *Clinics in Chest Medicine* 1991;12: 363-393.
6. Epler GE. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features. *Chest* 1992;102: 2s-6s.
7. Colby TV. Pathological aspects of bronchiolitis obliterans. *Chest* 1992;102: 38s-43s.
8. Yamamoto M, Ina Y, Kitaichi M, Harasawa M, Tamura M. Clinical features of BOOP in Japan. *Chest* 1992;102: 21s-25s.
9. Nishimura K, Itoh H. High resolution computed tomographic features of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102: 26s-31s.

10. King TE. BOOP: an important cause of migratory pulmonary infiltrates. *Eur Respir J* 1995;8: 193-195.
11. Comingo JA, Perez-Calvo J, Carretero JA, Ferrando J, Cay A, Civeira F. Bronchiolitis organizing pneumonia. *Chest* 1993;103: 1621-1623.
12. İzumi I, Kitaichi M, Nishimura K, Nagai S. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102: 715-719.
13. Nagai S, Aung H, Tanaka S, Satake N, Mio T, Kawatani A, Kusume K, Kitaichi M, Izumi T. Bronchoalveolar lavage cell findings in patients with BOOP and related diseases. *Chest* 1992;102: 32s-37s.
14. Costabel U, Teschler H, Schoenfeld B, Hartung W, Guzman NJ, Greschuchna D, Konietzko N. BOOP in Europa. *Chest* 1992;102: 14s-20s.
15. King TE, Mortenson RL. Cryptogenic organizing pneumonitis. *Chest* 1992;102: 8s-13s.
16. Azzam S, Bentur L, Rubin J, Ben-Izhak O, Alroy G. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1993;104: 1899-1901.
17. Kitichi M. Differential diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. *Chest* 1992;102: 44s-49s.
18. Costabel U, Guzman J, Teschler H. Bronchiolitis obliterans wwith organising pneumonia: outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149: 1670-1675.
19. Héritier F, Madden B, Hodson ME, Yacoub M. Lung allograft transplantation: indications, preoperative assesment and postopetative management. *Eur Respir J* 1992;5: 1262-1278.
20. Keller CA, Cagle PT, Brown RW, Noon G, Frost AE. Bronchiolitis obliterans in recepiot of single, double, and heart-lung transplantation. *Chest* 1995;107: 973-980.
21. Nobble MIM, Fox B, Horsfield K, Gordon I, Heaton R, Seed WA, Guz A. Obliterative bronchiolitis with atypical features: CT scan and necropsy findings. *Eur Respir J* 1993;6: 1221-1225.
22. Bando K, Paradis IL, Similo S, Konishi H, Kamatsu K, et al. Obliterative bronchiolitis after lung and heart-lung trasplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110: 4-14.

23. Din-Xuan AT, Higenbottam TW. Lung rejection after transplantation. Fishman AP (Ed). Update: pulmonary disease and disorders. McGraw Hill Book Comp: New York 1992: 147-158.
24. Clark JG, Hansen JA, Hertz MI, Parkman R, Jensen L, Peavy HH. Idiopathic pneumonia syndrome after bone marrow transplantation. Am Rev Respir Dis 1993;147: 1601-1606.
25. Breuer R, Lossos IS, Epler GR. Pulmonary complications in bone marrow transplantation. Fishman AP (Ed). Update: pulmonary disease and disorders. McGraw Hill Book Comp: New York 1992: 115-124.
26. Mitchell DM, Miller RF. New developments in the pulmonary diseases affecting HIV infected individuals. Thorax 1995;50: 294-302.
27. Cardanel J, Mayaud C. Intrathoracic Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. Thorax 1995;50: 407-414.
28. Mitchell DM, Mc Carty M, Fleming J, Moss FM. Bronchopulmonary Kaposi's sarkoma in patients with AIDS. Thorax 1992;47: 726-729.
29. Miller RF, Tomlinson MC, Cottrill CP, Donald JJ, Spittle MF, Sempie SGJ. Bronchopulmonary Kaposi's sarkoma in patients with AIDS. Thorax 1992;47: 721-725.
30. Cardanel JL, Kammoun S, Chevret S, Parrot A, Denis M, et al. Results of chemotherapy in 30 patients with symptomatic pulmonary Kaposi's sarkoma. Thorax 1994;49: 958-960.
31. Schürman D, Dormann A, Grünwald T, Ruf B. Successful treatment of AIDS-related pulmonary Kaposi's sarcoma with liposomal daunorubicin. Eur Respir J 1994;7: 824-825.
32. Kılçaslan Z, Ece T, Sever M, Tabak L, Ecer T, Arseven O, Çuhadaroğlu Ç. Böbrek transplantasyonu yapılmış olgularda akciğer problemleri. Solunum 1994;19: 496-500.

**TANISAL ALGORİTM:
NE, NE ZAMAN ?**

Doç. Dr. Orhan ARSEVEN

Genel Tanısal Yaklaşım

İmmünsüprese hastalarda akciğer problemi geliştiğinde, genellikle karşımızda akciğer grafisinde infiltrasyon gözlenen ateşli bir hasta bulunur. Hastalar çoğunlukla öksürük ve nefes darlığından yakınır. Ayırıcı tanıda öncelikle non-infeksiyöz nedenlerin hatırlanması gereklidir (Tablo 1). Ateş ve akciğer infiltrasyonu ile karşımıza çıkan immünsüprese hastaların yaklaşık 1/3 ünde infeksiyon dışı nedenler saptanmaktadır (1, 2). Bunlar içinde özellikle radyasyon pnömonisi ve kan transfüzyonu sırasında veya ilk 24 saatte lökoaglutininlere bağlı olarak gelişen reaksiyonlar, klinik ve radyolojik olarak akciğer infeksiyonunu taklit edebilirler. Kalp yetersizliğine bağlı akciğer ödemi, radyolojik olarak erken interstisyel fazda *Mycoplasma* veya viral pnömoni, geç alveoler dolma fazında ise *Pneumocystis* ve *sitomegalovirus* (CMV) pnömonisi görüntüsü vererek yanılgıya neden olabilir.

İmmünsüprese 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 veya non-Hodgkin gibi altta yatan malignitelere de bağlı olarak da ateş saptanabilir.

İmmünsüprese 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, oportunistik etkenlerin devreye girmesi, nadir görülen etyolojilerin söz konusu olması veya bakteriyel pnömoni ve konjestif kalb yetersizliğine bağlı akciğer ödemi gibi birden fazla olayın birlikte bulunabilmesidir.

Bu hastalarda immün yetersizliğin tipinin, şiddetinin, süresinin ve seyrinin bilinmesi etyolojik ayırıcı tanıda, çoğu invaziv olan tanı yöntemlerinin uygun olarak seçilmesinde ve empirik tedavinin düzenlenmesinde yararlı olmaktadır. Örneğin; lenfoma, organ transplantasyonu ve yüksek

Tablo 1. İmmüsuprese hastalarda akciğer komplikasyonları nedenleri.

İnfeksiyöz	Noninfeksiyöz	Nedeni bilinmeyen
Bakteri		
<i>S. aureus</i>	Akciğer ödemi	Nonspesifik interstisyel
<i>Gram-negatif basil</i>	Sitotoksik ilaca bağlı akc. pnömoni hasarı	
<i>Legionella türleri</i>	Radyasyon pnömonisi fibrozisi	
<i>Nocardia</i>	Lökostazis	
Virüs		
<i>Sitomegalovirus (CMV)</i>	Altaki tümörde yayılım	
<i>Herpes simplex (HSV)</i>	Lösemik hücre lizisi	
<i>Adenovirus</i>	Akciğer kanaması	
<i>Varisella-zoster (VZV)</i>		
<i>Parainfluenza virus</i>		
Mantar		
<i>Cryptococcus</i>		
<i>Aspergillus</i>		
<i>Mucormycosis</i>		
<i>Candida</i>		
Mikobakteri		
<i>M. tuberculosis</i>		
Parazit		
<i>Pneumocystis carinii</i>		
<i>Strongyloides</i>		
<i>Toxoplasma</i>		

doz kortikosteroid kullanımı gibi hücrel immünitenin yetersizliğine yol açan durumlarda akciğer infeksiyonlarına viruslar (özellikle *sitomegalovirus*), *Pneumocystis carinii*, *Nocardia*, *Cryptococcus* ve *Legionella* gibi ajanlar yol açmaktadır. Buna karşılık nütropeni ön planda olan immünsüprese hastalarda; Gram negatif çomaklar, *Staphylococcus aureus*, *candida*, *Aspergillus* ve *Mucor* gibi etkenlere karşı predispozisyon bulunur. Hipogammaglobulinemili olgularda akciğer infeksiyonlarından pnömokok ve *H. influenzae* gibi kapsüllü bakteriler sorumludur (3) (Tablo-2).

Tablo-2. İmmüsupresyon tipine göre patojenlerin dağılımı.

İMMUNSÜPRESE HASTA			
Ateş+Akcığer infiltrasyonu			
Nütropeni (PNL<500/mm ³)		T-hücre immün yetersizliği	B-hücre i.yetersizliği
Kısa süreli (≤48 saat)	Uzun süreli (> 4 gün)		
Konvansiyonel bakteriler	Mantarlar	Mantar	Kapsüllü bakteriler
Oral bakteriyel flora(S.aureus)	Aspergillus	Coccidioides	S. Pneumoniae
Enterobacteriaceae	Candida	Cryptococcus	H. influenzae
P.aeruginosa	Mucormycosis	Bakteri	
		M.tuberculosis	
		Legionella	
		Nocardia	
		Parazitler	
		P.carinii	
		T.gondii	
		S.stercoralis	
		Viruslar	
		HSV,VZV	
		Adenovirus,RSV	
		Kızamık	

Aoun M.Int J Antimicrobiol Agents 3:99-108.1993'den modifie edilmiştir.

Organ transplantasyonu nedeniyle azathioprin veya vaskülit nedeniyle siklofosfamid kullanan hastalarda genellikle şiddetli nütropeni gelişmez. Nütrofil sayısı uzun süreli ilaç kullanımına rağmen 500-750 / mm³ civarındadır. Bu hastalarda bakteriyel pnömoni gelişme riski, malignite nedeniyle yoğun kemoterapi uygulanan ve nütrofil sayıları haftalarca 100/mm³ ün altında kalan hastalardan belirgin olarak düşüktür. Benzer şekilde fonksiyonel kompleman, antikor ve lenfosit düzeyleri de pnömoni riskini etkiler. İmmün yetersizliğin şiddeti sirkülan nütrofil, immunglobulin ve CD4 lenfosit sayımları ile belirlenebilir. IgG

düzeyi 200 mg/dl'nin altına indiğinde infeksiyon riski belirgin olarak yükselir. Benzer şekilde HIV infeksiyonunda sirkülan CD⁴ lenfosit sayısı : 800 - 1200 / mm³ iken oportünistik infeksiyon riski olmamasına karşılık bu sayı 250-500/mm³ iken orta derecede risk, 100 / mm³ ün altına indiğinde yüksek risk söz konusudur (4).

İmmün yetersizliğin seyrinin bilinmesi, ayırıcı tanı, empirik tedavi seçimi ve profilaksi uygulamalarında yol gösterici olmaktadır. Örneğin, kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanların doz ve farmakokinetik özelliklerine göre, oluşabilecek nötropenin şiddeti ve seyri tahmin edilebilmektedir. Hatta kombine immünoşüpresif tedavi uygulanan transplantasyonlu hastalarda bile bu tahmin yapılabilir. Hazırlanan doğal seyir şemaları, hangi sürelerde hangi etyolojilere bağlı infeksiyonların gelişebileceği ve predispozan risk faktörleri konusunda yararlı bilgiler vermektedir. Böbrek transplantasyonu olan hastalarda sitomegalovirus pnömonisi en sık 1-6. aylar arasında görülür (5, 6). Radyasyon pnömonisi radyoterapi bitiminden itibaren 8 hafta içinde gelişir. Bu süre, 4000 Rad'ın üzerinde uygulanan her 1000 Rad için 1 hafta kısalır (7). Lösemi tedavisi sırasında lösemik hücre lizisine bağlı olarak görülebilen diffüz interstisyel infiltrasyon, genellikle tedavinin ilk 4 günü içinde gelişir (8). Bleomisin tedavisine bağlı interstisyel pnömonitis, doza bağlı olarak genellikle total 150 mg. in üzerindeki kullanımlarda görülür (9). Lökoaglutinin reaksiyonları, ani olarak transfüzyon sırasında dakikalar içinde veya sonrası saatler içinde gelişerek radyolojik olarak akciğer ödemi görüntüsü verir.

İmmünoşüprese hastaların akciğer infeksiyonlarının gelişim hızı da etkenlere göre farklılık gösterir. *Pneumocystis carinii*, bakteriyel (özellikle Gram negatif çomak, *S. aureus* ve *Legionella*), *sitomegalovirus* ve *Aspergillus* pnömonilerinde radyolojik ve klinik olarak hızlı progresyon görülür. *Sitomegalovirus* ve *Aspergillus* pnömonileri subakut olarak da seyredebilirler. Buna karşılık *Nocardia*, *Cryptococcus* ve tüberküloz infeksiyonları haftalar veya aylar içinde metastatik tümör yayılımı veya radyasyon pnömonisi gibi noninfeksiyöz akciğer problemlerini taklid ederek çok yavaş gelişebilir.

Fizik muayene

İmmünsüprese hastalarda fizik muayene bulguları tanı açısından yanıltıcı olabilir. Ciddi dispne ve hipoksemisi bulunan, radyolojik olarak diffüz infiltrasyon gözlenen hastalarda bile normal oskültasyon bulguları saptanabilir veya tek tük inspiyum sonu ince raller duyulur. Özellikle nötropenik hastalarda enfeksiyona karşı gelişen inflamatuvar cevap yetersiz olduğundan, beklenen fizik muayene bulguları saptanmaz. Bu nedenle immünsüprese 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 virulan bakteriyel veya fungal (genellikle *Aspergillus*) enfeksiyon lehinedir. Tüm olumsuzluklara rağmen akciğer enfeksiyonunun şiddetini göstermede fizik muayene bulguları radyolojik bulgulardan daha değerlidir. Özellikle dakika solunum sayısı, progresyonun izlenmesinde değerli bir muayene kriteridir.

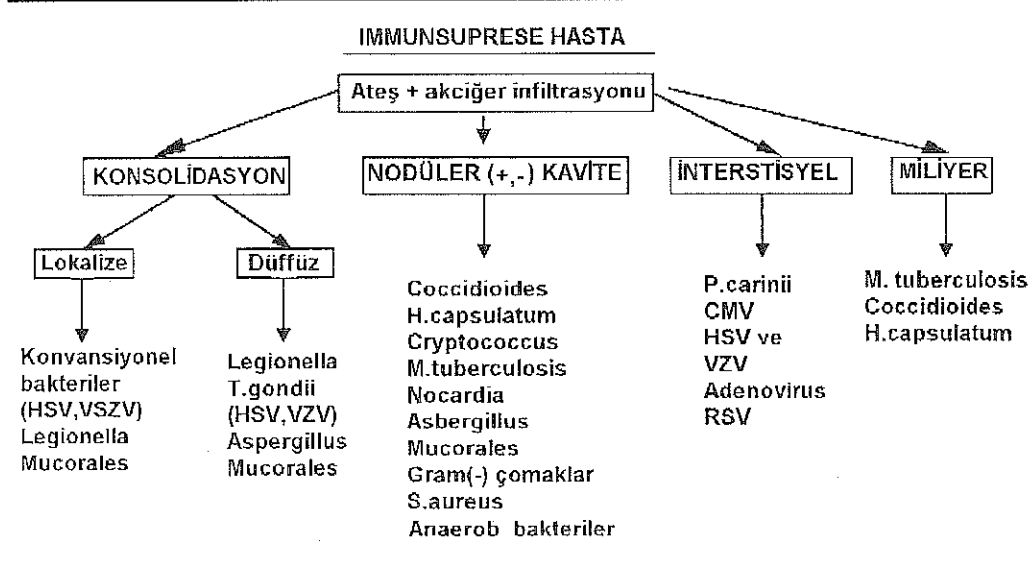
Başta viral etkenler olmak üzere mantarlar, *Legionella* ve *Mycoplasma* gibi atipik bakteriyel pnömoni etkenleri ve *M. tuberculosis* ekstrapulmoner tutulumu bağlı bulgular verebilir. Bu bulguların fizik muayene sırasında saptanması, ayırıcı tanıda oldukça değerlidir. Diffüz, bilateral akciğer infiltrasyonu bulunan immünsüprese 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 hiç bir zaman patognomonik değildir (Tablo-3). Lokalize akciğer konsolidasyonları daha çok bakteriyel pnömoni, *Aspergillus* ve *Mucormycosis* lehine değerlendirilir. Diffüz

alveoler infiltrasyonlarda, ön planda *Legionella* pnömonisi ve *Toxoplasmosis* ve daha nadir olarak fulminan *Aspergillozis* veya *Mucormycosis* düşünülmelidir. Kaviteli veya kavitesiz nodüler lezyonlardan daha çok mantarlar (*Aspergillozis*, *Mucormycosis*, *Coccidioidomycosis*, *Cryptococcosis*) sorumludur. Kaviter lezyonlar tüberküloz, nocardiosis, mantar infeksiyonları ve Gram negatif veya anaerob etkenlere bağlı nekrotizan pnömonilerde gözlenir. İnterstisyel infiltrasyonlar *P. carinii* ve virüs (CMV, HSV, VZV) etkenli pnömonilerde görülür. Miliyer infiltrasyon, tüberküloz ve *Coccidioidomycosis* lehine değerlendirilmelidir. Radyolojik paternler, immünsüprese hastaların akciğer infeksiyonlarının ayırıcı tanısında erken dönemde daha yararlıdır. Hasta hekime geç dönemde başvurmuş ise, radyolojik görünüm farklı olabilir ve radyolojik algoritmaların tanıya katkısı azalır.

Tablo 3. Akciğer infiltrasyon tiplerine göre olası patojenlerin dağılımı



Aoun M. Int J Antimicrobiol Agents, 3:599-108,1993.

Noninvaziv ve invaziv tanı yöntemleri

İmmünsüprese 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 (10). İnvaziv tanı tekniklerinin yararları; immünsüpresyonun çeşidine, akciğer probleminin ne olduğuna ve daha önce profilaktik veya empirik olarak antibiotik tedavisi uygulanıp uygulanmadığına göre değişiklik gösterir. Örneğin, *P. carinii* etkenine karşı pentamidin profleksisi uygulanan HIV pozitif bir hastada balgam incelemesi veya bronkoalveoler lavaj tekniğinin tanı açısından duyarlılığı düşmektedir.

Balgam incelemesi

Balgam; bakteriyel, pneumocystis ve mikobakteriyel infeksiyonların tanısında değerli bir inceleme materyalidir. HIV - infekte hastaların pneumocystis pnömonilerinde tuzlu su vs. ile indüklenmiş balgam örneklerinin klasik boyama yöntemleri ve immunfloresan antikör teknikleri kullanılması ile alınan pozitif sonuçlar, fiberoptik bronkoskopi tekniklerinin kullanılması ile alınan sonuçlara yakındır (11).

Buna karşılık, bazı viral (sitomegalovirus) veya mantar (aspergillus, candida) infeksiyonlarının tanısında balgam incelemesi ile kolonizasyon - gerçek infeksiyon ayırımı tam olarak yapılamaz. Bu durumlarda balgam incelemesinin sensitivitesi düşüktür. Klinisyen genellikle daha invaziv tanı yöntemlerine yönelmelidir. Özellikle invaziv aspergillozis şüphesi bulunan hastalarda balgam ile yanlış pozitif tanı konulması, yüksek toksisite şansına sahip olan amfoterisin - B nin gereksiz olarak kullanılmasına neden olur.

Transtrakeal aspirasyon

İmmünsüprese hastaların bakteriyel infeksiyonlarında orofarin-geal kontaminasyon nedeniyle balgam incelemeleri yanıltıcı olabilmektedir. Bu durumun önlenmesi amacıyla veya balgam çıkaramayan has-

talarda, 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 teknikle alınabilen yanlış pozitif sonuçlar trakeo-bronşiyal kolonizasyona bağlıdır. Geçmiş yıllarda daha sık kullanılan bu yöntem yerine, günümüzde daha çok bronkoskopik steril kateter sistemleri ile (PBS: protected brush catheter) bronşiyal fırçalama tekniği kullanılmaktadır.

Fiberoptik bronkoskopi teknikleri

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

Bronkoalveoler lavaj (BAL), bronşiyal fırçalama ve transbronşiyal biyopsi yöntemlerinin sağladığı pozitif tanı oranları, mevcut akciğer problemine göre değişmektedir. Diffüz akciğer infiltrasyonlarında, örneğin *Pneumocystis carinii* veya pulmoner hemoraji durumlarında pozitif tanı oranı % 80-95 civarında olmaktadır. Buna karşılık ilaca veya radyasyona bağlı pnömoni tanılarında transbronşiyal biyopsi materyalleri nonspesifik 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 alveolü yansıtmaktadır. Biyopsilere göre çok daha güvenli olan BAL, entübe 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 *pneumocystis* pnömonisi tanısında BAL in sensitivitesi tek başına %90 in üzerindedir. Diffüz akciğer infiltrasyonu bulunan 97 immünsüprese hastada yalnız BAL ile spesifik tanı oranı %66 bulunmuştur (12).

Oportünistik infeksiyonu kanıtlanan (*Pneumocystis*, *CMV*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* ve *mikobakteri*) 46 sının 38 in de (%83) lavaj sıvısının incelenmesi ve kültürleri ile pozitif tanı elde edilmiştir. Lavaj sıvısında, yeni teknik olan nükleik asid problemleri ile insitu hibridizasyon sonucu *Sitomegalovirus* ve *Legionella* tanıları konulabilmektedir (13, 14). BAL işlemi sırasında gelişebilecek oksijen desatürasyonun oksimetre ile izlenmesi, en sık karşılaşılan bu komplikasyonu engeller.

Fiberoptik bronkoskopi ile bakteriyel etyoloji olasılığı yüksek lokalize infiltrasyonlarda orofaringeal kontaminasyon olmaksızın bakteriyolojik materyal elde edilmesi için çift lümenli özel steril kateter sistemleri ile fırçalama teknikleri kullanılması ve alınan materyalin kantitatif kültürlerinin yapılması sonucu %60-100 oranında pozitif tanı elde edilmektedir (15, 16, 17).

İmmünsüprese 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 (18, 19, 20). İmmünsüprese hastaların akciğer infiltrasyonlarında transbronşiyal biyopsi materyali % 20-40 olguda nonspesifik interstisyel pnömonitis veya organize pnömoni gibi nonspesifik sonuçlar vermektedir. Bir çok spesifik infeksiyöz ve neoplastik hastalıkta primer hastalıklı bölgelerin komşuluğundaki alanlarda bu tip nonspesifik inflamatuvar değişiklikler oluşmaktadır. Bu durumlarda yeterli materyal için açık akciğer biyopsisi gerekebilir.

Açık akciğer biyopsisi

İmmünsüprese hastaların akciğer problemlerinde açık akciğer biyopsisi veya torakoskopik akciğer biyopsisi (VATS) ile spesifik etyolojik tanı oranı yaklaşık %60-70 civarındadır. Açık biyopsi özellikle akciğerdeki nodül, kitle ve kaviteli lezyonlarda yüksek sonuç vermektedir. Diffüz lezyonlarda transbronşiyal biyopsi tercih edilmelidir. Bir çalışmada

transbronşiyal biyopsi uygulanan 44 hematolojik maligniteli hastada spesifik tanı %23 iken açık biyopsi uygulanan 25 kişilik benzer grupta tanı oranı % 44 bulunmuştur (21) Aynı çalışmada solid tümörlü hastalarda spesifik tanı oranları iki tip biyopsi için sırasıyla % 29 ve 94 olarak saptanmıştır. Hematolojik hastalarda tanı oranlarının düşük olması, özellikle nötropenik dönemlerde uygulanan empirik antibiotik tedavilerine bağlanmaktadır. Aynı çalışmada açık akciğer biyopsisi ile organ transplantasyonlu hastalarda %87, çeşitli tipteki lösemili hastalarda %40 spesifik tanı elde edilmiştir (22, 23). Daha yüksek sonuç vermesine karşılık açık akciğer biyopsisinin komplikasyonları transbronşiyal biyopsiye göre çok yüksektir. Açık biyopsi uygulanan 988 immunsuprese hastada komplikasyon oranları %8-20, major komplikasyon %3 ve mortalite % 1 olarak bulunmuştur (24). Sonuç olarak, klinisyen özellikle bronkoskopik değerlendirme ile tanı konulamayan veya nonspesifik bulgu elde edilen hastalarda empirik tedaviyi sürdürmenin riskleri ile açık biyopsinin morbidite ve mortalitesini terazinin kefelerine koymak durumundadır.

Perkütan ince iğne aspirasyonu

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 yöntem ile tanı konulduğu bildirilmiştir (25).

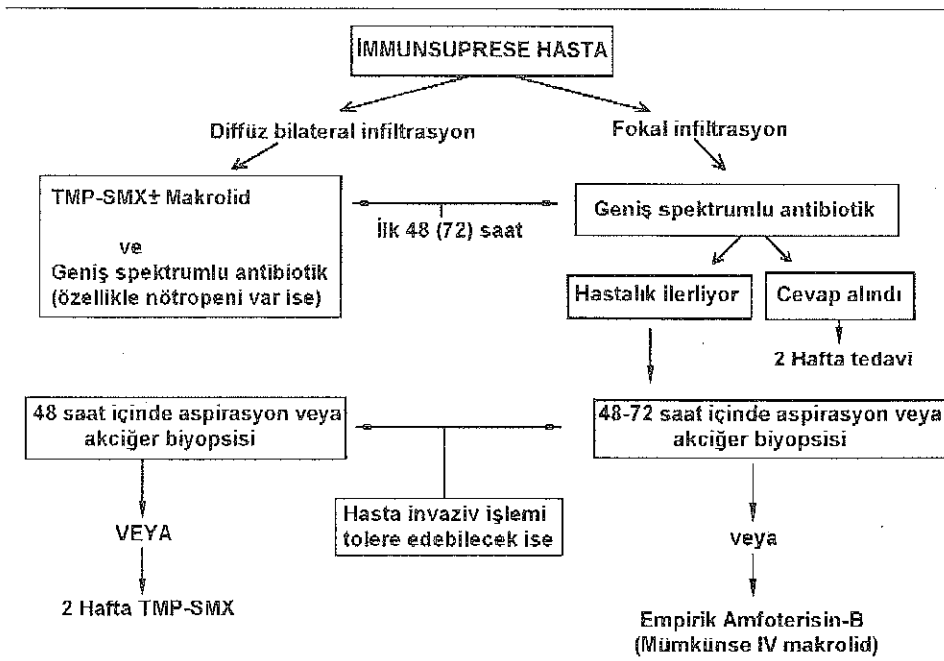
Tanısal algoritmalar

İmmüsuprese 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 invaziv tanı yöntemleri ve empirik tedavi seçenekleri ile karşı karşıya kalmaktadır. Hasta invaziv işlemleri

tolere edemeyecek durumda ise empirik tedaviden başka çare kalmamaktadır. İmmunsuprese hastaların akciğer infiltrasyonlarında empirik tedavi ile invaziv işlemlerin survey üzerindeki etkisini karşılaştıran yeterli sayıda prospektif çalışma yapılmamıştır. Empirik tedavide birden fazla ilaç kullanımının yarattığı olumsuzluklar ve tedavide başarısız olma riskinin, invaziv tanı yöntemlerinin morbidite ve mortalite riskleri ile karşılaştırılarak her hasta için ayrı karar vermek gerekir.

Özellikle bakteriyemi ve septik şok riski altındaki nütropenik hastalarda klinik ve radyolojik bulgular ile bakteriyel infeksiyon olasılığı ekarte edilemiyor ise, hemen empirik antibiotik başlanmalıdır (Tablo 4).

Tablo 4. Ateş ve akciğer infiltrasyonu bulunan immunsuprese hastada tanı ve tedavi algoritması



Fanta ve Pennington'dan (18) modifiye edilmiştir.

Pneumocystis carinii olasılığı yüksek olan bir immunsupresif hastalık, uygun klinik ve bilateral diffüz infiltrasyon varlığında hemen empirik tedaviye başlanmalıdır. Bu durumda, örneğin *sitomegalovirus* 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 nonspesifik tanı şansı % 50 civarında olduğundan kar-zarar hesabı yapılarak açık akciğer biyopsisi uygulaması tartışılmalıdır (18). Doğrudan ilk biyopsi işlemi olarak torakotomi ile açık biyopsi yapılması önerilen durumlar;

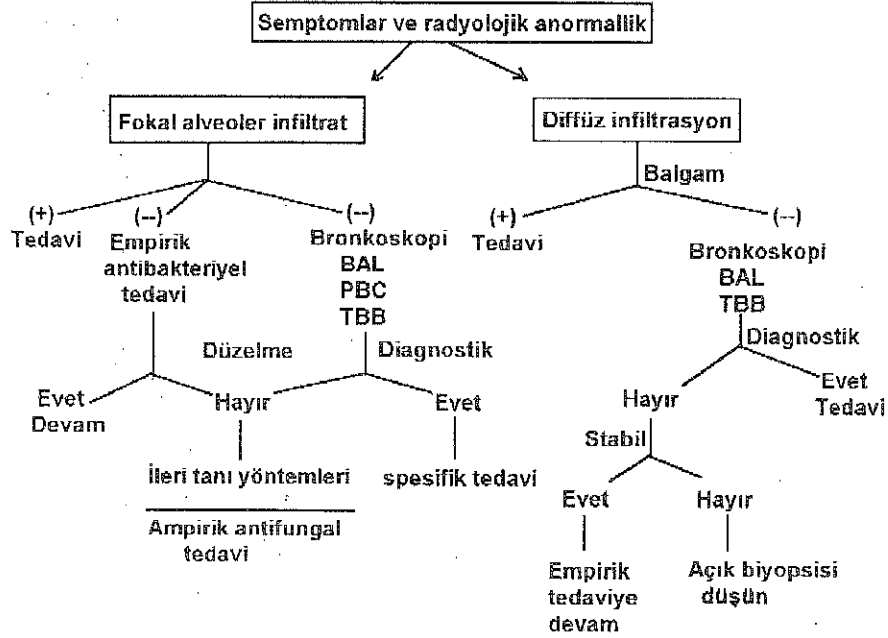
1) oksijen tedavisine rağmen hipoksemik olan veya fiberoptik bronkoskopiye koopere olamıyan hastalar,

2) baştan itibaren örneğin sitotoksik ilaç kullanımına bağlı pnömonitis gibi transbronşiyal biyopsinin nonspesifik sonuç verme olasılığı yüksek hastalar,

3) kliniği hızla bozulan ve ilk biyopsi ile en kısa zamanda sonuç alınma zorunluğu olan hastalar.

Lokalize infiltratlar sıklıkla bakteriyel orijinlidirler. Klinik ve radyolojik düzelmelerinin yavaş olacağı da bilinerek hemen empirik antibiotik tedavisine başlanılmalıdır. Non-invaziv tanı yöntemleri ile bakteri dışı etkenler saptanırsa veya spesifik tanı elde edilemez ise, özellikle hastanın kliniği de hızlı progresyon gösteriyorsa invaziv işlemlere gerek vardır. Fiberoptik bronkoskopi uygulamasında biyopsi dışında mutlaka çift kılıflı steril fırçalı kateterler (Protected brush catheter) 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. James ve arkadaşları, immunsupresif problemin çeşidine göre sırasıyla nötropenik, nötropenisi olmıyan ve HIV pozitif immunsupresif hastaların akciğer problemlerinde kullanılan tanı ve empirik tedavi algoritmalarını önermişlerdir (Tablo 5, 6 ve 7) (26).

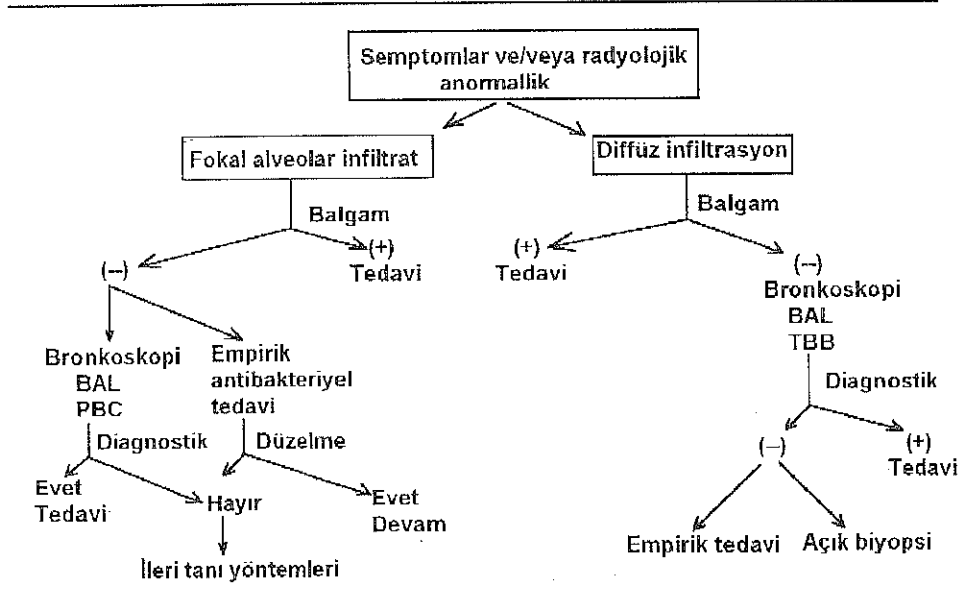
Tablo 5. İmmüsuprese-nötropenik hastalarda tanı-empirik tedavi algoritması.



Galen B, et al. Ann Intern Med 117 (5):415-431, 1992
PBC=Protected brush catheter, TBB=transbronşiyal biyopsi

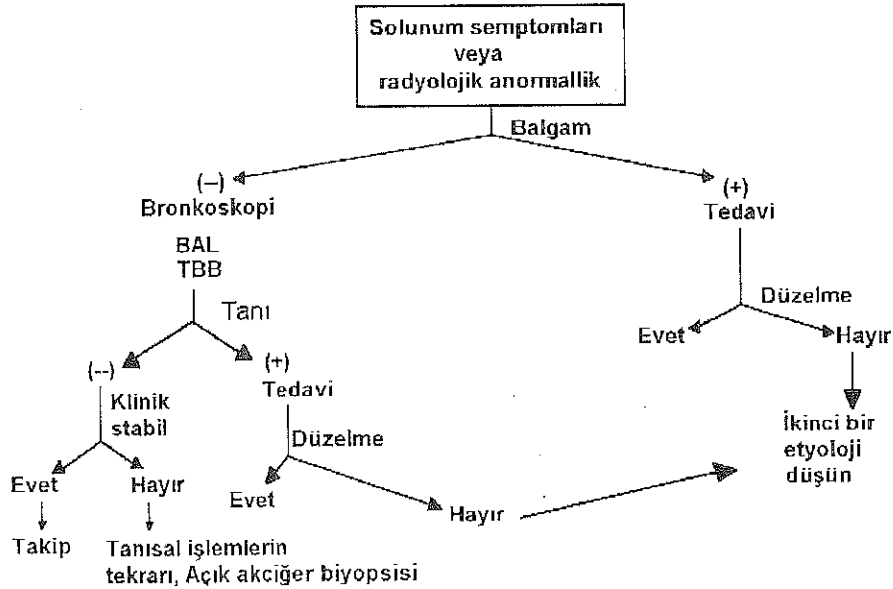
İmmüsuprese hastalarda akciğer probleminin tanısında hangi algoritmaların uygulanacağı, yukarıda anlatıldığı gibi sadece altta yatan hastalığın çeşidine, immüsupresyonun cinsine, hastalığın ilerleme hızına, hastanın genel durumuna, profilaktik veya empirik antibiyotik uygulanıp uygulanmadığına göre değil aynı zamanda o kliniğin olanaklarına, hangi işlemlerde daha tecrübeli olduğuna ve alınan materyallerin değerlendirildiği laboratuvarların şartlarına göre değişiklik gösterebilmelidir.

Tablo 6. İmmüsuprese-nötropenik olmayan hastada tanı ve empirik tedavi algoritması.



Galen B, et al. Ann Intern Med 117 (5): 415-431, 1992.

Tablo 7. HIV pozitif hastada tanı ve empirik tedavi algoritması.



KAYNAKLAR

1. Young LS. Fever and septicemia. In:Rubin RM, Young LS, (Eds). Clinical aproach to infection in the Compromised Host. New York and London:Plenum, 1988: 75-122.
2. Cordonnier C, Bernaudin JF, Bierling P, Huet Y, Vernant JP. Pulmonary complications occuring after allogenic bone marrow transplantation. Cancer 1986;58:1047-1054.
3. Aoun M, Klastersky J. Respiratory infections in the immunocompromised patient. Int J Antimicrob Agents 1993;3:99-108.
4. 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.
5. Fanta CH, Pennington JE. Pulmonary infections in transplant patient. In:Morris PJ, Tilney NL (Eds). Progress in transplantation. New York, Churchill Livingstone 1985: 207-230.
6. Rubin RJ, Wolfson JS, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin NE. Infection in renal transplant recipient. Am J Med 1981;70:405-411.
7. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. Ann Intern Med 86:81-92, 1977.
8. Tryka AF, Godleski JJ, Fanta CH. Leukemic cell lysis pneumopathy:a complication of treated myeloblastic leukemia. Cancer 1982; 50:2763-2770.
9. Sostman HD, matthay RA, Putman CE. Cytotoxic drug induced lung disease. Am J Med 1977;62:608-615.
10. 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; 66:110-120.
11. Kovacs JA, Ng VL, Masur H, Leoung G, Hadley WK, Evans G. Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: improved detection in sputum with use of monoclonal antibodies. N. Eng J Med 1988;318:589-93.
12. 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.

13. Edelstein PH, Bryan RN, Enns RK, Kohne DE, Kacian DL. Retrospective study of Gene-probe rapid diagnostic system for detection of legionella in frozen clinical respiratory tract samples. *J Clin Microbiol* 1987;25:1022-1026.
14. Myerson D, Hackman RC, Meyers JD. Diagnosis of cytomegaloviral pneumonia by in situ hybridization. *J Infect Dis* 1984;150:272-77.
15. Fagon J, Chastre J, Hancer AG, Guiguet M, Trouillet J, Domart Y. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:110-116.
16. Kahn FW, Jones IM. Diagnosis bacterial respiratory tract infection by bronchoalveolar lavage. *J Infect Dis* 1987;155:862-869.
17. 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;128:98-103.
18. Fanta CH, Pennington JE. Pneumoniae in the immunocompromised host. In: Pennington JE. (Ed) *Respiratory infections: Diagnosis and Management*. New York: Raven Press, 1994 275-294.
19. Levine SJ, Stover DE. Bronchoscopy and related techniques. In: Shelhamer J, Pizzo P, Parrillo JE, Masur H, (Eds). *Respiratory disease in immunosuppressed host*. Philadelphia: JB Lippincott. 1991: 73-93.
20. Fanta CH, Pennington JE. Fever and new lung infiltrates in immunocompromised hosts. *Clin Chest Med* 1985;2:19-39.
21. 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.
22. McCabe RE, Brooks RG, Mark JB, Remington JS. Open lung biopsy in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1985;78:609-16.
23. Haverkos HW, Dowling JN, Pasculle AW, Myerowitz RL, Lerberg DB, Hakala TR. Diagnosis of pneumonitis in immunocompromised patients by open lung biopsy. *Cancer* 1983;52:1093-1097.

24. 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, 105-117.
25. 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: 131-163.
26. James H, Shelhamer MD. respiratory disease in the immunosuppressed patient. Ann Intern Med 1992;117 (5):415-431.

**İMMÜNSÜPRESİF HASTALARDA
AKCİĞER
PATOLOJİLERİNİN RADYOLOJİSİ**

Doç. Dr. Hüdaver ALPER

İmmun yetmezlikli hastalarda ateş ve akciğer opasiteleri sık karşılaşılan bir klinik problemdir. Böyle olguların aydınlatılması immünyetmezlik nedeninin ortaya konması, daha önce yapılmış tüberkülin testleri, enfeksiyonun hastanede mi yoksa başka ortamdan mı alındığının tesbiti, potansiyel bir enfeksiyon kaynağının olup olmadığının bilinmesi, kan, balgam ve serolojik testlerin sonuçlarının hep birlikte değerlendirilmesini gerektirir. AIDS dışı nedenlere bağlı akut akciğer komplikasyonlu hastaların değerlendirilmesinde akciğer grafisi ve BT'nin komplikasyonları ortaya koymada birbirine yakın sensitivitede oldukları, ancak BT'nin bu komplikasyonların ayırıcı tanısına belirgin üstünlüğü olduğu ortaya konmuştur (1). Çoğu hastada tanıya yaklaşmak ve rasyonel tedavi esaslarını tayin edebilmek için çok yönlü bir yaklaşım gerekmektedir.

Böyle hastaların ayırıcı tanısı tartışılmadan önce immün yetmezlikli hastalarda görülebilen akciğer hastalıkları hakkında bazı genel saptamalar yapılması yerinde olacaktır (2).

1. Bu hastalardaki akciğer komplikasyonlarının % 75'i enfeksiyöz natürdedir (Sadece şiddetli nötropenili yada fokal akciğer lezyonları olan hastalar gözönüne alındığında bu oran % 90'a kadar yükselmektedir). Geri kalan % 25 hastada komplikasyonlar pulmoner ilaç reaksiyonları, altta yatan hastalığın akciğer belirtileri, kardiyak yetmezlik veya akciğer embolisi gibi diğer nedenlere bağlıdır. Olguların % 30'dan fazlasında birden fazla akciğer komplikasyonu mevcuttur.

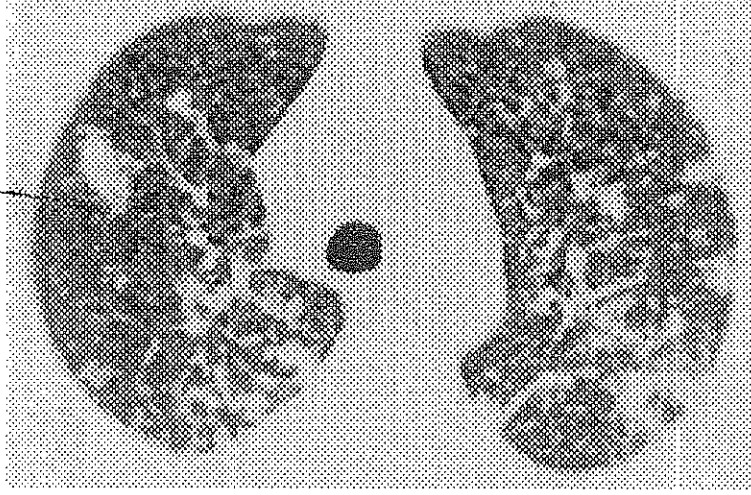
2. Diffüz akciğer infiltrasyonları toplam % 50'ye yakın mortalite ile birlikte. Komplikasyonların kesin tabiatını ortaya koymak sonucu en fazla % 10 yada %20 oranında etkilemektedir. Otopside dahi %15-20 olguda kesin tanı konulamamaktadır.

3. Akciğer grafisi genellikle kesin bir tanı koyduramamaktadır. Bununla beraber klinik ve laboratuvar bulgularla ilişkilendirilmesi gereken bir ayırıcı tanı listesi oluşturamamıza olanak tanımaktadır. Resim I-A, B akciğerdeki bulgulara göre düşünülmesi gereken olası tanıları listelemektedir.

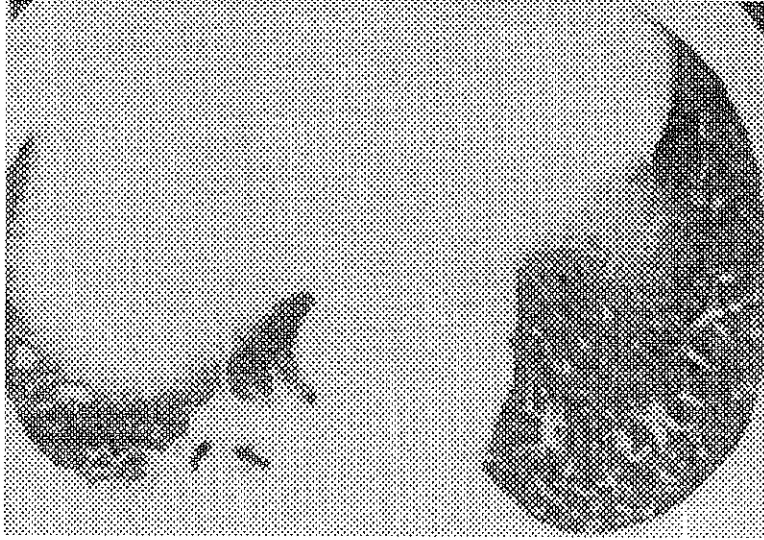
A. Bakteriyel pnömoniler

Bakteriler immün yetmezlikli hastalarda en sık görülen pnömoni nedenidir. Genel olarak *S. pneumonia*, *S. aureus* ve *Psödomonas aeruginosa* tarafından oluşturulan pnömoniler normal popülasyonda görülen pnömoni lerden farksızdır. Nötropenili hastalarda konsolidasyonun ortaya çıkması normal kişilere kıyasla biraz daha gecikebilir. Bu grup hastalarda plevral effüzyon ve ampiyem nadir görülür. Bakteriyel pnömoniler nadiren immünyetmezlikli hastalarda

sağlıklı kişilerde pek görülmeyen yaygın, geniş konsolidasyonlar oluşturabilir.



Resim 1. (A) Üst loblarda bronkojenik yayımla uyumlu bilateral asiner nodüler opasiteler. Zeminde hematojen yayıma uyabilecek nodülerite izleniyor.



Resim 1. (B) Alt lobda kaviteşyon gösteren parankimal infiltrasyon: Tüberküloz

Erken dönem AIDS hastalarında, hatta hastalık bulguları ortaya çıkmadan önceki dönemlerde popülasyonda pnömoni oluşturan mikroorganizmalarla pnömoni oluşma prevalansı normal insanlara göre dört kat fazladır (2).

Radyolojik bulgular lobar pnömoniden farksızdır, ancak multilobar olma eğilimindedir. Plevral effüzyon görülür ve tedavi edilmezse ampiyemle sonlanabilir.

Steroid alan hastalar ve böbrek transplantasyonlular leiyonella tipi mikroorganizmalara karşı özellikle hassastır. Bu organizmalar arasında L.

pneumophila ve *L. micdadei* (Pittsburg ajanı) sayılabilir. *L. pneumophila* pnömonisi akciğerin geniş alanlarını tutan yayılcı fokal konsolidasyonlar, bazan kavitasyon ve plevral effüzyonla birlikte. *L. micdadei* pnömonisi özellikle renal transplantasyonlu hastalarda sıktır. Sınırları oldukça iyi tanımlanabilen ve belirgin santral kavitasyon eğilimi gösteren nodüler opasitelerden oluşan oldukça karakteristik bir radyolojik pateme sahiptir. Bu dansitelerin sayıları değişken ve yerleşimleri yaygın olabilir(3).

Tüberküloz immun yetmezlikli hastalarda her zaman korkulan bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkması sessiz tüberküloz odaklarının aktivasyon kazanması şeklindedir. Bu hastalarda sıklıkla daha önceden tüberküloz öyküsü yada pozitif tüberkülin testi söz konusudur. Immunosupresyonun provoke ettiği tüberküloz klinik ve radyolojik olarak reaktivasyon tüberkülozundan ayırdedilemez. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi organ nakli merkezinde izlenen transplantasyon sonrası pulmoner tüberküloz olgularından 4 olgudan 3'ünde akciğerde miliyer vasıfta gölgeler izlendiği belirtilmiştir (4). Nadiren tüberküloz diffüz pulmoner konsolidasyon oluşturacak şekilde fulminan yayılım gösterebilir (2).

AİDS epidemisi kuzey amerikada HIV (+) kişilerde tüberkülozun patlamasına yol açmıştır (2). Virülansı nedeniyle genelde hastalığın *P. carinii* yada diğer mikroorganizmalara direncin korunduğu erken dönemlerinde ortaya çıkar. İmmün yetmezliğin şiddetli olmadığı erken dönemlerde görülen tüberküloz bulguları immünitenin şiddetle bozulduğu geç dönemlere kıyasla farklılık gösterir. Erken dönemde üst lob apikal ve posterior, alt lob superior segmentleri tutan, kavitasyon oluşturan klasik reaktivasyon tipi tüberküloz bulguları görülür(5). Miliyer ve sistemik tutulum, plevral ve perikardiyal tutulum nadirdir. Adenopati hemen hemen hiç görülmez (2).

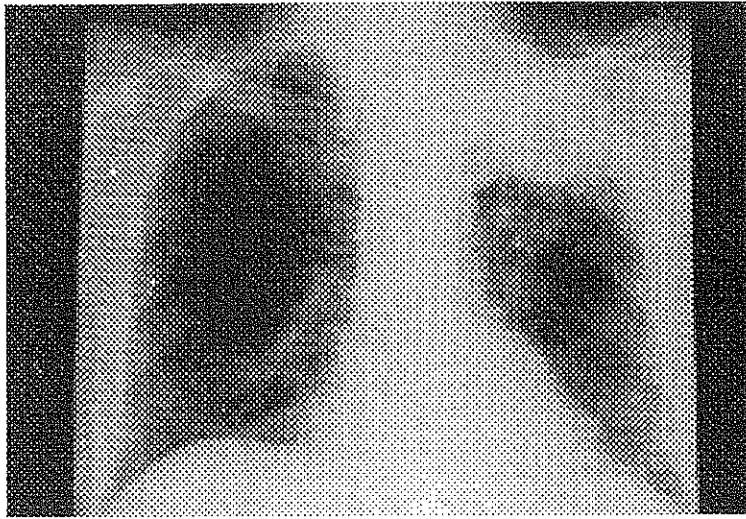
İmmünitenin giderek bozulduğu geç dönem AİDS olgularında bulgular primer tüberküloz patemine uyar. Hastalık plevral effüzyon, hiler ve mediastinal adenopatilerle seyredir. Adenopati insidensi değişik serilerde % 33'ten % 82'ye değişen oranlarda bildirilmiştir (6-7). Diffüz akciğer infiltrasyonları ve milier yayılım sık görülür. Kavitasyon önde gelen bir bulgu değildir. Mediastendeki lenf bezlerinde özefagusa yayılarak fistüllere neden olduğunda ve endobronşial yayılım görüldüğü takdirde tüberküloz tanısına daha kolay yaklaşılabilir.

Nocardia asteroides enfeksiyonu immun yetmezlikli, özellikle kortikosteroid ve immunospresif ilaç alan olgularda oldukça sıktır. Klinik tablo subakut başlangıçlıdır. Lober ve multilober konsolidasyonlar en sık rastlanan

radyolojik bulgulardır. Akciğerlerde rastgele dağılımlı, tek yada multipl, kenarları düzensiz ve iyi tanımlanamayan kitle benzeri dansiteler de oldukça sıktır. Bazen konsolidasyon çok geniş akciğer alanlarını tutabilir. Kaviteasyon 1/3, 2/3 oranında görülmektedir (8,9). Olguların yaklaşık yansında tek yada iki taraflı plevral effüzyonlar görülebilir. Tek taraflı olduğunda plevral effüzyon akciğer infiltrasyonunun en geniş olduğu hemitorakstadır. Az sayıda olguda nodüler ve retikülonodüler infiltrasyonların görüldüğü bildirilmiştir. Olguların 1/3 kadarında hiler ve mediastinal LAM görülebilir. Bakteriyel pnömonilerde olduğu gibi nokardia enfeksiyonlarında da akciğer bulgularında hızlı evölüsyon genel kuraldır. AIDS hastalarında mortalite yüksektir, uygun tedaviye rağmen bu hastaların % 50'si kaybedilmektedir (9).

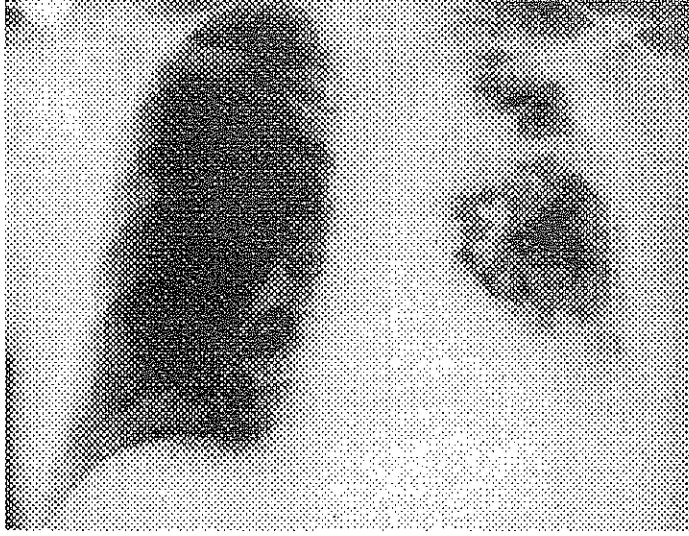
B. Mantar enfeksiyonları

Genel popülasyonda nadiren pnömoni nedeni olan *aspergillus fumigatus* immün yetmezlikli hastalarda, özellikle lösemi ve lenfoma olgularında oldukça yüksek oranda pnömoni oluşturur. Bu hastalarda primer patolojiye yada kemoterapötik ajanlara bağlı nötropeni sözkonusu



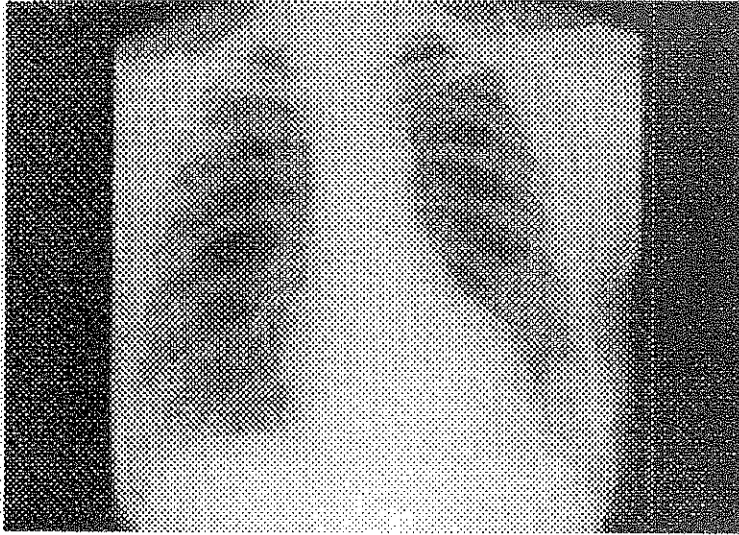
Resim 2 (A) Sol üst lobda homojen parankimal konsolidasyon.

Resim 2 (B) Tedavi sırasında lezyonda kaviteasyonun yanısıra sol kaidede inhomojen özellikte yeni konsolidasyon alanları ortaya çıkıyor. Nokardia enfeksiyonu



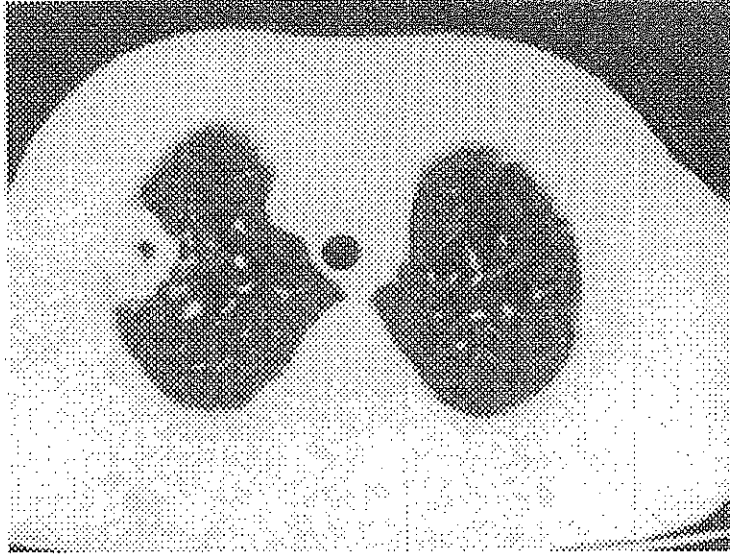
(B)

sudur. Aspergillozise karşı defans mekanizmaları primer olarak T-cell yada antikorlara dayanmadığı; makrofaj ve nötrofiller aracılığı ile olduğu için AIDS olgularında aspergillozisin nadir olduğu bildirilmiştir. Akciğer aspergillozisi hiperimmün hastada görülen bronkopulmoner aspergillozis'den, normal immün özellikli hastada miçetoma ve immün yet-



(A)

Resim 3. (A) Sol üst lobda periferik yerleşimli, sınırları oldukça iyi belirlenen nodüler opasite. **(B)** Aynı bölgenin BT tetkikinde kavitasyon gösteren nodüler opasite izleniyor. Nokardia enfeksiyonu.



(B)

mezlikli hastada invaziv akciğer aspergillozisine kadar değişen bir spektrum gösterir. Bu antiteler birbiri üzerine süperpozisyon gösterebilir, immün yetmezliği şiddetli olmayan ve zeminde kronik kaviter akciğer hastalığı olan olgularda semi-invaziv formda aspergillozis bildirilmiştir (2).

İmmün yetmezlikli hastalarda genelde mikotik vasküler invazyon, tromboz ve infarkt sonucu gelişen nekroz ve kavitasyonla karakterize akut invaziv aspergillozis görülür. Akciğerlere hastalık bronş (özellikle fokal formlarda) yada kan dolaşımı ile gelebilir (10).

İnvaziv aspergillozis tanısı, özellikle kavitasyonun eklenmediği erken dönemlerde kolay değildir. Olguların yaklaşık 1/3'ünde semptomlar yeni ortaya çıktığında alınan akciğer grafileri normaldir. Esas olarak tek yada multipl konsolidasyon alanları yada dissemine milier/nodüler akciğer gölgeleri olmak üzere iki tür başlangıç radyolojik bulgusu mevcuttur. Sınırları net olarak tanımlanamayan yuvarlak konsolidasyon alanları invaziv aspergillozisin en sık görülen bulgusudur. Bu gölgelerin aspergillusla bağlı vasküler invazyondan kaynaklanan infarkt alanlarını temsil ettiği düşünülmektedir. Sonuçta hemorajik bir enfarkt ve ince, inflamatuvar reaksiyondan oluşan duvarlara sahip santral koagülatif nekroz gelişmektedir. BT lezyonun yuvarlak karakteri ve belirsiz, invaziv sınırlarını göstermek için özellikle uygun bir yöntemdir. Direkt radyogramlara yansımayan erken lezyonları da gösterebilir. Nadiren konsolidasyon alanları içerisinde hava bronkogramı görülebilir (11,12).

Manyetik rezonans tetkiki invaziv aspergillozisi erken dönemde or-taya koyabileceği bildirilmiştir. Yuvarlak konsolidasyonlarının çoğunun

T1W sekanslarda kenarı izo-hiperintens, paramanyetik kontrast madde (Gd-DTPA) ile parlaklaşabilen, santrali hipointens hedef benzeri görünüm oluşturduğu bildirilmiştir. Bazan lezyonun santralinde kanamaya bağlı hiperintens alanlar görülebilir. Küçük bir grup hastada da Gd-DTPA ile parlaklaşmayan hiperintens segmental konsolidasyonların görülebildiği de bildirilmiştir(13).

Kavitasyon genellikle başlangıç radyogramlarında görülmez. Kavitasyonun nötrofillerin infiltrasyon alanına mobilize olduğu, nötropeni halinin ortadan kalktığı dönemde meydana geldiğine dair belirtiler mevcuttur. Bu nedenle kavitasyon paradoksal olarak anlamlı bir defans yanıtı yansıtan olumlu bir belirtidir. En erken kavitasyon bulgusu yuvarlak pnömoninin genelde üst kenarında ortaya çıkan hilal şeklinde radyolüsent alanla karakterize kresent işaretidir. Bu radyolüsent alan genişleyerek santralinde mural nodülü olan gerçek bir kavite formu oluşturur. Kresent işaretinin BT ile gösterilebilen erken bulgusu pnömoninin kenarında görülen düşük dansite bandıdır. BT ile görülen bu halo'nun hilal şeklinde havanın toplandığı doku demarkasyon alanını temsil ettiği düşünülmektedir(14).

Tek yada multipl yuvarlak pnömoni alanları 7 ila 28 gün arasında yavaş yavaş büyür ve sonunda segmental yada lobar konsolidasyonlara dönüşebilir. Hiler adenopati mutad değildir, plevral effüzyon ise sadece plevral boşluğa kanamaların olduğu enfarkt olgularında görülür. Göğüs duvarı ve mediastinal oluşumların invazyonu nadirdir.

Dissemine invaziv pulmoner aspergillozis kendi başına gelişebildiği gibi lokalize formun komplikasyonu olarak da ortaya çıkabilir. Bu olgularda akciğer gölgeleri milier nodüllerden daha büyük, kaba nodüllere kadar değişir. Tahmin edilebileceği gibi uzak bir odaktan meydana gelen hematogen yayılım akciğerde eşit dağılımlı tutulum yaratırken hava yolu vasıtasıyla meydana gelen ağır bir yayılım akciğerlerde daha inhomojen, santral yerleşimli bronkopnömonik patern oluşturur.

Candida albicans türleri tek başlarına yada diğer mantarlarla, özellikle aspergillus türleri ile birlikte pnömoni oluştururlar. *C. albicans* pnömonili hastaların önemli bir bölümü tedavilerinin geç evrelerindeki lösemi yada lenfoma olgularındır. Çoğunda yaygın, sistemik tutulum söz konusudur. Sistemik tutulum olmaksızın kandida pnömonisi nadirdir (15). *Candida albicans* pnömonisi tanısının kanıtlanması kısmen başka mikroorganizmaların da pnömoniye katkıda bulunabilmesi, veya yüzeysel kandida kolonizasyonunun ekarte edilmesi gerektiğinden güçtür. Tipik olarak dissemine kandidizis olgularında şiddetli ve uzun süreli nötropeni, antibi-

yotik tedavisine dirençli ateş, hepatomegali, müköz membranlarda, özellikle ağız mukozası ve özefagusta aşikar *Candida albicans* kolonileri ve akciğer grafilerinde pulmoner opasiteler görülür. Buff ve ark. 20 histolojik kanıtlı saf kandida pnömonisi olgusunda radyolojik bulguları incelemişlerdir (15). Bu grupta olguların çoğu otopside tanı almıştır ve ölümden 48 saat önce alınan radyogramlar muhtemelen ilerlemiş hastalığı yansıtmaktadır. Olguların yarısında diffüz, bilateral nonsegmental yama tarzında alveolar yada mikst alveolar-interstisyel özellikte radyografik değişiklikler saptanmıştır. Geri kalan hastalarda tek yada iki taraflı, lobar yada segmental pnömonik konsolidasyon alanları saptanmıştır. Bu çalışmada kavitasyon, adenopati, kitle benzeri infiltrasyonlar ve milier gölgeler gözlenmemiştir. Buna karşın Pagani ve Libshitz pulmoner kandidiaziste milier-nodüler infiltrasyonların görüldüğünü bildirmektedir (16). Muhtemelen bu patern pulmoner kandidiazisin erken dönem bulgusunu yansıtmaktadır. Buff ve ark. nin serisindeki tüm hastalar bu komplikasyon nedeniyle kaybedilirken Pagani'nin tanımladığı hasta tedaviye olumlu cevap vermiştir.

Diğer bazı araştırmacılar akciğer kandidiazisinde diğer akciğer enfeksiyonlarının sıklığı, ödem ve hemoraji nedeniyle spesifik bulgular tanımlayamamışlardır. Bu araştırmacılar klinik bulgular ışığında erken antifungal tedavi başlanması gerektiğini vurgulamışlardır (2).

Fikomiçet grubu mantarlar (*Rhizopus*, *Mucor*, *Mortierella*, *Absidia* ve *Basidiobolus*) imünesüpresyondaki hastalarda nadiren pnömoniyeye neden olurlar. Bunlardan en sık pnömoni oluşturani mukormikozistir. Tedavisiz olgularda %100, agresiv tedaviye rağmen %75 oranında ölüme neden olur. Mukormikozisli olguların yaklaşık %75' i lösemi ve lenfoma olgularıdır, geri kalanlarını da diyabet olguları oluşturur. Mukormikozisin en çarpıcı patolojik bulgusu enfarktlara yol açan fungal vasküler invazyondur. Santrifugal yayılım patemi siktir. Bu durum karakteristik olarak kafa kaide-sinde meninksler ve beyine yayılım oluşturan paranazal mukormikozis enfeksiyonlarında görülür. Akciğer mukormikozisinde tanı güçtür. En sık bulgu akciğerde tek bir odaktır. Bu odak bir nodül, kitle yada lobar konso-lidasyon şeklinde olabilir. Kavitasyon siktir ve muhtemelen fikomiçetler tarafından oluşturulan ve enfarkta yol açan vasküler invazyona bağlıdır. Konsolidasyon foküsleri multipl olabilirler ve iyi belirlenemeyen sınırlarla akciğer sınırlarına ulaşana dek çevresel yayılım gösterirler. Plevral effüzyonlar görülebilir, ancak fissür sınırlarının aşıldığı bildirilmemiştir (2).

İmmüsupresyonlu hastalarda *Cryptococcus neoformans* pnömo-nisi görülebilir. Hastalık yaygındır ancak %95 sıklıkla eş zamanlı bir menen-jit söz konusudur ve pnömoniye maskeler. Normoimmun kişilerle kıyaslan-dığında immüsupresyonlu hastalardaki *C.neoformans* pnömonisi nodüler kitlelerin az olması ve LAP mevcudiyeti ile farklılık gösterir. AIDS olgularında doku cevabı bozulduğundan enfeksiyon daha şiddetlidir. Kavite ve plevral effüzyonlar görülebilir. Parankimal gölgeler fokal yada diffüz olabilir. Diffüz olduklarında retiküler veya retikülonodülerdir. AIDS'lu bir olguda miliar kriptokokkozis bildirilmiştir. Fokal opasiteler nonspesifik, sınırları iyi belirlenemeyen alveolar opasitelerle karakterizedir. AIDS dışı nedenlere bağlı immün bozukluk gelişen hastalarda da pulmoner kriptokokkozda benzer akciğer değişiklikleri görülmektedir. Akciğer bulguları değişken ve nonspesifik olsa da eşlik eden menenjit kuvvetle tanı koydurucudur(16,17).

İmmüsupresyonlu hastalarda blastomikoz, koksidioidomikoz ve histoplazmozis yayılımları olabilmekte ve ağır sonuçlanmaktadır. Spesifik tanı yöntemlerinin olmaması ve nadir olmaları nedeniyle klinik eğilim daha çok öncelikle daha sık görülen fırsatçı mantar enfeksiyonlarının ekarte edilmesi yönündedir.

C. Viral enfeksiyonlar

İmmüsupresyonlu hastalarda en sık pnömoni oluşturan viral ajan *sitomegalovirüstür* (CMV). Enfeksiyon tipik olarak hücresel immünite bo-zukluğu ile ilişkili olduğundan lenfoma ve transplant hastalarında görülür. CMV pnömonisi sıklıkla başka pnömonilere, özellikle de pnömosistis karinii pnömonisine predispozisyon oluşturabilir yada birlikte bulunabilir. Radyografik bulgular bazal ağırlıklı diffüz interstisyel opasitelerdir. Diffüz, yama tarzında, nodüler konfigürasyonda opasiteler de oluşturabilir. Hem radyolojik hem de patolojik olarak pnömosistis karinii pnömonisi (PCP) ile önemli benzerliklere sahiptir. Özellikle lenfomalı hastalarda ağır pnömoniler oluşturan diğer virüsler *Varisella-Zoster* ve *Herpes simpleks* virüsleridir. *Varisella-Zoster* birleşme eğilimi gösteren yaygın parankimal konsolidasyonlarla karakterize fulminan pnömoni oluşturur. Eğer hastada olaya eşlik eden Zona veya varisella varsa tanı daha kolaydır (2).

D. Paraziter enfeksiyonlar

Pneumocystis carinii 1909'dan beri bilinmesi ve hayvanlar aleminde nonpatojen bir mikroorganizma olmasına rağmen immuni bozukluğu olan hastalarda patojen olarak tanınması 1960-1970'li yıllardan sonradır. 1980'li yıllardan sonra AIDS'nun artması, AIDS hastalarının akciğer komplikasyonlarının %75'ini oluşturması ve bu grup hastalarda önde gelen ölüm nedeni olması pnömosistis karinii pnömonisini ön plana çıkarmıştır. *PCP* ile ilgili literatür bilgilerimizin çok büyük bir bölümü AIDS ile ilişkilidir (18).

Histolojik incelemeler *PCP*'nin esas olarak minimal interstisyel inflamatuvar komponenti olan alveolar eksudasyon ile karakterize olduğunu göstermiştir. *P.karinii* nadiren alveolar duvarı penetre eder ve sistemik yayılımı sadece AIDS hastalarında görülür. *PCP* sıklıkla diğer fırsatçı mikro-organizmalarla, en sık da *CMV* ve mantar pnömonileri ile birlikte görülür. Bu birliktelik *PCP* hastalarındaki daha fokal tutulum paternlerini kısmen açıklar. Yinede *PCP*'nin en sık görülen formu sistemik toksik etkiden çok solunum yetmezliği oluşturarak ölüme neden olan diffüz alveolar konsolidasyon sürecidir.

PCP hastalarında %10'unda erken fazlarda akciğer grafisi tamamen normaldir. Bu olgularda akciğerdeki infiltrasyonlar henüz radyolojik olarak tespit edilebilecekleri eşik düzeyine ulaşmamışlardır. Bu dönemde bile Ga-67 sintigrafisi ile kuşkuyla yer vermeyecek şekilde diffüz akciğer tutuluşu ortaya konabilir. Sintigrafinin sensitivitesi %90-95'e ulaşırken spesifitesi diğer fırsatçı mikroorganizma pnömonilerinde de eş bulgular vermesine bağlı düşüktür. Yine de normal bir Ga-67 sintigrafisinin *PCP*'yi ekarte etmede %90'ın üzerinde prediktiv değeri vardır (19).



Resim 4. (A). Her iki akciğerde perihiler dağılım gösteren kaba retiküler opasiteler. Orta alt zonlarda sağda daha belirgin tülleme (buzlu cam görünümü) izleniyor



Resim 4. (B). Takip grafisinde diffüz tülleme (buzlu cam görünümü)

Her ne kadar *PCP* esas olarak bir alveolar konsolidasyon olayı ise de en erken radyolojik bulgu perihiler ve/veya diffüz bilateral interstisyel infiltrasyonlardır. Hastalık ilerledikçe gölgelerin dansitesi artıp birleşerek alveolar konsolidasyon paterni ön plana çıkar. Opasitelerin diffüz ve simetrik olması, akciğer periferinin ve apekslerin korunması tipiktir. Ağır durumlarda perihiler patern kaybolabilir ve infiltrasyonlar akciğerin tamamına yayılabilir. Tipik olarak büllöz amfizem ve irradiasyon alanları tutulmaz. Normal vasküler işaretler silinir, hava bronkogramları sıkıdır. Normal akciğerden bu ağır tabloya değişim sıklıkla 3-5 gün içerisinde meydana gelir. Bilgisayarlı tomografi erken dönemde

septal kalınlaşmaları, alveolar eksudasyon döneminde buzlu cam görüntüsünü ortaya koyar. Erken tanı alan olgularda akciğerlerin başlangıçtaki normal görünümü korunurken ağır olgularda infiltrasyonların silinmesi hastalığın ağırlığına bağlı olarak ortalama 10 ila 14 günü bulabilir (2).



Resim 4. (C). Bilgisayarlı tomografide her iki akciğerde damar ve bronş yapılarını silmeyen diffüz buzlu cam görünümü. *Pneumocystis carinii* pnömonisi, laboratuvar incelemeleri bu olguda aynı zamanda CMV enfeksiyonunun da mevcut olduğu ortaya çıktı.

PCP'nin %5 oranında atipik radyografik bulgulara sahip olabildiği bildirilmiştir. Bu bulgular fokal parankimal lezyonlar, kaviter nodüller, hiler ve mediastinal LAP, plevral effüzyon ve milier nodüller şeklinde özetlenebilir. AIDS ile ilişkili atipik *PCP*'li olguların patolojik örneklerinde kavitasyon, vasküler invazyon, vaskülit ve kazeifikasyonsuz granülomlar gösterilmiştir. Tek taraflı infiltrasyonlar genelde *PCP*'den çok diğer bakteriel pnömonileri düşündürmelidir (20).

PCP sırasında akciğerlerde intraparakimal ve kortikal pnömatosellerin geliştiği gösterilmiştir. Bu hastalarda spontan pnömotoraks önemli bir risk oluşturabilir. BT buzlu cam görüntüsünün yanısıra varlığından kuşkuLANılmayan kistleri de gösterebilir(20).

E. Helmintik enfeksiyonlar

Strongyloides stercoralis dünyanın pekçok bölgesinde sık görülen; barsağa sınırlı enfeksiyonu diyare, zayıflama ve kanın ağrsı gibi nonspesifik yakınmalar oluşturan intestinal bir parazittir. İmmun

yetmezlikli hastalarda masif intestinal proliferasyon gösterebilir. Parazitin filariform larvaları kolon duvarını ve perianal deriyi delerek dolaşım ve akciğere ulaşabilir. Larvaların aşırı çoğalması SSS tutuluşu oluşturabilir. Akciğer grafisi normalden yaygın asiner gölgelere kadar değişken bir tabloyu ortaya koyar. Eozinofili siktir. Organizmalara balgam veya dışkıda görülebilir. Olaya eşlik eden intestinal şikayetler ve Gram negatif bakteriyemi tanıya işaret edebilir (2).

İmmünyetmezlikli Hastalarda Görülen Nonenfeksiyöz Natürdeki Akciğer Opasitelerinin Ayırıcı Tanısı

İmmünyetmezlikli hastalarda görülen akciğer değişiklikleri bundan önce tartışılan enfeksiyonların yanısıra aşağıdaki olayların bir yada birkaçına bağlı olarak da meydana gelebilir.

A. Neoplastik akciğer tutulumu

Lösemi ve lenfoma olgularında gerek hastalığın kendisi, gerekse yapılan tedaviler immünyetmezliğe yol açabilir. Bu olgularda enfeksiyonun yanısıra neoplastik tutuluş da ayırıcı tanıda gözönünde tutulmalıdır. Çoğu lösemik olguda (%31-%64) akciğer tutuluşu vardır ancak radyogramlara yansımaz. Pnömoni, lösemik ve lenfomatöz tutuluş arasında ayırım yapmak, özellikle kitlesel yada nodüler gölgeler oluşturduğunda çok güç yada imkansız olabilir. Aşkar pulmoner gölgeler ancak çok yüksek periferik blast saptanan hastalarda görülür. Plevral effüzyon hem lösemi hemde lenfomada görülebilir ve enfeksiyöz bir komplikasyona işaret etmesi şart değildir (21).

B. Tedaviye bağlı akciğer komplikasyonları

Tedaviye bağlı akciğer komplikasyonları arasında ilaç reaksiyonları, graft ve transfüzyon reaksiyonları ve radyasyon pnömonisi sayılabilir. Ayırıcı tanıda özellikle zorluk çıkaran nedenler inhomojen infiltratif değişiklikler, alveolar ödem ve hemoraji tipinde patolojik değişiklikler meydana getirenlerdir. Ayırım için alınan ilaçları, transfüzyonu, verilen sıvı miktarını, transplantasyon öyküsünü araştırmak gereklidir.

C. Pulmoner hemoraji

Lösemik hastalarda görülen patolojik akciğer opasitelerinin ayırımında akılda tutulması gereken bir olasılıktır. Araştırmalar lösemik hastalarda otopsi serilerinde 3/4 oranında akciğer içerisine kanamaların varlığını ortaya koymuştur. Enfeksiyonla birlikte olabilir. Hemoptizi ve hematokritte ani düşme tanıda radyolojik bulgulara yardımcıdır.

D. Nonspesifik interstisyel pnömoni

İmmünyetmezlikli hastalarda sık olarak akciğerde anormal opasiteler oluşturan bir diğer antite de nonspesifik interstisyel pnömonidir. Simmons ve ark. AIDS olgularının % 34'ünde nonspesifik interstisyel pnömoni mevcudiyetini ortaya koymuş, bu hastalardaki akciğer gölgelerinin radyolojik olarak PCP'den ayırlamayacağını bildirmişlerdir (22).

KAYNAKÇA

1. Janzen DL, et al. : Acute pulmonary complications in immunocompromised non-AIDS patients: Comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiology. Clin Radiol. 1993; 47:159-165
2. Armstrong P., Wilson A.G., Dee P. and Hansel DM; Imaging of Diseases of the Chest, Mosby: Baltimore,1995: 246-256,
3. Pope T.L. et al : Pittsburg pneumonia agent : Chest film manifestations, AJR 1983: 138:237-241
4. Dr Yaman Tokat, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Organ Nakli Merkezi, Bornova. (Kişisel görüşme)
5. Long R et al : The chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis patients seropositive for HIV Type I. Chest 1991: 99:123-127,
6. Sunderam G, et al : Tuberculosis as a manifestation of the AIDS, JAMA 256: 362-366,1986
7. Suster B. et al : Pulmonary manifestations of AIDS: Reviev of 106 episodes, Radiology 1986: 161:87-93
8. Feigin DS : Nocardiasis of the lung: Chest radiographic findings in 21 cases. Radiology 1986: 159:9-14
9. Kramer MR, Uttamchantani RB : The radiographic appaerence of pulmonary nocardiasis associated with AIDS, Chest 1990: 98:382-385
10. Greene R : Pulmonary aspergillosis: Three distinct entities or a spectrum of disease. Radiology 1981: 140:527-530
11. Hruban RH et al : Radiologic-Pathologic correlation of the CT halo sign in invasive pulmonary aspergillosis. JCAT 1987: 11:534-536
12. Herold CJ et al : Invasive pulmonary aspergllosis: Evaluation with MR imaging, Radiology 1989: 173:717-720
13. Ccross BH et al: The mural nodule in cavitary opportunistic pulmonary aspergillosis, Radiology 1982: 143:619-622
14. Buff SJ et al: Candida Albicans pneumonia: Radiographic appearance, AJR 1982: 138:645-648
15. Pagani JJ, Libshitz HI : Opportunistic fungal pneumonias in cancer patients, AJR 1981: 137:1033-1039
16. Khoury MB et al : Thoracic cryptococcosis: Immunologic competence and radiologic appearance, AJR 1984: 141:893-896
17. Miller WT et al : Cryptococcal pulmonary infection in patients with AIDS: Radiographic appearance, Radiology 1990: 175:725-728

18. Miller RF, Mitchell DM : Pneumocystis carinii pneumonia, Thorax 1992: 47:305- 314
19. Woolfenden JM et al : AIDS:Ga-67 citrate imaging, Radiology 1987: 162:383- 387
20. Naidich DN in Greene R. ed. : Syllabus: A categorical course in diagnostic radiology-Chest Radiology RSNA: Oak Brook. 1992: 135-155
21. Maile CW et al : Chest radiographic-pathologic correlation in adult leukemia patients, Invest Radiol. 1981: 18:495-499
22. Simmons JT et al : Nonspecific interstitial pneumonitis in patients with AIDS-radiographic features, AJR. 1987: 149:265-268.
23. Oldham SAA et al : HIV associated lymphocytic interstitial pneumonia:Radiologic manifestations and pathologic correlation, Radiology. 1989: 170:83-87.

**İMMÜNSÜPRESİF HASTALARDA
AKCİĞER PATOLOJİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİNDE
SİNTİGRAFİK YÖNTEMLER**

Doç. Dr. Hatice Durak

Solunum sistemine ait semptomlar ve/veya ateş ile gelen immünsüpresif bir hastada, öncelikle akciğer kaynaklı bir enfeksiyon aramak gerektiği bilinmektedir (1,2). Tanıya yaklaşımda ve ayırıcı tanı için diğer patolojileri ekarte etmede gerekli incelemelerin belli bir algoritim içinde gerçekleştirilmesi gerekir. Radyonüklid görüntüleme de bu sıralamada yerini almıştır. Radyonüklid görüntülemenin en önemli avantajı, tüm vücut görüntüleme imkanidir. Böylece göğüs dışındaki patolojiler de ortaya çıkarılabilir (1,3).

Son yıllardaki uluslararası yayınlara bakıldığında Nükleer Tıp'ta immünsüpresif hastada oluşan akciğer patolojilerini değerlendirmede en fazla deneyimin AIDS hastalarından kaynaklandığı görülmektedir. Bu nedenle son yıllardaki literatürü yansıtabilmek için AIDS hastalarındaki bu deneyimlerden yola çıkarak, immünsüpresif hastada yapılabilecek incelemeler ortaya konacaktır.

Solunum sistemine ait semptomlar ve/veya ateş ile gelen bir hastada, klinisyenlerin genellikle yaklaşımı, balgam incelemesi yaptırmak, akciğer grafisi çektirmek ve ampirik pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) tedavisi başlamaktır (1). Ancak son zamanlarda yaygınlaşan PCP profilaksisi nedeniyle, özellikle AIDS hastalarında PCP ilk düşünülecek enfeksiyon olmaktan çıkmaya, sitomegalovirus (CMV), tüberküloz (Tbc) ve hatta pyojenik bakteriyel pnömoniler ön plana geçmeye başlamıştır.(4) Bu nedenle akciğer enfeksiyonunun hızlı bir şekilde ayırıcı tanısının yapılması spesifik tedaviye başlanması zorunludur. Toraks BT, bronkoskopi ve sintigrafi gibi incelemeler genellikle ampirik tedaviye cevap alınmadığı zaman istenmektedir (1).

AIDS hastalarında oluşan akciğer patolojilerini değerlendirmede en sık yapılan inceleme Galyum 67 (Ga 67) sitrat sintigrafisidir. Ga 67 sintigrafisinin spesifitesini arttırmak ve ayırıcı tanı yapabilmek için kombine edilebilecek diğer sintigrafiler, Talyum 201 (Tl 201), Teknesyum 99m. metoksi isobütil isonitrit (Tc 99m MIBI) ve Indium 111 oksin işaretli

lökosit (In 111 WBC) sintigrafileridir. In 111 işaretli poliklonal immünglobülin G (In 111 HIG) ve Tc 99m dietilen triamin pentaasetat (Tc 99m DTPA) ile alveolokapiller membran permeabilitesi ölçümü, Ga 67 sintigrafisine alternatif olarak sunulmaktadır (1,5-7).

Ga 67, yarı ömrü 78 saat olan bir radyonükliddir. Ga 67, inorganik kompleksler oluşturan bir metaldir. Enfeksiyon odağında lokalize olmasını sağlayan birden fazla mekanizma vardır. İntravenöz olarak vücuda verildiğinde, transferrine bağlanır. Laktoferrine afinitesi çok yüksektir ve hem intraselüler hem de ekstraselüler ortamdaki laktoferrine süratle bağlanır. Ga 67, lökositler ve enfekte edici organizmalar tarafından da tutulur. Enjeksiyondan sonra optimal görüntüleme zamanı 48.- 72. saattir. Normal olarak kemik, kemik iliği, karaciğer, dalak ve yumuşak dokularda tutulur (6,8). AIDS ile ilişkili toraks patolojilerinde 4 tip Ga 67 aktivite paterni olabilir(6):

- 1) Normal
- 2) Diffüz parankimal aktivite
- 3) Fokal parankimal aktivite
- 4) Lenf düğümünde tutulum

Ga 67 aktivite paterni, akciğer hastalığının etyolojisini aydınlatmada % 90 doğruluk oranına sahiptir. Akciğerlerde bilateral, diffüz, heterojen ve kemik iliği aktivitesinden daha yüksek Ga 67 tutulumunun PCP açısından sensitivitesi % 90 in üzerindedir (1,6,9). Ancak spesifitesi düşüktür. Akciğer grafisi negatif olan hastalarda bilateral, diffüz, heterojen Ga 67 tutulumunun spesifitesi (%85), akciğer grafisi pozitif olan hastalara göre (%74) daha yüksektir (6). Ga 67 tutulumunun yoğunluğu arttıkça, hastalığın PCP olma olasılığı artar (6,9,10). Akciğerlerde, karaciğer aktivitesine eş düzeyde veya daha yüksek Ga 67 tutulumu mevcutsa, spesifite % 90 a dek yükselir (10).

Tedavi gören hastalarda, Ga 67 tutulumu azalır (6). Pentamidin aerosol ile profilaksi yapılan hastalarda, Ga 67 tutulumu üst zonlarda daha yoğundur. Bunun sebebi, üst zonlara daha az aerosol ulaşabilmesidir (11). Fatal seyreden PCP de, solunum sistemi semptomlarının ağırlaşmasına rağmen Ga 67 aktivitesinin görülmediği bildirilmiştir. Post mortem çalışmada, multipl oportünistik enfeksiyonlar ve granülositlerin görülmediği anormal antienflamatuar cevap saptanmıştır (6). Enfeksiyon sahasında granülositlerin bulunmaması Ga 67 akümülyasyonunu azaltan bir faktördür.

Fokal parankimal Ga 67 aktivitesi, daha çok bakteriyel pnömoniye bağlıdır. Eğer aktivite tutulumu multifokal ise, aktinomikosis veya nokardia gibi agresif enfeksiyonlar akla gelmelidir. Fokal parankimal Ga 67 aktivitesine lenf düğümü tutulumu eşlik ediyorsa, Tbc düşünülmelidir. Ancak, fokal parankimal Ga 67 aktivitesi, PCP yi ekarte ettirmez (6). Spesifiteyi arttırmak için, In 111 WBC veya In 111 HIG sintigrafisi eklenebilir. Ga 67 ye nazaran daha aktif bir tutulum, bakteriyel pnömoni lehinedir (5,6).

Lenf düğümünde Ga 67 tutulumu, *Mycobacterium avium* kompleksi (MAC), *Mycobacterium tuberculosis* ve lenfomada görülür. Kriptokokal enfeksiyon, lenfadenit ve herpes simpleks de benzer tutulumlara sebep olabilir.(1, 6,12) Lenf düğümünde Ga 67 tutulumu, biyopsi yerinin seçimi için faydalı olur, yoksa tek başına Ga 67 tutulumu spesifik değildir. Talyum 201 sintigrafisi ile kombine edildiğinde daha spesifik olur. Ga 67 pozitif, TI 201 negatif ise *mycobacterium* enfeksiyonu, hem Ga 67 hem de TI 201 pozitif ise lenfoma lehinedir. CD4 <100 ise MAC, CD4>100 ise Tbc olabilir. Tbc da daha çok hiler lenf düğümleri tutulur. Bu gibi durumlarda hilus dışında daha kolay biopsi yapılacak bir lenf düğümü bulabilmek için tüm vücut taramalıdır (1,6,13).

Akciğer parankiminde Ga 67 tutmayan sınırları belirsiz infiltrasyonlar eğer TI 201 tutulumu gösteriyorsa, bu durum %90 in üzerinde doğruluk oranıyla Kaposi sarkomu lehinedir. (13) Kaposi

sarkomu olduğu bilinen vakalarda, eğer Ga 67 tutulumu olursa, ilave olmuş enfeksiyon mevcuttur (6).

Hem Ga 67 hem Tl 201 negatifse ve deri döküntüsü de mevcutsa, solunum sistemi semptomları ilaç reaksiyonu ile açıklanabilir (1) Tc 99m MIBI, Tl 201 yerine kullanılmak üzere önerilmektedir. Ancak henüz tecrübe sınırlıdır (1).

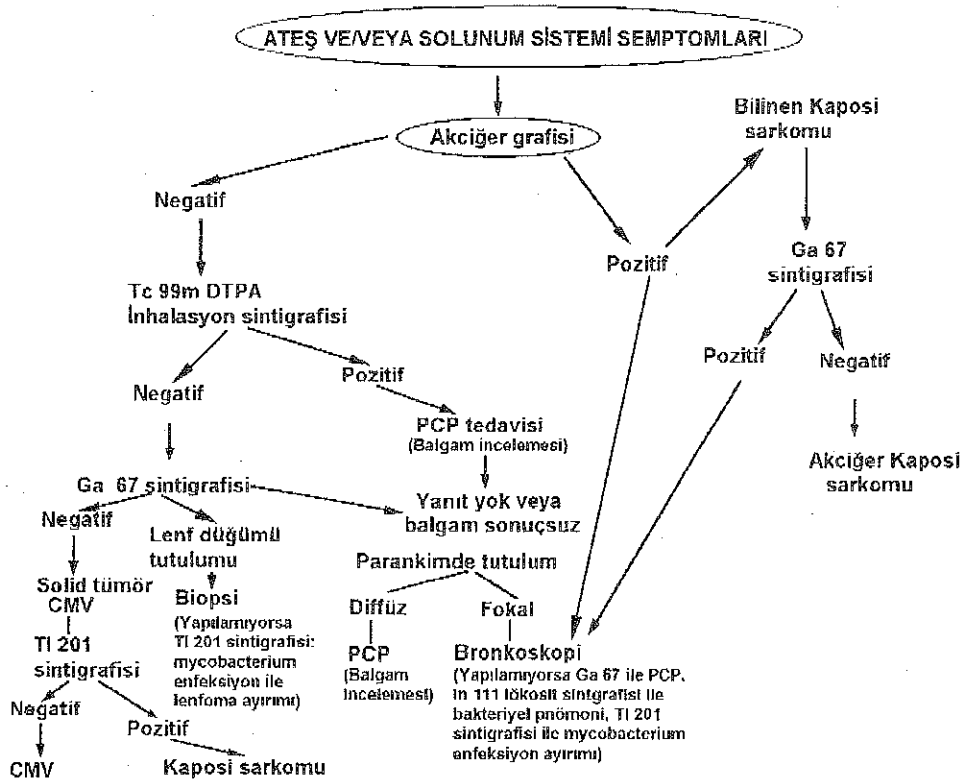
CMV enfeksiyonunda, akciğerlerde kemik iliğinden daha düşük, hilus civarında daha bariz izlenen Ga 67 tutulumu görülür. Kolonda Ga 67 tutulumu %90 in üzerinde sensitivite, lakrimal bezlerde Ga 67 tutulumu %70 doğruluk ile *CMV* düşündürür. Eğer SPECT yapılır ve adrenal Ga 67 tutulumu görülürse, bu *CMV* için yüksek spesifiteye sahiptir (1,14).

Daha çok çocuklarda görülen, lenfoid interstisyel pnömoni (LIP), akciğerlerde kemik iliğinden daha düşük Ga 67 tutulumu olması, lenf düğümünde Ga 67 tutulmaması ve parotislerde simetrik olarak Ga 67 tutulumunun artması ile kendini gösterir (1).

Ga 67 sintigrafisinde, enjeksiyondan sonra en erken 48. saate görüntüleme yapılması, tedaviye başlamada gecikmeye sebep olması açısından dezavantajdır. Tanıya erken ulaşabilmek için 2. veya 6. saatte akciğer/yumuşak doku veya akciğer/ karaciğer oranlarının hesaplanarak, yüksek oranların *PCP* lehine kabul edilmesi tarzında yaklaşımlar ortaya çıkmıştır (1,15). Daha erken sonuç verebilecek diğer görüntüleme yöntemleri de araştırılmıştır. In 111 HIG, Ga 67 ye alternatif olarak sunulmakta, ancak bu yöntem de 24. saatte sonuç verebilmektedir (5). Tc 99m DTPA ile alveolokapiller membran permeabilitesi ölçümü, 30 dakika içinde sonuca ulaşabilir (7). Ancak spesifik değildir. Alveolokapiller membranın bütünlüğünü bozan bir alveolitis varlığını gösterir. İnhalasyon yoluyla akciğerlere verilen Tc 99m DTPA nın akciğerlerden kayboluş hızını hesaplamak için klirens eğrisi oluşturulur. Normalde tek fazlı olan klirens eğrisinin iki fazlı hale gelmesi ve başlangıçtaki hızlı fazın klirens yarı süresinin 4 dakikadan daha düşük olması alveolitis için

tanı koydurucudur. Ancak PCP nin yanı sıra CMV, LIP, nonspesifik interstisiel pnömoni, respiratuar distres sendromu, kokain kullanımı da benzer patolojiye neden olabilir (7). Tc 99m DTPA inhalasyon sintigrafisi, Ga 67 den önce yapılarak akciğer patolojisinin varlığı hakkında bir bilgi verebilir. Steroid kullanan transplant hastalarında permeabilite hızlanmasının görülmediği bildirilmiştir. Bu nedenle değerlendirmede steroid kullanımı da göz önünde bulundurulmalıdır (7,16).

HIV antikoru pozitif olan hastalarda solunum sistemi semptomları ve ateş olduğunda, hastaların yönlendirilmesinde algoritmeler önerilmiştir (5,9). Bu algoritmeler modifiye edilerek diğer immünsüprese hastalara da uygulanabilir ve ülkemizin koşullarına uydurulabilir. Sintigrafi ağırlıklı noninvaziv seçenekler sunan bir algoritim, Tablo 1 de gösterilen şekilde olabilir.



Bu bilgilerin ışığında immüsuprese hastada toraks patolojilerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir sintigrafik yöntemlerin endikasyonları kısaca şöyle özetlenebilir:

1. Erken dönemde enfeksiyon tanısı
2. Tüm vücut tarama ile yayılımın saptanması
3. Optimal biopsi sahasını seçmek
4. Tümör - enfeksiyon ayrımı
5. Tedaviye cevabın değerlendirilmesi

Sintigrafik yöntemler, noninvaziv olmaları, hastaya verilen radyasyon dozunun düşük olması, ayırıcı tanıya götürebilmeleri ve tüm vücut tarama imkanı sağlamaları açısından immüsupresif hastalarda tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Ganz WI, Serafini AN: Role of nuclear medicine and AIDS: Overview and perspective for the future. Q J Nucl Med 1995; 39: 169-186.
2. Murray JF, Fellown CP, Geray SM et al: Pulmonary complications of acquired immunodeficiency syndrome: an update: Report of the second National Heart, Lung and Blood Institute Workshop. Am Rev Resp Dis 1991; 19(135): 504-509.
3. Brunetti A, Mangoni DS, Stefano ML et al: Scintigraphy with Ga 67 citrate in patients with AIDS: pathologic extrapulmonary uptake. Radiol Med 1994; 87(5): 683-687.
4. Hooveer DA, Saah AJ, Bacellar H et al: Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. N Engl J Med 1993; 329(26): 1922-1926.
5. Buscombe JR, Oyen WJG, Corstens FHM: Use of polyclonal IgG in HIV infection and AIDS. Q J Nucl Med 1995; 39: 212-220.
6. Palestro CJ, Goldsmith SJ: The role of gallium and labeled leucocyte scintigraphy in the AIDS patient. Q J Nucl Med 1995; 39: 221-230. 7. O'Doherty MJ: ^{99m}Tc DTPA transfer/permeability in patients with HIV disease. Q J Nucl Med 1995; 39: 231-242.

8. Nelson B, Hayes RL, Edwards CL et al: Distribution of Gallium in human tissues after intravenous administration. *J Nucl Med* 1992; 13(1): 92-100.
9. Kramer EL, Sangger JH, Garay SM, Grossman RJ et al: Diagnostic implications of ^{67}Ga chest scan patterns in Human immunodeficiency virus seropositive patients. *Radiol* 1989; 170: 671-676.
10. Coleman DL, Hattner RS, Luce JM et al: Correlation between gallium lung scans and fiberoptic bronchoscopy in patients with suspected pneumocystis carinii pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1166-1169.
11. Tupler RH, Turbiner EH: Scintigraphic distribution of pneumocystis carinii pneumonia in AIDS treated with prophylactic inhaled pentamidine. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 772.
12. Kramer EL, Sangger JH: Nuclear medicine in the management of the AIDS patient. In: Freeman LM (Ed): *Nuclear Medicine Annual*. New York, NY: Raven Press 1990: 37-57.
13. Moses E, Tatsan K, Kirsch CM et al: Value of ^{67}Ga scintigraphy in primary diagnosis and follow up of opportunistic pneumonia in patients with AIDS. *Lung* 1990; 168: 692S-703S.
14. Brunetti A, Soricelli A, Rotondo A, Alfano et al: Correlative morphologic and functional imaging for diagnosis, staging and follow up in AIDS: an overview. *Q J Nucl Med* 1995; 39: 201-211.
15. Cordes M, Roll D, Langer M: Diagnostic value of early ^{67}Ga scans (4hpi) in patients with AIDS and PCP. *Eur J Nucl Med* 1989; 15:72. 16. O'Doherty MJ, Breen D, Page CJ et al: Lung $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DTPA transfer in renal disease and pulmonary infection. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 582-587.

**PNÖMONİLERDE
MİKROBİYOLOJİK TANI**

Doç. Dr. Ayşe YÜCE

1901'de Sir William Osler tarafından tüm akut hastalıkların en yaygın ve en ölümcül olanı olarak tanıtilen ve insan ölümlerinin lideri olarak değerlendirilen pnömoni günümüzde de giderek artan ölçüde önemini korumaktadır. Amerika'da enfeksiyona bağlı ölümlerin en önemli nedeni olduğu ve diğer ölüm nedenleri arasında 6. sırada yer aldığı bildirilmektedir.

Akut pnömoniler bakteri, virus, mantar, parazit gibi pek çok etkenle oluşturmaktadır. Bakterilerden en sık saptanan etkenler *S.pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, karışık anaerobik bakteriler, *Enterobacteriaceae* üyeleri, *Pseudomonas* ve *Legionella* türleridir. Viral etkenler, çocuklarda daha çok *Respiratory syncytial virus (RSV)*, *parainfluenza* ve *influenza* virusları iken, erişkinlerde öncelikle *influenza A, B* ve *Adenovirus tip 4-7* gelmektedir.

Son yıllarda özellikle immün sistemi bozulmuş hastalarda *Aspergillus* ve *Candida* türleri, *H. capsulatum*, *Mucor* türleri gibi mantarlar ve *P. carinii*, *T. gondii* gibi parazitlerle oluşan pnömonilere de sıkça rastlanmaktadır (1).

Başarılı bir pnömoni sağaltımı; yakın ve bilinçli bir klinisyen-klinik mikrobiyolog işbirliği ile sağlıklı bir mikrobiyolojik tanıya bağlıdır. Bu kapsamda hangi olgularda ne zaman, nereden, nasıl, ne miktar örnek alınıp, ne şekilde laboratuvara ulaştırılacağı ve klinik mikrobiyologu yönlendirecek tüm bilgilerin aktarılması klinisyenin görevidir. Bu işlemler, mikrobiyolojik işlemler zincirinin en önemli halkası olup; uygunsuz hareket edildiğinde elde edilen sonuç değersiz olacaktır.

Tüm enfeksiyon hastalıklarının tanısında olduğu gibi pnömonilerin tanısında da 2 yol izlenebilir. Doğrudan tanıda amaç etkeni veya evrim dönemlerinden herhangi birini görmek, varlığını göstermek veya üretmektir. Dolaylı tanıda ise etkene karşı oluşan yanıt veya yanıt ürünlerini göstermek esastır.

Pnömoni olgularının bakteriyolojik tanısında incelenecek örnekler balgam, transtrakeal aspirasyon (TTA), broskoskopi sekresyonları, akciğer aspirasyonları, akciğer biyopsisi ve kandır.

Örneklerin Alınması

Balgam :

Pnömoni kuşkusunda en çok incelenen örneklerin başında balgam gelmektedir. Alımında invaziv yöntemler gerekmediği için tercih edilmekle birlikte önemli ölçüde nazo ve orofaringeal flora bakterileri ile kontamine olduğundan tanı değeri sınırlıdır (2,3,4,5,6).

Balgam alımında uyulması gereken genel prensipler şunlardır.

1. Sabah alınacak ilk balgam örneği tercih edilmelidir. Çünkü gece boyunca biriken bakterileri içeren konsantre bir örnektir.

2. Dişler fırçalandıktan ve ağız antibakteriyel etkisi bulunmayan bir sıvı ile gargara yapıldıktan sonra alınmalıdır.

3. Derin bir öksürük ile sağlanmalıdır.

4. Geniş ağızlı, steril bir kaba çıkarılmalıdır.

5. Derhal laboratuvara gönderilmeli ve hemen işlemlenmelidir. Bekletilme esnasında balgamda bulunan enzimler birçok etyolojik ajanı tahrip edebilir. Alım ile transport arasında en fazla 2 saatlik bir zaman olabilir.

6. 24 saatlik birikmiş balgam örnekleri kültür için kullanılmamalıdır. Hem kontaminasyon olasılığı fazladır, hem de bir porsiyonda yüksek konsantrasyonda bulunan bakteriler, sonrakiler ile dilüe olabilir.

7. İyi bir balgam eldesi hastanın bu konuda eğitilmesine bağlıdır.

8. Balgam çıkaramayan hastalardan postural drenaj ve torasik perküsyon yolu ile örnek alınmaya çalışılmalıdır. Ayrıca % 15 sodyum

klorid ve % 10 gliserin ile 10 dakika nebulizasyon yapılarak balgam çıkışı uyarılabilir.

Trakeostomi ve Endotrakeal Aspirasyonlar

Alınmaları özel manüpülasyon gerektirdiği için özel eğitilmiş kişilerce, alınarak gönderilir. Steril tüplere alınan bu örnekler oral flora bakterileri ile daha az karışmış olduklarından daha kaliteli örneklerdir. Hiç bekletilmeden incelenmelidir.

Bronkoskopi Örnekleri

Bronkoalveolar lavaj (BAL), bronşial yıkama, bronşial fırçalama ve transbronsiyol biyopsi örnekleri bronskopi örnekleri olarak bilinir. Bronşial sekresyonlar sıklıkla, az miktar serum fizyolojik verilerle yıkanıp aspire edilmesi ile sağlanır. Bu örnekler az da olsa oral flora bakterileri örneğinin; *S. viridans*, *Neisseriae* türleri ile kontaminedir. Ancak tanı için balgamdan daha iyi örneklerdir. Yeni yayınlar bakteriyel pnömoniler de tüm solunum yolu patojenleri için bu tekniklerle alınmış örneklerde kantitatif kültür yöntemini önermektedir (2). BAL *P. carinii* ve mantar elemanlarının tanısı içinde özellikle uygun olan örneklerdir. Yapılan değişik çalışmalarda Protected BAL örneğinin oral flora üyeleri ile en az kontamine örneklerden biri olduğu ve özellikle immün sistemi baskılanmış hastalardaki pulmoner infeksiyonların tanısında çok değerli olduğu bildirilmektedir (7, 8, 9).

Transtrakeal Aspirasyon

Trakea içine küçük plastik bir kateter konması ile bizzat trakeadan sağlanan örnektir. İnvaziv bir teknik olup inkoopere hastalara, kanamaya eğilimlilere ve solunum yetmezliklilere uygulanmaz. Üst solunum yolları florası ile kontamine olmayan, steril ve eklenen sıvılarla sulanmamış en kaliteli örnektir. Komplikasyonları nedeniyle son yıllarda

giderek daha az kullanılmaktadır. Aktinomikoz ve diğer anaerobik infeksiyonlar kuşkusunda ve aspirasyon pnömonilerinde tercih edilir.

İnce İğne Akciğer Aspirasyonu ve Torasentez Sıvısı

Bu yöntemle etyolojik ajanı en iyi yansıtan bir örnek elde edilir. Pnömoni ve ampiyem olgularında plevra ponksiyonu yapabileceği gibi pnömonik Konsolidasyonlarda göğüs duvarından ince iğne (25 numaralı Chiba) ile lezyonlu bölgeye girilerek materyal aspire edilir. 1-5 ml. örnek yeterlidir. Eğer lezyon büyük veya birden çoksa birçok bölgeden örnek alınmalıdır. İlk denemeden sonra enjektöre materyal gelmezse 3 ml. kadar steril tuzlu su enjekte edilerek yeniden aspire edilir. Bu işlem amfizemli, üremili, trombositopenili veya pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pnömotoraks veya kanamaya yol açabilir (2).

Akciğer Biyopsisi

Bazı alt solunum yolu infeksiyonlarının tanısında doku parçası gerekebilir. Aseptik koşullarda iğne biyopsisi, minitorakotomi veya VATS yapılır ve steril kaplarda formalinsiz olarak laboratuvara gönderilir. Bu örneklerin sağlanması zor olduğundan dokunun bir kısmı steril buyyonda buzdolabında veya -20 °C, -70 °C'de en az 4 hafta süre ile ileri çalışmalar için saklanmalıdır. Dokular laminar flow biyolojik emniyet kabininde özel giysi ve eldivenler giyilerek işlemlenmelidir. Dokunun bir kısmı bakteri, bir kısmı mantar ekimleri için kullanılır. Tüm doku örnekleri mutlaka her iki ajan içinde kültüre alınmalıdır. Virus ve M. tuberculosis için istek varsa yerine getirilmelidir.

Kan Kültürü

Pnömonilerin tanısında önemli yöntemlerden birisi de hemokültürdür. Bakteriyel pnömoni kuşkusunu olan tüm hastalara mutlaka

yapılmalıdır. Hemokültür alımında uyulması gereken kriterler vardır. Bunlar;

- Hastanın ateşi yükselmeden 30 dakika önce verilmelidir.
- Tercihan tedavi başlamadan önce alınmalıdır.
- Alım sırasında aseptik kurallara mutlaka uyulmalıdır.
- Alınan kan/besiyeri oranı 1/10 olmalıdır.
- Bir günde belli aralıklarla değişik venlerden 3 kez alınmalıdır.
- Antikoagülanlı kan alınmamalıdır.

Örneklerin İncelenmesi

Makroskopik Bakı:

Laboratuvara gelen balgamın makroskopik bakısı değer taşır. Örneğin; üzerinde çizgi şeklinde kan bulunması akciğer *tüberkülozunu*, kahverengimsi-kanlı görünümü akciğer gangreni, paslı görünüm *pnömokoksik* pnömoniyi, koyu kırmızı mukoid balgam *Klebsiella* pnömonisini, pürülan yeşilimsi balgam *pseudomonas* infeksiyonunu, bazı akciğer tümörleri, bronşektazi ve apseleri düşündürmelidir. Akciğer gangreni ve bronşektazilerde balgam kötü kokulu, *M. pneumoniae* ve *adenovirus* infeksiyonlarında normal görünümlü olabilir.

Mikroskopik Bakı

1.Direkt Boyasız Preparat

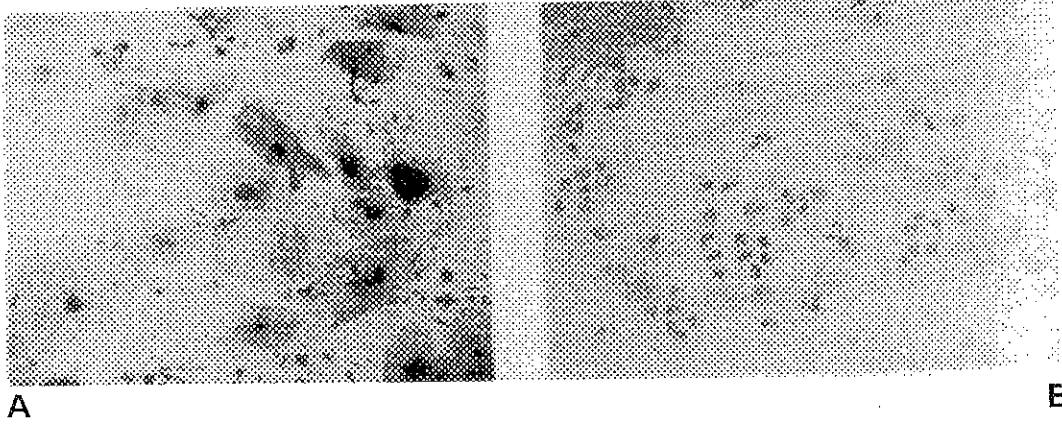
Temiz bir lam üzerine, balgamın pürülan kısımlarından alınan bir öze dokusu örnek konulur ve lamel kapatılarak ışık mikroskobunda 300-400 büyütme ile incelenir. Burada bazı parazitler (*askaris*, *strongyloides*), mantar elemanları, bakteriler görülebilir. *P.carinii* için özel yöntemler uygulanmalıdır. Mantar elemanları % 10 KOH ile faz mikroskobunda

veya calcofluor white ile floresan mikroskopunda görülebilir. *Aspergillus* türleri ve diğer mantarlarla oluşan allerjik bronkopulmoner infeksiyonlarda eozinofil içeren yapışkan mukus tıkaçları, Charcot-Leyden kristalleri ve hifal elementler gözlenir. *Pnömonokok* veya *H. influenzae tip b* düşünülüyor ise pürülan materyalin bir kısmı, eşit miktar antikapsül bağışık serumla karıştırılarak kapsül şişme reaksiyonu (Quellung test) ile tanı koymaya çalışılır. Kültür ile bu test arasındaki paralellik % 85'dir (1,2, 6).

2. Boyalı Preparat (Gram, metilen mavisi, wright)

Balgamın gram boyalı preparatlarının incelenmesi, pnömoni tanısında en yararlı ve güvenilir yöntemdir. Temiz bir lam üzerine bir öze dolusu pürülan balgam konularak yavaş dairesel hareketlerle ince bir tabaka halinde yayılır. Etrafa damlacık şıçramamasına dikkat edilmelidir. Havada kurutulan ve gram boyası ile boyanan preparat küçük büyütme (x10) ile incelenir. Her sahada 10 veya daha az epitel hücresi, 25 veya daha fazla polimorf nüveli lökosit (PNL) görülmesi balgamın kaliteli bir örnek olduğunu, gerçek infeksiyon bölgesinden geldiğini düşündürür. Kural olarak bu örneklerin minimal orofaringeal flora içerdiği kabul edilir. Bakteriyel bir predominans varlığı olası etken hakkında kabaca bir bilgi verir ve sağaltımın yönlendirilmesini sağlar. Aynı şekilde 10 veya daha fazla epitel hücresinin varlığı, balgamın tükrükle karışmış olduğunu gösterir. Belirgin olarak tükrükle karışmış olan örnekler reddedilebilir. Balgam örneklerinin kalitesi çeşitli araştırmacılar tarafından derecelendirilmiştir (3, 5). Lökosit sayısının azlığı, balgamın inceleme yönünden değerini düşürmez, çünkü hastalar ciddi şekilde nötropenik olabilir veya *Legionella* pnömonisinde olduğu gibi balgam sulu, az hücreli veya hücresiz olabilir. O nedenle tek tip bir bakterinin varlığı veya yokluğu bildirilmelidir. Gram boyamada predominant bir bakterinin ve/veya her immensiyon alanında 10 veya daha fazla sayıda gram olumlu, lanset şeklinde diplokokların varlığı % 85 doğrulukla *pnömokoksik* pnömoni tanısı koydurur. Aynı şekilde santrifüjlenmiş BAL dan yapılan boyalı preparatların incelenmesinde (x1000) büyütmede

1'den fazla mikroorganizmanın varlığı, bakteriyel pnömoni tanısında önemli olan bakteri koloni sayısı ile paralellik gösterir (1, 2).



Gram boyası ile boyanmış balgam örnekleri (2)

A: Bol miktarda PNL, nadir epitel içeren ve rutin bakteriyolojik kültür için uygun örnek.

B: Bol miktarda skuamöz epitel hücresi, nadir PNL içeren ve rutin bakteriyolojik kültür için uygun olmayan örnek

Balgam Örneklerinin Kalitesini Değerlendirme Sistemi

(Barletts Grading System)	<u>Derece</u>
Nötrofil sayısı / (10x küçük büyütme ile her alanda)	
< 10	0
10-25	+1
> 25	+2
Mucus varlığı	+1
Epitel hücre sayısı/ (10x küçük büyütme her alanda)	
10-25	-1
> 25	-2

20-30 farklı alandaki nötrofil ve epitel hücre sayısının ortalaması alınır. Toplam hesaplanır. Sonuç 0 veya daha az ise aktif inflamasyon

olmadığını veya tükürük ile kontaminasyon varlığını yansıtır. Yeni balgam örneği istenmelidir (3).

(Murray and Washington's grading system)

	Epitel hücreleri (Küçük büyütme)	Lökosit (Küçük büyütme)
Grup 1	25	10
Grup 2	25	10-25
Grup 3	25	25
Grup 4	10-25	25
Grup 5	<10	25

Grup 1-4 orofaringeal kontaminasyon nedeniyle uygunsuz örneklerdir.

Grup 5 Uygun balgam örneğidir (5).

Diğer solunum yolu sekresyonlarının direkt ve boyalı incelemeleri ile kültürleri santrifüjden sonra yapılmalıdır. Bronkoskopi veya BAL ile alınan örneklerde silyalı kolumnar bronşial epitel hücrelerinin, goblet hücreleri veya pulmoner makrofajların varlığı örneklerin alt solunum yollarından geldiğini gösterir. Torasentez veya TTA ile alınan materyallerde görülen her mikroorganizma infeksiyon etkeni olarak kabul edilir.

Aside Dirençli Boyalı Preparat

Temiz bir lam üzerine yayılarak havada kurutulan ve tespit edilen Respiratuvar örnekler aside dirençli boyama için ya klasik Ehrlich Ziehl-Neelsen veya Kinyoun karbol fuksin veya auramine-rhodamine gibi floresan boyalardan biriyle boyanır. Aside dirençli bakteri görülmesi

tüberküloz için önemlidir. Ayrıca özellikle immun sistemi baskılanmış kişilerde bu yöntemlerle *Nocardia*, *Cryptosporidium* türleri gibi diğer aside dirençli mikroorganizmalar saptanabilir. Floresan boyalar daha duyarlı olup hızlı taramada tercih edilir.

Toluidine blue o boyama

Hızlı bir boyama tekniği olup özellikle *P. carinii*, *N. asteroides* ve bazı mantarlar için başarı ile kullanılır.

Direkt Floresan Antikor Boyama (DFA)

Alt solunum yolu infeksiyonlarda balgam, plöral sıvı, aspire edilmiş örnekler ve dokularda *Legionella* türlerini saptamak için DFA boyama kullanılır.

Monoklonal antikor boyama tekniği *P. carinii* için spesifik ve sensitif bir boya olarak büyük ümitler vadetmektedir. Ayrıca poliklonal ve monoklonal Floresan antikor boyama tekniği *C. trachomatis*, *Herpes simplex virus (HSV)*, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Adenovirus*, *RSV*, tanısında da başarı ile kullanılmaktadır (1, 2, 3, 10).

Kültür Yöntemleri

Alt solunum yolu infeksiyonlarında alınan örneklerin kültür yöntemlerinde uygulanacak esaslar şunlardır.

1. Balgam ve bronşial yıkama sıvıları bol miktarda oral flora bakterileri ile kontamine oldukları için anaerop kültür yapılmaz. Sadece transtrakeal aspiratlar ve torasentez sıvıları anaerop kültür için uygundur.

2. Bronkoskopi örnekleri kantitatif olarak incelenmelidir.

3. *L. pneumophila* için Fooley Gorman'ın sisteinli ve ferrik pirofosfatlı (FG) agar, buffered charcoal yeast extract (BCYE) agar ve selektif BCYE agar kullanılmalıdır. Zor üreyen bakterilerdir. Solunum yolundan bulaştığı için çalışanlar maske ve eldiven kullanılmalıdır.

4. *Mycobacterium* için alınan kontamine örnekler dekontaminasyon ve konsantrasyon işlemlerinden sonra ekilmelidir.

5. *Mycoplasmalar* için özel besiyerleri kullanılmalıdır.

6. Dimorfik mantarlar için, beyin kalp infüzyon (BKİ) agar, kanlı sabouraud kalp infüzyon agar, mikobiyotik veya mikosel agar kullanılmalıdır.

7. Kistik fibrozislilerde bol miktarda *Pseudomonas aeruginosa*, *S.aureus*, *H.influenzae*, *P. cepacia* v.s. bulunur. Etkenlere yönelik uygun besiyerleri kullanılmalıdır.

8. Virus ve Chlamydia'lar için doku kültürleri yapılmalıdır.

Bu özel durumlar dışında balgam örnekleri rutin olarak % 5 koyun kanlı agar, MacConkey agar ve çikolata agar besiyerlerine tek koloni düşücek şekilde ekilir. MacConkey agar aerop, diğer iki plak % 5-10 CO₂ li ortamda 35-37 °Cde 24-48 saat enkübe edilir. Balgam ve diğer alt solunum yolları örneklerinin kültürleri, orofarengial kontaminasyonuda yansıttığı için tanıda çok güvenilir değildir. Bu denli çok üreyen bakteriler arasında egemen karakter gösterenlerin saptanması ve bunların etken olarak değerlendirilmesi oldukça zor bir karardır. Bunu başarabilmek için plak ekimlerinin standart yöntemlerle yapılması uygun olur. "Her çizikte çaprazlama" yöntemi ile yapılan ekimlerde; enkübasyondan sonra plaklar incelenir. İlk çaprazlama ekim çizgileri bölgesinde 10 ve daha çok, ikinci çaprazlama ekim çizgileri bölgesinde 5 ve daha çok, üçüncü çaprazlama ekim çizgileri bölgesinde toplam 5'den az koloni oluşturan bakteriler egemen bakteri olarak kabul edilir ve etken olarak değerlendirilir (11).

Enküasyon süresi sonunda kanlı plaklar incelendiğinde *S. pneumoniae* küçük, parlak yeşil hemolizli koloni, *S.aureus* 1-2 mm

çapında çoğu kez beta hemolizli, sarı-beyaz kabarık, mat ve düzgün koloni, *H. influenzae* stafilokok veya diğer bakterilerin çevresinde çok küçük, saydam koloniler oluşturarak ürerler.

Gram negatif bakteriler MacConkey agarda kendine özgü koloniler yaparlar.

Egemen özellik gösteren koloniler morfolojik ve biyokimyasal özelliklerine göre identifiye edilirler. Saf kültürler ile antibiyotik duyarlılık testleri yapılır.

Balgam kültürlerinde her zaman kesin sonuçlar alınamayacağı bilinmelidir. Pnömoni olduğundan emin olduğumuz olgularda bile kültürlerden % 100 olumlu sonuç almak olası değildir. Sağlıklı erişkinlerin % 50 sinden fazlasında pnömokoklar flora üyesi olarak boğazda bulunurlar. Bu mikroorganizmanın identifikasyonu her zaman hastalığı göstermez (1). Mikrobiyolojik olarak infeksiyon ile kolonizasyonu ayırtetmek zordur. Burada solunum bölgesinin klinik durumuna göre karar verilir. Yapılan çalışmalar bakteriyemik pnömokokal pnömonili hastaların; gram boyalı preparatlarında çok miktarda mikroorganizma saptandığı halde olguların % 45-50'sinde kültürlerin negatif bulunduğunu göstermektedir (1). Ancak balgam kültürlerinden en iyi sonuçları elde edebilmek için bazı işlemlerin yapılması yararlı olabilir. Balgam örnekleri tedavi öncesi alınmalı, hemen işlemlenmelidir. Ayrıca balgamın kantitatif kültürlerinin yapılması, ağız florasını ortadan kaldırmak için örneklerin yıkanması ve mukolitik ajanların kullanımı balgam kültürlerinin tanısal değerini artırır (1).

Anaerop Kültür Yöntemleri

Özellikle akciğer absesi, bronşektazi, ampiyem olgularında alınan TTA örnekleri ile uygun alınmış akciğer aspirasyon sıvıları anaerobik kültüre alınır. Örnekler en az 1-5 ml. olmalıdır. Eksüda olduğundan kuşkulanılan tüm sıvılar bakteriyolojik yönden incelenmelidir.

Berrak sıvılar 3000 rpm de 10 dakika santrifüje edildikten sonra çöküntüden mikroskopik bakı ve kültür yapılır. Pürülan sıvılardan ise direkt olarak mikroskopik bakı ve kültür yapılır. Anaerop kültür için örnekler, bir kanlı agar yüzeyine aerop, kanlı agar yüzeyine anaerop olarak ekilir. Ayrıca kanlı jeloz içine ve thioglikolatlı buyyon besiyerine ekilir. Aerop ve anaerop koşullarda enkübe edilir. Üreyen bakteriler gram boyama, morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal özelliklerine göre identifiye edilir.

Doku Biyopsi Kültürleri

Actinomyces, *Brucella*, *Legionella*, *Listeria*, *M.tuberculsis*, *Mycoplasma*, sistemik mantarlar ve bazı viruslar için yapılır. Akut pnömonilerde pek sık yapılan bir yöntem değildir. Kanama ve pnömotoraks tehlikesi vardır. Doku örneğinin gramındaki mikroorganizmanın sayısı tanı açısından değerlidir (2). Doku örnekleri *HSV*, *CMV*, *Legionella*, *P.carinii* açısından DFA ile de incelenebilir.

Kan Kültürleri

Kan kültürleri 35-37 °C de enkübe edilir. 24-48 saatte üreme saptanabilir. Makroskopik olarak üreme belirtisi olan veya olmayan kanlardan gram boyalı incelemeler yapılmalıdır. Üreme saptanması büyük olasılıkla pnömoni etkenini gösterir. Pnömokoksik pnömonili hastaların % 20-30'u bakteriyemik olup, balgam kültürü negatif bulunan hastaların % 25-30'unun kan kültürü pozitif bulunabilir (1,6).

Septisemi ve özellikle fungemi kuşkusunda lizis-santrifugasyon kan kültürü yapılabilir. Kan saponin içeren özel tüplere 7,5-10 ml. alınır. Saponin hem eritrositleri, hemde lökositleri eriten bir kimyasal maddedir. Tüp ara sıra çevirilip karıştırılarak lizis işlemi gerçekleştirilir. Daha sonra santrifüjde 3000 rpm'de 15 dakika çevrilerek bulunan mikroorganizmalar

çöktürülür. Sediment steril koşullarda aspire edilerek uygun ortamlara ekilir.

Respiratuvar sekresyonların kantitatif kültürlerinin yapılmasının akut bakteriyel pnömoni tanısında sensitif ve spesifik bir test olduğu bildirilmektedir (12). Kantitatif kültürler ile gerçek infeksiyonu kolonizasyonda ayırmak olanaklıdır. Pnömoni bölgesinde ml/10⁶ -10⁸ mikroorganizma bulunmaktadır. BAL, endotrakeal aspirasyon, protected specimen brush gibi örneklerde % 1 den az skuamaz epitel bulunması ve kantitatif kültürlerde ml/10⁴ CFU (koloni oluşturan bakteri sayısı) ve daha fazla bakteri bulunması, infeksiyonu yansıtır. Koloni sayımı ya bu sıvılardan 1/10, 1/100, 1/1000 sulandırılmaları ile veya 0.01 ml örnek alabilen özel inokülasyon özeleri kullanılarak yapılabilir. Bronşial fırçalama içeriği 1 ml. buyyonda kuvvetli vortextleme ile süspanse edildikten sonra 0.01 ml. ölçülü inkülasyon özesi ile ekilir. Eğer orjinal ömekte ml/10⁶ , buyyon sıvısından yapılanda ml/10³den çok bakteri varsa infeksiyon lehine düşünülür. Bu işlemlerin geçerliliği konusunda bazı problemler olduğu, örneğin önceden antibiyotik alan hastalar, ml/10³ün üzerinde bakteri bulunan pürülan bronşitliler ve pnömoni olmadığı halde bronkoskopik örneklerinde önemli sayıda mikroorganizma bulunduran hastalar için bu tekniğin uygun olmadığı bildirilmektedir (1,2). İnfekte ve noninfekte örneklerde yalancı pozitifliklerin % 31'lere çıkması özellikle mekanik ventilasyonlu hastalarda gelişen pnömonilerin tanısında BAL örneklerinin kantitatif kültürlerinin değerini azalmıştır. Bir çok çalışmada antibiyotik tedavisi ve uzamış ventilasyon süresine göre testin spesifite ve sensitivitesinin azaldığı, o nedenle kullanılacak örneklerin tipi ile teknik yöntemlerin standardize edilmesinin çok önemli olduğunu vurgulamıştır (12, 13, 14, 15).

BAL sıvıları atipik pnömoni etkenleri ve M. tuberculosis ile oluşan pnömoni tanısında da çok değerlidir. Balgam ve mide aspirat kültürleri negatif olduğunda bile %85 duyarlılıkta olumlu sonuç alınır. Milier tüberkülozlu hastalarda balgam kültürleri % 25 , BAL kültürleri ise % 100 olumlu sonuç verir.

Alt Solunum Yolu İnfeksiyonlarının Tanısında Kullanılan Kültür

Dışı Yöntemler

Mikroorganizmaya ait antijen veya nükleik asitlerin moleküler yöntemlerle saptanması esasına dayanır (2, 16).

1. Mikroorganizmaya özgül antijenlerin saptanması

DFA, Aglütinasyon, Counter immunoelktrophoresis (CIE), Radioimmunassay (RIA), Enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA), Western Blotting gibi yöntemler kullanılır.

DFA

Fluorescein isothiocyanate veya diğer floresanlı boyalar, özel yöntemlerle antikorlara bağlanabilirler. Bu bağlanma, antikorun özgül antijeni ile bağlanmasını pek etkilemez. Lamların üzerine konulmuş antijenler üzerine, floresanlı antikor konulduğunda; antijen uygun ise floresanlı antikoru ile birleşir ve floresan mikroskopunda incelenirse floresans verir.

İçlerinde bakteri, mantar, parazit, viruslar ya da bunların antijenlerinin bulunduğu kültürler, çeşitli hastalık materyalleri veya doku kesitleri bu yöntemle incelenerek direkt olarak antijen saptanabilir. Bir iki saatte sonuç veren, ancak deneyimli personeli gerektirmesi, dikkat edilmezse nonspesifik sonuçların yanlış değerlendirilmesi gibi dezavantajları olan bir yöntemdir. Nazofarinks salgısında ve diğer çeşitli klinik örneklerde *C. diphtheriae*, *B. pertussis*, *L. pneumophila*, *C. trachomatis*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S.pneumoniae* gibi bakteriyel ve RSV, CMV gibi virus infeksiyonlarının tanısında kullanılabilir.

Aglutinasyon ve Koaglutinasyon

Eritrositler veya latex partikülleri çeşitli antikorlarla kaplanabilir. Böylece antikorlarla kaplı bu eritrosit veya sentetik parçacık süspan-

siyonları kendi antijenleri ile karşılaşırlarsa birleşerek aglutine olurlar. Bu şekilde doğrudan hastalık örneğinde bulunabilecek belirli bazı mikroorganizmaların antijenlerinin saptanması mümkündür. Latex aglutinasyonu ile *H. influenzae tip b*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* (83 serotip), *S. pyogenes* ve diğer streptokoklar, *C. neoformans* araştırılabilir.

Koaglutinasyon da ise *S. aureus* A proteinine bağlanmış özgül antikorlar kullanılır. Latex aglutinasyon ile araştırılan tüm antijenler bu yöntemle de araştırılabilir.

CİE

Alkali pH daki jel içerisinde doğru akım geçerken negatif yüklü antijen molekülleri anoda, antikor molekülleri de katoda göç ederler. Pnömonokok antijenleri idrar, serum, balgam ve plöral sıvıda saptanabilir. Ancak sonuçlar çok tutarlı değildir. Çünkü pozitif yüklü kapsül polisakkaritlerini kaçırabilir (1).

RIA

Kolayca radyoaktif hale getirilen antijenlerin araştırılması ve miktarlarının ölçülmesinde kullanılan çok duyarlı bir yöntemdir. Bu yöntemle Legionellozisli hasta idrarlarında *L. pneumophila* antijenleri saptanabilir.

ELISA

Çok duyarlı bir serolojik yöntem olup pek çok mikrobiyal antijeni tanımlamak üzere, uygun antikorlar ile kaplanmış, ELISA kitleri geliştirilmiştir. *C. trachomatis*, *Adenovirüsler*, *RSV* gibi infeksiyonların tanısında kullanılır. Özel cihaz ve deneyimli personel gereksinimine rağmen giderek daha yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

Western Blotting

İçerisinde özellikle virusların bulunup bulunmadığı araştırılacak olan inceleme örneklerinden özel yöntemlerle bu mikroorganizmaya ait antijenik proteinlerin ekstraktı hazırlanır. Poliakrilamid jel elektroforezi yapılarak bu proteinler molekül büyüklüklerine göre ayrılır. Bunlar özel teknik ile nitrosellüloz membrana aktarılır. Kurutulup şeritler halinde kesilir. Araştırılan antijene karşı elde edilmiş özgül monoklonol veya poliklonol antikolarla karşılaştırılır. Kağıt şeritte araştırılan mikroorganizmaya ait antijenler varsa antikolar yapışır. P³² veya blotin işaretlenmiş anti-antikolar kullanılarak antijenin varlığı saptanır.

2. Mikroorganizmaya ait bir ürünün saptanması

Gaz-likid kromatografisi ve diğer kromatografik yöntemler mikroorganizmaların metabolizmasına ait ürünlerinin saptanması amacıyla yönelik olarak kullanılan yöntemlerdir. Çeşitli örneklerde pnömokok ve diğer patojenlerin metabolitlerinin varlığını analiz etmekte kullanılır.

3. Mikroorganizmaya ait nükleik asitin saptanması

a) DNA Hibridizasyon Yöntemleri

İşaretli bir araştırma DNA (DNA probe)'sı kullanılarak hastalık örneğinde bulunan hibrid yapabilecek uygun mikroorganizma DNA'sının varlığını araştırma esasına dayanır. *N. gonorrhoeae*, *Herpes simplex virus (HSV)*, *CMV*, *Hepatit B*, *Ebstein-Barr virus (EBV)*, *Adenovirus* ve *Chlamydia* DNA larını saptamak amacı ile kitler geliştirilmiştir.

İnsitu hibridizasyonda; Akciğer veya hücre tabakalarında biotinlenmiş veya diğer diğer DNA propları kullanılarak *HSV*, *Adenovirus*, *CMV*, *Varicella-zoster (VZV)* saptanabilir.

Southern blot hibridizasyon yöntemi

Hastalık örneklerinde bulunabilecek DNA'lar özel yöntemlerle saf olarak elde edilir. Sonra bir restriksiyon enzimi ile parçalanır. Bu parçalar agaroz jel elektroforezi ile büyüklük ve yüklerine göre ayrılır. Bu parçalar nitrosellüloz bir membrana transfer edilir ve bu DNA'lar denatüre edilir. Bu membranlar işaretlenmiş problarla muamele edilir. Probu hibridize edecek spesifik DNA sekansını içeren fragman saptanır.

Northern Blot Hibridizasyon Yöntemi

İnceleme örneğinde mikroorganizmalara ait mRNA veya viral RNA varlığı araştırılır. Parçalanmış DNA veya RNA fragmanları agaroz jel elektroforezine tabi tutulur ve nitrosellüloz membrana aktarılır. Bundan sonra hasta serum ile muamele edilir. Serumda antikor varsa bağlanır. Bu bağlanma çeşitli yollardan saptanır.

b) Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Burada esas, mikroorganizmaya ait nükleit asitin polimeraz enzimi yardımı ile sayıca artırılması ve kolay saptanmasıdır. Bu yöntem çeşitli viruslar, (*CMV*, *HSV*, *EBV*, vs.) bakteriler (*Legionella*, *Mycobacterium*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*), parazitler (*P.carinii*, *T. gondii*) için denenmiştir. Kullanımının daha ekonomik ve daha pratik hale gelmesi ile daha yaygın kullanılacak ve çabuk tanıda önemli yeri olabilecek bir tanı yöntemidir.

4. Serolojik Yöntemler

Özellikle üretilmesi güç ya da çok özel laboratuvarlara gerek gösteren mikroorganizmalarla olan bazı pnömoni olgularında kanda oluşan özgül antikorların aranmasında tanı koydurucu olabilmektedir. Günümüzde duyarlılık ve özgüllükleri değişken standardizasyonları

tartışmalı olmakla birlikte *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. burnetii*, *C. trachomatis*, *C. pneumoniae* gibi etkenlerin tanısında serolojik yöntemlerden yararlanır. Bu yöntemler ELISA, RİA, İFA, Soğuk Aglutinasyon gibi testlerdir.

Solunum sisteminde bulunan flora ve patojen bakteriler

Flora bakterileri	Patojen Bakteriler	Önerilen Kültür Oranları
<i>Alfa- Streptokoklar</i>	<i>A grubu Beta Hemolitik Streptokoklar</i>	% 5 koyun kanlı agar
• <i>S. mutans</i>	<i>S. pneumoniae</i>	% 5 koyun kanlı agar
• <i>S. salivarius</i>	<i>K. pneumoniae</i> ve diğer	MacConkey agar
• <i>S. pneumoniae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
A grubu dışı beta hemolitik streptokoklar	<i>N. gonorrhoeae</i> ve <i>N. meningitidis</i>	Modifiye Thayer-Martin MTM
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	Kanlı agar
<i>S. epidermidis</i>	<i>H. influenzae type b</i>	Kolistin ve nalidiksik asitli at kanı agar (CNA)
<i>Haemophilus sp.</i>	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Loeffler veya serum tellurit agar
<i>Neisseria sp.</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	% 5 koyun kanlı veya çikolata agar
<i>Branhamella sp.</i>	<i>Bordetella pertussis</i>	Bordet-Gengou patates agar
<i>Corynebacterium sp.</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Löwenstein-Jensen veya Middlebrook 7 H 11
<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Legionella pneumophila</i>	Charcoal yeast extract (CYE) agar
Anaeroplara		

KAYNAKLAR

1. Donowitz GR, Mandell GL: Acute pneumoniae. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (Eds), Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone Inc: New York. 1995 = 619 - 637
2. Baron EJ, Finegold SM: Microorganisms encountered in the respiratory tract. In: Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology, The C.V. Mosby Company: St. Louis. 1990:223 - 237
3. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr: Laboratory and clinical diagnosis of infectious diseases. In: Introduction to diagnostic Microbiology. JB Lippincott Company, Philadelphia. 1994: 1 - 39

4. Isenberg HD, Washington II JA, Doern GV, Amsterdam D: Specimen collection and Handling. In: Balows A, Hausler WJ, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (Eds), Manual of clinical Microbiology, American society for microbiology. 1991: 15 - 28
5. Koneman EW, Allen SD, Jonda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr. The role of the Microbiology Laboratory in the diagnosis of infectious diseases. Quidelines to practice and management. In : Color atlas and textbook of Diagnostic Microbiyology J.B. Lipincott Company: Philadelphia. 1992: 61 - 104
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr. Quidelines for the collection, transport, processing, analysis and reporting of cultures from specific specimen types. p. 61-104. In: Color atlas and textbook of Diagnostic Microbiology, 1992, 4th ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia.
7. Meduri GU, Beals DH, Majub AG, et all. Protected bronchoalveolar Lavage. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 855-64.
8. Ekdahl K, Eriksson L, Rollaf J et all. Bronchoscopic diagnosis of pulmonary infections in a heterogeneous nonselected group of patients. Chest 1993; 103: 1743-48.
9. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI et all. Bronchoalveolar Lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. Annals of internal Med. 1984; 101: 1-7.
10. Delvenne P, Arresl JE, Thiry A et all: Detections of cytomegalovirus, Pneumocystis carinii and Aspergillus species in Bronchoalveolar Lavage fluid. Immunohistochemistry Am J Clin Pathol 1993; 100: 414-18.
11. Bilgehan H: Alt solunum yolları infeksiyonlarının mikrobiyolojik tanısı Klinik Mikrobiyolojik tanı. Şafak matbaası: İZMİR. 1992: 305-9
12. Cantral DE, Tape TG, Reed EC et all. Quantitative culture of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of bacterial pneumonia. The American Journal of Medicine 1993, 95: 601-7.
13. Torres A, Martos A, Bellacasa JP et all. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush and bronchoalveolar Lavage. In Mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1993, 147: 952-57.
14. Dreyfuss D, Mier L, Bourdelles G et all. Clinical significance of borderline quantitative protected brush specimen culture results. Am Rev Respir Dis. 1993, 147: 946-51.
15. Nieto S, Alcaraz AC: The role of bronchoalveolar Lavage in the diagnosis of bacterial pneumonia. Eur J Clin Microbial Infect Dis. 1995, 14: 839-50.
16. Tenover FC: Molecular methods for the clinical microbiology Laboratory In: Ballows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (Eds), American society for Microbiology. 1992: 119-27

**İMMUNSUPRESE HASTALARDA
AKCİĞER
KOMPLİKASYONLARININ
PATOLOJİK TANISI**

Doç. Dr. H.Aydanur Kargı

İmmünsüprese hastalarda yeni oluşan pulmoner infiltratların tanısı ve tedavisi genellikle güçlük yaratır. Bu hastalar da akciğer infiltratlarının nedenleri oportunistik olan ya da olmayan enfeksiyonlar, immün sistem baskılanmasına direk ya da tedavileri sonucu yol açan hastalıkların akciğerlere yayılımı, bu hastalıklar ya da tedavileri ile ilişkili, fakat immün sistem baskılanması ile ilişkili olmayan hemoraji, ödem, infarkt, ilaç ve radyasyon toksisitesi gibi patolojiler olabilir. İmmünsüprese hastalarda çeşitli neden ve oluşum mekanizmaları olan pulmoner komplikasyonların %75 gibi büyük bir kısmını enfeksiyonlar oluşturur. Hatta, şiddetli nötropeni ya da lokal infiltratı olan hastalarda bu oranın %90'a çıktığı bildirilmektedir (1). Pulmoner komplikasyonların %25 kadarını ise enfeksiyon dışı patolojiler oluşturmaktadır. Fakat hastaların yarısına yakın bir kısmında birden fazla enfeksiyöz ajan ya da enfeksiyon ve enfeksiyon dışı patolojilerin oluşturdukları iki ya da daha fazla komplikasyonun birlikte oldukları görülmektedir (1,2).

Patolojik Tanı Gerektiren Durumlar ve

Patolojik Tanı Yöntemleri

Akciğer komplikasyonu gelişen immünsüprese hastaların çoğunluğunun bu dönemde genel durumlarının kötüye gitmesi nedeni ile etyolojiye yönelik tedavinin başlatılabilmesi için en az invaziv yöntemle en kısa zamanda tanıya ulaşılmaya çalışılır. Akut pnömoneye yol açan pyojenik bakteriyel enfeksiyonların çoğunluğunun tanısı balgam ya da bronkoskopik lavaj yaymalarının gram boyası ile incelenmesi ve kültürlerinin yapılması ile mikrobiyoloji laboratuvarları tarafından kolaylıkla verilir. Bakteriyel enfeksiyonlar dışı enfeksiyöz ajanlara ve enfeksiyon dışı etkenlere bağlı akciğer infiltratlarının etyolojisinin klinik ve radyolojik bulgular ve balgam ya da trakeal sekresyonların mikrobiyolojik ve rutin sitolojik incelemeleri sonucunda belirlenemediği durumlar az değildir. İmmünsüprese hastalarda en sık karşılaşılan *Pneumocystis carinii* ve diğer protozoal, fungal, mikobakteriyel ve viral pulmoner enfeksiyonların etkenlerinin erken tanısı bu organizmaların kültürde üretilmemesi, kültür sürelerinin uzun oluşu, serolojik testlerin bazı durumlarda spesifik olmayışı ya da latent ve aktif enfeksiyonu ayır

edememesi gibi nedenlerle mümkün olmayabilir. Bu gibi durumlarda bronkoalveolar lavaj (BAL), bronş biyopsi, transbronşiyal biyopsi (TBB) ve açık akciğer biyopsi (AAB) materyallerinin sito ve histopatolojik incelemeleri gerekir.

Tanısal amaçlı bu yöntemler içerisinde en az invaziv olan ve bir kaç saat gibi kısa sürede tanı konma olasılığı olan BAL'dır. Fakat BAL sitolojisinin rutin ve özel boyalarla incelenmesi sonucunda spesifik tanı verilebilen durumlar sınırlıdır. BAL sitolojik incelemesinin TBB ya da AAB` sine eşit ya da daha iyi sonuç verdiği hastalıklar *Pneumocystis carinii* ve *Cytomegalovirus (CMV)* enfeksiyonlarıdır. BAL sitolojisinin özel boyalarla incelenmesinin özellikle alveol epitellerini tutan *Pneumocystis* enfeksiyonu tanısı için en ideal yöntem olduğu kabul edilmektedir. *Pneumocystis* enfeksiyonu dışında mikrobiyolojik incelemelerin eşlik etmediği BAL sitopatolojik incelemesinde actinomyces ve piyojenik bakterilerin, *Candida* gibi fungusların bulunması pnömoni tanısı için yeterli değildir. Bu gibi organizmalar immünoşüprese bir hastada altta yatan patolojik bir lezyonu ya da orofarinks ve solunum yolları mukozasını kolonize etmiş olabilirler ve BAL sitolojisi ile invaziv bir enfeksiyon kolonizasyondan ayırt edilemez. Aynı şekilde BAL sitolojik incelenmesi enfeksiyon dışı akciğer patolojilerinin tanınmasında da spesifik ve sensitif bir yöntem değildir. Bu gibi durumlarda TBB ya da AAB` si ile elde edilen dokuların patolojik incelenmesi gerekir (3,4).

Histopatolojik tanıya ulaşma amacı ile yapılan TBB daha az invaziv olması nedeniyle öncelikle denenmesi gereken bir yöntemdir. Fakat TBB ya da AAB yöntemlerinin seçiminde akciğerlerde oluşan infiltratın lokalize ya da diffüz olmasının önemli etkisi vardır. Diffüz infiltratlarda farklı serilerde TBB patolojik incelenmesi ile %32-%84 arasında değişen spesifik tanı konma oranı bildirilmekle birlikte bu oran ortalama %60 kadardır. AAB` si patolojik incelenmesi sonucunda spesifik tanı konulan olgu oranı ise farklı serilerde %65-%95 arasında değişmekle birlikte bu oran ortalama %55-%70 kadardır. Diffüz pulmoner infiltratı olan immünoşüprese hastalara genel yaklaşım, bu gibi hastalarda TBB` nin tanı için yeterli olduğu ve AAB` sinin TBB ile varılan spesifik tanıları önemli bir katkısı olmadığı yönündedir. Lokalize infiltratlarda ise TBB ile spesifik tanı konma oranı düşüktür ve AAB incelenmesi gerekir. İmmünoşüprese

hastalarda lokalize ve diffüz infiltratlara neden olan durumlar Tablo 1` de verilmiştir (5, 6, 7, 8, 9).

TABLO 1. Immünsüprese hastalarda lokal ve diffuz infiltratlara neden olan durumlar.

LOKAL İNFİLTRATLAR	DIFFUZ İNFİLTRATLAR
. Enfeksiyonlar	. Enfeksiyonlar
Bakteriyal	Milier tbc
Mikobakteriyal	Invazive fungal enf.
Fungal	Bakteriyal enf.
Parasitik	Viral enf.
. Lenfoma	Protozoal enf.
. Bronş karsinomu	. Lenfanjitik karsinom
. Hemoraji	. Pulmoner ödem
. İnfarkt	. İlaç toksisitesi
	. Radyasyon toksitesi
	. Lösemik infiltrat

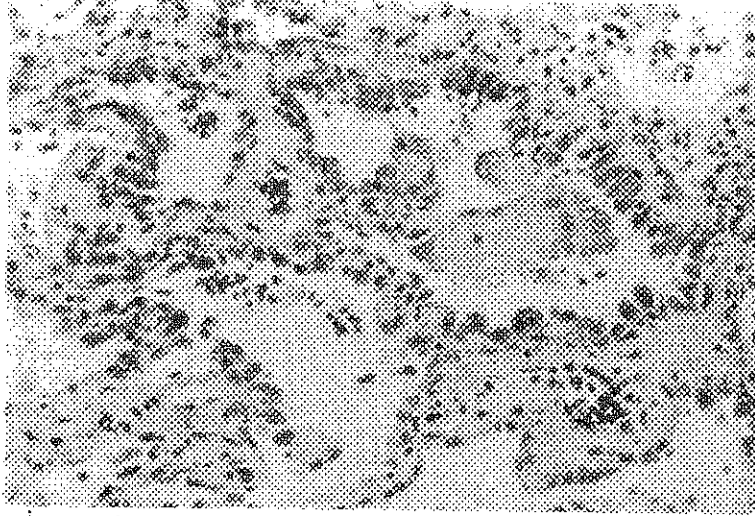
Immünsüprese hastaların önemli bir kısmında enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı akciğer patolojileri birlikte görülebilmekle birlikte, bu hastalarda oluşan akciğer komplikasyonlarının değerlendirilmesinde genel yaklaşım komplikasyonları enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı olmak üzere iki ana kategoride toplamak yönündedir.

Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonların

Patolojisi ve Patolojik Tanı Yöntemleri

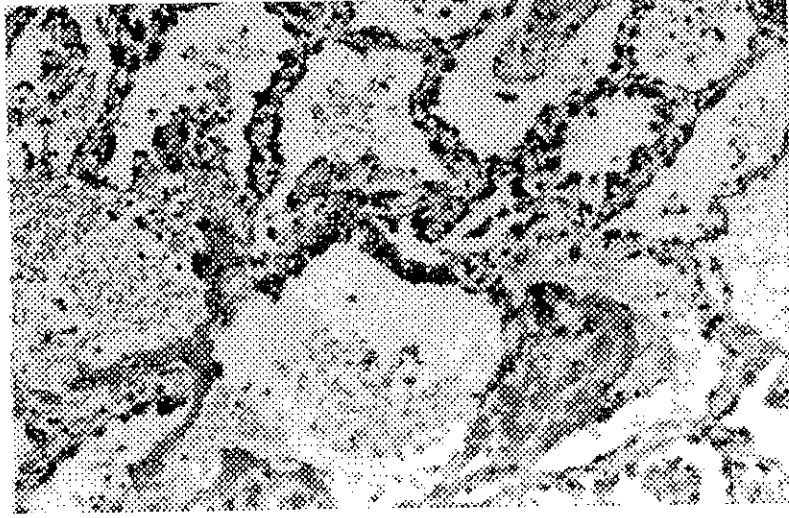
Immünsüprese hastalarda bir çok oportunistik ya da oportunistik olmayan mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar immün sistem baskılanmasının yol açtığı en sık karşılaşılan komplikasyonlardır. Pulmoner enfeksiyona yol açan virus, bakteri, protozoa, fungus ve parazit gibi çok çeşitli ajanlar immün sistemi normal kişilerde mikroorganizmanın türüne ve bazen dokuda farklı immunolojik yanıt uyandıran birden fazla organizmanın bulunmasına bağlı olarak farklılık gösteren histopatolojik değişiklikler oluştururlar. Pnömoniye yol açan

mikroorganizmalardan *Nocardia*, *Actinomyces* ve *Mycobacterium* intraalveolar ve interstiyel, süpüratif ve granülatöz bunların dışındaki bakteriler ise genellikle intraalveolar ve süpüratif doku yanıtı uyandırır. Viral ve protozoal enfeksiyonlarda interstiyel mononükleer inflamasyon ve intraalveolar eksüdasyon, fungal enfeksiyonlarda ise fungusun cinsine göre komponentlerinin oranı değişebilen, intraalveolar ve interstiyel tutulumlu süpüratif ve granülatöz yanıt izlenir. Fakat immün sistemin aşırı baskılandığı hastalarda granülatöz yanıtın eksik ya da hiç oluşmadığı görülür. *Pneumocystis* pnömonisinin karakteristik histopatolojik bulgusu olan interstiyel mononükleer inflamasyona eşlik eden intraalveolar köpüklü eksuda ise çoğu hastada görülmez. Bu gibi hastaların TBB, AAB ve otopsi materyallerinin patolojik incelemesinde sıklıkla nonspesifik inflamasyon ya da diffüz alveolar zedelenme ile uyumlu değişiklikler bulunur.



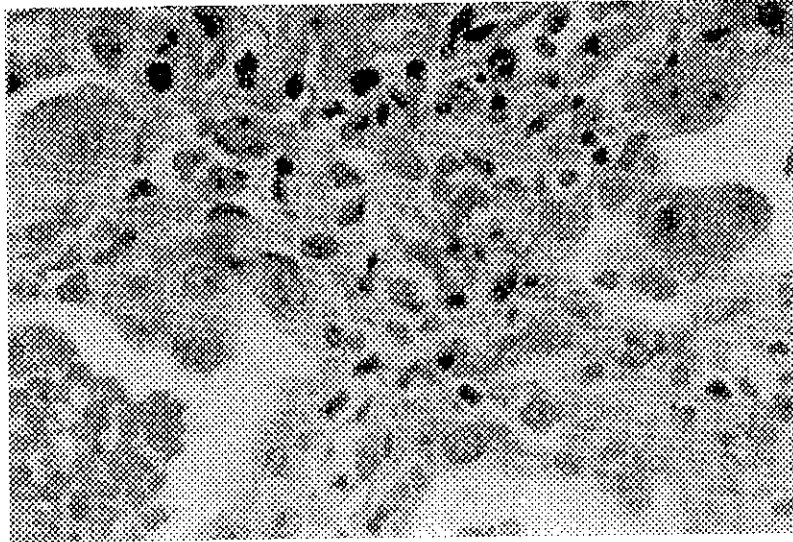
Resim 1. İnterstiyel mononükleer inflamasyon, tip II epitel hücre hiperplazisi ve intraalveolar eksuda (Nonspesifik inflamasyon)

Nonspesifik inflamasyon, alveolar septalarını genişleten, genellikle mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonu ve alveolar döşeyici epitel hiperplazisi ile karakterizedir. Alveolar boşlukları içerisinde iltihabi hücreler içeren fibrinöz eksuda bulunması diffüz alveolar zedelenme ile uyumlu sayılmaktadır. Yukarıda tanımlanan değişiklikler yanısıra hyalen membranların bulunması ise diffüz alveolar zedelenmenin karakteristik histopatolojik bulgusudur.



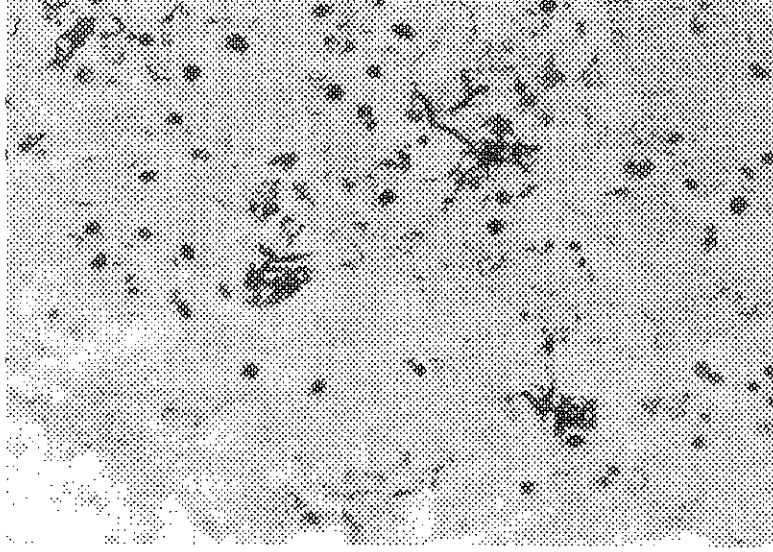
Resim 2. Diffüz alveoler zedelenme (Hyalen membranlar)

Diffüz alveoler zedelenmeye enfeksiyon dışında oksijen, ilaç ve radyasyon toksisitesi, emboli ve şok gibi bir çok etken yol açabilir. Bu nedenle enfeksiyöz etkenlerin özel boyalarla sitoloji ve biyopsi materyallerinde gösterilmeleri ve morfolojik özellikleri değerlendirilerek ayırt edilmeleri önem kazanır. Akciğerlerde diffüz alveoler zedelenmeye yol açan viral enfeksiyonların tanınmasında ve tiplendirilmesinde ise hücrelerde oluşturdukları sitopatik değişiklikler yardımcı olur (4,5,7)



Resim 3. CMV enfeksiyonu. Intranükleer çevresi berrak inklüzyonlar

Sito ve histopatolojik incelemelerde viral enfeksiyonların tanınmasını sağlayan morfolojik değişiklikler Tablo 2'de verilmiştir. Bazı bakteriyel, protozoal ve fungal ajanların ayırt edici morfolojik özellikleri ise Tablo 3,4,5 ve 6' da verilmiştir



TABLO 2. Viral enfeksiyonların patolojik tanısı

Virus	Enfekte olan hücre	Enfekte hücreye etkisi	İnklüzyonlar
<i>CMV</i>	Pnömosit	Sitomegali	İntranükleer, santral, büyük, bazofilik, çevresi berrak.
<i>Herpes simplex</i>	Skuamöz, bronş epitel hücreleri	Molding etkisi gösteren multinukleasyon	İntranükleer, tüm nükleusu kaplayan, buzlu cam görünümünde.
<i>Influenza</i>	Bronş epitel h.	Siliositofori*	---
<i>Adeno virüs</i>	Bronş epitel h.	Genişleme	Bazofilik, intranükleer, çevresinde berrak zon yok.

* Silialı kolumnar apikal kısmının hücreden kopması

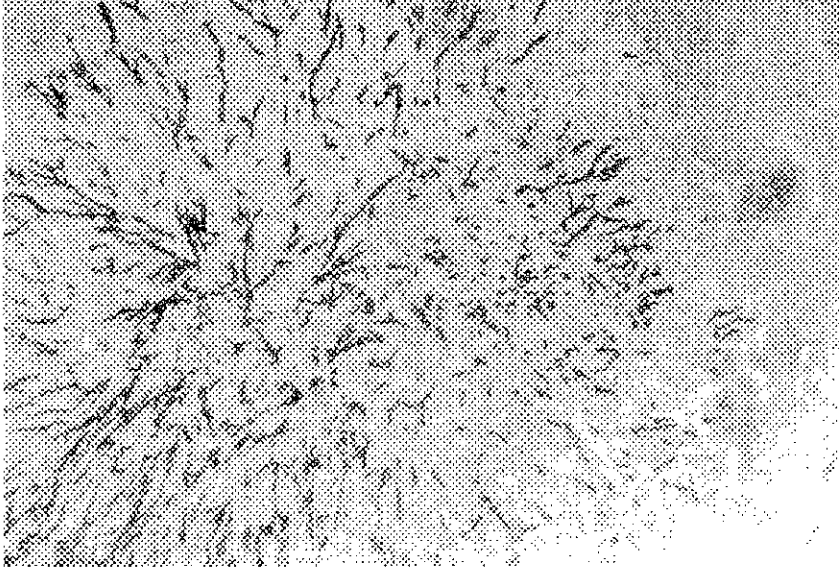
TABLO 3. Patolojik inceleme gerektirebilen bakterilerin tanısal özellikleri

Bakteriler	Morfolojik özellikleri	
	H-E	Özel boyalar
<i>Actinomyces</i>	Sülfür granülleri	GMS* ve gram boyaları ile ince filamentler
<i>Nocardia</i>	--	GMS ve gram boyaları ile dallanan, ince filamentler
<i>Mycobacterium</i>	--	Ziehl-Nielsen ile kuvvetli asit-fast kırmızı basiller
<i>Lejyonella</i>	--	Dieterle boyası

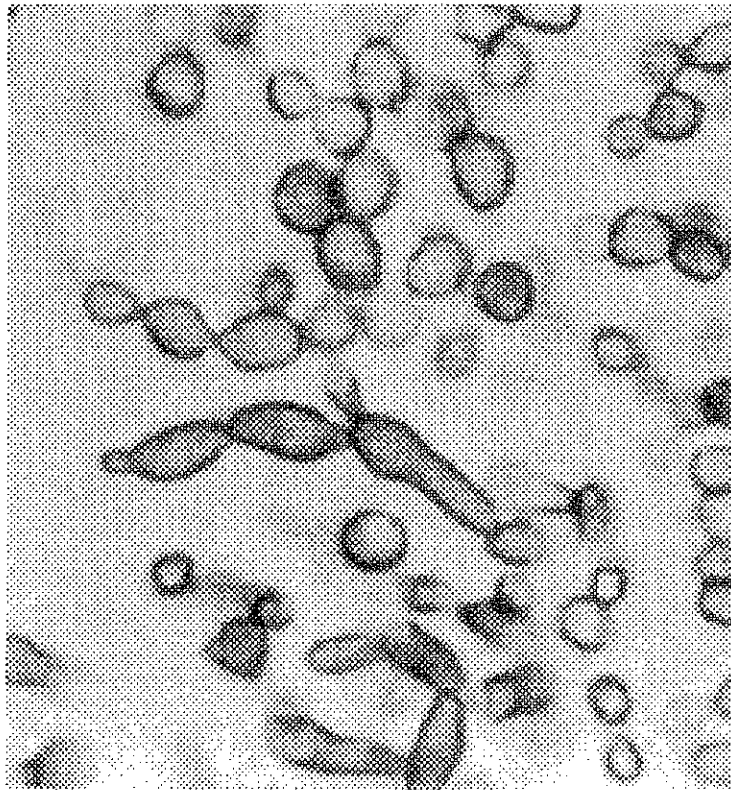
*H-E.: Hemotoksilen-eosin

GMS.: Gomori methanamin silver

Resim 4. GMS boyası ile gösterilen *Nocardia* filamanları



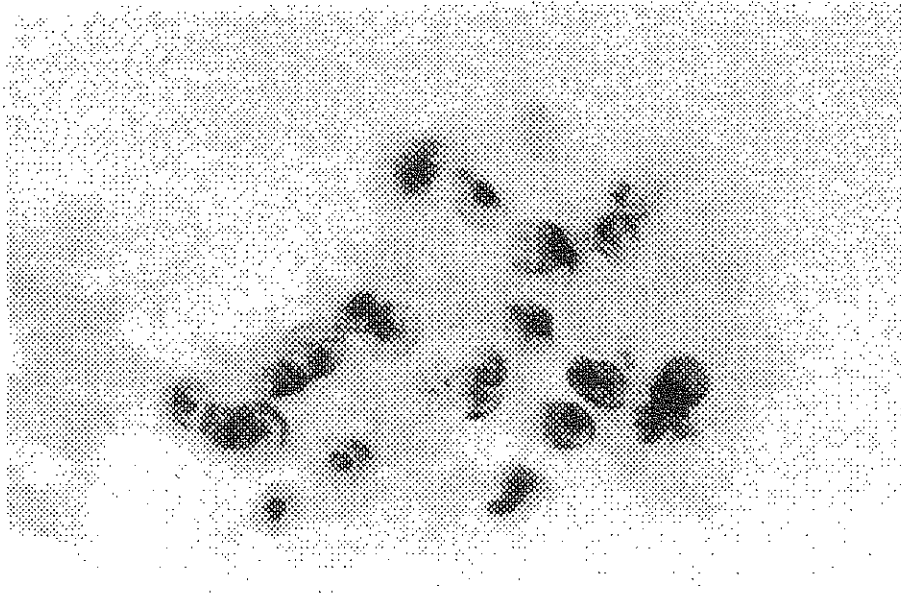
Resim 5. GMS boyası ile gösterilen *Aspergillus* hifleri



Resim 6. *Candida albicans* yeast ve hif formları (GMS)

TABLO 4. Protozoaların tanısal histopatolojik özellikleri

Protozoa	Boyut/çap	Morfoloji	Özel boyalar
<i>Pneumocystis carinii</i>	5-8 µm	Kist	GMS, Gram
	2-4 µm	Trofozoit	

Resim 7. *Pneumocystis carinii* kistleri (GMS)

TABLO 5. Dokularda yeast formunda bulunan fungusların tanısal histopatolojik özellikleri *

Fungus	Boyut/çap	Morfoloji
<i>Histoplasma</i>	1.5--3.5µm	İpliğimsi bağlantısı olan tomurcuk
<i>Cryptococcus</i>	5-20 µm	Bağlantı alanı dar olan tomurcuk, müsinöz kapsül
<i>Blastomyces</i>	8-15µm	Geniş tabanlı bağlantısı olan tomurcuk
<i>Coccidioidis immitis</i>	10-80µm 2-5µm	Sferül Endospor

*Funguslar H-E boyasında iyi değerlendirilemez. PAS boyası ile boyanmalarına karşın dokularda diğer PAS pozitif elemanlardan ayırt edilmeleri zor olabilir. GMS boyası ile morfolojik ayrıntı iyi değerlendirilebilir. *Cryptococcus* kapsüllü formları müsin boyaları ile boyanır. Müsin boyaları *cryptococcusun* diğer funguslardan ayırt edilmelerini sağlar.

TABLO 6. Dokularda hif formunda bulunan fungusların tanısal histopatolojik özellikleri

Fungus	Boyut/çap	Morfoloji
<i>Aspergillus</i>	3-5µm	45 derecelik açılarla düzenli dallanan, septalı hifler
<i>Mucormycozes</i>	10-35µm	Septasız, düzensiz dallanan, büyük hifler
<i>Candida*</i>	3-7µm	Sosise benzer, pseudohifler

**Candida* dokularda bimorfik olup, dar bağlantılı tomurcukları olan yeast ve pseudohif formları izlenir.

Enfeksiyöz etkenlerin erken tanısı için takip edilecek ideal yöntem aşağıdaki gibi olmalıdır.

- 1) Elde edilen tüm materyallerden klinik, cerrahi ya da patoloji bölümlerince steril koşullarda alınan örnekler mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmeli.
- 2) BAL sıvısından sitosantrifüj ile 6-7 preparat hazırlanmalı
- 3) TBB ve AAB' inden 6-7 imprint ve frozen kesit yapılmalı
- 4) Dokulardan frozen kesit yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda parafin bloklardan 6-7 seri kesit hazırlanmalı
- 5) Tüm olgulara Hematoksilen-Eosin ve Papanoculou boya ları yanısıra aşağıdaki boyalar uygulanmalı

Gomori methanamin silver
PAS
Gram boyaları (Brown-Brenn)
Ziehl-Neelson

Mikro dalga fırın yöntemi ile hızlandırılmış Gomori methanamin silver boyası 20 dakikada yapılır. BAL sitolojik ya da doku frozen kesitlerinde materyal alındıktan 20-30 dakika gibi kısa bir sürede immünoşüprese hastalarda en sık karşılaşılan *Pneumocystis carinii* enfeksiyonu ve fungal enfeksiyonların tanısını koymak olasıdır.

Enfeksiyon Dışı Akciğer Komplikasyonlarının Patolojisi

Enfeksiyon dışı akciğer patolojileri iki ana grupta toplanabilir.

1. Direk ya da tedavileri sonucu immünoşüpresyona yol açan hastalıkların akciğerlere yayılımı ya da primer olarak akciğerde oluşan hastalığın nüksü:

- . Lösemi
- . Lenfoma
- . Solid malign neoplazilerin akciğer metastazları
- . Konnektif doku hastalıkları

2. Direk ya da tedavileri sonucu immünoşüpreyona yol açan hastalıklar ya da tedavileri ile ilişkili oluşan patolojiler

- . Malign neoplaziler
- . İlaç toksisitesi
- . Oksijen toksisitesi
- . Radyasyon pnomonisi ve fibrozisi

- .Pulmoner ödem, konjesyon, hemoraji, trombus, emboli, infarkt
- .Lenfoid hiperplazi, lenfositik interstiyel pnömoni, follüküler bronşit
- .Pulmoner alveoler proteinozis
- .Mikrokalsifikasyon

Hastalarda genellikle klinik, radyolojik, mikrobiyolojik ve rutin sitopatolojik tetkiklerle açıklanamayan, bazı durumlarda lokal, sıklıkla diffüz ve retiküler, nodüler ya da retiküler ve nodüler pulmoner infiltratlar oluşturan bu durumların tanısı için TBB ve AAB incelemeleri gerekir. Fakat, hastaların %15- %20 kadarında tüm klinik ve laboratuvar ve hatta otopsi incelemelerine karşın spesifik tanı konulamıyabilir. (1,2,9)

Immünsuprese hastalarda enfeksiyon dışı akciğer komplikasyonlarının histopatolojik bulgu ve tanılarını malign lezyonlar, nonspesifik inflamasyon ve diğerleri olmak üzere üç ana grupta toplamak uygun olabilir.

Malign Lezyonlar

Immünsüpresyona direk ya da tedavileri sonucu yol açan solid organ karsinomlu hastaların üçte biri kadarında akciğer metastazları gelişir. Ayrıca uzun süre immünsüpresif tedavi gören hastalarda bronş karsinomu ya da akciğerlere yayılabilen meme karsinomu gibi maligneteler gelişebilir. Karsinomlu olguların %50- %90 kadarında balgam, bronş aspirasyon, ince iğne aspirasyon sitolojileri ve bronş biyopsisi yada TBB ile tanı konulabilir. Fakat bu olgularda primer akciğer metastatik karsinom ayırımını yapmak olanaksız olabilir. Bu gibi olgularda klinik bulgular ile hematojen-lenfanjitik yayımlı infiltratların radyolojik görünümleri oldukça karakteristiktir ve primer akciğer-metastatik karsinom ayırımına yardımcı olurlar.

Akciğerlerde primer ya da metastatik solid organ karsinoları dışında immünsüprese hastalarda sıklıkla karşılaşılan malign lezyonlar lenfoproliferatif ve myeloproliferatif neoplazilerdir. Primer akciğer lenfomaları oldukça enderdir. Fakat lenfomalı hastaların %20- %60'ında,

lösemili hastaların ise %20- %64' ünde hastalığın seyri sırasında akciğerlere neoplastik yayılım olduğu bildirilmektedir. Yine, AIDS ile ilişkili olarak gelişen nonHodgkin lenfolar ve Kaposi sarkomu akciğerlere yayılabilir ya da ender de olsa primer olarak akciğerlerde gelişebilir. Lenfoma ve lösemiler uzun süreli immünoşüpresif tedavi gören kişilerde de gelişebilir ve akciğerlere yayılabilirler. akciğerleri tutan lenfoma, lösemi ve Kaposi sarkomu tanılarının sitolojik materyallerde verilmesi zor ya da olanaksızdır. Lokal ya da diffüz infiltrat oluşturan bu lezyonların histopatolojik tanıları TBB ya da AAB' leri ile konulabilir. Dokuların alındıktan hemen sonra, fiksatife konulmadan patoloji laboratuvarına ulaştırılmaları ve hazırlanan doku imprintlerinin Romanowski ve Wright boyaları ile boyanması özellikle lenfoma ve lösemili olgularda neoplastik hücrelerin morfolojilerini değerlendirmede yardımcı olur.

2) Nonspesifik inflamasyon ve diffüz alveoler zedelenme

immünoşüprese hastalarda TBB ve AAB materyallerinin histopatolojik incelemesinde en sık karşılaşılan değişiklik nonspesifik nflamasyon ve diffüz alveoler zedelenmedir. Bu değişikliklere en sık yol açan durum enfeksiyonlardır. Bu nedenle enfeksiyöz etkenler öncelikle ekarte edilmelidir. Enfeksiyon dışında oksijen, kemoteropatik ilaç ve radyasyon toksisitesi, sepsis, şok gibi bir çok durum benzer değişikliklere yol açabilir. Tüm bu nedenler arasında immünoşüprese hastalarda oldukça sık görülenler sitotoksik ilaçlar ve radyasyona bağlı değişikliklerdir. İlaç ve radyasyona bağlı diffüz alveoler zedelenmelerde nekroz olmayabilir ve tip II pnömositlerde şiddetli atipi izlenebilir. Bu bulgular ilaç ve radyasyon toksisitesine özgü olmamakla birlikte hastanın klinik öyküsü ile birleştirildiğinde anlam kazanabilir.

3) Diğer patolojiler

İmmünoşüprese hastalarda nonspesifik inflamasyon ve diffüz alveoler zedelenme ile malign lezyonlar dışında daha az sıklıkla çeşitli

patolojik değişiklikler izlenebilir. Bu patolojiler immünsüpresyona yol açan durumlara göre farklılık gösterir.

AIDS'li hastalarda akciğerlerde enfeksiyon ve malignite dışında lenfoid hiperplazi, lenfositik interstiyel pnömomoni,folliküler bronşit ve alveoler proteinozis gibi patolojik değişiklikler tanımlanmıştır.

Lösemili hastalarda enfeksiyon ve lösemik infiltrat dışında sıklıkla izlenen bir diğer bulgu pulmoner hemorajidir. Lösemili hastalarda akciğer patolojisini değerlendiren bir seride hastaların %57' sinde enfeksiyon, %26'sında lösemik infiltrat %38'inde ise hemoraji bulunduğu bildirilmiştir. Fakat pulmoner hemoraji lösemi dışında trombositopeni ya da pıhtılaşma faktörlerinin etkilendiği dissemine intravasküler koagülasyon gibi başka bir çok durumda da görülebilir. Bu hastaların çoğunda hemoptizi olmaz. Tanı ancak AAB ya da otopsi incelemesi ile konulabilir.

İmmünsüprese hastalarda pulmoner ödem, konjesyon, trombus, emboli ve infarkt gibi enfeksiyon dışı komplikasyonların bir çok nedeni olabilir. Bu komplikasyonların sıklıkla karşılaşıldığı durumlardan biri renal transplantasyondur. Böbrek transplantı olan hastaların %15'inde pulmoner ödem ve emboli görülür ve bu renal transplant hastalarında oluşan akciğer komplikasyonlarının üçte birini oluşturur. Pulmoner ödeme yol açabilecek diğer durumlar arasında kan transfüzyonlarına bağlı nonkardiak ödem ve immünsüpressif hastalığın ya da tedavisinin presipite ettiği kardiak pulmoner ödem sayılabilir. Altta yatan hastalıkları nedeniyle uzun süre mobilize olmayan ve genellikle yaşlı olan immünsüprese hastalarda trombus, neoplastik ya da septik emboliler gelişebilir. Lösemik hastalarda pulmoner arteriol, kapiller ve venüllerin lösemik blast hücreleri ile tıkanması sonucu trombuslar oluşabilir. Emboli ve trombuslara bağlı infarktlar lokalize infiltrat oluştururlar. İnfarkt tanısı AAB ve otopsi materyallerinde konulabilir.

SORUNLAR

İmmünsüprese hastalarda enfeksiyöz etkenlere karşı immün sistemi baskılanmamış hastalarda oluşan doku yanıtı genellikle ya hiç

oluşmaz ya da eksik oluşur. Bu hastalarda TBB ve AAB incelemelerinde en sık karşılaşılan histolojik bulgu nonspesifik inflamasyon ya da diffüz alveoler zedelenmedir. Hatta *Pneumocystis carinii* enfeksiyonunda olduğu gibi akciğer dokusu normal sınırlarda bile olabilir. Bu nedenle patoloğun hastanın klinik durumu hakkında bilgilendirilmesi çok önemlidir. İmmünoşüprese olduğu bilinen bir hastada biyopsi normal bile olsa derin kesitlerde viral enfeksiyonlara ait sitopatolojik değişiklikler ve özel boyalarla *Nocardia*, *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium* ve fungus gibi enfeksiyöz ajanlar aranmalıdır.

Bu konuda karşılaşılan sorunların ilki oldukça üniversal olup patoloji, klinik ve cerrahi bölümler arasındaki iletişim kopukluğuna dayanır. İkinci sorun ise özellikle ülkemizde doku gram boyası, Gomori methanamin silver, Ziehl-Neelsen gibi boyaların patoloji bölümlerince uygulanma alışkanlığının olmaması ya da teknik ve maddi yetersizlikler nedeniyle uygulanamamalarıdır.

Günümüzde transplantasyon cerrahilerinin yaygınlaşması, otoimmün ya da neoplastik hastalıkların immünoşüpresif ilaçlarla tedavileri gibi nedenlerle immünoşüpresif hastalarla giderek daha sık karşılaşılmaktadır. Bu hastalarda oluşan komplikasyonların önemli bir kısmı akciğerleri tutmaktadır. İmmünoşüprese hastalarda oluşan akciğer komplikasyonlarının tanısı ve tedavisinde karşılaşılan sorunların zaman içerisinde deneyim ve bilgi birikimi ile azalması beklenebilir.

KAYNAKLAR

1. Rosenow III E.C, Wilson W.R, Cockerill F.R Pulmonary disease in the immunocompromised host (First of two parts) Mayo Clin Proc 1985;60. 473-87
2. Colby T.V, Lombard C, Yousem S.A, Kitaichi M Atlas of Pulmonary Surgical Pathology. W.B Saunders Company Philadelphia, 1991
3. Linder J, Rennard S Bronchoalveolar Lavage. ASCP Press: Chicago, 1988
4. Mc Dowell E.M, Heals T.F. Hlopsy Pathology of the Bronchi W.B Saunders Company Philadelphia 1987.

5. Katzenstein A.L, Askin F.B. Surgical Pathology of Nonneoplastic Lung Disease. W.B. Saunders Company: Philadelphia 1982.
6. Jaffe J.P, Maki D.G. Lung Biopsy in Immunocompromised Patients. Cancer 1981; 48: 1144-53.
7. Fitzgerald W, Bevelaguala F.A, Garay S.M, Aranda C.P. The Role of Open Lung Hiopsy in Patients with the Acquired Immundeficiency Syndrome. Chest 1987;91-5: 659-61.
8. Crawford S.T, Hackman R.C, Clark J.G. Open Lung Biopsy Diagnosis of Diffuse Pulmonary Infiltrates After Marrow Transplantation. Chest 1988; 94: 949- 53.
9. Rankin J.A, Collman R, Daniele R.P. Acquired Immüne Deficiency Syndrome and the Lung. Chest 1988; 94: 156-64.

**İMMUNSUPRESE HASTALARDA
VIDEO EŞLİĞİNDE
TORAKOSKOPIK CERRAHİ (VATS)
UYGULAMALARI**

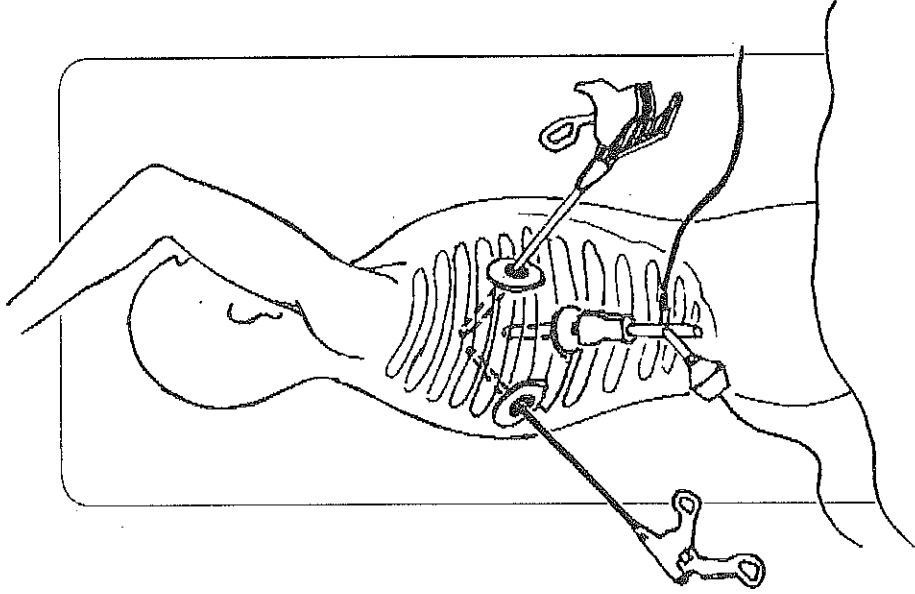
Dr. Hüdai ÇATALYÜREK
Prof. Dr. Öztekin OTO

İmmunsupresyon ve Vats

19. yüzyılın sonlarında uygulanmaya başlayan tüberkülozda kollaps tedavisinin plevral yapışıklıklar nedeniyle başarısız olması, torakoskopinin geliştirilmesine neden olmuştur. İlk torakoskopik uygulama 1910 yılında bir iç hastalıkları profesörü olan H. C. Jacobaeus tarafından modifiye bir sistoskop kullanarak gerçekleştirilmiştir. Daha sonra torakoskopi ve plevral yapışıklıkların açılması yöntemi hızla tüm dünyaya yayılmış, ancak 1945 te streptomisin kullanılmaya başlamasıyla bir kenara bırakılmıştır (1). Son 10 yılda video görüntüleme ve endoskopik cerrahi enstrümanlarda gelişmelerin sonucunda, video eşliğinde yapılan torakoskopik cerrahi uygulamaları (VATS) yeniden önem kazanarak giderek artan sayıda olguya uygulanmakla kalmamış aynı zamanda daha kompleks intratorasik girişimleri de içerecek şekilde endikasyonlar genişletilmiştir. Ülkemizde de dünyadaki gelişmeye paralel olarak 1992 de başlatılan VATS uygulamaları kısa zamanda daha çok merkezde genişleyen uygulama alanları bulmuştur (2).

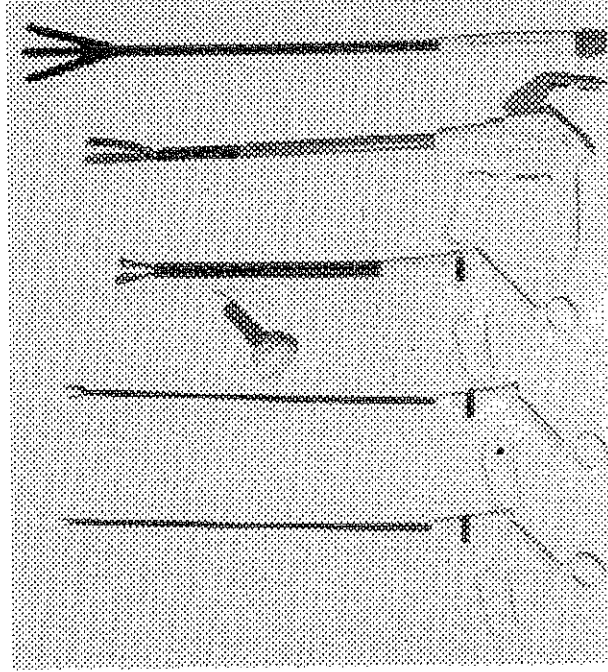
Günümüzde plevral effüzyonlarda, akciğer biyopsisi amacıyla, rekürren veya komplike spontan pnömotoraksta, akciğerden bül ve bleblerin eksizyonunda, tanımlanamamış pulmoner nodüllerde, mediastinal lenf nodu biyopsilerinde, diyafragmatik rüptürlerde, perikardiyektomide, torakal sempatektomilerde, patent duktus arteriosus ligasyonunda VATS uygulanmaktadır. Bununla birlikte aşırı plevral yapışıklıklar, şiddetli amfizem, küçük derin parankimal lezyonlar, postero-mediyal akciğer lezyonları VATS uygulamalarını sınırlandırabilir (3,4).

VATS uygulanacak hastalar çift lümenli endotrakeal tüple entübe edilerek ameliyat masasına yan yatırılırlar. Hastanın, daha önceden varolan plevral sıvısına bağlı olarak, akciğeri atelektatik ise VATS lokal anestezi altında da başarıyla uygulanabilir. Tek akciğer solutulurken 3 adet 5 ve 10 mm çaplı torakalar yerleştirilir (Şekil 1). Bu torakarlardan iletilen teleskopik kamera yoluyla, büyütülmüş ve iyi aydınlatılmış video görüntüsü eşliğinde, şekil 2 de örnekleri görülen endoskopik enstrümanlarla işlem tamamlanır (4).



Şekil 1. Pek çok VATS girişimi için uygun olan hasta pozisyonu ve giriş

Bununla birlikte herhangi bir nedenle immün yetersizliğin söz konusu olduğu olgularda pek çok torasik sorun ortaya çıkabilir. Vücudun savunma mekanizmaları fiziksel ve kimyasal engellerden, yangısal yanıtın, retiküloendotelial sistemden ve immün yanıtın oluşmaktadır. Lösemi, aplastik anemi gibi myeloproliferatif bozukluklarda, sitotoksik ajanlar ve kortizon kullanımında, çocukluk çağının kronik granülo-matoz hastalığında, hiperimmünglobulin E sendromunda granülosit fonksiyonları ve yangısal yanıt bozulur. Malignite, AIDS, radyoterapi, kemoterapi



Şekil 2. Endoskopik cerrahi enstrumanlardan bazıları: (yukarıdan aşağıya doğru)

1. Yelpaze şeklinde açılabilen akciğer ekartörü;
2. Endoskopik stapler;
3. Akciğer forsepsi;
4. 10.5 mm çaplı torakar;
5. 5 mm.lik forseps
6. Diseksiyon makası

ve steroid kullanımında T lenfosit fonksiyonları ve hücrel immünite olumsuz yönde etkilenir. Lenfoproliferatif hastalıklarda, hipogammaglobulinemide, kortikosteroid ve kemoterapotik kullanımında B lenfositlerin antikor üretimi azalır (5).

Bütün bu mekanizmaların sonucu olarak immunsupresyon altındaki olgularda, özellikle akciğer ve plevra pek çok komplikasyona duyarlı hale gelir. Ortaya çıkan komplikasyonlar enfeksiyöz, malign veya mekanik olabilir. Fırsatçı enfeksiyonlar immunsuprese hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır (5). İmmunsuprese olgularda görülen torasik komplikasyonlar daha çok parankimal akciğer hastalığı, plevral ve perikardiyal effüzyonlar veya pnömotorakstır.

Bu hastalarda tedavi seçeneklerinin ve yaşam beklentisinin artması tanı ve tedavi amaçlı girişimlerin de artmasına neden olmuştur (6). Başka non invaziv tanı yöntemleri yetersiz kaldığında, tedavi edilebilecek bir patojeni tanımlayabilmek amacıyla akciğer ve plevra biyopsileri alınmalıdır. Böylece biyopsiden elde edilen sonuçlarla, uygulanmakta olan tedavi rejimi yeniden yönlendirilebilir (5).

VATS yöntemi, yalnızca akciğer biyopsisi ve wedge rezeksiyon ile sınırlı değildir. Lobektomi ve pnömonektomi gibi majör akciğer rezeksiyonları da, riski arttırmaksızın, VATS ile yapılabilmektedir (7, 8).

İmmünsuprese olgularda yapılabilecek VATS uygulamaları tablo 1'de sıralanmıştır.

TABLO 1: VATS endikasyonları

Endikasyon	Video-Torakoskopik İşlem
Pulmoner infiltrasyon	Wedge biyopsi, lobektomi, pnömonektomi
Plevral effüzyon	Plevra biyopsisi
Loküle effüzyon	Yapışıklıkların açılması, drenaj
Malign effüzyon	Drenaj, biyopsi, talk ile plörodez
Pnömotoraks	Blebektomi, plevrektomi, plörodez
Perikardiyal effüzyon	Perikardiyal drenaj

PULMONER PARANKİMAL HASTALIK

İmmün suprese olgularda pulmoner parankimal hastalığa yolaçabilecek pek çok neden vardır. Bu nedenler arasında enfeksiyon, malinite, ilaç toksisitesi, radyasyon toksisitesi, graft-versus-host hastalığı ve nonspesifik interstisyel pnömoni sayılabilir.

Bu nedenlerin içinde en yaygın olan enfeksiyondur. Bakteriyel enfeksiyonlar daha sık olmak üzere, sorumlu organizmalar *Pneumocystis carinii*, cytomegalovirus, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* türleri ve son yıllarda giderek artan *Mycobacterium tuberculosis* ve *M. avium-intracellulare*dir (9). Akciğer grafisinde genellikle diffüz infiltrasyon vardır. Eğer infiltrasyon lokalize ise enfeksiyon daha çok konvansiyonal bir bakteriye bağlıdır. Bununla birlikte immünsuprese hastaların bazı alt gruplarında bazı enfeksiyon etkenleri özellikle beklenir. *P. carinii* AIDSli olgularda %80 varan oranlarda görülürken, *cytomegalovirus* enfeksiyonuna ise daha çok transplantlı olgularda ve T hücreli lösemide rastlanır (10, 11, 12, 13).

Pulmoner mikozlar ise immünsuprese hastalarda ölümcül olabilir (5). İmmünsuprese olgularda sık rastlanan *aspergillus* bağı akciğer

komplikasyonları, bronkopulmoner aspergilloz, klasik aspergilloma ve angioinvasiv pulmoner aspergilloma şeklindedir. Bunlardan en gürültülü seyredenini anjiyoinvaziv aspergillomadır. Bu hastalık nekrotizan pnömoni gibi başlar, çevre akciğer dokusuna ve damarlara yayılır sonunda tromboz ve hemorajik infarkt gelişir, genel yayılım gösterir (9, 14). Günümüzde steroidlerin yaygın kullanımı anjiyoinvaziv aspergilloz gelişmesini arttırmıştır. Lösemilerde görülme sıklığı % 20 ye dek ulaşır ve % 67 gibi çok yüksek mortalite oranları bildirilmiştir (9, 15). Kemik iliği transplantasyonu yapılmış olgularda görülme oranı % 4-38 arasında değişken oranlarda bildirilmiş olup, karaciğer ve böbrek transplantasyonu yapılanlarda ise sırasıyla % 4 ve % 2 dolayındadır ve yüksek oranda mortaliteye yol açar (16, 17). Bununla birlikte aspergillus pnömonilerinde % 30 oranda kavitasyon gelişir, hemoptizi ortaya çıkar ve bu nedenlerle cerrahi girişim gerektirir, özellikle transplantlı olgularda antifungal tedavinin başarı şansı azdır (18, 19, 20). Ayrıca hematolojik bir hastalığın varlığı, granülosit oranının % 30 dan daha azalması, kemotrepi ve steroidlerin birlikte uygulanması operatif mortaliteyi arttırmaktadır. İmmunsuprese hastalardaki fungal akciğer enfeksiyonlarının tedavisi, immün sistemi normal olan olgulara göre daha zordur ve başarı şansı daha azdır (5, 14).

İmmün suprese olgularda pulmoner komplikasyonlar geliştiğinde mutlaka hızlı ve özgün bir tanı yöntemi gereklidir. Pulmoner parankimal hastalıkların pek çoğu bronkoalveolar lavaj (BAL), transbronşiyal biyopsi, transtorasik iğne aspirasyonu veya ampirik antibiyoterapiye alınan klinik cevap ile tanınabilir. Akciğer biyopsisi bu yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda uygulanması gereken bir seçenektir (21). İmmunsuprese olgularda gelişen pulmoner komplikasyonlara akciğer biyopsisi ile tanı konulması üzerinde çok çalışılmış bir konudur ve tanıda % 70 değeri vardır (22, 23). Bu amaçla önceleri açık akciğer biyopsisi uygulanırken, son yıllarda video eşliğinde torakoskopik cerrahi (VATS) yöntemi ile akciğer biyopsileri almak giderek yaygınlaşan bir uygulamadır (24, 25, 26, 27).

VATS uygulamasının en önemli avantajı düşük morbidite ve daha az ağrıdır. Ayrıca torakoskopi ile daha iyi görüntü sağlanması ve elde edilen biyopsi materyelinin yeterli olması açık biyopsiye tercih edilme nedenleridir (26, 27, 28, 29, 30, 31). Bununla birlikte hastalar tek akciğer ventilasyonunu tolere edebilmelidirler ve trombosit sayıları ile kanama profilleri normal olmalıdır.

Hastalığın yerleşimi, kavitenin büyüklüğü, hastanın yaşı, trombosit sayısı akciğer biyopsisinin açık yöntemle veya VATS ile alınması konusunda karar verdiren etkenlerdir. Akciğerde diffüz infiltrasyon ve hematolojik hastalıklar söz konusu olduğunda daha çok wedge rezeksiyon yeterli olmaktadır. Bununla birlikte büyük kaviter lezyonlarda daha büyük rezeksiyonlar planlanıyorsa kemoterapotikler kesilerek, steroidler azaltılarak ve hastanın granülositlerinin artması beklenerek hastanın genel durumu düzeldikten sonra uygulanan cerrahi girişimlerde mortalite daha düşüktür (5).

Malignite

İmmunsupresyon hastaları malignite gelişimi için özellikle duyarlı hale getirir, bu hastalar, özellikle akciğerde ortaya çıkan malignitelere duyarlıdır. AIDS'te Kaposi sarkomu sıktır. Kaposi sarkomu genellikle deri veya bronkoskopik bulgularıyla tanınabilse de, parankimal tutulum bazen hastalığın tek ortaya çıkış şeklidir. Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar AIDS'lilerde ve transplant uygulanmış hastalarda akciğer nodülü olarak karşımıza çıkabilir. Transplantasyon sonrası immunsupresyon uygulanan olgularda lenfoma görülme sıklığında doza bağımlı bir artış vardır. Pekçok immunsupresif ajanın kendisi pulmoner hastalık oluşturabilir. Özellikle siklofosamid, busulfan, sitosin, arabinosid, mitomisin C ve bleomisin bu ajanlara örnektir. Parankimal hastalığın diğer nedenleri arasında radyoterapi, graft-versus-host hastalığı, tıkaçıcı venöz hastalıklar ve nonspesifik intersitisyel pnömoni sayılabilir.

Pulmoner parankimal hastalıklarda torakoskopinin öncelikle tanısal değeri vardır. BAL, transbronşiyal biyopsi, transtorasik iğne biyopsisi veya ampirik antibiyoterapi ile tanı konulamadığı zaman uygulanmalıdır. Tercih edilen yöntem endoskopik stapler ile biyopsi alınmasıdır. Alınan doku örneklerinden aerobik, anaerobik, viral, fungal ve asid-fast kültürler, histopatolojik inceleme, *P. carinii* için Giemsa boyaması ve immunfloresan boyama yapılmalıdır (10).

Plevral Effüzyonlar

İmmunsuprese hastalarda gelişen plevral effüzyonlarda, malign plevral effüzyonlarda, torakoskopinin tanı ve tedavide önemli bir yeri vardır. Torasentez ile tanı konulmamış effüzyonlarda veya sitolojinin pozitif olduğu effüzyonlarda torakoskopi ve plevra biyopsisi endikasyonu

vardır (32). Ancak bu olgularda VATS öncesi, bronkoskopi ile tıkaçıcı bir trakeabronşiyal lezyon ekarte edilmelidir. Ayrıca torakoskopi sırasında veya daha sonra plörodez yapılabilir (33).

Parapnömonik effüzyonlar ise sıklıkla loküle ve kalın fibrotik yapıdadır, bu nedenle basit tüp torakostomi yetersiz kalır. Torakoskopi ile bu durumlarda yapışıklıklar açılarak drenaj sağlanırsa, akciğer ekspansasyonu için başka bir engel yoksa hasta hızla iyileşir. Bu girişimlere bağlı mortalite % 1'den daha azdır ve elde edilen biyopsi materyeli tanı için yeterlidir. Genel anesteziyi veya tek akciğer ile solutmayı tolere edemeyecek hastalarda veya düzeltilemeyen koagülopatisi olan hastalarda VATS kontrendikedir (34).

Pnömotoraks

İmmun yetmezlikli olgularda pnömotoraks geliştiğinde hava kaçağı 4-5 günde düzelmezse ve akciğer ekspansiyon olmazsa yapılması gereken çağdaş yaklaşım VATS ile bleb rezeksiyonu, apikal plevrektomi ve plörodezdır (35, 36). Bu alanda bir başka seçenek de Neodymium: yttrium, aliminyum garnet (Nd: YAG) laseri ile bül ablasyonu, plevrektomi ve yapışıklıkların açılması ile hava kaçağı onarımı ve akciğer ekspansiyonunun bir iki gün gibi kısa sürede durdurulmasıdır, girişime bağlı mortalite % 1 dolayındadır. Yine hastanın genel anesteziyi veya tek akciğer ile solutmayı tolere edemeyecek olması veya düzeltilemeyen koagülopatisi VATS için kontrendikasyondur (37, 38, 39).

Sonuç olarak, diğer olgularda olduğu gibi immunsuprese olgularda da, gelişen torasik komplikasyonların tanısında ve tedavisinde VATS uygulamalarının önemli bir yeri vardır. Giderek ilerleyen teknolojik gelişmeye paralel olarak, uygulama alanları artmaktadır. Bu olgularda sayılan endikasyonların varlığında, daha düşük morbiditesi ve mortalitesiyle, VATS ilk seçilecek yöntem olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Braimbridge MV. The history of thoracoscopic surgery. Ann Thorac Surg 1993; 56: 610-4.
2. Oto Ö, Açikel Ü, Çatalyürek H, Günerli A, Maltepe F. Video Görüntüsü Eşliğinde Bilateral Torakal Sempatektomi (İlk Torakoskopik Cerrahi Olgusu). Damar Cerrahisi Dergisi 1993; 3: 141-144

Saray Medikal Yayıncılık

168 Sok Bornova / İZMİR

Tel & Fax (0232)

339 49 69

342 20 52

373 37 00

373 40 71

339 69 49



ISBN 975-7816-85-X

